

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**İmmun Kontrol Noktası İnhibitörleri Kullanan
Hastalarda Akciğer Toksisitesi Gelişimi**

Dr. Hilal KEFELİOĞLU
Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman
Prof. Dr. Zeki KILIÇASLAN

İSTANBUL, 2024

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**İmmun Kontrol Noktası İnhibitörleri Kullanan
Hastalarda Akciğer Toksisitesi Gelişimi**

Dr. Hilal KEFELİOĞLU
Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman
Prof. Dr. Zeki KILIÇASLAN

İSTANBUL, 2024

ÖN SÖZ

Eğitim hayatımın önemli ve bir o kadar da meşakkatli kısmını geride bırakmanın heyecanı ile birlikte yeni bir başlangıca adım atmanın da mutluluğu içerisindeyim.

Eğitim ve araştırma sevgisini her daim hissettiren, çalışmam boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve her anlamda da biz öğrencilere örnek olan hocam Sayın Prof. Dr. Zeki Kılıçaslan başta olmak üzere Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nigar Gülfer Okumuş'a ve tüm hocalarıma; bilimsel araştırma ve akademik tecrübelerinden her anlamda istifade ettiğim her konuda destek ve önerilerini esirgemeyen sevgili Uzm. Dr. Emine Şeyma Karaketir'e ve Uzm. Dr. Nihan Eren'e; ekip olmanın verdiği birlikteliği hissettiren çalışma arkadaşlarıma; benim bu günlere gelmemdeki en büyük pay sahibi olan çok değerli aileme; bana olan inancını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Hasan Kefelioğlu'na; bu tempolu süreç içerisinde aramıza katılacak olduğu haberini aldığımız yeni destekçim sevgili kızıma sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hilal Kefelioğlu

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	1
ABSTRACT	2
I. GİRİŞ	3
II. GENEL BİLGİLER	5
A. KANSERDE İMMUNOLOJİ	5
1. İmmun Kontrol Noktaları	9
2. Sitotoksik T-Lenfosit Antijen-4 (CTLA-4) Yolağı	10
3. PD-1 / PD-L1 Yolağı	12
B. KANSER HASTALARINDA İMMUNOTERAPİ	12
C. İMMUN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİ	14
1. Sitotoksik T-Lenfosit Antijen-4 (CTLA-4) İnhibitörleri	17
a. İpilimumab	18
b. Tremelimumab	18
2. PD-1/ PD-L1 İnhibitörleri	19
a. Nivolumab	19
b. Pembrolizumab	20
c. Atezolizumab	20
d. Avelumab	20
e. Durvalumab	20
D. İMMUNOTERAPİ AJANLARININ TOKSİSİTESİ	21
1. Pulmoner Toksisitesi	23
a. Pnömoni	23
2. Cilt Toksisitesi	25
3. Gastrointestinal Toksisitesi	25

III

4. Endokrin Toksisitesi	26
5. Karaciğer Toksisitesi	26
6. Kardiyak Toksisitesi	26
7. Hematolojik Toksisitesi	27
8. Renal Toksisitesi	27
E. KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİ	27
III. AMAÇ	30
IV. GEREÇ VE YÖNTEM	31
V. BULGULAR	33
VI. TARTIŞMA	40
VII. KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	48

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1	İmmunoterapi avantajları ve dezavantajları	15
Tablo 1.2	İmmun kontrol noktası inhibitörleri	17
Tablo 1.3	Kanser türleri ve kullanılan ICI'ler [31]	21
Tablo 1.4	İmmun kontrol noktası inhibitörlerine bağlı immunité ilişkili yan etkiler [37]	22
Tablo 1.5	Cinsiyet dağılımı ve sigara kullanımı	33
Tablo 1.6	Kullanılan ICI tedavi verileri	33
Tablo 1.7	Dört başlıca ek hastalık	34
Tablo 1.8	Eşlik eden diğer ek hastalıklar	35
Tablo 1.9	ICI alan hastalardaki malignite türleri	36
Tablo 1.10	ICI kullanılan malignitelerin evreleri	36
Tablo 1.11	Hastaların KT ve akciğere RT alma oranı	37
Tablo 1.12	Pulmoner toksisite saptanan hastaların özellikleri	38
Tablo 1.13	ICI ilişkili pnömoni toksisitesi düşünülen hastalardaki ana semptomlar	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	MHC-I ve MHC-II reseptörleri	6
Şekil 1.2	CTLA4, PD-1 ve PD-L1 kontrol noktalarındaki çalışma mekanizması [5]	6
Şekil 1.3	T hücresi ile tümör hücresi arasında CTLA-4 kontrol noktası üzerinden etkileşim	7
Şekil 1.4	Anti CTLA - 4 ile tümör hücrelerinin ölümü	8
Şekil 1.5	PD-1 ile PD-L1 arasındaki etkileşim	8
Şekil 1.6	Anti-PD-1 ve anti-PD-L1 ile tümör hücrelerinin ölümü	9
Şekil 1.7	T hücreleri üzerindeki birkaç uyarıcı ve durdurucu sinyaller	10
Şekil 1.8	Sinyal yolları	10
Şekil 1.9	CTLA-4 yolağı ve inhibitörü	11
Şekil 1.10	PD-1 ve PD-L1 kontrol noktası blokajı	12
Şekil 1.11	İmmunoterapide kullanılan bazı tedavi yöntemleri [17]	13
Şekil 1.12	Aktif ve pasif immunoterapi	14
Şekil 1.13	İmmun kontrol noktası inhibitörlerinin mekanizması	16
Şekil 1.14	CTLA-4 ün tümör mikro çevresinde T hücrelerine etkisi	18
Şekil 1.15	Anti-CTLA-4 olan İpilimumab'ın etki mekanizması	18
Şekil 1.16	İmmun kontrol noktası inhibitörlerinin bazı advers etkileri (irAE)	23

KISALTMALAR

AIN	Akut İnterstisyel Nefrit
AIP	Akut İnterstisyel Pnömoni
AML	Akut Miyeloid Lösemi
APC	Antijen Sunan Hücre
BPH	Benign Prostat Hiperplazi
CAR	Kimerik Antijen Reseptör
CAR-T	Kimerik Antijen Reseptör T Hücresi
CIP	Kontrol Noktası İnhibitör Pnömonisi
CTLA-4	Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4
DC	Dendritik Hücre
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
EKG	Elektrokardiyogram
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GGO	Buzlu Cam Görünümü
HL	Hiperlipidemi
HP	Hipersensitive Pnömonisi
HT	Hipertansiyon
ICI	İmmun Kontrol Noktası İnhibitörü
IFN	İnterferon
Ig	İmmunoglobulin
IL	İnterlökin
INR	Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
İAH	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
irAE	İmmun İlişkili Yan Etki

VII

KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KHDAK	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KS	Kortikosteroid
KY	Kalp Yetmezliği
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MG	Miyastenia Gravis
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
NF-kB	Nükleer Faktör Kappa-B
NK	Doğal Katil Hücresi
NSIP	Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
OP	Organize Pnömoni
OSA	Obstrüktif Apne Sendromu
PD-1	Programlanmış Ölüm Reseptörü-1
PDL-1	Programlanmış Ölüm Ligandı-1
RCC	Renal Hücreli Karsinom
RT	Radyoterapi
SHBBK	Skvamöz Hücreli Baş Boyun Kanseri
SS	Standart Sapma
STAT	Sinyal Aktivatör ve Transkripsiyon
SVO	Serebrovasküler Olay
TCR	T Hücresi Reseptörü
Teff	Efektör T Hücresi
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TNFRSF4	Tümör Nekroz Faktör Reseptör Süper Ailesi Üye 4
Treg	Düzenleyici T Lenfosit Hücresi
UV	Ultraviyole

ÖZET

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri Kullanan Hastalarda Akciğer Toksisitesi Gelişimi

Amaç: İmmün kontrol noktası inhibitörleri, günümüzde malignite tedavisinde kullanılan çığır açan bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda gittikçe daha fazla popüler olan bu tedavi yönteminin önümüzdeki süreçlerde sıklıkla kullanılacağı öngörülmektedir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri kullanıldıkça klinik pratikte multi sistemik yan etkiler görülmektedir. Bu tez çalışmasında nadir de olsa görülen pulmoner toksisite yan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya 2021-2023 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne başvurup malignitesi tanısı alan ve immün kontrol noktası inhibitörleri başlanan hastalar (n=201) alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri, takipli olduğu sürece boyunca arşivdeki klinik bilgileri ve radyolojik bulguları incelenmiştir. Radyolojik incelemede radyolog, onkolog ve 10 yıl deneyimli 2 göğüs hastalıkları uzmanı tarafından ortak karara varılmıştır. İmmün kontrol noktası inhibitörü kullanımı sonrası radyolojik görüntülemelerde organize pnömoni (OP), nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP), hipersensitive pnömonisi (HP), akut interstisyel pnömoni (AIP), diffüz alveolar hasar (DAD), fibrotik patern ve yaygın buzlu cam dansitesinde infiltrasyonların görünümü üzerinde durulmuştur.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %69,7'si erkek, %30,3'ü kadın olup, yaş ortalaması 60±13 yıldır. Hastalar farklı tümör tiplerine sahip olup immün kontrol noktası inhibitörü almaktadır. Hastaların çoğunluğunda %23,9 (n=48) akciğer adenokarsinom tanısı mevcuttur. Çalışmaya alınan hastaların 180'i (%89,5) nivolumab almaktadır. Çalışmaya alınan 201 hastanın sadece 6'sında klinik ve radyolojik olarak uyumlu olabilecek immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pulmoner toksisite saptanmıştır. 6 hastanın 2'sine bronkoskopi yapılmıştır. Bronkoskopi yapılan hastaların 1'inde yüksek eozinofil oranı (%47) görülmüştür.

Sonuçlar: İmmün kontrol noktası inhibitörleri günümüzde klasik kemoterapi ajanlarına göre sıklıkla öne geçmektedir. Yeni tedavi rejimi olmasıyla beraber klinikte multisistemik yan etki görülmesi nedeniyle klinisyenleri zorlamaktadır. Yan etkilerin yönetiminde en önemli basamak öncelikle şüphelenmektir. Gereklik halinde multidisipliner yaklaşım gerektirir.

Anahtar Kelimeler: Malignite, immün kontrol noktası inhibitörü, toksisite

ABSTRACT

Development of Lung Toxicity in Patients Using Immune Checkpoint Inhibitors

Purpose: Immune checkpoint inhibitors are considered a groundbreaking treatment method used in the treatment of malignancy today. This treatment method, which has become increasingly popular in recent years, is expected to be used frequently in the coming periods. As immune checkpoint inhibitors are used, multi-systemic side effects are observed in clinical practice. In our study, we aimed to evaluate the rare but rare side effect of pulmonary toxicity.

Patients and Methods: Patients (n=201) who applied to Istanbul University Oncology Institute between 2021 and 2023, were diagnosed with malignancy, and were started on immune checkpoint inhibitors were included in the study. The demographic characteristics of the patients, clinical information in the archives and radiological findings throughout the follow-up period were examined. A joint decision was made on the radiological examination by the radiologist, oncologist and 2 chest diseases specialists with 10 years of experience. Appearance of organizing pneumonia (OP), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), hypersensitive pneumonia (HP), acute interstitial pneumonia (AIP), diffuse alveolar damage (DAD), fibrotic pattern and diffuse ground-glass density infiltrates on radiological imaging after the use of immune checkpoint inhibitors focused on.

Results: Of the patients included in the study, 69.7% were male and 30.3% were female, and the average age was 60 ± 13 years. Patients have different tumor types and are receiving immune checkpoint inhibitors. The majority of patients, 23.9% (n=48), were diagnosed with lung adenocarcinoma. 180 (89.5%) of the patients included in the study are receiving nivolumab. Immune checkpoint inhibitor-related pulmonary toxicity, which could be clinically and radiologically compatible, was detected in only 6 of the 201 patients included in the study. Bronchoscopy was performed in 2 of 6 patients. A high eosinophil rate (47%) was observed in 1 of the patients who underwent bronchoscopy.

Conclusions: Immune checkpoint inhibitors are now often ahead of classical chemotherapy agents. Although it is a new treatment regimen, it challenges clinicians because multisystemic side effects are seen in the clinic. The most important step in the management of side effects is to first be suspicious. If necessary, it requires a multidisciplinary approach.

Keywords: Malignancy, immune checkpoint inhibitor, toxicity

I. GİRİŞ

Kanser, insanların yaşamında yüzyıllardır var olan ve mortal seyreden bir hastalık olmuştur. Bir milyon yıldan daha da eskilerde olduğuna dair deliller mevcuttur. Kanser patogeneğinde, insanın sağlıklı hücresinin bir dizi genomik ve patolojik hadiseler sonucu anarşistik bir özellik kazanması rol oynamaktadır. [1].

2021 DSÖ verilerine göre kanser, günümüzde insan ölümlerinin ikinci en sık nedenini oluşturmaktadır. Kanser tedavileri gelişmekte olan ve gelişmiş olan ülkelerde hala büyük bir yük oluşturmaya devam etmektedir.

2015 yılı küresel kanser verilerine istinaden dünyada 14.1 milyon civarında yeni tanı almış kanser olgusu ve 8.2 milyon civarında ölüm meydana gelmiştir. Kanserinin önceden ve halen olduğu gibi insanoğlunun hayatında önemini koruması nedeniyle kanser üzerinde olan çalışmalar, araştırmalar ve ilaç piyasası gün geçtikçe gelişme kaydetmektedir. Kanserlerin, immun sistem de dahil olmak üzere çeşitli nedenlerle oluştuğu bilinmektedir. Kanser nedenleri başlıca olarak; çevresel nedenler (sigara kullanımı, alkol kullanımı, UV ışınları, obezite, kimyasal ajanlar, virus ve bakteriler), genetik geçiş ve ailesel yatkınlık, yaşlanmanın sebep olduğu hücre düzeyindeki mutasyonlardır. Kanser tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi standart tedaviler olarak başta kabul edilmektedir. Bu standart tedavilerde ortaya çıkan ciddi sistemik toksisiteler, sağlıklı hücreler üzerindeki etkileri ve ilaca direnç gibi etkiler çoğu klinisyeni tedavi sürecinde zorlamaktadır. Tüm bu tedavi seçeneklerine rağmen, invaziv ve metastatik özelliklerinden dolayı hala büyük oranda tümör progresyonu söz konusudur. Bu nedenle, daha etkili ve tolere edilebilir tedavilere ihtiyaç duyulması, kansere yönelik immunoterapi alanında yoğun araştırmaların yapılmasına yol açmıştır. Kanser immunolojisinin daha iyi araştırılıp anlaşılmasını sağlayarak yeni gelişmeler kaydedilmiştir. Güncel ve popüler tedavi olan sıklıkla adından söz ettiren immun kontrol noktası inhibitörleri tedavisi bu gelişmelerin başında gelmektedir. İmmun kontrol noktası inhibitörleri tümöre özgü T hücrelerinin aktivitesini artıran ve böylece bağışıklık sisteminin tümörleri tanıma ve yok etme kapasitesini artıran yeni bir alternatif strateji olarak günümüzde kabul edilmiştir [2].

