

두경부편평세포암에서의 T세포 면역치료

최윤석*

충남대학교 의과대학 내과학교실

T Cell-directed Immunotherapeutic Approaches for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Yoon Seok Choi, MD, PhD*

Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Republic of Korea

= Abstract =

Despite improved treatment outcomes of locally advanced disease over the last 2 decades, the survival of patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) remains dismal. There is a clear need for development of novel therapeutic strategies for recurrent and/or metastatic HNSCC. Recent advances in understanding tumor immunology have been directly and rapidly translated into clinical success of T cell-directed immunotherapeutic approach in the treatment of several types of solid cancers. Among them, impact of immune checkpoint inhibition using neutralizing antibodies is the most striking. A variety of immunotherapeutic strategies targeting T cells have been also studied in HNSCC, especially in recurrent and/or metastatic setting even with significant survival benefit. The present article reviews the basic concept of T cell-directed immunotherapy and the current status of such approaches in the treatment of HNSCC.

Key Words : head and neck cancer; T cell; immunotherapy; immune checkpoint inhibitor

서론

두경부편평세포암은 상부호흡소화관(upper aerodigestive tract)을 이루는 해부학적 구조의 점막에서 기원한 다양한 종양을 포함하는 비균질적인 질환 군으로, 전 세계적으로는 전체 악성 종양의 약 6%를 차지한다.¹⁾ 상당 부분의 환자들이 진단 당시 3-4기 이상의 진행된 질환의 양상으로 진단되며, 국소진행성질환의 경우에는 수술, 방사선치료 및 항암화학치료를 포함하는 다학제적 접근을 통한 치료가 표준적으로 적용된다.^{2,3)} 최근 방사선치료의 기술적 발전에 힘입어 국소진행성질환의 치료 성적이

개선된 것이 사실이지만,⁴⁾ 질환의 경과 중에 약 30% 이상의 환자는 필연적으로 국소적 혹은 전신적 재발을 경험하게 된다.^{3,5)} 특히, 치료 후 전신적 재발이 있는 경우 혹은 진단 당시 원격 전이가 동반된 경우에는 세포독성 항암제를 이용한 완화적 항암화학치료가 표준 치료로 남아 있으나, 그 성적은 중앙생존기간 6~10개월로 매우 실망스러운 것이 사실이다.⁶⁾ 결국, 국소진행성질환과 재발/전이성질환 모두에서 생존 결과의 향상을 가져올 수 있는 새로운 치료 방법의 개발은 두경부종양학 분야의 중요한 미충족 수요라 할 수 있다.

특정 종양 모델들을 통해, 종양세포가 숙주의 면역체계에 의하여 비-자기(non-self)로 인지될 수 있고 따라서 활성화된 면역체계가 종양세포를 효과적으로 공격할 수 있음이 실험실적으로 규명되면서,⁷⁾ 악성 전환이 이루어진 세포들의 클론을 충분히 성장하기 전에 인체의 면역체계가 생리적으로 파괴할 수 있는 기능, 즉 암면역감시(cancer immune surveillance)의 개념이 제시되었다.⁸⁾ 실제

Received: May 10, 2017

Revised: May 11, 2017

Accepted: May 15, 2017

+Corresponding author: 최윤석, 35015 대전광역시 중구 문화로 282 충남대학교 의과대학 내과학교실 (혈액종양내과)
Tel: (042) 280-7107 Fax: (042) 257-5753
E-mail: wyfran@gmail.com

