

Bölüm 15

BAŞ BOYUN TÜMÖRLERİNDE İMMUNOTERAPİ

Burcu YAPAR TAŞKÖYLÜ¹

GİRİŞ

Baş-boyun kanserleri dünyada altıncı en sık görülen malignitelerdir. Sitotoksik tedaviler tek başına veya hedefe yönelik tedavilerle birlikte kullanılabilir. İmmunoterapi ise ikinci basamak olarak kemoterapi sonrası progresyon gelişen hastalarda tercih edilmektedir.

T hücrelerinin aktivasyonu bir “çift sinyal” sisteminin düzenlenmesine bağlıdır. İlk sinyal T hücresi reseptörü ve bir ana histo-uyumluluk kompleksi sınıfı arasındaki spesifik bağlanmadan türetilir. İkinci sinyal ise antijen sunan hücre ile T hücre yüzeyi üzerindeki karşılık gelen reseptörler arasındaki etkileşim aracılığıyla eder.

T hücrelerinin aşırı uyarılmasını önlemek için sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4)-B7’yi ve programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) / programlı ölüm ligandı 1 (PDL1) sinyal yolları bulunmaktadır. PD-1 ve PD-L1 T hücrelerinde birbirleriyle bağlandıktan sonra, PD-1’in yapısal alanındaki tirozin fosforilasyona uğrar, bu da protein kinazlarının SYK ve PI3K’nın fosforilasyonuna neden olur. Sonrasında Akt ve ERK gibi proteinlerin inhibisyonuna yol açar. Sonuç T hücrelerinin aktivasyonu inhibe olur.

Baş boyun tümörlerinde kanser hücreleri PD-L1 ekspresyonunu çeşitli mekanizmalar vasıtasıyla düzenlenmektedir. Birincisi, epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) ve bununla bağlantılı efektör yollarının aktivasyonu. İkinci mekanizma PD-L1’i kodlayan genlerin amplifikasyonudur (9p24.1). Üçüncüsü, Epstein-Barr virüsünün (EBV) uyarılmasıdır. EBV-pozitif tümörler 9p24.1’in çoğalması olmadan bile PD-L1’in yüksek ekspresyonuna neden olabilirler. HPV-pozitif tümörlerin PD-L1’i aşırı eksprese ettikleri bildirilmesine rağmen

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, drburcuyapar@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 393:156.
2. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer* 2018; 119:153.
3. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, et al. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol* 2017; 35:1542.
4. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. KEYNOTE-048: Phase 3 study of first-line pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (abstract). *ESMO* 2018.
5. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1104.
6. Gillison ML, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. CheckMate 141: 1-Year Update and Subgroup Analysis of Nivolumab as First-Line Therapy in Patients with Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *Oncologist* 2018; 23:1079.
7. Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A, et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with $\geq 25\%$ tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2019; 107:142.