

두경부암에서 면역회피 기전과 면역항암제 치료

장 현*

가톨릭관동대학교 국제성모병원 혈액종양내과

Immune Evasion Mechanism as a Guide for Immunotherapy in Head and Neck Cancer

Hyun Chang, MD, PhD*

Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Catholic Kwandong University
College of Medicine, International St. Mary's Hospital

= Abstract =

두경부 편평상피세포암은 전 세계적으로 6번째로 흔하며 예후가 불량한 암종이다. 면역 감시는 두경부암의 발생과 진행을 억제하는 중요한 기전으로 알려져 있다. 두경부암세포는 면역 감시를 T세포의 관용을 유도하거나 체크포인트를 통한 T세포 기능을 억제하는 등의 방법으로 회피할 수 있다. 한편 진행성 두경부암 임상연구에서 체크포인트 억제제는 명확한 항종양효과를 입증하였다. 이처럼 면역항암제가 중요한 암치료 방법으로 떠오르는 이때에 본 종설은 두경부암의 면역회피 기전 및 임상적용근거에 대한 최근 지식을 정리하였다.

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the sixth most common cancer globally with high morbidity and mortality. Immune surveillance is well recognized as an important mechanism to prevent development or progression of HNSCC. HNSCC can escape the immune system through multiple mechanisms including development of tolerance in T cells and inhibition of T-cell-related pathways, generally referred to as checkpoint inhibitors. Recent clinical trials have demonstrated a clear advantage in advanced HNSCC patients treated with immune checkpoint blockade. Right at the front of the new era of immunotherapy, we will review current knowledge of immune escape mechanisms and clinical implication for HNSCC.

Key Words : Head and neck cancer, Immune surveillance, Immune escape, Immuno-oncology drug

서 론

인체에서 면역체계가 정상적으로 작동하는 경우 전암세포 (pre-malignant cells)는 침습적인 암으로 발전하기 전에 면역 감시 (Immune surveillance)를 통해 제거된다.¹⁾

이러한 면역체계와 종양 발생 사이의 관계는 면역이 억제된 환자에서 잘 확인된다. 예를 들어 골수 이식을 받은 환자 또는 HIV 양성 환자에서 두경부암의 발생이 증가된다는 보고들이 있다.^{2,3)} 비록 두경부암 환자들은 림프구 수치가 정상인에 비해 낮고 항원제시 기능 및 자연살해세포 활동이 떨어지나 대부분 환자에서 면역 기능은 정상적이다.⁴⁾ 따라서 두경부암세포는 종양 면역편집 (immune-editing)을 통해 면역반응을 회피함 (면역회피)으로서 생존하고 종양을 형성하게 된다. 즉, 인체는 면역체계를 통해 일부 형질전환 세포들을 박멸할 수 있으나 면역원성이 약한 암세포들은 면역회피를 통해 생존할 수 있게 된다.⁵⁾

Received: May 5, 2017

Revised: May 7, 2017

Accepted: May 9, 2017

+Corresponding author: Hyun Chang

Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Catholic Kwandong University College of Medicine, International St. Mary's Hospital, 25 Simgok-ro 100beon-gil, Seo-gu, Incheon 22711, Korea.

Tel: +82-32-290-3878 Fax: +82-32-290-3879

E-mail: hchang@ish.ac.kr

두경부암에서 면역 회피 및 치료 타겟

효과적인 면역 반응이 생성되고 작동 T 세포를 활성화 시키기 위해서는 면역 시냅스에서 3가지의 자극 신호가 필요하다. 이러한 자극 신호가 활성화 되지 않거나 미약한 경우에는 종양항원 특이 T 세포의 인식 기능이 떨어지고, 종양 세포 용해 기능이 약화되며 결국 종양 친화적인 미세환경이 만들어지게 된다. 따라서 종양세포의 면역회피에 대한 이해는 암면역치료제 개발에 있어 필수적이다.