T세포 면역치료의 개요

로, 악성 종양이 확립되기까지의 일련의 과정을 종양이 내인적으로 거치게 되는 암화 과정이 아닌 면역학적 관점에서 조명한다면, (1) 암면역감시에 의한 제거(elimination)라는 인체 내의 생리학적 제어, (2) 암면역감시와 종양의 진행 간의 평형 상태(equilibrium), (3) 숙주 면역반응으로부터의 회피(escape)의 3가지의 “E”단계를 거친다고 알려져 있다.^{9,10)} 즉, 종양의 발생 및 진행에 있어 면역체계와의 상호 작용은 매우 중요한 역할을 하고 있으며,¹¹⁾ 따라서 암면역감시의 단계를 효과적으로 회피하는 다양한 기전들은 그간의 항암 면역치료의 개발의 근거 및 표적이 되었다. 다양한 종양의 미세환경에서 종양세포가 항종양 면역반응을 회피하는 세포면역학적 기전들이 보고되었다.¹²⁾ 두경부편평세포암이 내포하고 있는 면역학적 변화 역시 다양한 기전의 면역 회피가 일어나고 있는 상황임이 알려져 있으며,^{13,14)} 이러한 근거에 기반할 때에 두경부편평세포암 역시 항암 면역치료의 대상으로서 적합한 질환이라고 할 수 있다.

항종양 면역반응의 최정점에 있는 면역세포는 단연 T세포이다. 면역반응의 지휘자 내지는 상위 조력자로서의 역할을 하는 보조(CD4⁺ helper) T세포의 역할도 중요하겠지만, 종양-특이성을 지니면서 종양세포를 직접 파괴할 수 있는 유일한 세포인 세포독성 (CD8⁺ cytotoxic) T세포는 다양한 항암 면역치료적 접근에 있어서 가장 각광 받는 종류의 면역세포이다. 최근, 다양한 고형암 및 혈액학적 악성질환에서 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)를 이용해 T세포의 항종양 면역반응을 회복시키는 임상 시험의 고무적인 결과가 보고되면서,¹⁵⁻¹⁸⁾ 악성흑색종 및 비소세포폐암을 포함한 일부 고형암에서는 성공적인 제 3상 시험 결과를 근거로 표준치료로 자리매김할 정도로 빠르게 임상적으로 적응증을 확대해 나가고 있다.¹⁹⁻²⁵⁾

본 종설에서는, T세포 면역치료의 개괄적인 개념과 함께, 두경부편평세포암의 치료 영역에서 면역관문억제제를 위시한 T세포를 표적으로 이용하는 항종양 면역치료의 개발 및 임상 시험 현황에 대하여 기술하고자 한다.

T세포 면역치료는 T세포가 적절하게 종양항원을 인지하여 정상적인 효과 기능을 통해 종양세포를 파괴시키는 암면역감시의 과정이 정상적으로 작동하도록 회복시키는 것을 목적으로 한다. 이를 위해서는 몇 가지의 선결 조건이 필요하다. 각 선결 조건들과 이를 회복하기 위한 방책들은 아래와 같다. (Table 1)

우선, 해당 종양이 가지고 있는 종양항원이 충분한 면역원성(immunogenicity)을 가지고 있어야 한다. 바꾸어 말하면, 숙주의 면역체계 내에 종양항원을 인지할 수 있는 T세포의 전구(precursor)가 충분히 존재하여야 한다. 즉, 숙주의 면역체계에 대하여 비-자기로 인식될 수 있는 T세포 에피토프(epitope)가 종양세포에 존재하여야 하며 이를 인식할 수 있는 T세포가 존재하여야 한다. 하지만, 대부분의 종양 항원은 자기(self)로부터 유래한 단백질이므로, T세포 발생 과정에서 이를 인지하는 T세포의 전구는 흉선에서의 선택 과정에서 사라지게 된다.^{26,27)} 따라서, T세포 면역치료의 적응 암종의 선택에 신중을 기할 필요가 있다. 면역원성 및 T세포 전구의 충분성 측면에서 볼 때, 돌연변이의 축적이 많을 가능성이 큰 암종이나 비-자기 항원을 함유할 가능성이 큰 바이러스-연관 암종이 유리한 대상 질환이 될 개연성이 꾸준히 제시되고 있다.²⁸⁾ 하지만, 이러한 측면을 객관적으로 정량화하여 면역치료의 적합성과 연결시킬 수 있는 방법은 아직까지 마련되어 있지 않은 상태로 향후 연구가 필요한 부분이라 하겠다. 암종 선택의 불확실성을 극복할 수 있는 방법은 수동면역(passive immunization)을 도입하기 위한 세포치료가 있다. 이론적으로는 대표적인 비특이적 수동면역 치료로서 동종조혈모세포이식을 꼽을 수 있겠으나 고형암에서의 임상적 효과는 근거가 없다. 유전자재조합을 통해 종양항원을 인지할 수 있도록 T세포 수용체를 제조하여 환자의 T세포에 시험관내에서 도입시킨 후 환자에게 투여하는 입양면역치료(adoptive immunotherapy)가 지속적으로 발전되어 오고 있다.²⁹⁻³³⁾ 일

