

Immunmodulation als innovative Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Aktuelle Entwicklungen

Hintergrund

Die Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs (PKH) bauen schon im frühen Stadium eine ausgeprägte immunsuppressive Aktivität auf, welche dem Selbstschutz dient und ein weiteres, ungehindertes Wachstum ermöglicht [23]. Die „Tumor-escape-Mechanismen“ sind vielfältig und beinhalten u. a. die

- Bildung immunsuppressiver Faktoren im Tumormikromilieu,
- Aktivierung und Expansion inhibitorisch wirksamer Immunzellen,
- Expression nur schwach immunogener tumorassoziierter Antigene (TAA) sowie
- Vermeidung einer adäquaten immunologischen Kostimulation (Abb. 1).

Wie in Abb. 1 dargestellt, erfolgt die Aktivierung spezifischer T-Zellen entweder durch antigenpräsentierende Zellen (APZ) über Major-Histocompatibility-Complex(MHC)-II- oder durch Tumorzellen selbst über MHC-I-Moleküle. Notwendig sind außerdem ein kostimulatorisches Signal, z. B. über CD28, und ein aktivierendes Zytokinmilieu. Über verschiedene Checkpoint-Moleküle, wie CTLA-4, PD-1, OX40 und CD27 kann die T-Zell-Aktivierung reguliert werden.

Auf der anderen Seite weisen PKH-Zellen eine Fülle an somatischen Mutationen bei gleichzeitig geringer Treiber-mutationsfrequenz (Ausnahme: TP53) auf und zeigen bestimmte Cluster-muster, die sich prinzipiell für eine Immuntherapie eignen [1, 5, 11, 34]. Die in der klinischen Routine angewendete Immuntherapie beschränkt sich beim PKH

aktuell auf die Gabe von Antikörpern in der Palliativsituation und wird nur vereinzelt, kombiniert mit einer Strahlentherapie, in kurativer Intention eingesetzt [10]. Eine Ausweitung auf weitere Behandlungsszenarien, wie z. B. in der Adjuvant oder Neoadjuvant, wäre erstrebenswert, um die weiterhin schlechte Überlebensrate der Patienten mit fortgeschrittenem PKH zu verbessern.

Je nach Ansatzpunkt können 4 Prinzipien einer immuntherapeutischen Intervention unterschieden werden: *aktiv* oder *passiv* und *spezifisch* oder *unspezifisch* (Abb. 2). Je nach ihrer Spezifität für die tumorassozierten Antigene werden sie in verschiedene Klassen eingeteilt. Die *aktive* Immuntherapie induziert eine Immunantwort im Tumorwirt, welche potenziell langfristig wirksam ist. Die *passive* Immunisierung beruht auf dem Transfer geeigneter Immunzellen oder von Antikörpern mit im weitesten Sinne antiproliferativer Wirkung. Beide Behandlungsarten können *spezifisch* für tumorassozierte Antigene (TAA) durchgeführt werden. Hierzu zählen die TAA-spezifische Tumorstimmung und die Gabe von monoklonalen Antikörpern. Die *unspezifische* Immuntherapie führt zu einer generellen Aktivierung des durch den Tumor supprimierten Immunsystems. Dies kann durch eine entsprechende Zytokintherapie oder durch unspezifische Immunmodulatoren, wie z. B. intratumoral injizierte onkolytische Viren erreicht werden. Die experimentellen Verfahren der Virustherapie beim PKH sind durch Malhotra et al. aktuell zusammengefasst worden [17]. Die weiteren immuntherapeutischen Ansätze werden im Folgenden detailliert beschrieben, wobei ein be-

sonderer Fokus auf die aktuell laufenden klinischen Studien bei PKH-Patienten gelegt wird (Tab. 1).

Zytokine

An unspezifischer Immunstimulation wurde beim PKH in der Vergangenheit v. a. die Wirkung der Interferone IFN- α und IFN- γ sowie Interleukin(IL)-2 und IL-12 untersucht [23]. Die therapeutischen Erfolge waren hierbei allerdings eher überschaubar. Ein möglicher additiver Effekt könnte sich aus der Kombination von s.c. injiziertem IL-12 und dem Inhibitor des epithelialen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) Cetuximab ergeben (S1). Eine interessante Alternative bieten Zytokinmischungen, welche aus in vitro stimulierten, allo-genen Lymphozyten gewonnen werden. Die Produkte IRX[®] und Multikine[®] unterscheiden sich nicht wesentlich und wurden schon in multiplen klinischen Studien getestet [8, 30]. Über die peritumorale Injektion der Zytokine soll die Rekrutierung von intratumoralen Immunzellen gesteigert werden. Aktuelle Phase-III-Studien mit großen Teilnehmerzahlen sind jeweils in Planung oder eröffnet (S2). Weiterhin untersuchen 2 parallele Phase-I-Studien den Einfluss von s.c. injiziertem rekombinantem IL-15 in soliden Tumoren (S3, S4).

Antikörper

Antikörper werden als Reaktion auf eine entsprechende Antigenexposition von Plasmazellen produziert und vermitteln die spezifische humorale Antwort des humanen Immunsystems, welche haupt-

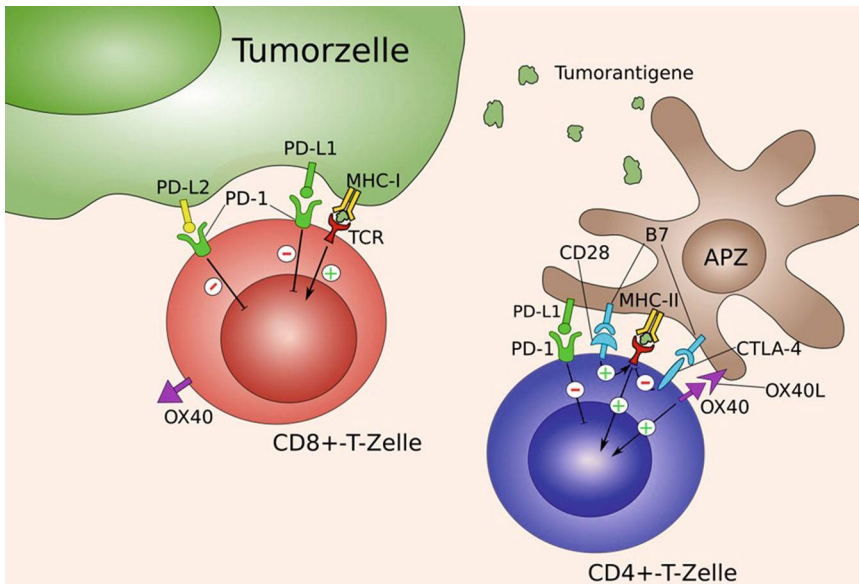


Abb. 1 Aktivierung spezifischer T-Zellen durch antigenpräsentierende Zellen (APZ) über Major-Histocompatibility-Complex-II (MHC-II)- oder durch Tumorzellen selbst über Major-Histocompatibility-Complex-I (MHC-I)-Moleküle. Kostimulatorisches Signal: CD28; Checkpointmoleküle: CTLA-4 „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4“, PD-1 Programmed-Cell-Death-1-Rezeptor, OX40 und CD27. Erläuterung s. Text. (Aus [14], Copyright: Die Autoren)

- Komplementaktivierung, NK (natürliche Killer)-Zell-vermittelte Zytotoxizität,
- Aktivierung von Apoptosesignalen und v. a. die
- Inaktivierung von Wachstums- und Neoangiogenese-Signalen [23].

