

Juha Väyrynen ja Jan Böhm

Tulehdus ja syöpä – esimerkkinä kolorektaalisyöpä

Immuunijärjestelmä on osallisena useissa syövän kehittymisen ja etenemisen kannalta keskeisissä vaiheissa. Immuunimuovausteorian mukaisesti immuunijärjestelmä pyrkii tunnistamaan syöpäsolut vieraiksi ja muodostamaan niitä kohtaan immuunivasteen. Kuitenkin immuunijärjestelmä saa samalla aikaan darwinistisen valintapaineen, mikä johtaa paremmin immuunijärjestelmän hyökkäyksiä kestävien solukloonien valikoitumiseen. Tulehdus voi myös tukea syöpäsolujen leviämistä muun muassa aktivoimalla uudisverisuonimuodostusta ja onkogeneenien viestinvälitysreittejä. Kolorektaalisyövässä on runsaasti tulehdussolukkoa eri puolilla kasvainta. Yleensä tiheämpi tulehdussolulinfraatti on yhteydessä potilaiden parempaan ennusteeseen, mutta yhteys on riippuvainen solujen tyypistä ja sijainnista. Syöpä indusoi myös systeemisen tulehdusvasteen, joka voi edistää etäpesäkkeiden muodostumista. Lisääntyvän tiedon immuunijärjestelmän osuudesta syövän patogeneesissa odotetaan tuovan uusia keinoja syövän diagnostiikkaan, ennusteen määrittämiseen, seurantaan ja hoitoon.

Immuunijärjestelmä puolustaa ja suojaa elimistöä ulkoisia, patogeenien aiheuttamia tulehduksia vastaan. Lisäksi samat immuunijärjestelmän mekanismit osallistuvat kehonsäisen homeostaasin ylläpitoon ja pystyvät tunnistamaan myös elimistön omia muuntuneita soluja (1). Viime vuosikymmenten aikana onkin käynyt selväksi, että immuunijärjestelmä on osallisena useissa syövän kehittymisen ja etenemisen kannalta keskeisissä vaiheissa. Tämän seurauksena kyky välttää immuunipuolustus luokitellaan yhdeksi uusista syövän tunnusmerkeistä ja kasvaimen leviämistä tukeva tulehdusreaktio toiseksi kahdesta keskeisestä tekijästä, jotka auttavat tunnusmerkkien saavuttamisessa (2).

Kolorektaalisyöpä on kolmanneksi yleisin pahanlaatuinen kasvaintauti Suomessa, ja uusia tapauksia todettiin vuonna 2013 lähes 3 000 (3). Syövän patogeneesin tutkimuksessa se on hyvä tutkimuskohde paitsi yleisyytensä, myös selkeästi tunnistettujen esiastemuutostensa ja molekulaaristen muutostensa osalta (4, 5).

Kolorektaalisyövän ennuste ja hoito määräytyvät pääasiassa kasvaimen levinneisyyden perusteella, ja kasvaimen muista ominaisuuksista hoitopäätöksiin voivat vaikuttaa lähinnä RAS-geenien mutaatiot levinneen syövän EGFR-vasta-ainehoitoja suunniteltaessa (epidermaalisen kasvutekijän reseptori) (6). Viime aikoina saadut tulokset viittaavat kuitenkin siihen, että myös kasvaimen tulehdusparametreista voisi olla hyötyä ennusteen määrittämisessä (7, 8).

Immuunimuovaus

Immuunimuovausteoria (immunoediting) muodostettiin 2000-luvun alun tutkimustulosten seurauksena kuvaamaan kasvaimen ja immuunijärjestelmän vuorovaikutuksen eri vaiheita (9). Teorian mukaan immuunijärjestelmä kykenee tunnistamaan syöpäsolut vieraiksi ja saamaan aikaan immuunivasteen niitä kohtaan. Kuitenkin immuunijärjestelmä muodostaa samalla darwinistisen valintapaineen, joka saa aikaan paremmin immuunijärjestelmän hyök-

käyksiä kestävien solukloonien valikoitumisen (1).

Keskeisimmässä teoriaa tukevissa tutkimuksissa tutkijat ovat osoittaneet, että RAG2-poistogeeniset hiiret, joilta puuttuvat B- ja T-lymfosyytit sekä NK-solut (luonnolliset tappajasolut), ovat yli kolme kertaa muita alttiimpia karsinogeenin aiheuttamille ihonalaiskasvaimille. Lisäksi puolelle näistä immuuteetiltaan normaaleina pidetyistä hiiristä 200 päivän kulluttua ihonalaisesta karsinogeeni-injektiosta verenkiertoon annetut immuunijärjestelmää lamaavat vasta-aineet (anti-CD4/-CD8) saavat aikaan nopean kasvainten ilmaantumisen (10, 11). Tulosten tulkinnassa on kuitenkin huomioitava, että nämä mallit edustavat vain osaa erilaisten syöpien syntymekanismeista.

