

HPV感染和TGF- β ： 将科学转化为HPV相关癌症的治疗方法

免责声明

- 团队可能会就未经批准的产品或未经核准使用已批准产品的情况进行商讨；这些情况可反映一个或多个司法管辖区的批准状况
- USF Health和touchIME®建议发表团队确保披露任何未标注或未经批准使用的相关参考
- 在USF Health和touchIME的活动中提及或使用这些产品并不意味着或暗示USF Health和touchIME认可这些未经批准的产品或未经核准的使用
- USF Health和touchIME对错误或遗漏不承担任何责任


对于晚期HPV相关癌症患者，目前尚未满足的需求有哪些？

Judith Michels博士

法国维勒瑞夫镇
古斯塔夫·鲁西癌症研究所
医学肿瘤专家

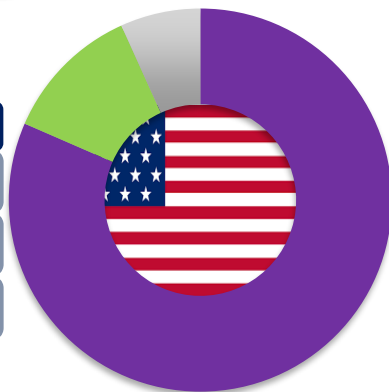
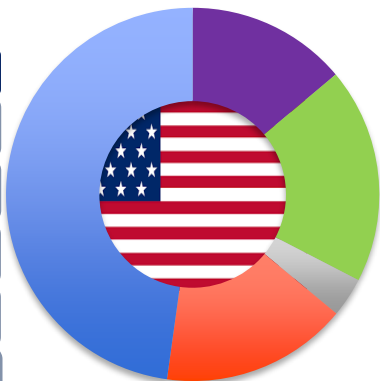


访谈记录 2021年9月3日



HPV相关癌症的发病率如何？
它们根据性别有何不同？

每年新增HPV相关癌症病例数^{1,2}



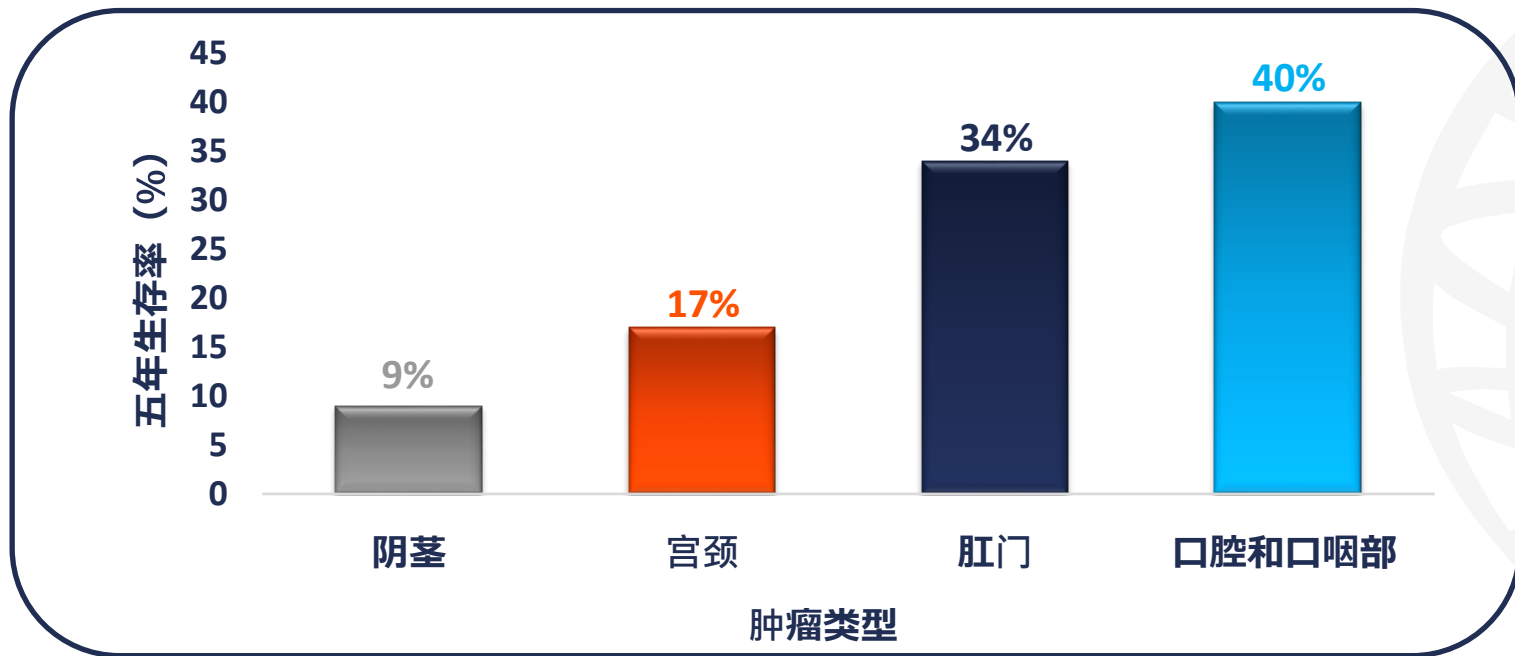
HPV, 人乳头瘤病毒。

1. 美国疾病控制与预防中心。与人乳头瘤病毒有关的癌症（美国，2013年-2017年）。参见网址：www.cdc.gov/cancer/uscs/about/data-briefs/no18-hpv-assoc-cancers-UnitedStates-2013-2017.htm（访问日期：2021年9月15日）；2. de Martel C, et al. *Int J Cancer*. 2017;141:664-70.




