

T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



İMMÜNÖTERAPİ ALAN MELANOM, RENAL HÜCRELİ KARSİNOM VE KÜÇÜK
HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA GÖZLENEN İMMÜNİTE
İLİŞKİLİ YAN ETKİ İNSİDANSI : RETROSPEKTİF ANALİZ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Damla GÜNENÇ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Burçak KARACA

İZMİR

Ocak 2019

TEŐEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimimin başından itibaren her alanda engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her daim bize destek olan, kıymetli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Selahattin Fehmi AKÇİÇEK'e,

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimimin diğer aşamalarında her zaman yardımcı ve öğretici olan, akademik vizyonu ve deneyimleri ile bana ışık tutan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Burçak KARACA'ya,

Veri analizinde bilgi ve deneyimlerini paylaştan, bana yol gösteren, her soruma yanıt veren ve destek olan Sayın Doç. Dr. Raika Durusoy'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana çok büyük katkıları olan ve beni meslek hayatına hazırlayan tüm değerli hocalarıma,

Kendileriyle çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum asistan arkadaşlarıma, klinik işleyişinde her danıştığımızda desteklerini esirgemeyen uzmanlarımıza ve her zaman bir ekip olarak birlikte çalıştığım hemşire arkadaşlarım ve tüm sağlık personeline,

Tecrübeleri ve tıbbi bilgisi ile bana yol gösteren Uzm. Dr. Miray KILINÇER BOZGÜL'e, asistanlığım süresince varlıklarını hep hissettiğim, bana büyük destekleri olan Uzm. Dr. Merve GÜNER OYTUN, Uzm. Dr. Alper UYSAL, Dr. Damla AKDAĞ'a, lise yıllarımdan beri hep yanımda olan dostluğu ile bana güç veren Elif FİLİK METE'ye,

Beni yetiştiren, özveri ile bugünlere getiren hayattaki her adımında desteklerini hissettiğim canım aileme,

Teşekkürlerimle.

Dr.Damla GÜNENÇ

İzmir-2019

İçindekiler

TABLOLAR DİZİNİ	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İmmünoterapinin Tarihçesi	2
2.2. Tümör İmmünolojisi	2
2.2.1 Tümöre Karşı İmmün Yanıtta Rol Oynayan Hücreler	2
2.2.2 İmmün Sinaps.....	3
2.2.3 İmmün Gözetim.....	6
2.2.4. İmmün Düzenlenme	6
2.3. Kanser İmmünoterapisi	8
2.3.1. İmmünoterapi Yaklaşımları.....	10
2.3.2. İmmünite İlişkili Yan Etkiler	13
3.GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Hastaların Seçilmesi ve Çalışma Tasarımı.....	17
3.2. İstatiksel Analiz Yöntemleri.....	17
4.BULGULAR.....	19
4.1. Hastaların Özellikleri	19
4.2. Yan Etki Verileri	21
4.3. Sağkalım Verileri	27
5.TARTIŞMA	32
6.SONUÇ	39
7.KAYNAKÇA	40

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: İmmünoterapi Özellikleri	9
Tablo 2: Monoklonal Antikor Örnekleri	11
Tablo 3: İmmünoterapi İlişkili Bildirilen Bazı Yan Etkiler	13
Tablo 4: “Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE)” Skalasına Göre Yan Etki Dereceleri (Makülopapüler Raş, Kaşıntı, Hipertiroidi, Hipotiroidi, Hipofizit, Diyare, Kolit)	15
Tablo 5: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Özellikleri ve Tedavi Durumları	20
Tablo 6: Yan Etki Oranları	22
Tablo 7: Yan Etki Verilerinin Değerlendirilmesi	23
Tablo 8: Yan Etki Ortaya Çıkış Zamanları.....	24
Tablo 9: İmmünoterapi Ajanına Göre Yan Etki Ortaya Çıkış Zamanları	25
Tablo 10: İmmünoterapi Ajanlarının Kesilme Nedenleri.....	26
Tablo 11: Bazal ve 9. Hafta NLO değerlerine Göre Yan Etki Gelişme Durumu.....	26
Tablo 12: Hasta Özellikleri, Tedavi ve Yan Etki Durumuna Göre Mortalite Oranlarının Değerlendirilmesi	27
Tablo 13: Tanılara Göre Sağkalım Süreleri.....	29
Tablo 14: İmmünoterapi İlacı Sayısına Göre Sağkalım Süreleri.....	29
Tablo 15: Yan Etki Görülme Durumlarına Göre Sağkalım Süreleri	29
Tablo 16: Bazal NLO Değeri ile Sağkalım İlişkisi.....	30
Tablo 17: 9. Hafta NLO Değeri ile Sağkalım İlişkisi.....	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: T hücre reseptör kompleksi.....	4
Şekil 2: Eş uyaran anerji gelişimi.....	5
Şekil 3: İmmün denetim noktaları.....	6
Şekil 4: İmmün düzenlenme.....	8
Şekil 5: Hastaların tanılara göre dağılımı.....	19
Şekil 6: Genel sağkalım eğrisi.....	28
Şekil 7: Vitiligo gelişenlerde genel sağkalım.....	30

KISALTMALAR DİZİNİ

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

ASH: Antijen sunan hücre

BCG: Bacillus Calmette Guérin

CTLA-4: Sitotoksik T hücre ilişkili antijen-4

DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma

DIC: Dissemine intravasküler koagülopati

EGFR: Epidermal büyüme faktör reseptörü

IDO: İndolamin 2-3 dioksijenaz

IFN- γ : İnterferon gama

KAR: Kimerik antijen reseptörü

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

LAG-3: Lenfosit aktivasyon geni-3

MDSCs: Myeloid kökenli baskılayıcı hücreler (myeloid derived suppressor cells)

MHC: Majör doku uygunluk kompleksi

NK: Doğal öldürücü hücre

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

NKG2D: Natural Killer Group 2 D

PD-1: Programlanmış hücre ölümü-1

PDL-1: Programlanmış ölüm ligandı-1

RCC: Renal hücreli karsinom

STAT-3: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3

Treg: T dzenleyici (T regölatör) hücreler

TGF- β : Tömör büyüme faktörü- β

TIM-3: T-hücre immünglobulin ve müsün içeren protein-3

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü



ÖZET

Giriş ve Amaç: CTLA-4 (sitotoksik T hücre ilişkili antijen-4), PD-1 (programlanmış hücre ölümü-1), PD-L-1 (programlanmış ölüm ligandı-1) gibi immün denetim noktalarına karşı geliştirilmiş antikörlerin klinik kullanıma girmesi kanser tedavisinde umut vaadeden yeni bir dönemin habercisi olmuştur. Ancak immün denetim noktalarının bu şekilde bloke edilmesi kanser hücresine karşı gelişen bir immün yanıtla sonuçlansa da; bir yandan da immün toleransın kırılması ile immün ilişkili yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Gereç ve Yöntem: 2009-2018 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Hastanesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğine başvurmuş melanom, KHAK ve RCC tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 1417 hastanın dosyaları retrospektif olarak taranarak, 89 hastaya ait veriler kaydedilmiş ve analizleri yapılmıştır.

Bulgular: Cinsiyet, yaş, daha önce tedavi veya interferon alıp almama durumu ile yan etki gelişme oranları arasındaki ilişki incelendi ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kombinasyon tedavisi olarak veya bir immünoterapi ilacına yanıtızsızlık nedeniyle başka bir immünoterapi ilacına geçilmesi nedeniyle birden fazla immünoterapi ilacı alan hastalarla, sadece tek bir immünoterapi ilacı alanlar arasında yan etki gelişimi oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı, birden fazla immünoterapi alan hastalarda yan etki daha fazla görüldü ($p=0,005$).

Herhangi bir immün aracılı yan etki gelişenlerde ve vitiligo gelişenlerde, mortalite istatistiksel olarak anlamlı derece düşük bulundu (sırasıyla $p=0,013$ ve $p=0,001$). Yan etki gelişen ve yan etki gelişmeyen gruplar arasında genel sağkalım süreleri karşılaştırıldı. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,101$). Ancak vitiligo tek başına ayrı olarak değerlendirildiğinde vitiligo gelişen hastalarda sağkalım süresi istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p=0,027$).

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) 'na göre yan etki gelişme ve sağkalım durumları değerlendirildi. Hastalar $NLO <5$ ve ≥ 5 olarak iki grup olarak incelendi. Bazal NLO değerlerine göre iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,584$). Dokuzuncu hafta değerleri karşılaştırıldığında $NLO \geq 5$ olan grupta sağkalım istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p:0,001$). Yan etki gelişme oranları ise NLO değeri ile ilişkili bulunmadı.

Sonuç: Kombinasyon tedavisi olarak veya yanıtızsızlık nedeniyle diğler bir immünoterapi ajanına geçildiğı için birden fazla immünoterapi ilacı almış olanlarda immün aracılı yan etki oranları tek bir immünoterapi ilacı alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Herhangi bir immün aracılı yan etki gelişenlerde ve vitiligo gelişenlerde mortalite istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanırken, sadece vitiligo gelişenler ayrı olarak değerlendirildiğinde bu hasta grubunda genel sağkalım süreleri de daha uzun bulundu.

Anahtar Kelimeler: Kanser immünoterapisi, immün ilişkili yan etkiler, vitiligo, sitotoksik t-lenfosit antijeni-4, programlanmış hücre ölümü-1



ABSTRACT

Introduction: Discovery of immune checkpoint antibodies directed against molecules such as CTLA-4, PD-1, and PD-L1 is a turning point in the treatment of advanced cancers. Blockade of immune checkpoint receptors can overcome immune tolerance; as a result of the immunologic effects, immune related adverse events (irAEs) can occur.

Material and Methods: Patients admitted to Ege University Medical Oncology Department between 2009-2018 and diagnosed with metastatic melanoma, renal cell carcinoma or non-small cell lung cancer and treated with immunotherapy were included in the study. 1417 patient file was searched, 89 patient data were saved and analyzed.

Results: The relationship between sex, age, previous treatments and adverse event rates were examined and no significant difference was found between the groups. Statistically significant differences were found between the rates of side effect development among patients who received more than one immunotherapy drug (combination therapy or switch) and those receiving only one immunotherapy drug. The rates of side effect was higher in the patients who received more than one immunotherapy ($p=0,005$).

Mortality was significantly lower in patients with immune related adverse events and those with vitiligo (respectively $p=0,013$ and $p=0,001$). Overall survival rates were compared between groups with side effects and without side effects. No statistically significant difference was found between the two groups ($p=0,101$). However, when vitiligo was evaluated separately, overall survival was statistically longer in patients with vitiligo ($p=0,027$).

Side effects and survival rates according to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) were evaluated. The patients were examined as two groups: $NLR < 5$ and ≥ 5 . No significant difference was found between the two groups according to baseline NLO values ($p=0,584$).

When the 9th week values were compared, survival in the group with $NLR \geq 5$ was statistically significantly lower ($p:0,001$). Adverse effect rates were not associated with NLO.

Conclusion: The rates of immune-related adverse events were significantly higher in those who received more than one immunotherapy drug (combination therapy or switch) compared

to those receiving a single immunotherapy drug.

Mortality was significantly lower in patients who developed any immune related adverse events and those with vitiligo. Also, overall survival was statistically longer in patients with vitiligo.

Keywords: Cancer immunotherapy, immune-related adverse-events, vitiligo, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, programmed cell death protein 1



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anti-kanser immünoterapi, tümör tarafından oluşturulan immün toleransı kırmayı ve immünolojik olarak bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine karşı mücadele etmesini ve rejeksiyon oluşturmayı amaçlar (1, 2). Bazı hematolojik malignitelerde ve daha az olarak solid tümörlerde kullanılan IL-2 ve interferon bu tezi destekleyen geçmiş çalışmalar ve klinik kullanımlardan örneklerdir (3, 4). Buna yönelik olarak immün toleransın düzenleyicileri olan immün denetim noktalarına, örneğin CTLA-4 reseptörü ve PD-1 reseptörüne yönelik oluşturulan antikorlar geliştirilmektedir.

Bu denetim noktalarından T hücreler üzerindeki düzenleyici bir reseptör olan CTLA-4 inhibitörü olan ipilimumabın ileri evre melanom hastalarının genel sağ kalımında artış sağladığı gösterilmiştir (5). Anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) ve Anti-PDL-1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) tedaviler tümöre karşı oluşan immün toleransın blokajı üzerine kurulu melanom, küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK), renal hücreli karsinom (RCC) ve ürotelyal karsinom gibi tümörlerin tedavilerinde etkinlikleri kanıtlanmış diğer tedavilerdir (6-10).

İmmünoterapilerin uygulanması ile birlikte immünite ile ilişkili yan etkiler deneyimlenmeye ve bildirilmeye başlanmıştır (11, 12). İmmünite ilişkili yan etkiler CTLA-4 veya PD-1 tedavilerinde immün toleransın bozulması ve göreceli olarak aktif bir immün sistem oluşması ile yakından ilişkilidir. İmmünite ilişkili yan etkilerden kolit, dermatit, hepatit, pnömonitis vakaları veya endokrinopatiler bildirilmektedir. Öte yandan immün ilişkili yan etkilerin görülmesi melanom hastalarında tedavi etkinliğindeki artış ile de ilişkilendirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda bu immün yan etkilerin sağ kalım ile ilişkileri de gösterilmiş ve tartışılmaya başlanmıştır. 5737 hastanın incelendiği bir sistematik derlemede, vitiligo insidansı %3.4 olarak izlenirken, vitiligo gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre hastalık progresyonunun iki kat, ölüm oranının ise dört kat daha az olduğu gösterilmiştir (13).

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi'nde metastatik melanom, RCC ve KHDAK nedeni ile immünoterapi almış olan hastaların tedaviye yanıtlarını, immünite ile ilişkili ortaya çıkan yan etki profilini ve bunun genel sağkalım verisine korelasyonunu incelemeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmünoterapinin Tarihçesi

İmmün sistemin tümöre karşı yanıt oluşturabildiği ve kanser tedavisinde kullanılabileceği fikri ilk olarak 1890'lı yıllarda William Coley isimli bir cerrah tarafından sarkom tedavisi için bakteri toksinleri kullanması ile birlikte ortaya çıkmıştır (14, 15). Bacillus Calmette-Guérin (BCG) bakterisinin yüzeysel mesane kanserinde etkinliğinin gösterilmesi ve IL-2'nin metastatik melanom tedavisinde kullanımı ile birlikte bu fikir tekrar önem kazanmıştır (4, 16). Zaman içinde hücrel ve hümorale immünitinin daha iyi anlaşılması, immünoloji alanındaki gelişmeler, ilerleyen teknoloji ile birlikte 2000'li yıllardan sonra immünoterapi alanındaki gelişmeler hız kazanmıştır. 2010 yılında ilk otolog hücrel immünoterapi aşısı olan Sipuleucel-T kastrasyon dirençli asemptomatik evre 4 prostat kanseri tedavisi, 2011 yılında ise ilk immün denetim noktası inhibitörü olan anti-CTLA-4 molekülü ipilimumab ileri evre melanom tedavisi için FDA onayı almıştır (17, 18). Tüm bu gelişmeler sonucunda immünoterapi kanser tedavisinde cerrahi, sitotoksik kemoterapi, radyasyon ve hedefe yönelik tedavilerin yanında etkin ve gelişmeye açık bir yer edinmiş, yeni ve araştırmaya açık çok geniş bir alan yaratmıştır.