Yeni tedavi stratejileriyle beraber T hücrelerinin ve kanser hücrelerinin aralarında etkileşim noktalarındaki reseptörler daha da gün yüzüne çıkarılmıştır. Sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA-4) kontrol noktası, dendritik hücre ve T hücreleri arasında kurulan bağlantının esas hedeflenen immun kontrol noktası olmuştur. İpilimumab, CTLA-4 kontrol noktası inhibitörünü sağlayan ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafınca malign melanom tedavisinde onay almıştır. T-hücre ile tümör hücreleri arasındaki ilişkinin esas medyatörü olarak görev alan bir diğer immun kontrol noktası programlanmış ölüm reseptörü-1 (PD-1)'dir. PD-1'e

karşı geliştirilen antikorlar günümüzde malign melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve renal hücreli karsinom (RCC) gibi kanser türlerinde amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafınca onay almış ve klinik pratikte kullanılmaktadır [3].

Anti-sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA-4), anti-programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) ve anti-programlanmış hücre ölümü 1 ligand 1 (PD-L1) antikorlarını içeren immun kontrol noktası inhibitörleri (ICI'ler) tartışmasız son on yılda kanser tedavisindeki en önemli gelişme olarak kabul edilmektedir. Bu tedaviler yeni umut olmakla beraber sağlık sisteminde yüksek maliyetlere sebep olmaktadır. Klasik kemoterapiden farklı olarak bağışıklıkla ilişkili olumsuz olayların (irAE'ler) yeni bir spektrumunu gündeme getirmiştir. ICI'lerin onkolojide artan kullanımı nedeniyle, klinisyenler giderek daha yaygın ama aynı zamanda nadir görülen irAE'lerle karşı karşıya kalacaklardır. Dolayısıyla bu toksisitelerin tanısı ve yönetimi konusunda farkındalığın artırılması gerekmektedir [4].

Bu çalışmamızda pratiğimize girmiş olan ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab ve atezolizumab gibi ICI'ler ile merkezimizdeki tedavi gören kanser hastalarında görülen pulmoner yan etkiler ve etkilerin görülme sıklığının belirlenmesi amaçlanmaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

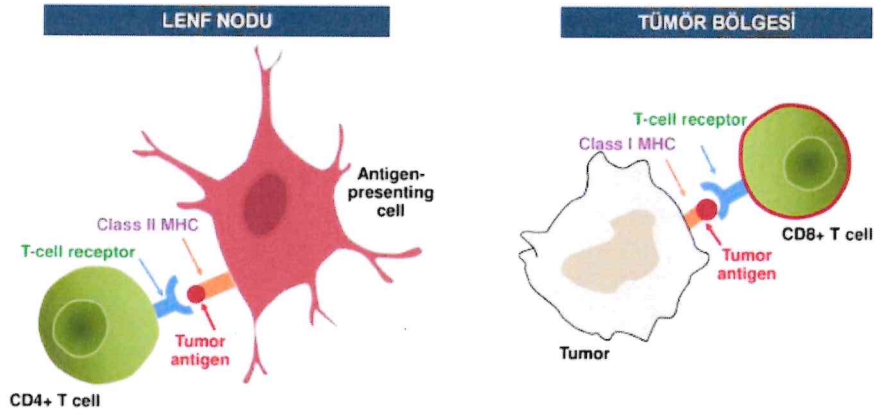
A. KANSERDE İMMUNOLOJİ

Kanser immunolojisi, bağışıklık sisteminin kanser hücreleriyle olan ilişkisini ve kanser hücrelerine karşı bağışıklık sistemi tarafından nasıl yanıt verildiğini inceler. İmmünite, vücudu çevresel etkenler, kimyasal toksik ajanlar, enfeksiyonlar ve hastalıklardan korumak için bir takım kompleks yolları içerir. Fakat, kanser hücreleri bazen bağışıklık sistemi tarafından tanınmayarak immuniteden kaçarlar. Bu durumda kanser hücrelerinin çoğalıp hastalığın ilerlemesine sebep olabilir.

İmmunoloji bilimi, kanser hücrelerine karşı bağışıklık sistemimizin nasıl görev aldığını anlamada önemlidir. Bu bilime verilen önem sayesinde kanser tedavilerinde gelişme kaydedilmektedir. Örneğin son yıllarda adından sıkça bahsedilen “immunoterapi” bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine karşı hedef almasını teşvik etmede kullanılır.

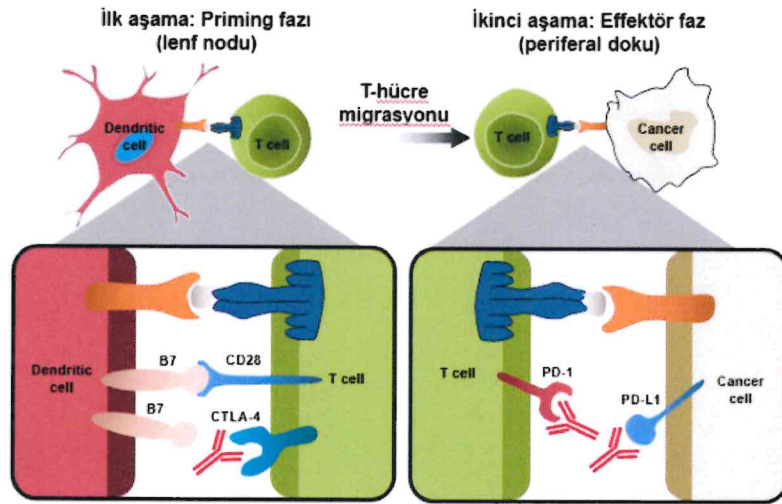
İmmunoterapi alanında olan birçok gelişme, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanımadaki kullandığı reseptör ve yolların keşfedilmesi neticesinde olmuştur. Önemli olan birkaç reseptör ve yolağ şunlardır: PD-1 (Programlanmış Hücre Ölümü Protein 1), CTLA-4 (Sitotoksik T Lenfosit Antijen 4), CAR (Kimerik Antijen Reseptör), NF-KB (Nükleer Faktör Kappa-B), STAT (Sinyal Aktivatör ve Transkripsiyon). Bu yüzey reseptörleri ve sinyal yolları, kanser hücrelerinin immuniteden kaçmasına sebep olur. Bu reseptör ve yollar dikkate alınarak yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkmıştır.

İnsanlarda bağışıklık sistemi, majör histokompatibilite kompleksi I (MHC I) adı verilen hücrenin yüzeyindeki reseptörler sayesinde vücuda ait hücreleri tanıyabilmektedir. Eğer yabancı bir antijenle karşılaşırsa önce dendritik hücreler bu antijenleri tanır. Sonrasında dendritik hücreler antijeni kendisine yakın olan lenf noduna taşır. Ardından bu safhada antijeni tanıma evresi başlamış olur. Antijenin vücuda yabancı olarak kabul edilmesi durumunda bundan sonraki evre olan aktivasyon evresi başlar. Dendritik hücreler ve MHC-II yoluyla aktifleşen T-hücreleri vücuda yabancı olan antijene özgü çoğalmaya başlar (Şekil 1.1). B hücrelerinin esas görevi ise yabancı antijenlere özgü olarak antikör üretmektir. B lenfositleri ile T-lenfositleri antijene cevaben antijenlerin yoğun bulunduğu alana yönelerek bu bölgede etkin sitotoksik olarak görev alırlar. Böylelikle antijeni tanımadan sonraki olan aktivasyon evresi başlatılmış olur.



Şekil 1.1 MHC-I ve MHC-II reseptörleri

Tüm bu basamaklar immun sistemin kontrollü çalıştığı durumda sorun oluşturmamaktadır. Her iki evrede de gereğinden fazla aktivasyon vücutta bazı fren mekanizmaları ile önlenmektedir. Yani vücutta bu evreler ve basamaklar denge içerisinde işlemektedir (Şekil 1.2). Bu denge genellikle tanıma “CTLA-4” ve aktivasyon “PD-1 ve PD-L1” aşamasındaki tümör hücresi ve sağlıklı hücreler arasındaki etkileşim ile sağlanmaktadır.



Şekil 1.2 CTLA4, PD-1 ve PD-L1 kontrol noktalarındaki çalışma mekanizması [5]

Bağışıklık sistemi ile tümör hücresi arasındaki ilişki aşağıdaki üç farklı durumda olabilir:

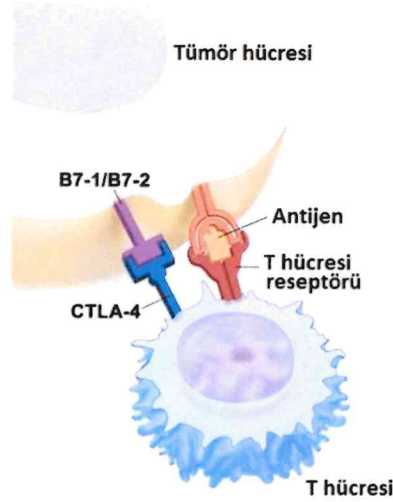
1. Kanser hücreleri bağışıklık sistemi ile elimine edilebilir,
2. Bağışıklıktan kaçan bazı kanser hücreleri stabil bir durumda bekleyebilir,
3. Tümör hücreleri immun cevaptan kaçabilir, çoğalabilir veya hastalığa neden olabilir.

Tümör hücreleri, bazı immün kontrol noktalarından faydalanarak T hücrelerinin cevabından kaçarlar. Bağışıklık sisteminin aktivasyonunda veya inaktivasyonunda rol alan bu stimülatör ve inhibitör uyarılarının hepsine “kontrol noktaları” denir. Başlıca bilinen kontrol noktaları, programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) reseptörü, programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) ve sitotoksik T-lenfosit antijen-4 (CTLA-4)’tür ve görevleri aşağıda belirtilmiştir [6] [7].

PD-1 (Programlanmış Hücre Ölümü Protein 1): PD-1, bağışıklık sisteminde düzenleyici olarak görev alan reseptördür. Özellikle T lenfosit hücrelerinin aktivasyonunu engeller. Kanser hücreleri PD-L1 adı verilen bir ligandı eksprese edebilir. Böylelikle PD-1/PD-L1 etkileşimini sağlayarak bağışıklık sisteminin aktivasyonunu engeller ve kanser hücrelerinin bağışıklık sistemin yanıtından kaçmasına sebep olur. Bu reseptörün çalışma mekanizmasının aydınlatılmasıyla, günümüzde PD-1/PD-L1 inhibitörleri kanser tedavisinde kullanılmaktadır.

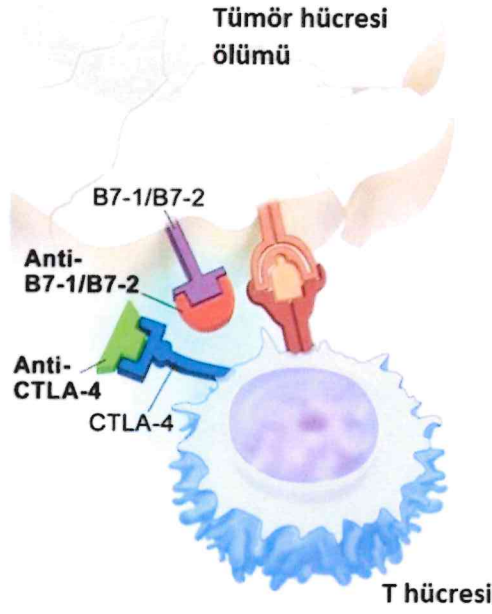
CTLA-4 (Sitotoksik T Lenfosit Antijen 4): CTLA-4, T lenfosit hücrelerinin aktivasyonunun düzenlenmesinde görev alan bir bağışıklık inhibisyon reseptörüdür. Kanser hücreleri, CTLA-4 üzerinden bağışıklık yanıtlarını engelleyebilirler. Günümüzde kullanılan CTLA-4 inhibitörleri, bu inhibisyonu ortadan kaldırarak kanser hücrelerine saldırır. Böylece bağışıklık yanıtının artmasını sağlar.

Şekil 1.3’te tümör hücresi yüzeyindeki B7-1/B7-2, T hücresi yüzeyinde bulunan CTLA-4 reseptörüne bağlandığı ve T hücresinin tümör hücresini yok etmesinin engellediği görülmektedir.



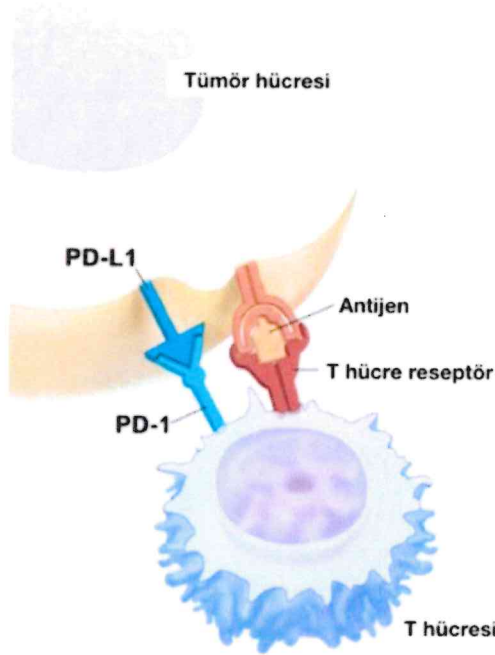
Şekil 1.3 T hücresi ile tümör hücresi arasında CTLA-4 kontrol noktası üzerinden etkileşim

Şekil 1.4’te B7-1/B7-2 veya CTLA-4 reseptör proteinlerinin bloke edilmesi, T hücrelerinin tümör hücresini yok etmesine neden olduğu görülmektedir.



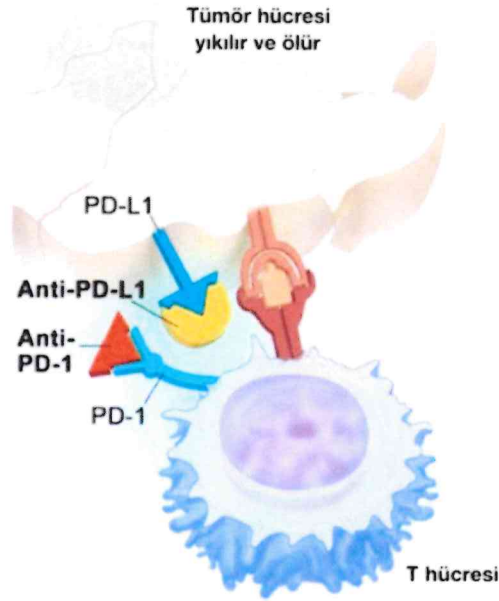
Şekil 1.4 Anti CTLA - 4 ile tümör hücresinin ölümü

Şekil 1.5'te PD-L1 ile PD-1 reseptörünün bağlanması T hücrelerin tümör hücresini öldürmesini engellediği görülmektedir.



Şekil 1.5 PD-1 ile PD-L1 arasındaki etkileşim

Şekil 1.6'te PD-L1 ya da PD-1 blokajı T hücresinin tümör hücresini öldürmesine izin verdiği görülmektedir.



