

## Article pédagogique

# Immunité et cancers des voies aéro-digestives supérieures 1<sup>re</sup> partie : Réponses immunitaires et échappement tumoral

Géraldine Lescaille<sup>1,2,3</sup>, Juliette Rochefort<sup>1,2,3</sup>, Rodney Macedo<sup>1</sup>, Aline Le Moignic<sup>1</sup>,  
Claude Baillou<sup>1</sup>, Véronique Mateo<sup>1</sup>, Chloé Bertolus<sup>1,4</sup>, François M. Lemoine<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR S CR7, INSERM UMR S 1135, Centre d'immunologie et maladies infectieuses (CIMI-Paris), Équipe 8 Immuno-intervention et biothérapies, 75005 Paris, France

<sup>2</sup> Département d'odontologie, hôpital universitaire de la Pitié Salpêtrière, Paris, France

<sup>3</sup> Université Paris Diderot, Paris, France

<sup>4</sup> Département de chirurgie maxillo-faciale, hôpital universitaire de la Pitié Salpêtrière, Paris, France

<sup>5</sup> Service de biothérapies et Centre d'investigation clinique en biothérapies (CIC-BT 1001), hôpital universitaire de la Pitié Salpêtrière, Paris, France

(Reçu le 23 décembre 2013, accepté le 27 avril 2014)

**Mots clés :**  
cancers des VADS /  
lymphocytes / réponse  
immune

**Résumé** – Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) sont un problème de santé publique majeur. Chez l'homme, ces cancers arrivent en troisième place en termes de fréquence en France. Le pronostic est sombre, la survie des patients ne dépasse pas 20 % à 10 ans. Il est nécessaire de s'intéresser à l'environnement tumoral, afin de mieux comprendre les étapes de formation et d'extension, ainsi que les interactions avec le système immunitaire de l'hôte. L'identification de nouveaux biomarqueurs, témoins du processus cancéreux mais aussi d'une éventuelle réponse immunitaire anti-tumorale pourraient constituer des éléments du diagnostic et du pronostic, mais aussi des cibles thérapeutiques. Cette revue de la littérature a pour but de faire le point sur la réponse immunitaire et l'échappement tumoral des cancers des VADS.

**Key words:**  
head and neck  
squamous cell  
carcinoma /  
lymphocytes / immune  
response

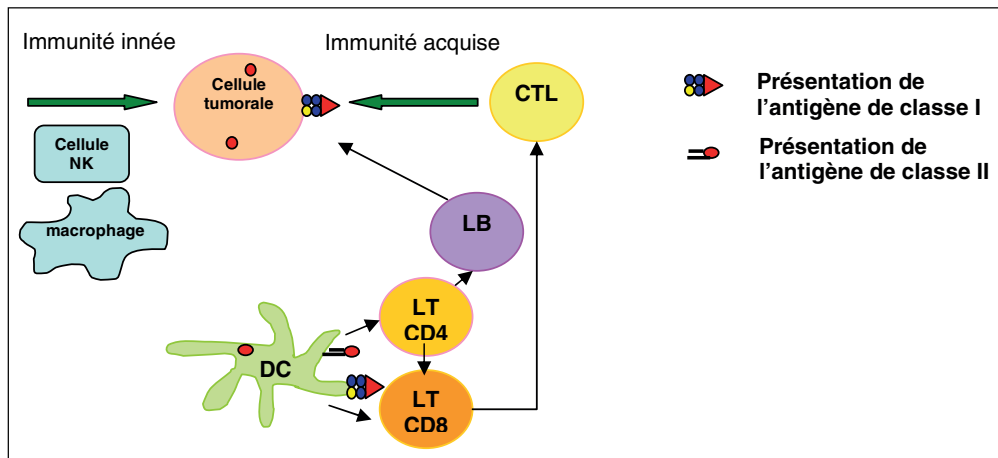
**Abstract – Immunity and head and neck cancers. First part: Immune responses and tumor escape.** Head and neck cancers are a major public health problem because of their high frequency. They represent the third most frequent cancers in France among the male population. Although our knowledge about their development has improved, the prognosis of these cancers still remains poor. Indeed, the survival rate of the patients does not exceed 20% at 10 years, despite current treatment. Therefore, it is necessary to focus on the tumor environment in order to understand the steps of cancer formation and its extension better, as well as the relationships with the immune system of the host. The identification of novel biomarkers, witnesses of the cancer process, but also of a possible anti-tumor immune response, may therefore constitute important elements for the diagnosis and prognosis, as well as therapeutic targets. This literature review aims at describing the immune aspects of head and neck cancers.

