



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜNOTERAPİ ALAN KANSER HASTALARINDA HEPATİT TOKSİSİTESİ

Dr. İSMET REBAR KADANDIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. KENDAL YALÇIN

DİYARBAKIR-2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜNOTERAPİ ALAN KANSER HASTALARINDA HEPATİT TOKSİSİTESİ

Dr. İSMET REBAR KADANDIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. KENDAL YALÇIN

DİYARBAKIR-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta sayın Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Fatma YILMAZ AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI, Uzm. Dr. Dilek GENEŞ, Uzm. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Uzm. Dr. Mehmet TURGUT, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Cihan URAL, Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN, Uzm. Dr. Sevgi BAĞCIER, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Dr. Oğur KARHAN, Uzm. Dr. Senar EBİNÇ , Uzm. Dr. Erkan BİLEN, Uzm. Dr. Hüsna SARAÇOĞLU, Uzm. Dr. Serdar İLERİ, Uzm. Dr. Eren EYNEL, Uzm. Dr. Ramazan YOLAÇAN, Uzm. Dr. Ali ÜZEL, Uzm. Dr. İdris ORUÇ, Uzm. Dr. Şengül BARAN YERLİKAYA, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vaktini ayıran sayın hocam Prof. Dr. Kendal YALÇIN'a teşekkürlerimi sunuyorum.

DR. İSMET REBAR KADANDIR

DİYARBAKIR/2022

ÖZET

Amaç: İmmünoterapi gittikçe kullanım alanı genişleyen bir tedavi seçeneği olarak daha sık tercih edilmektedir. Bu yeni tedavi seçeneği immün sistemin aktivasyonunun maligniteye karşı artırdığı için birtakım immün yan etki ve toksisiteler de görülmektedir. Bu çalışmamızda immün checkpoint inhibitörleri ile tedavi alan kanser hastalarında tedaviye bağlı gelişen hepatotoksisiteyi incelemeyi amaçladık.

Metot: Çalışmada Kasım 2021 tarihine kadar Dicle Üniversitesi Onkoloji Bilim Dal'ında immün checkpoint inhibitörleri ile tedavi almış 102 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bir aydan fazla süre tedavi almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, laboratuvar ve görüntülemeleri hastane kayıt sisteminden incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 102 hastanın 62'si (%60.8) erkek 40'ı (%39.2) kadındı. 89 (%87.3) hasta anti-PD-1 (nivolumab), 13(%12.7) hasta ise anti-CTLA (ipilimumab) alan hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 21'inde (%20.5) karaciğer metastazı olduğu saptandı. Hastaların medyan yaşı 55.5 (19-88) yıl olarak hesaplandı.

İmmünoterapi tedavisinin medyan süresi 9 (1-72 ay) idi. İzlemde 13 (%12.7) hastada immünoterapiye bağlı hepatotoksisite geliştiği gözlemlendi. Tedavinin başlangıcından hepatit gelişimine kadar geçen sürenin medyan değeri 31 gündü (16-101). 11 hasta hafif (grade 1), 2 hasta orta (grade 2) hepatit olarak değerlendirildi. Hepatit gelişen hastaların tamamı tedavi olmaksızın geriledi ve hepatit tablosu herhangi bir klinik soruna neden olmadı. Hepatotoksisite, ipilimumab (Anti-CTLA4) alan 13 hastanın 4'ünde (%30,8) gözlenirken, nivolumab (Anti-PD1) alan 89 hastanın 9'unda (%10.1) gelişti. İpilimumab alan hastalarda hepatotoksisite daha yüksek oranda gözlemlendi (p=0.037).

Sonuç: İmmün checkpoint inhibitörleri genel olarak yan etki profilleri konvansiyonel kemoterapiye kıyasla güvenlidir. Ancak immünoterapiye bağlı

hepatotoksisite sık görölmeŖe de bazı hastalarda ciddi bir sorun olabilmektedir. Hastaların tedavi takibinde özellikle tedavi başlangıcında sonra ilk 1-3. aylar arasında göröllebilmekte olup,hepatotoksisite gelişmesi ağıısından hastalar takip edilmelidir. Daha nadir olarak da hepatotoksisite tedavinin her aşamasında göröllebileceğı akılda tutulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELELER: İmmün checkpoint inhibitörleri, hepatotoksisite, immünoterapi ilişkili hepatotoksisite, immün mediated hepatitit



ABSTRACT

HEPATOTOXICITY OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN CANCER PATIENTS

Purpose: Immunotherapy is being preferred more and more as a treatment option that is increasingly used. Since this new treatment option increases the activation of the immune system against malignancy, some immune side effects and toxicities are also seen. In this study, we aimed to investigate treatment-induced hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors.

Methods: In the study, the data of 102 patients who had been treated with immunocheckpoint inhibitors in the Oncology Department of Dicle University until November 2021 were analyzed retrospectively. Patients who received treatment for more than one month were included in the study. Demographic characteristics, laboratory and imaging of the patients included in the study were analyzed from the hospital registry system.

Results: Of the 102 patients included in the study, 62 (60.8%) were male and 40 (39.2%) were female. 89 (87.3%) patients consisted of patients receiving anti-PD-1 (nivolumab) and 13 (12.7%) patients receiving anti-CTLA (ipilimumab). Liver metastases were detected in 21 (20,5%) of the patients included in the study. The median age of the patients was calculated as 55.5 (min-max value: 19-88) years.

The median duration of immunotherapy treatment was 9 months, and the min-max value was 1-72 months. During the follow-up, it was observed that 13 (12.7%) patients developed hepatotoxicity due to immunotherapy. The median value of the time from the start of treatment to the development of hepatitis was 31 days (min-max value: 16-101 days). 11 patients were evaluated as mild (grade 1) and 2 patients as moderate (grade 2) hepatitis. All of the patients who developed hepatitis regressed without treatment, and the onset of hepatitis did not cause any clinical problems. Hepatotoxicity was observed in 4 (30.8%) of 13 patients receiving ipilimumab (Anti-CTLA4), while it developed in 9 (10.1%) of 89 patients receiving nivolumab (Anti-

PD1). A higher rate of hepatotoxicity was observed in patients receiving ipilimumab($p=0.037$).

Conclusion: Immune checkpoint inhibitors are generally safe with side-effect profiles compared to conventional chemotherapy. However, although hepatotoxicity due to immunotherapy is not common, it can be a serious problem in some patients. In the treatment follow-up of the patients, especially in the first 1-3 days after the beginning of the treatment. It can be seen between months, and patients should be followed up for its development. It should be kept in mind that hepatotoxicity can be seen at every stage of treatment, even more rarely.

KEYWORD: immune checkpoint inhibitors, hepatotoxicity, immunotherapy-associated hepatotoxicity, immune-mediated hepatitis

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLOLAR	ix
ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tümör İmmünolojisi	2
2.2. Checkpoint İnhibitör İmmünoterapiler	4
2.3. İmmünoterapi İlişkili Toksisiteler	6
2.4. İmmünoterapi İlişkili Hepatotoksisite	6
2.4.1. İmmünmodulatorlere bağlı IMH insidansı	7
2.4.2. Hepatotoksisitenin şiddeti.....	7
2.4.3. Risk faktörleri ve patogenezis.....	8
2.4.4. Klinik özellikler	9
2.4.5. Tanı	9
2.4.6. Ayırıcı tanı	10
2.4.7. Histopatolojik bulgular	10
2.4.8. İmmünoterapi ilişkili IMH ve otoimmün hepatit.....	11
2.4.9. Tedavi	12
2.4.10. Tedavi yanıtı ve prognoz	13
3. MATERYAL VE METOT.....	15
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi	15
3.2. İstatiksel Analiz	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA.....	23

6. KAYNAKLAR.....	26
ÖZGEÇMİŞ.....	31



SİMGELER VE KISALTMALAR

NK	Natural killer
FDA	Food and Drug Administration
IFN	İnterferon
İL	İnterlökin
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
PD	Programmed cell death
PD-L	Programmed cell death ligand
ICI	Immune checkpoint inhibitors
IMH	Immune mediated hepatitis
ALT	Alanin transaminaz
AST	Aspartat transaminaz
ALP	Alkalen Fosfataz
GGT	Gama glutamil transferaz
INR	İnternational normalized ratio
ANA	Antinükleik Antikor
RUCAM	Roussel Uclaf Causality Assessment Method
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events