Şekil 1.6 Anti-PD-1 ve anti-PD-L1 ile tümör hücrelerinin ölümü

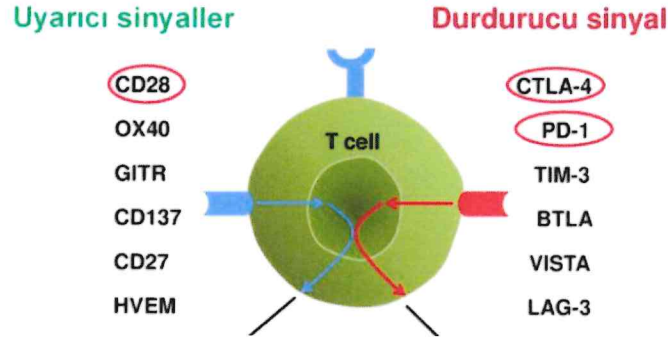
1. İmmun Kontrol Noktaları

İmmun kontrol noktası, bağışıklık sistemimizin normal parçasıdır. Rollerini, bir bağışıklık cevabının vücuttaki sağlıklı hücreleri yok edecek kadar abartılı güçlü olmasını engellemektir. Yani vücudun kendi hücrelerine karşı bağışıklık toleransı oluşturulmasında katkı sağlayarak otoimmünite cevabının dengesiz olmasının önüne geçilmiş olunur. İmmun kontrol noktaları, T hücreleri yüzeyindeki proteinler ve tümör hücreleri gibi diğer hücrelerdeki ortak proteinlerle etkileşime girdiğinde aktifleşir.

Kontrol noktaları ile ortak proteinler birbirleriyle etkileştiğinde, T hücrelerine “kapalı” mesajı gönderirler. Böylelikle bağışıklığın kanser hücrelerini yok etmesinin önüne geçebilir. Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri ismi verilen tedavi, kontrol noktası ile ortak proteinlerin etkileşmesini engeller. “Kapalı” sinyalinin iletilmesini engelleyerek T hücrelerinin kanser hücrelerini öldürmesine izin verir.

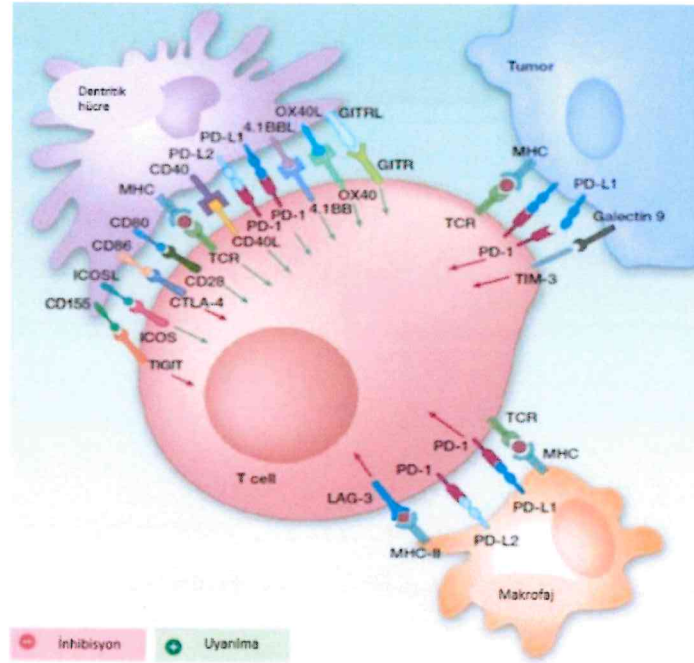
Birçok tanımlanmış immün kontrol noktası molekülleri vardır. Bunların başlıcaları; sitotoksik T-lenfosit-ilişkili protein 4 (CTLA-4), PD-1, lenfosit-aktivasyon geni 3 ve T hücresi immunoglobülin müsin-3 gibi ko-önleyici moleküller ve glikokortikoid gibi ko-uyarıcı moleküller, indüklenen tümör nekroz faktör reseptörü, OX40 (CD134), tümör nekroz faktörü reseptör süper ailesi Üye 4 (TNFRSF4) ve B7-H3 (CD276) ve B7-H4 gibi bir dizi B7 ailesi inhibitör ligandları örnek verilebilir [8]. Şekil 1.7’de T hücreleri üzerinde uyarıcı ve durudurucu sinyal

yolakları gösterilmiştir.



Şekil 1.7 T hücreleri üzerindeki birkaç uyarıcı ve durdurucu sinyaller

Şekil 1.8’de dendritik hücre, tümör hücresi, makrofaj ve T hücresi arasındaki multipl sinyal yolakları gösterilmiştir.



Şekil 1.8 Sinyal yolakları

2. Sitotoksik T-Lenfosit Antijen-4 (CTLA-4) Yolağı

Klinik olarak çalışılmaya başlanan ve keşfedilen ilk immun kontrol noktası reseptörü CTLA-4’tür. T hücrelerinden özellikle eksprese edilerek T hücrelerinin işleyişinin düzenlenmesinde önemli role sahiptir.

CTLA-4 öncelikle T hücresinin reseptörü olan CD28 in aktivitesine karşı koyar. CD28 sinyali, TCR (T cell reseptör) sinyalini güçlendirerek T hücreleri

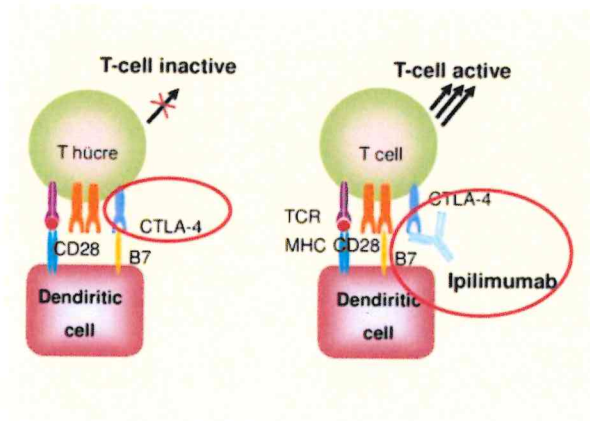
aktivasyonunu sağlar. CD28 ve CTLA-4 anahtar-kilit uyumu gibi aynı ligandları, CD80 (B7.1) ve CD86 (B7.2) paylaşarak uyum içinde çalışırlar. Antijen sunan hücreler (APC), CD 4 ve CD 8 T lenfositleri üzerinde aktivasyonları için tetik mekanizması oluşturur. CTLA-4 bu tetik mekanizmasının fizyolojik olan “fren” mekanizması oluşturur. CTLA-4, CD80 ve CD86 ile etkileşimde CD28’i geride bırakarak T hücresine inhibitör sinyaller vererek T hücrelerinin aktivasyonuna engel olur. Yani antijen sunan hücrelerde (APC) yer alan stimülasyon görevinde bulunan CD80 reseptörü ve CD86 reseptörü için; T lenfosit stimülasyon için görev alan CD28 reseptöründen daha fazla afinite gösterir. CTLA-4 aynı zamanda CD80 ve CD86’nın CD28 bağlantısından kopması ‘sinyalden bağımsız’ olarak T hücresi inhibisyonu da sağlar [9].

CTLA-4 özellikle aktive öldürücü T lenfosit CD8 hücreleri tarafından eksprese edilir. CTLA-4’ün T hücrelerinin aşağıdaki iki ana alt grubu üzerindeki etkisi ile esas görevi üstlendiği düşünülmektedir:

- CD4 T yardımcı hücrelerinin aktivasyonunu engellemek,
- Düzenleyici T hücresi (Treg) baskılayıcı aktivitesinin artırılmasıdır.

Normal bağışıklık mekanizmasında Treg, CTLA-4 immun kontrol noktası üzerinden T hücrelerinin aktivitesini kontrol eder ve böylelikle vücutta immun tolerans sağlanmış olur [10].

İpilimumab, CTLA-4 reseptörünü bloke eden ve onay alan ilk immun kontrol noktası inhibitörüdür [11]. İpilimumab malign melanomun ilerlemiş evrelerindeki hastalarında endikasyon almış olup sağlığı arttırdığı kanıtlanmıştır [12]. Şekil 1.9’da CTLA-4 yolağı ve inhibitörü gösterilmiştir.



Şekil 1.9 CTLA-4 yolağı ve inhibitörü

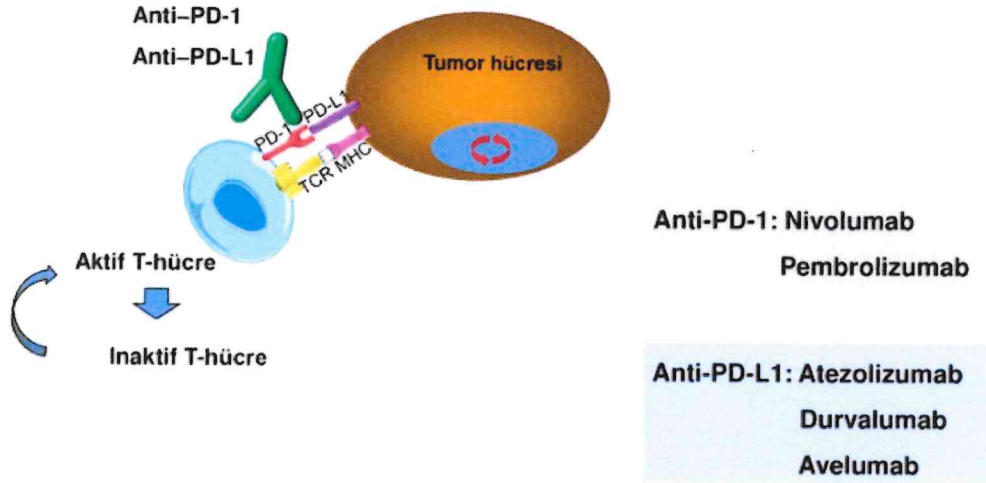
3. PD-1 / PD-L1 Yolağı

Programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1), T lenfositler, B lenfositler ve doğal katil (NK) hücrelerinde eksprese edilir. T hücrelerinin aktivitesini inhibe ederek T hücreleri üzerinde negatif bir düzenleyici olarak görev alır. PD-1; PD-1 ligandına ve PD-L2'ye (B7-H2) bağlanarak inhibisyonu sağlar.

PD-L1 birçok tümör hücresi ve hematopoietik gibi farklı hücre tiplerinde de dahil olmak üzere eksprese edilir. PD-L2 ise çoğunlukla hematopoietik hücrelerde bulunur. PD-1 ve PD-L1/2 arasındaki etkileşim, T lenfositlerde aktivasyon azalmasına neden olarak tümör hücresinin apoptozunu doğrudan inhibe eder T lenfositlerin inhibitör özellikte olan diğer formu Treg hücrelerine dönüşümünü sağlar. Bu nedenle T hücrelerini önleyen inhibitör reseptör olarak görevlidir.

RCC, kolorektal kanser, meme kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, malign melanom, timoma vb. solid tümörlerde ve multiple myelom, B hücreli lenfoma, AML gibi hematolojik malignitelerde PD-L1 düzeyinin artmış olduğu saptanmıştır. PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri solid ve hematolojik malignansilerde günümüzde umut vaadeden yeni gelişmeler olarak tanımlanmıştır [13].

Nivolumab ve pembrolizumab ile PD-1 inhibisyonu sağlanarak; durvalumab, atezolizumab ve avelumab ile PD-L1 inhibisyonu sağlanarak malign melanom, RCC, hodgkin lenfoma, üretelyal karsinom, KHDAK'da tedavide kullanılan immun kontrol noktası inhibitörü ilaçlardır [14] [15] (Şekil 1.10).



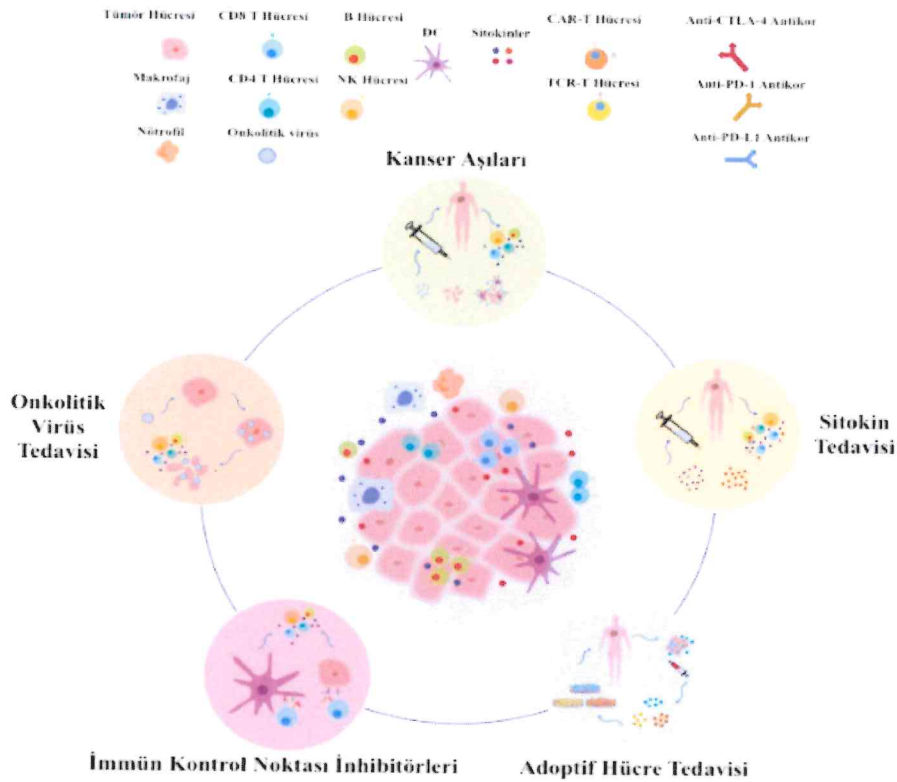
Şekil 1.10 PD-1 ve PD-L1 kontrol noktası blokajı

B. KANSER HASTALARINDA İMMUNOTERAPİ

Reseptör düzeyinde immun sistemi denetleme ve tümör hücrelerinin “immuniteden saklanma ve kaçış” mekanizmaları gündeme geldikçe 20. yüzyıl

sonrası için yeni bir kavram olan kanser immunoterapisi kavramı ortaya çıkmıştır.

İmmunoterapi, bağışıklık sisteminin güçlendirilerek kanserle savaşmayı esas hedef alan tedavi şeklidir. 20.yüzyıl sonrası için yeni kavram olarak kabul edilse de aslında kanser tedavisinde genel olarak tarihsel gelişime bakıldığında eski tedavi yöntemlerinden biri olduğu fark edilmektedir. 1890 yılında Dr.William B.Coley, bakteri toksinlerinin immünolojik özelliklerini ele alıp bu özelliklerinden faydalanarak immunitiyi güçlendirmeyi amaçlamıştır. Böylelikle kanseri tedavi etmedeki ilk adımlar kemoterapi ve radyoterapiden önce keşfedilmiş olmuştur. Bu yöntem ileri evre kanserlerin tedavilerinde bile gündeme gelmiştir. 1900'lü yıllarda önce radyoterapi ve sonra da kemoterapi keşfedilmiştir. Bu keşifler, immünoterapinin bir süre arka planda kalmasına ve 1950 yılına kadar ilgilenilmemesine neden olmuştur. Fakat ileri evre ve nüks kanser vakalarında, sitotoksik terapininin (kemoterapi) tedavide etki göstermemesi ve kanser hücrelerinin tedavilere cevaben direnç kazanmak için mutasyona uğraması, klinisyen ve araştırmacıları tedaviler için yeni buluşlara ve araştırmalara yöneltmiştir. Sonuçta, modern kanser immünoterapisi 1950'den bu yana geliştirilmekte ve çeşitli tedavi algoritmaları ile klinisyenler tarafından tercih edilmeye başlanmış ve günümüzde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır [16].