2.2. Tümör İmmünolojisi

Tümör hücreleri normal hücrelerden geliştiği için immün sistem bu değişiklikleri tanıyarak tümör hücrelerine karşı bir yanıt oluşturur. İmmünsuprese bireylerde malignite sıklığının artması bu durumla ilişkilidir. Ancak immün kompetan olan bireylerde bile tümör hücreleri bu yanıtta kaçmayı başarabilir (19).

2.2.1 Tümöre Karşı İmmün Yanıtta Rol Oynayan Hücreler

T Lenfositler: Kandaki lenfositlerin %60 kadarı CD4+ T yardımcı , %25 kadarı ise CD8+ T sitotoksik hücreler olarak bulunmaktadır. T lenfositler hücrel immün yanıtta rol oynarlar (20). Timusta kendi antijenlerini yabancı olandan ayırt etme yeteneğini kazandıktan sonra olgun T hücreleri periferik dolaşıma geçer. Kendinden olanla olmayanı ayırt etmesini sağlayan "immün sinaps" dır (21).

Doğal Öldürücü (Natural Killer, NK) Hücreler: Sitotoksik aktivite için antijen sunumuna ihtiyaç duymayan doğal immün sistem hücreleridir. Taşıdıkları inhibitör

moleküller ile aktiviteleri düzenlenir. Bunlardan en bilineni doğal öldürücü hücre immünglobulin-benzeri reseptörlerdir (Killer cell immünglobulin-like receptors, KIR) (22).

Makrofajlar: Genel olarak M1 ve M2 makrofajlar olarak iki alt gruba ayrılır: M1 makrofajlar interferon gama (IFN- γ) salgılayarak immün aktivasyon ve fagositozdan sorumlu iken, M2 makrofajlar ağırlıklı olarak IL-4 ve IL-10, TGF- β (Tümör büyüme faktörü- β) salgılayarak inflamasyonu baskılayıcı rol oynarlar (23).

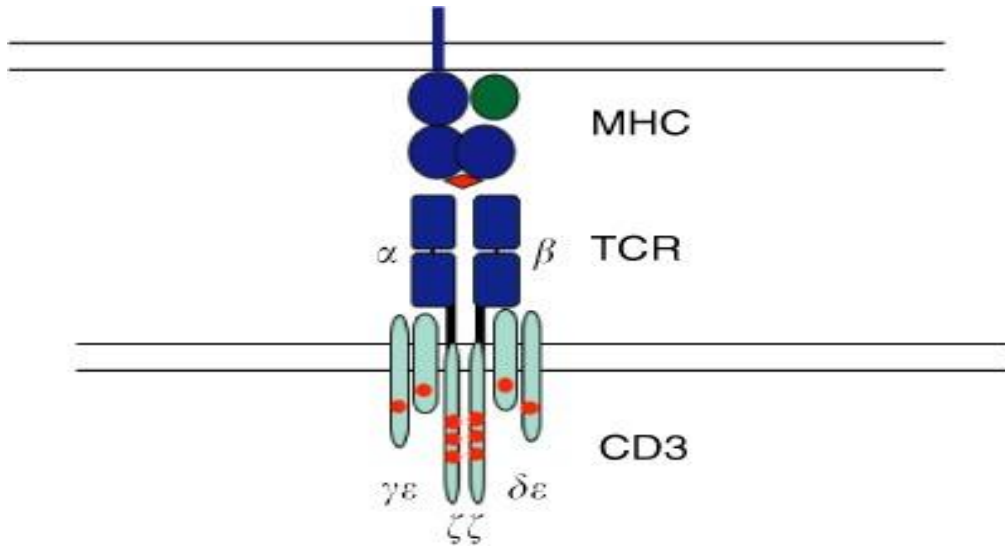
Diğer düzenleyici hücreler: FoxP3+CD25+CD4+ düzenleyici T hücreleri (Tregs) ve myeloid kökenli baskılayıcı hücreler (myeloid derived suppressor cells, MDSCs) sitotoksik T lenfosit aktivitesini baskılar (24, 25). Th17 hücreleri ise kanser ve otoimmünite ile ilişkilendirilen CD4+ T lenfositlerin bir alt grubudur (26).

2.2.2 İmmün Sinaps

T lenfositlerin antijen sunan hücreler tarafından sunulan antijenlerin kendinden olanı ve yabancı olanı tanımasında en önemli düzenleyici mekanizma iki hücre arasında gelişen bu iletişimidir.

T hücre reseptör kompleksi 2 komponent içerir (Şekil 1):

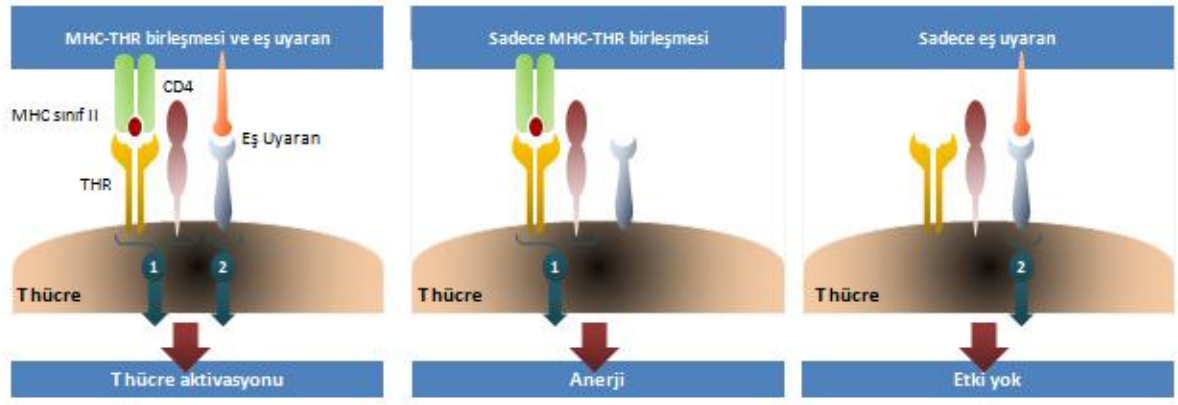
- 1) MHC (majör doku uygunluk kompleksi) ile bağlanan CD4 veya CD8 reseptörü: Bu kısım değişken alfa alt ünitesine bağlı olan bir beta alt ünitesinden oluşur. Değişken bölüm immün yanıtın özgüllüğünden sorumludur.
- 2) CD3: Yüzeydeki sinyalleri hücre içine ileten bir transmembran protein kompleksidir (27).



Şekil 1: T hücre reseptör kompleksi

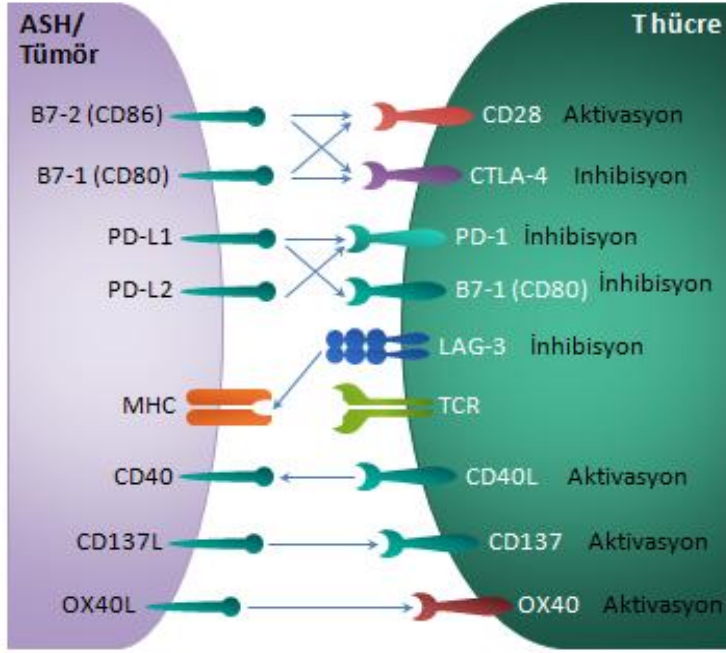
T hücreleri ancak dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücreleri gibi antijen sunan hücreler (ASH) tarafından antijenin sunulması ile antijeni tanıyabilirler. T hücre reseptör kompleksi MHC tarafından sunulan antijenleri tanıyarak onlara bağlanır. MHC sınıf 1 tüm çekirdekli hücrelerde bulunan ve CD8⁺ hücreler tarafından tanınan bir molekül iken MHC sınıf 2 genel olarak ASH'lerde bulunur ve CD4⁺ hücreler tarafından tanınır (28).

CD8⁺ T hücrelerinin aktivasyonu için bu birleşme dışında bir yardımcı sinyale de ihtiyaç duyulmaktadır. Birinci sinyal antijen tarafından oluşturulan sinyaldir. İkinci sinyal T hücre reseptörü (THR) üzerinde bulunan ve eş uyaranlar olarak adlandırılan proteinler ile sağlanır. Bu proteinler, ASH üzerindeki ligandları ile etkileşime girerek optimal yanıtın başlamasına hizmet ederler (29). Bu yanıt sonucunda CD3 tarafından hücre içine iletilen sinyal sayesinde IL-2 ve IFN- γ gibi inflamasyonu uyaran sitokinler salgılır. Eş uyaranların olmaması halinde “anergi” gelişir ve immün yanıt oluşmaz (30). (Şekil 2)



Şekil 2: Eş uyarıcı anerji gelişimi

- Eş uyarıcı sinyaller arasında en bilineni T hücreleri üzerinde bulunan CD28'in, ASH üzerindeki B7-1 ve B7-2 (CD80/86) molekülleri ile bağlanmasıdır (31, 32). Bu sinyal GITR, OX40, ICOS benzeri agonist moleküller tarafından desteklenirken, inhibitör moleküller tarafından da baskılanır. Bu sayede ortaya çıkmış bir immün yanıtın devamı veya baskılanması sağlanmış olur. Sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4), programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1), TIM3 benzeri bu moleküllere "immün denetim noktası" proteinleri adı verilir (33).



Şekil 3: İmmün denetim noktaları

2.2.3 İmmün Gözetim

Her hücrede günde binlerce DNA hasarlanması gelişmekte ve bunlar DNA tamir edici sistemlerle tamir edilmektedir (34). Tamir edilemeyen hücreler malign veya potansiyel malign özellik kazanmaktadır ve bu hücreler immün gözetim sistemi ile tanınarak ortadan kaldırılmaktadır. “İmmün gözetim” hipotezi ilk olarak 1950’li yıllarda Macfarlane Burnet tarafından tanımlanmıştır. Bu fikre göre malign hücreler antijenik özellik taşımaktadır. Bu durum T hücreleri tarafından tanınarak immün yanıt ortaya çıkmasına neden olur(35). Bununla ilgili ilk deneysel çalışma sinjenik fareler arasında tümör naklidir. Tümör hücrelerinin sinjenik fareye nakli sonrasında tümör büyümesi gözlenmekte iken; tümörün ortaya çıktığı immünize olan konakçı fareye tekrar nakil edilirse tümörde küçülme ve eradikasyon izlenmiştir(36). Ancak immün gözetim; immün sistemdeki kalıtsal sorunlar, tümör mikro çevresi tarafından oluşturulan immün supresyon, tümör ilişkili antijenlerin yokluğu veya immün sistemden saklanması gibi nedenlerle başarısız olabilir(37).

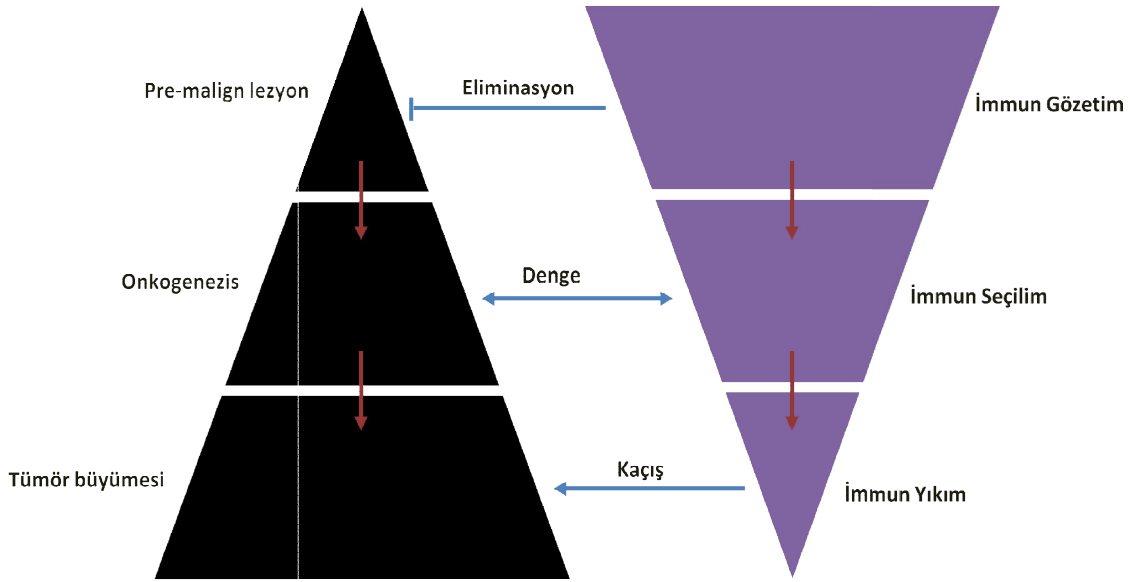
2.2.4. İmmün Düzenleme

Tümör hücrelerinin immün sistem tarafından ortadan kaldırılmasını tanımlayan “immün gözetim” hipotezinin ardından yapılan çalışmalarla, tümör yayılması ve ortaya çıkışının

kolaylaşmasında da immün sistemin rolü olduğu görülmüştür. Tümör hücreleri ve immün sistem arasındaki bu durumu “immün düzenleme” terimi daha iyi açıklamaktadır (38). Bu süreç üç fazdan oluşan dinamik bir durumdur.