Immuunimuovausteoriassa kasvaimen ja immuunijärjestelmän vuorovaikutus jaetaan kolmeen vaiheeseen: eliminaatio (elimination), tasapaino (equilibrium) ja pako (escape) (1). Ensimmäinen vaihe käsittää immuunivalvonnan (immunosurveillance), joka on teoria siitä, että immuunijärjestelmä kykenee tunnistamaan kasvainkudoksen vieraaksi ja muodostamaan sitä vastaan immuunivasteen (9).

Eliminaatio. Teorian mukaan luontainen ja adaptiivinen immuunijärjestelmä pyrkivät tuhoamaan kasvaimet jo ennen kuin ne kehittyvät havaittaviksi (1). Mekanismit, joiden perusteella immuunijärjestelmä kykenee erottamaan syöpäsolut terveistä soluista, tunnetaan kuitenkin puutteellisesti (12). Erityisesti syöpäsolujen geneettisten muutosten aikaansaamia syöpäsoluille spesifisiä antigeeneja pidetään tärkeänä immuunivastetta aktivoivana tekijänä (12). Kolorektaalisyövästä näitä neoantigeeneja muodostuu erityisen paljon mikrosatelliitti-instabiileissa kasvaimissa, joissa esiintyy muita suolistosyöpiä huomattavasti enemmän mutaatioita ja niiden seurauksena poikkeavia peptidejä ja joissa voidaankin havaita muihin kasvaimiin nähden selvästi runsaampi paikallinen tulehdusvaste (5, 13, 14, 15).

Immuunivalvontahypoteesin puutteena voidaan pitää sitä, että se ei ota huomioon syöpiä, joita kohtaan ei voida osoittaa muodostuneen immuunivastetta, koska esimerkiksi mutaatioiden määrä on riittämätön neoantigeenien

syntymiseksi (12). Varhaisvaiheen syöpäsoluissa näitä geneettisiä muutoksia esiintyy laajalle levinneitä vähemmän, joten erityisesti näyttö immuunijärjestelmän kyvystä muodostaa immuunivaste varhaisvaiheen syöpää tai syövän esiastemuutosta kohtaan on puutteellista.

Tasapaino. Tasapainovaiheessa immuunijärjestelmä pyrkii rajoittamaan vieraaksi tunnistamansa syöpäsolukon kasvua (1). Samalla se kuitenkin saa aikaan vähemmän immuogeenisten solukloonien valikoitumisen. Tällainen tasapainotilanne syöpäsolukon ja immuunijärjestelmän välillä voi kestää vuosia (1). Paitsi hiiritutkimukset myös potilashavainnot ja tutkimukset tukevat tasapainovaiheen olemassaoloa. On muun muassa raportteja syövän uusiutumisesta vuosien oireettoman vaiheen jälkeen sekä nopeasti elinsiirron jälkeen kehittyvistä syövästä (16). Esimerkiksi kaksi munuaissiirtopotilasta, jotka saivat siirteensä samalta 16 vuotta aikaisemmin melanooman sairastaneelta mutta parantuneena pidetyltä potilaalta, saivat etäpesäkkeisen melanooman pian siirteen saamisen jälkeen – ilman viitteitä ihon primaarikasvaimesta (17). Lisäksi esimerkiksi kolorektaalisyövässä esiintyy huomattavasti satunnaisten mutaatioiden määrän perusteella laskettua vähemmän HLA-molekyyleihin sitoutumaan kykeneviksi arvioituja mutatoituneita peptidejä. Tämä voi viitata tällaisia neoantigeeneja sisältävien solukloonien häviämiseen immuunivalvonnan seurauksena (18).

Pako. Syöpäsolukon määrä alkaa lisääntyä, kun immuunijärjestelmä ei enää pysty kontrolloimaan sen kasvua. Mahdollisia mekanismeja ovat ainakin immunogeenisten antigeenien vähentynyt ilmentyminen ja antigeenin esitelymekanismien häiriöt, muutokset T-lymfosyyttien aktivaation kannalta tarpeellisessa kostimulatorisessa signaaloinnissa tai aktivaaatiota estävässä signaaloinnissa (esim. lisääntynyt T-solujen aktivaatioita hillitsevien CTLA-4- ja PD-1-molekyyliden ilmentyminen) sekä immuunijärjestelmän toimintaa hillitsevien solutyyppien (esim. säätelijä-T-solut ja luuytimestä peräisin olevat suppressorisolut) ja välittäjäaineiden (esim. interleukiini 10) lisääntynyt määrä kasvaimen alueella (1, 12).