Şekil 1.11 İmmunoterapide kullanılan bazı tedavi yöntemleri [17]

Şekil 1.11'de görüldüğü gibi kanser immunoterapisi kavramı içerisinde

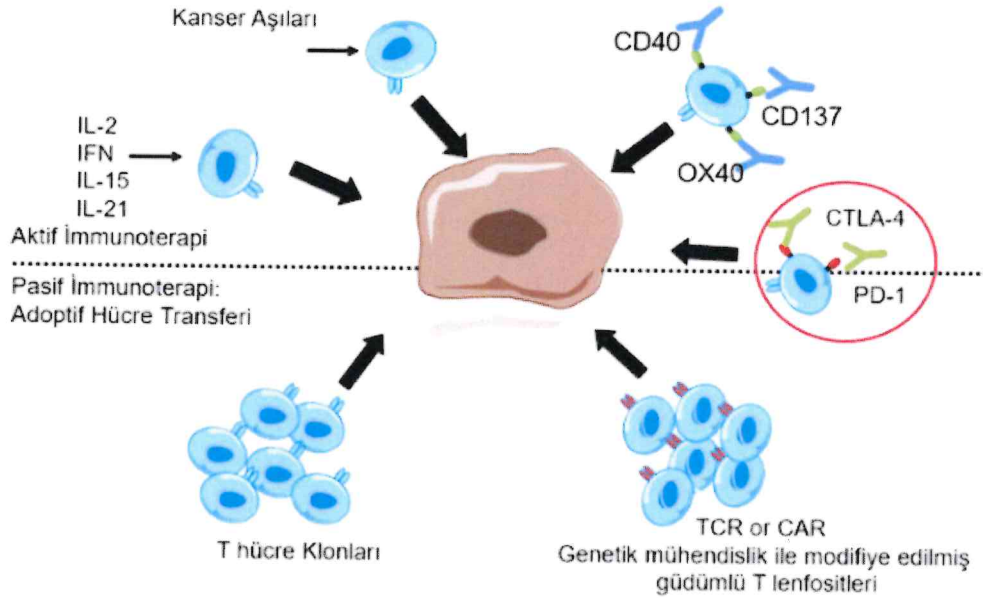
birçok tedavi modalitesi yer almaktadır. T lenfositlerin manipülasyonu, sitokinler, monoklonal antikörler, onkolitik virüs tedavisi, Kimerik Antijen Reseptörlü T Hücre Tedavisi (CAR-T), diğer hücre tiplerine yönelik tedaviler ve kanser aşıları bulunur [18] [19].

Şekil 1.12’de aktif ve pasif immünoterapi gösterilmiş ve aşağıda açıklanmıştır.

Aktif immünoterapi: Bağışıklık sisteminin tümör dokusunu aktif olarak etkilediği durumlarda kullanılır. Aktif immünoterapinin klasik ajanları özellikli antikörler aracılığıyla CTLA-4, PD-1 veya PDL-1 üzerinden hedeflenerek tümör hücreleri çevresindeki T lenfosit hücrelerinin tümör dokusuna karşı aktive edilmesini sağlamaktadır [20].

Pasif immünoterapi: Bağışıklık sisteminin tümör dokusunu aktif olarak etkileyemediği durumlarda kullanılır. Pasif immünoterapinin klasik örnekleri ise tıbbi genetik mühendislik ile elde edilen CAR-T hücreleri ve tümör aşılarıdır [20].

Bu yaptığımız çalışmada immun kontrol noktası inhibitörleri ele alınmıştır.



Şekil 1.12 Aktif ve pasif immünoterapi

C. İMMUN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİ

İmmun kontrol noktalarını inhibe eden ajanlar genelde kanserin erken evrelerinde kullanılmaz; daha çok metastaz görülen, kemoterapi almış ve nüks eden malignite hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik pratikte daha çok kullanıldığı durumlar; mezotelyoma, ilerlemiş evre veya metastatik malign

melanoma, renal hücreli karsinom, skuamöz hücreli baş-boyun kanseri, lenf kanserleri, KHDAK ile üretelyal karsinomdur [21]. Mide, prostat, bağırsak ve diğer kanser türlerinde de çalışmalar halen devam etmekte olup gelecek için umut vericidir. İmmun kontrol noktası inhibitörü olan ilaçların kanser hücrelerine yönelik etkileri ve tedavide alınan yanıt diğer kanser tedavi yöntemlerinden (kemoterapi gibi) farklılık göstermektedir. İmmunoterapi ile yapılan tedavinin cevabı daha geç alınmakta ve bazı hastaların tedavi uygulaması sonrası alınan cevap tedavinin başlangıç aylarında belirgin inflamatuvar cevap sebebiyle klinik ve radyolojik progresyon gözlenebilir. Tedavi etkinliği ise ilerleyen aylarda görülmeye başlanır [20]. Bu duruma sebep olarak, bazen immunoterapi sonrası tümör bölgesine göç eden T hücrelerinin inflamasyon, nekroz ve ödemi tetiklemesi gösterilmektedir. Bu durumda tümör bölgesinde sanki boyut artışı varmış gibi görünür ve bu boyut artışına “psödo-progresyon” denilmektedir. Ancak nadir görülen bir durumdur. Progresyonun ardından küçülme izlenmektedir [22]. Tablo 1.1’de immunoterapinin bazı avantajları ve dezavantajları belirtilmiştir.

Tablo 1.1 İmmunoterapi avantajları ve dezavantajları

Avantajları	Dezavantajları
Çoklu malignite türüne karşı etkisi bulunmaktadır.	Tümör hücreleri immün yanıttan kaçmada çeşitli mekanizmalar kullanır.
İmmunoterapi, bazen kanser hücrelerinde gelişen mutasyonlara adapte olur ve yeni mutasyonlarla başa çıkabilir. Böylelikle, diğer tedavilere karşı dirençli olan kanserlerde bile etkili olur.	Sağlıklı vücut hücresinde de immün cevaba sebep olarak advers etkiye neden olur.
Tedavide uzun süre boyunca cevap görülür.	İmmunoterapi pahalı bir tedavi yöntemidir. Tedaviye erişim zor olabilir.
Diğer tedavi yöntemlerine göre immunoterapinin bazı çeşitleri daha az advers etkiye neden olabilir. Bu, hastaların yaşam kalitesini artırmada önemli unsurdur.	Advers etkiler ve bu etkilerin ne zaman ortaya çıkacağı bilinmemektedir.
İmmunoterapi, kanser hücrelerinde büyüme ve yayılmanın önlenmesine yardımcı olur. Böylelikle kanser hücrelerinin tekrarlama riski azaltılır.	İmmunoterapi her hastada başarılı sonuç sağlamayabilir. Bu yüzden tümörlerde yanıt öngörülemez.

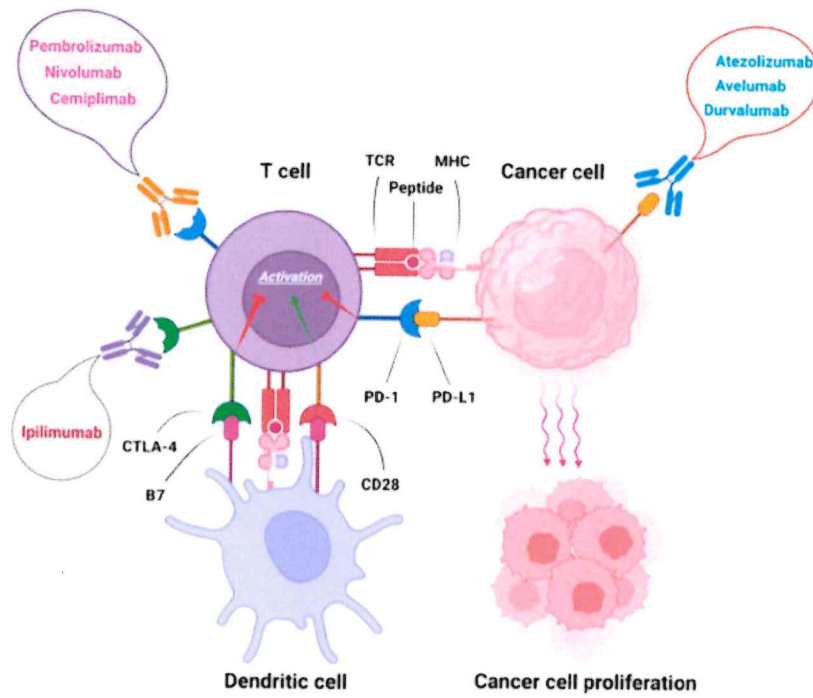
İmmunoterapi ile yapılan çalışmalarda immün aracılı yanıt aşamaları sunulmuş ve klinik olarak dört farklı cevap ortaya çıkmıştır. İmmünite aracılı vücudun verebileceği cevaplar şunlardır [23]:

- Yeni tümör görülmeden ilk tümörde regresyon olması,
- Var olan tümör hücrelerinde yavaş ve devam eden bir regresyonun olduğu hastalık,
- Var olan tümör hücrelerinde progresyon sonrası gelişen immun cevap,
- Yeni tümör gelişimi ile birlikte olan klinik cevap.

Klinikte görülen tüm bu yanıt şekilleri uzamış sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İmmunoterapi, immun kontrol noktalarını hedefleyen monoklonal antikorlarla bağışıklık sisteminin duraksadığı fren basamağını etkisiz hale getirerek T-hücre aktivasyonunda güçlenmeyi sağlamış olur. Klinik pratiğimizde immun kontrol noktası inhibitörü olarak kullanılmakta olan başlıca monoklonal antikorlar aşağıda yer almaktadır [24] (Şekil 1.13):

1. CTLA-4 inhibitörü olan ilaçlar,
2. PD-1 inhibitörü olan ilaçlar,
3. PD-L1 inhibitörü olan ilaçlardır.



Şekil 1.13 İmmun kontrol noktası inhibitörlerinin mekanizması

Tablo 1.2 İmmun kontrol noktası inhibitörleri

Anti-CTLA4	Anti-PD1	Anti-PD-L1
İpilimumab Tremelimumab	Nivolumab Pembrolizumab	Atezolizumab Durvalumab Avelumab

CTLA-4 inhibisyonu yapan ilaçlar, immün kontrol noktası olan CTLA-4'ü bloklayarak CTLA-4'ün B7 reseptörüyle etkileşimine engel olur. Böylelikle immün sistemin fren basmağını etkisiz hale getirirler. PD-1 ve PD-L1 inhibitörü olan ilaçlar da immün kontrol noktaları olan PD-1 ve PD-L1 molekülleri ve bu moleküllerin aralarındaki etkileşimlerini ortadan kaldırarak etki mekanizması oluşturmaları [24].

1. Sitotoksik T-Lenfosit Antijen-4 (CTLA-4) İnhibitörleri

Kanser hücreleri çevresindeki lenf nodunda tanıma evresi immün yanıtta ilk aşamayı oluşturur. Bu evrede reseptörlerin birbirleriyle olan etkileşimi önem taşımaktadır. Bazı reseptörler bu etkileşimi aktifleştirirken CTLA-4 gibi reseptörler bu etkileşimi inhibe edebilir. CTLA-4 yolağının var olması insan immün sisteminin toleransı ile ilişkilidir. CTLA-4, reseptörlerin etkileşimini inhibe ederek aslında vücudun kendi immünitesinden zarar görmesini engellemiş olur. Bu durum bilinen bir süreçtir. Fakat, kanser ortaya çıktığında bu durum kanser hücrelerinin avantajına çalışmaktadır [25].

CTLA-4 (CD152) ve CD28 (T lenfosit hücre yüzey reseptörü) iki homolog olarak çalışmaktadır ve T hücresi aktivasyonunda zıt etki gösteren başlıca iki reseptördür. Bu iki reseptör CD80 ve CD86 ligandlarına etki eder ve CD28'e göre daha yüksek afinite ile CD80/86'yla etkileşime girer ve bu etkileşim tümör hücrelerinin immün yanıtta kaçışına sebep olabilir [26]. CTLA-4'ün bu iki ligand (CD 80 ve CD 86) ile etkileşimi immünsupresif etki gösterirken CD28'in ligandlarla etkileşimi efektif T hücrelerinin (Teff) aktivasyonuna neden olur [27].

CTLA-4 reseptörünün blokajı ile sitotoksik CD8 T hücre aktivasyonu ve düzenleyici T hücreye (regulatory T cell; Treg) bağlı immünoşüpresyonun inhibisyonu, kanser immunolojisi ve immunoterapisinde CTLA-4'ü önemli bir moleküler hedef haline getirmiştir [26] (Şekil 1.14).

durvalumab ile kombinasyon halinde olarak onaylandı [28]. Tremelimumab ile monoterapide sağkalım düşük olarak saptandığından yapılan klinik çalışmalarda artık kombinasyon tedavileri olarak kullanılmaktadır.

2. PD-1/ PD-L1 İnhibitörleri

Tümör hücreleri, PD-1 ve PD-Ligand 1 (PD-L1) vb. immun kontrol noktalarının ekspresyonunda aktivasyonu sağlayarak T hücrelerinin ortadan kaldırılmasını sağlayıp immun sistemden kaçışı sağlayabilirler [29].

İpilimumab'ın (anti-CTLA-4) piyasaya çıkıp kullanılmaya başlamasından sonra mortal kabul edilen ileri evre melanom hastalarında uzun süreli remisyonları sağlaması büyük bir başarı olarak nitelendirilmiştir. Bu başarı sonrası, anti-PD-1 ve anti-PD-L1 ajanları da kliniğe girdi ve melanomla beraber diğer ileri evre malignite hastalarının prognozunda göze çarpan şekilde tedavide yanıtlar alındı [4].

Nivolumab ve pembrolizumab ilacı PD-1 inhibisyonu; durvalumab, atezolizumab ve avelumab ilaçları ise PD-L1 inhibisyonu yaparak tümör hücrelerinin immun sistemden kaçışına engel olurlar.

a. Nivolumab

IgG4 yapısında ve insan monoklonal antikorudur. PD-1 inhibisyonunu sağlar. 2014 yılında ileri evre malign melanoma tedavilerinde kullanılmak üzere FDA ve EMA tarafında onay alıp klinik pratiğe geçmiştir.

Bu ilacın klinisyenler tarafından benimsenmesindeki en önemli avantaj, tüm KHDAK türlerinde kullanılıyor olmasıdır. Metastatik melanomalı hastada bir diğer tercih edilen tedavi nivolumab ve ipilimumab kombinasyonudur. İpilimumab-plasebo kombinasyonu ve nivolumab-ipilimumab kombinasyon tedavisi karşılaştırılmış olup nivolumab-ipilimumab kombinasyonunda cevap oranı %61 olurken, ipilimumab-plasebo kombinasyonunda cevap %11 oranında görülmüştür [20]. Böylelikle bir diğer tedavi yöntemi olan nivolumab-ipilimumab tedavisi kombine olarak kullanılmaya başlanmıştır. Fakat bir diğer durum kombine tedavi alanlarda toksisiteler, tedavinin erken dönemlerinde ve daha hızlı seyretmektedir. Bir başka çalışmada toksik olayın ortaya çıkması için medyan süre yaklaşık 14.5 gün iken, monoterapi alanlarda medyan süre 40 güne kadar geciktiği gösterilmiştir [4].

b. Pembrolizumab

IgG4 yapısında ve insan monoklonal antikorudur. PD-1 inhibisyonunu sağlar. 2014 yılında metastatik melanoma, ileri evre ve metastatik KHDAK, 2016'da nükseden veya metastaz yapmış skuamöz hücreli baş boyun kanseri (SHBBK) ve 2017 yılında da hodgkin lenfoma tedavisinde FDA tarafından onay almıştır [30].

c. Atezolizumab

IgG1 yapısında ve insan monoklonal antikorudur. PD-L1 inhibisyonunu sağlar. 2016 yılında ileri evre veya metastatik üretelyal karsinom tedavisinde endikasyon almıştır.