晚期HPV相关癌症患者的生存率是多少？

伴远端病变的HPV相关癌症的5年相对生存率¹⁻⁴



HPV, 人乳头瘤病毒。

1. ASCO Cancer.Net. 阴茎癌: 统计数据。参见网址: www.cancer.net/cancer-types/penile-cancer/statistics (访问日期: 2021年9月15日) ;
2. ASCO Cancer.Net. 宫颈癌: 统计数据。参见网址: www.cancer.net/cancer-types/cervical-cancer/statistics (访问日期: 2021年9月15日) ;
3. ASCO Cancer.Net. 肛门癌: 统计数据。参见网址: www.cancer.net/cancer-types/anal-cancer/statistics (访问日期: 2021年9月15日) ;
4. ASCO Cancer.Net. 口腔和口咽癌: 统计数据。参见网址: www.cancer.net/cancer-types/oral-and-oropharyngeal-cancer/statistics (访问日期: 2021年9月15日) 。



晚期HPV相关癌症的主要治疗方案是什么？

关于三种最常见晚期/转移性HPV相关癌症的治疗指导建议


肿瘤类型	ESMO	NCCN
宫颈癌 ^{1,2}	顺铂 + 紫杉醇 + 贝伐单抗 由于不同细胞生长抑制剂的缓解率低且持续缓解时间短，因此没有给出任何治疗建议	组合：卡铂/顺铂 + 紫杉醇 + 贝伐单抗 派姆单抗治疗PD-L1阳性或MSI-H/dMMR肿瘤
肛门癌 ^{3,4}	卡铂 + 紫杉醇 顺铂 + 5-FU、卡铂、阿霉素、紫杉醇、伊立替康 ± 西妥昔单抗或联合用药。尽可能在临床试验中使用PD-L1抑制剂	卡铂 + 紫杉醇 纳武单抗或派姆单抗（如果之前未服用）
头颈部鳞状细胞癌 ^{5,6}	派姆单抗 + 铂基化疗 + 5-FU或派姆单抗单药疗法（CPS ≥ 1）。 铂类 + 5-FU + 西妥昔单抗（如果PD-L1呈阴性） 纳武单抗或派姆单抗（如果之前未服用）	派姆单抗 + 铂基化疗 + 5-FU或派姆单抗单药疗法（如果PD-L1呈阳性）（CPS ≥ 1） 纳武单抗或派姆单抗（如果之前未服用）

首选一线疗法

首选二线疗法

5-FU, 氟尿嘧啶; CPS, 联合阳性分数; dMMR, 错配修复不足; ESMO, 欧洲肿瘤内科医学会; HPV, 人乳头状瘤病毒; MSI-H, 微卫星不稳定性高; NCCN, 美国国家综合癌症网; PD-L1, 程序性死亡配体1。

1. Marth C, et al. *Ann Oncol.* 2017; 28: iv72–iv83; 2. NCCN. Cervical cancer 2020. 参见网址: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (访问日期: 2021年9月15日); 3. Rao S, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:1087–100; 4. NCCN. Anal cancer. 2021. 参见网址: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf (访问日期: 2021年9月15日); 5. Machiels JP, et al. *Ann Oncol.* 2020;31:1462–75; 6. NCCN. Head and neck cancer. 2021. 参见网址: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (访问日期: 2021年9月15日)。



晚期HPV相关癌症可用治疗方案的相关结果如何？

探讨三种最常见HPV相关癌症治疗方法的临床试验结果： 宫颈癌

一线¹

- GOG 240 III期试验
- 顺铂 + 紫杉醇或紫杉醇 + 拓扑替康（两项方案都 ± 贝伐单抗）
- 转移性、持续性或复发性宫颈癌患者
- 添加贝伐单抗后mOS显著延长（16.8个月对比13.3个月；HR, 0.77；95% CI, 0.62-0.95；p=0.0068）

二线^{2,3}

- KEYNOTE-158 II期试验
- 派姆单抗
- PD-L1阳性肿瘤患者
 - mOS为11个月（95% CI, 9.1-14.1个月）
- 既往治疗失败的MSI-H/dMMR晚期非结直肠癌患者
 - mOS为23.5个月（95% CI, 未达到13.5个月）

探讨三种最常见HPV相关癌症治疗方法的临床试验结果： 肛门癌

一线¹

- II期试验
- 卡铂 + 紫杉醇 vs 顺铂 + 5-FU
- 局部复发不宜手术或转移性疾病患者
- 顺铂/5-FU对比卡铂/紫杉醇的mOS分别为12.3个月和20个月（HR, 2.00; 95% CI, 1.15–3.47; P=0.014）

二线

- 纳武单抗：单组II期试验²
- 既往接受过晚期疾病治疗的难治性肛管转移性鳞状细胞癌患者
- 根据RECIST，缓解率为24%（95% CI, 15–33）

- 派姆单抗：KEYNOTE-028 Ib期试验³
- PD-L1呈阳性的复发性肛管癌患者（≥1%）
- 17%总缓解率（95% CI, 5–37）

5-FU, 氟尿嘧啶; CI, 置信区间; dmr, 错配修复不足; HPV, 人乳头瘤病毒; HR, 危害比; mOS, 中位总体生存期; PD-L1, 程序性死亡配体1; RECIST, 实体肿瘤疗效评价标准。

