

---

# Immunologiska mekanismer vid huvud- och halscancer

VALTTERI HÄYRY

---

Mortaliteten i huvud- och halscancer är fortfarande stor trots framgångar i kirurgi, strålbehandling och kemoterapi. Dödligheten beror nästan uteslutande på lokal och lokoregional spridning och recidiv. Vår kunskap om immunförsvaret vid cancer har ökat betydligt och lovande nya behandlingsformer baserade på immunologisk modifikation har tillkommit. Det immunologiska försvaret mot tumörer är en mycket komplicerad homeostas, där tumörfrämjande och tumörhämmande mekanismer konkurrerar med varandra. Cancerceller utnyttjar immunförsvarets signalmekanismer för att omvandla tumördödande immunceller, främst CD8+ T-lymfocyter och NK-celler, till inaktiva eller ofullständigt aktiverade celler. CD4+ T-lymfocyter och myeloiska suppressorceller rekryteras till tumören och ger upphov till en kronisk, ineffektiv inflammation där. Processen avspeglas i perifert blod där leukocytfördelningen och aktiviteten är onormal. Genom större kunskap om de här mekanismerna öppnas möjligheten till bättre diagnostik, känsligare uppföljning efter onkologisk behandling och helt nya, kompletterande behandlingsmetoder.

Huvud- och halscancer är ett samlingsbegrepp för tumörer i övre luftvägarna och innefattar tumörer i munhålan, tungan, svalget, tonsillerna, stämband och struphuvudet. Denna översiktsartikel behandlar immunologiska synpunkter vid epidermoida tumörer (karcinom) i tungan, svalget, tonsillerna och struphuvudet. Även tumörer av andra slag, exempelvis melanom och adenom i näsan och dess bihålor eller tumörer i spottkörtlarna, räknas som huvud- och halscancer, men de immunologiska mekanismerna skiljer sig från skivepitelcancer.

Idag består behandlingen vid huvud- och halscancer av kirurgi, strålbehandling och cytostatika. Hörnstenen i kirurgisk behandling är, förutom resektion av primärtumören, utrymning av halsens lymfkörtlar. Strålbehandling kombinerad med kemoterapi är alternativ till kirurgisk behandling eller tillämpas i kombination med kirurgi. Behandlingen anpassas efter tumörens läge och spridningsgrad och risken för regionala metastaser vid diagnostillfället. Om tumören har spridit sig till halsens lymfkörtlar försämras den förväntade överlevnaden avsevärt i jämförelse med en tumör utan spridning. Enligt en nyligen publicerad finsk studie har lite mer än hälften (60 %) av patienterna avancerad sjukdom (stadium II–IV) vid diagnostillfället (1).

De viktigaste kända riskfaktorerna för huvud- och halscancer är rökning, alkoholmissbruk och HPV-infektion (humant papillomvirus). Intressant nog har alla dessa riskfaktorer en påverkan på immunförsvaret (2). Således kan dessa carcinogena både orsaka mutationer och försämra det naturliga försvaret mot cancer.

## Immunceller och deras betydelse i huvud- och halscancer

En av immunförsvarets uppgifter är att leta och förstöra maligna celler, så kallad immunologisk övervakning. Vi vet att patienter med nedsatt immunförsvär på grund av aids eller av iatrogena orsaker löper större risk att utveckla tumörer. Sannolikt hinner immunförsvaret förstöra majoriteten av maligna

### SKRIBENTEN

**Valtteri Häyry, MD**, är specialist i otorinolaryngologi och arbetar som postdoktoral forskare vid Karolinska Institutet, enheten för ÖNH-sjukdomar, Institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik (CLINTEC). Hans forskar i tumörimmunologi och metastasering av huvud- och halscancer.