Bir diğer önemli endikasyonu ise birinci basamak olarak platin içerikli tedaviler sırasında veya sonraki aşamasında metastatik KHDAK tedavisinde FDA tarafınca onaylanmıştır.

d. Avelumab

IgG1 yapısında ve insan monoklonal antikorudur. PD-L1 e bağlanarak PD-1 ve PD-L1 inhibisyonunu sağlar. Alınan kemoterapiye rağmen progresyon gösteren metastatik merkel hücreli karsinoma tedavisinde kasım 2015 yılında çığır açan bir tedavi olarak benimsenmiştir. Mart 2017'de ise önceki alınan kemoterapiye bakılmaksızın metastatik merkel hücreli kanser hastalar için FDA tarafından onay almıştır [31].

e. Durvalumab

Durvalumab, PD-L1'e yüksek afinite ile bağlanarak inhibisyonu sağlar. Böylelikle PD-1 ve CD80 ile etkileşimlerini inhibe eder. FDA onayı olan immunoterapidir.

Tablo 1.3' te onay alan immun kontrol noktası inhibitörlerinin endikasyonları ve onay aldıkları tarihler gösterilmektedir.

Tablo 1.3 Kanser türleri ve kullanılan ICI'ler [31]

İlaç	Hedef	Onay	FDA Onaylı Endikasyonlar
Nivolumab	PD-1	Mart 2015	Evre III-B veya IV Skuamöz KHDAK
Pembrolizumab	PD-1	Ekim 2016	Evre IV skuamöz olmayan ve skuamöz KHDAK
Atezolizumab	PD-L1	Ekim 2016	Evre III-B veya IV skuamöz olmayan ve skuamöz KHDAK
Cemiplimab	PD-1	Eylül 2018	Metastatik kutanöz skuamöz hücreli karsinom
İpilimumab	CTLA-4	Ağustos 2010	Evre 3 veya 4 malign melanom
Avelumab	PD-L1	Mart 2017	Histolojik olarak doğrulanmış metastatik Merkel hücreli karsinom
Durvalumab	PD-L1	Şubat 2016	Evre III KHDAK
Pembrolizumab+cis/karboplatin+pemetrekset	-	Ağustos 2018	Skuamöz olmayan KHDAK
Pembrolizumab+paklitaksel/nabpaklitaksel+karboplatin	-	Ekim 2018	Evre IV Skuamöz KHDAK
Atezolizumab+karboplatin+paklitaksel+bevacizumab	-	Aralık 2018	Evre IV KHDAK

D. İMMUNOTERAPİ AJANLARININ TOKSİSİTESİ

Farklı yollarla etki eden immün kontrol noktası inhibitörleri, malignite tedavisinde kullanılan diğer tedavi yöntemlerinden (sitotoksik ajanlar ve tirozin kinaz inhibitörleri vb.) farklı olarak bazı spesifik sınıf advers etkilere yol açmaktadır [32]. Bu advers etkilere genelde “immune related adverse events” (irAE) denilmektedir. Advers etkinin esas mekanizmasının T-hücre aracılı olduğu düşünülmektedir. Bu konu üzerinde halen durulmakta olup çeşitli araştırmaların yapılmasını sağlamıştır [5] [33]. Bu yan etkiler tüm organlarda görülse de sıklıkla cilt, gastrointestinal, karaciğer, pulmoner, ve endokrin sistemlerinde görülmektedir [34].

Klinikte genelde PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri ile görülen toksisiteler, CTLA-4 inhibitörlerine göre daha az görülmektedir. Eğer görülürse de toksisite derecesinin daha az olduğu saptanmıştır. İki ilaç grubu arasında yapılmış olan karşılaştırmada derece 3-4 advers etkiler (AE), monoterapi alan CTLA-4 inhibitör alan hastalarda

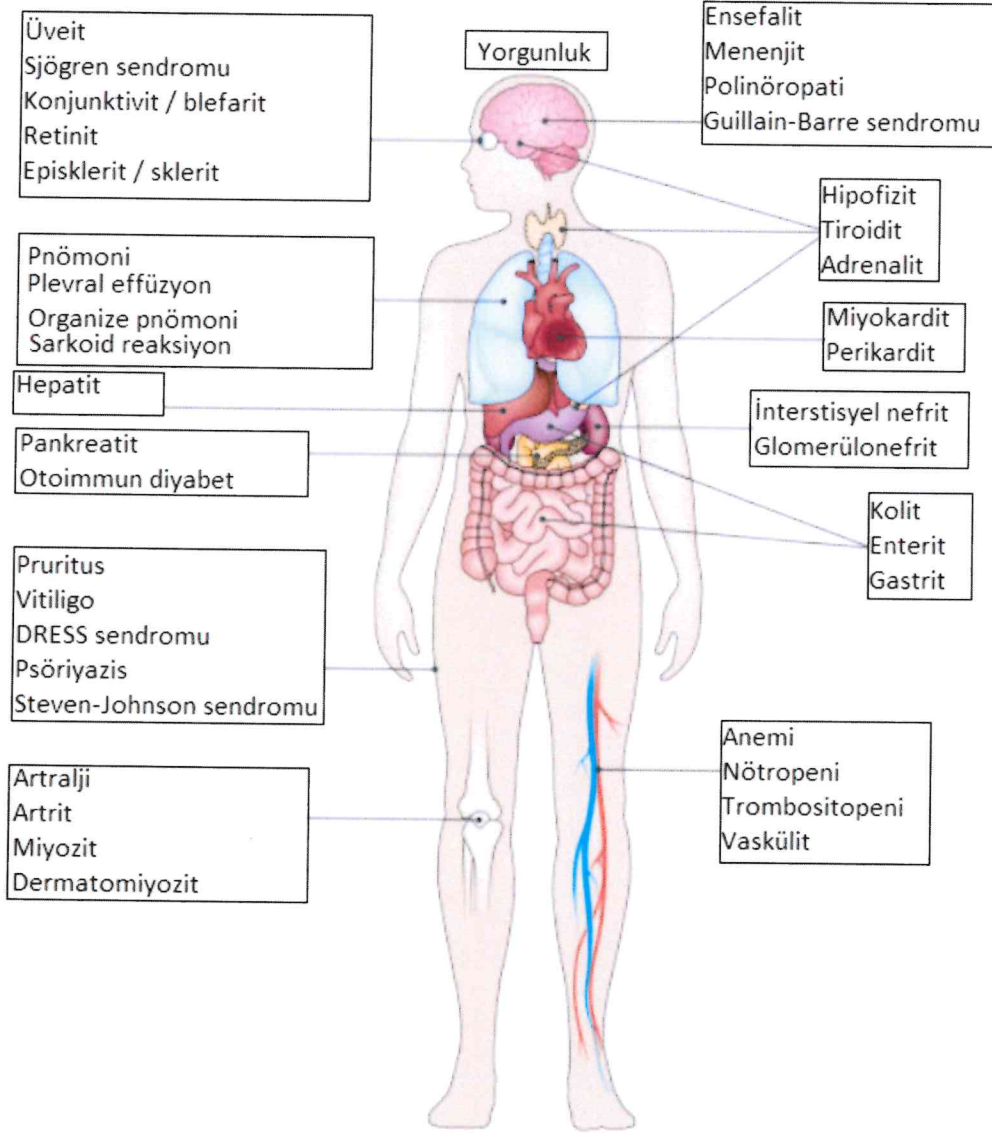
%10-%18 arası iken, monoterapi alan PD-1 / PD-L1 inhibitörü alanlarda %7-12 arasındadır [35] [36].

2015'ten beri anti-CTLA-4 ve anti-PD-1 ajanlarının kombine halinde kullanılmasıyla büyük bir başarı elde edildi. Kombine tedavi alanlarda irAE daha fazla ve daha erken dönemde görülmektedir. Kombine tedavi alanlarda toksisiteler, tedavinin erken dönemlerinde ve daha hızlı seyretmektedir. Toksik olayın ortaya çıkması için medyan süre yaklaşık 14.5 gün iken, monoterapi alanlarda medyan süre 40 güne kadar gecikmektedir [4].

İmmun kontrol noktası inhibitörleri (ICI'ler) ile sağkalımın artmasının bir sonucu olarak, klinisyenler tarafından sıklıkla artık tercih edilmektedirler. Bunun beraberinde de klinisyenleri irAE'lerin teşhisi ve zorlu yönetimi beklemektedir. Klinisyenler artık daha fazla irAE'li hastalarla karşı karşıya kalacaktır. Tablo 1.4 ve Şekil 1.16' da immün kontrol noktası inhibitörlerinin bazı advers etkileri gösterilmiştir.

Tablo 1.4 İmmün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı immünite ilişkili yan etkiler [37]

Dermatolojik Yan Etkiler	Endokrinolojik Yan Etkiler	Nörolojik Yan Etkiler
Döküntü, Dermatit, Vitiligo, Kaşıntı, İlaç erupsiyonu, Mukozit, Alopesi, Stevens Johnson Sendromu, Toksik Epidermal nekrolizis	Hipotiroidi, Tiroidit, Hipertiroidi, Hipofizit, Diyabetes Mellitus, Adrenal Yetmezlik	Ensefalopati, PRESS, Aseptik Menenjit, Periferik Nöropati, Myastenia Gravis, Guillain-Barre Sendromu, Transvers Miyelit
Hematolojik Yan Etkiler	Gastroenterolojik Yan Etkiler	Diğer Yan Etkiler
Red cell Aplazi, Trombositopeni, Nötropeni, Kriyoglobulinemi, Hemofagositik lenfositosis, Edinsel Hemofili A	Kolit, Diyare, Hepatit, Pankreatit	Pnömoni, Plevral effüzyon, Perikardit, ARDS, Nefrit, Vaskülit, Artrit, Sicca Sendromu, Miyozit, Üveit, Blefarit, Episklerit



Şekil 1.16 İmmun kontrol noktası inhibitörlerinin bazı advers etkileri (irAE)

1. Pulmoner Toksisitesi

a. Pnömoni

İmmun kontrol noktası inhibitörleri (ICI'ler), solid malignitelerin tedavisinde adeta bir devrim yaratmıştır. Fakat beraberinde, ilaçlar sonrası vücutta tahmin ve kontrol edilmeyen bir bağışıklık yanıtı ortaya çıkabilmektedir. Bu yanıtlar, hafif ila şiddetli immün sistemle ilişkili olumsuz yan etkilere (irAE'ler) yol açabilir. Bu yan etkilerin derecelendirilmesi derece 1'den derece 5'e doğru artmaktadır. Pulmoner toksite, çoğunlukla immün kontrol noktası inhibitörü ile ilişkili pnömoni (ICI-pnömoni) olarak bilinse de, geniş bir yan etki spektrumunu içerebilir. Tek bir tane ICI alan yada kombine halinde ICI alan hastaların <%10'unda

saptanmıştır. Fakat gerçek verilerin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Artık günümüzde ICI'ler daha fazla tanınıp bilindikçe ve endikasyon aldıkları malignite spektrumu genişletildikçe bu oranın daha da artacağı düşünülmektedir. İmmun kontrol noktası inhibitörü kullanımı sonrası gelişen pnömoni, kontrol noktası inhibitör pnömonisi (CIP) olarak adlandırılmaktadır.

CIP gelişmesinde başlıca risk faktörleri şunlardır [38]:

- Sigara öyküsü,
- Radyoterapi (RT) tedavisi alma öyküsü,
- İleri yaş,
- Erkek cinsiyet,
- Malignitede histolojik özellik (akciğer kanserinde özellikle skuamöz hücreli akciğer kanseri),
- Önceden var olan akciğer hastalığı ((Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), amfizem ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) gibi kronik akciğer hastalıkları)),
- PD-L1 ekspresyon düzeyinin yüksek olması,
- Laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği (dirençli CIP'ta önemli).

CIP'in tanımı daha ayrıntılı ele alınacak olursa toraks görüntülemelerinde yeni infiltrasyonların saptanması durumunda balgam ve/veya bronkoskopi ile yapılan lavaj mikrobiyolojisi ile enfeksiyonun dışlanıp diğer pnömoni tablolarında da olduğu gibi benzer semptomların olmasıdır. Bu semptomlar öksürük, ateş, balgam, dispne ve eforla desatürasyon saptanmasıdır. Yapılan büyük klinik araştırmalar ve meta-analizlerde ICI kullanımı ile ilişkili immün aracılı akciğer toksisitesi, ICI kullanan hastaların yaklaşık %3 ila %5'inde görülür [39] [40]. ICI ilişkili toksisite görülme oranı tedavinin monoterapi veya kombine terapi olup olmamasına da bağlıdır. Anti PD-1 ve anti PD-L1 monoterapiyle yapılan tedavilerde bazı çalışmalarda toksisite görülme oranı (<%5) düşük saptanmıştır. Eğer kombine ICI kullanılırsa toksisitenin görülme oranının artacağı yönünde de farkındalık oluşmaya başlamıştır [41].

Radyolojik görüntülemelerde sıklıkla toraks BT kullanılır. Görüntülemelerde organize pnömoni (OP), nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP), nonspesifik patern, hipersensitivite pnömonisi (HP), buzlu cam görünümü (GGO) görülebilmektedir.

ICI ilişkili pnömoni düşünüldüğünde ilk aşama olarak ilacın kesilmesi gerekmektedir. Eğer hasta daha yüksek dereceli toksisiteye sahipse kortikosteroidler de ilave olarak tedaviye eklenebilir. Tüm bunlara rağmen daha da dirençli hastalığı olanlarda ek immünsüpresif ilaçlara ihtiyaç olabilir [42].

Pnömoni, anti-PD-L1 / PD-1 tedavisi alan malignite hastalarının %10'dan azında görülür. Akciğer malignitesi nedeniyle tedavi alan hastalarda daha sık görülmektedir.

Nivolumab için yapılan erken evre araştırmasında tedaviye bağlı üç ölüme neden olduğu saptanmıştır [43]. Pnömoni sıklığı, anti-PD-1 / PD-L1 monoklonal antikorların, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerindeki gibi diğer pnömoni riski taşıyan ilaçlarla karşılaştırılınca daha yüksek oranda görülebilir. Pnömoni, tedaviden sonra ortalama 7.4-24.3 ayları arasında görülebilmektedir. Diğer grup pnömonilerde de olduğu gibi öksürük, ateş, nefes darlığı veya göğüs ağrısı ile klinikte prezente olabilirler.

Tanıda altın standart için göğüs bilgisayarlı tomografi taraması önerilmektedir. İkinci derece veya daha ileri derece pnömonilerde, fırsatçı enfeksiyon ve akciğerde malign infiltrasyonu da ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Yardımcı testler olarak da solunum fonksiyon testleri ve bronkoskopi yapılması gerekebileceği akılda tutulmalıdır. Klinisyenleri en çok zorlayan nokta ise akciğer malignitesi hastalarında akciğer tümör infiltrasyonu, ilaç toksisitesi ve fırsatçı enfeksiyonları ayırt etmek olmuştur. Gerektiğinde multidisipliner yaklaşım ile göğüs hastalıkları, onkoloji, radyoloji ve radyasyon onkolojinin de bulunduğu konseyde değerlendirilmesi gerekmektedir [5].