Table 1. Immunotherapeutic strategies to overcome unmet prerequisites

Unmet prerequisites in cancer	How to overcome	Therapeutic strategies in detail
Paucity of T cell precursors Low immunogenicity	Passive immunization	Adoptive immunotherapy Chimeric antigen receptor-engineered T cells Bispecific T cell engaging antibody Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Insufficiency to present tumor antigen	Booster of antigen exposure	Vaccination with tumor antigens Dendritic cell vaccination Oncolytic virus
Functional exhaustion of T cells	Rejuvenation of T cells	Immune checkpoint blockade Depletion of suppressive immune cells

부 혈액학적 악성질환에서 시도되고 있는 키메라항원수용체-T세포치료(chimeric antigen receptor-engineered T cell therapy)^{34,35)}나 T세포결합항체치료(Bispecific T cell engaging antibody)³⁶⁾ 역시 환자의 면역체계에 존재하지 않는 종양-특이 T세포의 문제를 수동면역을 통해 해결하고자 하는 방법이라고 볼 수 있다.

종양항원의 면역원성이 있음에도 적절하게 T세포에게 제시되지 않는 경우가 있을 수 있다. 종양항원의 부하가 충분치 않은 경우나 주요조직합성복합체(major histocompatibility molecule)의 발현이 낮아 T세포에 대한 항원제시가 이루어지지 않는 경우이다. 이를 극복하기 위해, 종양항원 단백 혹은 펩티드를 이용한 치료적 백신을 투여하거나 좀더 적극적으로 수지상세포 백신치료를 시행하는 시도가 있다.³⁷⁾ 하지만, 종양세포 자체에 주요조직합성복합체 발현이 없는 경우에는 이론적으로 T세포가 종양세포를 인식하여 파괴하는 것이 불가능하다.

앞서 제시한 두 가지의 조건이 적절하게 만족되었음에도 불구하고 T세포의 자체의 기능 부전이 존재하는 경우에는 적절한 항종양 T세포 반응이 이루어 질 수 없다. 최근 각광을 받는 면역관문억제제는 종양-특이 T세포의 기능 부전을 회복시키는 기전으로 항종양 효과를 나타낸다.^{38,39)} 제거되지 않는 항원에 만성적으로 노출된 T세포는 표면에 여러 가지의 T세포억제분자를 발현하게 되고 이들은 T세포수용체 하부의 신호전달체계를 억제하는 역할을 한다. 이러한 현상은 다양한 만성바이러스감염^{40,41)} 및 종양^{42,43)}에서 확인이 되었으며, PD-1 (programmed death 1), Tim-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing molecule 3), CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4), LAG-3 (lymphocyte activation gene-3) 등의 T세포억제분자를 항체를 통해 차단함으로써 해당 T세포의 기능이 회복됨을 이용한 치료이다. 뿐만 아니라, 외부적인 요인에 의해서도 종양-특이 T세포의 기능이 억제될 수 있다. 대표적으로 조절 T세포(regulatory T cell), 골수계유래억제세포(myeloid-derived suppressor cell) 등의 면역억제세포들은 종양미세환경에서 직간접적으로 T세포의 기능을 억제하는 것으로 잘 알려져 왔다.^{12,44)} 하지만, 현재까지 이러한 면역억제세포를 표적으로 한 치료는 임상 시험의 형태로 시도된 것은 없다. 다만, 조절 T세포의 표면에 발현되어 있는 케모카인 수용체인 CCR4에 대한 단일클론항체를 특정 림프종에 투여한 임상 시험 결과 항종양 효과와 조절 T세포의 감소와 상관관계가 있음이 보고된 바 있다.⁴⁵⁾