## Introduction

La première constatation du rôle du système immunitaire dans le cancer date du XIX<sup>e</sup> siècle. William Coley, chirurgien du Memorial Hospital de New York, a observé des régressions tumorales chez des patients présentant également un épisode infectieux. Depuis, l'hypothèse d'un rôle du système immunitaire

dans le contrôle de la prolifération tumorale a été étayée par différents arguments tels que l'existence de tumeurs à régression spontanée, la fréquence accrue de cancers chez les sujets immunodéprimés, ou l'infiltration des tumeurs par des cellules immunitaires (TILs : lymphocytes infiltrant la tumeur). Il est aujourd'hui admis que différents types de réponses immunes se mettent en place face aux cellules tumorales.

\* Correspondance : geraldine.lescaille@gmail.com



**Fig. 1.** Immunité anti-tumorale. Contrôle des cellules tumorales par les cellules de l’immunité innée et acquise. La cellule dendritique (DC), cellule présentatrice d’antigène (CPA), capture puis dégrade les antigènes tumoraux en peptides immunogènes qui sont présentés aux lymphocytes T. Les LT CD4+ ou auxiliaires sont activés par reconnaissance du peptide associé à une molécule du CMH de classe II et stimulent en retour les CPA. La cellule dendritique a la possibilité de présenter aux LT CD8+ les peptides immunogènes dérivés d’antigènes tumoraux exogènes associés aux molécules du CMH de classe I : c’est la présentation croisée. Les LT CD8+, activés par la présentation du peptide associé à une molécule du CMH de classe I, peuvent ensuite reconnaître et détruire les cellules tumorales. De plus, les LT CD4+ contribuent à l’activation des LT CD8+.

LT : lymphocyte T ; CMH : complexe majeur d’histocompatibilité.

*Fig. 1. Anti-tumoral immunity. Control of tumor cells by innate and adaptive immune cells.*

*Dendritic cells (DCs) are antigen presenting cells (APCs) that capture tumor antigens and process them into immunogenic peptides that in turn are presented to T lymphocytes. CD4+ T lymphocytes or helper cells, that recognize peptide/MHC class II complexes, can also stimulate APCs. Dendritic cells can also cross-present immunogenic peptides derived from exogenous tumor-associated antigens, as peptides/MHC class I complexes, to CD8+ T lymphocytes. Activated CD8+ T lymphocytes or cytotoxic T lymphocytes (CTL) can recognize and destroy tumor cells. Helper CD4+ T cells enhance the efficacy of CTLs*

*LT: T lymphocytes; MHC: major histocompatibility complex.*

## Réponses immunitaires anti-tumorales

**L’immunité innée** est la première ligne de défense. Cette réponse fait intervenir différentes populations immunitaires, notamment les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les cellules NK (Natural Killer). Ces cellules sont capables de détruire les cellules tumorales de façon non spécifique. Elles sont la première réponse immunitaire, rapide et immédiate, permettant d’orienter la réponse adaptative. Les macrophages impliqués sont les macrophages de type 1 (M1), qui sont de bon pronostic, et les macrophages de type 2 (M2), de mauvais pronostic, favorisant la croissance tumorale et l’angiogenèse [1]. Les NK ont un rôle important dans la réponse anti-tumorale : chez les souris déficientes en cellules NK, les vitesses de croissance tumorale et les disséminations métastatiques sont accélérées [2].