1. Rao S, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:2510–8; 2. Morris VK, et al. *Lancet Oncol.* 2017;18:446–53; 3. Ott PA, et al. *Ann Oncol.* 2017;28:1036–41。


探讨三种最常见HPV相关癌症治疗方法的临床试验结果： 头颈癌

一线¹

- 派姆单抗 vs 派姆单抗 + 化疗 vs 西妥昔单抗 + 化疗：KEYNOTE-048 III期试验
- 未经治疗的局部不可治愈复发性或转移性HNSCC
- 在PD-L1高表达 (HR, 0.60; 95% CI, 0.45-0.82; p=0.0004) 和低表达 (HR, 0.65; 95% CI, 0.53-0.80; p<0.0001) 患者群中，派姆单抗+化疗对比西妥昔单抗+化疗而言能够显著改善OS

二线

- 纳武单抗 vs 标准单药治疗：III期试验²
- 铂基化疗后病情发生恶化的复发性HNSCC
- 纳武单抗对比标准治疗的mOS分别为7.5个月 (95% CI, 5.5-9.1) 和5.1个月 (95% CI, 4.0-6.0) (HR, 0.70; 97.73% CI, 0.51-0.96; p=0.01)
- 派姆单抗 vs 标准护理疗法：III期试验-KEYNOTE-040试验³
- 铂基化疗期间或之后病情发生恶化的复发性/转移性HNSCC
- 派姆单抗对比标准疗法的mOS分别为8.4个月 (95% CI, 6.4-9.4) 和6.9个月 (95% CI, 5.9-8.0) (HR, 0.80; 95% CI, 0.65-0.98; P=0.0161)



未来我们如何改善HPV相关 癌症患者的预后？

按国别分布的HPV疫苗覆盖率

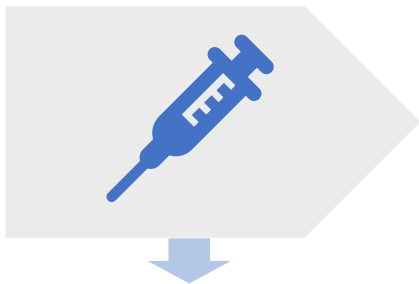
国别	女性	男性
比利时	90% (弗拉芒社区)	
英国	84% (三剂; 2017-2018年)	
澳大利亚	80%	76%
奥地利	60-65%	
美国	43%	31%
德国	43% (2017年)	
丹麦	36% (两剂; 2017年)	
法国	28%	

HPV, 人乳头瘤病毒。

国家癌症研究所。参见网址: www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Le-point-sur/10-arguments-sur-la-vaccination-contre-les-HPV
(访问日期: 2021年9月15日)。

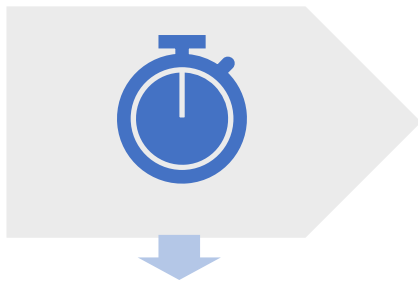
改进疗效的未来方向

增加接种预防性疫苗的人数¹



高HPV疫苗覆盖率对减少HPV感染、肛门生殖器疣和侵袭前宫颈病变具有重大影响

改进早期诊断方法²



改进免疫诊断方法以检测肿瘤或原位细胞中抗原，或检测血清或外分泌样本中抗体

对新疗法进行持续临床研究³



- 治疗性疫苗
- 免疫肿瘤学
- T-细胞疗法
- 抗-TGF- β 药物
- 组合方法

更有效地治疗晚期转移性癌症⁴



发生远端转移的宫颈癌患者（无论是首发还是复发）都很难治愈

HPV, 人乳头瘤病毒; TGF- β , 转化生长因子- β 。

1. Garland SM, et al. *Clin Infect Dis*. 2016;63:519-27; 2. Dong Z, et al. *Front Immunol*. 2021;11:586796; 3. Fakhr E, et al. *Immunology*. 2021;163:33-45;

4. NCCN. Cervical cancer. 2020. 参见网址: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (访问日期: 2021年9月15日)。

在HPV相关癌症中，HPV和TGF- β 之间的联系是什么？

Andrew Sikora博士

美国德克萨斯州休斯顿

MD安德森癌症中心
头颈外科教授、头颈外科研究部主任

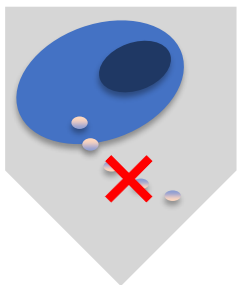


访谈记录 2021年9月9日

HPV形成持续感染的免疫逃避策略是什么？

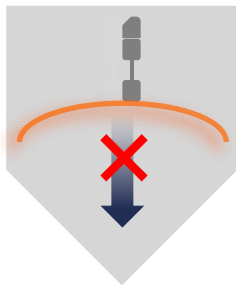
为HPV癌蛋白所利用的内在免疫逃避机制

抑制先天免疫感应和细胞因子产生



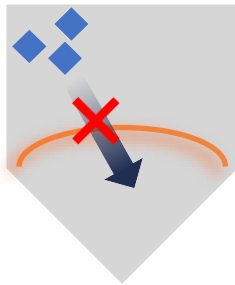
- 抑制TLR9和CXCL14转录
- 下调cGAS-STING细胞溶质DNA传感系统
- 降解Pro-IL-1b