두경부편평세포암에서의 면역관문억제제 치료

면역관문을 이루는 특정 T세포억제분자 혹은 그 조합이 종양세포가 종양-특이 T세포에 의한 파괴를 회피하는 과정에 기여하고 있음은 주지의 사실이다.^{38,39,42,43)} 면역관문은 T세포억제분자(수용체)와 종양세포/항원제시세포에 존재하는 리간드의 상호 결합에 의해 기능적 결과가 나타나므로, 이 결합은 수용체나 리간드의 결합을 중화할 수 있는 항체나 재조합 수용체의 형태로 용이하게 억제 가능하다.

최초로 임상 현장에 도입된 면역관문억제제인 CTLA-4에 대한 단일클론항체 ipilimumab은 현재 진행성 두경부편평세포암에서 cetuximab과의 병용(NCT01860430) 및 방사선치료와의 병용(NCT01935921)의 효과에 대하여 임상 시험이 진행 중이다. 다만, 두경부편평세포암에서 현재까지 ipilimumab의 항종양 효과를 위주로 설계되어 진행되거나 보고된 무작위배정 임상 시험은 없는 상태이다. 후에 개발되어 임상 시험이 진행된 면역관문억제제들에 비하여 상대적 우월함을 보이지 못한 이유로 임상 시험 진행의 점유율이 감소하는 추세이다.

PD-1은 두 가지 종류의 리간드와 결합할 수 있다. PD-L1 (programmed death ligand 1)은 주로 종양 세포 및 다양한 면역세포의 표면에, PD-L2 (programmed death ligand 2)는 주로 항원 제시능이 있는 단핵구 계열의 세포와 수지상세포의 표면에 선택적으로 발현되는 것으로 알려져 있다. PD-1을 표적으로 하는 단일클론항체 중 하나인 pembrolizumab은 현재까지 보고된 두경부편평세포암의 임상 시험 결과 대단히 희망적인 결과를 보여 주고 있다. 다양한 재발/전이성 고형암 환자군을 대상으로 한 제 1b상 연구인 KEYNOTE-012 연구(NCT01848834)에 포함된 두경부편평세포암 환자들의 결과는 비록 초기 임상 시험이기는 하나 주목할 만 하다.⁴⁶⁾ 총 104명의 재발/전이성 두경부편평세포암 환자 중 78%의 종양 조직에서 PD-L1 발현이 양성으로 관찰되었고, 등록된 PD-L1 발현 양성 환자 60명 중 약 20% 정도의 전체반응률을 보고하였다. 반응률은 인간유두종바이러스(human papillomavirus, HPV) 양성인 경우가 음성인 경우에 비교할 때 더 높게 나타났다. 반응의 지속 기간은 41주까지 관찰된 예가 있었으며, 종양의 PD-L1 발현 여부가 반응을 및 무진행생존기간과 유의하게 연관되어 있었다. 더욱이, 내약성도 우수하여 3등급 이상의 이상 반응이 17%에서만 관찰되는 안전성을 보이기도 하였다. 같은 KEYNOTE-012 연구의 확장 코호트에 포함된 환자들의 경우에도, 18.2%의 환자가 부

분반응 이상 및 질반의 환자가 안정병변 이상의 종양 반응을 보였다.⁴⁷⁾ 주지할 만한 것은 57%의 환자가 등록 이전에 2가지 이상의 전신 치료를 시행 받은 환자임을 고려할 때에, 6개월 무진행생존율이 23% 및 6개월 전체 생존율이 59%였음은 임상적으로 의미 있는 결과라 할 수 있다. 단일군 제 2상 연구로 pembrolizumab 단일제제의 활성을 백금계 약물 및 cetuximab에 실패한 재발/전이성 두경부편평세포암에서 평가한 KEYNOTE-055 연구(NCT02255097)가 진행 중에 있으며, 예비 결과 발표에서는 KEYNOTE-012와 유사한 전체반응률을 보고한 바 있다. 현재까지 pembrolizumab을 포함한 무작위배정 임상 연구의 결과가 발표된 바는 없지만, KEYNOTE-048 연구(NCT02358031)에서는 1선 치료 상황에서 표준 치료와의 무작위배정 후의 임상 시험 결과가 보고될 예정이다. 뿐만 아니라, 국소진행성질환에서 pembrolizumab과 방사선치료의 병합요법의 유효성을 확인하기 위한 무작위배정 연구인 KENOTE-412 연구(NCT03040999)와 같은 다양한 상황에서의 임상 시험이 계획 또는 진행되고 있다.