2. Cilt Toksisitesi

CTLA-4 antikorlarındaki en yaygın ve erken başlangıçlı olan irAE dermatolojik yan etkidir [44]. Lezyonlar çoğunlukla eritemli, retiküler ve makülopapüler karakterde görülmektedir. Gövde ve beraberinde ekstremiteler sıklıkla etkilenen bölgelerdir. Vitiligo nadir olarak görülür. Ağır döküntülerde (derece 3 ve üzeri) tedavide oral kortikosteroidler kullanılmalıdır. Ağır cilt reaksiyonu olan Stevens-Johnson sendromu / toksik epidermal nekroliz vb. toksisite sebebiyle immun kontrol noktası inhibitörlerinin geri dönüşsüz olarak tedaviden kaldırılması nadir olarak belirtilmiştir.

3. Gastrointestinal Toksisitesi

İshal veya kolit toksisiteleri genelde CTLA-4 antikor alanlarda tedaviden 6 ila 8 hafta sonrasında görülebilmektedir. %5 oranında ileri derecede olan (grade 3-4

kolit) sıklığı görülebilmektedir.

PD-1 / PD-L1 inhibitörü alanlarda raporlanan çalışmalarda oran %1 ila %3 arasındadır [5] [33]. İshalde enfeksiyöz nedenin dışlanması, CTLA-4 inhibitörünün durdurulması, antidiyareik ilaçlar, oral kortikosteroidlerle tedavi gerekir. Çok daha şiddetli vakalarda tedavilere yanıtı olmayan hastaların intravenöz kortikosteroidler (metilprednizolon 1-2 mg/kg toplam günlük doz) verilmek üzere hastaneye yatırılması düşünülebilir. Daha ileri aşamada eğer yapılan tedaviler etkili olmazsa infliksimab gibi anti-tümör nekrozis faktör (TNF) ilaçlarla da ek immünsupresyon sağlanabilir.

4. Endokrin Toksisitesi

Endokrin sistemi ile ilgili yan etkiler daha çok CTLA-4 antikoru alanlarda görülmektedir. PD-1/PD-L1 antikoru alanlarda daha az sıklıkla görülmektedir. Yaygın görülen yan etkiler; hipofizit, tiroid fonksiyon bozuklukları (hipotiroidi, hipertirodi veya tirodit vb.) ve adrenokortikal yetmezliktir. Yorgunluk, halsizlik ve bazen de baş ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlarla ortaya çıkması nedeniyle endokrin bozuklarını tanımak klinisyenler açısından zorluk oluşturmaktadır. Yan etkilerin tedaviden sonra ne zaman belirti göstereceği net bilinmemektedir. Bazı nonspesifik semptomlar; görme bozukluğu, yorgunluk, halsizlik, baş ağrıları, miyalji, polifaji ve polidipsi, bulantı, kusma, konstipasyon, diyare, unutkanlık, cinsel isteksizlik, saç dökülmesidir.

5. Karaciğer Toksisitesi

Karaciğer toksisitesi CTLA-4 antikoru ve PD-1/PD-L1 antikoru alanlarda kısmen eşit oranda görülmektedir. Hastaların %5-10 unda görülmektedir. Fakat CTLA-4 antikoru alanlarda karaciğer toksisitesi daha ağır formda olma ihtimali vardır [36]. En sık görülen yan etkiler; karaciğer enzimlerinde izole artıştır ve genellikle tedavinin kesilmesinden sonra geriler. Beraberinde bilirubin değerlerinde artış ve uluslararası normleştirilmiş oran (INR) bozukluğunun eşlik ettiği koagülasyon bozukluğu da görülebilir. Fulminan hepatit gibi mortal yan etki nadir görülmektedir [45].

6. Kardiyak Toksisitesi

Retrospektif yapılan bir çalışmada immün kontrol noktası inhibitörü kaynaklı miyokardit prevalansı %1.14 saptanmıştır. Mortal seyredebilecek bir advers etki olması nedeniyle miyokardit sıklıkla korkulan tablodur. Nivolumab ve ipilumabın

üreticisinin yaptığı farmakovijilans araştırmalarda 20.594 hasta içerisinde 18 kişide immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili miyokardit saptanmıştır [46].

Kombine tedavi alan hastalarda (nivolumab ve ipilumab) klinik olarak şiddetli olan miyokardit insidansı %0.27, monoterapi olarak sadece nivolumab alan hastalarda ise %0.06 olarak görülmüştür [46]. Kardiyak toksisite sadece aritmiler şeklinde olabileceğinden immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi öncesi bazal elektrokardiyogram (EKG) bakılması önerilir.

7. Hematolojik Toksisitesi

Kanser tedavisinde kullanılan diğer sitotoksik ajanların aksine, immün kontrol noktası inhibitörü alan hastalarda hematolojik yan etkilere nadiren rastlanmaktadır. Görülen yan etkiler arasında; antikor ilişkili hemolitik anemi, otoimmün nötropeni, otoimmün trombositopeni, trombotik trombositopenik purpura yer almaktadır.

Ateş, sitopeni ve splenomegali olması durumunda nadir fakat mortal seyreden hemofagositik lenfositosis aklı gelmelidir. Sıklıkla ilk akla gelen ön tanı olmaması nedeniyle klinikte geç tanı almasına sebep olmaktadır. Klinikte şüphelenildiğinde kemik iliği biyopsisi almak gerekebilir [47].

8. Renal Toksisitesi

En sık ortaya çıkan immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili renal yan etki akut interstisyel nefrittir (AIN). Diğer ilaçlarda görülen ilaçla ilişkili AIN'lerden farklı olarak selftolerans kaybindan ziyade ön planda geciken aşırı duyarlılık reaksiyonu sorumludur. Bu mekanizma immün kontrol noktası inhibitörü alanlarda sıklıkla gözlenir. Steroidlere klinik yanıt daha yavaş olması nedeniyle diğer ilaçla ilişkili olan AIN'lerden farklılık göstermektedir [48].

E. KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİ

Her hasta ve her malignite türünde immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili toksisite farklı kliniklerle ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple hangi hastada nasıl seyredeceği bilinmemektedir. Tedavinin erken evrelerinde de görülebilmekle birlikte bazen sonraki evrelerde ortaya çıkmaktadır. İlaç ilişkili toksisite riskinin değerlendirilmesinde kişisel biyobelirteçlere halen ihtiyaç vardır. Kişiden kişiye bu kadar farklı spektrumda toksisite ortaya çıkması hastalarda önceden olan faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Klasik kemoterapi ajanlarına bağlı toksisiteler immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili yan etkilerden daha tahmin edilebilirdir.

Genellikle alınan toplam doz ve hastanın ilaçlar öncesi organların fonksiyonel durumlarıyla ilgilidir.

İmmüsupresif ajanların uzun süreli kullanımı immün kontrol noktası inhibitörlerin klinikteki yanıtını azaltabilmektedir. Dolayısıyla immün kontrol noktası inhibitörü başlanmadan önce otoimmün semptomlara yönelik ayrıntılı anamnez ve soygeçmiş sorgulanmalıdır. Hastalarda irAE gelişimi için potansiyel risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir.

Yüksek risk faktörleri (Tedaviden kaçınılmasının tercih edildiği veya kişiselleştirilmiş gözetim ile tedavi uygulanması tercih edilen durumlar):

Konnektif doku hastalığı

- Polimiyozit ve dermatomiyozit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, sistemik sklerozis, romatoid artrit, şiddetli psöriazis ve mikso bağ doku hastalığı, vaskülit.
- Granümatöz polianjitis (Wegener's granülomatozis), mikroskobik polianjitis, Churg-Strauss sendromu, şiddetli Behçet hastalığı, Takayasu arterit, dev hücreli arterit, Buerger hastalığı, Kawasaki hastalığı, poliarteritis nodoza, Henoch Schönlein purpurası, polimiyalji romatika, şiddetli kriyoglobulinemi.

Diğer otoimmün hastalıklar

- Primer biliyer siroz, şiddetli otoimmün hepatit, multiple skleroz, şiddetli antifosfolipid sendromu, myastenia gravis, Guillain-Barre sendromu, Miller-Fisher sendromu, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, eozinofilik fasiit, polikondritis, şiddetli otoinflamatuvar hastalıklar.

Tedavi ile ilişkili faktörler

- İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin kombine kullanımı.

İntrinsik faktörler

- Genetik farklılık, kanser tipi, tümör mekanizması ve mikrobiota.

Orta risk faktörler (Tedavinin yakın takip ile uygulanmasını gerektirecek durumlar):

- Sınırlı ve/veya önceden tedavi edilmiş otoimmün hastalık: Tip 1 Diabetes Mellitus, otoimmün tiroidit, IgA nefropati, IgM nefropati, Behçet hastalığı, otoinflamatuvar hastalıklar, otoimmün hepatit ve antifosfolipid sendromu, pernisiyöz anemi, vitiligo, Still hastalığı, soğuk aglütinin hastalığı, idiyopatik trombositopenik purpura, Çölyak hastalığı.
- Sınırlı konnektif doku hastalığı: Psöriatik artrit, psöriazis.

Genetik yatkınlık, kanser türü ve ek komorbiditelerin de immün kontrol noktası inhibitörü yan etkisi görülmesinde etkili olduğu varsayılmaktadır. ICI sonrası irAE'lerin ortaya çıkmasında ön görülen bir zaman dilimi mevcut değildir. Yine kişiden kişiye değişiklik gösterir [49]. Malignitelere tümör nekrozu veya paraneoplazi durumunda otoantikor pozitifliği (eğer klinik olarak otoimmünite düşünülmüyorsa) sıklıkla görülebilir ve yanlış pozitiflik olarak varsayılır.

Yan etki açısından yüksek risk ihtiva edip ICI alan hastalar, multidisipliner yaklaşımla uzman ekip tarafından değerlendirilmelidir. Fakat klasik kemoterapi ve diğer sitotoksik ajanlarla kıyaslandığında ciddi yan etki oranı düşük olması rahatlatıcıdır. Gelecekte hastanın demografik özellikleri, epidemiyolojik özellikleri de dikkate alınarak T hücre mekanizmalarının ustalıkla kullanılacağı yeni inhibitör ajanların da kullanıma gireceği öngörülmektedir. Bu yan etkilerin tanınip tedavide yeterli bilgi ve beceriye sahip uzman hekimler tarafından kolaylıkla yönetileceği düşünülmektedir. irAE'lerin patofizyolojisinin net olarak aydınlatılması, önlemek için stratejiler geliştirilmesi ve uygun tedavi protokollerinin geliştirileceği umulmaktadır [4].

III. AMAÇ

İmmun kontrol noktası inhibitörlerinin nadir de olsa pnömoni vb. akciğer toksisitesi yapabileceği bilinmektedir. Yaptığımız çalışmada solid organ veya hematolojik malignitesi olup immun kontrol noktası inhibitörleri kullanan hastalar retrospektif incelenerek pnömoni vb. akciğer toksisitesi yapıp yapmadıkları incelenmesi amaçlanmıştır. Diğer bir amacımız da Anti-CTLA-4, anti-PD-1 ve anti-PD-L1 gibi immun kontrol noktası inhibitörü kullanan malignite hastalarında pulmoner toksisite gelişiminde hasta ilişkili (demografik özellikler, komorbiditeler vb.) ve hastalık ilişkili (solid organ / hematolojik, primer malignite, evre, histoloji alt tip) faktörlerin etkisinin ortaya konulmasıdır.

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

Yaptığımız çalışma tek merkezli ve tanımlayıcı olarak planlanmıştır. Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne 2021-2023 yılları içerisinde başvurmuş ve malignite tanısıyla takip edilip immun kontrol noktası inhibitör tedavisi başlanan hastalar alınmıştır. Hastalara ilişkin bilgiler İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü arşivinden taranarak elde edilmiştir. Çalışmamıza 2021-2023 yılları arasında immun kontrol noktası inhibitörü alan tüm hastalar dahil edilmiştir. Hastaların arşivdeki dosyalarında bulunmayan eksik veriler e-nabız sistemi üzerinden (hekime açık verileri olan hastaların) erişilmesi planlanmıştır. İmmun kontrol noktası inhibitörü ilişkili pulmoner toksisitesi tanısı; fırsatçı enfeksiyon, malignite progresyonu (akciğer kanseri olan olgularda) sıklıkla karışabildiği ve ayrımı zor bir konu olduğundan klinisyenleri zorlamaktadır. Tanıda ve tedavide gecikmelere neden olmaktadır. Bu durumdan şüphelenildiği durumda multidisipliner değerlendirme gerekmektedir. Bu çalışmada immun kontrol noktası inhibitörü ilişkili pulmoner toksisite düşünülen hastalar radyolog, onkolog ve 10 yıl deneyimli 2 göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Toksisite kararı en az 3 uzmanın onayı ile verilmiştir.

Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üstü tüm hastalar,
- 2021-2023 yılları arasındaki immun kontrol inhibitör tedavisi alan tüm hastalar olarak belirlenmiştir.

Hastaların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 18 yaş altı tüm hastalar,
- İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü arşivindeki hasta dosyasında en az %20 eksik veri bulunması olarak belirlenmiştir.

Araştırma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca etik olarak uygun görülmüş olup onaylanmıştır (Dosya no: 2024/385).

Hastaların malignite tanısı aldığı yaş, cinsiyet, sigara öyküleri, ek hastalıkları, aldığı immun kontrol noktası inhibitörü ilacı, ilacın tedaviye başlangıç tarihi, malignite türü ve evresi, PD-L1 veya PD-1 düzeyi (varsa), akciğerde operasyon öyküsü, alınan diğer kemoterapi ajanları, akciğere RT öyküsü, akciğerde metastatik lenfadenopati veya metastatik nodüler lezyon olup olmaması, ICI

sonrası pulmoner toksisite düşünölen tarih, toksisite düşünöesi sonrası bronkoskopi yapılp yapılmadığı, görüntölemelerde toksisite lehine görölen bulgu olup olmadığı hasta takip formunda yer verilerek not edildi. Tüm bu bilgiler öncelikle İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü hasta arşiv dosyalarından elde edilmiştir. Hasta dosyalarında bulunamayan eksik sağlık verilerine e-nabız sistemi üzerinden (hekime açık verileri olan hastaların) ve poliklinik kayıtlarından erişilmiştir.

Çalışmamız tanımlayıcı bir çalışma olarak belirlenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler yüzdelikler, ortalama, ortanca, standart sapma, ortanca ve çeyreklikler ile sunulması planlanmıştır.

V. BULGULAR

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ndeki arşivde verileri incelenen ve yeterli veri elde edilmiş olan, 2021-2023 tarihleri arasındaki immun kontrol noktası inhibitörü başlanan 201 hasta (140 erkek [%69,7], 61 kadın [%30,3]) alınmıştır. Hastaların yaş ortalamaları 60 ± 13 yıldır. Hastaların 72'si (%36) hiç sigara içmemiştir, 128'i (% 64) aktif sigara içicisidir. Sigara içen hastalar ortalama 41 ± 25 paket/yıl kullanıma sahiptir (Tablo 1.5).

Tablo 1.5 Cinsiyet dağılımı ve sigara kullanımı

		n	%
Cinsiyet	Kadın	61	30.3
	Erkek	140	69.7
Yaş; ortalama $\pm$ SS		60 ± 13	
Sigara Kullanımı	Hayır	72	36
	Evet	128	64
Paket-Yıl; ortalama $\pm$ SS		41 ± 25	

Yaptığımız çalışmada hastaların çoğunluğu (193 hasta [%96]) monoterapi olarak tedavi almıştır. 8 hasta da (%4) kombine immun kontrol noktası inhibitörü tedavisi almıştır. Monoterapi alan hastaların çoğunluğu (180 hasta [%89.5]) nivolumab almıştır. Monoterapi alan diğer hastaların 9'u (%4.5) pembrolizumab, 2'si atezolizumab (%1), 2'si (%1) avelumab tedavisi almıştır. Hastalarda en sık kullanılan immun kontrol noktası inhibitörü nivolumab ve ikinci sıklıkta kullanılan ajan ise pembrolizumab olduğu görülmüştür (Tablo 1.6).