Dans les cancers des VADS, le rôle des cellules de l’immunité innée n’est pas clairement établi et les données de la littérature sont contradictoires. Les taux de leucocytes sont réduits [3], normaux ou augmentés [4-5]. Plusieurs auteurs ont montré une diminution du nombre de cellules NK dans le sang [4, 6, 7]. À l’inverse, les équipes de Böttcher et al. et de Millrud et al., en

2012, décrivaient une augmentation de ces cellules dans le sang de ces patients [4, 8]. La diminution des cellules NK dans le sang des patients semble être un facteur de mauvais pronostic de survie [9]. Des études complémentaires sont nécessaires pour étudier les populations cellulaires de l’immunité innée dans les cancers des VADS en tenant compte des différentes localisations (cavité orale, pharynx, larynx).

**L’immunité acquise** ou **réponse adaptative** se développe contre les antigènes des cellules tumorales. La plupart des cellules tumorales expriment des antigènes de spécificité et d’immunogénicité variable (TAA pour Tumor Associated Antigen). La présentation de ces antigènes par les cellules de l’immunité innée permet l’activation d’une réponse cellulaire adaptative et la prolifération de cellules effectrices, notamment de lymphocytes T CD8, qui composent la réaction cytotoxique anti-tumorale. Plusieurs études montrent que les lymphocytes CD8+, une fois activés par des cellules présentatrices d’antigène via le CMH I (complexe majeur d’histocompatibilité de classe I), constituent des effecteurs cellulaires essentiels pour le contrôle et l’élimination des tumeurs [10, 11], par la libération de perforine, de granzymes et de cytokines (Fig. 1). Ces TAAs peuvent entraîner une réponse humorale. Le rôle des

anticorps est d'activer le complément (CDC : cytotoxicité cellulaire dépendante du complément) et la cytotoxicité (ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps). Si leur participation au contrôle du processus tumoral n'est pas évidente, ils jouent un rôle majeur en thérapeutique (anticorps monoclonaux). Les TAAs ont été classés en différentes catégories dans les cancers des VADS :

- gènes suppresseurs de tumeurs : la protéine p53 est mutée dans la majorité des cancers des VADS, notamment les cancers non induits par l'HPV (Human papilloma virus) [12] ;
- antigènes de différenciation parfois exprimés dans d'autres tissus comme les antigènes du groupe testis : dans les cancers des VADS, les TAAs retrouvés sont ceux du groupe MAGE (Melanoma associated antigen), notamment MAGE-A3 et MAGE-A4 [13, 14] mais aussi l'antigène NY-ES01 ;
- antigènes viraux : antigènes du virus de l'EBV dans le cancer du nasopharynx, ou les antigènes E6 et E7 dans les cancers induits par l'HPV situés dans l'oropharynx.

Peu ou pas d'antigènes appartenant aux groupes onco-fœtaux ou aux antigènes surexprimés dans leur tissu d'origine ont été mis en évidence dans les cancers des VADS.

La présence des TILs a également été étudiée dans les cancers des VADS. Les cancers de l'oropharynx induits par l'HPV ont une infiltration en lymphocytes T CD8+ plus importante que les cancers HPV négatifs [15]. Le facteur pronostique de ces infiltrats diverge selon les études. Il a été démontré qu'une forte infiltration péri-tumorale de lymphocytes était un facteur de bon pronostic dans les cancers de l'oropharynx induits par l'HPV, mais pas dans les cancers non viro-induits [16]. Cependant, pour l'équipe de Nasman *et al.*, l'infiltration de lymphocytes T CD8+ est corrélée à un meilleur pronostic [17] dans les cancers de l'oropharynx, qu'ils soient induits ou non par l'HPV. Une autre étude a montré que le degré d'infiltration ne variait pas en fonction du statut HPV dans les cancers de l'oropharynx, mais était significativement corrélé à la survie globale [18]. Concernant la cavité orale, très peu de cas ont été étudiés et aucune étude pronostique n'a été réalisée.