- Eliminasyon
- Denge (Equilibrium)
- Kaçış (Escape)

- 1) **Eliminasyon:** Eliminasyon fazı tümörün eradike edilmesinde tam ve başarılı bir immün düzenleme ve immün gözerim durumunu belirtir. Eliminasyon fazında ilk olarak büyüyen tümör sonucunda stromal alanda salınan inflamasyon öncülü moleküller ve tümör hücrelerinden salınan kemokinler nedeniyle doğal bağışıklık sistemi hücrelerinde bir alarm durumu oluşur. Tümör hücreleri üzerinde bulunan doğal öldürücü grup 2 D (NKG2D) ligand benzeri molekülleri, tehlike alanına gelen NK hücreler ve makrofajlar tanırlar. T hücrelerine sunulan antijenlerle T hücre aktivasyonu sağlanarak IFN- γ benzeri sitokinler salınır (39). Sonraki aşamada tümör hücresinde ifadesi artan moleküller ve makrofajlardan salınan IL-12 benzeri sitokinler ile bu hücreler arasında oluşan pozitif geribildirim mekanizması ortaya çıkan mevcut immün yanıtın güçlenmesine yol açar. İmmün aktivasyonla birlikte tümör çevresinde apoptozu uyaran, proliferasyonu ve damarlanmayı engelleyen bir mikroçevre oluşur. Ortamda bulunan dendritik hücreler lenf drenajı ile dolaşıma katılarak tümöre özgü T hücrelerinin aktivasyonunu sağlar (40).
- 2) **Denge (Equilibrium):** İmmün düzenlemenin en uzun fazıdır. Eliminasyon fazından hayatta kalan tümör hücrelerinin immün sistem baskısı ve kontrolü altında varlıklarını sürdürdükleri fazdır (40, 41). Bu fazda tümörün belirti göstermeden varlığı söz konusudur.
- 3) **Kaçış (Escape):** Kaçış fazı immün sistemin tümör hücrelerini yok etme ve öldürme görevinde başarısız ve yetersiz kaldığı fazdır. Tümör hücrelerindeki genetik ve epigenetik değişiklikler immün sistemin tanınmasına ve eliminasyonuna karşı bu hücrelere avantaj ve direnç sağlar (42). Bu fazda artık tümör hücrelerinin progresyonu ve yayılması söz konusudur.



Şekil 4: İmmün düzenlenme

Tümörün immün sistemden kaçışı birçok mekanizma ile gerçekleşmektedir:

- MHC sınıf 1 kaybı, tümör antijenlerinin ekspresyonunun azaltılması gibi değişikliklerle immün sistemin tanınmasını engelleyebilir,
- STAT-3 (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3) veya Bcl-2 gibi apoptozu engelleyen moleküllerin ekspresyonunu artırabilir,
- İmmün denetim moleküllerinin ekspresyonunu artırarak T hücre aktivasyonunu engelleyip immün tolerans oluşturabilir,
- VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), TGF- β gibi sitokinler ile veya IDO, PD-1/PD-L1, Tim3/galectin-9, LAG-3 (lenfosit aktivasyon geni-3) benzeri moleküller ile immüsupresif bir mikroçevre oluşturabilir (43, 44).

2.3. Kanser İmmünoterapisi

Kanser immünoterapisi, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanıma ve yok etme yeteneğini kullanmayı amaçlar (45). Geleneksel anti-kanser tedavilerden farklı olarak direkt tümör hücreleri değil, tümör hücrelerini öldürmek üzere aktive edilmiş immün sistem hücreleri hedeflenmektedir (19). Bu nedenle aynı immünoterapi pek çok farklı tümör tipinde işe yarayabilir. İmmünoterapötik yaklaşımlar 2 alt grupta incelenebilir (46):

1) İmmün sistemin aktive edilmesi: Bu grupta tümör hücreleri ve antijenleri ile aşılama, T lenfosit ve NK hücreleri aktive eden sitokinlerin kullanılması, immün denetim noktası inhibitörleri bulunmaktadır.

2) T-hücreler ve antikolar ile pasif immünoterapi: Anti-tümör etkili hücrelerin kültürde üretilip hastaya verilmesi, tümöre özgü monoklonak antikolar, kanser aşıları kullanılmaktadır.

Kanser immünoterapisinin hedeflenen hücreler, tedaviye yanıt oranları ve tedaviye yanıtın kalıcılığı, yan etki profili gibi etki ve sonuçları bakımından diğer kanser tedavilerinden ayıran özellikleri bulunmaktadır. Kemoterapi sonrası sitotoksik etkiler hızlı bir şekilde erken dönemde ortaya çıkarken, immünoterapi sonrası yanıt geç ortaya çıkmaktadır, hatta bazı durumlarda öncelikle bir progresyonun ardından tümör boyutunda küçülme izlenmektedir (47). İmmünoterapi sonrası ortaya çıkan ve tümör bölgesinde nekroz, inflamasyon, perilezyonal ödem ve T hücre infiltrasyonu ile karakterize tümör kitlesinde meydana gelen bu artış “psödo-progresyon” olarak adlandırılmaktadır ve nadir gözüküyor da olsa bu hastaların izleminde daha önce kullanılan tedaviye yanıt kriterlerinden farklı bir değerlendirme gereksinimini doğurmaktadır (48, 49). Yan etki profili de kanser tedavisinde kullanılan diğer tedavilerden farklıdır. Kemoterapi ve radyoterapi sonrası vücuttaki hızlı bölünen hücrelerde oluşan sitotoksik hasarlanmaya bağlı değişiklikler ve yan etkiler görülmekte iken, immünoterapi sonrası oluşan yan etkiler artmış immün yanıtın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (50).

Tablo 1: İmmünoterapi Özellikleri

Avantajlar	Dezavantajlar
Birden fazla tümör tipine karşı aktivite potansiyeli (tümöre spesifik değil)	Bağışıklık sistemi üzerine selektif baskı, bağışıklık sisteminden kaçabilen tümörler
Vücudun her yerinde etki göstermesi, sistemik yanıt	Tümörler bağışıklık sisteminden kaçmak için birden fazla mekanizma kullanması (44)
Uzun süreli tümör kontrolü, kalıcı yanıt sağlanması (51)	Normal dokuda inflamatuvar reaksiyon potansiyeli oluşturması (12)
Değişen tümör özelliklerine adaptasyon	Prognoz belirleyen belirteç olmaması (52, 53)

2.3.1. İmmünoterapi Yaklaşımları

2.3.1.1. Sitokinler

Sitokinler hücre sinyallerinde rol oynayan, hücreler arası iletişim ve yanıtta görevli küçük proteinlerdir. Lenfositler, myeloid hücreler, ASH'ler, fibroblastlar ve endotelial hücreler gibi çeşitli hücrelerden salınır. Proinflamatuvar sitokinler immün yanıtı artırarak T hücre proliferasyonunu ve aktivasyonunu uyarırlar. Sitokinlerin terapötik kullanımı ile hem tümöre immün yanıtı artırmak hem de bu sitokinlerin tümör hücrelerine yönelik direk apoptoz ve proliferasyonu inhibe edici etkilerinden faydalanmak amaçlanmaktadır (54).

İnterferonlar (IFN) : IFN'lar T hücreleri, NK hücreler ve makrofajları indükleyerek tümör hücresinde apoptoza ve neo-vaskülarizasyonda azalmaya neden olurlar ayrıca IL-4 salınımını stimüle ederek B lenfositleri de uyarırlar (55). IFN- α -2b melanomun adjuvan tedavisinde FDA onayı almıştır ve immün denetim noktası inhibitörlerinden önceki dönemde kullanılmıştır (56).

IL-2: T hücre büyüme faktörü olarak da bilinir. IL-2 düşük dozlarda, regülatuar T hücrelerindeki IL-2 reseptörlerinin daha yüksek afiniteli olması nedeniyle anti-inflamatuvar özellik taşıırken, yüksek dozlarda CD8+ T hücrelerin ve NK hücrelerin aktivasyonunda rol oynar (57). Yaklaşık iki dekad önce melanom ve RCC tedavisinde FDA onayı almıştır. Güvenlik profili nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (58, 59).

2.3.1.2. Kanser aşılıarı

Antijen sunumu immün yanıtın oluşmasındaki ilk basamaktır. Kanser aşılıarı bu aşamayı hedeflemektedir. Sipuleucel-T, FDA tarafından onay almış olan tek terapötik kanser aşılıdır. Kastrasyon dirençli ileri evre prostat kanserinde kullanılmaktadır. Rekombinant prostatik asit fosfataza (PAP) karşı sitotoksik etki yapan dendritik bazlı bir aşılıdır. Dendritik hücreler hastadan lökoferez işlemi ile alınarak PAP ile reaksiyona sokulur, pürifiye edilir ve tekrar hastaya enjekte edilir (60).

2.3.1.3 Monoklonal Antikorlar

Kanser immünoterapisinde en çok yer edinen tedavilerden biri monoklonal antikorların kullanımınıdır. Belirli bir antijeni hedefleyen spesifik antikorlara monoklonal antikor denir. Monoklonal antikorlar aralarında kanserin de bulunduğu bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (61).

Tablo 2: Monoklonal Antikor Örnekleri

Antikor	Hedef Molekül	Endikasyon
Alemtuzumab	CD52 yüzey antijeni	Kronik lenfositik lösemi, T hücreli lenfoma
Bevacizumab	VEGF	KHDAK, kolorektal kanser, meme kanseri
Cetuximab	EGFR	Kolorektal kanser, baş boyun tümörleri
Gemtuzumab	CD33 yüzey antijeni	Akut myeloid lösemi
Ozogamicin		
Panitumumab	EGFR	Kolorektal kanser
Rituximab	CD20 yüzey antijeni	Non-Hodgkin Lenfoma
Tositumomab	CD20 yüzey antijeni	Non-Hodgkin B hücreli lenfoma
Trastuzumab	HER2 reseptör	HER2 pozitif meme kanseri

2.3.1.4. Kimerik Antijen Reseptörlü T Hücre (KAR-T) Tedavisi

Bu tedavi yöntemi temel olarak tümör hücrelerinin tanınmasını ve immün sinapsın kolaylaştırılmasını hedeflemektedir. Hastadan alınan T hücrelerinin genetik olarak tümöre spesifik antijenler için kimerik antijen reseptörlerini taşıyacak şekilde modifiye edilmesi ve hastaya geri verilmesi şeklinde uygulanmaktadır. İlk jenerasyon KAR-T hücreleri sadece intrastoplazmik CD3 alt ünitesi taşımakta iken sonra geliştirilen reseptörlerde eş uyarımı da kolaylaştıracak alt üniteler bulunmaktadır (62). KAR-T hücreleri daha çok hematolojik malignitelerin tedavisinde denenmektedir. Tisagenlecleucel B hücreli akut lenfoblastik lenfoma ve relaps/refrakter diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tedavilerinde,

axicabtagene ciloleucel ise relaps/refrakter DBBHL tedavisinde FDA onayı almıştır ve başarı oranları çok yüksektir (63).

2.3.1.5. Denetim Noktası İnhibitörleri

Eş uyarıların aktivitesini düzenleyerek immün sistemi aktivasyon veya inhibisyon yönünde yönlendirilen birçok immün denetim noktası molekülü bulunmaktadır. İnhibitör özellikte olan bazı moleküllere karşı geliştirilen antikolar immün aktivasyonu oluşturup veya devamını sağlayıp tümör hücrelerine karşı bir reaksiyon gelişmesine yol açar. FDA onayı alarak günümüzde melanom, kolorektal karsinom, ürotelyal karsinom, baş boyun kanserleri, dirençli Hodgkin lenfoma, RCC ve KHDAK'nde kullanılmakta olan moleküllerin yanı sıra birçok yeni denetim noktası molekülü ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir.

CTLA-4: CTLA-4 T hücre aktivasyonunun negatif düzenleyicisidir. CTLA-4'ün eş uyarı sinyalinin oluşmasında görev alan antijen sunan hücre üzerinde bulunan B7-1 ve B7-2 (CD80/86) reseptörlerine afinitesi eş uyarı molekülü olan CD28 den daha fazladır (64). CTLA-4 ün hücre yüzeyindeki ekspresyonu T hücre reseptör aktivasyonu veya IL-12, IFN- γ benzeri sitokinler tarafından artırılır. Böylece T hücre aktivasyonu sonrasında başlayan T hücrelerin birbirlerini ve kendilerini aktive etmeleri şeklindeki aktivasyon döngüsü üzerinde negatif bir geribildirim mekanizması oluşturur. İmmün aktivasyonda fizyolojik fren görevi görmektedir (65). Bir anti-CTLA-4 antikoru olan ipilimumab FDA tarafından onay alan ilk denetim noktası inhibitörüdür (66). İlk olarak metastatik melanoma hastaları için sonrasında kolorektal ve RCC'de kullanılmak üzere onay almıştır. Diğer bir anti-CTLA-4 ajan olan tremelimumab ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (67).

PD-1 ve PD ligand 1-2: PD-1, T ve B lenfositler, NK hücreler üzerinde bulunan transmembran bir proteindir. PD-L 1 ve PD-L2'ye bağlanarak inhibitör özellik gösterir. PD-L1 tümör hücreleri, hematopoetik hücreler gibi birçok hücre üzerinde bulunurken, PD-L2'nin bulunduğu yer daha çok hematopoetik hücreler ile sınırlıdır. PD-1/PD-L 1-2 bağlanması direkt olarak tümör hücrelerindeki apoptozun inhibisyonuna, T hücrelerde aktivasyon azalmasına, inhibitör özellikte olan Treg hücrelerin aktivasyonuna yol açar (68). Normalde PD-1 ve PD-L 1-2 birleşmesi CTLA-4 gibi immün aktivasyonu aşırıya gitmekten önleyen bir koruma mekanizması olarak çalışmakta ve benzer durumlarda gelişmektedir.

PD-L1 ekspresyonunun melanom, KHDAK, meme kanseri gibi bazı tümörlerde artmış olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda artmış PD-L 1 ekspresyonu PD-1/PD-L 1 aksını kıran moleküllere daha iyi tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir (69, 70).