PD-1을 표적으로 하는 또 다른 단일클론항체인 nivolumab은 최근 대규모 제 3상 무작위배정 CheckMate 141 연구(NCT02105636)의 결과를 통해 표준 치료에 비해 최초로 의미 있는 생존기간의 연장을 보고한 바 있다.⁴⁸⁾ CheckMate 141 연구는 총 361명의 6개월 이내에 백금계 약물에 진행한 재발/전이성 두경부편평세포암 환자가 nivolumab군과 표준 치료군에 2:1로 무작위로 배정되어 전체생존기간을 일차평가변수로서 평가한 연구이다. 전체생존기간은 nivolumab군이 7.5개월, 표준 치료군이 5.1개월로 nivolumab 단일제제 치료의 유의미한 생존기간의 연장을 확인할 수 있었으며, 3등급 이상의 이상반응 역시 nivolumab군에서 13.1%로 우수한 내약성을 보고하였다. 또한, 1선 치료 상황에서 nivolumab과 ipilimumab의 병용요법을 ipilimumab 단독요법과 비교하는 CheckMate 714 연구(NCT02823574) 및 표준 복합항암화학요법과 비교하는 CheckMate 651 연구(NCT02741570)가 현재 진행 중에 있으며, 이러한 연구 결과가 향후 재발/전이성 두경부편평세포암의 일차치료의 선택을 바꾸어 놓을 수 있을지 지켜 볼 필요가 있겠다.

두경부편평세포암에서의 수지상세포 백신 치료

수지상세포 백신 치료는 일련의 단계의 시험관 내 제조를 거친 후 투여되어 강력한 T세포 면역반응을 유도할 목적으로 계획된다. 먼저, 환자의 말초혈액에서 분리된

혹은 특정 면역세포로부터 유도된 수지상세포를 얻는 과정과 종양항원을 수지상세포에 부하(loading)하는 과정을 거친다. 이와 같이, 종양항원 펩티드를 주조직적합성복합체에 풍부하게 제시하고 있는 수지상세포는 종양 내 혹은 림프절로 세포 백신의 형태로서 투여된다.³⁷⁾

최근 보고된 제 1상 임상 시험에서는 종양의 근거가 없는 이미 치료된 두경부편평세포암 환자들에게 특정 주조직적합성복합체에 결합(restriction)이 가능한 p53 단백질의 펩티드 에피토프를 자가 수지상세포에 결합시켜 투여한 바 있다.⁴⁹⁾ 결과, 2년 무질화생존율이 88%로 관찰되었으며, 69% 환자에서 IFN- γ 반응에 근거한 p53 단백질에 대한 기억 T세포반응이 관찰되었다. 이상반응 역시 나타나지 않아 국소치료 후 보조치료로서의 역할에 대한 기대를 가질 수 있는 치료 방법이겠으나, 이후의 후속 임상 연구는 보고되지 않았다. 이와는 다소 다른 방법의 수지상세포 백신의 제작 방법으로 펩티드 대신 자가종양세포를 이용한 임상 시험이 최근 보고되었다.⁵⁰⁾ 결과, 80%의 환자에서 종양세포에 대한 지연형과민반응(delayed type hypersensitivity)에 근거한 기억 T세포 반응이 관찰되었으나, 임상적 유용성을 판단하기에는 불충분한 시험이라고 볼 수 있다.