celler i munnen och svalget innan de ens har chansen att utvecklas till begynnande tumörer. En central mekanism i detta är T-cellernas förmåga att känna igen muterade proteiner som presenteras på MHC klass I-receptorer på epitelcellernas yta (2). Processen kräver dock att flera förutsättningar uppfylls. Först måste den muterade peptiden vara immunogen, det vill säga binda till MHC-molekylen. Det har uppskattats att bara en tiondedel av alla muterade peptider i en tumörcell uppfyller kravet (3). Efter att CD8+ T-cellen har bundit till MHC-molekylen med sin T-cellsreceptor krävs ytterligare signaler via koreceptorer för att aktivera den cytotoxiska CD8+ T-cellen, som sedan dödar sin målcell. Förutom de cytotoxiska CD8+-lymfocyterna är CD4+ T-lymfocyter viktiga i immunreaktionen mot cancer. Th1 CD4+ T-hjälparceller har en överväldigande antitumoral effekt i de flesta typer av tumörer (4). En annan typ av CD4+ lymfocyter, nämligen regulatoriska T-celler (Treg), hämmar CD8+ och NK-celler och är viktiga vid immunologisk tolerans mot autoantigener. Regulatoriska T-celler är även viktiga för att bromsa och dämpa kronisk inflammation (4).

Utöver T-celler finns det ofta rikligt med makrofager (tumor associated macrophages) i huvud- och halscancer. Makrofager delas upp i subtyperna M1 och M2, varav M2-cellerna utsöndrar bland annat TGF $\beta$  och är antiinflammatoriska. Deras roll är viktig i sår-läkningen då de främjar angiogenes och ombyggnad av vävnadens stroma (2, 4). Tumörer utsöndrar cytokiner som lockar mono- och polymorfonukleära myeloida hämmarceller till tumören (MDSC). Cellerna kan inducera mognad och proliferation av regulatoriska T-celler och bidrar till immunsuppression i tumörmiljön (5). NK-celler har förmågan att döda tumörceller genom att de känner igen avsaknad av MHC-1-receptorn på till exempel en epitelcell som ett tecken på att cellen inte utgör en normal del av kroppsegen vävnad. Man vet ganska lite om B-cellernas funktion i huvud- och halscancer, men det finns beskrivet att B-cellerna är både färre och mognare i tumörerna jämfört med intilliggande frisk vävnad i orala tumörer (6).

### **Mekanismer som tumören använder för att vilseleda immunförsvaret**

Tumörcellerna försöker aktivt omvandla den tumörhämmande immunreaktionen (som liknar en akut infektion) till en kronisk inflammation, som gynnar tumörcellernas tillväxt

och spridning. För att undvika cytotoxiska T-celler uttrycker många huvud- och halstumörer PD-1-ligand, ett protein som binder till motsvarande PD1-receptor på CD8/4+ T-cellernas yta. Hos friska celler förmedlar PD-1 en hämmande signal till T-cellen för att förebygga autoimmunitet. I tumören innebär detta att lymfocyterna aktiveras ofullständigt och går i apoptos.(7)

Tumörceller kan även nedreglera sitt uttryck av antigenpresenterande MHC-molekyler och således bli osynliga för immunförsvaret (2, 5). Nedreglering av HLA-A har hittats i 20 procent och en uppreglering av den hämmande HLA-G-molekylen i 30 procent av huvud- och halstumörer av Russell et al. (8). Trots att NK-celler kan effektivt döda tumörceller som saknar MHC-receptorer blir NK-cellerna kraftigt hämmade av tumören genom nedreglerat uttryck av den NK-cellsaktiverande receptorn NKG2D och genom utsöndring av TGF- $\beta$  från tumören, som också hämmar NK-celler (4, 8).

Ungefär hälften av orala tumörer uttrycker dödsreceptorn FAS (CD95) eller dess ligand FASL. Trots att detta egentligen är en signalväg som cytotoxiska lymfocyter utnyttjar för att döda sina målceller, har man visat att tumörcellerna kan vända det mot lymfocyterna och inducera apoptos av cytotoxiska celler i stället (9).