Die rasch wachsende Gruppe der Checkpointinhibitoren hat erst in den letzten 2 Jahren Zugang zu den klinischen Studien der PKH-Therapie erhalten. Ebenfalls ist durch die Kopplung von Antikörpern und therapeutischen Komponenten ein Immuntargeting möglich, wobei allerdings auch unkontrollierbare Nebenwirkungen beobachtet worden sind [7].

» Der EGF-Rezeptor ist für die antitumorale Therapie ein geeignetes Ziel

Der EGF-Rezeptor ist für die antitumorale Therapie ein geeignetes Ziel, da er beim PKH regelmäßig überexprimiert wird und seine Aktivierung zu Zellproliferation, Invasion und Angiogenese im Tumor führt. Die Zulassung und Empfehlung des EGFR-Antikörpers *Cetuximab* für die palliative Therapie hat daher 2010 große Hoffnung auf die Verbesserung der Patientenversorgung hervorgerufen. Diese wurde seitdem allerdings nur teilweise erfüllt, da lediglich ein geringer Anteil (15–20 %) der palliativen Patienten auf Cetuximab anspricht, der dann oft mit einem charakteristischen Hautausschlag reagiert (Abb. 3). Diese akneiformen Pusteln sind das Anzeichen einer immunologischen Reaktion und korrelieren bei den Patienten mit einem guten Therapieansprechen [3].

Bemerkenswert ist aber auch, dass nach Cetuximab-Resistenz ein Wechsel der Therapie auf den Tyrosinkinaseinhibitor Afatinib mit einem positiven Ansprechen verbunden ist [26]. Stellvertretend für die große Zahl der aktuellen klinischen Studien mit Cetuximab wird eine randomisierte Phase-IV-Studie aufgelistet, welche Cetuximab mit einer Mitomycin-C/5-FU-Therapie vergleicht (S5). Ein innovativer Ansatz wird durch Boockvar et al. verwirklicht, bei dem Cetuximab hochselektiv i.a. injiziert wird,

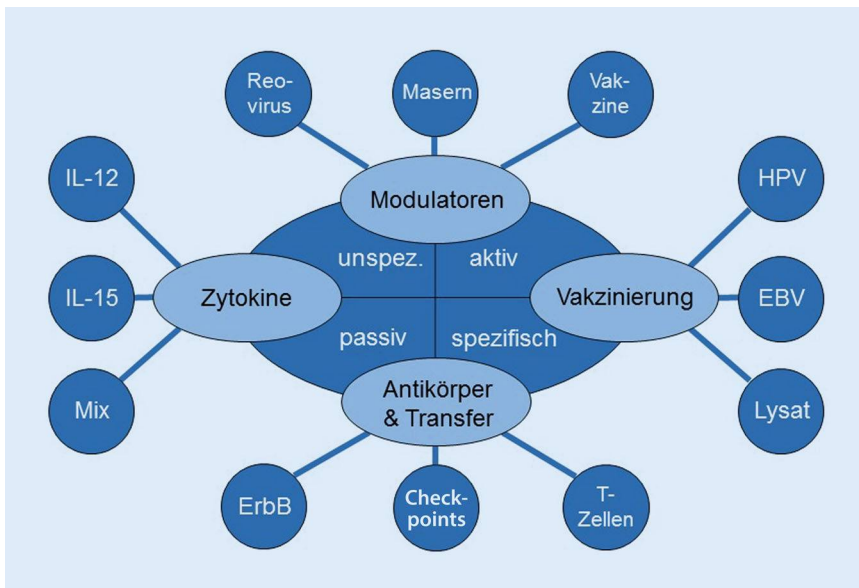


Abb. 2 Einteilung der immuntherapeutischen Ansätze. *Reovirus* „respiratory enteric orphan virus“, *HPV* humanes Papillomvirus, *EBV* Epstein-Barr-Virus. Erläuterung s. Text

sächlich gegen extrazelluläre Antigene gerichtet ist. In den letzten 5 Jahren hat die Anzahl der antikörperbasierten klinischen Studien bei PKH-Patienten exponentiell zugenommen. Hauptsächlich verantwortlich sind hierfür v. a. die Weiterentwicklung der industriellen Produktionsmethoden, die vergleichsweise kostengünstige Herstellung und die z. T.

beachtlichen klinischen Erfolge einiger Antikörper bei verwandten Tumorerkrankungen. Für die Tumorthherapie werden Antikörper synthetisiert, welche spezifische Oberflächenmarker auf den Tumorzellen erkennen und an diese mit hoher Affinität binden. Die potenziellen Effekte der Antikörper beinhalten die

um die intratumorale Antikörperdosis zu erhöhen (S6).

Neben Cetuximab kommen aktuell weitere EGFR-Antikörper in klinischen Studien zum Einsatz. Der humanisierte EGFR-Antikörper *Panitumumab* (IgG2) hat in der randomisierten SPECTRUM-Studie (n = 657) eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, aber nicht des Gesamtüberlebens gezeigt [33]. Die Ergebnisse einer weiteren Studie, in der Panitumumab mit Cisplatin und Radiotherapie kombiniert wird, werden aktuell evaluiert (S7). Der humanisierte EGFR-Antikörper *Nimotuzumab* (IgG1) wurde in Kuba entwickelt und wird aktuell in zwei aufgelisteten klinischen Studien entweder als postoperative, adjuvante Therapie beim PKH (S8) oder in einer Phase-IV-Studie beim Nasopharynxkarzinom (S9) mit sehr hohen Teilnehmerzahlen von 710 bzw. 2000 Patienten getestet.

