



# İMMÜNÖTERAPİLERE BAĞLI GELİŞEN AKUT YAN ETKİLERİN YÖNETİMİ

Nail PAKSOY<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri olarak da adlandırılan immünoterapi (İT) ilaçları, son 10 yıl içerisinde ilk olarak metastatik malign melanom tedavisinde olmak üzere küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), renal hücreli karsinom (RHK), ürotelyal karsinom, baş boyun kanserleri (BBK) ve hodgkin lenfoma (HL) gibi birçok kanserin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Kanser tedavisinde sağ kalım açısından önemli iyileşmeler sağlamıştır (1,2). Giderek artan endikasyonları ile yaygın kullanım alanı bulan İT tedavisi, temel olarak T lenfositlerini aktive ederek tümör hücrelerine karşı immün yanıtı artırmakta olup bunu bağışıklık kontrol noktaları olan CTLA-4 (Sitotoksik T Lenfosit Antijen-4) ve PD-1 (Programlanmış Ölüm Reseptörü 1)-PDL1 (Programlanmış Ölüm Reseptörü ligandı 1) üzerinden yapmaktadırlar (Tablo 1) (3).

İT tedavisi sitotoksik kemoterapi ajanlarına göre daha güvenilir olarak bilirse de tedavinin erken ve geç döneminde birçok organ sistemini etkileyerek hayatı tehdit edici olabilen yan etkilere neden olabilmektedir(4). Bu nedenle, İT tedavisi alan hastaların hekimlerce dikkatle takip edilmesi ve ölümcül olabilecek yan etkilerin erkenden tanınabilmesi önem arz etmektedir.

<sup>1</sup> Dr. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD, nailpaksoy@gmail.com

## Renal

Renal yan etkiler oldukça nadir görülen iiOA'lardır. En sık akut interstisyel nefrit şeklinde görülmekle birlikte glomerulonefrit, trombotik mikroanjiyopati ve İT ilişkili akut böbrek hasarı diğer renal iiOA'lardır (35,36). Grade 3-4 iiOA'larda ilaç kesilir ve yüksek doz steroid tedavisi uygulanır. Tedaviye cevapsız bazı vakalarda renal replasman tedavisi ihtiyacı doğabilir (1,2,13).

## SONUÇ

Sonuç olarak iiOA'lar birçok organ sistemini etkilemekte, hayati tehlike oluşturabilen klinik durumlarla karşımıza çıkabilmektedir. Yan etkilerin çoğu İT tedavisinin erken döneminde (ilk 6-8 hafta) ortaya çıkarken tedavinin geç döneminde hatta tedavi kesildikten sonraki dönemde de iiAO'ların ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Grade 1-2 hafif dereceli iiAO'ların çoğu steroid tedavisine yanıtlyken, grade 3-4 ağır dereceli iiAO'ların tedavisinde sistemik steroidler yetersiz kalabilmektedir. Tedaviye dirençli bu vakalarda diğer immünsüpresif ajanların (infiliximab, mikofenolat, siklofosfamid) ve İVİG, plazmaferez gibi tedavilerin kullanımı gerekebilmektedir. Uzun süreli immünsüpresif ajan kullanılan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara karşı dikkat edilmeli, gereğinde profilaktik tedaviler kullanılmalıdır. Ağır dereceli iiAO'ların yönetiminde bir diğer önemli nokta İT tedavisine ara verilmesi gerekliliğidir. Tedavinin ne zaman geri başlanacağına spesifik yan etki ve hasta bazlı karar verilir.

Son 10 yılda hızla gelişen ve kanser tedavisinde çığır açan İT'ler önümüzdeki yıllarda daha da geniş kullanım alanları bulacak yeni ajanlar klinik kullanıma girmeye başlayacaktır. Bu ilaçların toksisite yönetiminde en önemli noktalardan biri multidisipliner ekip çalışmasıdır ve hekimlerin İT ilaçlarını tanıması ve farkındalığının artması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Brahmer, J. R., Lacchetti, C., Schneider, B. J., Atkins, M. B., Brassil, K. J., Caterino, J. M., ... & Hallmeyer, S. (2018). National Comprehensive Cancer Network 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*, 36(17), 1714-1768.
2. Haanen, J. B. A. G., Carbonnel, F., Robert, C., Kerr, K. M., Peters, S., Larkin, J., & Jordan, K. (2017). Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical

- Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28, iv119-iv142.
3. Verma, V., Sprave, T., Haque, W., Simone, C. B., Chang, J. Y., Welsh, J. W., & Thomas, C. R. (2018). A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors. *Journal for immunotherapy of cancer*, 6(1), 1-15.
  4. Wang, D. Y., Salem, J. E., Cohen, J. V., Chandra, S., Menzer, C., Ye, F., ... & Johnson, D. B. (2018). Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology*, 4(12), 1721-1728.
  5. Keir, M. E., Butte, M. J., Freeman, G. J., & Sharpe, A. H. (2008). PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 26, 677-704.
  6. Carreno, B. M., Bennett, F., Chau, T. A., Ling, V., Luxenberg, D., Jussif, J., ... & Madrenas, J. (2000). CTLA-4 (CD152) can inhibit T cell activation by two different mechanisms depending on its level of cell surface expression. *The Journal of Immunology*, 165(3), 1352-1356.
  7. Martins, F., Sofiya, L., Sykiotis, G. P., Lamine, F., Maillard, M., Fraga, M., ... & Obeid, M. (2019). Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nature reviews Clinical oncology*, 16(9), 563-580.
  8. Long, B., Brém, E., & Koyfman, A. (2020). Oncologic Emergencies: Immune-Based Cancer Therapies and Complications. *Western Journal of Emergency Medicine*, 21(3), 566.
  9. Kumar, V., Chaudhary, N., Garg, M., Floudas, C. S., Soni, P., & Chandra, A. B. (2017). Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Frontiers in pharmacology*, 8, 49.
  10. Hryniewicki, A. T., Wang, C., Shatsky, R. A., & Coyne, C. J. (2018). Management of immune checkpoint inhibitor toxicities: a review and clinical guideline for emergency physicians. *The Journal of emergency medicine*, 55(4), 489-502.
  11. Wang, D. Y., Salem, J. E., Cohen, J. V., Chandra, S., Menzer, C., Ye, F., ... & Johnson, D. B. (2018). Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology*, 4(12), 1721-1728.
  12. Yeung, S. C. J., Qdaisat, A., Chaftari, P., Lipe, D., Merlin, J., Rajha, E., ... & Alagappan, K. (2020). Diagnosis and management of immune-related adverse effects of immune checkpoint therapy in the emergency department. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, 1(6), 1637-1659.
  13. Puzanov, I., Diab, A., Abdallah, K., Bingham, C. O., Brogdon, C., Dadu, R., ... & Ernstoff, M. S. (2017). Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *Journal for immunotherapy of cancer*, 5(1), 1-28.
  14. Sibaud, V. (2018). Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors. *American journal of clinical dermatology*, 19(3), 345-361.
  15. Wang, Y., Abu-Sbeih, H., Mao, E., Ali, N., Qiao, W., Trinh, V. A., ... & Diab, A. (2018). Endoscopic and histologic features of immune checkpoint inhibitor-related colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 24(8), 1695-1705.

16. Friedman, C. F., Proverbs-Singh, T. A., & Postow, M. A. (2016). Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA oncology*, 2(10), 1346-1353.
17. Beck, K. E., Blansfield, J. A., Tran, K. Q., Feldman, A. L., Hughes, M. S., Royal, R. E., ... & Yang, J. C. (2006). Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(15), 2283.
18. Eggermont, A. M., Chiarion-Sileni, V., Grob, J. J., Dummer, R., Wolchok, J. D., Schmidt, H., ... & Testori, A. (2016). Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1845-1855.
19. De Martin, E., Michot, J. M., Papouin, B., Champiat, S., Mateus, C., Lambotte, O., ... & Samuel, D. (2018). Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *Journal of hepatology*, 68(6), 1181-1190.
20. Wang, W., Lie, P., Guo, M., & He, J. (2017). Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis of published data. *International journal of cancer*, 141(5), 1018-1028.
21. Ahn, M. J., Gandhi, L., Hamid, O., Hellmann, M. D., Garon, E. B., Ramalingam, S. S., ... & Hui, R. (2015). 459P Risk of pneumonitis in patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology*, 26, ix125.
22. Wu, J., Hong, D., Zhang, X., Lu, X., & Miao, J. (2017). PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: a meta-analysis. *Scientific reports*, 7(1), 1-12.
23. Faje, A. (2016). Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*, 19(1), 82-92.
24. Morganstein, D. L., Lai, Z., Spain, L., Diem, S., Levine, D., Mace, C., ... & Larkin, J. (2017). Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clinical endocrinology*, 86(4), 614-620.
25. Corsello, S. M., Barnabei, A., Marchetti, P., De Vecchis, L., Salvatori, R., & Torino, F. (2013). Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(4), 1361-1375.
26. Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Cowey, C. L., Lao, C. D., ... & Wolchok, J. D. (2015). Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *New England journal of medicine*, 373(1), 23-34.
27. Min, L., & Ibrahim, N. (2013). Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 1(3), e15.
28. Stamatouli, A. M., Quandt, Z., Perdigoto, A. L., Clark, P. L., Kluger, H., Weiss, S. A., ... & Herold, K. C. (2018). Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors. *Diabetes*, 67(8), 1471-1480.
29. Escudier, M., Cautela, J., Malissen, N., Ancedy, Y., Orabona, M., Pinto, J., ... & Thuny, F. (2017). Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation*, 136(21), 2085-2087.
30. Wang, D. Y., Okoye, G. D., Neilan, T. G., Johnson, D. B., & Moslehi, J. J. (2017). Cardiovascular toxicities associated with cancer immunotherapies. *Current cardiology reports*, 19(3), 21.

31. Johnson, D. B., Balko, J. M., Compton, M. L., Chalkias, S., Gorham, J., Xu, Y., ... & Moslehi, J. J. (2016). Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *New England Journal of Medicine*, 375(18), 1749-1755.
32. Michot, J. M., Lazarovici, J., Tieu, A., Champiat, S., Voisin, A. L., Ebbo, M., ... & Lambotte, O. (2019). Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage?. *European Journal of Cancer*, 122, 72-90.
33. Touat, M., Talmasov, D., Ricard, D., & Psimaras, D. (2017). Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Current opinion in neurology*, 30(6), 659-668.
34. Reynolds, K. L., & Guidon, A. C. (2019). Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated neurologic toxicity: illustrative case and review of the literature. *The oncologist*, 24(4), 435.
35. Izzedine, H., Mateus, C., Boutros, C., Robert, C., Rouvier, P., Amoura, Z., & Mathian, A. (2017). Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(6), 936-942.
36. Mamlouk, O., Selamet, U., Machado, S., Abdelrahim, M., Glass, W. F., Tchakarov, A., ... & Abudayyeh, A. (2019). Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *Journal for immunotherapy of cancer*, 7(1), 1-13.