TABLÖLAR

Tablo1: IMH insidansı	7
Tablo 2: CTCAE gradeleme sistemi	8
Tablo 3: IMH ve Otoimmün hepatit.....	12
Tablo 4: Hastaların hepatit markerları ve sigara durumu.....	16
Tablo 5: Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri	17
Tablo 6: Hastaların malignite etyolojileri	18
Tablo 7: Hepatotoksisite Gelişen Hastaların Özellikleri.....	19
Tablo 8: Kategorik verilerin karşılaştırılması	20
Tablo 9: Nümerik verilerin karşılaştırılması	21

ŞEKİLLER

Şekil 1: CD8+ Lenfosit hücresine antijen sunulması (immün sinaps)	3
Şekil 2: CTLA-4'ün İmmün süpresör etkisi.....	5
Şekil 3: PD-1 ve PD-L1 bağlanması.....	6



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, vücuttaki bazı hücre gruplarının kontrolsüz çoğalması ve vücudun diğer kısımlarına yayılması olarak tanımlanabilir. Normal hücreler belli bir patern içinde çoğalır ve gerektiğinde ölür. Kanser hücreleri ise bu normal döngünün dışına çıkarak yakın dokulara invazyon ile uzak dokulara ise metastaz ile yayılırlar(1).

Kanser tedavisinde geleneksel tedavi yöntemleri olan cerrahi, radyasyon tedavisi, kemoterapi ve biyolojik tedavi seçenekleri ile üç hastadan birinde kür sağlanabilmektedir. Bu nedenle kanser tedavisi ile ilgili çalışmalar tıp dünyasında üzerine yoğun çalışmalar yapılan ve hızla gelişen bir alandır(2). Son yıllarda immün sistem ve kanser gelişimi üzerindeki yoğun çalışmalar sayesinde yeni geliştirilen immünoterapi ajanları kanser tedavisinde umut vaat eden seçeneklerdir. İmmünoterapi ajanları immün sistemin kontrol noktalarındaki inhibisyon basamaklarının bloke ederek immün hücrelerin tümör ile daha etkin savaşmasını sağlamaktadır(3). 2011 yılında ipilumumab malign melanom tedavisi için FDA (Food and Drug Administration) onayı aldıktan sonra nivolumab, pembrolizumab ve atezolizumab gibi ajanlar geliştirilmiştir. Başka yeni ajanlar ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir. İmmünoterapi temelli ajanlar bazı ileri evre malignitelere kullanılmakta olup birçok malignite için ise umut vaat eden çalışmalar devam etmektedir(3).

İmmünoterapi ajanları tedavide etkili olmasına ve birçok kanser çeşidi için umut vadetmesine rağmen bu ilaçlar ile ilgili immün aracılı yan etki ve toksisiteler görülebilmektedir. Bu toksisiteler dermatolojik, gastrointestinal, hepatik endokrin ve daha az da olsa diğer sistemler ile ilgili olabilir. Hastalarda gelişen hepatoksisite çoğunlukla asemptomatik olmakla beraber bazı hastalarda şiddetli seyretmekte nadiren hayatı tehdit eden boyutta olabilmektedir(4).

Bu çalışmamızda Dicle Üniversitesi Hastaneleri Onkoloji Bölümü'nde takip edilen ve immünoterapi (nivolumab, ipilumumab) tedavisi alan hastaların immünmodülatör tedaviye bağlı hepatotoksisite durumunu demografik özelliklerini ve risk faktörlerini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Onkoloji ve immünolojik tedavi arasındaki bağlantı, 19. Yüzyıl sonlarında William Coley'in ölü bir bakteriyi sarkom içine enjekte ettikten sonra tümörün küçüldüğünü gözlemlenmesi ile başlamıştır. Bu tarihten beri immünoloji ve kanser gelişimi alanında yapılan yoğun çalışmalar ile uzun bir yol kat edilmiştir. Bu çalışmaların sonucu olarak son yıllarda birçok immünoterapi ajanı kanser tedavisinde klinik kullanıma girmiştir(5).

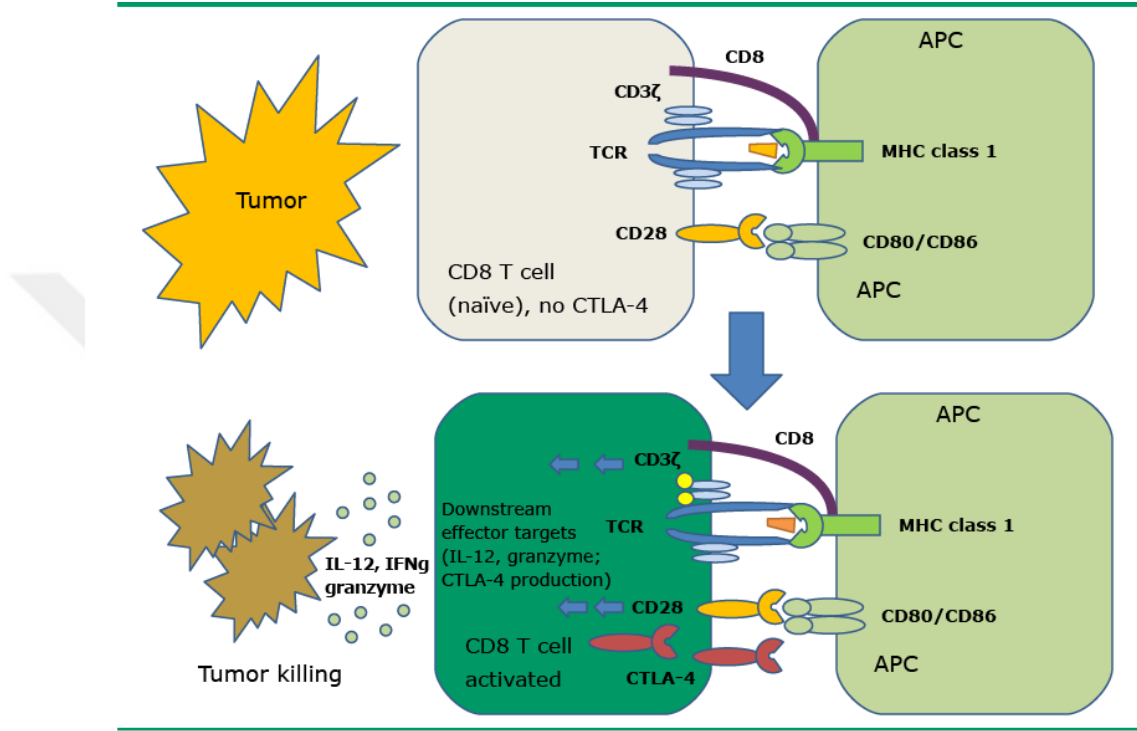
2.1. Tümör İmmünolojisi

Tümöre karşı etkili ve spesifik sitotoksik immün yanıt oluşabilmesi, doğal ve kazanılmış immün sistemin çeşitli hücrelerinin yanıtından oluşan kompleks bir mekanizma sayesinde olmaktadır(5).

CD8+ ve CD4+ T lenfositler geleneksel olarak sırasıyla sitotoksik ve helper T hücreleri olarak isimlendirilmektedir. CD8+ ve CD4+ lenfositler 'antijen sunulma' mekanizması sayesinde self ve non-self antijenler arasındaki farkın anlaşılmasını sağlamaktadır. NK (Natural killer) hücrelerinin sitotoksik aktivite göstermesi için MHC (major histocompatibility complex) aracılığı ile antijen sunulmasına gerek olmayıp, NK hücreleri MHC1 antijenini düşük seviyede taşıyan hücrelere saldırmaktadır(6).