Weitere Antikörper blockieren die strukturell verwandten Rezeptoren der ErbB-Familie (HER1-4). So hat die Therapie mit dem HER3-Antikörper LJM716 bei palliativen Patienten mit soliden Tumoren (n = 54) einen progressionsfreien Verlauf von bis zu 40 Wochen bei 31 % des Kollektivs gezeigt [19]. *Patritumab* ist ebenfalls selektiv gegen HER3 gerichtet und durchläuft aktuell eine Phase-I-Studie bei PKH-Patienten (S10). In der einarmigen Studie wird der HER3-Antikörper mit Cisplatin und Cetuximab kombiniert. Der Antikörper MEHD7945A inhibiert durch seine duale Bindungskapazität EGFR und HER3, woraus sich eine potenzielle Wirkungssteigerung ableiten lässt. Die vorläufigen Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie haben bei PKH-Patienten allerdings keinen klinischen Vorteil gegenüber Cetuximab gezeigt [6]. Die Ergebnisse einer weiteren Phase-I-Studie mit MEHD7945A in Kombination mit Standardchemotherapeutika werden aktuell evaluiert (S11).

Das Oberflächenmolekül *cMet*, oder auch „hepatocyte growth factor receptor“ (HGFR), hat eine ähnliche Bedeutung für das Tumorstadium wie EGFR. Der Rezeptor *cMet*, der physiologisch nur auf Stamm- und Progenitorzellen exprimiert wird, induziert bei Aktivierung

Zellwachstum, Angiogenese und Chemotaxis. Hochspezifische *cMet*-Inhibitoren werden aktuell für PKH-Patienten in Kombination mit Cetuximab entweder einarmig in einer Phase-I- (S12) oder randomisiert in einer Phase-II-Studie (S13) getestet und evaluiert. Der einzige bekannte Ligand für *cMet* ist der „hepatocyte growth factor“ (*HGF*), weshalb die *HGF-cMet*-Achse auch über eine direkte *HGF*-Inhibition erreicht werden kann. Der *HGF*-Antikörper Ficlatusumab wurde bisher im nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom getestet, und die entsprechende Phase-I-Studie für PKH-Patienten steht vor der Eröffnung (S14).

Therapeutische Antikörper gegen die *Toll-like-Rezeptoren* (TLR) werden ebenfalls in klinischen Studien evaluiert. Zu beachten ist, dass es sich hierbei um immunmodulatorische Oligonukleotide mit agonistischer Wirkung handelt. So zeigte der TLR-9-Agonist EMD1201081 in einer Phase-II-Studie für PKH-Patienten eine gute Verträglichkeit, aber keinen therapeutischen Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Cetuximab [21]. Eine weitere Studie mit demselben TLR-9 Agonisten wurde aufgrund von Sicherheitsbedenken in Kombination mit Cisplatin vorzeitig beendet (NCT01360827). Die Ergebnisse der Phase-I- (S15) und Phase-II-Studien (S16) mit dem TLR-8-Agonisten Motolimod in Kombination mit Cetuximab und Standardchemotherapie wurden bisher nicht publiziert.

Das Fusionsprotein Dalantercept ist die lösliche Form des Oberflächenrezeptors *ALK-1*, welcher bei Aktivierung die Angiogenese induziert. Dalantercept bindet an die Liganden von *ALK-1* (*BMP9* und *BMP10*), bevor diese *ALK-1* aktivieren können. Die vorläufigen Ergebnisse der Phase-II-Studie (S17) haben zwar einen moderaten Therapieerfolg gezeigt [12], die parallele gynäkologische Studie wurde aber erfolglos beendet, da sich keine ausreichende Aktivität des Proteins hatte nachweisen lassen [16]. Somit ist mit einer Weiterentwicklung für PKH-Patienten nicht zu rechnen.

Immunecheckpointmodulation

Das größte immuntherapeutische Entwicklungspotenzial wird aktuell auch

P. J. Schuler · J. C. Doescher · S. Laban · T. K. Hoffmann

Immune modulation als innovative Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren. Aktuelle Entwicklungen

Zusammenfassung

Das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (PKH) ist durch seine starke Immunsuppression und ausgeprägte Immune-escape-Mechanismen gekennzeichnet. Die immuntherapeutischen Ansätze gewinnen weiter an Bedeutung, wobei sich die Studienlandschaft deutlich in Richtung antikörperbasierter Immunecheckpointmodulation verschoben hat. Der Einsatz der Immuntherapie als kurativer Ansatz oder als Rezidivprophylaxe ist anzustreben.

Immune modulation as innovative therapy for head and neck tumors. Current developments

Abstract

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is characterized by its intense immune suppression and its elaborate immune escape mechanisms. Due to the fact that survival rates remain low, the role of immunotherapy has become more important and the focus of current clinical studies has shifted toward antibody-based immune checkpoint modulation. Application of immunotherapy in curative settings or for prevention of recurrent disease would be desirable.

Tab. 1 Ausgewählte aktuell laufende klinische Studien unter Einschluss von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs

ID	Klasse	Medikament	Phase	Tumorart	Anzahl	Dauer	Status	Studiennummer
1	Zytokine	IL-12 s. c. + Cetuximab	II	HNSCC	47	2011–2016	Offen	NCT01468896
2	Zytokine	Multikine® p. t.	III	HNSCC	880	2010–2017	Offen	NCT01265849
3	Zytokine	IL-15 s. c.	I	Solide Tumoren	30	2013–2016	Offen	NCT01727076
4	Zytokine	IL-15 s. c.	I	Solide Tumoren	42	2015–2016	Offen	NCT02452268
5	EGFR	Cetuximab i. v.	IV	HNSCC	70	2014–2017	Offen	NCT02015650
6	EGFR	Cetuximab i. a.	I	HNSCC	21	2015–2017	Offen	NCT02438995
7	EGFR	Panitumumab	II	HNSCC	43	2007–2016	Geschlossen	NCT00798655
8	EGFR	Nimotuzumab	III	HNSCC	710	2009–2021	Offen	NCT00957086
9	EGFR	Nimotuzumab	IV	HNSCC (NP)	2000	2015–2017	Offen	NCT02293356
10	HER3	Patritumab	I	HNSCC	18	2014–2016	Offen	NCT02350712
11	HER3/EGFR	MEHD7945A	I	HNSCC	24	2013–2016	Geschlossen	NCT01911598
12	cMet	INC280	I	HNSCC	60	2014–2016	Offen	NCT02205398
13	cMet/VEGFR	Golvantinib	II	HNSCC	95	2011–2014	Geschlossen	NCT01332266
14	HGF	Ficlatuzumab	I	HNSCC	22	2015–2020	Noch nicht offen	NCT02277197
15	TLR-8	Motolimod ^a	I	HNSCC	13	2011–2014	Geschlossen	NCT01334177
16	TLR-8	Motolimod ^a	II	HNSCC	175	2013–2016	Geschlossen	NCT01836029
17	ALK-1	Dalantercept	II	HNSCC	45	2011–2015	Geschlossen	NCT01458392
18	PD-1	Pembrolizumab	I	Solide Tumoren	297	2013–2016	Geschlossen	NCT01848834
19	PD-1	Pembrolizumab	III	HNSCC	600	2014–2017	Offen	NCT02252042
20	PD-1	Pembrolizumab	III	HNSCC	780	2015–2018	Offen	NCT02358031
21	PD-1	Pembrolizumab	II	HNSCC	46	2015–2022	Offen	NCT02296684
22	PD-1	Pembrolizumab	II	HNSCC	48	2014–2018	Offen	NCT02289209
23	PD-1	Pembrolizumab	II	HNSCC	150	2014–2017	Geschlossen	NCT02255097
24	PD-1 + BTK	Pembrolizumab + ACP-196	II	HNSCC	74	2015–2018	Offen	NCT02454179
25	PD-1 + M-CSFR	Pembrolizumab + PLX3397	II	Solide Tumoren	400	2015–2019	Offen	NCT02452424
26	PD-1	Nivolumab	III	HNSCC	360	2014–2017	Offen	NCT02105636
27	PD-L1	Durvalumab	II	HNSCC	112	2014–2017	Offen	NCT02207530
28	PD-L1	Durvalumab	II	Solide Tumoren	918	2012–2017	Offen	NCT01693562
29	PD-L1 + CTLA-4	Durvalumab + Tremelimumab	II	HNSCC	240	2015–2017	Offen	NCT02319044
30	PD-L1 + STAT3	Durvalumab + AZD9051	II	HNSCC	147	2015–2016	Offen	NCT02499328
31	PD-L1 + IDO	Atezolizumab + GDC-0919	I	Solide Tumoren	224	2015–2018	Offen	NCT02471846
32	B7-H3, CTLA-4	MGA271 + Ipilimumab	I	Solide Tumoren	84	2015–2018	Offen	NCT02381314
33	OX40 (TNF-R)	MEDI6469 ^a	I	HNSCC	55	2014–2019	Offen	NCT02274155
34	OX40 (TNF-R)	MEDI0562 ^a	I	Solide Tumoren	196	2015–2020	Offen	NCT02318394
35	OX40 (TNF-R)	PF-04518600 ^a	I	Solide Tumoren	180	2015–2020	Offen	NCT02315066
36	CD137 (TNF-R)	Urelumab ^a	I	Solide Tumoren	104	2014–2017	Offen	NCT02110082
37	CD27 (TNF-R) + PD-1	Varlilumab ^a + Nivolumab	II	Solide Tumoren	190	2015–2020	Offen	NCT02335918
38	Vakzine	HPV-Vakzine	II	HNSCC	25	2014–2017	Offen	NCT02163057
39	Vakzine	HPV-Vakzine	II	HNSCC	30	2013–2017	Geschlossen	NCT02002182
40	Vakzine	HPV-Vakzine + Nivolumab	II	Solide Tumoren	28	2016–2019	Noch nicht offen	NCT02426892
41	Vakzine	DNA-transfizierte Fibroblasten	I	HNSCC	37	2014–2028	Noch nicht offen	NCT02211027
42	Vakzine	Tumorlysat intradermal	II	HNSCC	52	2013–2016	Geschlossen	NCT01998542
43	Vakzine	EBV-Vakzine	I	HNSCC (NP)	22	2013–2017	Geschlossen	NCT01800071

Tab. 1 Ausgewählte aktuell laufende klinische Studien unter Einschluss von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Fortsetzung)

ID	Klasse	Medikament	Phase	Tumorart	Anzahl	Dauer	Status	Studiennummer
44	Immuntransfer	T-Zellen, EBV	II	HNSCC (NP)	20	2009–2016	Geschlossen	NCT00834093
45	Immuntransfer	T-Zellen, EBV	II	HNSCC (NP)	20	2009–2015	Abgeschlossen	NCT00953420
46	Immuntransfer	T-Zellen, EBV, allogene	I	HNSCC (NP)	18	2012–2021	Offen	NCT01447056
47	Immuntransfer	T-Zellen, ErbB	I	HNSCC	30	2015–2017	Offen	NCT01818323
48	Immuntransfer	T-Zellen, NY-ESO-1	I	Solide Tumoren	12	2015–2017	Offen	NCT02366546
49	Immuntransfer	T-Zellen, MAGE-4A	I	Solide Tumoren	12	2014–2016	Offen	NCT02096614
50	Immuntransfer	Tumorinfiltrierende Lymphozyten	II	Solide Tumoren	73	2012–2017	Offen	NCT01585428
51	Immuntransfer	NK-Zellen	II	HNSCC	31	2015–2018	Offen	NCT02507154

Sortierung nach dem immuntherapeutischen Ansatz (Klasse) und der Zielstruktur.

ACP „activatable cell penetrating peptide“; **BTK** Bruton-Tyrosinkinase; **CTLA-4** „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4“; **EBV** Epstein-Barr-Virus; **EGFR** „epithelial growth factor receptor“, epithelialer Wachstumsfaktorrezeptor, **HNSCC** „head and neck squamous cell cancer“, Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom; **HPV** humanes Papillomvirus; **IDO** Indoleamin-2,3-Dioxygenase; **IL** Interleukin, **MAGE** „melanoma associated antigen“; **M-CSFR** „macrophage colony-stimulating factor 1 receptor“; **NK-Zellen** natürliche Killerzellen, **NP** Nasopharynxkarzinom; **NCT** Studien-ID für www.clinicaltrials.gov; **PD-1** Programmed-Cell-Death-1-

Rezeptor, **PD-L1** Programmed-Cell-Death-1-Rezeptor-Ligand; **p. t.** peritumoral, **TNF-R** Tumornekrosefaktorrezeptor; **VEGFR** „vascular epithelial growth factor receptor“, vaskulärer epithelialer Wachstumsfaktorrezeptor