抑制由PRR诱导的信号转导和I型IFN信号



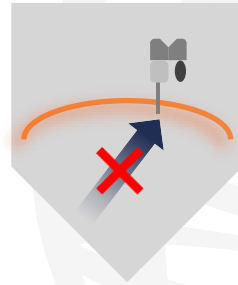
- 抑制TRAF3激活
- 防止细胞核内IRF转录活性
- 减少STAT1和STAT2磷酸化

抑制NF-κB信号通路




- 防止NF-κB核移位
- 下调NF-κB信号通路

抑制MHC I和CD1d的抗原呈递



- 阻断MHC I和CD1d蛋白转运到细胞表面
- MHC I、LMP2和TAP1基因抑制

CD1d, 分化簇1d; cGAS-STING, 环GMP-AMP合成酶-干扰素基因刺激因子; CXCL14, C-X-C基序趋化因子配体14; HPV, 人乳头瘤病毒; IFN, 干扰素; IL, 白介素; IRF, 干扰素调节转录因子; LMP2, 潜伏膜蛋白2; MHC, 主要组织相容性复合体; NF-κB, 活化B细胞的核因子-κ轻链增强子; PRR, 病原体识别受体; STAT, 信号转导和转录激活因子; TAP1, 抗原处理相关转运蛋白1; TLR9, Toll样受体9; TRAF3, 肿瘤坏死因子受体相关因子3。Zhou C, et al. *Front Oncol.* 2019;9:682.