Syövän kehittymistä ja leviämistä edistävä tulehdus

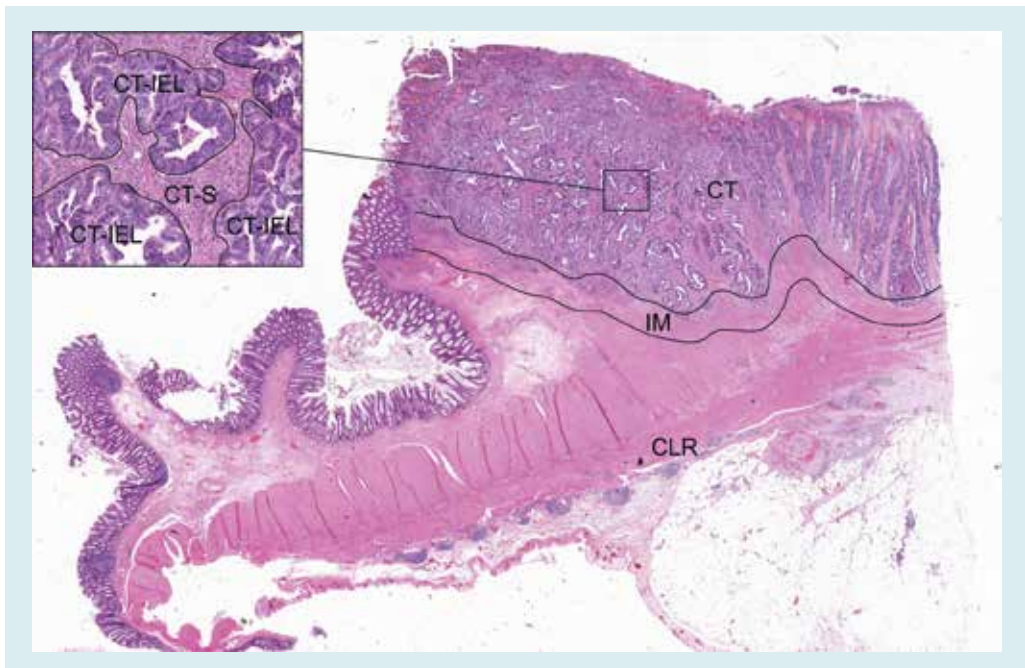
Tulehdus voi edistää syövän kehittymistä ja leviämistä. Esimerkiksi tulehdukselliset suolistosairaudet, haavainen paksusuolitulehdus ja Crohnin tauti, lisäävät kumpikin kolorektaalisyövän riskin noin 2,4-kertaiseksi muuhun väestöön verrattuna, joskin näissä taudeissa tulehdukseen liittyvä solukko ja sen vaikutukset ovat erilaisia (19, 20, 21). On todennäköistä, että tulehduksen luonne vaikuttaa myös syöpäriskin suuruuteen (21, 22).

Yksi mahdollinen mekanismi kroonisen tulehduksen ja syöpäalttiuden välillä ovat tulehduksessa vapautuvien happiradikaalien aiheuttamat geenimutaatiot (22). Useat tulehdusvälittäjäaineet myös voivat – samanaikaisesti kun säätelevät immuunivastetta – muun muassa toimia kasvutekijöinä syöpäsoluille ja aktivoida uudisverisuonimuodostusta (22). Lisäksi immuunijärjestelmän kannalta keskeisistä viestin-

välitysreiteistä erityisesti NF- κ B-signalointi on yhteydessä onkogeneenviestinvälitysreitteihin ja voi lisätä solujen jakautumisnopeutta ja ehkäistä apoptoosia (22). Kroonisen tulehduksen hyödyt syövän kehittymiseltä suojaavana tekijänä ovat yleensä vähäisiä, sillä sen vaste ei ole suunnattu geneettisesti muuntuneita soluja vastaan kuten syövän neoantigeenien aikaansaamassa reaktiossa (1). Myös syövän edetessä ja syöpäsolujen immunogeenisuuden vähetessä kasvaimet pyrkivät valjastamaan tulehduksesta syövän etenemistä tukevaan muotoon (1, 2).

Tulehdussolukko kolorektaalisyöpänäytteissä

Kolorektaalisyöpäkasvainten alueelle ja ympäristöön keräytyy vaihteleva määrä ominaisuuksiltaan ja merkitykseltään toisistaan eroavia tulehdussoluja (KUVA 1) (15). Yleensä tiheämpi tulehdussolukko on yhteydessä potilaiden parempaan ennusteeseen, mutta ilmiön vaikutus



KUVA 1. Tulehdussolukkoa eri puolilla syöpänäytettä. Pinnastaan haavautunut, suolen seinämän lihaskerrokseen invasoiva kasvain sijaitsee näytteen oikeassa reunassa. Sen alueen ja ympäristön tulehdussolukkoa voidaan määrittää kasvaimen invaasiorintamalta (IM) ja keskialueelta (CT). Keskialueelta voidaan erottaa epiteelinsisäiset tulehdussolut (CT-IEL) ja kasvaimen strooman tulehdussolut (CT-S). Osassa kolorektaalisyövästä nähdään myös Crohnin taudin kaltainen transmuraalinen tulehdusreaktio (CLR, engl. Crohn's like reaction). Suurempi tulehdussolujen määrä on yleensä yhteydessä parempaan ennusteeseen (7), mutta vaikutus on myös riippuvainen tulehdussolujen tyypistä ja sijainnista (23).

on riippuvainen tulehdussolujen tyypistä, määrästä ja sijainnista (7, 23). Eniten käytetty menetelmä näiden seikkojen määrittämisessä on immunohistokemia.