항원 제시 및 처리

T세포가 활성화 되는데 중요한 요소는 HLA 복합체(human leucocyte antigen complex)이다. 이는 종양 항원을 T세포에 제시하는 역할을 하며 따라서 면역회피 기전에 있어 중요한 요소이다. 종양세포에서 HLA 기능이 완전히 소실 되면 T세포는 종양세포를 인식 못하게 되나, NK세포는 활성화 되고 결국 종양세포는 사멸한다.⁶⁾ 따라서 종양세포는 HLA 발현을 완전히 소실하지 않으면서도 면역체계를 회피하는 방법들을 가지고 있다. 많은 경우 두경부암 세포는 HLA 또는 항원제시 관련 유전자 발현 이상을 보인다. 이로 인해 종양 항원의 처리와 제시 기능이 떨어지고 결국 T세포 관련 용해와 NK세포의 활성화를 피할 수 있다.^{3,7)} 이런 이상은 두경부암 약 20%에서 발견이 되며, 또한 림프절 전이, 불량한 예후와 관련 있다.^{8,9)} 한편 두경부암의 약 80%에서 발현하는 상피세포 성장인자수용체(Epidermal growth factor receptor, EGFR)는 HLA 하향조절을 유발하며 이는 두경부암세포가 면역인식을 회피하는 중요기전이다. 면역 회피 기전은 여러 종양유전자 신호전달체계를 통해서도 이루어지는데 SHP2/STAT1, MAPK, PI3K/AKT가 포함된다.^{10,11)} SHP2를 억제하거나 STAT1 길항제인 IFN- γ 투여함으로써 소실된 HLA class I과 항원제시 기능의 회복이 가능하다. 이들은 항원:HLA class I 복합체를 증가시키고 세포독성 T세포 매개 종양세포 용해를 촉진한다.^{7,12,13)}

면역 체크포인트 수용체

T세포의 활성화는 종양 항원 제시에 의한 자극 신호가 필요하지만 또 다른 자극 또는 동시억제 신호에 의해 기능이 조절된다. 면역체계는 동시억제신호인 체크포인트를 이용하여 비정상적인 면역반응을 막고 자가면역질환을 예방한다. 종양미세환경 내에서 억제 체크포인트

가 과발현되는 경우에는 종양 성장을 촉진하는 면역억제 환경이 만들어 진다. 동시억제 신호는 T세포의 암세포에 대한 무반응 또는 T세포 사멸을 유도하고 결국 암세포에 대한 면역반응 약화로 세포독성 유발에 실패하게 된다. CTLA-4와 PD-1이 체크포인트로 잘 알려져 있으며, 이것들을 표적으로 하는 치료제가 각각 개발되어 암치료에 쓰이고 있다. 최근 다른 체크포인트 연구도 활발히 진행되고 있으며 LAG3, TIM3, KIR 등이 있다. 전통적으로 잘 알려진 동시자극 신호는 CD28/B7에 의한이다. 그러나 CD137/CD137-L, OX40/OX40-L, CD40/CD40-L 와 같은 동시자극 신호가 T 세포와 항원제시세포 사이에 존재한다. 이들은 종양괴사인자 수용체 상과(tumor necrosis factor receptor superfamily)에 속하며, 두경부암 환자의 T 세포에서는 발현이 감소되어 있고 불량한 예후와 연관된다.¹⁵⁾ 따라서 동시억제 신호를 차단하고 동시자극 신호를 증대시켜 면역체계에 의한 종양 조절을 강화할 수 있다. 이러한 신호전달계를 타겟으로 하는 많은 단클론 항체가 개발되어 임상 연구 중이다.

CTLA4는 T세포 수용체(T cell receptor, TCR) 활성화에 반응하여 발현하여 CD28 관련 동시자극신호를 억제한다. 이는 T세포의 활성화 및 면역반응의 강조를 억제한다.^{16,17)} CD8+ T cell의 일시적인 CTLA4 발현은 effector/memory 활성을 조절하나 이는 주로 CD4+ regulatory T 세포(Treg)에서 중요한 역할을 한다. Treg에서 CTLA4는 지속적으로 과발현되어 있다.^{17,18)} CTLA4와 CD28은 항원제시세포에 국한된 B7 ligand인 CD80, CD86을 공유한다.¹⁹⁾ CD28과 비교하여 CTLA4는 이들 리간드와 더 높은 친화도 및 결합력을 가지고 있으며 T세포 활성화 단계의 신호를 차단하게 된다. 활성화된 CTLA4+T세포는 항원제시세포의 B7 리간드를 감소시키는데, 이는 CTLA4 의존적 세포내이입과 분해에 의한 것으로, T세포의 활성화를 더욱 방해한다.²⁰⁾ 전임상 암모델에서 항체 기반 CTLA4 억제는 종양세포 이식을 방해하고 이식된 종양의 성장을 억제하였으며 면역기억을 확보하였다.¹⁷⁾ Ipilimumab(anti-CTLA4 antibody)은 악성 흑색종 치료제로 FDA 허가를 득했다. 두경부암에서 다른 치료와 병용한 CTLA4 항체 임상연구 결과가 기대된다.