### **Histopatologiska synpunkter**

Lymfocytreaktionen i en tumör kan kvantifieras enligt ett graderingssystem utvecklat av Brandwein-Gensler et al. (lymphocyte host response), och den utgör en del av den histopatologiska diagnostiken (histological risk model) som är ett prediktivt mått på överlevnad och risken att utveckla recidiv eller metastaser (Figur 1). Den tillämpas vid orala (och orofaryngeala) karcinom. Förekomst av ett tydligt infiltrat av lymfocyter omkring tumören är förknippad med bra prognos jämfört med fall där lymfocytreaktionen har uteblivit. Den gynnsamma effekten är troligen förknippad med förekomsten av cytotoxiska CD8+-celler som ligger omkring tumören, men inte innanför den (10).

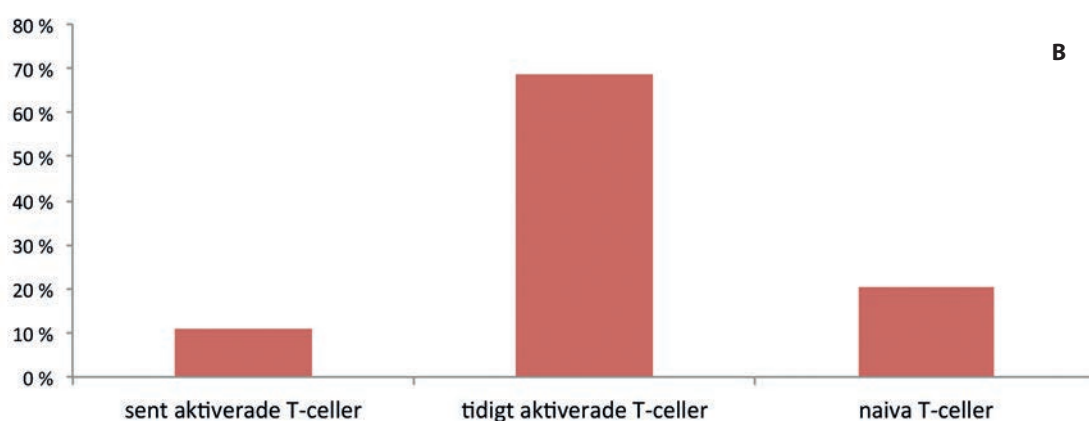
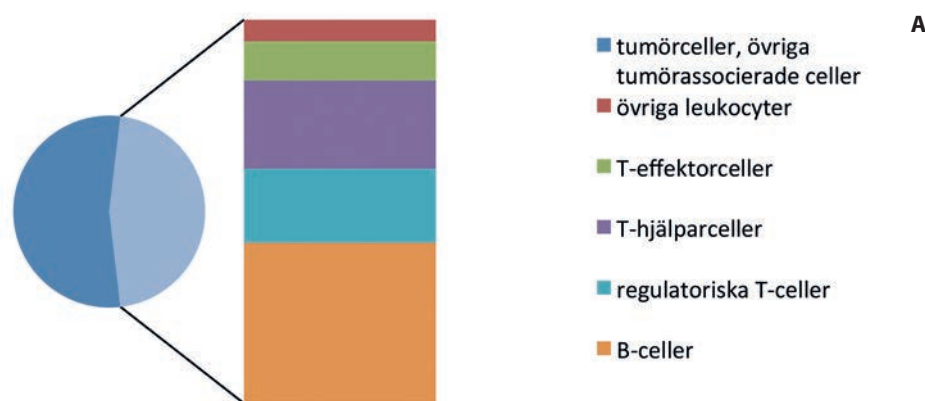
Regulatoriska T-celler hämmar inflammation och har i experimentella sammanhang visats främja tumörcellernas tillväxt och spridning. Ett högt antal regulatoriska T-celler i primärtumören utgör ett negativt prognostiskt tecken i flera andra tumörformer, medan det i huvud-och halscancer