## Mécanismes d'échappement au système immunitaire (Fig. 2)

Bien qu'il existe une réponse anti-tumorale naturelle, la tumeur met en place au cours de son développement des mécanismes lui permettant de croître à l'insu du système immunitaire. Les processus d'échappement au système immunitaire et d'ignorance de la cellule tumorale se mettent en place selon trois phases distinctes : l'élimination, l'équilibre et l'échappement. Il s'agit de la théorie de l'immuno-editing des cancers, ou théorie des trois E [19]. L'immuno-editing associe le concept d'immuno-surveillance à une phase de détection et d'éradication des tumeurs appelée phase d'élimination. Elle est suivie par une période de latence, dite d'équilibre, la plus longue des trois phases, pouvant durer plusieurs années chez

l'homme. Par ces multiples éliminations cellulaires, le système immunitaire crée une pression de sélection favorisant l'émergence de clones tumoraux résistants, porteurs de nombreuses mutations qui leur confèrent une plus haute résistance aux attaques immunitaires. La composante immunologique inflammatoire mais aussi adaptative du micro-environnement tumoral joue donc un rôle déterminant dans l'évolution des cancers [20]. Dans ces mécanismes d'échappement, on note des mécanismes inhérents aux cellules tumorales et des mécanismes inhérents au système immunitaire.

### Ignorance immune

Les cellules tumorales peuvent sous-exprimer certaines de leurs protéines de surface impliquées dans leur reconnaissance par les cellules effectrices et être ignorées par le système immunitaire. Ainsi, elles peuvent avoir une perte sélective des antigènes tumoraux empêchant les cellules immunitaires de les identifier. Elles peuvent aussi présenter une altération de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de type I (CMH I), ce qui les déconnecte du contrôle immunitaire. Dans les cancers primaires des VADS, la fréquence moyenne de la perte complète de l'antigène de classe I est de 15 % [21]. Comme dans différents types de cancer, la sous-expression de molécules liées à la présentation des antigènes a été associée à un mauvais pronostic des cancers des VADS [22].

### Résistance à l'apoptose

Les cellules tumorales ont la capacité de déréguler les signaux de mort cellulaire et d'échapper à la lyse.