PD-1은 면역체계에서 만성 자극에 노출된 면역세포의 표면에 많이 발현한다.²¹⁾ PD-1은 두 가지의 리간드를 가지고 있는데, PD-L1과 PD-L2이다. PD-L1은 여러 혈액형성 세포에 지속적으로 발현하며 T세포의 사이토카인 생성을 막는다. 또한 종양세포와 같은 비혈액형성 세포에서도 발현한다.²¹⁾ PD-L2는 제한적으로 발현하며 주로 항원제시세포에 발현하며 염증 부위와 림프관 기관 안의

effector T세포의 기능을 조절한다.²²⁾ 두 리간드는 외부 염증자극 신호 (IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, IL4) 에 의해 발현하여 염증반응이 활발한 종양미세환경에서 종양세포는 PD-1/2리간드 발현이 증가되어 있다.²²⁾ 또한 내인성 신호전달계도 PD-L1 발현을 증가시키는데, PI3-AKT, EGFR-mediated JAK2/STAT1 등이 보고되어 있다.^{23,24)} 바이러스 감염처럼 만성적인 항원 자극이 있는 경우에는 CD8+ T세포에서 PD-1 발현이 증가되어 있는데 이것은 T세포 허탈 상태를 나타내는 대표적인 표지이다. 이는 effector로서의 T세포 기능 소실을 나타내며 T세포 증식과 사이토카인 생성의 억제로 나타난다.²⁵⁾ CD8+ 와 CD4+ T세포에서 PD-1의 고발현과 더불어 두경부암의 약 50% 에서는 PD-L1 발현이 관찰된다.²⁴⁾ PD-1/PD-L1 신호전달계는 종양미세환경과 더불어 말초조직의 T세포 활성화도 조절 한다.²⁴⁾ 따라서 치료목적으로 PD-1/PD-L1 신호전달계를 차단하여 종양미세환경과 말초조직에서 동시에 Treg의 기능 약화 및 effector T세포의 탈억제를 가져올 수 있다. 현재까지 PD-1/PD-L1을 표적으로 하는 여러 항체들이 개발되었다. pembrolizumab (anti-PD-1 antibody)은 플라티늄 저항성 전이/재발 두경부암에서 FDA 승인을 득하였다. 앞으로 이들 약제의 반응 예측 마커 및 저항성 기전에 대한 연구 결과들이 주목된다.

LAG3 (CD223)은 Treg의 기능은 강화시키고 CD8+ effector T세포의 기능을 억제하는 억제 체크포인트 수용체이다.²⁶⁾ LAG3의 리간드는 MHC class II 만이 알려져 있다. LAG3는 IFN- γ 에 반응하여 일부 상피세포 종양에서 발현이 증가되고 항원제시세포에서도 발현한다.²⁶⁾ PD-1 과 LAG3는 대개 탈진 또는 무반응 T세포에 같이 발현하며 두 수용체를 동시에 차단 시 종양 특이 CD8+세포의 상승적 활성화가 관찰된다.²⁷⁾ 현재 항 LAG3 항체인 BMS-986016 이 임상연구 중이다. (NCT01968109)