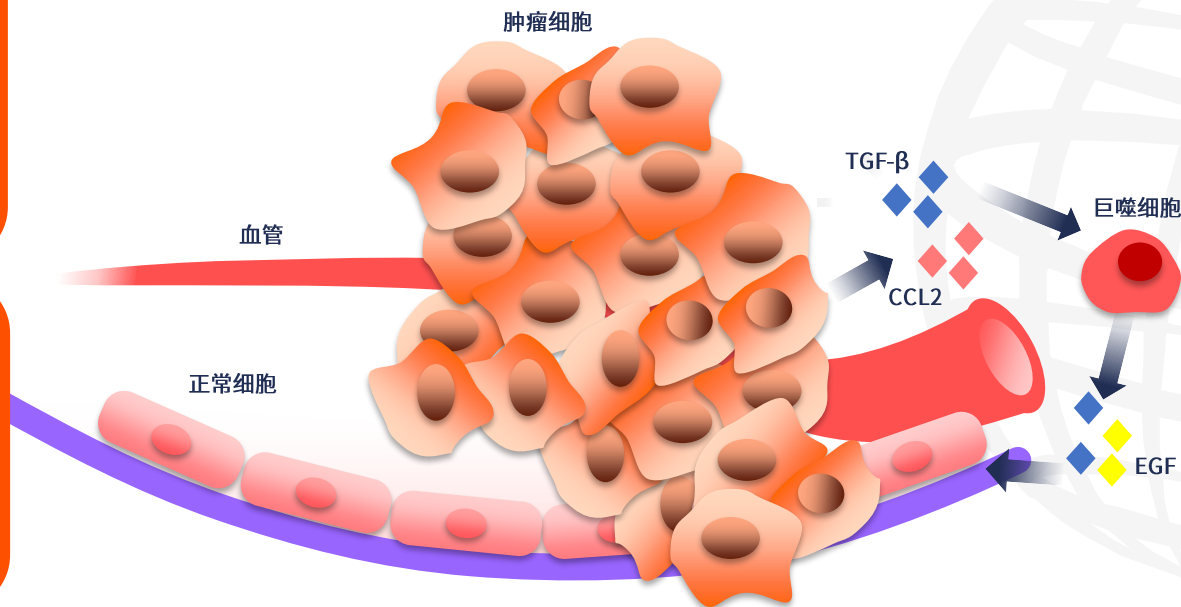


对于HPV阳性肿瘤，肿瘤微环境的主要特征是什么？

HPV相关癌症的肿瘤微环境非常复杂

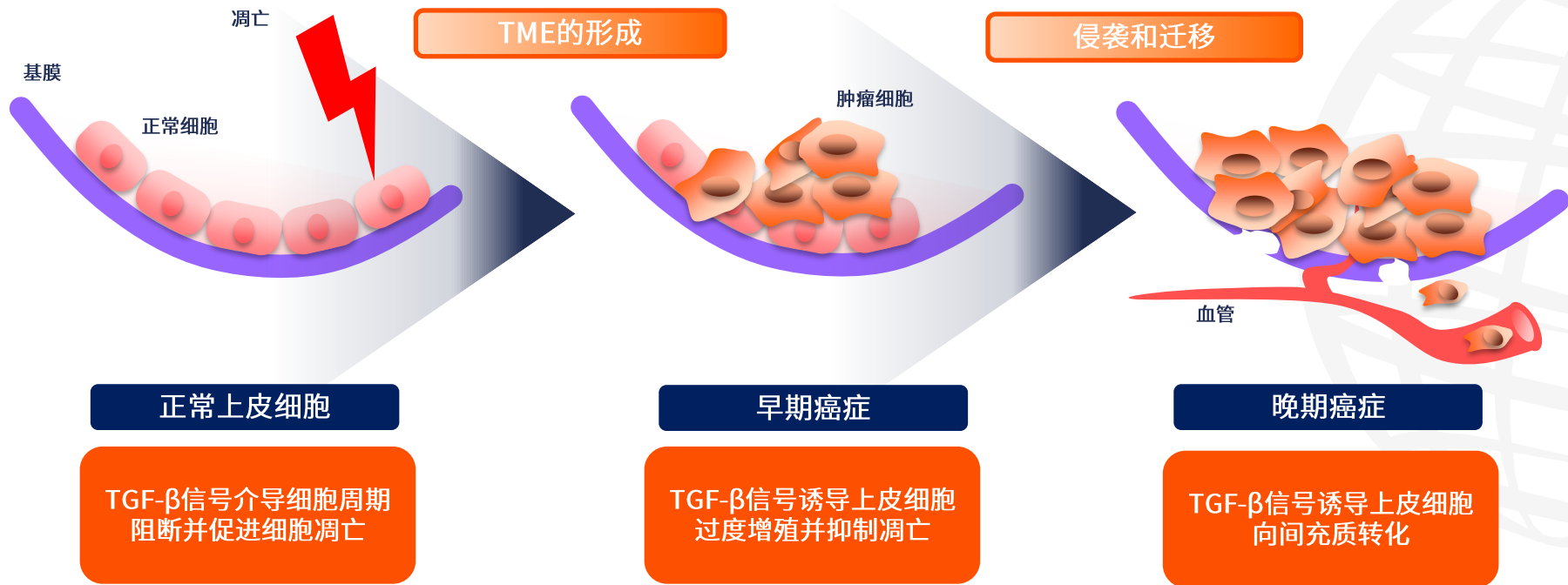
HPV阳性TME包括高水平的细胞因子、趋化因子和生长因子，包括IL-10、CCL2、IL-6、TGF- β 、TNF- α 和EGF

TME通过提供中间代谢物、细胞因子/趋化因子和生长因子，促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移，从而支持肿瘤进展



TGF- β 在肿瘤微环境中的双重作用是什么？

TGF- β 信号通路在HPV相关癌症发病机制中的作用



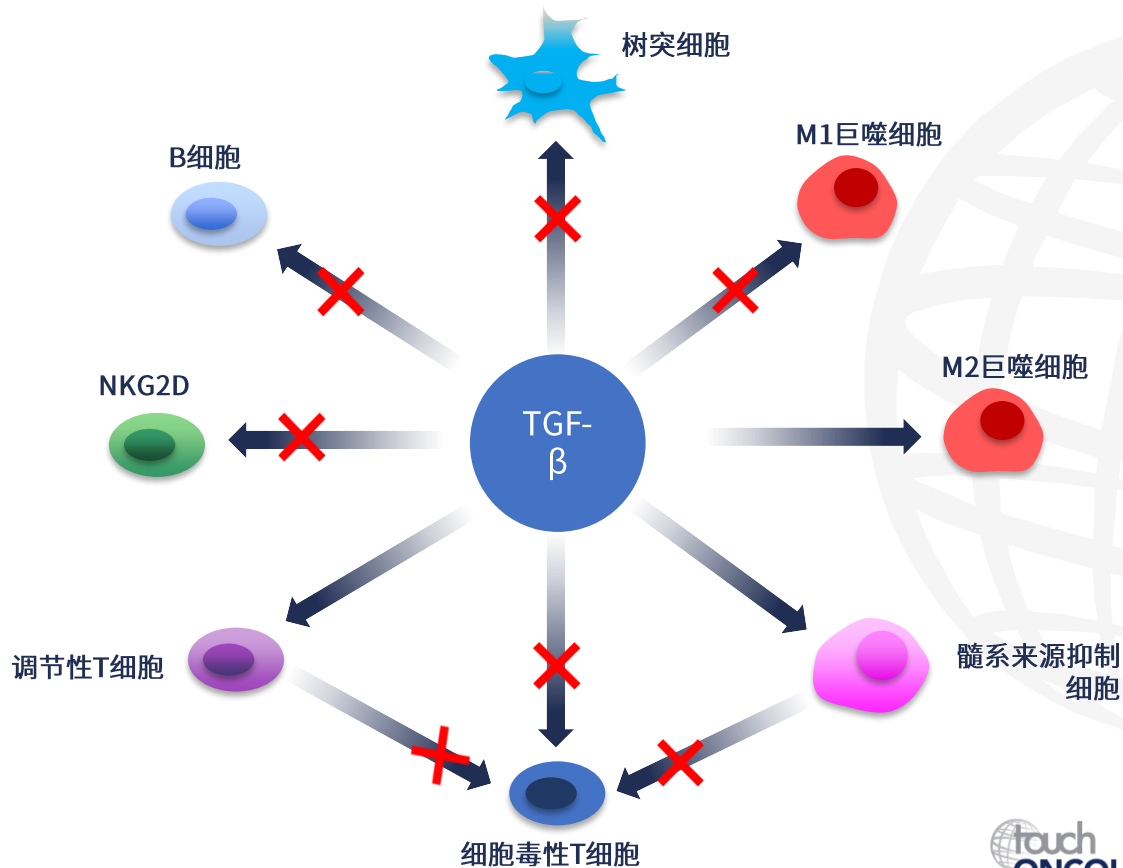


TGF- β 对HPV相关癌症中的 免疫细胞有什么影响？

TGF- β 免疫系统细胞调节作用

影响：

- 免疫监视
- 先天免疫系统
- 适应性免疫系统



TGF- β 表达如何影响SCCHN 患者的预后?