Tablo 1.6 Kullanılan ICI tedavi verileri

		Kullanılan ICI Tedavisi	n	%
Monoterapi		Nivolumab	180	89.5
		Pembrolizumab	9	4.5
		Atezolizumab	2	1
		Avelumab	2	1
Kombine terapi		Nivolumab + Atezolizumab	2	1
		Nivolumab + İpilumab	6	3

Çalışmaya dahil edilen hastalar dört başlıca hastalık açısından incelenmiştir. Ayrıca diğer hastalıkların da dört başlıca hastalığa eşlik edip etmediği incelenmiştir. Dört başlıca hastalık olarak hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), koroner arter hastalığı (KAH) değerlendirildi. Diğer hastalıklarda ise aritmi, hipotiroidi, hiperlipidemi (HL), serebrovasküler olay (SVO), benign prostat hiperplazi (BPH), kalp yetmezliği (KY), kronik böbrek yetmezliği (KBY), hepatit B, myastenia gravis (MG), epilepsi, wegener hastalığı, vertigo, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), talesemi, obstrüktif apne sendromu (OSA), migren gibi birçok hastalık yer almıştır.

Hastalarda dört başlıca hastalık arasında en sık hipertansiyonun eşlik ettiği görülmüştür (89 hasta [%44.3]). İkinci en sık görülen hastalık ise diyabetes mellitus olmuştur (39 hasta [%19.4]). Üçüncü sıklıkta koroner arter hastalığı (28 hasta [%13,2]) görülmüştür. Diğer hastalıklar arasında da en sık görülen sırasıyla hipotiroidi (14 hasta [%6.7]), hiperlipidemi (11 hasta [%5.2]) ve aritmi (6 hasta [%3]) yer almıştır (Tablo 1.7, Tablo 1.8).

Tablo 1.7 Dört başlıca ek hastalık

		n	%
Hipertansiyon	Hayır	112	55.7
	Evet	89	44.3
DM	Hayır	162	80.6
	Evet	39	19.4
KOAH	Hayır	181	90
	Evet	20	10
KAH	Hayır	173	86.8
	Evet	28	13.2

Tablo 1.8 Eşlik eden diğer ek hastalıklar

	n	%
Yok	118	55.7
Aritmi	6	3
Hipotiroidi	14	6.7
HL	11	5.2
SVO	4	1.9
BPH	4	1.9
KY	4	1.9
KBY	4	1.9
Hepatit B	4	1.9
MG	2	0.9
Epilepsi	2	0.9
Wegener	1	0.5
Vertigo	1	0.5
İBH	2	1
Talasemi	1	0.5
Romatoid Artrit	2	1
Periferik Arter Hastalığı	1	0.5
Parkinson	1	0.5
OSA	1	0.5
Migren	1	0.5
Hipertiroidi	1	0.5
Astım	2	1
Alzheimer	2	1

İmmün kontrol noktası inhibitörünün kullanıldığı maligniteler en sık akciğer adenokarsinom olmuştur (48 hasta [%23,9]). İkinci en sık malign melanom (45 hasta [%22,4]), üçüncü sıklıkta akciğer skuamöz karsinom (30 hasta [%14,9]) ve dördüncü sıklıkta renal hücreli karsinom olmuştur (29 hasta [%14,4]). 10 hastada (%4,9) multipl malignite eşlik ettiği görülmüştür (Tablo 1.9). Hastaların çoğunluğunun malignite evre bilgisinin eksik olduğu görülmüştür (86 hasta [%42,8]). Evresi bilinen hastaların çoğunluğu evre 4'tür (70 hasta [%34,8]). 6 hastanın (%3) evre 2, 39 hastanın (%19.4) evre 3 olduğu görülmüştür (Tablo 1.10).

Tablo 1.9 ICI alan hastalardaki malignite türleri

Malignite Türleri	n	%
AKCİĞER ADENOKARSİNOM	48	23.9
AKCİĞER BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM	1	0.5
AKCİĞER KANSERİ - KHDAK	13	6.5
AKCİĞER KANSERİ - KHDAK ve TİMİK KARSİNOM	1	0.5
AKCİĞER ADENOSKUAMÖZ KANSERİ	1	0.5
AKCİĞER KÜÇÜK HÜCRELİ KANSER	2	1
AKCİĞER SKUAMÖZ KANSER	30	14.9
AKCİĞER SKUAMÖZ KANSER + AKCİĞER BERRAK HÜCRELİ KANSER	1	0.5
AKCİĞER SKUAMÖZ KANSER + FARENKS SKUAMÖZ KANSER	1	0.5
AKCİĞER SKUAMÖZ KANSER + LARENKS SKUAMÖZ KANSER	1	0.5
DİL KÖKÜ SKUAMÖZ KANSER	1	0.5
HİPOFARENKS KANSER + AKCİĞER SKUAMÖZ KANSER	1	0.5
HODGKİN LENFOMA	5	2.5
İNCE BAĞIRSAK ADENO KANSER	1	0.5
KOLON KANSERİ	3	1.5
LARİNKSKUAMÖZ KANSER + AKCİĞER KANSERİ - KHDAK	1	0.5
MALİGN MELANOM	45	22.4
MALİGN MELANOM + PROSTAT ADENO KANSER	1	0.5
MEME KANSERİ	1	0.5
MEME KANSERİ + AKCİĞER ADENO KANSER	1	0.5
MEME KANSERİ + PAROTİS KANSERİ + RCC	1	0.5
MERKEL HÜCRELİ KARSİNOM	2	1
MESANE KANSERİ	2	1
MEZOTELYOMA	1	0.5
MİDE KANSERİ	3	1.5
NAZOFARENKS KANSERİ + RCC	1	0.5
NAZOFARENKS SKUAMÖZ KANSER	1	0.5
ORAL KAVİTE KANSER	1	0.5
RENAL HÜCRELİ KARSİNOM (RCC)	29	14.4
TİMİK KARSİNOM	1	0.5

Tablo 1.10 ICI kullanılan malignitelerin evreleri

		n	%
Evre	Bilinmeyen	86	42.8
	Evre 2	6	3
	Evre 3	39	19.4
	Evre 4	70	34.8

Hastaların 171'inde (%86.4) akciğer operasyonu öyküsü görülmezken, 17'sinde (%8.6) akciğer operasyonu olmuştur. 10 hastada (%5.1) akciğerden

biyopsi alınmıştır. Hastaların malignite tanısı aldığı hastalık yaşı ortalaması 59'dur. İmmun kontrol noktası inhibitörü dışında başka bir kemoterapi ajanı alan hasta sayısı 177 (%88.1) iken almayan hasta sayısı 24 (%11.9) olarak görülmüştür. Akciğere RT alma öyküsü 60 hastada (%29.9) görülmüştür (Tablo 1.11).

Tablo 1.11 Hastaların KT ve akciğere RT alma oranı

		n	%
İmmunoterapi Dışı Kemoterapi Tedavisi	Hayır	24	11.9
	Evet	177	88.1
Akciğere Radyoterapi	Hayır	141	70.1
	Evet	60	29.9

Hastalarda moleküler çalışma olarak PD-L1 düzeyi çalışılmıştır. PD-L1 verisine 140 hastada (%69.6) ulaşamamış olup 61 kişide PD-L1 verilerine ulaşılmıştır. PD-L1 bakılan 61 hastanın 19'unda moleküler düzeyin %0 olduğu görülmüştür. PD-L1 düzeyi %0 ile %100 arasında değişim göstermiştir. Hastaların malignite tanısı aldığı anda 119'unda (%59.2) akciğerde metastatik nodüler lezyon mevcut olduğu görülmüştür. 134'ünde (%66.7) akciğerde metastatik lenfadenopatisi mevcut olduğu görülmüştür.

İmmun kontrol noktası inhibitörü başlanan hastaların 6'sında (%2.9) pulmoner toksisitesi lehine bulgu saptanmıştır. Hastaların 2 tanesi 2021 yılında, 2 tanesi 2022 yılında ve 2 tanesi de 2023 yılında ICI başlanan hastalardır. 6 hastanın 2'si kombine immün kontrol noktası inhibitörü almıştır. Kombine kullanılan tedavi nivolumab ve ipilimumabdı. Tablo 1.12'te ICI ilişkili pulmoner toksisite saptanan hastaların özellikleri belirtilmiştir. 6 hastanın 3 tanesinde renal hücreli karsinom tanısı, 2 tanesinde akciğer adenokarsinom ve 1 tanesinde de hodgkin lenfoma tanısı mevcuttur. ICI ilişkili pulmoner toksisite düşünülen 6 hastanın 2'sinde bronkoskopi yapılmıştır. Bronkoskopi yapılan hastaların 1'inde periferik eozinofilisi (eozinofil:1400) ve yapılan bronkoalveolar lavajda %47 eozinofil hakimiyeti görülmüştür. Diğer bronkoskopi yapılan ikinci hastada bronkoalveolar lavajda %50 nötrofil, %15 lenfosit görülmüştür. Bronkoskopi yapılan hastalardan lavajdan gönderilen aspergillus, nocardia, Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi (PCP) ve kanda sitomegalovirüs (CMV), galaktomannan tetkiki negatif olarak sonuçlanıp fırsatçı enfeksiyonlar dışlanmıştır. Toksisite olduğu düşünülen hastaların radyolojik görüntülemesinde 6 hastanın 3'ünde (%50) buzlu cam infiltrasyonlar, 1 tanesinde (%16.6) nodüler infiltrasyonlar, 1 tanesinde (%16.6) organize pnömoni ve 1 tanesinde de (%16.6) NSIP ile uyumlu radyolojik görünüm tespit edildiği görülmüştür. ICI ilişkili pulmoner toksisite düşünülen bu 6 hastanın ICI tedavisine son verildiği görülmüştür. 6 hastanın 5'inde değişen sürelerde olmak üzere kortikosteroid tedavisi başlandığı ve diğer 1 hastanın ilaçsız olarak takibe alındığı

görülmüştür.

Tablo 1.12 Pulmoner toksisite saptanan hastaların özellikleri

ICI Adı	Malignite Türü	Cinsiyet	Görüntülemelerde saptanan toksisite bulgusu	Alınan karar	Bronkoskopi
Nivolumab	Akciğer adenokarsinom	E	Bilateral bazalde buzlu cam infiltrasyonları	İlaç alımı sonlandırılmıştır. 1 ay KS kullanmıştır. Başka ajana geçilmiştir.	Var
Nivolumab	RCC	E	Bilateral bazalde buzlu cam infiltrasyonları	İlaç alımı sonlandırılmıştır. 2 ay KS kullanmıştır. İlaçsız takip kararı alınmıştır.	Var
Nivolumab	Akciğer adenokarsinom	E	Bilateral akciğerde fibrotik bant ile uyumlu NSIP görünümü	İlaç alımı sonlandırılmıştır. Yaklaşık 1 ay KS kullanmıştır.	Yok
Nivolumab + ipilimumab	RCC	E	Bilateral akciğerde buzlu cam infiltrasyonları	İlaç alımı sonlandırılmıştır. Yaklaşık 1 ay KS kullanmıştır.	Yok
Nivolumab + ipilimumab	RCC	E	Bilateral yaygın alveolar opasite ve buzlu cam infiltrasyonları, organize pnömoni ile uyumlu görünüm	İlaç alımı sonlandırılmıştır. Yaklaşık 1 ay KS kullanmıştır.	Yok
Nivolumab	Hodgkin lenfoma	E	Sağ akciğerde daha fazla olmak üzere bilateral nodüler tutulum ile uyumlu görünüm	İlaç alımı sonlandırılmıştır. İlaçsız takip kararı alınmıştır.	Yok

İmmün kontrol noktası inhibitörü başlanan malignite hastalarının ilaç başladıktan sonra kardinal semptom olarak öksürük, ateş, balgam ve nefes darlığı olup olmadığı incelenmiştir. 5 hastada (%2.5) nefes darlığı, 5 hastada (%2.5) öksürük, 2 hastada (%1) balgam şikayeti, 3 hastada (%1.5) ateş şikayeti görülmüştür. En sık görülen semptom öksürük ve nefes darlığı olmuştur (Tablo 1.13).

Tablo 1.13 ICI ilişkili pnömoni toksisitesi düşünülen hastalardaki ana semptomlar

		n	%
Öksürük	Hayır	196	97.5
	Evet	5	2.5
Balgam	Hayır	199	99
	Evet	2	1
Ateş	Hayır	198	98.5
	Evet	3	1.5
Nefes Darlığı	Hayır	194	97.5
	Evet	5	2.5

VI. TARTIŞMA

Kanser, günümüzde tedavi modalitelerinin sürekli geliştirilmesine rağmen halen en önde gelen ölüm nedenlerindendir. Günümüzde özellikle son yıllarda adından sıkça bahsedilen immün kontrol noktaları inhibitörü tedavisi çığır açan tedavi olmuştur. Bu tedavinin avantajları olmakla birlikte dezavantajları da mevcuttur. Özellikle tedavi sonrası görülen yan etkiler de gündeme gelmekte ve birçok klinisyenin de dikkatini çekmektedir. İmmün kontrol noktası inhibitörünün dermatolojik, endokrinolojik, nörolojik, hematolojik, gastroenterolojik, nefrolojik, kardiyovasküler ve pulmoner toksisite gibi tüm sistemleri etkileyen yan etkiler görülmektedir [4]. Çalışmamızda immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pulmoner toksisite araştırılmıştır.

Çalışmamıza 2021-2023 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde immün kontrol noktası inhibitörü tedavisi başlanıp takibe alınan hastalar (201) dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz toplam 201 hastanın 6'sında (%2,9) immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pulmoner toksisitesi saptanmıştır. Yapılan klinik araştırmalar ve meta-analizlerde ICI kullanımı ile ilişkili immün aracılı akciğer toksisitesi, ICI kullanan hastaların yaklaşık %3 ila %5'inde görüldüğü bildirilmiştir [39] [40]. Bizim çalışmamızda saptanan toksisite oranı önceki çalışmalara benzerdir.

Toksisite oranları ICI'lerin kullanıldığı malignite türlerine bağlı olarak değişebilmektedir. Örneğin, KHDAK'lı hastalarda ICI'lerin faz 1 çalışmalarında %7 ile %13 arasında olmak üzere daha yüksek CIP oranları rapor edilmiştir [50] [51] [52].

ICI ilişkili toksisite görülme oranı tedavinin monoterapi veya kombine terapi olup olmasına da bağlıdır. Anti PD-1 ve anti PD-L1 monoterapiyle yapılan tedavilerde bazı çalışmalarda toksisite görülme oranı (<%5) düşük saptanmıştır. Toksisite oranının kombine ICI kullananlarda daha yüksek olduğu yönünde bulgular ortaya çıkmaya başlamıştır [41]. Bizim çalışmamızda da bu önceki bulgulara benzer şekilde kombine ICI tedavisi kullanıldıkça toksisite oranının arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda monoterapi alan 193 hastanın 4'ünde (%2,07) pulmoner toksisite saptanırken kombine ICI almış olan 8 hastanın 2'sinde (%25) pulmoner toksisite saptanmıştır. Toksisite oranındaki bu 10 kata varan yüksek orandaki farklılığın bilimsel olarak daha kesin olarak gösterilebilmesi için daha büyük sayılardaki hastaları içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Yapılan araştırmalarda bu ilaçlara bağlı gelişen akciğer toksisitelerinde en sık görülen semptomlar bizim olgularımızda da gözlemlendiği gibi öksürük, ateş, balgam, dispne ve eforda ortaya çıkan desatürasyon bulgusudur [53], [54], [55].