TIM-3 (HAVcr2)는 IFN- γ 생성 T세포, NK세포 그리고 Treg에 선택적으로 발현하며 종양유래 면역억제에 관여한다. TIM-3 은 가장 탈진되거나 또는 기능부전을 보이는 CD8+ T세포와 NK세포에서 발현한다.²⁸⁾ 진행된 악성흑색종, 비소세포폐암의 30% 에서 TIM-3 발현을 보인다.²⁸⁾ 실험실 연구에서 항-TIM-3항체 처리시 T세포의 일부분에서 탈진상태에서 회복하였고, NK세포에 처리시에도 기능 회복을 보였다.²⁹⁾ CD8+T세포와 NK세포의 기능조절 뿐 아니라 두경부암의 종양미세환경내 Treg의 약 60% 에서 TIM-3 발현을 보인다. 반면 혈액 내 Treg의 20%미만에서 TIM3가 발현된다.³⁰⁾ TIM-3+CD8+ T세포는 PD-1을 같이 발현하며 effector 사이카인 (IL-2, TNF, IFN- γ) 생성과 세포주기 진행에 결손을 보인다.³¹⁾ 전임상 연구

에서 TIM-3 신호전달계 차단은 항암효과에 있어 유망한 결과를 보였다. 단독 치료 또는 PD-1 항체와 함께 병용투여 시 의미 있는 종양 감소 효과를 보였다.³²⁾ 또한 TIM-3는 종양 내에서 주로 존재하는 IFN- γ 생성 T세포에서 발현하기 때문에 유용한 암면역치료표적으로 생각된다.³²⁾ 즉 TIM-3 억제제는 종양 조직 이외의 T세포를 억제할 가능성이 적기 때문에 자가면역 부작용이 나타날 가능성이 적다. 현재 MBG453, TSR-022 등의 약제들이 임상연구 중이다.

KIR은 NK세포에 발현하며 표적 세포의 HLA분자와 상호작용하여 NK세포의 면역 감시 및 세포독성을 조절한다.³³⁾ KIR은 HLA-C 분자에 결합하면 SHP-1과 SHP-2 인산분해효소를 동원하여 하위 신호전달계를 억제한다.³³⁾ CD137 (4-1BB)은 활성화된 T세포, 수지상세포 및 NK세포 표면에 발현하는 동시자극 수용체이다. 리간드 CD137-L 와 결합하여 활성화 되면 NK세포의 항체의존세포매개 세포독성, effector T세포의 분화를 촉진하고 Treg을 억제한다.³⁴⁾ 작용적 CD137 단클론 항체는 CD8+ 종양항원 특이적 T세포를 활성화 시키고 마우스 종양모델에서 치료 효과를 보였다.³⁴⁾ 비록 두경부암에서 작용적 CD137 단클론 항체 단독으로는 항종양효과를 충분히 보이지 못했으나 다른 면역촉진 치료와 함께 치료 시 상승작용을 보였다.^{35,36)} Cetuximab치료를 받은 두경부암환자의 NK세포는 CD137 활성화를 보였고 동물연구에서 작용적 CD137 단클론항체 처리시 NK세포의 세포용해 작용이 활성화 되었다.³⁷⁾ 현재 cetuximab 또는 pembrolizumab과 병용 치료 임상 연구가 진행 중이다. (NCT02110082, NCT02179918) OX40 (CD134)는 T 세포표면에 발현하고 OX40-L 리간드에 의해 활성화 되어 T세포의 증식, IFN- γ 분비, 메모리 T세포 기능을 활성화 시킨다.³⁸⁾ 현재 OX40작용제 또는 작용적 항체가 두경부암에서 임상연구 중이다.(NCT02315066, NCT02274155) CD40는 항원제시세포와 종양세포 등에 발현하며, CD40와 CD40-L 발현은 두경부암 병기가 진행될수록 감소하는 반면 암 수술 후에는 항원제시세포의 CD40발현은 증가한다.^{39,40)} 작용적 CD40항체가 개발되어 다른 면역항암제와 병용투여 연구가 여러 암종에서 진행 중이다. (NCT01103635, NCT02304393)

결론

종양 면역는 매우 빠르게 발전하고 있는 연구 분야이다. 면역 치료의 효과를 예측하기 위한 바이오마커 개발, 면역치료제의 저항성 메커니즘 및 이를 극복하기 위한 면역 치료제들의 병용치료 그리고 기존치료법 (수술, 세

포도성항암제, 표적항암제, 방사선 치료)과 병용치료 등에 대한 지속적인 전임상 및 임상 연구는 두경부암 환자 예후를 향상시키기 위해 반드시 필요하다.