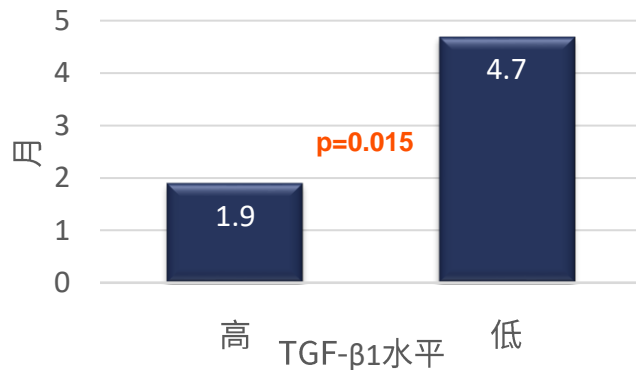
SCCHN患者预后与TGF- β 之间的关系

针对接受西妥昔单抗治疗的复发性和/
或转移性SCCHN患者的II期试验

A组：第一天静脉注射400 mg/m²西
妥昔单抗，然后每周静脉注射
250 mg/m²

B组：相同剂量/时间 + 每天两次口服
400 mg索拉非尼

按血浆TGF- β 1水平分列的中位无进展
生存期




针对HPV和TGF- β 的哪些治疗方法正在被研究用于HPV相关癌症？

Krishnansu Tewari博士

美国加州尔湾
加州大学
妇科肿瘤系
教授兼系主任



访谈记录 2021年9月7日



免疫肿瘤疗法如何有助于HPV相关 癌症的治疗？

免疫疗法在HPV相关癌症中的作用

当前NCCN指南

- 宫颈癌¹
 - 二线派姆单抗治疗PD-L1阳性或MSI-H/dMMR肿瘤
- 肛门癌²
 - 二线纳武单抗或派姆单抗（如果之前未服用）
- 头颈部鳞状细胞癌³
 - 一线派姆单抗 + 铂基化疗 + 5-FU或派姆单抗单药疗法（如果PD-L1呈阳性）（CPS \geq 1）
 - 二线纳武单抗或派姆单抗（如果之前未服用）

免疫疗法总体缓解率有限，对识别预测性生物标志物和替代治疗方案的兴趣增加⁴

5-FU，氟尿嘧啶；CPS，联合阳性分数；dMMR，错配修复不足；HPV，人乳头瘤病毒；MSI-H，微卫星不稳定性高；NCCN，美国国家综合癌症网；PD-L1，程序性死亡配体1。

1. NCCN. Cervical cancer. 2020. 参见网址：www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf（访问日期：2021年9月15日）；

2. NCCN. Anal cancer. 2021. 参见网址：www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf（访问日期：2021年9月15日）；

3. NCCN. Head and neck cancer. 2021. 参见网址：www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf（访问日期：2021年9月15日）；

4. Wang HC, et al. *Int J Mol Sci.* 2020;21:7621。

宫颈癌免疫疗法：未来方向

• 西米单抗¹

- 接受一线铂基化疗 ± 贝伐单抗后患者病情发生进展后，西米单抗对比单药化疗的III期试验
- 鳞状细胞组织学患者使用西米单抗后中位OS为11.1个月，而进行化疗后中位OS为8.8个月 (HR, 0.73; p=0.003)

• 巴替利单抗²

- 采用巴替利单抗治疗既往接受过治疗的复发性/转移性宫颈癌患者的II期临床试验
- ORR为15% (95% CI, 10.0–21.8%)
- 单独施用巴替利单抗和巴替利单抗联合泽弗利单抗，治疗既往接受铂基化疗后病情发生进展的复发性/转移性宫颈癌患者的II期临床试验 (目前正在进行中) (NCT03495882)

• 派姆单抗 (一线)

- 采用派姆单抗 + 化疗 (紫杉醇 + 顺铂或紫杉醇 + 卡铂) (加或不加贝伐单抗) 作为一线疗法治疗顽固性、复发性或转移性宫颈癌的III期试验³
- 中期分析报告显示，派姆单抗 + 铂基化疗 ± 贝伐单抗与相同铂基化疗方案 (加或不加贝伐单抗) (不论PD-L1状态如何) 相比，OS和PFS在统计学上有了显著改善⁴

CI, 置信区间; HPV, 人乳头瘤病毒; HR, 危害比; ORR, 总体缓解率; OS, 总体生存期; PD-L1, 程序性死亡配体1; PFS, 无进展生存期。

1. Tewari KS, et al. ESMO Congress 2021. 摘要VP4-2021. 发表于2021年5月12日; 2. O'Malley DM, et al. *Gynecol Oncol.* 2021:S0090-8258(21)01316-0;

3. Fujiwara K, et al. *Ann Oncol.* 20 19;30:IX89–90; 4. Merck. 新闻稿. 2021年6月22日。参见网址: <https://bit.ly/3BMwsMG> (访问日期: 2021年9月15日)。