Lymfosyytit. Lymfosyytit ovat adaptiivisen immuunijärjestelmän keskeinen soluryhmä. Niitä voidaan luokitella ilmentämiensä pintamolekyylien mukaisesti erilaisiin toiminnallisesti toisistaan eroaviin ryhmiin.

CD4-positiiviset auttaja-T-solut ovat keskeinen soluryhmä immuunivasteen synnyssä (1). Nämä solut voidaan jakaa Th1- ja Th2- alatyyppeihin. Th1-auttajasolut erittävät tulehdusvastetta edistäviä sytokiineja kuten IFN- γ , TNF- α , IL-2, ja IL-12, jotka muun muassa tehostavat anti-geenien esittelyä ja lopulta voivat johtaa CD8-positiivisten T-lymfosyyttien välittämään sytotoksiseen, kasvainsoluja tuhoavaan vaikutukseen (24). Th2-auttaja-T-solut voivat puolestaan johtaa vastakkaiseen vaikutukseen erittämällä CD8-positiivista sytotoksista vaikutusta hillitseviä sytokiineja. Usein kasvainkudoksessa on kyse tasapainosta näiden mekanismien välillä (22, 24).

Säätelijä-T-solut ovat tulehdusvastetta hillitseviä soluja. Niiden merkitys on useissa syövässä ennustetta huonontava, mutta kolorektaalikarsinoomissa ne voivat liittyä parempaan ennusteeseen (25). Tämän eroavaisuuden mekanismeja ei tunneta.

Sytotoksiset CD8-positiiviset solut ovat T-lymfosyyttien alaryhmä, joka yleensä vaatii aktivoituaan interaktion antigeneen esittelevien solujen kanssa. Nämä solut voivat tuhota kasvainsoluja suoraan erittämällä esimerkiksi kohdesolujen proteiineja pilkkovaa ja apoptoosia aktivoivaa grantsyymiä ja kohdesolujen solukalvon läpäiseviä kanavia muodostavaa perforiinia (9). Kolorektaalisyövässä on osoitettu, että ennen kaikkea näiden solujen esiintyminen kasvaimessa ja sen läheisyydessä on merkki suotuisammasta ennusteesta (8, 23, 26).

B-lymfosyyttejä esiintyy myös usein kasvaimen alueella, mutta suurimmaksi osaksi ne sijaitsevat kolorektaalikarsinoomien lähellä olevissa lymfosyyttien kertymissä (27). Kokonaisuudessaan B-solujen merkitys kolorektaa-

lisyövässä tunnetaan vielä huonosti, mutta kasvaimen ympärillä olevien imukerästen runsaan määrän on todettu olevan yhteydessä potilaiden parempaan ennusteeseen ja runsaampaan T-lymfosyyttien määrään kasvaimen alueella (28). Imukeräset ovat imusolmukkeita muistuttavia rakenteita, joissa muun muassa dendriittisolut voivat esitellä antigeneja lymfosyyteille ja aktivoida niitä (29).