중심 단어 : 두경부암, 면역 감시, 면역 회피, 면역항암제

References

- 1) Burnet FM. *The concept of immunological surveillance. Prog Exp Tumor Res.* 1970;13:1-27.
- 2) Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, O'Donnell MR, Fung H, Kashyap A, et al. *Solid cancers after bone marrow transplantation. J Clin Oncol.* 2001;19:464-471.
- 3) Wang CC, Palefsky JM. *Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in the HIV-infected population. Oral Dis.* 2016;22 Suppl 1:98-106.
- 4) Badoual C, Sandoval F, Pere H, Hans S, Gey A, Merillon N, et al. *Better understanding tumor-host interaction in head and neck cancer to improve the design and development of immunotherapeutic strategies. Head Neck.* 2010;32:946-958.
- 5) Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. *Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol.* 2002;3:991-998.
- 6) Kannan GS, Aquino-Lopez A, Lee DA. *Natural killer cells in malignant hematology: A primer for the non-immunologist. Blood Rev.* 2017;31:1-10.
- 7) Duray A, Demoulin S, Hubert P, Delvenne P, Saussez S. *Immune suppression in head and neck cancers: a review. Clin Dev Immunol.* 2010;2010:701657.
- 8) Concha-Benavente F, Srivastava R, Ferrone S, Ferris RL. *Immunological and clinical significance of HLA class I antigen processing machinery component defects in malignant cells. Oral Oncol.* 2016;58:52-58.
- 9) Meissner M, Reichert TE, Kunkel M, Gooding W, Whiteside TL, Ferrone S, et al. *Defects in the human leukocyte antigen class I antigen processing machinery in head and neck squamous cell carcinoma: association with clinical outcome. Clin Cancer Res.* 2005;11:2552-2560.
- 10) Agazie YM, Hayman MJ. *Molecular mechanism for a role of SHP2 in epidermal growth factor receptor signaling. Mol Cell Biol.* 2003;23:7875-7886.
- 11) Dominguez C, Tsang KY, Palena C. *Short-term EGFR blockade enhances immune-mediated cytotoxicity of EGFR mutant lung cancer cells: rationale for combination therapies. Cell Death Dis.* 2016;7:e2380.
- 12) Ferris RL, Whiteside TL, Ferrone S. *Immune escape associated with functional defects in antigen-processing machinery in head and neck cancer. Clin Cancer Res.* 2006;12:3890-3895.
- 13) Srivastava RM, Trivedi S, Concha-Benavente F, Hyun-Bae J, Wang L, Seethala RR, et al. *STAT1-Induced HLA Class I Upregulation Enhances Immunogenicity and Clinical Response to Anti-EGFR mAb Cetuximab Therapy in HNC Patients. Cancer Immunol Res.* 2015;3:936-945.
- 14) Pollack BP, Sapkota B, Cartee TV. *Epidermal growth factor receptor inhibition augments the expression of MHC class I and II genes. Clin Cancer Res.* 2011;17:4400-4413.
- 15) Baruah P, Lee M, Oduoye T, Williamson P, Hyde N, Kaski JC, et al. *Decreased levels of alternative co-stimulatory receptors OX40 and 4-1BB characterise T cells from head and neck cancer patients. Immunobiology.* 2012;217:669-675.
- 16) Hoos A. *Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations. Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:235-247.
- 17) Honeychurch J, Cheadle EJ, Dovedi SJ, Illidge TM. *Immuno-regulatory antibodies for the treatment of cancer. Expert Opin Biol Ther.* 2015;15:787-801.
- 18) Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, et al. *CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. Science.* 2008;322:271-275.
- 19) Bour-Jordan H, Esensten JH, Martinez-Llordella M, Penaranda C, Stumpf M, Bluestone JA. *Intrinsic and extrinsic control of peripheral T-cell tolerance by costimulatory molecules of the CD28/B7 family. Immunol Rev.* 2011;241:180-205.
- 20) Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, Attridge K, Manzotti C, Schmidt EM, et al. *Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. Science.* 2011;332:600-603.
- 21) Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. *PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.
- 22) Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. *The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. Front Immunol.* 2016;7:550.
- 23) Parsa AT, Waldron JS, Panner A, Crane CA, Parney IF, Barry JJ, et al. *Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. Nat Med.* 2007;13:84-88.
- 24) Concha-Benavente F, Srivastava RM, Trivedi S, Lei Y, Chandran U, Seethala RR, et al. *Identification of the Cell-Intrinsic and -Extrinsic Pathways Downstream of EGFR and IFNgamma That Induce PD-L1 Expression in Head and Neck Cancer. Cancer Res.* 2016;76:1031-1043.
- 25) Wherry EJ. *T cell exhaustion. Nat Immunol.* 2011;12:492-499.
- 26) Andrews LP, Marciscano AE, Drake CG, Vignali DA. *LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target. Immunol Rev.* 2017;276:80-96.
- 27) Grosso JF, Goldberg MV, Getnet D, Bruno TC, Yen HR, Pyle KJ, et al. *Functionally distinct LAG-3 and PD-1 subsets on activated and chronically stimulated CD8 T cells. J Immunol.* 2009;182:6659-6669.
- 28) Ngiow SF, Teng MW, Smyth MJ. *Prospects for TIM3-Targeted Antitumor Immunotherapy. Cancer Res.* 2011;71:6567-6571.
- 29) da Silva IP, Gallois A, Jimenez-Baranda S, Khan S, Anderson AC, Kuchroo VK, et al. *Reversal of NK-cell exhaustion in advanced melanoma by Tim-3 blockade. Cancer Immunol Res.* 2014;2:410-422.
- 30) Jie HB, Gildener-Leapman N, Li J, Srivastava RM, Gibson SP,