İmmun kontrol noktası inhibitörü ilişkili pulmoner toksisitede radyolojik görüntülemelerde çeşitli bulgular saptanabilmektedir. Akut interstisyel pnömoni (AIP), organize pnömoni (OP), nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) paternleri daha sık olarak görülmekle birlikte hipersensitiv pnömonisi (HP), fibrotik patern ve yaygın buzlu cam dansitesinde infiltratların eşlik ettiği de görülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada 20 CIP vakası incelenmiş ve %65 OP, %15 NSIP, %10 HP ve %10 AIP/ARDS oranları bildirilmiştir [52]. Çalışmamızda toksisite olduğu düşünülen hastaların radyolojik görüntülemesinde 6 hastanın 3'ünde (%50) buzlu cam infiltrasyonlar, 1 tanesinde (%16.6) nodüler infiltrasyonlar, 1 tanesinde (%16.6) organize pnömoni ve 1 tanesinde de (%16.6) NSIP ile uyumlu radyolojik görünüm tespit edildiği görülmüştür.

Bronkoskopi ICI tedavisi alan hastalarda fırsatçı enfeksiyonu dışlamak adına çoğu hastada önerilir. Bronkoalveolar lavajın CIP tanısını koymada etkinliğini gösteren çalışmalara halen ihtiyaç vardır [53].

İmmun kontrol noktası inhibitörü kullanımı sonrası gelişen pnömoni, kontrol noktası inhibitör pnömonisi (CIP) olarak adlandırılmaktadır. CIP tanısı koymanın klinik olarak önemli zorlukları mevcuttur. CIP tanısı koymada zorlukların başta gelen sebepleri; ICI ilişkili pulmoner toksisitenin kendine spesifik klinik ve radyolojik belirteç olmamasından kaynaklanır. CIP'in radyolojik görünümü değişkendir ve özellikle akciğer malignitesi olan hastalarda ayırıcı tanıda mevcut hastalığın progresyonu, ortaya çıkabilecek fırsatçı enfeksiyonlar ya da ICI ilişkili pulmoner toksisitesi arasında ayırıcı tanı yapılması gereklidir ve bu durum genellikle önemli zorluklar içermektedir. Ayırıcı tanı için çoğu zaman bronkoskopi gerekebilse de hipoksemi olan hastalarda bu işlemin hasta için riskli olabileceği akla getirilmelidir.

Öncelikle ICI kullanan hastalarda solunum semptomları gelişmesi durumunda toksisitenin olabileceği mutlaka akla getirilmelidir. Yani öncelikle ICI ilişkili pulmoner toksisiteden şüphelenmek gerekir. Toraks görüntülemelerinde yeni infiltrasyonların saptanması durumunda balgam ve/veya bronkoskopi ile enfeksiyonun dışlanması tanı için diğer önemli bir adım olacaktır. Ayırıcı tanının taşıdığı bu zorluklar ancak farklı disiplinlerdeki uzmanların bir araya gelmesi ile çözülebilir. Bu nedenle klinisyenlerin tek başına karar almaları yerine olgu yönetiminin multidisipliner yaklaşımla yerine getirilmesi önerilmektedir [55].

CIP şüphelenilen vakalarda çoğunlukla kortikosteroid tedavisine yanıt alınabilmektedir. Fakat kortikosteroid dirençli vakalarda tedaviye yaklaşımla ilgili net bilgi bulunmamaktadır. Bu bilinmezliğe neden olarak CIP patobiyolojik mekanizmalarının net bilinmemesinden ileri geldiği düşünülmektedir.

Çalışmamızın önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle retrospektif

olarak yapılan çalışmamızda hasta dosyalarında bulunamayan ve diğer yöntemlerle de ulaşılamayan verilerin varlığı önemli bir kısıtlılık nedeni olmaktadır. Çalışmamızın diğer önemli bir kısıtlılığı da toksisite düşünülen her hastaya bronkoskopi yapılmamış olmasıdır. Hastaların heterojen malignitelere sahip olması nedeniyle karşılaştırmalı tablolar yapılmasında zorlanılmıştır.

Öte yandan çalışmamıza 2021-2023 yılları arasında İstanbul Onkoloji Enstitüsü'nde ICI başlanan tüm hastaların dahil edilmiş olması belirli bir immünolojik ajanın anlamlı bir sayıdaki hasta grubunda gerçek yaşam verilerine dayalı olarak pulmoner toksisitesinin incelenmesi açısından değer taşımaktadır.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada immun kontrol noktası inhibitörleri kullanımı sonrası gelişebilecek pulmoner toksisite üzerine dikkat çekilmeye çalışılmıştır. Çeşitli türdeki kanserlerin tedavisine anlamlı katkı sağlayan ICI grubu ilaçların pulmoner toksisitelerinin daha iyi anlaşılması ve daha spesifik tanımlama yöntemlerinin geliştirilmesi açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

VII. KAYNAKLAR

- [1] D. M. Hausman, "What is cancer?" *Perspectives in biology and medicine*, vol. 62, no. 4, pp. 778–784, 2019.
- [2] Y. Tie *et al.*, "Safety and efficacy of nivolumab in the treatment of cancers: A meta-analysis of 27 prospective clinical trials," *International journal of cancer*, vol. 140, no. 4, pp. 948–958, 2017.
- [3] M. A. Postow, "Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects," *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, vol. 35, no. 1, pp. 76–83, 2015.
- [4] F. Martins *et al.*, "Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: Epidemiology, management and surveillance," *Nature reviews Clinical oncology*, vol. 16, no. 9, pp. 563–580, 2019.
- [5] A. Ribas *et al.*, "Tumor immunotherapy directed at pd-1," *N Engl J Med*, vol. 366, no. 26, pp. 2517–2519, 2012.
- [6] J. S. de Cos Escuín, "New immunotherapy and lung cancer," *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, vol. 53, no. 12, pp. 682–687, 2017.
- [7] M. B. Barnet, W. A. Cooper, M. J. Boyer, S. Kao, "Immunotherapy in non-small cell lung cancer: Shifting prognostic paradigms," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 7, no. 6, p. 151, 2018.
- [8] D. M. Pardoll, "The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy," *Nature reviews cancer*, vol. 12, no. 4, pp. 252–264, 2012.
- [9] L. S. Walker, D. M. Sansom, "The emerging role of ctla4 as a cell-extrinsic regulator of t cell responses," *Nature Reviews Immunology*, vol. 11, no. 12, pp. 852–863, 2011.
- [10] D. Pardoll, "Cancer and the immune system: Basic concepts and targets for intervention," in *Seminars in oncology*, Elsevier, vol. 42, 2015, pp. 523–538.
- [11] D. Schadendorf *et al.*, "Pooled analysis of long-term survival data from phase ii and phase iii trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma," *Journal of clinical oncology*, vol. 33, no. 17, p. 1889, 2015.
- [12] F. S. Hodi *et al.*, "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma," *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 8, pp. 711–723, 2010.
- [13] S. P. Patel, R. Kurzrock, "Pd-1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy," *Molecular cancer therapeutics*, vol. 14, no. 4, pp. 847–856, 2015.

- [14] R. Chen *et al.*, “Pembrolizumab in relapsed or refractory hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of keynote-087,” *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 134, no. 14, pp. 1144–1153, 2019.
- [15] J. Schachter *et al.*, “Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (keynote-006),” *The Lancet*, vol. 390, no. 10105, pp. 1853–1862, 2017.
- [16] J. M. Kirkwood, L. H. Butterfield, A. A. Tarhini, H. Zarour, P. Kalinski, S. Ferrone, “Immunotherapy of cancer in 2012,” *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 62, no. 5, pp. 309–335, 2012.
- [17] Y. Zhang, Z. Zhang, “The history and advances in cancer immunotherapy: Understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications,” *Cellular & molecular immunology*, vol. 17, no. 8, pp. 807–821, 2020.
- [18] G. Redelman-Sidi, M. S. Glickman, B. H. Bochner, “The mechanism of action of bcg therapy for bladder cancer—a current perspective,” *Nature reviews urology*, vol. 11, no. 3, pp. 153–162, 2014.
- [19] O. Boyman, J. Sprent, “The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system,” *Nature Reviews Immunology*, vol. 12, no. 3, pp. 180–190, 2012.
- [20] H. K. Güngör, B. N. Akay, “İlerlemiş melanomada kullanılan güncel tedavi yöntemleri,” *Turkish Journal of Dermatology/Turk Dermatoloji Dergisi*, vol. 10, no. 4, 2016.
- [21] M. B. I. YAZICIOĞLU, B. CEYLANER, S. TURNA, H. KAŞIKÇI, “Kanserde hedefe yönelik monoklonal antikor tedavisi,” *Haliç Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, vol. 1, no. 1, pp. 95–102, 2018.
- [22] V. L. Chiou, M. Burotto, “Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 33, no. 31, p. 3541, 2015.
- [23] J. D. Wolchok *et al.*, “Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria,” *Clinical cancer research*, vol. 15, no. 23, pp. 7412–7420, 2009.
- [24] H. Turna, “Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde immünolojik kontrol noktalarını hedefleyen tedaviler ve kliniğe yansımaları,” 2014.
- [25] M. Lekili, “Böbrek tümörlerinde immunoterapi,” *Üroonkoloji Bülteni*, vol. 2, pp. 13–19, 2004.

- [26] K. KAHVECİ, M. TÜRKOĞLU, “İmmün kontrol noktası inhibitörleri ctla-4 ve pd-1/pd-l1’in immünoterapideki yeri,” *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, vol. 10, no. 2, pp. 210–218, 2019.
- [27] L. Lisi, P. M. Lacal, M. Martire, P. Navarra, G. Graziani, “Clinical experience with ctla-4 blockade for cancer immunotherapy: From the monospecific monoclonal antibody ipilimumab to probodies and bispecific molecules targeting the tumor microenvironment,” *Pharmacological Research*, vol. 175, p. 105 997, 2022.
- [28] S. J. Keam, “Tremelimumab: First approval,” *Drugs*, vol. 83, no. 1, pp. 93–102, 2023.
- [29] P. C. Tumeh *et al.*, “Pd-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance,” *Nature*, vol. 515, no. 7528, pp. 568–571, 2014.
- [30] U. FDA, “Fda approves new, targeted treatment for bladder cancer,” *FDA News Release*. May, vol. 18, 2016.
- [31] M. A. Postow, M. K. Callahan, J. D. Wolchok, “Immune checkpoint blockade in cancer therapy,” *Journal of clinical oncology*, vol. 33, no. 17, p. 1974, 2015.
- [32] S. N. Waqar, D. Morgensztern, “Immunotherapy for non-small cell lung cancer: Are we on the cusp of a new era?” *Expert review of clinical immunology*, vol. 11, no. 8, pp. 871–873, 2015.
- [33] L. Ni, C. Dong, “New checkpoints in cancer immunotherapy,” *Immunological reviews*, vol. 276, no. 1, pp. 52–65, 2017.
- [34] M. Joshi, B. Whitelaw, M. Palomar, Y. Wu, P. Carroll, “Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: Clinical review,” *Clinical endocrinology*, vol. 85, no. 3, pp. 331–339, 2016.
- [35] C. Robert *et al.*, “Nivolumab in previously untreated melanoma without braf mutation,” *New England journal of medicine*, vol. 372, no. 4, pp. 320–330, 2015.
- [36] C. Robert *et al.*, “Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma,” *New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 26, pp. 2521–2532, 2015.
- [37] J. R. Brahmer *et al.*, “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: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 36, no. 17, p. 1714, 2018.

- [38] P. Zhou, X. Zhao, G. Wang, "Risk factors for immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in cancer patients: A systemic review and meta-analysis," *Respiration*, vol. 101, no. 11, pp. 1035–1050, 2022.
- [39] J. Naidoo *et al.*, "Toxicities of the anti-pd-1 and anti-pd-11 immune checkpoint antibodies," *Annals of Oncology*, vol. 26, no. 12, pp. 2375–2391, 2015.
- [40] S. Chuzi *et al.*, "Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis," *Cancer management and research*, pp. 207–213, 2017.
- [41] A. Balaji, F. Verde, K. Suresh, J. Naidoo, "Pneumonitis from anti-pd-1/pd-11 therapy.," *Oncology (08909091)*, vol. 31, no. 10, 2017.
- [42] B. Jayakrishnan, M. Al-Moundhri, I. Burney, Z. Al-Hashami, K. Al-Bimani, "Pulmonary toxicities of immune check point inhibitors in the management of cancer: Mini review," *Advances in Respiratory Medicine*, vol. 90, no. 3, pp. 219–229, 2022.
- [43] A. Ribas *et al.*, "Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (keynote-002): A randomised, controlled, phase 2 trial," *The lancet oncology*, vol. 16, no. 8, pp. 908–918, 2015.
- [44] J. S. Weber *et al.*, "Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-ctla-4 treatment (checkmate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial," *The lancet oncology*, vol. 16, no. 4, pp. 375–384, 2015.
- [45] D. L. Suzman, L. Pelosof, A. Rosenberg, M. I. Avigan, "Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents," *Liver International*, vol. 38, no. 6, pp. 976–987, 2018.
- [46] D. B. Johnson *et al.*, "Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade," *New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 18, pp. 1749–1755, 2016.
- [47] M. Sadaat, S. Jang, "Hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy: Brief review and case report," *Journal for immunotherapy of cancer*, vol. 6, pp. 1–5, 2018.
- [48] L. Vanoverbeke, B. Sprangers, "Management of checkpoint inhibitor-associated renal toxicities," *Expert Review of Quality of Life in Cancer Care*, vol. 2, no. 4, pp. 215–223, 2017.

- [49] I. Puzanov *et al.*, “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*, vol. 5, pp. 1–28, 2017.
- [50] M. Nishino, A. Giobbie-Hurder, H. Hatabu, N. H. Ramaiya, F. S. Hodi, “Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: A systematic review and meta-analysis,” *JAMA oncology*, vol. 2, no. 12, pp. 1607–1616, 2016.
- [51] M. Nishino, H. Hatabu, “Programmed death-1/programmed death ligand-1 inhibitor-related pneumonitis and radiographic patterns,” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 14, pp. 1628–1629, 2017.
- [52] M. Nishino *et al.*, “Pd-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: Radiographic patterns and clinical course,” *Clinical Cancer Research*, vol. 22, no. 24, pp. 6051–6060, 2016.
- [53] K. Suresh, J. Naidoo, C. T. Lin, S. Danoff, “Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: Benefits and pulmonary toxicities,” *Chest*, vol. 154, no. 6, pp. 1416–1423, 2018.
- [54] B. C. Bade, J. D. Possick, “Pulmonary complications of immunotherapy,” *Clinics in Chest Medicine*, vol. 41, no. 2, pp. 295–305, 2020.
- [55] R. Y. Tay, R. Califano, “Checkpoint inhibitor pneumonitis—real-world incidence and risk,” *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 13, no. 12, pp. 1812–1814, 2018.