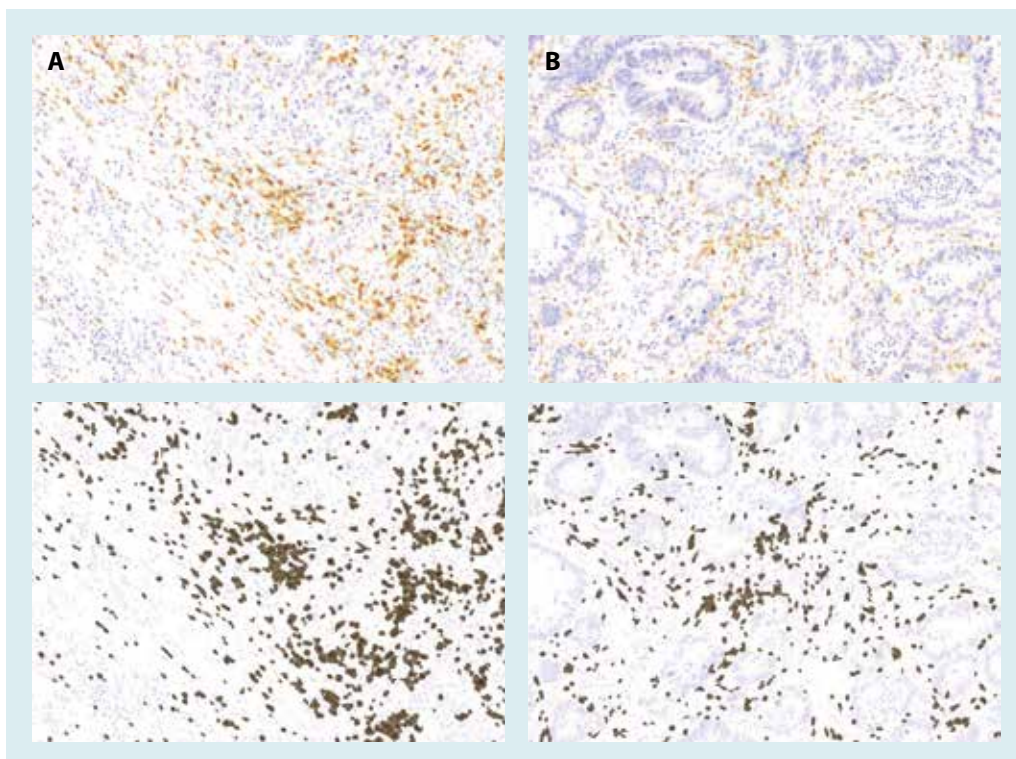
NK-solut voivat tunnistaa kasvainsolujen rakenteita ja tuhota näitä ilman aiempaa herkistymistä (9). Ne pystyvät myös muokkaamaan kasvaimen mikroympäristöä. Ne tuottavat sytokiineja (esim. IFN- γ), jotka voivat edistää kasvainsoluja tuhoavaa sytotoksista CD8-positiivista lymfosyyttireaktiota (1). Kokonaisuudessaan NK-solujen merkitys kolorektaalisyövän ennusteen kannalta tunnetaan yhä puutteellisesti (7).

Makrofagit jaetaan ominaisuuksien ja sytokiinerityksen mukaan kahteen alaryhmään, jotka ovat M1- ja M2-tyyppiset solut (22, 30). M1-makrofagit erittävät tulehdusta edistäviä sytokiineja kuten IL-1, IL-6 ja TNF- α . M1-makrofagien aktivoituminen voi johtaa Th1-tyyppiseen tulehdukseen ja siten lopulta sytotoksiseen vaikutukseen. M2-makrofagien erittämää sytokiineja ovat puolestaan muun muassa IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β , ja niillä voi olla tulehdusta estäviä ja samalla kasvaimen kasvua edistäviä vaikutuksia (22, 30). M1-tyyppisten makrofagien esiintymisen on kuvattu olevan yhteydessä kolorektaalisyöpäpotilaiden parempaan ennusteeseen (31).

Dendriittisolut voivat käsitellä ja esitellä antigeneja T-soluille ja aktivoida siten immuunivastetta. Niiden vähäisen määrän kasvainkudoksessa on raportoitu olevan yhteydessä kolorektaalisyövän huonompaan ennusteeseen (32).

Neutrofilien ajatellaan myös voivan toimia kasvaimen kannalta kahdella eri tavalla, kasvua estävästi (N1) tai edistävästi (N2) (33). N1-neutrofiilit voivat houkuttaa paikalle CD8-positiivisia T-soluja erittämällä sytokiineja (TNF- α , IL-12), mikä johtaa sytotoksiseen vaikutukseen. N2-neutrofilien puolestaan aja-

Syöpään voi liittyä systeeminen koko elimistön kattava tulehdusvaste.



KUVA 2. Tulehdussolukon määrittäminen näytteistä immunohistokemian avulla tietokoneavusteisesti. Esimerkinä CD3-positiivisten T-lymfosyyttien määrittäminen kasvaimen invaasioreunamalta (A) ja keskialueelta (B) vapaasti saatavilla olevaa tietokonesovellusta hyödyntäen (26). CD3-positiiviset T-lymfosyytit erottuvat ylemmissä kudoksenäytteistä otetuissa kuvissa ruskeina. Alempana esitetään tietokonepohjaisen analyysimenetelmän antamat tuloskuvat, jossa positiiviksi lasketut solut on merkitty tummalla vaaleaa taustaa vasten. Tässä esimerkkitapauksessa CD3-positiivisia T-lymfosyyttejä on molemmilla alueilla runsaasti, mikä on yhteydessä parempaan ennusteeseen (7, 23, 26).

tellaan aiheuttavan sytotoksisen immuunireaktion heikkenemistä erittämällä TGF- β :aa ja siten edistävän kasvaimen kasvua (33). Raportit neutrofiilien merkityksestä kolorektaalisyövän ennusteen kannalta ovat olleet ristiriitaisia (7).