Patojeni (bakteri, virüs, tümör hücresi vb.) tanıyan dendritik hücrelerin antijen sunması sayesinde T hücrelerin self ve non-self (yabancı) antijenleri birbirinden ayırt etmesi, immünoloji çalışmalarına en çok araştırma konusu olan fenomendir. CD8+ T hücrelerin sitotoksik aktivitesi, çok sayıda sitokin tarafından stimüle veya inhibe edilen reseptörler aracılığı ile düzenlenmektedir. Bu düzenleme mekanizması immün sinaps olarak tanımlanmakta olup şekil 1'de gösterilmiştir. İlk olarak naive CD8 T hücresi üzerinde bulunan TCR antijeni ve antijen sunan hücredeki MHC1 proteinine bağlanarak iki hücre arasında bağlantı kurulmuş olur. İkinci adım olarak antijen sunan hücre üzerindeki CD80/CD86 (B7) proteini ile CD8 lenfosit üzerinde bulunan CD28 bağlanması sonucu CD8 hücresi stimüle olarak IL-2, granzim, IFN-gamma

gibi hedef tümör hücrelerini öldürecek maddeler ve CTLA-4 proteinini üretir. CD8 lenfosit hücrelerinde oluşan CTLA-4 proteinini hücre yüzeyinde ekspere olarak CD80/8CD86 ile bağlanır, negatif feedback mekanizması olarak aktive olan immün yanıtı inhibe eder. Böylece oluşan immün yanıt kontrol altında tutulmuş olur(5).



Şekil 1: CD8+ Lenfosit hücrelerine antijen sunulması (immün sinaps)

Tümör hücrelerinin immün sistemden kaçması üç fazdan oluşan ve kanser immün düzenlenmesi denilen bir süreç sonucunda oluşur. Bu fazlar eliminasyon, denge (equilibrium) ve kaçış (escape) fazlarıdır(7).

- Eliminasyon fazında doğal ve kazanılmış immün sistemler birlikte çalışarak tümör hücrelerini klinik olarak görülebilir olmadan çok önce yok etmektedir. Bu fazda IFN alfa, IFN gamma ve IL-12 aracılığıyla T, B ve NK gibi immün sistem hücreleri görev almaktadır. Bu fazda genellikle tümör hücreleri yok edilir böylece vücut kanserden temizlenmiş olur(7).

- Nadiren eliminasyon fazında yok edilemeyen tümör hücreleri denge fazına geçerler. Denge fazında kazanılmış immün sistem, tümör hücrelerinin çoğalmasını engelleyerek hayat boyu tümör boyutunu kontrol altında tutabilir. Çeşitli nedenler ile

tümör hücreleri immün sistemden kaçıp denge fazında yok edilemez ise kaçış fazına geçerler(7).

- Kaçış fazı, tümör hücrelerinin immün sistemden çeşitli mekanizmalar ile kaçması ve klinik olarak tümörün oluşmasını tanımlar(7).

Tümör hücrelerinin immün sistemden kaçma mekanizmaları dört şekilde gruplandırılabilir.

Tümör hücresi yüzeyinde bulunan antijenleri kaybederek veya değiştirerek immün hücrelerin tanınmasını engelleyebilir(8).

Tümör hücresi sitokinleri (IL-6, IL-10 ve TGF-beta) manipüle ederek immüntolerans bir mikro çevre yaratabilirler. Bu sitokinler Treg hücresi gibi, T hücre inhibisyonu yapan hücrelerin olaya müdahil olmasını sağlar. Böylece T hücre inhibisyonu sayesinde tümör hücreleri çoğalır(9).

Tümör hücreleri PD-L1 (programmed cell death ligand 1) gibi immün checkpoint moleküllerini yüzeyinde bulundurarak T hücreleri inhibe edebilir. Böylece tümöre karşı oluşacak immün yanıt sınırlandırılmış olur(10).

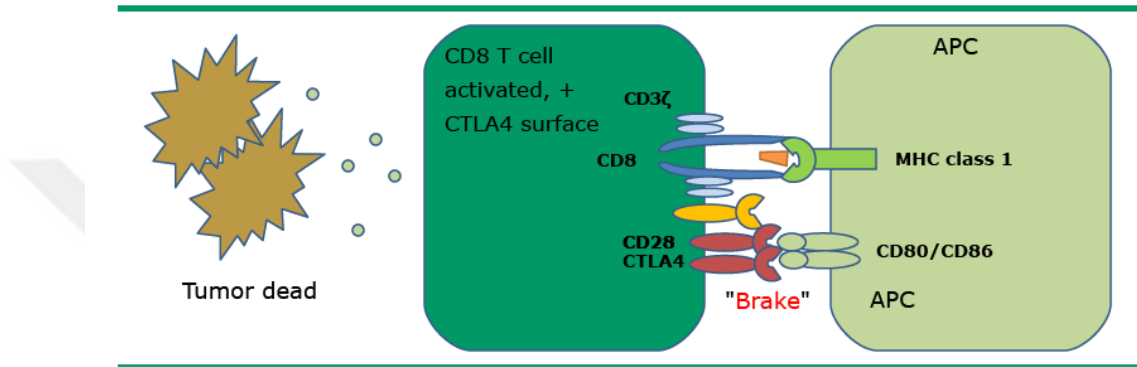
Daha önce tümör hücrelerinin kontrolsüz aşırı çoğalmasını sağladığı düşünülen birçok onkogenik sinyal yolağının aslında tümörün immün sistemden kaçmasını sağlayan yollar olduğu anlaşılmıştır. GİST tümörlerinde aşırı eksprese olan KİT yolağı tümör bölgesine Treg infiltrasyonu sağlayarak immüniteden kaçmayı sağlar(11).

Bu immün sistemden kaçış mekanizmalarının anlaşılması birçok kanser çeşidinde kullanılan immün temelli tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır.

2.2. Checkpoint İnhibitör İmmünoterapiler

CTLA-4 proteini 1987 yılında keşfedildi ve 1990'ların ortalarında T hücre aktivitesini inhibe ettiği anlaşıldı(12). Antijen sunan hücrede bulunan B7 (CD80 ve CD86) proteininin T hücresinde bulunan CD28 proteini ile bağlanması sonucu sitotoksik T hücresi tümör hücresine saldırmak üzere aktive olur. Sonrasında bu aktivasyona bir negatif feedback yanıtı olarak T hücresinde *CTLA-4* proteini eksprese olur. *CTLA-4* proteini B7'ye bağlanmak için CD28 ile yarışır. *CTLA-4* ve

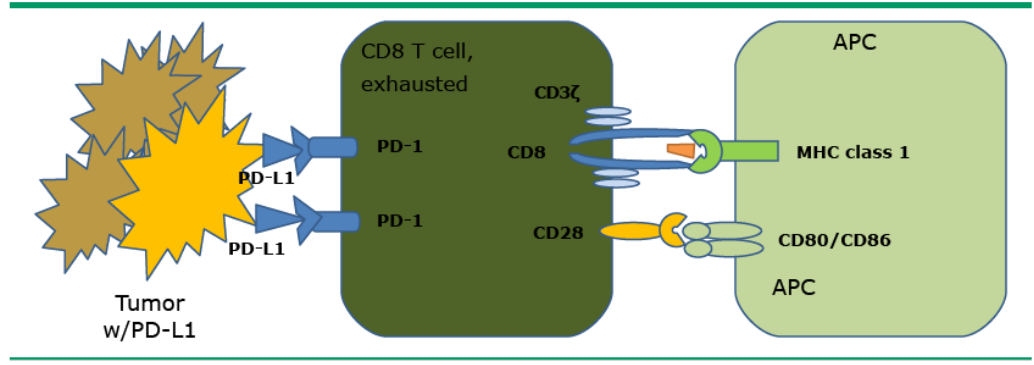
antijen sunan hücrelerde bulunan B7'ye bağlandığında T hücrelerine antijen sunulması inhibe edilmiş olur. Böylece oluşan immün yanıt fren (brake) mekanizması ile kontrol altında tutulmuş olur(13). Bu mekanizma şekil 2'de gösterilmiştir. CTLA antagonisti ilaçlar bu fren mekanizmasını inhibe ederek T hücrelerinin daha fazla aktive kalarak tümör hücreleri ile daha etkili savaşmasını sağlamaktadır.



Şekil 2: CTLA-4'ün İmmün süpresör etkisi

CTLA-4 antagonisti olan ipilimumab metastatik malign melanom tedavisinde sağkalımı uzattığı gösterilmesinden sonra ilk immün checkpoint inhibitörü olarak 2011 yılında onay almıştır. Daha sonra başka kanserlerde de kullanılmaya başlanmıştır(14).