두경부편평세포암에서의 T세포 입양면역치료

입양면역치료의 개념은 종양-특이 T세포를 환자에게 수동적으로 공급해 주는 것이다. 종양-특이 T세포를 얻는 고전적인 방법은 종양 조직 내에 혹은 종양으로부터 연결된 림프절 내에 풍부하게 존재할 것으로 생각되는 종양-특이 T세포를 시험관 내에서 선택적으로 증폭시켜 얻는 방법이다. 최근에는 종양항원의 에피토프를 인지할 수 있는 T세포수용체를 유전자재조합을 통해 제조하여 환자의 T세포에 도입시킨 후 시험관 내에서 증폭시켜 얻기도 한다.^{29,30)}

고전적인 연구에서는 자가종양을 방사선조사 후 대퇴부에 백신 투여하여 서혜부 림프절에서 T세포를 분리하여 증폭시킨 후 재 투여하는 방식으로 입양면역치료를 시행하였다.⁵¹⁾ 17명의 재발/전이성 두경부편평세포암 환자 중 6명에서 질병의 조절이 관찰되었다. 최근 중국에서 시행한 후향적 연구에서는 절제 가능한 두경부편평세포암 환자의 유도항암화학치료에 입양면역치료를 병합하였을 때의 긍정적인 결과를 보고하였다.⁵²⁾ 하지만, 말초혈액 내 T세포의 비특이적 자극을 통해 증폭을 시도하였다는 점은, 면역학적 관점에서 볼 때에 종양-특이 T세포

의 선택을 가져오기는 어려웠으리라는 한계점으로 지적하지 않을 수 없다.

흥미롭게도, 바이러스-특이 세포독성 T세포를 이용한 입양면역치료가 두경부편평세포암에서 제 2상 연구의 형태로 진행된 바 있다.⁵³⁾ 재발/전이성 비인두암의 1선 치료로서 백금계 약물-기반 복합항암화학요법 시행 후 순차적으로 엡스타인바바이러스(Epstein-Barr virus)-특이 T세포를 6회에 걸쳐 반복 투여하였다. T세포의 증폭은 시험관 내에서 지속적인 바이러스 항원 자극을 통해 이루어졌고, 총 38명의 환자 중 37명에서 성공적으로 T세포주(T cell line)가 수립될 수 있었다. 무작위 연구가 아니기 때문에, 입양면역치료 자체의 기여 정도를 정확하게 평가할 수 없는 한계는 있지만, 2년 전체생존율이 62.9%를 나타내었다. 의미 있게 평가할 수 점은 입양면역치료에 사용된 세포가 특정 바이러스 단백질에 특이적인 T세포를 함유하고 있는지의 여부가 생존 결과와 유의한 상관성이 있었다는 점이다.

결론

종양을 둘러싼 미세환경 내에 존재하는 T세포를 위시한 다양한 면역세포와 종양세포 사이의 상호작용, 그러한 관계가 종양의 발생 및 진행의 과정에서 갖는 의미들이 더욱 세련되게 분석되어 가는 과정에서 생긴 수확이 바로 면역관문억제제를 통한 T세포 면역치료이다. 이는 소위 면역치료라고 일컬어지는 항암요법이 의미 있는 임상적 이득을 대규모 무작위배정 임상 시험을 통해 증명함으로써 표준적인 치료의 방법으로 성공적으로 자리매김한 첫 번째 사례라고 볼 수 있을 것 같다. 아마도, 몇몇 임상시험의 결과가 추가적으로 알려진다면, 면역관문억제제가 두경부편평세포암의 치료의 영역에서도 몇몇 상황에서는 표준치료로서 대두될 가능성이 충분히 있을 것으로 보인다.