目前有哪些数据支持TGF- β 靶向治疗HPV相关癌症？

针对TGF- β 治疗HPV相关癌症的试验

宫颈癌

- 针对使用初始免疫检查点抑制剂，并经bintrafusp alfa单药治疗的复发性或转移性宫颈癌患者的I期和II期研究¹
 - 在分析时，39名患者接受了bintrafusp-alfa治疗，中位持续时间为2.8个月（范围：0.5-19.3）
 - 在既往至少接受过一线含铂双药治疗的患者中，ORR为26.5%，DCR为32.4%
 - 8名（20.5%）患者发生了 \geq 3级TRAE（贫血、结肠炎、胃轻瘫、上消化道出血、角化棘皮瘤、非感染性膀胱炎、血尿、肺炎、黄斑皮疹[每次n=1]）

多种肿瘤类型

- 针对晚期、预治疗、初始检查点抑制剂HPV相关癌症（宫颈癌、肛门癌、阴道癌、直肠癌和头颈部SCC）患者开展的I期和II期试验²
 - 在初始检查点抑制剂的全分析患者群体中，ORR为30.5%（95% CI, 19.2–43.9%）
 - 27.1%的患者报告了3/4级不良事件


头颈癌

- 针对接受过预治疗的食管SCC患者开展的I期试验³
 - ORR为10.0%（95% CI, 2.1–26.5）
 - 23.3%的患者报告了3/4级不良事件
- 针对既往接受过治疗的头颈部SCC患者开展的I期试验⁴
 - ORR为13%（95% CI, 4–29%）
 - 11名（34%）患者报告了3级TRAE，但没有4级TRAE

CI, 置信区间; DCR, 疾病控制率; HPV, 人乳头瘤病毒; ORR, 总体缓解率; SCC, 鳞状细胞癌; TGF- β , 转化生长因子 β ; TRAE, 治疗相关不良事件。

1. Strauss J, et al. 2021年美国临床肿瘤学会年会。摘要5509; 2. Strauss J, et al. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e001395;

3. Lin CC, et al. *Target Oncol*. 2021;16:447–59; 4. Cho BC, et al. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e000664。



目前关于治疗性疫苗单独治疗或与其他免疫治疗剂联合治疗HPV相关癌症的研究有哪些？


治疗性疫苗联合检查点抑制剂

NCT # ¹	阶段	组合	肿瘤类型	状态
NCT04287868 ²	II	PDS0101 + bintrafusp alfa和NHS-IL12	局部晚期或转移性HPV相关恶性肿瘤	完成时间：2022年1月
NCT03439085 ²	II	MEDI0457 + 杜鲁伐单抗	治疗HPV16和/或HPV18呈阳性的宫颈癌、肛门癌、阴茎癌、外阴癌或阴道癌	完成时间：2021年12月
NCT02426892 ²	II	ISA101 + 纳武单抗	无法治愈的HPV16阳性实体肿瘤，包括OPSCC、宫颈癌、外阴癌、阴道癌、肛门癌和阴茎癌	已完成
NCT03946358 ²	II	UCPVax + 阿特朱单抗	局部晚期或转移性HPV阳性癌、肛门癌、头颈癌、宫颈癌和外阴癌	完成时间：2022年9月
NCT04260126 ²	II	PDS0101 + 派姆单抗	复发性、转移性或顽固性HNSCC；确认HPV16感染；确认肿瘤PD-L1表达	完成时间：2024年3月
NTC03669718 ²	II	ISA101b + 西米单抗	HPV16阳性OPSCC	完成时间：2022年11月
NCT04369937 ²	II	ISA101b + 派姆单抗 + 放射 + 顺铂	HPV相关HNSCC	完成时间：2022年6月
NCT04432597 ³	I/II	PRGN-2009 ± bintrafusp alfa	HPV阳性外阴癌、阴道癌、阴茎癌、直肠癌、肛门癌、口咽癌和宫颈癌	完成时间：2023年10月