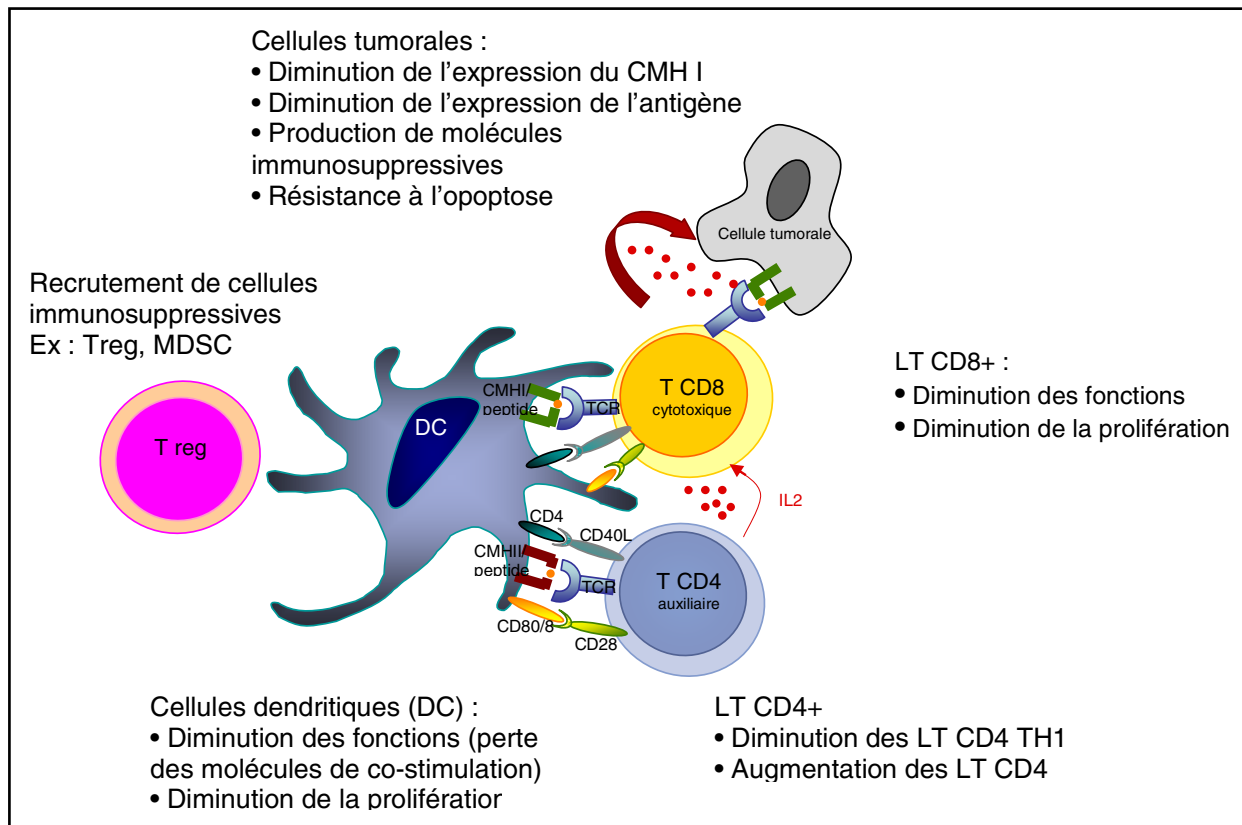
### Délétion des lymphocytes T

Les cellules tumorales ont la capacité d'induire l'apoptose des lymphocytes T effecteurs (Teff). L'expression à la membrane de la cellule tumorale de certaines molécules pro-apoptotiques comme Fas-Ligand ou B7-H1 (correspond à PDL-1 = ligand de Programmed cell death 1, dit PD1) va délivrer un signal d'apoptose (suicide) contre les lymphocytes T CD8+ exprimant les ligands respectifs de ces molécules, ainsi que contre les cellules T voisines Fas positives (fratricide). Dans les cancers des VADS, il a été montré que plus de 50 % des cellules tumorales expriment PDL-1 [23].

Cette délétion est aussi due à une diminution de la prolifération des lymphocytes T.

### Micro-environnement immunosuppresseur

La tumeur a la capacité de créer un environnement tolérogénique en induisant un profil cytokinique local immunosuppresseur. La sécrétion au sein du micro-environnement tumoral



**Fig. 2.** Mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire (d'après [29]).

Les mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire sont multiples, soit directement liés à la cellule tumorale, soit liés à une modulation de la réponse immunitaire par la tumeur. Les cellules tumorales peuvent limiter la présentation des antigènes (Ag) ou échapper à la réponse immunitaire par différents mécanismes. La tumeur peut induire une diminution de la fonction des LT CD8+, des cellules dendritiques et des LT CD4+ par différents mécanismes. De plus, il peut y avoir un recrutement de cellules immunosuppressives (LT régulateurs). LT : lymphocyte T ; TCR : T cell receptor ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.