Immunoscore ennusteen määrittämisessä

Kasvaimen alueen tulehdusreaktion mittaamiseen on kehitetty useita erilaisia menetelmiä (8, 15, 34). Viime aikoina eniten huomiota on saanut ”immunoscore” (8), joka mittaa kasvainalueen T-solukon tiheyttä. Menetelmässä käytetään histologisen näytteen digitaalista kuvaamista ja kuva-analyysia (KUVA 2). Kasvaimen keskeltä ja reunan invaasiorintamalta valitaan

mitattava alue. Immunoscore-arvo määritetään laskemalla immunohistokemian avulla osoitettujen CD3- ja CD8-positiivisten solujen sekä T-solujen määrä pinta-alayksikköä (mm^2) kohti valituilla alueilla. Se saa suurimman arvon, kun sekä CD3- että CD8-positiivisten solujen tiheys on suuri molemmilla alueilla (kasvaimen keskiosa ja invaasioreuna). Immunoscore-arvolla on osoitettu olevan merkitystä ennusteen arvioimisessa – mahdollisesti jopa enemmän kuin perinteisellä kolorektaalikarsinooman levinneisyyteen perustuvalla TNM-luokituksella (8).

Syövän indusoima systeeminen tulehdusvaste

Sen lisäksi, että kasvainsolukko on vuorovai-
kutuksessa sen välittömässä ympäristössä ole-

vien tulehdussolujen kanssa, syöpään voi liittyä myös systeeminen koko elimistön kattava tulehdusvaste (35). Kasvainsolut ja kasvaimen ympäristön tulehdussolut erittävät verenkiertoon kemokiineja ja sytokiineja sekä houkuttelevat kasvaimen alueelle lisää tulehdussoluja ja muita stroomasoluja. Paitsi aktiivista vastetta syöpäsoluja kohtaan tämä voi heijastella myös reaktiota esimerkiksi kasvainsolunekroosiin (36). Kolorektaalisyöpäpotilaiden verenkiertossa on enemmän kuin terveillä verrokeilla muun muassa IL-6:ta, IL-7:ää ja IL-8:aa, ja potilailla, joilla on etäpesäkkeitä, on muita enemmän IL-1-RA:ta, IL-4:ää, IL-6:ta, IL-7:ää, IL-8:aa ja CCL2:ta (37). C-reaktiivista proteiinia (CRP) tuotetaan maksassa vasteena verenkiertossa oleville tulehdusta edistäville sytokiineille, etenkin IL-6:lle (38). CRP on viitealueen yläpuolella yli 20 %:lla potilaista (37). Suurentuneen CRP-pitoisuuden on puolestaan raportoitu olevan yhteydessä potilaiden huonompaan ennusteeseen (39).

Ydinasiat

- ▶ Immuunijärjestelmä voi tunnistaa syöpäsolut vieraiksi ja muodostaa niitä kohtaan immuunivasteen.
- ▶ Immuunimuovauksella tarkoitetaan prosessia, jossa immuunivaste saa aikaan vähemmän immunogeenisten syöpäsolujen valikoitumisen, mikä voi lopulta johtaa syövän leviämiseen.
- ▶ Immuunijärjestelmä ja tulehdus voivat suojata syövän kehittymiseltä ja leviämiseltä, mutta ne voivat myös tukea leviämistä muun muassa aktivoimalla uudisverisuonimuodostusta ja onkogene-niiviestinvälitysreittejä sekä tuottamalla mutaatioita aiheuttavia vapaita happiradiikaaleja.
- ▶ Rungas tulehdussolukon määrä kolorektaalisyövän kudoksenäytteissä on yleensä yhteydessä potilaiden parempaan ennusteeseen, mutta yhteys on riippuvainen solujen tyypistä ja sijainnista.

Viimeaikaiset tutkimustulokset viittaavat siihen, että kasvaimen tuottamalla verenkiertoon vapautuvilla sytokiineilla, kemokiineilla ja kasvutekijöillä on myös muita tärkeitä syövän leviämistä edistäviä vaikutuksia kasvaimen alueelle rekrytoituvien tulehdussolujen lisäksi (35). Hiirimallit ovat osoittaneet, että muun muassa kasvaimen tuottama verisuonikasvutekijä VEGF-A saa aikaan luumyrtimen VEGFR1-positiivisten solujen mobilisaation ja keräytymisen primaarikasvaimen ympäristön lisäksi keuhkoihin alueille, joihin myöhemmin kehittyy etäpesäkkeitä (40). Lisäksi kasvaimen erittämät tekijät voivat saada aikaan muutoksia tulevien etäpesäkealueiden stroomasoluissa kuten fibroblasteissa (40). Vain pieni osa verenkiertoon päässeistä syöpäsoluista kykenee muodostamaan kliinisesti merkittävän etäpesäkkeen, ja tulokset viittaavat siihen, että kasvaimen aikaansaama systeeminen tulehdusreaktio voi olla keskeinen tätä kykyä määrittävä tekijä (35, 41).

