

GERİATRİK ONKOLOJİ HASTALARINDA İMMÜNÖTERAPİ VE YAN ETKİ YÖNETİMİ

17. BÖLÜM

Nail ÖZHAN¹

GİRİŞ

İlerleyen yaşla birlikte insan vücudundaki birçok sistem süreçten olumsuz etkilenmekte ve bunun sonucu olarak çeşitli hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalıklar içerisinde yüksek mortalite oranlarına sahip kanserler ön plana çıkmaktadır. Yeni tanı alan kanser hastalarının yaşları irdelendiğinde büyük oranda bir hasta grubunun 65 yaş üstü olduğu görülmektedir.^(1,2) Bunun nedenleri arasında ilerleyen yaş ile birlikte immün sistemdeki değişikliklerin önemli yer tuttuğu düşünülmektedir. Bir çok vücut fonksiyonumuzda olduğu gibi immün sistemimizde de yaşla birlikte farklılaşmalar gözlenmektedir. Oldukça kompleks ve henüz tam olarak aydınlatılmamış olan bu süreç immün yaşlanma olarak adlandırılmaktadır. Son yıllarda birçok kanser türünde etkinlik göstermiş ve sağkalım sürelerini anlamlı derecede arttırmış olmaları nedeniyle immünoterapi tedavi ajanları dikkat çekmektedir. Vücudun kendi bağışıklık sistemini kanser hücrelerine karşı harekete geçiren bu tedavi ajanlarının geriatrik popülasyonda nasıl bir etkinlik göstereceği ve ne tür yan etkilere yol açabileceği son dönemin merak konusu olmuştur.

İMMÜN YAŞLANMA

Yaşamın ilerleyen dönemlerinde hem edinsel hem de doğal immünite üzerinde bir takım adaptif değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişimler daha çok olumsuz yönde gelişmekte ve bir takım enfeksiyöz, otoimmün ve malign hastalıklara yol açabilmektedir. Tüm bu adaptasyon immünosens (immün yaşlanma) olarak adlandırılmaktadır. İmmün yaşlanmanın sebepleri ve mekanizması üzerine yapılan araştırmalar çelişkili ve kompleks sonuçlar doğurmakla beraber genel kanı hem edinsel immünitenin hem de doğal immünitenin belirli oranlarda

¹ Uzm. Dr. Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği nail_ozhan@outlook.com

çıkan sonuç; etkinlik ve yan etki açısından genç popülasyona göre belirgin farklılık olmadığıdır. Bunun yanı sıra yaşlı popülasyonda eşlik eden komorbiditelerin fazlalığı, çoklu ilaç kullanımı, immün yaşlanma ve kognitif fonksiyonlarda azalma gibi birçok ek risk faktörleri nedeniyle immünoterapi düşünülen hastalarda öncelikle kapsamlı geriatrik değerlendirmelerin yapılması ve tedavilere bu doğrultuda karar verilmesi gerekmektedir. Önümüzdeki dönemde yapılacak geriatrik popülasyona spesifik randomize klinik çalışmalar ile bu alandaki bilgi eksikliğinin giderilmesi bir zorunluluktur.

KAYNAKÇA

1. SEER program NCI. Cancer stat facts: cancer of any site. 2014 Accessed Oct 27 <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html> .
2. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer* 1997;80:1273–83 .
3. Tomihara K , Curiel TJ , Zhang B . Optimization of immunotherapy in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncog* 2013;18(6):573–83
4. Shradha Agarwal, Paula J. Busse. Innate and adaptive immunosenescence. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:183- 90.
5. Thea Magrone, Emilio Jirillo. Disorders of innate immunity in human ageing and effects of nutraceutical administration. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014;14(4):272-82. 28-
6. Jagger A. Shimojima Y. Goronzy J.J. Weyand C.M. Regulatory T Cells and the Immune Aging Process: A Mini-Review. *Gerontology* 2014;60(2):1307
7. Ries EM, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistics Review: 1975-2000. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
8. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Cancer Statistics Review, 1975-2015. http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/ (Accessed on July 31, 2019)
9. R. Ferrara, L. Mezquita, E. Auclin, et al., Immunosenescence and immunecheckpoint inhibitors in non small cell lung cancer patients: does age really matter? *Cancer Treat. Rev.* 60 (2017) 60–68.
10. Bouchlaka MN , Murphy WJ . Impact of aging in cancer immunotherapy: the importance of using accurate preclinical models. *Oncoimmunology* 2013;2(12):e27186 .
11. Bouchlaka MN , Sckisel GD , Chen M , et al. Aging predisposes to acute inflammatory induced pathology after tumor immunotherapy. *J Exp Med* 2013;210(11):2223–37
12. Hodi, F. S, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 363(8), 711–723
13. Robert, C, et al. (2011). Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 364(26), 2517–2526.
14. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Moschos SJ. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer TreatmRev* 2016; 45:30-37.
15. Chiarion Sileni, et al. (2014). Efficacy and safety of ipilimumab in elderly patients with pretreated advanced melanoma treated at Italian centres through the expanded access programme. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, 33, 30. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-30>
16. H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer, *N. Engl. J. Med.* 373 (17) (2015) 1627–1639.
17. J. Brahmer, K.L. Reckamp, P. Baas, et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced squa-