PD-1(programmed cell death-1 proteini T, B ve NK hücrelerinde bulunan bir transmembran proteinidir. PDL-1 ve PDL-2 (programmed death-ligand) ise (B7-H1 ve B7-H2 olarak da isimlendirilmektedir) birçok tümör ve hematopoetik hücrede bulunan proteinlerdir. PDL-2 daha çok hematopoetik hücrelerde bulunmakta. İmmün hücrelerde bulunan PD-1, tümör hücrelerinde bulunan PDL-1/PDL-2 ile bağlanınca tümör hücresinin apoptozisi inhibe edilir ve T hücre yanıtı baskılanır. Şekil 3 'te bu mekanizma gösterilmiştir(15). PD-1 ve PDL-1 antagonistleri, PD-1 ve PDL-1 etkileşimi nedeniyle tümör hücresine karşı oluşan immünsüpresif mekanizmayı inhibe ederler. Böylece immün hücreler artmış bir aktivite ile tümöre karşı savaşır(15).



Şekil 3: PD-1 ve PD-L1 bağlanması

PD-1 antagonisti olan nivolumab, pembrolizumab ve dostarlimab, PDL-1 antagonisti olan atezolizumab, avelumab ve durvalumab birçok kanserin tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı tedavi modalitelerinde CTLA-4 ve PD1/PDL-1 antagonistleri kombinasyon tedavileri olarak uygulanmaktadır. Birçok malignite için de klinik çalışmalar devam etmektedir(5).

2.3. İmmünoterapi İlişkili Toksisiteler

İmmünmodülatör ajanlar immün sistemin tümöre karşı daha etkin bir immün yanıt oluşturmalarını sağlaması ile birçok malignite için umut vaat eden tedavi seçenekleridir. Klinik olarak etkili olmalarına rağmen immünoterapi ajanları bazı genel yan etkilerinin haricinde kendilerine spesifik diyebileceğimiz immün-aracılı toksisitelere neden olabilmektedirler. İmmünoterapi ile immün sistemin aktivitesinin artırılması immün bozuklukları taklit eden inflamatuvar yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkilere immün ilişkili yan etkiler veya immün ilişkili toksisite de denilmektedir(16). Bu yan etkiler dermatolojik, gastrointestinal, hepatik, endokrin ve daha az sıklıkta inflamatuvar hastalıklar ile ilgili olabilir(4,17).

2.4. İmmünoterapi İlişkili Hepatotoksisite

İmmün checkpoint inhibitörlerine (ICI) bağlı gelişen hepatotoksisite, immün mediated (aracılı) hepatit (IMH) veya hepatik immün aracılı yan etki veya immün checkpoint (ICI) inhibitörlerine bağlı hepatotoksisite gibi farklı isimler ile anılmaktadır(18). Biz burada IMH (immün-mediated hepatitis) terimini kullanacağız.

Güncel literatürde IMH, indirek etki ile gelişen yeni tip bir ilaç ilişkili hepatit (DILI veya drug-induced liver injury) olarak değerlendirilmektedir. IMH artmış immün yanıtla bağlı gelişmekte iken geleneksel ilaca bağlı hepatit ise ya direk toksik etki (asetaminofen, aspirin, metotreksat) ile ya da idiyosenkrotik etki (amoksisiklin-klavunat, nitrofurantoin) ile gelişmektedir(19).

2.4.1. İmmünmodulatörlere bağlı IMH insidansı

IMH insidansı kullanılan immünoterapi çeşidine, dozuna ve tek ajan mı yoksa kombine tedavi olarak mı uygulanmasına bağlı olarak %0,7-16 arasında değişkenlik göstermektedir. Eldeki veriler prospektif klinik çalışmalar ve gözlemsel çalışmalardan edinilmiştir. Kullanılan tedavi modalitesine göre IMH insidansı tablo 1’de gösterilmiştir(20).

Tablo1: IMH insidansı

Tedavi modalitesi	İnsidans
PD-1	%0,7-2.1
PD-L1 ve standart doz CTLA-4	%0,9-12
CTLA-4/PD1 kombinasyonu	%13
Yüksek doz CTLA-4	%16

2.4.2. Hepatotoksisitenin şiddeti

National Cancer Institute hepatotoksisitenin şiddetini CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) kriterlerine göre sınıflandırmaktadır(21). Kanser çalışmalarında kullanılan bu yan etki grade sisteminde ALT, AST, ALP, GGT ve total bilirubin kullanılmaktadır. Bu değerlerin normal üst sınırı kaç katına yükseldiğine göre hepatotoksisite derecelendirilmektedir. Grade 1 hafif, grade 2 orta, grade 3 şiddetli, grade 4 hayatı tehdit edici olarak değerlendirilmektedir(21). Bu gradeleme sistemi sadece laboratuvar değerlerini kullandığı için hastanın klinik durumunu çok iyi yansıttığı söylenemez. Örneğin ALT normal üst sınırın beş katından yüksek olup sarılık, INR yüksekliği ve semptom olmadığı bir durumda

klirik olarak şiddetli hepatotoksisite olmadığı halde CTCAE gradelemesine göre şiddetli değerlendirilebilir(20).

Tablo 2: CTCAE gradeleme sistemi

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ALT	1-3 kat	3-5 kat	5-20 kat	>20 kat
AST	1-3 kat	3-5 kat	5-20 kat	>20 kat
ALP	1-2,5 kat	2,5-5 kat	5-20 kat	>20 kat
GGT	1-2,5 kat	2,5-5 kat	5-20 kat	>20 kat
Total bilirubin	1-1,5 kat	1,5-3 kat	3-10 kat	>100 kat

Not: Normal st sınırın kaç katı olduğuna göre değerlendirilmekte

2.4.3. Risk faktörleri ve patogenezis

IMH patofizyolojisi net olmamakla beraber en sık kabul gören teori immünoterapiye bağlı artan otoimmünitenin T hücre aktivasyonu ile karaciğerde toksik etki yapmasıdır. Bazı hastalarda hepatotoksisite gelişirken bazı hastalarda ise neden gelişmediği bilinmemektedir. Genetik faktörlerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Sıçanlarda immnmodlatrler karaciğerde T hücre aktivasyonu ve infiltrasyonunu artırarak hepatosit ölümüne yol açmaktadır(22).

Yapılan çalışmalarda bazı hasta gruplarında IMH insidansının arttığı gözlemlenmiştir. Birinci olarak daha önce otoimmün hastalığa sahip hastalarda ipilumumaba bağlı immün aracılı yan etki görülme ihtimali daha yüksek gözlenmiş(23). İkinci olarak, daha önce bir immünoterapi ajanı ile immün aracılı toksisite gelişen hastalar başka bir immünoterapi ajanına ile de toksisite geliştirme ihtimali normal popülasyondan daha yüksektir(24). nc olarak IMH doz ilişkili olabilir. İpilumumab için düşük doz alanlarda IMH gelişme insidansı %4,5 iken yüksek doz alanlarda %16’dır(20). Son olarak da kombine tedavide IMH riski yükselmektedir(20).

2.4.4. Klinik özellikler

Klinik olarak genellikle asemptomatik olup rutin tetkiklerde hepatosellüler ve kolestatik komponenti olan miks bir patern olarak tespit edilmekte. Başlangıçta miks patern olarak başlayıp hasar pik yaptığında genellikle hepatosellüler hasar baskın olmakta(25). Ateş klinik prezantasyona eşlik edebilir. Nadiren hasta kliniği akut hepatik yetmezlik ile başlayabilir(26). Hastalık başlangıcı genellikle tedavinin başlanmasından 4-12 hafta sonra veya 1-3 doz immünoterapiden sonra meydana gelmektedir(20).

Klinik prezantasyon CTLA-4 ve PD-1/PDL-1 inhibitörü kullanan hastalarda farklılık gösterebilir. CTLA-4 inhibitörü kullanan hastalarda hastalığın kliniği sıklıkla daha şiddetli seyreder. Anti-CTLA-4 tedavilere bağlı olarak 3 hafta, anti-PD1/PD-L1 tedavilere bağlı ise 14 hafta sonra hepatotoksisite başlamaktadır. Anti-CTLA-4 tedavilerde ateş daha sık görülmekte(25).

Pnömoni, hipofizit, tiroidit, bronşit ve pankreatit gibi non-hepatik immün aracılı yan etkiler IMH görülen hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir(27). Non-hepatik yan etkiler hepatotoksisiteden önce olabilir(25).

