

## Bölüm 14

### BAŞ VE BOYUN KANSERLERİNDE İMMUNOTERAPİ

Levent EMİRZEOĞLU<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Baş ve boyun kanserleri dudaklar, oral kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larenks, nasal kavite, paranasal sinüsler ve tükrük bezlerini içeren üst aerodigestif bölgeden kaynaklanan kanserleri içermektedir. Tüm kanserlerin yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır. ABD'de 2017 yılında 65000 yeni tanı konan vakaların yaklaşık %27'sini kadın hastalar oluşturmaktadır (Devita, Hellman, and Rosenberg's, 2019).

En sık squamoz hücreli kanser (SCC) alt tipi görülmekte olup tüm baş boyun kanserlerinin %90'nını oluşturmaktadır. Bunu azalan sıklıkla adenokarsinoma, adenoid kistik karsinoma ve mukoepidermoid kanserler izlemektedir.

Majör risk faktörleri arasında sigara ve alkol kullanımı, human papilloma virüs (HPV) ve Epstein Barr virüs (EBV) enfeksiyonları sayılabilir. Son yıllarda özellikle orofarenks kanserlerinin etyolojisinde etkin rol oynayan HPV tanı ve tedavisi konusunda belirgin bir ilerleme kaydedilmiştir. HPV ilişkili kanserler daha genç hastalarda özellikle tonsil bölgesinden başlama ve erken evrede lenfnodu metastazı yapma eğiliminde olan tümörlerdir. (Vermorken & ark., 2008).

Çoğu hasta tanı anında lokal ileri hastalığa sahiptir. Hastalığın tedavisi cerrahi, radyoterapi ve sistemik tedaviyi içeren, multimodal bir yaklaşım gerektirdiğinden interdisipliner iletişim tedavideki ana unsuru oluşturmaktadır. Son yıllarda cerrahi ve radyasyon onkolojisindeki yeniliklere, bir epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörü olan setuksimabın lokal ileri ve metastatik baş boyun kanserlerinde etkinliğinin gösterilmesi ve tedaviye eklenmesine rağmen, bu hastaların yaklaşık yarısı lokal nüks veya uzak metastaz ile başvuracaklardır.

#### BAŞ BOYUN KANSERLERİ VE İMMÜN SİSTEM

Bir çok kanserde olduğu gibi baş boyun kanserleri gelişiminden de sorumlu olan en sık immünolojik mekanizmalar tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışı, immün toleransın başlatılması ve T hücre sinyal iletiminin bozulmasıdır (Xie & ark.).

<sup>1</sup> Dr., Sultan Abdülhamid Han Eğitim Araştırma Hastanesi, emirzeoglulevent@hotmail.com

lezyonları önlediğinin gösterilmesinden sonra tüm dünyada genç kadınlara servikal, anal, vulvar ve vaginal prekanseröz lezyonları önlemek için proflaktik HPV aşılması tavsiye edilmektedir. Jinekolojik bu fayda sonrası HPV ilişkili baş-boyun tümörlerinde de aşı tedavisinin kullanılabilirliği gündeme gelmiştir.

Halen peptid-protein bazlı, DNA/RNA bazlı ve dentritik hücre bazlı aşı çalışmaları baş-boyun kanserli hastalarda devam etmektedir. Bir siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p16 proteini HPV+ kanserlerde aşırı eksprese edilmektedir. HPV+ baş-boyun kanserlerinde p16 peptid bazlı aşılama ile yapılan bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada toplam 20 hastanın en az dört aşılama sonrası immün cevapları ölçülmüştür. Çalışmada 14 hastada tümör cevabı elde edilmiştir (Reuschenbach & ark., 2016). Bu sonucun elde edilmesinin ardından bu aşılamanın cisplatin bazlı kemoterapi ile kombinasyonunun HPV+ kanserlerde etkinliğinin araştırılması ile ilgili başlatılan çalışma halen devam etmektedir.

Son zamanlarda kişileştirilmiş neoantijen aşıları araştırılma aşamasındadır. Bu şekilde tümördeki hangi mutasyonlara bağlı peptidlerin insan lökosit antijenleri ile yüksek afinite ile bağlanabileceği saptanacak ve bu peptid bazlı aşı kişiye uygulanabilecektir.

Özetle HPV ile ilişkili önleyici aşı uygulamalarının sonuçları günümüzde çok başarılıdır. HPV ilişkili baş boyun kanserlerinde tedavi edici aşı uygulamaları ise halen çeşitli yöntemler kullanılarak halen araştırma aşamasındadır. Yapılan aşı çalışmalarının çoğunda kanserli vakalarda immün yanıt elde edilmiş olsa da bu veriler aşılamanın klinik kullanımı için halen yeterli değildir. Ancak HPV'ye yönelik aşılama immün checkpoint inhibitörleri gibi diğer immunoterapötik tedavi yöntemleri ile kombine edilebilirlerse belki sonuçlar daha iyi olabilir.

## **KAYNAKLAR**

- Balermipas P, Michel Y, Wagenblast J, Seitz O, Weiss C, Rödel F, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(2):501–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.640>. PubMed.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294–301.
- Cohen EE, Harrington KJ, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn M-J, et al. Pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): Phase 3 KEYNOTE-040trial. *Ann Oncol*. 017;28(suppl\_5):abstract LBA45\_PR.
- Devita, V.T., Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A., (2019), *Cancer Principles & Practice of Oncology* (11.th edition). Wolters Kluwer.
- Ferris RL, Blumenschein G, Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolu-

- mab for Recurrent Squamous- Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1856–67.
- Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev.* 2008;224(1):166–82. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x>.
- Näsman A, Romanitan M, Nordfors C, Grün 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. 2012;7(6):e38711.0.1371/journal.pone.0038711.
- Reuschenbach M, Pauligk C, Karbach J, Rafiyan M-R, Kloor M, Prigge E-S, et al. A phase 1/2a study to test the safety and immunogenicity of a p16(INK4a) peptide vaccine in patients with advanced human papillomavirus- associated cancers. *Cancer.* 2016;122(9):1425–33.
- Schaefer C, Kim GG, Albers A, Hoermann K, Myers EN, Whiteside TL. Characteristics of CD4+CD25+ regulatory T cells in the peripheral circulation of patients with head and neck cancer. *Br J Cancer.* 2005;92(5):913–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6602407>.
- Segal NH, Ou SI, Balmanoukian AS, Massarelli E, Brahmer JR, Weiss J, et al. Updated safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-PD-L1 antibody, in patients from a squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) expansion cohort. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl. 6):949O.
- Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):956–65.
- Stevanović S, Draper LM, Langan MM, Campbell TE, Kwong ML, Wunderlich JR, et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J Clin Oncol.* 2015;33(14):1543–50.
- Strome SE, et al: B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 63(19):6501-6505, 2003.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-1127. doi:10.1056/NEJMoa0802656.
- Xie X, O'Neill W, Pan Q. Immunotherapy for head and neck cancer: The future of treatment? *Expert Opin Biol Ther* 2017;17:701-8.