Syövän immuunihoito

T-lymfosyyttien aktivaatioon vaaditaan antigeenin esittelyn lisäksi kostimulatorinen signaali, antigeenia esittelevän solun B7-molekyylin sitoutuminen T-solun CD28-reseptoriin (42). B7-molekyylin sitoutuminen T-solun CTLA-4-reseptoriin tai PD-L1-molekyylin sitoutuminen T-solun PD-1-reseptoriin puolestaan estää T-soluaktivaatiota (42). Vastaavia immuunijärjestelmän tarkastuspistemolekyylejä on useita. Viime vuosina etäpesäkkeisen melanooman hoitoon on hyväksytty näihin molekyyleihin vaikuttavia, immuunijärjestelmää aktivoivia vasta-ainehoitoja (anti-CTLA4, anti-PD-1). Vastaavia hoitoja on kehitteillä myös useisiin muihin kasvaimiin mukaan lukien kolorektaalisyöpä (43). Hoitojen tehon perusteella tarkastuspistemolekyyliden välittämä estävä viestintä on osalla potilaista keskeinen kasvainta kohtaan muodostuvaa immuunireaktiota rajoitettava tekijä, ja hoidoilla on saatu osalla potilaista lupaavia tuloksia useissa eri syövyissä (43).

Koska hoitoihin voi liittyä vakavia haittavaikutuksia (esim. immuunijärjestelmän aktivaatiosta johtuvat suolitulehdukset), olisi keskeis-

tä tunnistaa potilaat, jotka hyötyvät hoidoista. Ensimmäiset tutkimukset viittasivat siihen, että anti-PD-1-hoidot eivät ole tehokkaita kolorektaalisyövässä, mutta äskettäin osoitettiin, että potilaat, joiden syövät ovat mikrosatelliitti-instabiileja, voivat hyötyä hoidosta (44). Myös muissa syövässä on havaittu syöpäsolujen mutaatioiden määrän korreloivan hoitojen tehoon, mutta kokonaisuudessaan hoidon tehoon vaikuttavista tekijöistä ja optimaalisista lääkeyhdistelmistä tarvitaan vielä lisää tietoa (43).

Lopuksi

Lisääntynyt tieto immuunijärjestelmän osuudesta syövän patogeneesissa voi jatkossa tuoda uusia keinoja syövän diagnostiikkaan, ennusteen määrittämiseen, seurantaan ja hoitoon. Immunoscoren määrittämisen mahdollisesta hyödystä hoitoratkaisuja ohjaavana tekijänä on parhaillaan meneillään laajoja tutkimuksia (8). Lisäksi on viitteitä, että kasvaimen

tulehdusreaktion määrittäminen hoitoja edeltävistä kudosnäytteistä saattaa ennustaa hoitovastetta leikkausta edeltävälle kemoterapialle peräsuolikarsinoomassa (45). Immuunivasteen säätelymekanismeihin vaikuttavia hoitoja on kehitteillä useisiin syöpiin, myös lukien kolorektaalisyöpä, mutta lisää tietoa tarvitaan optimaalisista lääkeyhdistelmistä ja hoitojen tehoon vaikuttavista tekijöistä (43). Syövän tulehdusvaste on lupaava kohde tulevaisuuden syöpähoitojen kehitykselle. ■

JUHA VÄYRYNEN, LT, tutkijatohtori ja erikoistuva lääkäri
Oulun yliopisto, syöpätautien ja translationaalisen lääketieteen tutkimusryhmä
OYS, Medical Research Center Oulu, patologian osasto