Antinükleer antikor (ANA) pozitifliği düşük titrede ($\leq 1:80$) de olsa hastaların yarısında pozitif çıkabilmektedir(25). IMH'a bağlı radyolojik olarak spesifik bir bulgu olmasa bile karaciğer metastazı ve vasküler olaylar gibi patolojileri dışlamak için görüntüleme yapılması gerekir. Hafif ve orta IMH'de genellikle görüntüleme normal iken daha şiddetli tutulumlarda periportal lenfadenopati, periportal ödem ve hepatomegali görülebilir(28).

2.4.5. Tanı

IMH bir klinik dışlama tanısıdır. Vakaların çoğu asemptomatik olduğu için sıklıkla immünoterapi tedavisi öncesi yapılan rutin tetkiklerde belirlenmektedir. Tanı koymadan önce dikkatli ve ayrıntılı tıbbi öykü alınması ve hasta diğer ayırıcı tanılar açısından değerlendirilmelidir(20).

Hepatotoksisitenin nedenini IMH'a bağlamak kolay olmayabilir. Diğer karaciğer hastalıklarının da dikkate alındığı sistemik bir yaklaşım gerekir. RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) gibi nedensellik değerlendirme metotları

kullanışlı olabilir. RUCAM ilaca bağlı hepatit ihtimalini değerlendirmede kullanılan bir skorum sistemidir(29).

Hepatotoksitenin immünoterapiye bağlı olma ihtimalini değerlendirirken göz önüne alınması gereken bazı özellikler vardır. İlk olarak, karaciğer hasarı immünoterapi başlangıcından 4-12 hafta veya 1-3 doz uygulanmasından sonra olmalıdır(19). İkinci olarak, immünoterapi kesildikten sonra karaciğer testlerinin normale gelme süresi 8-104 gün arasında olmalıdır. Üçüncü olarak, IMH tanısı koyulmadan önce diğer ayırıcı tanılar dışlanmalıdır. Dördüncü olarak, immünoterapinin devamı halinde hepatotoksiste tekrarlayabilir(20).

2.4.6. Ayırıcı tanı

RUCAM skalası ile hepatotoksisteye neden olabilecek alternatif nedenler sistematik olarak değerlendirilebilir. Bu alternatif tanılar şunlardır: viral hepatitler (hepatit A, B, C ve E), diğer viral enfeksiyonlar (sitomegalovirus, Epstein-Barr virüsü, Herpes Simplex virüsü ve Varicella Zoster virüsü), alkol ilişkili karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, tromboz, karaciğer metastazı, iskemik hepatit, sepsis ve otoimmün hepatit(29).

İmmünomodülatör ajanlar çoğunlukla ileri evre malignitelerde kullanıldığı için karaciğer metastazının hepatotoksitenin de etiyolojisi olabileceği dikkatle değerlendirilmelidir(20). 491 pembrolizumab tedavisi alan ile yapılan bir kohort çalışmasında karaciğer hasarı insidansı %14,3 olarak bulunmuş. Fakat hepatotoksiste saptanan hastaların yaklaşık yarısında karaciğer metastazı da olduğu için, meydana gelen hepatotoksitenin IMH'dan ziyade karaciğer metastazına bağlı olabilir(30).

Non-hepatik nedenler ayrıca değerlendirilmelidir. AST, ALT'ye göre orantısız yüksek olursa veya ALP ve bilirubin yüksekliği yoksa miyokardit veya miyozit de ayırıcı tanılar arasında ele alınmalıdır. Çünkü bu hastalıklar da immünoterapiye bağlı immün ilişkili yan etki olarak görülebilirler(31).

2.4.7. Histopatolojik bulgular

IMH'nin histopatolojik bulguları hakkında sınırlı bilgi olup bilinen patognomik bulguları yoktur. Bilinen iki ana tutulum şekli mevcuttur. Birincisi lobüler

infiltrasyonu ve asidofil cisimlerin görüldüğü akut hepatit, ikincisi sentrilobüler nekroz(20).

IMH'a bağlı histopatolojik bulgular CTLA-4 ve PD-1/PD-L1 inhibitörleri için farklılık gösterebilir. IMH gelişen 16 hasta ile yapılan bir çalışmada, CTLA-4 inhibitörü alan 8 hastanın 5'inde fibrin birikimi eşlik eden granülamatöz hepatit saptanmış(25). Başka bir çalışmada ise CTLA-4 inhibitörü ipilumumaba bağlı IMH görülen 5 hastanın 1'inde granülamatöz hepatit görülmüş(32). Önceki çalışmalarda ipilumumaba bağlı nekroz eşlik eden lobüler hepatit geliştiği bildirilmiş(25). Başka bir çalışmada ise IMH tanısı alan 13 hasta içerisinde granülamatöz hepatit görülmemiş(20). CTLA-4 inhibitörüne bağlı hepatotoksisite gelişen hastalarda yapılan immün boyamalarda esas olarak CD8 lenfosit infiltrasyonu gözlenmiş(25).

Anti-PD-1/PD-L1 ajanlara bağlı IMH'de de histolojik bulgular heterojen olup spesifik bir patern yoktur. Karaciğer biyopsi sonuçları lobüler hepatit, periportal aktivite ve sentrilobüler nekroz şeklindedir. Fibrin birikimi gözlenmeyen mikrogranülamatöz lezyonlar da bildirilmiştir(27,33). PD-1/PD-L1 inhibitörlerine bağlı hepatotoksisite vakalarında yapılan immün boyamalarda CD8 ve CD4 T lenfosit infiltrasyonu eşit olarak saptanmış(25).

2.4.8. İmmünoterapi ilişkili IMH ve otoimmün hepatit

IMH ve otoimmün hepatit arasında klinik ve patolojik birçok farklılık mevcut. IMH'de kadın baskınlığı yok, hastaların sadece yarısında ANA pozitifliği var. Histolojik olarak incelendiğinde IMH'de plazma hücre infiltrasyonu çok az veya hiç yoktur ve CD20, CD4 hücre infiltrasyonu daha azdır. IMH genelde immünoterapiye ara verildiğinde veya kısa süreli steroid tedavisi ile çözülmektedir. IMH ve otoimmün arasındaki farklılıklar tablo 3'te gösterilmiştir(25,33).

Tablo 3: IMH ve Otoimmün hepatit

	Otoimmün Hepatit	İmmünoterapi-IMH
Kadın baskınlığı	+	-
ANA	+	%50 + (düşük titre <1:80)
ASMA	Bazen +	Nadiren +
Lobüler inflamasyon	+	+
Plazmosit	+	-
CD20+ ve CD4+	+	-
İCİ sonrası rekürrens	+	-

2.4.9. Tedavi

IMH karaciğere karşı artmış immün aktiviteden kaynaklandığı için immünoterapiyi durdurmak ve gerektiğinde immünsüpresif tedavi başlamak tedavinin esaslarıdır. Onkolog, hepatolog, iç hastalıkları ve acil hekimlerini kapsayan multidisipliner yaklaşım önemlidir. IMH tedavisine rehber edecek bilgiler kısıtlı olduğu için mevcut tedavi yaklaşımı, uzman görüşü dayalı uzlaşılı şeklindedir(34-36).

İmmünoterapi sınırlı tedavi seçeneklerinin olduğu ileri evre malignite hastaların tedavisinde kullanıldığı için tedavinin geçici veya kesin kesilmesi klinik açıdan bir ikilem içermektedir. Kılavuzlar grade2 IMH’de geçici, grade 3-4 hepatotoksisite durumunda ise immünoterapinin tamamen kesilmesini önermektedir(34,36). Fakat daha yeni çalışmalarda grade 3-4 hepatotoksisite sonrası, immünoterapi devam edilmiş ve IMH gelişmediği bildirilmiş(25,37). Güncell yaklaşım grade 2 IMH olduğunda, grade 1’e gerileyene kadar immünoterapiye ara vermektir. Grade 3-4 için ise hepatotoksisite grade 2’ye gerileyince tedavi devamı açısından değerlendirilme yapılmalıdır. Kullanılan ajan anti CTLA-4 ise, PD-1/PD-L1 inhibitörü ile değiştirilebilir(20).