^aagonistische Wirkung

beim PKH in der Immuncheckpointmodulation gesehen. Vor drei Jahren lag in dieser Antikörpergruppe noch keine registrierte Studie für PKH-Patienten vor [23]. Heute basiert der Großteil der Studien auf der Immuncheckpointmodulation mit erfreulichen klinischen Erfolgen. Zum Verständnis der Checkpointmodulation wird kurz auf die Signaltransduktion bei der Antigenpräsentation eingegangen. Dendritische Zellen werden zu den APZ gezählt. Sie können Antigene mittels MHC-II-Molekülen auf ihrer Oberfläche direkt an den T-Zell-Rezeptor der T-Helferzellen übermitteln (Abb. 1). Tumorzellen präsentieren ihre Antigene hingegen über MHC-I-Moleküle, welche direkt von T-Killerzellen erkannt werden. Das für eine ausgereifte Immunantwort notwendige kostimulatorische Signal wird übermittelt, wenn das APZ-ständige B7-Molekül den CD28-Rezeptor auf den T-Helferzellen aktiviert [14]. B7 kann aber auch den CTLA-4-Rezeptor auf den T-Zellen aktivieren, welcher ein immun-suppressives Signal aussendet und somit die T-Zellen inaktiviert. Eine weitere immunsuppressive Achse ist zweifellos die Verbindung des Programmed-Cell-Death-Rezeptors PD-1 auf den T-Zellen mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2, welche sowohl auf APZ als auch auf Tumorzellen zu finden sind (Abb. 4).

Wie in Abb. 4 dargestellt, binden die gängigen Checkpointinhibitoren antagonistisch an die entsprechenden Rezeptoren auf den T-Zellen (CTLA-4, PD-1). Andere binden agonistisch an immunaktivierende Rezeptoren (OX40, CD137, CD27) oder inhibieren die passenden Liganden auf Tumorzellen und anderen Immunzellen (PD-L1/2).

Antagonistischer Ansatz

Die Inhibition des Rezeptors PD-1 und der Liganden mittels Antikörpern hat besonders bei Melanompatienten unerwartete Erfolge erbracht und somit die Erprobung für andere Tumorentitäten ermöglicht [35]. Bei Patienten mit Schleimhautmelanom im Kopf-Hals-Bereich scheint der PD-1-assoziierte Suppressionsmechanismus allerdings weniger ausgeprägt [29]. Es fällt auf, dass die unerwünschten Nebenwirkungen in Form von Autoimmunerkrankungen beim CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab deutlich ausgeprägter sind als bei den Inhibitoren der PD-1-PD-L1-Achse [18].

Aktuell sind drei unterschiedliche Antikörper gegen PD-1 verfügbar: Pembrolizumab, Nivolumab und Pidilizumab, wobei aktuell nur die ersten beiden in PKH-Studien verwendet werden. Beim PKH sind die Untersuchungen für Pembrolizumab am weitesten fortgeschrit-

ten, und die vorläufigen Ergebnisse einer Phase-I-Studie wurden auf dem ASCO-Krebekongress 2015 vorgestellt (S18): In der PKH-Untergruppe wurde 132 Patienten mit Metastasierung oder Rezidiv eingeschlossen, die zuvor mindestens eine palliative Therapie erhalten hatten. Das Gesamtansprechen („complete response“ oder „partial response“) lag bei 25 %, unabhängig vom HPV-Status (humanes Papillomvirus). Verglichen mit Gesamtansprechraten von 15 bis 44 % bei anderen palliativen Erstlinientherapien ist die Ansprechrate von Pembrolizumab für eine Zweitlinientherapie sicher beachtlich, aber nicht außergewöhnlich [14]. Die Besonderheit liegt darin, dass bei einem Großteil der Patienten, welche ein Ansprechen zeigten, eine dauerhafte Krankheitskontrolle beobachtet wurde [25].

Weiterhin befinden sich aktuell zwei PKH-spezifische randomisierte Phase-III-Studien in der Rekrutierungsphase. In der ersten Studie wird in palliativ vorbehandelten PKH-Patienten (n = 600) Pembrolizumab verglichen mit einer standardmäßigen Palliativtherapie, wie Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab (S19). Die zweite Studie (n = 780) testet Pembrolizumab als palliative Erstlinientherapie allein oder in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluoruracil (5-FU; S20). Die neoadjuvante und adjuvante Wir-



Abb. 3 Patient mit dem typischen Hautausschlag nach Cetuximabtherapie. Erläuterung s. Text

kung von Pembrolizumab wird in einer langfristig angelegten Phase-II-Studie vor oder nach operativer Therapie bei fortgeschrittenen PKH-Patienten getestet (S21). Eine weitere, einarmige Phase-II-Studie kombiniert Pembrolizumab mit erneuter Radiatio bei inoperablen Rezidiven oder Zweitumoren im Kopf-Hals-Bereich (S22). In der Auswertungsphase befindet sich eine einarmige Phase-II-Studie mit Pembrolizumab in der Cisplatin-refraktären Palliativsituation und korreliert den Wirkungsgrad mit der Expression des PD-1-Liganden PD-L1 (S23). Das große Interesse an den Checkpointinhibitoren spiegeln auch die beiden aktuellen Phase-II-Studien wieder, welche Pembrolizumab mit weiteren experimentellen Therapien in der Palliativsituation kombinieren. Die erste Studie vergleicht den PD-1-Inhibitor allein oder in Kombination mit dem neuartigen Inhibitor der Bruton-Kinase, welche v. a. für die B-Zell-Funktionalität von Bedeutung ist (S24). Die zweite Studie ist auf Melanome fokussiert, schließt aber auch PKH-Patienten ein. Hier wird Pembrolizumab mit dem Tyrosinkinaseinhibitor PLX3397 kombiniert, welcher den „macrophage colony-stimulating factor 1 receptor“ (M-CSFR, CD115), cKit und „FMS-like tyrosine kinase 3“ inhibiert (S25). M-CSFR ist hauptsächlich für die Differenzierung von Makrophagen verantwortlich und wird u. a. mit der Entwicklung von Brustkrebs und akuter myeloblastischer Leukämie in Verbindung gebracht. Für den zweiten PD-1-Antikörper, Nivolumab, wird aktuell eine randomisierte PKH-spezifische Phase-III-Studie durchgeführt, welche Nivolumab mit einer palliativen Standardtherapie mit Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab vergleicht (S26).