- Whiteside TL, et al. *Intratumoral regulatory T cells upregulate immunosuppressive molecules in head and neck cancer patients. Br J Cancer. 2013;109:2629-2635.*
- 31) Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan JM, Blazar BR, Kuchroo VK, Anderson AC. *Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. J Exp Med. 2010;207:2187-2194.*
- 32) Ngiow SF, von Scheidt B, Akiba H, Yagita H, Teng MW, Smyth MJ. *Anti-TIM3 antibody promotes T cell IFN-gamma-mediated antitumor immunity and suppresses established tumors. Cancer Res. 2011;71:3540-3551.*
- 33) Leone P, De Re V, Vacca A, Dammacco F, Racanelli V. *Cancer treatment and the KIR-HLA system: an overview. Clin Exp Med. 2017.*
- 34) Makkouk A, Chester C, Kohrt HE. *Rationale for anti-CD137 cancer immunotherapy. Eur J Cancer. 2016;54:112-119.*
- 35) Lucido CT, Vermeer PD, Wiekling BG, Vermeer DW, Lee JH. *CD137 enhancement of HPV positive head and neck squamous cell carcinoma tumor clearance. Vaccines (Basel). 2014;2:841-853.*
- 36) Bauman JE, Grandis JR. *Targeting secondary immune responses to cetuximab: CD137 and the outside story. J Clin Invest. 2014;124:2371-2375.*
- 37) Srivastava RM, Trivedi S, Concha-Benavente F, Gibson SP, Reeder C, Ferrone S, et al. *CD137 Stimulation Enhances Cetuximab-Induced Natural Killer: Dendritic Cell Priming of Antitumor T-Cell Immunity in Patients with Head and Neck Cancer. Clin Cancer Res. 2017;23:707-716.*
- 38) Aspeslagh S, Postel-Vinay S, Rusakiewicz S, Soria JC, Zitvogel L, Marabelle A. *Rationale for anti-OX40 cancer immunotherapy. Eur J Cancer. 2016;52:50-66.*
- 39) Vonderheide RH, Glennie MJ. *Agonistic CD40 antibodies and cancer therapy. Clin Cancer Res. 2013;19:1035-1043.*
- 40) Sathawane D, Kharat RS, Halder S, Roy S, Swami R, Patel R, et al. *Monocyte CD40 expression in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Hum Immunol. 2013;74:1-5.*