Kılavuzlar grade 2 IMH için 0.5-1 mg/kg/gün oral prednizolon ve grade 3-4 IMH için ise 1-2 mg/kg/gün intravenöz (iv) metilprednizon tedavisi öneriliyor(34,36). Fakat yapılan sistemik derlemede grade 3-4 IMH olan hastaların yarısının steroid

almadan iyileştiğini göstermektedir(20,25,37). Bu çalışmalar az hasta ile yapılmasına rağmen immünoterapi alan hastalarda steroid tedavisi, ciddi enfeksiyonların riskini 7.7 kat artırdığı için steroid kullanımı dikkatli yapılmalıdır(38). Daha güncel bir yaklaşıma göre ise grade 2 IMH steroid kullanılmamalıdır. Grade 3 için ise immünoterapiye rağmen hepatotoksisite düzelmezse hastaya 0,5 mg/kg/gün oral prednizolon verilmelidir. Grade 4 için 1-2 mg/kg/gün iv metilprednizon başlanmalıdır(20). Steroid tedavi olarak budesonid öneren çalışmalar da mevcuttur(39).

Steroidlerin immünmodülatör tedavinin etkinliğini azaltıp azaltmadığı konusu net değildir. Teorik olarak immünsüpresif tedavinin anti-tümör aktiviteyi olumsuz etkileyebilir. Fakat yapılan retrospektif bir çalışmada immünsüpresif tedavinin genel sağkalım ve immünoterapiye yanıtı azalttığı ile ilgili ilişki kurulamamış(40).

Kortikosteroidler IMH tedavisinde ilk tedavi olarak en sık kullanılan ilaçlardır. Fakat steroid dirençli vakalarda diğer immünsüpresif tedaviler başarılı olarak kullanılabilir. Mikofenilat mofetil, azatiyoprin, siklosporin, takrolimus, infliksimab, ursedeoksikolik asit, antitimosit globülin (ATG), tosiluzumab ve plazma değişimi gibi tedaviler vaka veya vaka serisi şeklinde bildirilmiş tedavilerdir(20). Histolojik olarak CD8 T lenfosit infiltrasyonu düşünüldüğünde T hücre üzerinden etki eden siklosporin, takrolimus ve ATG öncelikli seçenekler olmalıdır. Bazı kılavuzlarda infliksimab ilişkili hepatotoksisite konusunda uyarsa da bu tarz bir vaka bildirilmemiştir. Aksine infliksimab, steroid dirençli immünoterapi ilişkili kolit tedavisinde önerilmektedir(20). Teorik olarak kolestatik hasarda ursedeoksikolik asit, fulminant vakalarda da asetilsisteinin tedavide rolü olabilir(20).

2.4.10. Tedavi yanıtı ve prognoz

Hastaların çoğu spontan veya immünsüpresif tedavi ile düzelir. İyileşme süresi genellikle 5-9 hafta arasında gözlemlenmiştir(37). İpilimumab, nivolumab ve pembrolizumab ilaçların yarı ömürlerinin sırasıyla 15, 27 ve 26 gün olduğu göz önüne alınarak hastalığın düzelmesi için yeterli vakit beklenmesi önemlidir(20). IMH'a bağlı ölümler bildirilmiştir. Geniş bir meta analizde IMH ilişkili 115 ölüm vakası bildirilmiştir(26).



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi

Çalışmada Kasım 2021 tarihine kadar Dicle Üniversitesi Onkoloji Bilim Dal'ında immün checkpoint inhibitörleri ile tedavi almış 102 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bir aydan fazla süre tedavi almış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik bilgileri başvuru anında alınan kayıtlardan elde edildi. Hepatotoksisite gelişen hastaların laboratuvar değerleri hepatotoksisite gelişen dönemdeki en yüksek değerleri alındı. Hepatotoksisite gelişmeyen hastaların ise tedavi başlangıcından sonraki 2. Aydaki veriler alındı. İki aydan az tedavi alan hastaların ise 1. Aydaki verileri alındı. Hastaların görüntülemeleri ve patolojileri hastane kayıt sisteminden elde edildi. Biyokimyasal analizler Beckman AU5800 , Hemogram testleri Sysmex XN-1000, hepatit serolojisi Roche Diagnostics GmbH/cobas 6000 ile çalışıldı.

3.2. İstatiksel Analiz

Veri analizi SPSS 26 (Statistical Package Social Science) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler yüzde olarak, nümerik veriler medyan ve olarak verildi. Kategorik veriler Ki-kare ve sürekli veriler ise normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testleri ile değerlendirildi. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 102 hastanın 62'si (%60.8) erkek 40'ı (%39.2) kadındı. 89 (%87.3) hasta anti-PD-1 (nivolumab), 13(%12.7) hasta ise anti-CTLA (ipilimumab) alan hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 21'inde (%20.5) karaciğer metastazı olduğu saptandı. Hastaların medyan yaşı 55.5 (19-88) yıl olarak hesaplandı.

Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri ve kaç hastanın verilerine ulaşıldığı (n) tablo 4, tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların hepatit markerları ve sigara durumu

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde
HBsAg	4/87	%4.6
Anti-HBs	50/86	%58.1
Anti-HBc IgG	27/46	%58.7
Anti-HCV	0/87	%0
Sigara İçen	50/79	%63

Tablo 5: Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

	Medyan (n)	Minimum-maksimum
Yaş (yıl)	55.5 (102)	19-88
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	26.3 (102)	18.4-45.5
ALT (U/L)	17.5 (102)	2-260
AST (U/L)	20 (102)	10-240
ALP (U/L)	88.5 (102)	28-840
GGT (U/L)	39 (102)	7-900
Albumin (g/dL)	3.6 (102)	1.9-5
Globulin (g/dL)	3.1 (102)	1.8-5
Total bilirubin (mg/dL)	0.5 (102)	0.2-17
Kreatin (mg/dL)	0.7 (102)	0.3-3.5
PTZ (INR)	1 (65)	0.8-2.8
Glukoz (mg/dL)	106.5 (102)	50-360
LDL Kolesterol (mg/dL)	109 (88)	27-195
Trigliserid (mg/dL)	142 (88)	50-580
Lökosit (µL)	7.7 (102)	0.3-18.5
Hemoglobin (g/dL)	12.4 (101)	7.1-16
Eozinofil Sayısı (µL)	0.11 (101)	0-1.24
Trombosit Sayısı (µL)	255 (101)	24-727
Ferritin (ng/ml)	130 (5)	56-1471
Alfa-fetoprotein (IU/ml)	1.64 (24)	1-10
C-Reaktif Protein (g/dL)	1.6 (101)	0-26

Hastaların malignite tanısından itibaren takip süresi medyan değeri 31 ay (0,6-247.2 ay) idi. Takipleri esnasında 67 hasta (%67.8) ölmüştür. Çalışmaya alınan hastaların malignite etyolojileri tablo 6’te özetlenmiştir.

Tablo 6: Hastaların malignite etyolojileri

Patolojik Tanı	Hasta Sayısı (n)	Hasta Yüzdesi (%)
Malign melanom	49	%48
Renal Hücreli Karsinom	23	%22.5
Akciğer Kanseri	9	%8.8
Mezotelyoma	8	%7.8
Lenfoma	6	%5.9
Gastrik Adenokarsinom	2	%2
Diğer	5	%4.9
Toplam	102	%100

Hastaların immünoterapi tedavisi alma süresi medyan değeri 9 ay (1-72) aydı. Takipleri esnasında 13 (%12.7) hastada immünoterapiye bağlı hepatotoksisite geliştiği gözlemlendi. Hepatotoksisite gelişen hastaların 7’si malign melanom, 3’ü renal hücreli karsinom, 1’i akciğer kanseri, 1’i mezotelyoma ve 1’i skuamoz hücreli karsinom hastası olarak bulundu. Tedavi başlangıcından hepatit gelişinceye kadar geçen sürenin medyan değeri 31 gün (16-101) idi. 11 hasta hafif (grade 1), 2 hasta orta şiddette (grade 2) hepatit olarak değerlendirildi. Hepatit gelişen hastaların tümü tedavisiz gerilemiş olup hepatit tablosu klinik olarak problem yaratmamıştır.