Auch über spezifische Antikörper gegen den *PD-L1* ist die Inaktivierung der PD-1/PD-L1-Achse möglich. Die meisten Studien mit PD-L1-Antikörpern für PKH-Patienten werden aktuell mit Durvalumab (MEDI4736) durchgeführt. Dieser Antikörper wird in zwei nichtrandomisierten Phase-II-Studien entweder für Cisplatin-refraktäre palliative PKH-Patienten (S27) oder für fortgeschrittene, palliative solide Tumoren (S28) getestet. Sinnvoll erscheint auch die Kombination von Durvalumab mit einem zweiten Checkpointinhibitor gegen CTLA-4, Tremelimumab, in einer randomisierten Phase-II-Studie bei palliativ behandelten PKH-Patienten (S29). Hierbei ist allerdings das Nebenwirkungsprofil von Bedeutung, welches beim Lungenkarzinom in 18 % der behandelten Patienten zum Studienabbruch geführt hat [2]. Durvalumab wird auch experimentell in einer PKH-spezifischen Phase-II-Studie mit dem Antisense-Molekül AZD9150 kombiniert, welches die Translation des STAT3-Moleküls unterbindet (S30). In Tumorzellen hat die STAT3-Aktivierung einen proliferativen und anti-apoptischen Effekt [15]. Ein alternativer PD-L1-Inhibitor, Atezolizumab (MPDL3280A), wird außerdem bei soliden Tumoren mit einem Inhibitor der Indoleamin-2,3-Dioxygenase (IDO) kombiniert (S31). IDO wird oft von Tumorzellen überexprimiert und führt durch Reduktion der Aminosäure Tryptophan im Tumormikromilieu zu einer Immunsuppression [31]. Der dritte PD-L1 Inhibitor BMS-936559 spielt in der PKH-Studienlandschaft aktuell keine Rolle. Ebenfalls zu den Checkpointinhibitoren zählt der Antikörper MGA271, welcher *B7-H3* (CD276) auf verschiedenen Tumorzellen inhibiert. *B7-H3* kann über CD28

antagonistisch an T-Zellen binden und ein kostimulatorisches Signal unterbinden. In einer Phase-I-Studie für solide Tumoren wird MGA271 mit dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab kombiniert (S32).

Agonistischer Ansatz

Im Gegensatz zu den antagonistischen Checkpointinhibitoren wird eine immunstimulatorische Wirkung hervorgerufen, wenn Mitglieder der TNF-Rezeptor-Superfamilie auf T-Zellen aktiviert werden [4].

» Die Aktivierung der TNF-Rezeptor-Superfamilie wirkt immunstimulatorisch

Prominente Vertreter dieser Familie mit therapeutischem Potenzial und ihre entsprechenden physiologischen Liganden sind

- OX40/OX40-Ligand,
- CD137/4-1BB-Ligand sowie
- CD27/CD70.

Der Rezeptor *OX40* wird als kostimulatorischer Faktor auf aktivierten, aber nicht auf ruhenden T-Zellen exprimiert. Die Stimulation von *OX40* durch aktivierende Antikörper verhindert die Zell-Apoptose und induziert die Produktion von immunkompetenten Zytokinen. Die einzige PKH-spezifische Studie testet den *OX40*-Agonisten MEDI6469 als nicht-randomisierte, neoadjuvante Therapie vor einer chirurgischen Behandlung bei fortgeschrittenen Tumorstadien (S33). Zwei weitere *OX40*-Agonisten, MEDI0562 (S34) und PF-04518600 (S35), werden in Phase-I-Studien für solide Tumoren auf ihre Verträglichkeit getestet.

Der Antikörper Urelumab bindet agonistisch an *CD137*, welches auf der Oberfläche verschiedener Immunzellen exprimiert wird. Besonders sensibel hierfür sind T-Killerzellen, welche eine direkte zytotoxische Wirkung auf die Tumorzellen ausüben können. Für die einarmige klinische Phase-I-Studie in Patienten mit PKH oder Kolonkarzinom wird Urelumab in Kombination mit Cetuximab verabreicht (S36). In soliden Tumoren wird der *CD27*-Agonist Varlilumab in Kom-

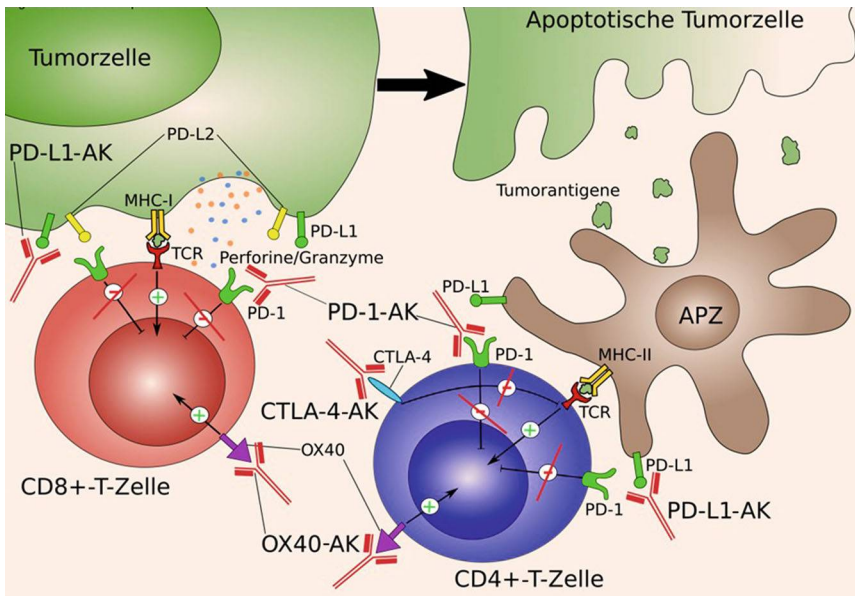


Abb. 4 ▲ Bindungen von Checkpointinhibitoren. AK Antikörper, APZ antigenpräsentierende Zelle, CTLA-4 „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4“, MHC „major histocompatibility complex“, PD-1 Programmed-Cell-Death-1-Rezeptor, PD-L1 Programmed-Cell-Death-1-Rezeptor-Ligand, TCR T-Zell-Rezeptor. Erläuterung s. Text. (Aus [14], Copyright: Die Autoren)

bination mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab untersucht (S37). Die Aktivierung von CD27 führt in Plasmazellen zu einer Induktion der Antikörpersynthese.

Tumorvakzinierung

Die Tumorvakzinierung gilt als immuntherapeutischer Ansatz mit großem Potenzial, da somit in der Theorie eine dauerhafte, aktive Immunabwehr gegen die Tumorzellen erreicht werden kann. Bei PKH-Patienten sind in der Vergangenheit multiple Vakzinierungsstudien durchgeführt worden, ohne jeweils einen nennenswerten Überlebensvorteil zu zeigen [23]. Als Zielstrukturen wurden unter anderem p53 [22], Tumorlysat [13], MAGE („melanoma-associated antigen“) und HPV [37] verwendet. Kürzlich wurde eine Phase-II-Studie mit einer Multipeptidvakzine für drei Cancer-Testis-Antigene publiziert. Im Vergleich zu der nichtbehandelten Kohorte konnte bei den vakzinierten Patienten das Gesamtüberleben in signifikanter Weise um 1,4 Monate verbessert werden [36].