*Fig. 2. Escape mechanisms to immune response.*

*There are various escape mechanisms to immune response: some are directly due to tumor cells themselves, others are due to an immunosuppression induced by tumor cells. Tumor cells can diminish the presentation of their own antigens or MHC class I molecules, can produce immunosuppressive molecules that decrease dendritic and lymphocyte cell functions, can recruit immunosuppressive cells (regulatory T cells).*

*LT: T lymphocytes; TCR: T cell receptor; MHC: major histocompatibility complex.*

d'interleukine 2 (IL-2), cytokine stimulant les lymphocytes T effecteurs (Teff), est très diminuée, tandis que celles de l'interleukine 10 (IL-10) et du transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), molécules inhibitrices, sont augmentées. Des enzymes immunosuppressives peuvent également être sécrétées. Dans les cancers des VADS, il a été montré que l'enzyme ondoéamine 2.3 dioxygénase (IDO) était un facteur pronostique négatif, plus particulièrement pour les patients subissant un traitement adjuvant de radio-chimiothérapie [24]. La production d'enzymes immunosuppressives et la sécrétion de cytokines et de chimiokines inhibitrices entraîne une altération des cellules T. Ne pouvant plus être activées, proliférer ou sécréter des cytokines en réponse à une stimulation antigénique, elles sont anergiques.

Dans l'étude de Bose et al. en 2008 dans les cancers des VADS, une diminution de la sécrétion des cytokines de type Th1 (lymphocyte T helper 1 : IL-12, interféron : IFN- $\gamma$  et tumor necrosis factor : TNF- $\alpha$ ) a été retrouvée chez tous les patients présentant des cancers des VADS en comparaison avec des donneurs sains [3]. Lathers et al. ont rapporté des taux de cytokines chez ces patients suggérant également un déplacement de l'équilibre Th1/Th2 en faveur des cytokines Th2 avec une augmentation des interleukines IL-4, IL-6 et IL-10 [25]. Le concept Th1/Th2 permet d'opposer les conditions dans lesquelles les lymphocytes T CD4+ réagissent en produisant des signaux dirigeant la réponse vers une cytotoxicité cellulaire, avec formation de cellules T CD8+ cytotoxiques (CTL pour cytotoxic T lymphocytes) en grand nombre (Th1), ou au contraire

la formation d'une réponse soluble, avec différenciation de lymphocytes B en plasmocytes, produisant des anticorps en grande quantité (Th2).

### Cellules myéloïdes suppressives

Les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) sont une population hétérogène de cellules myéloïdes, comprenant des granulocytes, des macrophages immatures, des cellules dendritiques et d'autres cellules myéloïdes à des stades précoces de différenciation. Ces cellules peuvent inhiber les cellules effectrices dans un contexte tumoral [26]. Dans les cancers des VADS, des facteurs de croissance comme le GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), le G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) et le VEGF (Vascular endothelium growth factor) semblent jouer un rôle clé dans le recrutement et l'expansion des MDSC. À l'inverse, le blocage du GM-CSF inhibe l'invasion cellulaire chez les souris « nude » et induit une diminution du recrutement des cellules myéloïdes intra-tumorales [27].

### Déviations immunes

La tumeur, par le profil cytokinique qu'elle engendre, peut orienter la polarisation des cellules effectrices vers une voie protectrice. Cela limite la réponse T cytotoxique anti-tumorale des CD8. Dans les cancers des VADS, l'équipe de Bose, en 2008, a montré l'existence d'un profil cytokinique favorisant l'orientation des lymphocytes T effecteurs vers une différenciation de type régulateur ou vers un profil effecteur « inoffensif » pour la tumeur [3].