Tablo 7: Hepatotoksisite Gelişen Hastaların Özellikleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Tanı	ALT	AST	Total Bilurubin	INR	Toksisite Grade
1	62	Kadın	SCC	80	83	0.2	1.2	1
2	52	Kadın	RCC	52	43	0.6	1.2	1
3	65	Erkek	RCC	260	154	0.4	1.1	2
4	35	Erkek	MM	85	90	0.6	0.9	2
5	55	Kadın	MM	55	122	1.8	1.2	1
6	41	Kadın	MM	55	62	0.6	1.1	1
7	45	Erkek	RCC	152	70	0.5	1	1
8	62	Erkek	Akc CA	55	136	0.3	1.1	1
9	46	Erkek	mezotelyoma	75	80	0.1	0.9	1
10	64	Erkek	MM	125	138	0.6	1.4	1
11	39	Erkek	MM	88	47	0.5	1.1	1
12	36	Erkek	MM	60	96	1	1	1
13	49	Erkek	MM	176	176	0.7	1.1	1

SCC: skuamoz cell carsinom, RCC: renal cell carsinom, MM: malign melanom, Akc CA: akciğer kanseri

İpilimumab (Anti-CTLA4) alan 13 hastanın 4'ünde (%30.8) hepatotoksisite geliştiği gözlenirken, nivolumab (Anti-PD1) alan 89 hastanın 9'unda (%10.1) gelişmiştir. Anti-CTLA-4 alan hastalarda, Anti-PD-1 alan hastalarda daha yüksek oranda hepatotoksisite gelişmesi istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0.037$).

Hepatotoksisite gelişen 13 hastanın hepatit klinik tablosunun iyileşme süresinin medyan değeri 1.5 ay (0.7-4) ay idi. Hepatotoksisite gelişen hastaların 9'u erkek, 4'ü kadın olarak saptandı. Cinsiyet ile hepatotoksisite gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.5$).

Hepatotoksisite gelişen hastaların medyan yaş değeri 49 yıl (35-65) gelişmeyen hastaların medyan yaş değeri 57 yıl (19-88) olarak saptandı. Yaş ile hepatotoksisite

gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.063$). Hepatotoksisite gelişen 9 hastanın HBsAg sonucu mevcuttu. 9 hastanın da HBsAg sonucu negatif olarak bulundu.

Hepatotoksisite gelişen hastaların albümin medyan değeri 2.8 g/dL (2-4,2), hepatit gelişmeyen hastaların albümin medyan değeri 3.6 g/dL (1,9-5) olarak saptandı. Hepatit gelişmesi ile albümin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.036$).

Hepatotoksisite gelişen hastaların hemoglobin medyan değeri 11.4 g/dL (8-15), hepatit gelişmeyen hastaların hemoglobin medyan değeri 12.5 g/dL (7,1-16) olarak saptandı. Hepatit gelişmesi ve hemoglobin değeri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.03$).

Tüm hastalar içerisinde Hepatit D pozitif hasta yoktu. Ayrıca anti-HCV pozitif hasta da saptanmadı. Hastaların takipleri süresince karaciğer sirozu gelişen hasta bulunmadı. Hepatit gelişmeyen grupta olan 3 hasta antiviral tedavi olarak entekavir kullanmakta idi. Bu hastaların takibinde HBsAg kaybı gözlenmedi.

Hepatotoksisite gelişen ($n=13$) ve gelişmeyen ($n=89$) hastaların kategorik değerlerinin karşılaştırılması ve istatistiksel anlamlılık değerleri tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Kategorik verilerin karşılaştırılması

	Hepatit Gelişen (n=13)	Hepatit Gelişmeyen	P değeri
Erkek/Kadın	9/4	53/36	0.5
Sigara içen/İçmeyen	6/6	44/23	0.3
Karaciğer metastaz olan/olmayan	5/8	16/73	0.08
HBsAg pozitif/Negatif	0/11	4/72	0.43

Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların nümerik verilerinin karşılaştırılması ve anlamlılık değerleri tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Sürekli verilerin karşılaştırılması

	Hepatit gelişen(n=13)	Hepatit gelişmeyen	P değeri
	Medyan (min-max)	Medyan (min-max)	
Yaş (yıl)	49 (35-65)	57 (19-88)	0.063
VKİ (kg/m²)	26.1 (21.5-30.4)	26.6 (18.4-45.5)	0.612
Glukoz (mg/dL)	120 (76-200)	106 (50-360)	0.688
Kreatin (mg/dL)	0,7 (0,3-1,1)	0,75 (0,3-3,5)	0,324
Albumin (g/dL)	2,8 (2-4,2)	3,6 (1,9-5)	0,036*
Globülin (g/dL)	3,2 (2,3-4,2)	3,1 (1,8-5)	0,647
Bilurubin(mg/dL)	0,6 (0,2-1,8)	0,5 (0,3-1,7)	0,459
ALT (U/L)	75 (52-260)	15 (2-48)	<0,001*
AST (U/L)	83 (37-54)	20 (10-240)	<0.001*
ALP (U/L)	147 (50-840)	86 (28-330)	0.006*
GGT (U/L)	172 (26-730)	33 (7-900)	<0.001*
Sodyum mmol/L	136 (130-140)	137 (126-152)	0.316
CRP (g/dL)	7 (0.1-18)	1.2 (0-26)	0.039*
LDL (mg/dL)	111 (60-152)	109 (27-195)	0.794
Trigliserid (mg/dL)	175 (71-310)	140 (50-580)	0.183
Lökosit (µL)	8.4 (5-18.5)	7.7 (0.3-17)	0.303
Hemoglobin (g/dL)	11.4 (8-15)	12.5 (7.1-16)	0.03*
Trombosit (µL)	266 (110-520)	254.5 (24-727)	0.553
Eozinofil (µL)	0.1 (0-0.18)	0.11 (0-1.24)	0.164

PTZ (INR)	1.1 (0.9-1.4)	1 (0.8-2.8)	0.166
------------------	---------------	-------------	-------



5. TARTIŞMA

İmmünoterapi, son yıllarda kanser tedavisinde umut vadeden seçeneklerden biridir. Gittikçe kullanım alanı genişlemekte ve yeni endikasyonlar için onay almaktadır. İmmün sistemin farklı basamaklarını etkileyerek maligniteye karşı immün aktivitenin artırılması mekanizması ile etkinlik göstermektedirler.

İmmün checkpoint inhibitörlerinin etki mekanizması immün aktivitenin artırılmasına dayandığı için tedavi esnasına birtakım immün yan etkiler görülebilmektedir. Bu toksisiteler dermatolojik, gastrointestinal, hepatik endokrin ve daha az da olsa diğer sistemler ile ilgili olabilir. Hastalarda gelişen hepatotoksisite çoğunlukla asemptomatik olmakla beraber bazı hastalarda şiddetli seyretmekte nadiren hayatı tehdit eden boyutta olabilmektedir.

Ülkemizde immün checkpoint inhibitörlerinin toksisiteleri ile ilgili çalışmalar azdır. Bu çalışmamızda immünoterapi alan kanser hastalarında hepatotoksisite gelişen hastaları inceleyerek bu alanda bilgi birikimine katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmamızda immün checkpoint inhibitörleri ile tedavi alan 102 kanser hastasının 13'ünde (%12.7) immün checkpoint inhibitörlerine bağlı hepatotoksisite geliştiği gözlemlendi. Peeraphatdit ve arkadaşlarının 2020 yılında çoğunlukla FDA verileri ile yaptıkları çalışmada hepatotoksisite gelişme oranı alınan ilacın çeşidi ve dozuna göre %0.7-14 arasında değişmektedir(20). Tian ve arkadaşlarının 2018'de yaptıkları çalışmada ise hepatotoksisite gelişme oranı %5-30 olarak bulunmuş(41). Bu bilgiler göz önüne alındığında bizim sonuçlarımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda Anti-CTLA4 alan hastalarda %30.8 oranında hepatotoksisite geliştiği gözlenirken, Anti-PD1 alan hastaların %10.1'inde gelişmiştir. Bu iki ilaç arasında hepatotoksisite gelişimi açısından anlamlı fark saptandı($p=0.037$). Peeraphatdit ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada da Anti-CTLA4 alan

hastalarda hepatotoksisite daha yüksek oranda saptanmış(20). Bu açıdan sonuçlarımız literatür ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda hepatotoksisite gelişen 13 hastanın 2'si grade 2, diğer 9'u grade 1 hepatotoksisite olarak değerlendirildi. Grade 3 ve grade 4 hepatotoksisite gözlenmedi. Peeraphatdit ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları sistemik derlemede hastaların çoğunluğu grade 1-2 vakalar olarak gözlenmiş(20).