- mous-cell non-small-cell lung cancer, *N. Engl. J. Med.* 373 (2) (2015) 123–135.
18. R.S. Herbst, P. Baas, D.-W. Kim, et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE- 010): a randomised controlled trial, *Lancet* 387 (10027) (2016) 1540–1550.
 19. A. Rittmeyer, F. Barlesi, D. Waterkamp, et al., Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, openlabel, multicentre randomised controlled trial, *Lancet* 389 (10066) (2017) 255–265.
 20. F. Barlesi, J. Vansteenkiste, D. Spigel, et al., Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lungcancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study, *Lancet Oncol.* 19 (11) (2018) 1468–1479.
 21. Robert, C., Long, G. V., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., Mortier, L., Hassel, J. C., Rutkowski, P., McNeil, C., Kalinka-Warzocha, E., Savage, K. J., Hernberg, M. M., Lebbé, C., Charles, J., Mihalciou, C., Chiarion- Sileni, V., Mauch, C., Cognetti, F., Arance, A., ... Ascierto, P. A. (2015). Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *The New England Journal of Medicine*, 372(4), 320–330.
 22. Perier-Muzet, et al.(2018). Association of immunotherapy with overall survival in elderly patients with melanoma. *JAMA Dermatology*, 154(1), 82–87.
 23. G. Galli, A. De Toma, F. Pagani, et al., Efficacy and safety of immunotherapy in elderly patients with non-small cell lung cancer, *Lung Cancer* 137 (2019) 38–42.
 24. Postow, M. A, et al(2015). Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 372(21), 2006–2017.
 25. Friedman, C. F, et al(2016). Efficacy and safety of checkpoint blockade for treatment of advanced melanoma (mel) in patients (pts) age 80 and older (80+). *Journal of Clinical Oncology*, 34(15_suppl), 10009.
 26. Boutros C , Tarhini A , Routier E , et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(8):473–86 .
 27. Hao C , Tian J , Liu H , Li F , Niu H , Zhu B . Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2017;96(26):e7325 .
 28. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158–68.
 29. Helissey C, Viciier C, Champiat S. The development of immunotherapy in older adults: new treatments, new toxicities? *J Geriatr Oncol.* 2016;7(5):325–33.
 30. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3457–65.
 31. Bhandari S, Gill AS, Perez CA, et al. Management of immunotherapy toxicities in older adults. *Semin Oncol.* 2018;45(4):226–31.
 32. Ascierto, P. A, et al (2014). Clinical experience with ipilimumab 3 mg/ kg: Real-world efficacy and safety data from an expanded Access programme cohort. *Journal of Translational Medicine*, 12, 116.
 33. Berrocal, A, et al. Spanish Melanoma Group (2014). Ipilimumab for advanced melanoma: Experience from the Spanish expanded access program. *Melanoma Research*, 24(6), 577–583.
 34. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv264–6.
 35. KEYTRUDA(R), [package insert], Merck. [cited 2017; Available from] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s012lbl.pdf; 2014
 36. Alkharabsheh O, Kannarkatt P, Kannarkatt J, et al. An overview of the toxicities of checkpoint inhibitors in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(5):451–8.
 37. Merck. Keytruda ®. 2014; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s012lbl.pdf. Accessed 5 Jul 2019.
 38. Bristol-Myers-Squibb. Opdivo ®. 2014. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/

label /2014/12555 4lbl.pdf. Accessed 5 Jul 2019.

39. Brahmer JR , Lacchetti C , Schneider BJ , et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714–68 .
40. Champiat S , Lambotte O , Barreau E , et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol of J Eur Soc Med Oncol* 2016;27(4):559–74 .
41. Haanen J , Carbone F , Robert C , et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28(suppl_4):iv119–42 .
42. Puzanov I , Diab A , Abdallah K , et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):95 .