PD-1 inhibisyonu yapan pembrolizumab, nivolumab ve PD-L1 inhibitörleri atezoluzumab, avelumab, durvalumab; melanom, KHDAK, baş ve boyun skuamoz hücreli kanserleri, ürotelyal karsinom, RCC, Hodgkin lenfoma ve merkel hücreli karsinom gibi malignitelere tedavi amaçlı kullanılmaktadır (71-74).

2.3.2. İmmünite İlişkili Yan Etkiler

İmmün denetim noktası inhibitörleri ile immün sistemin aktive edilmesi normal dokuda immün yanıtların oluşmasına ve otoimmün durumların ortaya çıkmasına neden olur. İmmün ilişkili yan etkilerden en yaygın olarak cilt (raş, kaşıntı), gastrointestinal sistem (kolit, diyare, hepatit) ve endokrin organları (hipofizit, tiroidit) etkilenmekle birlikte bu durum tüm organ ve sistemleri etkileyebilir. (Tablo 3)

Tablo 3: İmmünoterapi İlişkili Bildirilen Bazı Yan Etkiler (12)

<u>Gastrointestinal</u>	<u>Oftalmolojik</u>	<u>Genitoüriner</u>
Kolit	Üveit	Akut tübüler nekroz
Hepatit	Konjunktivit	Akut/Granülomatoz
Pankreatit	Orbital inflamasyon	interstisyel nefrit
<u>Endokrin</u>	Graves orbitopatisi	Uterusun lenfositik vaskülit
Hipofizit	Koroidal neovaskülarizasyon	
Tirotoksikoz	Keratit	<u>Solunum Sistemi</u>
Hipotiroidi	Retinopati	Pnömonitis
SIADH	Optik nöropati	ARDS
Adrenal yetmezlik	<u>Nörolojik</u>	Kas-İskelet Sistemi
Diyabetes mellitus	Ensefalopati	Poliartrit
<u>Dermatolojik</u>	Guillain-Barre sendromu	Artrit
Raş	Poliradikülopati	Myalji
Kaşıntı	Transvers myelit	Rabdomiyoliz
Vitiligo	Nekrotizan myelopati	<u>Kardiyak</u>
Dermatit	İmmün ilişkili menenjit	Perikardit
Sweet sendromu	Meningoradikülönörit	Takotsubo benzeri sendrom
İlaç erüpsiyonu	Periferik radikülopati	<u>Hematolojik</u>
Geç hipersensitivite	Otoimmün iç kulak hastalığı	Trombositopeni
reaksiyonu	Multipl skleroz	Nötropeni
Alopesi universalis	İnflamatuvar enterik nöropati	Pansitopeni

Pyoderma gangrenosum Toksik epidermal nekroliz Psöriazis Büllöz pemfigoid	Simetrik multifokal nöropati Frenik sinir felci	Saf eritrosit aplazisi Eozinofili Kazanılmış hemofili A DIC
--	--	--

Yirmi iki çalışmadan ipilimumab alan 1256 melanom hastasının dahil edildiği bir meta-analizde immün ilişkili yan etki oranı %72 olarak belirtilmiştir, grade 3-4 yan etki oranı ise %24 olarak saptanmıştır (11). Kombinasyon tedavilerinde ise yan etki oranı artmaktadır. CheckMate 067 çalışmasında sadece ipilimumab alanlarda grade 3-4 yan etki oranı %27, sadece nivolumab alanlarda %16 iken kombinasyon tedavisi alanlarda %50 den fazla bulunmuştur (75). Anti-CTLA-4 antikoru olan ipilimumab ile melanom hastalarında yapılan çalışmalarda ortaya çıkan yan etkilerin doz bağımlı olduğu görülmüştür. Tedavi dozu 3mg/kg'dan 10 mg/kg'a çıktığında immünite ilişkili grade 3-4 yan etki insidansı %5'den %18'e çıkmaktadır. 0.3 mg/kg dozla ise tedavi ilişkili yan etki ve ölüm görülmemiştir (76). Ancak PD-1 blokajı yapan nivolumab ile yapılan çalışmalarda 0.3 mg/kg'dan 10mg/kg'a kadar olan dozlarda benzer immün ilişkili yan etki izlenmiştir (77, 78). 821 RCC hastasının dahil edildiği nivolumab ve everolimusun karşılaştırıldığı çalışmada tedavi ilişkili yan etki oranı %79 saptanmıştır, bunun %10 kadarını halsizlik, bulantı, kaşıntı ve iştah kaybının oluşturmaktadır. Grade 3-4 yan etki oranı ise %19 belirtilmiştir (79). (Bknz. Toksikite derecelendirmesi Tablo.4)

Tablo 4: “Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE)” Skalasına Göre Yan Etki Dereceleri (Makülopapüler Raş, Kaşıntı, Hipertiroidi, Hipotiroidi, Hipofizit, Diyare, Kolit) (80)

Yan Etki	Grade	Tanımlama
Makülopapüler raş	1	Aseptomatik, <%10 vücut yüzey alanında döküntü
	2	Aseptomatik, %10-30 vücut yüzey alanında döküntü
	3	Semptomatik, >%30 vücut yüzey alanında döküntü
Kaşıntı	1	Topikal tedaviye yanıtı
	2	Yaygın, aralıklı, kaşıntı izleri mevcut, oral tedaviye yanıtı
	3	Yaygın, sürekli, uykuyu ve günlük yaşamı bozan, sistemik steroid ve immünsüpresif tedavi gerekliliği
Hipertiroidi	1	Aseptomatik
	2	Semptomatik, günlük yaşamı engelleyen, tedavi gerekliliği olan
	3	Ciddi semptom, günlük yaşamı etkileyen, hospitalizasyon
	4	gerekliliği olan
	5	Hayatı tehdit eden, acil tedavi/müdahale gerekliliği Ölüm
Hipotiroidi	1	Aseptomatik
	2	Hormon replasman tedavisi gerekliliği ve replasmana yanıtı
	3	Günlük yaşamı etkileyen ve kişisel bakımı engelleyen, hospitalizasyon gerekliliği olan
	4	Hayatı tehdit eden, acil tedavi/müdahale gerekliliği
	5	Ölüm
Hipofizit	1	Aseptomatik/ hafif semptomlar
	2	Günlük yaşamı etkileyen, tedavi/müdahale ihtiyacı olan
	3	Ciddi semptomlar, hospitalizasyon gerekliliği
	4	Hayatı tehdit eden, acil tedavi/müdahale gerekliliği
	5	Ölüm
Diyare	1	Günde <4 kez dışkılama sayısında bazale göre artış, stomadan gelende hafif artış
	2	Bazale göre 4-6 kez artış, stomadan gelende orta dereceli artış, günlük hayatta minimal kısıtlanma
	3	Dışkılama sayısında 7 veya daha fazla artış, stomadan gelen miktarda ciddi artış, hospitalizasyon gerekliliği

	4	Hayatı tehdit eden, acil tedavi/müdahale gerekliliği
	5	Ölüm
Kolit	1	Asemptomatik, tedavi gerekliliği yok
	2	Karın ağrısı, kanlı-mukuslu gaita,
	3	Şiddetli karın ağrısı, peritoneal bulgular
	4	Hayatı tehdit eden, acil tedavi/müdahale gerekliliği
	5	Ölüm

İmmünite ilişkili yan etkilerin ortaya çıkışları belirli bir paterni takip etmektedir. İlk olarak cilt ilişkili yan etiler ortaya çıkarken, kolit 1-3 doz sonrasında, hepatit ve endokrinopatiler ise en son olarak tedavinin 3.-4. Dozlarında ortaya çıkmaktadır. Endokrinopatilerin ortaya çıkış zamanı 6 aya kadar uzayabilir (81-83). Tedavinin etkileri geç ortaya çıktığı ve uzun süreli etkileri olduğu için tedavi kesilmesinden sonra da immünite ilişkili yan etkilerin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. İpilimumab ile 47 ay sonra ortaya çıkan kolit izlenmiştir (84).

İmmün ilişkili yan etkiler immün denetim noktası inhibitörünün kombine edildiği ilaca göre değişiklik göstermektedir. İpilimumabın dakarbazin ile kombinasyonu hepatotoksisite sıklığında artışa yol açarken, karboplatin ve paklitaksel ile kombine verilirse cilt ile ilişkili yan etiler artmaktadır (85, 86).

İmmün ilişkili yan etkilerden grade 3 ve 4 ya da uzamış grade 2 yan etkileri tedavi edebilmek için immünsüpresif tedaviler veya kortikosteroid gereksinimi ortaya çıkabilir. İlginç bir şekilde ipilimumab tedavisi sırasında yan etkiler nedeniyle steroid kullanılmasının tedavi sonuçlarını olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (87).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması retrospektif dosya taraması olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Kurulu'nun 18-9.1/41 karar numarası ile 18.09.2018 tarihinde etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

3.1. Hastaların Seçilmesi ve Çalışma Tasarımı

İmmünoterapi alan melanom, RCC ve KHDAK hastalarında gözlenen immünite ilişkili yan etki insidansının belirlenmesi amacıyla 2009 ve 2018 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı polikliniklerine başvurmuş metastatik melanom, RCC ve KHDAK tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastane arşivinden dosya bilgilerine ve laboratuvar verilerine ulaşıldı. 677 KHDAK, 279 RCC ve 461 melanom hastasının verileri olmak üzere toplam 1417 dosya incelenerek immünoterapi almış olan 89 hasta dosyasından elde edilen veriler kullanıldı. Daha önceden başka tedavi almış olup olmamasına bakılmaksızın ilaçlara erişimi gerek sosyal güvenlik kapsamında gerekse ilaç firmalarının erken erişim programları ile onaylı endikasyon ile tedavi sağlanan tüm immünoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Dosya verileri eksik olan hastalar ve sekonder malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, kullanılan immunoterapotik ajan, tedavilere başlama ve bitiş tarihleri, ortaya çıkan immünite ilişki yan etkiler, ortaya çıkan yan etkinin şiddeti, yan etki ortaya çıkış zamanı, tedaviye yanıt veya progresyon durumları, tedaviye başlama anında ve 9. haftadaki nötrofil lenfosit oranları, sigara kullanım öyküsü, son vizit tarihi, eksitus durumu ve tarihi gibi parametreler kaydedildi. Hastane arşivinden dosya bilgilerine ve laboratuvar verilerine ulaşıldı. Dosyadaki verilerin yetersiz kaldığı durumda hastane elektronik sisteminden yararlanıldı. Hastanın ilk patolojik tanısı konduğu tarihten, son kontrol tarihine kadar veya hastanın eksitus olması durumunda eksitus tarihine kadar geçen süre genel sağkalım süresi olarak kabul edildi. Hastaların eksitus durumları ile ilgili olarak ölüm bildirim sisteminden hastaların T.C. kimlik numaraları ile tarama yapıldı. Hastaların en son 23.07.18'de ölüm bildirim sisteminden yaşayıp yaşamadığı kontrol edildi.

3.2. İstatiksel Analiz Yöntemleri

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Science (SPSS) version 18.0 for Windows kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapmalarla belirtildi. Çalışma verileri değerlendirilirken frekans tabloları kullanıldı. Cinsiyet, sigara kullanımı, kullanılan ilaç, yan etki gelişme durumu ve diğer sayım tipi veriler ile yan etki insidansının değişip değişmediği

ki-kare testi ile incelendi. P değeri 0.05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Genel sağkalım sağkalım sürelerinin tespitinde Kaplan-Meier analizi kullanıldı.

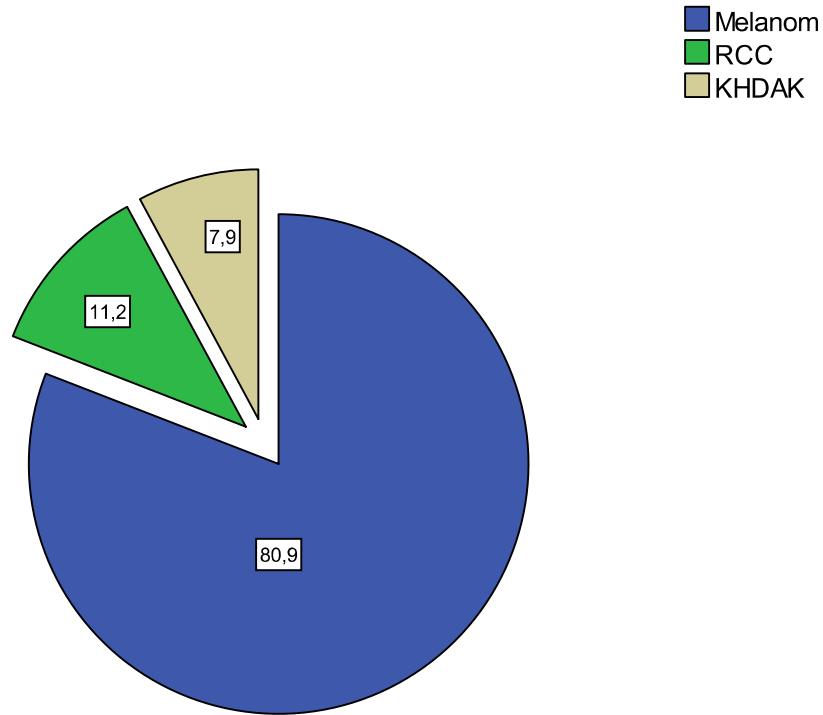


4.BULGULAR

Ege Üniversitesi Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğine kayıtlı melanom, RCC; KHDAK tanılı hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. İmmünoterapi ajanlarının onay zamanları ve faz 3 çalışma zamanları göz önünde bulundurularak melanom tanılı hastaların dosyaları 2009 yılından itibaren, RCC ve KHDAK tanılı hastaların dosyaları 2011 yılından itibaren tarandı. 677 KHDAK, 279 RCC ve 461 melanom hastasının verileri olmak üzere toplam 1417 dosya incelenerek immünoterapi almış olan 89 hasta dosyasından elde edilen veriler analiz edilmiştir.

4.1. Hastaların Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 89 hastanın %80,9 u (n=72) melanom, %11,2'si (n=10) RCC, %7,9'u (n= 7) KHDAK tanılıydı (Grafik 1).