최근 들어, 새롭게 활용이 가능해진 분석 기법의 혁신과 함께 종양면역학 분야는 매우 빠르게 발전하고 있다. 단일세포 수준의 분석 기법이나 고효율의 면역표현형 분석 기법 등을 통해, 이전과는 다른 수준의 시각과 속도로 종양을 둘러싼 면역학적 미세환경을 조명할 수 있을 것으로 기대한다. 이를 통해, 새로운 수단을 이용한 면역치료의 개발 및 도입과 더불어, 기존에 시도되던 면역치료의 획기적 개선이 가능해 질 수 있을 것이다. 이러한 시대에 무엇보다 중요한 것은, 각 환자의 종양이 함유하고 있는 면역학적 환경에 따라 그에 맞춘 치료 방침을 적용해 나갈 수 있도록 가이드 할 수 있는, 종양의 미세환경에 대한

면역학적 평가 및 모니터링 방법의 개발이라고 할 수 있겠다. 이러한 발전을 통해, 두경부편평세포암의 치료 방법에도 새로운 돌파구가 생겨날 것으로 기대한다.

중심 단어 : 두경부암; T세포; 면역치료; 면역관문억제제

References

- 1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010;127:2893-2917.*
- 2) Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. *Head and neck cancer. Lancet. 2008;371:1695-1709.*
- 3) Marur S, Forastiere AA. *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc. 2016;91:386-396.*
- 4) Pulte D, Brenner H. *Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. Oncologist. 2010;15:994-1001.*
- 5) Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Jr., Kish JA, Ensley JF, et al. *An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol. 2003;21:92-98.*
- 6) Sacco AG, Cohen EE. *Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2015;33:3305-3313.*
- 7) Burnet M. *Cancer: a biological approach. III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV. Practical applications. Br Med J. 1957;1:841-847.*
- 8) Burnet FM. *The concept of immunological surveillance. Prog Exp Tumor Res. 1970;13:1-27.*
- 9) Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. *The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity. 2004;21:137-148.*
- 10) Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. *Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011;331:1565-1570.*
- 11) Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. *The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer. 2012;12:298-306.*
- 12) Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. *Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. Nat Immunol. 2013;14:1014-1022.*
- 13) Varilla V, Atienza J, Dasanu CA. *Immune alterations and immunotherapy prospects in head and neck cancer. Expert Opin Biol Ther. 2013;13:1241-1256.*
- 14) Schoenfeld JD. *Immunity in head and neck cancer. Cancer Immunol Res. 2015;3:12-17.*
- 15) Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. *Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates.*