Çalışmamızda tedavi başlangıcından hepatit gelişinceye kadar geçen sürenin medyan değeri 31 gün (16-101) idi. De Martin ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada tedavi başlangıcından hepatotoksisite gelişimi süresi medyan değeri 2 hafta (1-49 hafta) olarak gözlenmiş(25). Peeraphatdit ve arkadaşlarının çalışmasında ise 4-12 hafta arasında hepatotoksisite geliştiği bildirilmiş(20). Huffman ve arkadaşlarının melanom hastalarında yaptıkları çalışmada ise bu süre için medyan değer 52 gün (16-151 gün) olarak rapor edilmiştir(27). Hepatit gelişme süresinin çalışmalar arasında farklılık göstermesini; kullanılan immünoterapi çeşidine, kullanılan kombinasyon tedavilerinin çeşitlilik göstermesi, hastaların demografik özelliklerinin farklı olması ve hastaların malignite tanılarının farklı olması gibi faktörler etkilemiş olabilir.

Bizim çalışmamızda hepatotoksisite gelişen 13 hastanın iyileşme süresinin medyan değeri 1.5 ay (i ise 0,7-4 ay) olarak bulundu. Huffman ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada iyileşme süresi medyan değeri 31 gün (6-56 gün) olarak saptanmış(27). Gauci ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada ise iyileşme süresi medyan süresi 4.7 hafta (2-20.6 hafta) olarak belirlenmiş(37). Peeraphatdit ve arkadaşlarının çalışmasında ise iyileşme süresi 8-104 gün olarak rapor edilmiş(20). Çalışmalar arasında iyileşme süresi farklılık göstermesinin nedenlerini şöyle sayabiliriz: Hastaların primer tanılarının farklı olması, kullanılan immünoterapinin tipi, süresi, dozu ve yarılanma sürelerinin farklı olması, tedavide bazı hastalara steroid verilmiş olmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda yaş ile hepatotoksisite gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.063$). Huffman ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada da yaş ile hepatotoksisite gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış(27). Bu açıdan çalışmamız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda immünoterapi alan hastalarda %12.7 olarak bulduğumuz hepatotoksisite gelişme oranı literatür ile genel benzerlik göstermektedir. Literatürdeki çalışmalarda da bu oran, çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, primer tanıları, verilen ilacın tipi ve dozu gibi özelliklerinin çeşitlilik göstermesinden dolayı farklılık göstermektedir. İmmünoterapiye bağlı gelişen hepatotoksisite genellikle hafif seyirli olup tedavisiz iyileşmektedir. . Modern kanser tedavisi sırasında sıkça kullanmaya başladığımız immun checkpoint inhibitörlerine bağlı olası karaciğer toksisitesi açısından dikkatli olunmalı, gelişen toksisitenin şiddetine göre hastanın tedavi süreci yönetilmelidir.

6. KAYNAKLAR

1. What Is Cancer? - National Cancer Institute [Internet]. 2007 [cited 2021 Dec 12]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
2. Jameson JL, editor. Harrison's principles of internal medicine. Twentieth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 435–679 p.
3. Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Thirteenth edition. New York: McGraw Hill Medical; 2018. 1419 p.
4. Postow M. Toxicities Associated with Checkpoint Inhibitor Immunotherapy.pdf. Uptodate. 2021;1–93.
5. N Shoushtari A. Principles of Cancer Immunotherapy.pdf. Uptodate. 2021;1–46.
6. Gras Navarro A, Björklund AT, Chekenya M. Therapeutic potential and challenges of natural killer cells in treatment of solid tumors. *Front Immunol*. 2015;6:202.
7. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011 Mar 25;331(6024):1565–70.
8. Johnsen AK, Templeton DJ, Sy M, Harding CV. Deficiency of Transporter for Antigen Presentation (tap) in Tumor Cells Allows Evasion of Immune Surveillance and Increases Tumorigenesis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1999 Oct 15;163(8):4224–31.
9. Guo F, Wang Y, Liu J, Mok SC, Xue F, Zhang W. CXCL12/CXCR4: a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenic communication networks. *Oncogene*. 2016 Feb 18;35(7):816–26.

10. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. Pd-1 Blockade Induces Responses by Inhibiting Adaptive Immune Resistance. *Nature*. 2014 Nov 27;515(7528):568–71.
11. Balachandran VP, Cavnar MJ, Zeng S, Bamboat ZM, Ocuin LM, Obaid H, et al. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido. *Nat Med*. 2011 Aug 28;17(9):1094–100.
12. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctlα-4. *Science*. 1995 Nov 10;270(5238):985–8.
13. Walker LSK, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat Rev Immunol*. 2011 Nov 25;11(12):852–63.
14. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1889–94.
15. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med*. 2009 Dec 21;206(13):3015–29.
16. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):158–68.
17. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. 2015 Dec;26(12):2375–91.
18. Peeraphatdit vd. - 2020 - Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors .pdf.

19. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2019 Jul 18;381(3):264–73.
20. Peeraphatdit T (Bee), Wang J, Odenwald MA, Hu S, Hart J, Charlton MR. Hepatotoxicity from Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. *Hepatology*. 2020 Jul;72(1):315–29.
21. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cited 2021 Dec 14]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
22. Affolter T, Llewellyn HP, Bartlett DW, Zong Q, Xia S, Torti V, et al. Inhibition of Immune Checkpoints Pd-1, Ctla-4, and Ido1 Coordinately Induces Immune-Mediated Liver Injury in Mice. Mukhopadhyay P, editor. *PLOS ONE*. 2019 May 21;14(5):e0217276.
23. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol*. 2016 Feb;2(2):234–40.
24. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-Pd-1 Therapy in Patients with Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders or Major Toxicity with Ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017 Feb;28(2):368–76.
25. De Martin E, Michot JM, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*. 2018 Jun;68(6):1181–90.
26. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Dec 1;4(12):1721.
27. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, Markovic SN. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management. *Am J Clin Oncol*. 2018 Aug;41(8):760–5.

28. Alessandrino F, Tirumani SH, Krajewski KM, Shinagare AB, Jagannathan JP, Ramaiya NH, et al. Imaging of Hepatic Toxicity of Systemic Therapy in a Tertiary Cancer Centre: Chemotherapy, Haematopoietic Stem Cell Transplantation, Molecular Targeted Therapies, and Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Radiol*. 2017 Jul;72(7):521–33.
29. Danan G, Teschke R. Rucam in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci*. 2015 Dec 24;17(1):E14.
30. Tsung I, Dolan R, Lao CD, Fecher L, Riggerbach K, Yeboah-Korang A, et al. Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Oct;50(7):800–8.
31. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Auré K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):e985–94.
32. Kleiner DE, Berman D. Pathologic Changes in Ipilimumab-related Hepatitis in Patients with Metastatic Melanoma. *Dig Dis Sci*. 2012 Aug;57(8):2233–40.
33. Zen Y, Yeh MM. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a histology study of seven cases in comparison with autoimmune hepatitis and idiosyncratic drug-induced liver injury. *Mod Pathol*. 2018 Jun;31(6):965–73.
34. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017 Nov 21;5(1):95.
35. Haanen JB a. G, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119–42.

36. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Jun 10;36(17):1714–68.
37. Gauci ML, Baroudjian B, Zeboulon C, Pages C, Poté N, Roux O, et al. Immune-related hepatitis with immunotherapy: Are corticosteroids always needed? *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):548–50.
38. Del Castillo M, Romero FA, Argüello E, Kyi C, Postow MA, Redelman-Sidi G. The Spectrum of Serious Infections Among Patients Receiving Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Dec 1;63(11):1490–3.
39. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide Induces Remission More Effectively Than Prednisone in a Controlled Trial of Patients With Autoimmune Hepatitis. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1198–206.
40. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3193–8.
41. Tian Y, Abu-Sbeih H, Wang Y. Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Hepatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2018;995:159–64.

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Şırnak/İdil de doğdum. İlk ve ortaöğrenimi İdil’de tamamladım.2004-2011 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesin’de tıp eğitimi aldım. 2011 ile 2018 yılları arasında Şırnak ilinde pratisyen hekim olarak aile hekimliği, acil hekimliği ve toplum sağlığı merkezi hekimliği pozisyonlarında çalıştım. Temmuz 2018 yılından beri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