Şekil 5: Hastaların tanılara göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri ve tedavi durumları tabloda özetlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Özellikleri ve Tedavi Durumları

	N	(%)
Cinsiyet		
Kadın	31	(34,8)
Erkek	58	(65,2)
Yaş		
Medyan	57	
Ortalama	55,16	
<40 yaş	12	(13,5)
40-49 yaş	17	(19,1)
50-59 yaş	24	(27)
60-69 yaş	24	(27)
>70 yaş	12	(13,5)
Sigara		
Hiç kullanmamış	21	(23,6)
Kullanıyor/Bırakmış	36	(40,4)
Bilinmiyor	32	(36)
İmmünoterapi Ajanı		
İpilimumab	44	(49,5)
Nivolumab	22	(24,7)
Pembrolizumab	1	(1,1)
İpilimumab/Nivolumab	17	(19,1)
İpilimumab→Pembrolizumab	5	(5,6)
Önceki Tedavi Durumu		
Var	79	(88,8)
Yok	10	(11,2)
Tedavi Hattı		
1	10	(11,2)
2	36	(40,4)
≥3	43	(48,3)

Hastaların cinsiyete göre dağılımları incelendiğinde %34,8 hastanın kadın, %58 hastanın erkek olduğu görüldü. Yaş ortalaması 55,16, ortancası 57 idi. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımları incelendiğinde %13,5'i 40 yaşın altında, %19,1'i 40-49 yaş

aralığında, %27'si 50-59 yaş aralığında, %27'si 60-69 yaş aralığında ve %13,5'i 70 yaşından büyüktü.

Hastaların sigara kullanım durumları incelendiğinde %23,6 hasta daha önce hiç sigara kullanmamış, %40,4 hasta ise hayatlarının bir döneminde sigara kullanmış veya halen sigara içmekte olan hastalardı. Hastaların %36'sının sigara kullanımı ile ilgili verilere dosyalardan ulaşılamadı.

Melanom hastalarında primer lezyonun lokalizasyonu incelendiğinde %50 (n=36) hastada ekstremiteler yerleşimli, %26,3 (n=19) hastada baş-boyun, %20,8 (n=15) hastada gövde yerleşimli olduğu görüldü. Sadece bir hastada mukozal melanom saptanırken, bir hastada da primer lokalizasyon yerinin bulunamadığı görüldü.

Çalışmaya alınan hastalardan %49,5 (n=44) hasta sadece ipilimumab, %24,7 (n=22) hasta sadece nivolumab ve %1,1 (n= 1) hasta pembrolizumab almıştı. %19,1 (n=17) hasta tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle bir immünoterapi ajanından diğerine geçmek veya immünoterapi ajanlarını kombine almak şeklinde hem ipilimumab hem nivolumab alırken, %5,6 (n=5) hastada da ipilimumaba yanıtızsızlık nedeniyle pembrolizumaba geçilmişti.

Hastaların immün denetim noktası inhibitörlerinden önce herhangi bir tedavi alıp almadığı incelendiğinde %88,8 hasta (n=79) daha öncesinde tedavi almıştı. Otuz altı hasta 2. Hat tedavi olarak immünoterapi alırken, 43 hasta daha önce 2 veya daha çok hat kemoterapi almıştı. Hastaların %42,6'sının (n=38) önceki tedavi rejimlerinde interferon kullandığı, %48,3'ünün (n=43) immünoterapi öncesi temozolamid aldığı, %11,2 hastanın ise (n=10) ilk tedavi olarak ipilimumab, nivolumab veya pembrolizumabdan birini aldığı görüldü.

4.2. Yan Etki Verileri

Hastalarda gelişen immün ilişkili yan etki prevelansı değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalarda en çok gözlenen cilt yan etkileri, kolit, endokrin yan etkiler ve pnömonitis gibi immün ilişkili yan etkilerin frekansları ayrı ayrı incelendi. Yan etki derecelendirmesi için CTCAE version 5.0 kullanıldı. Yan etki derecelerinin değerlendirilmesinde birden fazla yan etki gelişmiş olan hastalar için yüksek dereceli yan etkinin derecesi veri olarak kabul edildi.

Tablo 6: Yan Etki Oranları

	N	%	Grade 3-4	%
İmmün İlişkili Yan Etki	33	37,1	9	10
İlaçlara Göre Yan Etki Oranları				
İpilimumab	15	22,7	4	6
Nivolumab	20	52,6	5	13,1
Pembrolizumab	3	50	1	16,6
Gözlenen Yan Etkiler				
Cilt Bulguları	22	24,7		
-Vitiligo	8			
-Pruritus	6			
-Dermatit	4			
-Raş	3			
-Kserozis	1			
Hipotiroidi	10	11,2		
Diyare	7	7,9		
Hipofizit	3	3,4		
Pnömonitis	2	2,2		
Otoimmün hepatit	2	2,2		
Hiperlipidemi	1	1,1		
İnterstisyel akciğer hastalığı	1	1,1		
Artrit	1	1,1		

Hastaların %37,1'sinde yan etki gözlenirken bunlardan %27'sinde grade 1-2, %10'unda grade 3-4 yan etki izlendi. Yan etkilerin immünoterapi ajanlarına göre dağılımları incelendiğinde ipilimumab alanların %22,7'sinde, nivolumab alanların %52,6'sında ve pembrolizumab alanların %50'sinde immün ilişkili yan etki olduğu görüldü. Grade 3-4 yan etkiler ayrı olarak değerlendirildi. İpilimumab alan %6 hastada grade 3-4 yan etki ortaya çıkarken , nivolumab alan hastaların %13,1'inde ve pembrolizumab alanların %16,6'sında grade 3 veya daha fazla yan etki izlendi. Hastalarda en sık gözlenen yan etki 22 hastada

(%24,7) izlenen cilt bulguları idi. Sırasıyla %11,2 (n=10) hastada hipotiroidi, %7,9 (n=7) hastada diyare, %3,4 (n=3) hastada hipofizit, %2,2 (n=2) hastada pnömonitis ve %2,2 (n=2) hastada otoimmün hepatit izlendi. 1 hastada interstisyel akciğer hastalığı ve 1 hastada artrit gözlemlendi. Bir hastada ilaç ilişkili olarak hipotiroidi, aferez gerektiren hiperlipidemi ve vitiligo birlikte görüldü.

Yan etki gelişme prevalanslarının yaş, cinsiyet, önceki tedavi ajanı olarak interferon alıp almama durumu, daha önce tedavi almış olup olmaması, tedavi hattı, tedavi süresi, hastanın aldığı immünoterapi ilacı sayısı ve sigara kullanımını gibi değişkenlere göre değişip değişmediği incelendi (Tablo 7).

Tablo 7: Yan Etki Verilerinin Değerlendirilmesi

	Yan Etki		<i>p değeri</i>
	Yok (n=55)	Var (n=34)	
Cinsiyet			
Erkek	33	25	0,193
Kadın	22	9	
Yaş			
<50 yaş	20	9	
50-59 yaş	13	11	0,690
60-69 yaş	14	10	
>70 yaş	8	4	
Önceki Tedavi			
-Almamış	4	6	0,172
-Almış	51	28	
IFN			
Almamış	33	18	0,513
Almış	22	16	
Sigara			
Kullanmamış	15	6	0,235
Kullanıyor/Bırakmış	20	16	
İmmünoterapi sayısı			
1 ilaç	47	20	0,005
2 ilaç (kombinasyon/switch)	8	14	(<i>p<0.05</i>)

Tedavi Hattı

1.hat	4	6	
2.hat	25	11	0,230
≥3.hat	26	17	

Tedavi Süresi

<3 ay	18	9	0,000
3 ay-1 yıl	30	8	($p<0.05$)
>1 yıl	7	17	

Cinsiyet, yaş, daha önce tedavi veya interferon alıp almama durumu ile yan etki gelişme oranları arasında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kombinasyon tedavisi olarak veya bir immünoterapi ilacına yanıtızsızlık nedeniyle başka bir immünoterapi ilacına geçilmesi nedeniyle birden fazla immünoterapi ilacı alan hastalarla, sadece tek bir immünoterapi ilacı alanlar arasında yan etki gelişimi oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,005$). Birden fazla immünoterapi ilacı alanlarda yan etki oranı daha fazla bulundu. Hastaların immünoterapi aldıkları süreler 3 ay (4 kür), 3 ay-1 yıl ve 1 yıl üzerinde tedavi alanlar şeklinde gruplandırıldı. Hastaların immünoterapi aldıkları süreye göre yan etki oranları incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,000$). Bir yılın üzerinde immünoterapi alan hastalarda yan etki gelişme oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış gösterdiği izlendi.

Yan etki ortaya çıkış zamanları yan etkilere göre gruplandırılarak değerlendirildi (Tablo 8).

Tablo 8: Yan Etki Ortaya Çıkış Zamanları

	Ortalama (Hafta)	Ortanca (Hafta)	Standart Sapma	Min.	Max.
Tüm Yan Etkiler	20,83	13	±21,027	2	99
Cilt Yan Etkisi	10,67	6,00	±12,287	3	43
Diyare	12,71	10,00	±6,157	6	24
Endokrin Yan Etkiler	18,78	19,50	±11,943	2	34

Vitiligo	30,62	21,50	±30,821	7	99
-----------------	-------	-------	---------	---	----

Yan etki ortaya çıkış zamanları incelendiğinde ilk dozdan ortalama 20,83 hafta sonra yan etkilerin ortaya çıktığı görüldü. En erken 2 hafta sonra immün ilişkili yan etki gözlenirken tedavinin başlangıcından 99 hafta sonra ortaya çıkan immün ilişkili yan etki gözlemlendi (Std:21,027).

Vitiligo dışındaki cilt yan etkilerinin ortalama 10,67 hafta sonra, diyarenin 12,71 hafta, endokrin yan etkilerin ise ortalama 18,78 hafta sonra ortaya çıktığı görüldü. İmmün yan etkilerden cilt yan etkileri daha erken ortaya çıkarken kolit ve endokrin yan etkilerin sırasıyla daha geç ortaya çıkabildiği görüldü. Hastalarda ortaya çıkan vitiligo ise ortalama 30,62 hafta sonra ortaya çıkmış olup en erken gözlenen vakada 7 hafta en geç ise tedavi başlangıcından 99 hafta sonra izlendi.

Otoimmün hepatit gelişen 2 vakada yan etki 2. dozdan sonra ortaya çıktı. Pnömonitis gelişen 2 hastada yan etki ortaya çıkışı daha geç olarak 50 ve 55. haftalarda izlendi. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) gelişen bir vakada ise yan etki tedavi başlangıcından 38 hafta sonra ortaya çıktı. 1 hastada ise tedavi başlangıcından 86 hafta sonra vitiligo ile birlikte artrit izlendi.

Hastalarda kullanılan immünoterapi ajanına göre ortaya çıkan immün ilişkili yan etkilerin ortaya çıkma zamanları incelendi. Bir hastada birden fazla yan etki gelişebildiğinden erken ortaya çıkan yan etkinin ortaya çıkış zamanı yan etki zamanı olarak değerlendirildi (Tablo 9).

Tablo 9: İmmünoterapi Ajanına Göre Yan Etki Ortaya Çıkış Zamanları

	Ortalama (Hafta)	Ortanca (Hafta)	Standart Sapma	Min.	Max.
İpilimumab	7,80	9,00	4,092	3	17
Nivolumab	22,20	19,50	19,581	2	86
Pembrolizumab	11	9,00	7,211	5	19

İpilimumab ile ortalama 7,8 hafta sonra ve pembrolizumab ile ortalama 11 hafta sonra ortaya çıkarken nivolumab alanlarda ortalama 22,2 hafta sonra yan etki ortaya çıktığı izlendi.

Tablo 10: İmmünoterapi Ajanlarının Kesilme Nedenleri

	İpilimumab	Nivolumab	Pembrolizumab
Ölüm	25	4	1
Prograsyon	31	15	3
Yan Etki	1	1	-
Onay	4	-	-
Kür	1	3	-
Tedaviye Devam	2	12	2
Performans (ECOG)	2	2	-
Takipten Çıkma	-	2	-

İpilimumab alan 31 , nivolumab alan 15 ve pembrolizumab alan 3 hastanın tedavileri progresyon nedeniyle kesildiği görüldü. İpilimumab alan 1 , nivolumab alan 3 hasta ise kür kabul edildiği için tedavisiz takip edilmekte. İpilimumab alan 2, nivolumab alan 12 ve pembrolizumab alan 2 hasta ise tedaviye devam etmekteydi. Sadece 1 ipilimumab alan ve 1 nivolumab alan hastanın tedavileri yan etki nedeniyle kesilmek zorunda kaldığı görüldü. Bu hastalardan birinde otoimmün hepatit, diğerinde İAH nedeniyle tedavi kesilmişti. İlaça bağlı yan etki nedeniyle tedavi kesilme yüzdesi %2,25 olarak saptandı. İlaç yan etkisi nedeniyle ölüm gözlenmedi.

Nötrofil/lenfosit oranları (NLO) tedaviye başlandığı anda ve 9. Haftada değerlendirildi. NLO'nun cut-off değeri dana önce kanser hastalarında prognoz ve tedavi yanıtı değerlendirme için NLO'nun prognostik değerini araştıran çalışmalar referans alınarak 5 olarak belirlendi.

Tablo 11: Bazal ve 9. Hafta NLO değerlerine Göre Yan Etki Gelişme Durumu

	Yan Etki		p değeri
	Yok (n=35)	Var (n=19)	
0. hafta NLO			(n<5)
<5	31	18	Test İçin Yeteri
≥5	4	1	Kadar Gözlem Bulunmamaktadır.
9. hafta NLO			

<5	23	9	0,173
≥5	6	6	

Bazal ve 9. hafta NLO değerlerine göre yan etki gelişme oranları incelendiğinde hem tedaviye başlandığı andaki hem de 9. haftadaki NLO değerleri ile yan etki gelişme oranları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

4.3. Sağlık Verileri

Tablo 12: Hasta Özellikleri, Tedavi ve Yan Etki Durumuna Göre Mortalite Oranlarının Değerlendirilmesi

	Mortalite		<i>p değeri</i>
	Yok (n=28)	Var (n=61)	
Cinsiyet			
Erkek	19	39	0,718
Kadın	9	22	
Yaş			
<50 yaş	11	18	
50-59 yaş	6	18	0,776
60-69 yaş	7	17	
>70 yaş	4	8	
Tanı			
Melanom	19	53	
RCC	6	4	Hesaplanmadı
KHDAK	3	4	
IFN			
Almamış	13	38	0,160
Almış	15	23	
Tedavi Hattı			
1.hat	4	6	
2.hat	10	26	0,745
≥3.hat	14	29	

İmmünoterapi sayısı

1 ilaç	16	51	0,007
2 ilaç (kombinasyon/switch)	12	10	($p<0,05$)

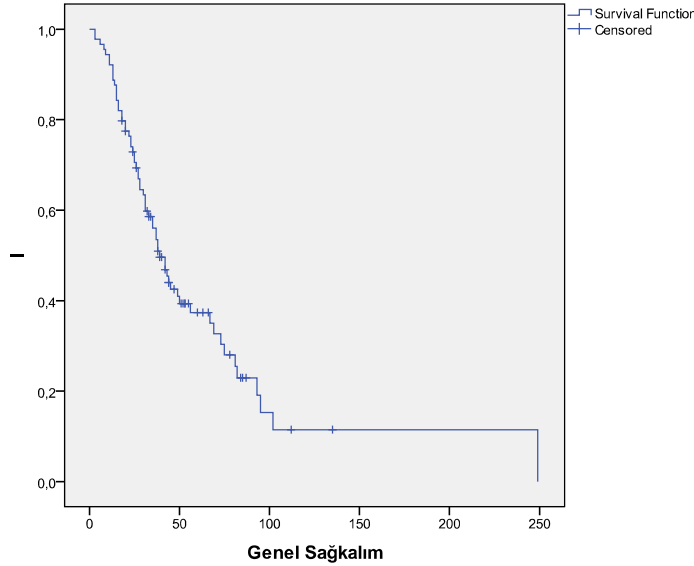
Yan Etki

Yok	12	43	0,013
Var	16	18	($p<0,05$)

Vitiligo

Yok	21	60	0,001
Var	7	1	($p<0,05$)

Cinsiyet, yaş, tedavi hattı aldığı immünoterapi ilacı sayısı, önceki tedavilerinde IFN yer alıp almadığı ve yan etki özelliklerine göre mortalite oranları değerlendirildi. Birden fazla immünoterapi ilacı alanlarda mortalite daha düşük bulundu ($p=0,007$). Yan etki gelişenlerde ve vitiligo gelişenlerde mortalite istatistiksel olarak anlamlı derece düşük bulundu (sırasıyla $p=0,013$ ve $p=0,001$).