Zwei aktuelle PKH-spezifische, nicht-randomisierte Phase-II-Studien befassen sich mit der therapeutischen Vakzinierung gegen HPV. In der ersten Studie wer-

den bei HPV-positiven PKH-Patienten die Plasmide für HPV-16 (E6/7), HPV-18 (E6/7) und IL-12 durch i.m.-Elektroporierung verabreicht (S38). Die Gabe erfolgt entweder vor und nach einer Tumoroperation (Arm 1) oder nach Chemotherapie (Arm 2). Die zweite Studie testet ebenfalls einen neoadjuvanten Ansatz, indem vor kurativer Tumoroperation lebende Bakterien der Gattung *Listeria* verabreicht werden, welche durch Bioengineering das HPV-spezifische Onkogen E7 dauerhaft exprimieren (S39). Eine weitere Vakzinierungsstudie mit synthetischen langen Peptiden von HPV-16-E6 und -E7 (ISA-101) in Kombination mit dem PD-1-Antikörper Nivolumab für palliative HPV-positive solide Tumoren befindet sich aktuell in der Vorbereitung (S40).

Der Versuch, die Antigenpräsentation durch letal bestrahlte Fibroblasten zu erreichen, wird aktuell in einer PKH-spezifischen Phase-I-Studie vorbereitet. Die allogenen Fibroblasten werden hierfür vor der intradermalen Injektion mit autologer Tumor-DNA transfiziert (S41). Eine weitere Placebo-kontrollierte PKH-spezifische Phase-II-Studie aus Bangkok verwendet aus autologem Tumorlysat isolierte Chaperon-Proteine, welche gemeinsam mit einem Stimulanz

intradermal injiziert werden (S42). Eine spezifische Immunantwort gegen das Epstein-Barr-Virus (EBV) wird durch die Vakzinierung gegen die EBV-Proteine EBNA1 und LMP2 bei EBV-positiven Nasopharynxkarzinomen erreicht [28]. Die darauf aufbauende Phase-II-Studie mit größerer Patientenzahl wird aktuell evaluiert (S43). Schließlich werden aktuell im selben Zentrum zwei parallele Phase-I-Studien bei soliden Tumoren durchgeführt.

Immunzelltransfer

Bei Tumorpatienten sind die antigenpräsentierenden Zellen (APZ) oft im Rahmen der tumorinduzierten Immunsuppression in ihrer Funktion geschwächt [9, 24]. Mit dem Immunzelltransfer oder adoptiven Transfer wird versucht, dieses Problem zu umgehen. Hierbei werden autologe oder allogene Immunzellen in vitro vorbehandelt und anschließend reinfundiert.

» Beim Immuntransfer werden autologe oder allogene Immunzellen reinfundiert

Frühe Versuche des Immunzelltransfers bei PKH-Patienten wurden zusammengefasst [23]. So hat der Transfer von EBV-spezifischen T-Zellen in einer Phase-I-Studie bei 24 Patienten mit Nasopharynxkarzinom (NPK) eine Verdopplung der Überlebenszeit im Vergleich zu einer vergleichbaren historischen Patientengruppe gezeigt [27]. Aufgrund der positiven Beobachtungen wurden ähnliche klinische Phase-I/II-Studien an NPK-Patienten initiiert, welche sich aktuell in der Rekrutierungsphase oder Auswertungsphase befinden. Hierfür wurden entweder autologe (S44, S45) oder allogene (S46) EBV-spezifische T-Zellen verwendet.

Technisch anspruchsvoll ist die in-vitro-Transduktion eines zweiten, chimären Antigenrezeptors auf der Oberfläche von autologen T-Helferzellen. Dieser Ansatz wird in mehreren Phase-I-Studien mit ErbB-spezifischen Rezeptoren in PKH-Patienten (S47) oder mit NY-ESO-1- und MAGE-A4-spezifischen Rezeptoren

ren in soliden Tumoren (S48, S49) verfolgt. Mithilfe des zusätzlichen Rezeptors für tumorassoziierte Antigene kann die Tumorerkennung verbessert und die spezifische Immunantwort gesteigert werden [32]. Bei intrazellulären Antigenen wie NY-ESO-1 und MAGE-A4 ist jedoch eine zusätzliche zytotoxische Therapie notwendig, um das Antigen freizusetzen. In einer Phase-II-Studie für HPV-positive solide Tumoren werden tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL) nach in-vitro-Proliferation gemeinsam mit IL-2 und den Chemotherapeutika Fludarabin und Cyclophosphamid reinfundiert (S50). Bei Melanompatienten hat dieser Ansatz bereits dauerhafte Ansprechraten gezeigt [20]. Eine weitere Phase-II-Studie für NPK- und PKH-Patienten verwendet in vitro expandierte autologe NK-Zellen (S51). Die Reinfusion erfolgt gemeinsam mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab, welcher bei EGFR-positiven Tumoren als Zielmarker für die NK-Zellen Verwendung findet.

Fazit für die Praxis

- Das therapeutische Arsenal im Kampf gegen das Kopf-Hals-Karzinom ist durch den Effektivitätsnachweis der verschiedenen immunmodulatorischen Ansätze deutlich erweitert worden.
- Die Studienlandschaft beim PKH hat sich in den letzten fünf Jahren von der initial favorisierten antikörperbasierten Wachstumsrezeptorinhibition in Richtung antikörperbasierter Immuncheckpointmodulation verschoben.
- Die ersten Ergebnisse der groß angelegten Phase-III-Studien werden in absehbarer Zeit erwartet.
- Weiterhin erscheinen die Kombination der verschiedenen immuntherapeutischen Ansätze und auch deren optimale Synchronisierung mit den Standardmaßnahmen der Tumortherapie sinnvoll.
- Bei entsprechendem Effektivitätsnachweis ist auch der Einsatz der Immuntherapie als kurativer Ansatz oder als Rezidivprophylaxe anzustreben.

Korrespondenzadresse



Priv.-Doz. Dr. med.