innebär bättre prognos (4). Det kan vara ett paradoxalt fynd, men det är möjligt. Det hänger samman med att regulatoriska T-celler styr en komplicerad balans mellan pro- och antitumorala immunologiska signalvägar och det är därför inte enbart antalet regulatoriska T-celler utan också deras aktivitet som är avgörande för ett framgångsrikt försvar. Det har även föreslagits att transkriptionsfaktorn FoxP3 som används för att identifiera regulatoriska T-celler inte är tillförlitlig vid huvud- och halscancer (11). Den gynnsamma prognostiska effekten av FoxP3+-regulatoriska T-celler förefaller vara likadan i HPV-negativa och HPV-positiva tumörer (8). Även ett högt antal M2-makrofager i primärtumören har kopplats till

sämre prognos, dock främst i HPV-negativa tumörer (12). Avsaknad av dödsreceptorn FAS på tumörcellerna från orala tumörer är förknippad med sämre överlevnad och fem gånger så hög risk för metastaser som vid tumörer som uttrycker receptorn (9).

### Immunologiska markörer i perifert blod

En tumörrelaterad inflammation avspeglas även i perifert blod hos huvud- och halscancerpatienter. Det kan ha betydelse vid behandlingen. Antalet lymfocyter i blodet sjunker hos mer än hälften av huvud- och halscancerpatienter efter kemoradioterapi och förblir kraftigt nedsatt upp till ett år ef-



**Figur 1.** Flödescytometrisk analys av beståndsdelarna i en tungcancertumör. Tumören var högaggressiv och hade skickat metastaser till halsen. En panel av leukocyt- och lymfocytmarkörer tillämpades och totalt cirka 5 000 celler från tumören analyserades. Panel A visar andelen olika lymfocyter. Lägg märke till att ungefär hälften av alla celler i tumören är leukocyter. Panel B visar aktiveringsgraden av T-lymfocyterna i tumören, där tidig aktivering innebär att lymfocyten har påträffat tumörantigen men ännu inte är mogen att agera mot tumören. Sen aktivering syftar på mogna effektorceller och hjälparceller som har förmågan att verka cytotoxiskt. Naiva T-celler har inte aktiverats. Resultaten är från författarens egen forskning.

ter att behandlingen påbörjades. Dessutom är ett totalt lymfocytantal motsvarande  $0,5 \times 10^9$  celler/liter eller mindre förknippat med klart sämre prognos hos patienter med HPV-negativa tumörer (13). Schuler et al. har visat att CD4+-T-celler är allmänt känsliga för kemoradioterapi men att regulatoriska T-celler är resistenta mot cisplatin. De resitenta regulatoriska T-cellerna kan kvarstå i blodet upp till tre år efter behandlingen (14).

I en studie av 273 huvud- och halscancerpatienter med tumörer i struphuvudet, svalget, munhålan, men även i näsan eller bihålorna, och tumörer i spottkörtlarna undersöktes neutrofil-lymfocytkvoten (NLR) före behandling i perifert blod. En kvot på  $\geq 4,2$  var förknippad till sämre prognos och ökad risk för tumörrecidiv oberoende av TNM-klassifikation (15). Vår forskningsgrupp har likadana observationer (16). Fynden ger stöd för hypotesen att ett välfungerande adaptivt immunförsvar skyddar mot tumörrecidiv efter genomgången onkologisk behandling. Man har också påvisat att huvud- och halscancerpatienter har ett ökat antal myeloida hämmande celler (MDSC) i blodet och att de har förmågan att hämma T-lymfocyter (5).