- J Clin Oncol.* 2010;28:3167-3175.
- 16) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.* *N Engl J Med.* 2010;363:711-723.
 - 17) Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer.* *N Engl J Med.* 2012;366:2443-2454.
 - 18) Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. *PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma.* *N Engl J Med.* 2015;372:311-319.
 - 19) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. *Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation.* *N Engl J Med.* 2015;372:320-330.
 - 20) Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. *Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma.* *N Engl J Med.* 2015;372:2521-2532.
 - 21) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.* *N Engl J Med.* 2015;373:1627-1639.
 - 22) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.* *N Engl J Med.* 2015;373:123-135.
 - 23) Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozsi T, Fulop A, et al. *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.* *N Engl J Med.* 2016;375:1823-1833.
 - 24) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. *Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma.* *N Engl J Med.* 2015;373:1803-1813.
 - 25) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. *Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma.* *N Engl J Med.* 2017;376:1015-1026.
 - 26) Schmitt TM, Aggen DH, Stromnes IM, Dossett ML, Richman SA, Kranz DM, et al. *Enhanced-affinity murine T-cell receptors for tumor/self-antigens can be safe in gene therapy despite surpassing the threshold for thymic selection.* *Blood.* 2013;122:348-356.
 - 27) Khan IS, Mouchess ML, Zhu ML, Conley B, Fasano KJ, Hou Y, et al. *Enhancement of an anti-tumor immune response by transient blockade of central T cell tolerance.* *J Exp Med.* 2014;211:761-768.
 - 28) Kandath C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, et al. *Mutational landscape and significance across 12 major cancer types.* *Nature.* 2013;502:333-339.
 - 29) Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. *Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy.* *Nat Rev Cancer.* 2008;8:299-308.
 - 30) Rosenberg SA. *Decade in review-cancer immunotherapy: entering the mainstream of cancer treatment.* *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:630-632.
 - 31) Tran E, Ahmadzadeh M, Lu YC, Gros A, Turcotte S, Robbins PF, et al. *Immunogenicity of somatic mutations in human gastrointestinal cancers.* *Science.* 2015;350:1387-1390.
 - 32) Klebanoff CA, Rosenberg SA, Restifo NP. *Prospects for gene-engineered T cell immunotherapy for solid cancers.* *Nat Med.* 2016;22:26-36.
 - 33) Rapoport AP, Stadtmauer EA, Binder-Scholl GK, Goloubeva O, Vogl DT, Lacey SF, et al. *NY-ESO-1-specific TCR-engineered T cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma.* *Nat Med.* 2015;21:914-921.
 - 34) Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. *Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia.* *N Engl J Med.* 2013;368:1509-1518.
 - 35) Garfall AL, Maus MV, Hwang WT, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, et al. *Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma.* *N Engl J Med.* 2015;373:1040-1047.
 - 36) Aldoss I, Bargou RC, Nagorsen D, Friberg GR, Baeuerle PA, Forman SJ. *Redirecting T cells to eradicate B-cell acute lymphoblastic leukemia: bispecific T-cell engagers and chimeric antigen receptors.* *Leukemia.* 2017;31:777-787.
 - 37) Palucka K, Banchereau J. *Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines.* *Immunity.* 2013;39:38-48.
 - 38) Sharma P, Wagner K, Wolchok JD, Allison JP. *Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent successes and next steps.* *Nat Rev Cancer.* 2011;11:805-812.
 - 39) Pardoll DM. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.* *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252-264.
 - 40) Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, et al. *Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection.* *Nature.* 2006;439:682-687.
 - 41) McMahan RH, Golden-Mason L, Nishimura MI, McMahon BJ, Kemper M, Allen TM, et al. *Tim-3 expression on PD-1+ HCV-specific human CTLs is associated with viral persistence, and its blockade restores hepatocyte-directed in vitro cytotoxicity.* *J Clin Invest.* 2010;120:4546-4557.
 - 42) Matsuzaki J, Gnjjatic S, Mhawech-Fauceglia P, Beck A, Miller A, Tsuji T, et al. *Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific CD8+ T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD-1 in human ovarian cancer.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:7875-7880.
 - 43) Chauvin JM, Pagliano O, Fourcade J, Sun Z, Wang H, Sander C, et al. *TIGIT and PD-1 impair tumor antigen-specific CD8(+) T cells in melanoma patients.* *J Clin Invest.* 2015;125:2046-2058.
 - 44) Colombo MP, Piconese S. *Regulatory-T-cell inhibition versus depletion: the right choice in cancer immunotherapy.* *Nat Rev Cancer.* 2007;7:880-887.
 - 45) Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, et al. *Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study.* *J Clin Oncol.* 2012;30:837-842.
 - 46) Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. *Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial.* *Lancet Oncol.* 2016;17:956-965.
 - 47) Chow LQ, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, et al. *Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase 1b*

- KEYNOTE-012 Expansion Cohort. J Clin Oncol. 2016.*
- 48) Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. *Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016;375: 1856-1867.*
- 49) Schuler PJ, Harasymczuk M, Visus C, Deleo A, Trivedi S, Lei Y, et al. *Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer. Clin Cancer Res. 2014;20:2433-2444.*
- 50) Whiteside TL, Ferris RL, Szczepanski M, Tublin M, Kiss J, Johnson R, et al. *Dendritic cell-based autologous tumor vaccines for head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2016;38 Suppl 1:E494-501.*
- 51) To WC, Wood BG, Krauss JC, Strome M, Esclamado RM, Lavertu P, et al. *Systemic adoptive T-cell immunotherapy in recurrent and metastatic carcinoma of the head and neck: a phase I study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;126:1225-1231.*
- 52) Jiang P, Zhang Y, S JA, Wang H. *Adoptive cell transfer after chemotherapy enhances survival in patients with resectable HNSCC. Int Immunopharmacol. 2015;28:208-214.*
- 53) Chia WK, Teo M, Wang WW, Lee B, Ang SF, Tai WM, et al. *Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Mol Ther. 2014;22:132-139.*