P. J. Schuler

Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm Frauensteige 12, 89075 Ulm, Deutschland
patrick.schuler@uniklinik-ulm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P.J. Schuler, J.C. Doescher, S. Laban und T.K. Hoffmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al (2013) Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500:415–421
2. Antonia SJ (2015) Phase Ib study of MEDI4736, a programmed cell death ligand-1 (PD-L1) antibody, in combination with tremelimumab, a cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4) antibody, in patients (pts) with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 33(15 suppl):3014
3. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11:21–28
4. Croft M, Benedict CA, Ware CF (2013) Clinical targeting of the TNF and TNFR superfamilies. *Nat Rev Drug Discov* 12:147–168
5. Dietz A, Loeffler M, Rosolowski M et al (2015) Gene expression analyses and their possible clinical benefit in head and neck cancer. *HNO* (Epub ahead of print)
6. Fayette J (2014) Randomized phase II study of MEHD7945A (MEHD) vs cetuximab (cet) in >= 2nd-line recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head & neck (RMSCCHN) progressive on/after platinum-based chemotherapy (PTCT). *Ann Oncol* 25(4):iv340–iv356. doi:10.1093/annonc/mdl340.1
7. Fishman MN, Thompson JA, Pennock GK et al (2011) Phase I trial of ALT-801, an interleukin-2/T-cell receptor fusion protein targeting p53 (aa264-272)/HLA-A*0201 complex, in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 17:7765–7775
8. Freeman SM, Franco JL, Kenady DE et al (2011) A phase I safety study of an IRX-2 regimen in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 34:173–178
9. Hoffmann TK, Muller-Berghaus J, Ferris RL et al (2002) Alterations in the frequency of dendritic cell subsets in the peripheral circulation of patients

with squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin Cancer Res* 8:1787–1793

10. Hoffmann TK, Schuler PJ (2013) Antigen-specific immunotherapy in head and neck cancer. *Advances in Cellular and Molecular. Otolaryngology* 1:21758–21766
11. Hoffmann TK, Sonkoly E, Hauser U et al (2008) Alterations in the p53 pathway and their association with radio- and chemosensitivity in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 44:1100–1109
12. Jimeno A (2014) Phase 2 study of dalantercept in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 32(5 suppl):6045
13. Karcher J, Dyckhoff G, Beckhove P et al (2004) Antitumor vaccination in patients with head and neck squamous cell carcinomas with autologous virus-modified tumor cells. *Cancer Res* 64:8057–8061
14. Laban S, Doescher J, Schuler PJ et al (2015) Immunotherapy of head and neck tumors : Highlights of the ASCO Meeting 2015. *HNO* 63:612–619
15. Lui VW, Peyser ND, Ng PK et al (2014) Frequent mutation of receptor protein tyrosine phosphatases provides a mechanism for STAT3 hyperactivation in head and neck cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:1114–1119
16. Makker V, Filiaci VL, Chen LM et al (2015) Phase II evaluation of dalantercept, a soluble recombinant activin receptor-like kinase 1 (ALK1) receptor fusion protein, for the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study 0229N. *Gynecol Oncol* 138:24–29
17. Malhotra A, Sendinathan A, Old MO et al (2015) Oncolytic virotherapy for head and neck cancer: current research and future developments. *Oncolytic Virotherapy* 2015:83–93
18. Postow MA (2015) Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 35:76–83
19. Reynolds KL (2014) A phase 1 study of LJM716 in patients with esophageal squamous cell carcinoma, head and neck cancer, or HER2-overexpressing metastatic breast or gastric cancer. *J Clin Oncol* 32(5 suppl):2517
20. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM et al (2011) Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 17:4550–4557
21. Ruzsa A, Sen M, Evans M et al (2014) Phase 2, open-label, 1:1 randomized controlled trial exploring the efficacy of EMD 1201081 in combination with cetuximab in second-line cetuximab-naïve patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN). *Invest New Drugs* 32:1278–1284
22. Schuler PJ, Harasymczuk M, Visus C et al (2014) Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 20:2433–2444
23. Schuler PJ, Hoffmann TK, Gauler TC et al (2013) Immunotherapy of head and neck cancer. *Current developments. HNO* 61:559–572
24. Schuler PJ, Schilling B, Harasymczuk M et al (2012) Phenotypic and functional characteristics of CD4+ CD39+ FOXP3+ and CD4+ CD39+ FOXP3neg T-cell subsets in cancer patients. *Eur J Immunol* 42:1876–1885
25. Seiwert TY (2015) Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Preliminary results from KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 33(suppl):LBA6008

26. Seiwert TY, Fayette J, Cupissol D et al (2014) A randomized, phase II study of afatinib versus cetuximab in metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 25:1813–1820
27. Smith C, Tsang J, Beagley L et al (2012) Effective treatment of metastatic forms of Epstein-Barr virus-associated Nasopharyngeal carcinoma with a novel Adenovirus-based adoptive immunotherapy. *Cancer Res* 72(5):1116–1125
28. Taylor GS, Jia H, Harrington K et al (2014) A recombinant modified vaccinia ankara vaccine encoding Epstein-Barr Virus (EBV) target antigens: a phase I trial in UK patients with EBV-positive cancer. *Clin Cancer Res* 20:5009–5022
29. Thierauf J, Veit JA, Affolter A et al (2015) Identification and clinical relevance of PD-L1 expression in primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Melanoma Res* 25:503–509
30. Timar J, Forster-Horvath C, Lukits J et al (2003) The effect of leukocyte interleukin injection (Multikine) treatment on the peritumoral and intratumoral subpopulation of mononuclear cells and on tumor epithelia: a possible new approach to augmenting sensitivity to radiation therapy and chemotherapy in oral cancer—a multicenter phase I/II clinical Trial. *Laryngoscope* 113:2206–2217
31. Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I et al (2003) Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 9:1269–1274
32. Van Der SSJ, Davies DM, Wilkie S et al (2013) Preclinical in vivo modeling of cytokine release syndrome induced by ErbB-retargeted human T cells: identifying a window of therapeutic opportunity? *J Immunol* 191:4589–4598
33. Vermorken JB, Stohlmacher-Williams J, Davidenko I et al (2013) Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 14:697–710
34. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE et al (2013) Cancer genome landscapes. *Science* 339:1546–1558
35. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al (2013) Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 369:122–133
36. Yoshitake Y, Fukuma D, Yuno A et al (2015) Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients revealed induction of immune responses and improved OS. *Clin Cancer Res* 21:312–321
37. Zandberg DP, Rollins S, Goloubeva O et al (2015) A phase I dose escalation trial of MAGE-A3- and HPV16-specific peptide immunomodulatory vaccines in patients with recurrent/metastatic (RM) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Cancer Immunol Immunother* 64:367–379