Şekil 6: Genel sağkalım eğrisi

Çalışmaya dahil edilen hastalarda medyan genel sağkalım süresi $39\pm 4,105$ (%95 CI:30,9-47,0) ay olarak gözlemlendi. 1. yılda kümülatif sağkalım hızı $92\pm 2,4$, 2. Yılda $72,9\pm 4,7$ ve 5. Yılda $37,4\pm 5,6$ olarak saptandı.

Tablo 13: Tanılara Göre Sağkalım Süreleri

Tanı	Ortanca Değerleri	
	Tahmin	Standart Hata
Melanom	38,000	5,298
RCC	75,000	29,253
KHDAK	37,000	13,301

Log Rank Değeri:3,739 df:2 p değeri: 0.154

Tanılara göre sağkalım süreleri incelendi. Melanom hastalarında medyan genel sağkalım süresi 38±5,29 (%95 CI:27,6-48,3) ay, RCC hastalarında 75±29,25 (%95 CI:17,6-132,3) ay ve KHDAK hastalarında 37±13,3 (%95 CI:10,9-63,07) ay saptandı. P değeri 0,154 bulunduğu için tanılara göre sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 14: İmmünoterapi İlacı Sayısına Göre Sağkalım Süreleri

İmmünoterapi Sayısı	Ortanca Değerleri	
	Tahmin	Standart Hata
1 ilaç	37,000	4,21
2 ilaç (kombinasyon/switch)	56,000	11,88

Log Rank Değeri:4,308 df:1 p değeri: 0.038

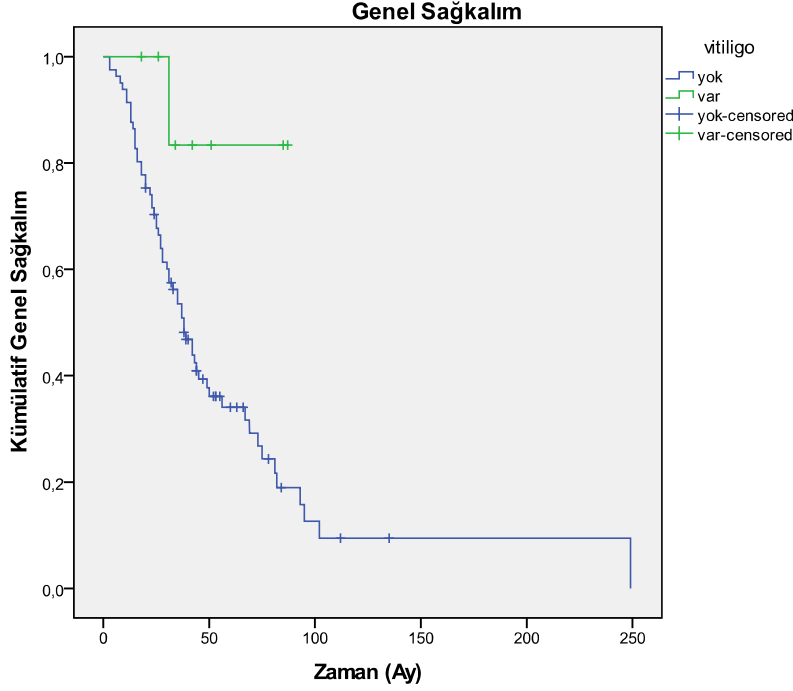
Kullandıkları immünoterapi ilacı sayısına göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde bir immünoterapi ilacı alanlarda medyan sağkalım 37±4,21 (%95 CI:28,7-45,2) ay saptanırken kombinasyon tedavisi veya bir ilaçtan diğer ilaca geçme şeklinde birden fazla immünoterapi ilacı almışlarda 56±11,8 (%95 CI: 32,6-79,3) ay olarak saptandı. %95 güvenilirlikle p değeri 0,038 saptandığı için birden fazla immünoterapi ilacı alanlarda anlamlı olarak genel sağkalım süresi daha uzun saptandı.

Tablo 15: Yan Etki Görülme Durumlarına Göre Sağkalım Süreleri

Yan Etki	Ortanca Değerleri	
	Tahmin	Standart Hata
Yok	37,000	5,914
Var	44,000	9,027

Log Rank Değeri:2,690 df:1 p değeri: 0.101

Herhangi bir immün aracılı yan etki ortaya çıkan ve yan etki gelişmeyen gruplar arasında genel sağkalım süreleri karşılaştırıldı. Yan etki gelişmeyen grupta medyan sağkalım süresi $37 \pm 5,914$ (%95 CI: 25,4-48,5) ay , yan etki gelişen grupta $44 \pm 9,027$ (%95 CI:26,3-61,6) ay saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,101$).



Şekil 7: Vitiligo gelişenlerde genel sağkalım

Ancak; vitiligo gelişmeyenlerde 5. yılda genel sağkalım $\%36,1 \pm 5,6$ saptanırken, vitiligo ortaya çıkan hastalarda 5. yılda genel sağkalım $\%83,3 \pm 15,2$ saptandı. Vitiligo gelişen hastalarda sağkalım süresi %95 güven aralığı ile istatistiksel olarak belirgin şekilde daha uzun saptandı ($p=0,027$).

Bazal ve 9. haftadaki NLO değerlerine göre genel sağkalım analizi yapıldı.

Tablo 16: Bazal NLO Değeri ile Sağkalım İlişkisi

Bazal NLO	Ortanca Değerleri	
	Tahmin	Standart Hata
<5	37,000	6,856
≥ 5	38,000	14,241
Log Rank Değeri:0,299 df:1 p değeri: 0,584		

Bazal NLO değerleri ile genel sağkalım süreleri açısından literatürdeki çalışmalara göre belirlenen cut-off değerine göre iki grup olarak incelendi. NLO değeri 5 in altında olan grupta median genel sağkalım $37\pm6,856$ ay iken 5 veya üzerinde olan grupta $38\pm14,241$ ay olarak saptandı. NLO 5'in altında olan ve 5 veya daha yüksek olan iki grup incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptamadı ($p=0,584$).

Tablo 17: 9. Hafta NLO Değeri ile Sağkalım İlişkisi

9. Hafta NLO	Ortanca Değerleri	
	Tahmin	Standart Hata
<5	50,00	23,881
≥ 5	18,000	10,392
Log Rank Değeri:11,131 df:1 p değeri: 0,001		

9. haftadaki NLO değerleri de daha önce belirlenen cut-off değerine göre iki grup olarak incelendi. NLO değeri 5 in altında olan grupta median genel sağkalım $50\pm23,881$ ay iken 5 veya üzerinde olan grupta $18\pm10,392$ ay olarak saptandı. NLO 5 ve üzerinde olan grupta sağkalım istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p:0,001$).

5.TARTIŞMA

İmmüno-onkoloji ve bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine karşı kullanılması fikrinin temelleri her ne kadar 20. yüzyılın başlarında atılmaya başlandıysa da, yaklaşık son 10 yıldır hızlanan bu alandaki gelişmelerle birlikte immünoterapi kanser tedavisinde hızla temel tedavilerden biri haline gelmekte. Günümüze kadar kullanılan diğer tedavi yöntemlerinden hem hedefi, hem sonuçları ve sağkalım verileri, hem de yan etki profili farklılıklar gösteren bu yeni tedavi alanı, bu konuda ard arda gelen akademik yayınlar ve çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılmakta.

Denetim noktası inhibitörleri ile immün sistemin aktivasyonu, normal doku ve organlara karşı gelişen immün yanıtlara yol açabilir. Otoimmün yan etkiler daha çok cilt reaksiyonları (raş, kaşıntı, kserozis) olarak ortaya çıkabilmekle birlikte gastrointestinal sistem ve endokrin organları da sıklıkla etkilemektedir. İmmünoterapide hedeflenen hücre grubu tümör değil bağışıklık hücreleri olduğu için bağışıklık hücrelerinin ulaşabildiği her alanda yani tüm organlarda yan etkiler karşımıza çıkmaktadır. Bazı yan etkiler tedavi kesildikten sonra da görülebilmektedir. Oldukça geniş yan etki profili bulunmasına rağmen yan etkiler nedeniyle mortalite ve tedavi sonlandırılması gerekliliği de düşük oranlarda saptanmıştır. Tedavi gerektiren yan etkiler kortikosteroid veya gerekirse başka immünespresif ajanlarla kontrol edilebilmektedir.

İpilimumab alan metastatik melanom hastalarının değerlendirildiği 1265 hastalık bir metaanalizde tedavi ilişkili yan etki oranı %74 saptanmış, grade 3-4 yan etki oranı ise %24 olarak bulunmuş (11).

CheckMate 067 çalışmasında tedavi ilişkili yan etkiler nivolumab ve ipilimumab kombinasyon terapisi alanlarda %96, tek başına nivolumab alanlarda %82 ve tek başına ipilimumab alanlarda %86 saptanmış. Grade 3-4 yan etkiler ise sırası ile %55, %16 ve %27 oranında izlenmiş. En sık görülen grade 3-4 yan etki gastrointestinal yan etkiler olarak görülmüş. Nivolumab alanlarda gastrointestinal yan etkiler %4 oranında görülürken, ipilimumab alanlarda bu oran %12 olarak saptanmış (75).

Genel olarak gastrointestinal yan etkiler anti-CTLA-4 tedavilerde anti-PD-1 tedavilere göre daha yüksek oranda saptanırken bu durum hipofizit için de geçerli olarak görülmüş ve ipilimumab alan hastalarda otoimmün hipofizit daha sık saptanmış (88). Anti-PD-1 tedavilerde ise pnömonitis sıklığı özellikle önceden bilinen akciğer hastalığı olanlarda diğer tedavilerden fazla izlenmiş. Özellikle bu durum anti-PD-1 tedavi alan KHDAK hastalarında belirgin olarak artış göstermiş (89). Bizim verilerimizde hipofizit saptanan 3 hastadan 2'si nivolumab 1 tanesi ipilimumab almaktaydı. Nivolumab alanlarda daha fazla hipofizit saptandığı izlendi. Ancak örneklem sayısının azlığı nedeniyle literatüden farklılık gösteren bu veri için genel bir yargıya varmanın doğru olmayacağı düşünüldü.

Metastatik melanom hastalarında nivolumab ve kemoterapiyi karşılaştıran CheckMate 037 çalışmasında nivolumab alan hastaların %68'inde yan etki izlenirken grade 3 ve üzeri yan etki oranı %9 saptanmıştır. Aynı çalışmada bu oranlar kemoterapi alan hastalar için sırasıyla %79 ve %31 olarak bulunmuştur. Nivolumab alan hastalarda en sık görülen yan etkiler sırasıyla %24 oranında halsizlik, %16 kaşıntı, %11 diyare olarak saptanmıştır. Nivolumab alanlarda ortaya çıkan tüm yan etkiler kılavuz önerileri ve immünesupresif tedaviler ile gerilemiştir (6).

İleri evre melanom hastalarında ipilimumab ve pembrolizumabın karşılaştırıldığı Keynote006 çalışmasında grade 3 ve üzeri yan etki pembrolizumab alanlarda %10-13, ipilimumab alanlarda %20 bulunmuştur (7).

Hodi ve arkadaşlarının yaptığı 676 metastatik melanom hastasında ipilimumab ve gp100'ü karşılaştırdığı çalışmada sadece ipilimumab alan kolda %80 oranında immün ilişkili yan etki gözlenmiş, %30 hastada grade 3 veya 4 yan etki ortaya çıkmıştır (5).

Bizim çalışmamızda kullanılan immünoterapi ilacından ve tanıdan bağımsız olarak değerlendirildiğinde hastaların %37,1'sinde yan etki gözlenirken bunlardan %27'sinde grade 1-2, %10'unda grade 3-4 yan etki izlendi. Yan etkiler immünoterapi ajanlarına göre incelendiğinde ipilimumab alanların %22,7'sinde, nivolumab alanların %52,6'sında ve pembrolizumab alanların %50'sinde immün ilişkili yan etki olduğu görüldü. Grade 3-4 yan etkiler ipilimumab, nivolumab ve pembrolizumab alan hastalarda sırası ile %6, %13,1 ve %16,6 oranlarında izlendi. Bu oranların özellikle tüm gradeler olarak değerlendirildiğinde literatürden daha düşük oranda saptandığı izlendi. Sonuçlardaki bu farklılıkların öncelikli olarak çalışmanın retrospektif olması nedeniyle veri depolama ve kayıt altına alma problemleri sonucu ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

Hastalarımızın %48,3'ü 3. hat tedavi olarak ve %40,4'ü 2. hat tedavi olarak immünoterapi almaktaydı. İmmünoterapiye göre yan etkileri daha yüksek olarak görülen ve özellikle konstitüsyonel semptomlara daha fazla yol açan bu tedavilerden sonra imünoterapi alan hastalarda halsizlik, yorgunluk, kaşıntı, raş vb. semptomları kabullenme, yan etki olarak algılamama ve bu nedenle hekime belirtmeme gibi durumların ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

İpilimumab alan hastalarda ortaya çıkan yan etki oranındaki literatüre göre düşüklük bu immünoterapi ilacının ilk onay alan ve ülkemizde de gerek erken erişim programları gerek sosyal güvenlik kapsamında ilk kullanıma giren immünoterapi ilacı olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. İmmünoterapinin ilk klinik kullanıma girmesinden günümüze yan etki profili şimdiye kadar bilinen diğer tedavi yöntemlerinden farklılık gösteren bu ilaçlar için çeşitli yan etki değerlendirme ve tedavi kılavuzları yayınlanmaya başladı. Literatüre yeni eklenen veriler ve olgu bildirimleri sayesinde bu kılavuzlar güncellenmeye devam etti (90-92). İlk onaylan bu immünoterapi ilacının yan etkileri açısından klinik farkındalık düzeyinin az olması, bu açıdan hasta sorgulaması ve takiplerinin kaydının yetersiz kalmasına yol açmış olabilir.