HNSCC, 头颈部鳞状细胞癌; HPV, 人乳头瘤病毒; OPSCC, 口咽鳞状细胞癌; PD-L1, 程序性死亡配体1。

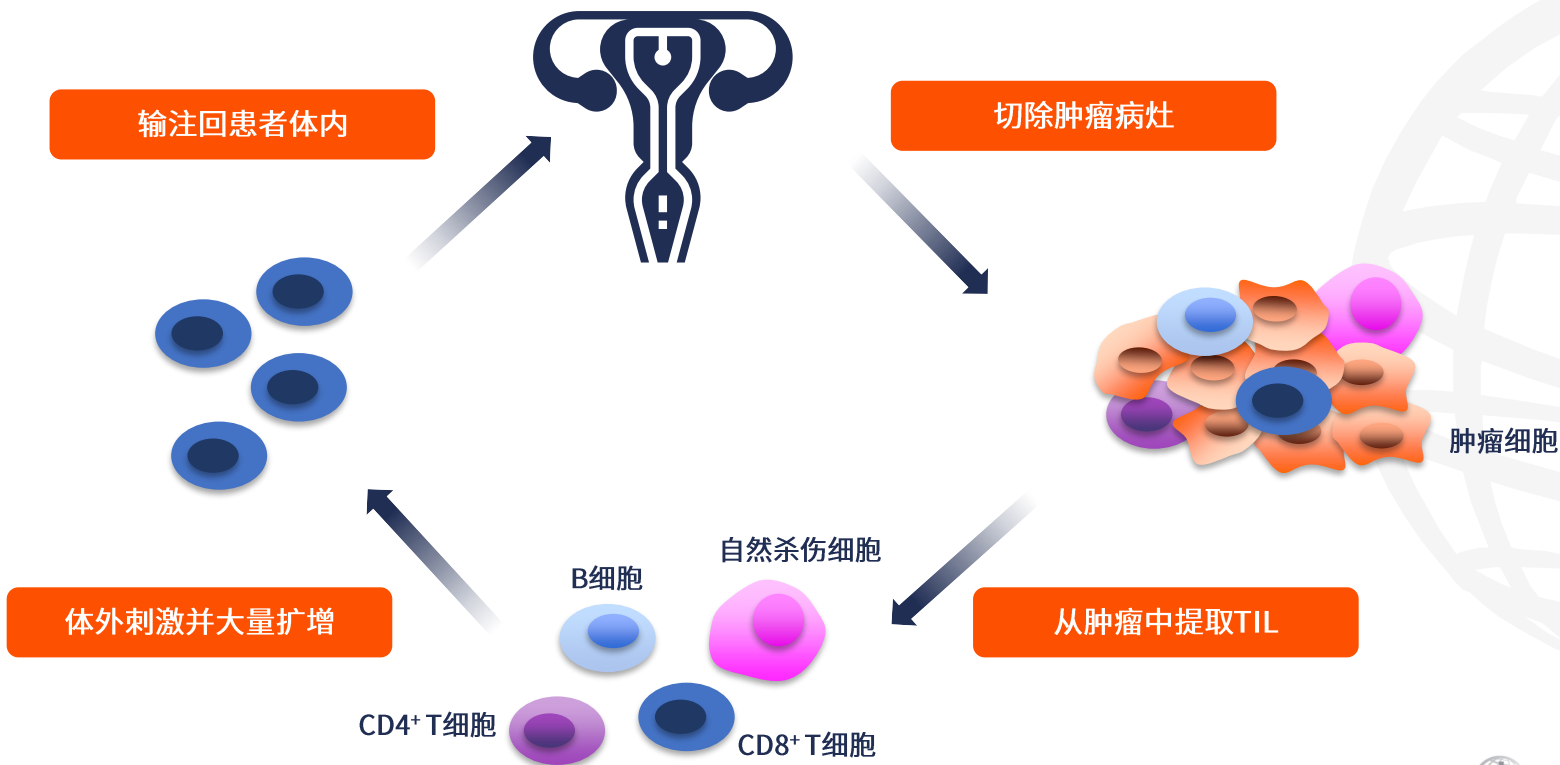
1. ClinicalTrials.gov. 参见网址: <https://clinicaltrials.gov/> (访问日期: 2021年9月15日); 2. Rumfield CS, et al. *J Clin Cell Immunol.* 2021;12:608;

3. Floudas CS, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39:TPS6092.



针对HPV肿瘤抗原的T细胞疗法在治疗HPV诱导癌症中能够发挥什么潜在作用？

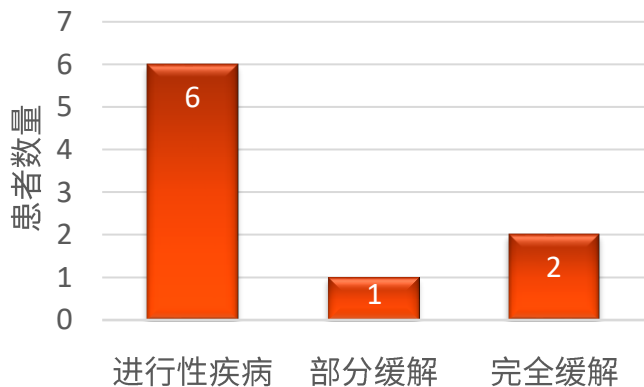
TIL疗法的治疗原理



TIL疗法对治疗HPV相关癌症的作用

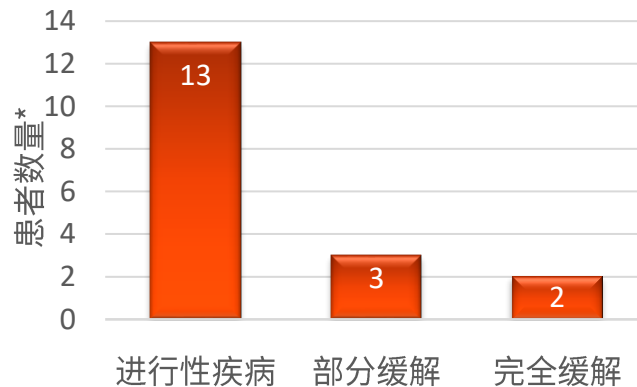
针对9名既往治疗后转移性，局部晚期难治性或复发性宫颈癌患者的试验¹

在可能的情况下，患者曾接受单次输注肿瘤浸润性T细胞，以检测PV E6和E7的反应性



针对29名转移性HPV相关癌症患者的II期试验；宫颈癌和非宫颈癌患者队列²


TIL输注之前先采用淋巴细胞清除调理方案，然后采用全身高剂量阿地白介素



*宫颈癌队列。

HPV, 人乳头瘤病毒; TIL, 肿瘤浸润淋巴细胞。

1. Stevanović S, et al. *J Clin Oncol.* 2015;33:1543–50; 2. Stevanović S, et al. *Clin Cancer Res.* 2019;25:1486–93.



治疗HPV相关癌症的联合疗法未来前景如何？