### Adjuvant immunologisk behandling av huvud- och halscancer

Det finns flera molekyler, främst humaniserade monoklonala antikroppar, som blockerar hämmande koreceptorer vid cancer och som har visat lovande resultat i behandlingen av bland annat melanom (17). Det finns idag inga avslutade studier om huvud- och halscancer men preliminära resultat visar att till exempel pembrolizumab har gynnsam effekt vid avancerad huvud- och halscancer (18). Immunomodulerande behandlingar är generellt väl tolererade, men det finns en liten men viktig risk för allvarliga komplikationer och död (17).

Valtteri Häyry  
valtteri.hayry@ki.se

Inga bindningar

### Summary

#### **Immunological mechanisms in head- and neck cancer**

*Head- and neck squamous cell carcinoma frequently presents with a tumor-associated immune response. This review discusses the different pro- and antitumor mechanisms in conjunction with different components of the immune system and includes discussion of mechanisms of tumor immunoevasion and prognostic factors.*

### Referenser

1. Väisänen JA, Syrjälä AM, Pesonen PR, Pukkila MJ, Koivunen PT, Alho OP. Characteristics and medical-care-seeking of head and neck cancer patients: a population-based cross-sectional survey. *Oral Oncol* 2014;50:740–745.
2. 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.
3. Yadav M, Jhunjhunwala S, Phung QT, et al. Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. *Nature*. 2014;515:572–576.
4. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:298–306.
5. Chikamatsu K, Sakakura K, Toyoda M, et al. Immunosuppressive activity of CD14+ HLA-DR- cells in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Sci*. 2012;103:976–983.
6. Andrade MC, Ferreira SB, Gonçalves LC, et al. Cell surface markers for T and B lymphocytes activation and adhesion as putative prognostic biomarkers for head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Immunol*. 2013;74:1563–74.
7. Swanson MS, Sinha UK. Rationale for combined blockade of PD-1 and CTLA-4 in advanced head and neck squamous cell cancer—review of current data. *Oral Oncol*. 2015;51:12–5.
8. Russell S, Angell T, Lechner M, et al. Immune cell infiltration patterns and survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol*. 2013;5:24.
9. de Carvalho-Neto PB, dos Santos M, de Carvalho MB, et al. FAS/FASL expression profile as a prognostic marker in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *PLoS One*. 2013;8:e69024.
10. Maleki S, Schlecht NF, Keller C, Diaz J, Moss J, Prystowsky MB, Macian F, Brandwein-Gensler M. Lymphocytic host response to oral squamous cell carcinoma: an adaptive T-cell response at the tumor interface. *Head Neck Pathol*. 2011;5:117–122.
11. Whiteside T, föreläsning, 1st International Symposium on Tumor-Host Interaction in Head and Neck Cancer, 22–24.1.2015, Essen, Tyskland
12. Balermipas P, Rödel F1, Liberz R, et al. Head and neck cancer relapse after chemoradiotherapy correlates with CD163+ macrophages in primary tumour and CD11b+ myeloid cells in recurrences. *Br J Cancer*. 2014 Oct 14;111(8):1509–18.
13. Campian JL, Sarai G, Ye X, Marur S, Grossman SA. Association between severe treatment-related lymphopenia and progression-free survival in patients with newly diagnosed squamous cell head and neck cancer. *Head Neck*. 2014;36:1747–53.
14. Schuler PJ, Harasymczuk M, Schilling B, Saze Z, Strauss L, Lang S, Johnson JT, Whiteside TL. Effects of adjuvant chemoradiotherapy on the frequency and function of regulatory T cells in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:6585–96.
15. Rassouli A, Saliba J, Castano R, Hier M, Zeitouni AG. Systemic inflammatory markers as independent prognosticators of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015;37:103–10.
16. Millrud CR, Månsson Kvarnhammar A, Uddman R, Björnsson S, Riesbeck K, Cardell LO. The activation pattern of blood leukocytes in head and neck squamous cell carcinoma is correlated to survival. *PLoS One*. 2012;7(12):e51120.
17. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25;39(1):1–10.
18. Tanguy Y, Seiwert, Robert I. et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Preliminary results from KEYNOTE012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr LBA6008)