### Lymphocytes T régulateurs

Les Treg sont définis par leur capacité à inhiber l'activation et la fonction des cellules effectrices. Sur le plan physiologique, ces cellules préviennent la survenue de réponses immunes trop agressives et délétères pour l'organisme. Elles ont un rôle majeur dans la tolérance au soi, le contrôle des maladies auto-immunes et dans l'immunité des tumeurs. Ces cellules inhibent, après contact cellulaire, l'activation et la prolifération des lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques, ainsi que la production d'IL-2. Certaines cellules Treg expriment PD1 qui, en s'engageant avec son ligand B7-H1 (PDL-1), inhibe la production d'IL-12 par les cellules dendritiques myéloïdes, réduisant ainsi leur capacité à induire une réponse immune efficace. Si, dans de nombreux cancers, la forte présence de Treg dans le sang et dans l'environnement tumoral est associée à un mauvais pronostic, le contraire a également été décrit. Dans les cancers colo-rectaux, le lymphome de Hodgkin et le lymphome folliculaire, des analyses ont montré qu'une forte infiltration de Treg était associée à une bonne survie sans récurrence [28]. Dans les cancers des VADS, bien qu'une fréquence

plus élevée de ces Treg ait été observée dans le sang périphérique de patients, en comparaison avec des donneurs sains [15], leur présence dans l'infiltrat lymphocytaire au sein de la tumeur a été associée à un meilleur contrôle loco-régional de la tumeur et à une amélioration du pronostic. Toutefois, cela a surtout été observé pour les cancers de l'oropharynx et ceux induits par HPV. Il est donc pertinent de conduire des études plus poussées des Treg chez des patients atteints de cancers des VADS.

### Conclusion

Le développement d'une tumeur est soumis à l'influence de son micro-environnement, des cellules normales adjacentes et des cellules du système immunitaire. Une meilleure connaissance des mécanismes immunitaires qui contribuent à la persistance, la progression, la dissémination tumorale, ou à l'inverse, à son éradication est nécessaire dans les cancers des VADS. La plupart des études ne prennent pas en compte la diversité de ces cancers qui peuvent avoir des facteurs de risque différents (intoxications alcool-tabagique, HPV), et des localisations variées (cavité orale, pharynx, larynx). La prise en compte de ces variations pourrait permettre le développement de stratégies thérapeutiques innovantes pour le traitement de ces cancers de mauvais pronostic.

**Conflits d'intérêt :** aucun

### Références

1. Sica A, Schioppa T, Mantovani A, Allavena P. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: potential targets of anti-cancer therapy. *Eur J Cancer* 2006;42:717-727.
2. Poulton LD, Smyth MJ, Hawke CG, Silveira P, Shepherd D, Naidenko OV, et al. Cytometric and functional analyses of NK and NKT cell deficiencies in NOD mice. *Int Immunol* 2001;13:887-896.
3. Bose A, Chakraborty T, Chakraborty K, Pal S, Baral R. Dysregulation in immune functions is reflected in tumor cell cytotoxicity by peripheral blood mononuclear cells from head and neck squamous cell carcinoma patients. *Cancer Immun* 2008;8:10.
4. Millrud CR, Mansson Kvarnhammar A, Uddman R, Bjornsson 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:e51120.
5. Kato H, Whiteside TL. Expression of IL-10 and IL-10 receptors on peripheral blood lymphocytes and monocytes in human head and neck squamous cell carcinoma. *Tokai J Exp Clin Med* 2011;36:144-151.
6. Wulff S, Pries R, Borngen K, Trenkle T, Wollenberg B. Decreased levels of circulating regulatory NK cells in patients with head and neck cancer throughout all tumor stages. *Anticancer Res* 2009;29:3053-3057.