Literatürdeki immünoterapi yan etkileri ile ilgili gerçek yaşam verilerinin ise bizim çalışmamıza daha yakın sonuçları bulunmaktadır. İleri evre RCC hastalarında nivolumab ve everolimus karşılaştıran CheckMate025 çalışmasında tedavi ilişkili yan etki %79, grade 3 ve üzeri yan etki %19 saptanmış (93). İtalya'da erken erişim programı kapsamında Nivolumab alan 389 RCC hastasının yer aldığı gerçek yaşam verilerini içeren bir çalışmada tedavi ilişkili yan etki oranı %32 ve grade 3-4 yan etki oranı %7 olarak saptanmıştır (94). Tüm bu saydığımız sebeplerden ötürü gerçek yaşam verilerinde yan etki oranları daha düşük saptanıyor olabilir.

İmmünoterapi ile en sık cilt reaksiyonlarının ortaya çıktığı gözlenmiştir. Nivolumab ve pembrolizumab alan hastalarda raş ve kaşıntı %28-37 oranında izlenirken, vitiligo %9-11 hastada görülmüştür (7, 95). Pembrolizumab veya nivolumab alan 496 ileri evre melanom hastasının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada cilt yan etkisi %8,3 saptanmış. Aynı çalışmada gastrointestinal yan etkiler %4,2, otoimmün hepatit %2,2, pankreatit %1,8, endokrin yan etkiler %6 olarak gözlenmiştir. Endokrin yan etkiler kendi içinde ayrı ayrı incelendiğinde %1,8 hastada hipotiroidi, %2,2 hastada tiroidite bağlı hipertiroidi, %0,8 hastada hipofizit, %0,8 hastada diyabet saptanmıştır (96). GİS yan etkileri ipilimumab alan

hastalarda anti-PD-1 alanlara göre daha yüksek oranlarda görülmüştür. İpilimumaba bağlı diyare ve kolit oranları %6-16 saptanmıştır (5, 76).

Bizim çalışmamızdaki hastalarda da en sık gözlenen yan etki 22 hastada (%24,7) izlenen cilt bulguları idi. Sırasıyla %11,2 (n=10) hastada hipotiroidi, %7,9 (n=7) hastada diyare, %3,4 (n=3) hastada hipofizit, %2,2 (n=2) hastada pnömonitis ve %2,2 (n=2) hastada otoimmün hepatit izlendi. 1 hastada hiperlipidemi, 1 hastada interstisyel akciğer hastalığı ve 1 hastada artrit gözlemlendi. Çalışmamızdaki yan etki grupları değerlendirildiğinde en sık cilt yan etkilerinin görülmesi, bunu gastrointestinal ve endokrin yan etkilerin izlemesi açısından literatürdeki verilerle bu oranların uyumlu olduğu görüldü.

Cinsiyet ve yaş gruplarına göre yan etki gelişme oranları arasında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İnterferonun immün sistemi aktive edici etkisi göz önünde bulundurularak daha önce interferon kullanma durumu ile yan etki gelişim oranları arasında ilişki gözlenip gözlenmediğine bakıldı. Ayrıca daha önce kemoterapi alması ve çoklu hat tedavi almış olmasının olası myelosupresif etkisi ile yan etki gelişme oranları arasında farklılık araştırıldı. Gruplar arasında fark saptanmadı.

İmmünoterapi ilaçlarının kullanıma girmesinden sonra farklı denetim noktalarının veya tümör immün çevresinin ayrı ayrı hedeflenmesini temel alan kombinasyon tedavileri denenmeye ve sağkalıma olan olumlu etkileri bildirilmeye başlandı. Ancak artmış etki oranları ile birlikte yan etki oranlarında da artış izlendi. CheckMate067 çalışmasında bu oranlar; Grade 3-4 yan etkiler açısından değerlendirildiğinde nivolumab alanlarda %16, ipilimumab alanlarda %27 oranında iken ipilimumab ve nivolumabın kombine kullanıldığı hastalarda %50 den fazla izlenmiştir (75). RCC hastalarında ipilimumab ve nivolumab kombinasyonunun sunitinible karşılaştırıldığı bir çalışmada kombinasyon tedavisi alanlarda grade 3-4 yan etki %46 olarak saptanmıştır (97).

İmmünoterapi ilaçlarının etkilerinin uzun süre devam ettiği bilgisinden yola çıkılarak bir ilaca yanıtızsızlık nedeniyle başka bir immünoterapi alan hastalarla kombinasyon tedavisi alan hastalar bir grup olarak birlikte değerlendirildi ve sadece tek bir immünoterapi ilacı almış olan grupla karşılaştırıldı. Bu iki grup değerlendirildiğinde yan etki gelişimi oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,005). Birden fazla immünoterapi ilacı alanlarda yan etki oranı daha fazla bulundu. Daha önce literatürde bildirilmiş verilerle uyumluydu. Ayrıca hastaların immünoterapi aldıkları süreye göre yan etki oranları incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,000). Geç ortaya çıkabilen birçok immün ilişkili yan etki görülebilmesi nedeniyle ve immün sistemin uzun süre aktif

kalmasının daha çok otoimmünite yaratabileceği hipotezi ile uyumlu olarak da 1 yılın üzerinde immünoterapi alan hastalarda yan etki gelişme oranının belirgin olarak artış gösterdiği izlendi.

CheckMate 069 çalışmasında yan etkilerin ortaya çıkış zamanları incelendiğinde grade 3-4 yan etkilerin 12-14 hafta civarında ortaya çıktığı görülmüş. İpilimumab ve nivolumab kombine alan grupta yan etkilerin başlama süresi için median zamanlar cilt yan etkileri için yaklaşık 2 hafta, gastrointestinal yan etkiler için 7 hafta ve endokrin yan etkiler için 9 hafta olarak bildirilmiştir (98). İpilimumab ile bu süreler cilt yan etkileri için 3-4 hafta, gastrointestinal ve hepatik yan etkiler için 6-7 hafta ve endokrin yan etkiler için 9 hafta olarak bildirilmiştir. Endokrin yan etkilerin ortaya çıkış medyan zamanı 20 hafta ve cilt yan etkileri için 6 hafta saptanmıştır (99).

Bizim çalışmamızda vitiligo dışındaki cilt yan etkilerinin ortalama 10,67 hafta sonra, diyarenin 12,71 hafta, endokrin yan etkilerin ise ortalama 18,78 hafta sonra ortaya çıktığı görüldü. Bildirilen verilere göre çalışmamızda yan etki ortaya çıkış zamanlarının daha geç olması yine verilerin kayıtlanması, hastaların raş, kaşıntı vb. bulguları daha geç olarak hekime bildirmesi veya ciddi morbidite oluşturmayan bazı yan etkileri sorgulanmadığı sürece hekime bildirmekten kaçınılması nedeniyle olmuş olabileceği düşünüldü. Ortaya çıkan diğer yan etkilerin görülme zamanları ise literatürdeki sıraya uymaktaydı. Cilt yan etkileri daha erken ortaya çıkarken bunu sırası ile gastrointestinal yan etkiler ve endokrin yan etkiler izlemekteydi. Etkileri uzun süreli devam edebilen bu tedavilerde geç ortaya çıkan hatta tedavi kesildikten sonra ortaya çıkan yan etkiler bildirilmiştir. Çalışmamızda en geç ortaya çıkan yan etki bir hastada 99 ay sonra ortaya çıkan vitiligo benzeri depigmentasyon olarak görüldü. Anti-PD-1 ve Anti-PD-L1 tedaviler ile daha geç ortaya çıkan ve daha uzun süren yan etkiler izlenirken bizim çalışmamızda da ipilimumab ile yan etkilerin ortalama olarak daha erken ortaya çıktığı pembrolizumab ve nivolumab alanlarda ise daha geç görüldüğü izlendi.

Nivolumab ile ilgili yapılan ileri evre melanom, RCC, KHDAK, kastrasyon dirençli prostat kanseri ve kolorektal kanser hastalarının dahil edildiği güvenlik çalışmasında yan etki nedeniyle tedavi kesilme oranı %5 saptanmıştır (78). İmmünoterapi ilişkili ölüm oranı %1'in altında gibi çok düşük bir oranla izlenirken, yan etki ciddiyeti ve sıklığının ilaç dozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76). Bizim çalışmamızda 2 hastanın tedavilerinin yan etki nedeniyle kesilmek zorunda kaldığı görüldü. Bu hastalardan birinde otoimmün hepatit, diğerinde İAH nedeniyle tedavi kesilmişti. İlaça bağlı yan etki nedeniyle tedavi kesilme yüzdesi %2,25 olarak saptandı. İlaç yan etkisi nedeniyle ölüm gözlenmedi.

Otoimmün yan etkilerin tedavi etkinliğindeki artışla doğru orantılı olduğunu gösteren büyük çaplı çalışmalar bulunmaktadır (100-102). İmmün yan etkilerden vitiligonun sağkalım ile ilişkisi daha net görülmüştür. 5737 hastalık bir meta-analizde vitiligo ortaya çıkan hastalarda hem progresyonsuz sağkalım sürelerinde vitiligo görülmeyenlere göre hem de genel sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Vitiligo ortaya çıkan hastalarda diğer gruba göre ölüm ve progresyon riskinin yaklaşık olarak 3 kat daha az olduğu bildirilmiştir (13). Çalışmamızda da herhangi bir immün aracılı yan etki gelişenlerde ve vitiligo gelişenlerde mortalite istatistiksel olarak anlamlı derece düşük bulundu (sırasıyla $p=0,013$ ve $p=0,001$). Vitiligo gelişen hastalarda sağkalım süresi %95 güven aralığı ile istatistiksel olarak daha uzun saptandı ($p=0,027$).

Cinsiyet, yaş, tedavi hattı aldığı immünoterapi ilacı sayısı, daha önce interferon tedavisi alıp almaması ve yan etki özelliklerine göre mortalite oranları değerlendirildi. Birden fazla immünoterapi ilacı alanlarda mortalite daha düşük bulundu ($p=0,007$). Kombine immünoterapi alanlarda tedavi yanıtı oranlarının ve genel sağkalım sürelerinin daha yüksek olduğu düşünüldüğünde bu durum literatürle uyumluydu (75).

İleri evre melanom hastalarında yapılan CehckMate067 çalışmasında median genel sağkalım tek başına nivolumab alan kolda 37.6 ay olarak saptanırken, tek başına ipilimumab alan kolda 19.9 olarak saptanmıştır. Kombinasyon tedavilerinde ise genel sağkalım daha iyi bulunmuştur. 2 yıllık genel sağkalım nivolumab ve ipilimumab kombinasyon tedavisi alan grupta %64 saptanırken tek başına nivolumab alanlarda %59 ve tek başına ipilimumab alanlarda %45 saptanmıştır. 3 yıllık verilere bakıldığında ise ipilimumab ve nivolumab kombinasyon tedavisi alanlarda %58, tek başına nivolumab alanlarda %52 ve tek başına ipilimumab alanlarda %34 saptanmıştır (75). Çalışmamızdaki melanom hastalarında hastalarında medyan genel sağkalım süresi $38\pm 5,29$ (%95 CI:27,6-48,3) ay olarak saptanırken 2 yıllık genel sağkalım %69 ve 3 yıllık genel sağkalım %51 olarak bulundu. Yetmiş iki melanom hastasından 17 tanesi tedavi değişikliği veya kombinasyon tedavisi olarak birden fazla immünoterapi ilacı almış olduğu için sağkalım verilerinin tek başına ipilimumab alan gruptan yüksek ve kombinasyon tedavisi alan gruba göre düşük saptanmış olması literatürle uyumlu olarak düşünüldü.

Çalışmamızdaki hastaların kullandıkları immünoterapi ilacı sayısına göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde bir immünoterapi ilacı alanlarda medyan sağkalım $37\pm 4,21$ (%95 CI:28,7-45,2) ay saptanırken kombinasyon tedavisi veya bir ilahtan diğer ilaca geçme şeklinde birden fazla immünoterapi ilacı almışlarda $56\pm 11,8$ (%95 CI: 32,6-79,3) ay olarak saptandı.

%95 güvenilirlikle p değeri 0,038 saptandığı için birden fazla immünoterapi ilacı alanlarda anlamlı olarak genel sağkalım süresi daha uzun saptandı. İmmünoterapi etkisinin ilaç kesildikten sonra devam ettiği de düşünülürse bir immünoterapi ilacından diğerine geçenlerin de dahil olduğu grup için kombinasyon tedavilerinde bildirilen sağkalımdaki artış oranlarına benzer oranlar literatür ile uyumluydu.

Tümör ve doğal bağışıklık sistemi arasında kompleks bir ilişki bulunmaktadır. İmmünoterapi fikrinin temelini de oluşturan genel sonuç immün sistemin tümörü ortadan kaldırmak yönünde çalıştığı ve etkinlik sağladığı yönündedir. Öte yandan inflamasyon hastalık progresyonu ve kötü sağkalım ile de ilişkilidir. Sistemik inflamasyon nötrofiliye ve lenfositopeniye yol açmaktadır. Yüksek NLO değerlerinin malignite hastalarında daha düşük sağkalım ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(103-108). İpilimumab ile yapılan çalışmalarda bazal NLO'nun 5 in altında olmasının daha iyi sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(109). İmmünoterapi alan hastalarda tedavi esnasındaki NLO değişimlerinin de tedavi sonuçları ile ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır(110, 111).