JAN BÖHM, LT, erikoislääkäri
Keski-Suomen keskussairaala, patologian osasto

SIDONNAISUUDET

Juha Väyrynen: Apuraha (Emil Aaltosen Säätiö, Orion-Farmos Tutkimussäätiö, Oulun yliopiston tukisäätiö, Pohjois-Suomen Syöpäyhdistys, Suomen Lääketieteen Säätiö, Vatsatautien tutkimussäätiö)
Jan Böhm: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331:1565–70.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
- Syöpätalstat. Suomen Syöpärekisteri 2015. <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/tilastot/>.
- Mäkinen M. Sahalaista-adenoomat ja -syöpä: uutta tietoa kolorektaalisyövän patogeneesistä. *Duodecim* 2010;126:2002–11.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487:330–7.
- Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, ym. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479–516.
- Roxburgh CS, McMillan DC. The role of the in situ local inflammatory response in predicting recurrence and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2012;38:451–66.
- Galon J, Mlecnik B, Bindea G, ym. Towards the introduction of the "Immunoscore" in the classification of malignant tumours. *J Pathol* 2014;232:199–209.
- Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3:991–8.
- Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, ym. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001;410:1107–11.
- Koebel CM, Vermi W, Swann JB, ym. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* 2007;450:903–7.
- Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015;348:69–74.
- Maby P, Tougeron D, Hamieh M, ym. Correlation between density of CD8+ T-cell infiltrate in microsatellite unstable colorectal cancers and frameshift mutations: a rationale for personalized immunotherapy. *Cancer Res* 2015;75:3446–55.
- Smyrk TC, Watson P, Kaul K, Lynch HT. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma. *Cancer* 2001;91:2417–22.
- Väyrynen JP, Tuomisto A, Klintrup K, Mäkelä J, Karttunen TJ, Mäkinen MJ. Detailed analysis of inflammatory cell infiltration in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013;109:1839–47.
- Stearns AT, Hole D, George WD, Kingmore DB. Comparison of breast cancer mortality rates with those of ovarian and colorectal carcinoma. *Br J Surg* 2007;94:957–65.
- MacKie RM, Reid R, Junor B. Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery. *N Engl J Med* 2003;348:567–8.
- Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell* 2015;160:48–61.
- Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:639–45.
- von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50:839–55.
- Rizzo A, Pallone F, Monteleone G, Fantini MC. Intestinal inflammation and colorectal cancer: a double-edged sword? *World J Gastroenterol* 2011;17:3092–100.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436–44.
- Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, ym. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313:1960–4.
- Quail DF, Joyce JA. Inflammation and cancer. *Kirjassa: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, Thompson CB, toim. The molecular basis of cancer. Philadelphia: Elsevier/Saunders 2015. s. 285–96.*
- Frey DM, Droese RA, Viehl CT, ym. High frequency of tumor-infiltrating FOXP3(+)

- regulatory T cells predicts improved survival in mismatch repair-proficient colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2010;126:2635–43.
26. Väyrynen JP, Vornanen JO, Sajanti S, Böhm JP, Tuomisto A, Mäkinen MJ. An improved image analysis method for cell counting lends credibility to the prognostic significance of T cells in colorectal cancer. *Virchows Arch* 2012;460:455–65.
 27. Shimabukuro-Vornhagen A, Schlößer HA, Gryschok L, ym. Characterization of tumor-associated B-cell subsets in patients with colorectal cancer. *Oncotarget* 2014;5:4651–64.
 28. Väyrynen JP, Sajanti SA, Klintrup K, ym. Characteristics and significance of colorectal cancer associated lymphoid reaction. *Int J Cancer* 2014;134:2126–35.
 29. Goc J, Fridman WH, Sautès-Fridman C, Dieu-Nosjean MC. Characteristics of tertiary lymphoid structures in primary cancers. *Oncoimmunology* 2013;2:e26836.
 30. Mills CD. Anatomy of a discovery: m1 and m2 macrophages. *Front Immunol* 2015;6:212.
 31. Edin S, Wikberg ML, Dahlin AM, ym. The distribution of macrophages with a M1 or M2 phenotype in relation to prognosis and the molecular characteristics of colorectal cancer. *PLoS One* 2012;7:e47045.
 32. Gulubova MV, Ananiev JR, Vlaykova TI, Yovchev Y, Tsoneva V, Manolova IM. Role of dendritic cells in progression and clinical outcome of colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:159–69.
 33. Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis* 2012;33:949–55.
 34. Halama N, Michel S, Kloor M, ym. Localization and density of immune cells in the invasive margin of human colorectal cancer liver metastases are prognostic for response to chemotherapy. *Cancer Res* 2011;71:5670–7.
 35. McAllister SS, Weinberg RA. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis. *Nat Cell Biol* 2014;16:717–27.
 36. Guthrie GJ, Roxburgh CS, Richards CH, Horgan PG, McMillan DC. Circulating IL-6 concentrations link tumour necrosis and systemic and local inflammatory responses in patients undergoing resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013;109:131–7.
 37. Kantola T, Klintrup K, Väyrynen JP, ym. cytokine pattern in colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2012;107:1729–36.
 38. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
 39. McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:215–9.
 40. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, ym. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005;438:820–7.
 41. Wan L, Pantel K, Kang Y. Tumor metastasis: moving new biological insights into the clinic. *Nat Med* 2013;19:1450–64.
 42. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252–64.
 43. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015;348:56–61.
 44. Le DT, Uram JN, Wang H, ym. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20.
 45. Anitei MG, Zeitoun G, Mlecnik B, ym. Prognostic and predictive values of the immunoscore in patients with rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:1891–9.

SUMMARY

Inflammation and cancer – colorectal carcinoma as an example

Immune system contributes to the pathogenesis of cancer. Immunoediting describes a process in which the immune system can recognize transformed cancer cells and establish an anti-tumor response, potentially leading to the selection of less immunogenic tumor cells. Additionally, inflammation may contribute to cancer progression by activating angiogenesis and oncogenic signaling pathways. In colorectal cancer, dense inflammatory infiltrate in tumor samples is generally associated with improved prognosis but this association is dependent on the type of immune cells and their location. In future, increased knowledge on cancer immunology is expected to benefit the diagnostics, prognostication, follow-up and treatment of cancer.