7. Accomando WP, Wiencke JK, Houseman EA, Butler RA, Zheng S, Nelson HH, et al. Decreased NK cells in patients with head and neck cancer determined in archival DNA. *Clin Cancer Res* 2012;18:6147-54.
8. Böttcher A, Ostwald J, Guder E, Pau HW, Kramp B, Dommerich S. Distribution of circulating natural killer cells and T lymphocytes in head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2013;40:216-21.
9. Molling JW, Langius JA, Langendijk JA, Leemans CR, Bontkes HJ, van der Vliet HJ, et al. Low levels of circulating invariant natural killer T cells predict poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:862-868.
10. El Hage F, Abouzahr-Rifai S, Meslin F, Mami-Chouaib F, Chouaib S. [Immune response and cancer]. *Bull Cancer* 2008;95:57-67.
11. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest* 2007;117:1137-46.
12. Lechner M, Frampton GM, Fenton T, Feber A, Palmer G, Jay A, et al. Targeted next-generation sequencing of head and neck squamous cell carcinoma identifies novel genetic alterations in HPV+ and HPV- tumors. *Genome Med* 2013;5:49.
13. Cesson V, Rivals JP, Escher A, Piotet E, Thielemans K, Posevitz V, et al. MAGE-A3 and MAGE-A4 specific CD4(+) T cells in head and neck cancer patients: detection of naturally acquired responses and identification of new epitopes. *Cancer Immunol Immunother* 2011;60:23-35.
14. Cuffel C, Rivals JP, Zaugg Y, Salvi S, Seelentag W, Speiser DE, et al. Pattern and clinical significance of cancer-testis gene expression in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2011;128:2625-2634.
15. Badoual C, Hans S, Merillon N, Van Ryswick C, Ravel P, Benhamouda N, et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 2013;73:128-138.
16. Rajjoub S, Basha SR, Einhorn E, Cohen MC, Marvel DM, Sewell DA. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes in oropharyngeal cancer. *Ear Nose Throat J* 2007;86:506-511.
17. Nasman A, Romanitan M, Nordfors C, Grun N, Johansson H, Hammarstedt L, et al. Tumor infiltrating CD8+ and Foxp3+ lymphocytes correlate to clinical outcome and human papillomavirus (HPV) status in tonsillar cancer. *PLoS One* 2012;7:e38711.
18. Wansom D, Light E, Thomas D, Worden F, Prince M, Urba S, et al. Infiltrating lymphocytes and human papillomavirus-16-associated oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2012;122:121-127.
19. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006;6:295-307.
20. Allen CT, Judd NP, Bui JD, Uppaluri R. The clinical implications of antitumor immunity in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2012;122:144-57.
21. Couch ME, Ferris RL, Brennan JA, Koch WM, Jaffee EM, Leibowitz MS, et al. Alteration of cellular and humoral immunity by mutant p53 protein and processed mutant peptide in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:7199-7206.
22. Ogino T, Shigyo H, Ishii H, Katayama A, Miyokawa N, Harabuchi Y, et al. HLA class I antigen down-regulation in primary laryngeal squamous cell carcinoma lesions as a poor prognostic marker. *Cancer Res* 2006;66:9281-9289.
23. Badoual C, Combe P, Gey A, Granier C, Roussel H, De Guillebon E, et al. [PD-1 and PDL-1 expression in cancer: significance and prognostic value]. *Med Sci (Paris)* 2013;29:570-72.
24. Laimer K, Troester B, Kloss F, Schafer G, Obrist P, Perathoner A, et al. Expression and prognostic impact of indoleamine 2,3-dioxygenase in oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2011;47:352-357.
25. Sparano A, Lathers DM, Achille N, Petruzzelli GJ, Young MR. Modulation of Th1 and Th2 cytokine profiles and their association with advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:573-576.
26. Almand B, Clark JI, Nikitina E, van Beynen J, English NR, Knight SC, et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. *J Immunol* 2001;166:678-689.
27. Gutschalk CM, Herold-Mende CC, Fusenig NE, Mueller MM. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promote malignant growth of cells from head and neck squamous cell carcinomas in vivo. *Cancer Res* 2006;66:8026-8036.
28. Carreras J, Lopez-Guillermo A, Fox BC, Colomo L, Martinez A, Roncador G, et al. High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *Blood* 2006;108:2957-2964.
29. Tougeron D, Fauquemberg E, Latouche JB. [Immune response and colorectal cancer]. *Bull Cancer* 2013;100:283-294.