

BÖLÜM 37

İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRÜNE BAĞLI ÇOKLU ENDOKRİN 'İRAE': BİR OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR DERLEMESİ

Ömer KOMAÇ¹

GİRİŞ

Son yıllarda immün sistemin tümöre karşı doğal yanıtını güçlendirmek amacıyla geliştirilen immün kontrol noktası inhibitörleri (immune checkpoint inhibitors – ICIs), birçok malignitenin tedavisinde devrim niteliğinde bir ilerleme sağlamıştır. Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4), programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) gibi kontrol noktalarını hedef alan bu ajanlar, özellikle malign melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC), renal hücreli karsinom ve bazı gastrointestinal tümörlerde sağkalım oranlarını anlamlı şekilde artırmıştır (1,2). Ancak, T hücre aktivasyonunun fizyolojik sınırlamalarını ortadan kaldıran bu ilaçlar, normal dokulara karşı da immün yanıt oluşmasına neden olarak immün ilişkili advers olaylara (immune-related adverse events – irAEs) yol açabilir.

irAE'ler, hemen her organ sistemini etkileyebilmekle birlikte, endokrin sistem bu toksisiteler arasında hem sık hem de kalıcı etkilenme oranları açısından dikkat çekici bir konumdadır. Endokrin irAE'ler arasında hipofizit, tiroidit, adrenal yetmezlik ve tip 1 diyabet gibi klinik tablolar yer almaktadır. Bu etkiler, sıklıkla subklinik seyredebildikleri gibi, bazen hayatı tehdit edebilecek düzeyde hormon eksikliklerine de yol açabilmektedir (3). Özellikle anti-CTLA-4 tedaviyi ilişkili olarak hipofizit, anti-PD-1/PD-L1 tedavileri ile ilişkili olarak ise ti-

¹ Uzm. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları AD., komac.omer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5675-2952

KAYNAKLAR

1. Postow, M. A., Sidlow, R., & Hellmann, M. D. (2018). *Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade*. New England Journal of Medicine, 378(2), 158–168. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>
2. Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). *Cancer immunotherapy using checkpoint blockade*. Science, 359(6382), 1350–1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>
3. Barroso-Sousa, R., Barry, W. T., Garrido-Castro, A. C., Hodi, F. S., Min, L., Krop, I. E., & Tolaney, S. M. (2018). *Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis*. JAMA Oncology, 4(2), 173–182.
4. Faje, A. T. (2016). *Endocrinology in the time of immune checkpoint inhibitors: immune-related adverse events affecting the endocrine system*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 101(11), 3829–3837. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2400>
5. Lee, H., Hodi, F. S., & Giobbie-Hurder, A. (2017). Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint inhibition therapy. *Cancer Immunology Research*, 5(12), 1133–1140. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0285>
6. George, J., Bajwa, R., Silva, I., Bommireddy, A., & Arora, M. (2020). Immune checkpoint inhibitor-related pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreas*, 49(7), 894–899. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001571>
7. Haanen, J. B. A. G., Carbone, 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(suppl_4), iv119–iv142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>
8. Langlois, F., Varlamov, E. V., & Fleseriu, M. (2022). Hypophysitis, the growing spectrum of a rare pituitary disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(1), 10–28.
9. Donegan, Diane, and Jürgen Honegger. “Hypophysitis.” *Endocrine Practice* 28.9 (2022): 901–910.
10. Brahmer, J. R., Lacchetti, C., et al. (2018). Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 36(17), 1714–1768. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>
11. Puzanov, I., Diab, A., et al., (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), 95. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>
12. Weber, J. S., D'Angelo, S. P., et al., (2017). Nivolumab plus ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 377(19), 1845–1856. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>
13. Maher, V. E., Fernandes, L. L., Weinstock, C., Tang, S., Agarwal, S., Brave, M., Ning, Y. M., Suzman, D., Xu, J., Goldberg, K. B., & Pazdur, R. (2019). Analysis of the association between adverse events and outcome in patients treated with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 68(3), 553–561. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2261-y>