Çalışmamızda hastaların nötrofil/lenfosit oranları (NLO) tedaviye başlandığı anda ve 9. haftada değerlendirildi. NLO'nun standart bir cut-off değeri belirlenmemiş olsa da çalışmamızda literatürde daha önce sıklıkla kullanılmış olan ve malignite hastalarında sağkalımla ilişkilendirilmiş oran olan 5 değeri kullanıldı(112). NLO 5 ve üzeride olan grupta sağkalım istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p=0,001).

6.SONUÇ

Kanser immünoterapisi alanındaki hızlı gelişmeler ve yeniliklerle birlikte aydınlatılması gereken yeni alanlar ortaya çıkmaktadır. Bu tedavi yöntemleri ile ortaya çıkan ve yeni tanımlanan immün ilişkili yan etkiler bunlardan biridir. Bu yan etkilerin tanınması ve yönetimi, hasta yaşamına etkileri, hangi hasta gruplarında daha fazla gözlemlendiği, sağkalım ve tedavi yanıtı ile ilişkisi araştırılmaktadır.

Bu çalışma kliniğimizde uygulanan immünoterapi deneyiminin sonuçları, yan etki profili, yan etki gelişme oranları, yan etki gelişimi ve sağkalım oranları arasındaki ilişkiyi inceleme ve literatürdeki verilerle karşılaştırma açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızdaki verilere bakıldığında yan etki oranları çoğunlukla faz 3 ilaç çalışmalarını içeren literatürdeki verilere göre daha düşük oranlarda saptanmakla birlikte, gerçek yaşam verileri ile benzerlik taşımaktadır. Yine de retrospektif çalışma olması nedeniyle dosya verilerindeki eksikliklerin bu sonuca yol açmış olması olabileceği düşünülmüştür.

Kombinasyon tedavisi alanlarda veya bir immünoterapi ilacından diğerine geçiş yapılarak birden fazla immünoterapi ilacı kullanmış olanlarda yan etki daha fazla bulunmuştur. Yan etki gelişenlerde ve vitiligo gelişenlerde mortalite istatistiksel olarak anlamlı derece düşük bulunurken NLO ile yan etki gelişme oranları arasında ilişki saptanmadı. Ancak hastaların çoğunun ileri evre olmaları nedeniyle daha önce başka tedaviler almış olmalarının ve tek merkezli çalışma olması nedeniyle hasta sayısının az olmasından dolayı hasta grupları arasında homojenizasyon sağlanamamasının bu verilerin değerlendirilmesinde sapmalara yol açmış olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışma kanser immünoterapisinin klinik kullanımının artması ile ilerleyen zamanlarda daha çok hasta verisi elde edileceği düşünüldüğünde sonraki çok merkezli geniş hasta popülasyonlu çalışmalar için bir başlangıç niteliğinde olup, ülkemizden bildirilen ilk immün aracılı yan etki verilerini içeren çalışmadır. Bu nedenle alanında önemli bir veri kaynağı olacaktır.

7.KAYNAKÇA

1. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*. 2007;121(1):1-14.
2. Stewart TJ, Smyth MJ. Improving cancer immunotherapy by targeting tumor-induced immune suppression. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2011;30(1):125-40.
3. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *Journal of clinical oncology*. 1995;13(3):688-96.
4. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *Journal of clinical oncology*. 1999;17(7):2105-.
5. Hodi FS, O'day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):711-23.
6. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, 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*. 2015;16(4):375-84.
7. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-32.
8. OrNSTein MC, Rini BI. The safety and efficacy of nivolumab for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(6):577-84.
9. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1823-33.
10. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10122):748-57.
11. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet ME, Schaeffer T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:211.
12. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: a systematic review of case reports. *PLoS one*. 2016;11(7):e0160221.
13. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):773-81.
14. Coley WB. THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS BY REPEATED INOCULATIONS OF ERYSIPELAS: WITH A REPORT OF TEN ORIGINAL CASES. 1. *The American Journal of the Medical Sciences (1827-1924)*. 1893;105(6):487.
15. COLEY WB. The treatment of sarcoma with the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus. *The Boston Medical and Surgical Journal*. 1908;158(6):175-82.
16. Morales A, Eiding D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-guerin in the Treatment of Superficial Bladder Tumors. *The Journal of Urology*. 1976;116(2):180-2.
17. Gardner T, Elzey B, Hahn NM. Sipuleucel-T (Provenge) autologous vaccine approved for treatment of men with asymptomatic or minimally symptomatic castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2012;8(4):534-9.

18. Mansh M. Ipilimumab and cancer immunotherapy: a new hope for advanced stage melanoma. *The Yale journal of biology and medicine*. 2011;84(4):381.
19. Finn OJ. Human tumor antigens, immunosurveillance, and cancer vaccines. *Immunologic research*. 2006;36(1-3):73-82.
20. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. Elsevier Health Sciences; 2015. p. 18-9.
21. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008;133(5):775-87.
22. Gras Navarro A, Björklund AT, Chekenya M. Therapeutic potential and challenges of natural killer cells in treatment of solid tumors. *Frontiers in immunology*. 2015;6:202.
23. Laoui D, Van Overmeire E, De Baetselier P, Van Ginderachter JA, Raes G. Functional relationship between tumor-associated macrophages and macrophage colony-stimulating factor as contributors to cancer progression. *Frontiers in immunology*. 2014;5:489.
24. Savage PA, Leventhal DS, Malchow S. Shaping the repertoire of tumor-infiltrating effector and regulatory T cells. *Immunological reviews*. 2014;259(1):245-58.
25. Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(9):3356-64.
26. Bailey SR, Nelson MH, Himes RA, Li Z, Mehrotra S, Paulos CM. Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis. *Frontiers in immunology*. 2014;5:276.
27. Van Der Merwe PA, Dushek O. Mechanisms for T cell receptor triggering. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(1):47.
28. Hennecke J, Wiley DC. T cell receptor–MHC interactions up close. *Cell*. 2001;104(1):1-4.
29. Sharpe AH, Abbas AK. T-cell costimulation—biology, therapeutic potential, and challenges. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(10):973-5.
30. Schwartz RH. A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy. *Science*. 1990;248(4961):1349-56.
31. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:515-48.
32. Rudd CE, Raab M. Independent CD28 signaling via VAV and SLP-76: a model for in trans costimulation. *Immunological reviews*. 2003;192(1):32-41.
33. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(17):1974.
34. Lindahl T, Wood RD. Quality control by DNA repair. *Science*. 1999;286(5446):1897-905.
35. Burnet M. *Immunological surveillance*: Elsevier; 2014.
36. Foley E. Antigenic properties of methylcholanthrene-induced tumors in mice of the strain of origin. *Cancer research*. 1953;13(12):835-7.
37. Laroye G. How efficient is immunological surveillance against cancer and why does it fail? *The Lancet*. 1974;303(7866):1097-100.
38. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137-48.
39. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329-60.
40. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology*. 2002;3(11):991.
41. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature*. 1998;396(6712):643.
42. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annual review of immunology*. 2011;29:235-71.
43. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-70.
44. Gajewski TF, Fuertes M, Spaapen R, Zheng Y, Kline J. Molecular profiling to identify relevant immune resistance mechanisms in the tumor microenvironment. *Current opinion in immunology*. 2011;23(2):286-92.

45. Weintraub K. Releasing the brakes. *Nature*. 2013;504(7480):S6.
46. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. Elsevier Health Sciences; 2015. p. 393-4.
47. Hoos A, Parmiani G, Hege K, Sznol M, Loibner H, Eggermont A, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *Journal of immunotherapy*. 2007;30(1):1-15.
48. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(31):3541.
49. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):e143-e52.
50. Fong L, Small EJ. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(32):5275-83.
51. Ascierto PA, Marincola FM. What have we learned from cancer immunotherapy in the last 3 years? *Journal of translational medicine*. 2014;12(1):141.
52. Voorwerk L, Kat M, Kok M. Towards predictive biomarkers for immunotherapy response in breast cancer patients. *Breast Cancer Management*. 2018(0).
53. Butterfield LH, Palucka AK, Britten CM, Dhodapkar MV, Håkansson L, Janetzki S, et al. Recommendations from the iSBTC-SITC/FDA/NCI workshop on immunotherapy biomarkers. *Clinical Cancer Research*. 2011.
54. Lee S, Margolin K. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cancers*. 2011;3(4):3856-93.
55. Wagner TC, Velichko S, Chesney SK, Biroc S, Harde D, Vogel D, et al. Interferon receptor expression regulates the antiproliferative effects of interferons on cancer cells and solid tumors. *International journal of cancer*. 2004;111(1):32-42.
56. Herndon TM, Demko SG, Jiang X, He K, Gootenberg JE, Cohen MH, et al. US Food and Drug Administration Approval: peginterferon-alfa-2b for the adjuvant treatment of patients with melanoma. *The oncologist*. 2012:theoncologist. 2012-0123.
57. Krieg C, Létourneau S, Pantaleo G, Boyman O. Improved IL-2 immunotherapy by selective stimulation of IL-2 receptors on lymphocytes and endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(26):11906-11.
58. Liao W, Lin J-X, Leonard WJ. Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy. *Immunity*. 2013;38(1):13-25.
59. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *The cancer journal from Scientific American*. 2000;6:S55-7.
60. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(5):411-22.
61. Weiner LM, Dhodapkar MV, Ferrone S. Monoclonal antibodies for cancer immunotherapy. *The Lancet*. 2009;373(9668):1033-40.
62. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):64-73.
63. Mullard A. Second anticancer CAR T therapy receives FDA approval. *Nature Publishing Group*; 2017.
64. Chambers CA, Sullivan TJ, Allison JP. Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells. *Immunity*. 1997;7(6):885-95.
65. Inobe M, Schwartz RH. CTLA-4 engagement acts as a brake on CD4+ T cell proliferation and cytokine production but is not required for tuning T cell reactivity in adaptive tolerance. *The Journal of Immunology*. 2004;173(12):7239-48.
66. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2011.

67. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(11):1104-11.
68. 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. *Journal of Experimental Medicine*. 2009;206(13):3015-29.
69. Schalper KA, Velcheti V, Carvajal D, Wimberly H, Brown J, Puzstai L, et al. In situ Tumor PD-L1 mRNA expression is associated with increased TILs and better outcome in breast carcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2014:clincanres. 2702.013.
70. Schalper KA, Carvajal-Hausdorf D, McLaughlin J, Velcheti V, Chen L, Sanmamed M, et al. Clinical significance of PD-L1 protein expression on tumor-associated macrophages in lung cancer. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2015;3(2):P415.
71. Raedler LA. Opdivo (nivolumab): second PD-1 inhibitor receives FDA approval for unresectable or metastatic melanoma. *American health & drug benefits*. 2015;8(Spec Feature):180.
72. Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, He K, Keegan P, Pazdur R. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer whose tumors express programmed death-ligand 1. *The oncologist*. 2016;21(5):643-50.
73. Syed YY. Durvalumab: First global approval. *Drugs*. 2017;77(12):1369-76.
74. Weinstock C, Khozin S, Suzman D, Zhang L, Tang S, Wahby S, et al. US Food and Drug Administration Approval Summary: atezolizumab for metastatic non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2017.
75. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL)(CheckMate 067). *American Society of Clinical Oncology*; 2016.
76. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *The lancet oncology*. 2010;11(2):155-64.
77. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(19):3167.
78. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(26):2443-54.
79. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1803-13.
80. Health UDo, Services H. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. National Institutes of Health, National Cancer Institute. 2017.
81. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *European journal of endocrinology*. 2014:EJE-14-0845.
82. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocrine-related cancer*. 2014;21(2):371-81.
83. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(11):4078-85.
84. Sarnaik AA, Yu B, Yu D, Morelli D, Hall M, Bogle D, et al. Extended dose ipilimumab with a peptide vaccine: immune correlates associated with clinical benefit in patients with resected high-risk stage IIIc/IV melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2010.

85. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(26):2517-26.
86. Weber J, Hamid O, Amin A, O'Day S, Masson E, Goldberg SM, et al. Randomized phase I pharmacokinetic study of ipilimumab with or without one of two different chemotherapy regimens in patients with untreated advanced melanoma. *Cancer Immunity Archive*. 2013;13(2):7.
87. Yang JC, Hughes M, Kammula U, Royal R, Sherry RM, Topalian SL, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md: 1997)*. 2007;30(8):825.
88. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*. 2016;19(1):82-92.
89. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, Hatabu H, Ramaiya N. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *The New England journal of medicine*. 2015;373(3):288-90.
90. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr K, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv119-iv42.
91. Weber JS, Postow M, Lao CD, Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. *Oncologist*. 2016;21(10):1230-40.
92. Scarpati GDV, Fuscillo C, Perri F, Sabbatino F, Ferrone S, Carlomagno C, et al. Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma: management of adverse events. *OncoTargets and therapy*. 2014;7:203.
93. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. CheckMate 025 randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *European urology*. 2017;72(6):962-71.
94. De Giorgi U, Carteni G, Giannarelli D, Basso U, Galli L, Cortesi E, et al. Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access programme. *BJU Int*. 2018.
95. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(10):1020.
96. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:190-209.
97. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(14):1277-90.
98. Hodi FS, Postow MA, Chesney JA, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, et al. Clinical response, progression-free survival (PFS), and safety in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) receiving nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) vs IPI monotherapy in CheckMate 069 study. *American Society of Clinical Oncology*; 2015.
99. Kähler KC, Hauschild A. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2011;9(4):277-86.
100. Attia P, Phan GQ, Maker AV, Robinson MR, Quezado MM, Yang JC, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(25):6043.
101. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(22):6681-8.
102. Pavlov D, Marshall M. Association of adverse events and tumor response in melanoma patients treated with tremelimumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15_suppl):e13104-e.

103. Wang SC, Chou JF, Strong VE, Brennan MF, Capanu M, Coit DG. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts disease specific survival in resectable GE junction and gastric adenocarcinoma. *Annals of surgery*. 2016;263(2):292.
104. Stotz M, Gerger A, Eisner F, Szkandera J, Loibner H, Ress A, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *British journal of cancer*. 2013;109(2):416.
105. de Martino M, Pantuck AJ, Hofbauer S, Waldert M, Shariat SF, Beldegrun AS, et al. Prognostic impact of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized nonclear cell renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2013;190(6):1999-2004.
106. Mano Y, Shirabe K, Yamashita Y-i, Harimoto N, Tsujita E, Takeishi K, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Annals of surgery*. 2013;258(2):301-5.
107. Malietzis G, Giacometti M, Askari A, Nachiappan S, Kennedy RH, Faiz OD, et al. A preoperative neutrophil to lymphocyte ratio of 3 predicts disease-free survival after curative elective colorectal cancer surgery. *Annals of surgery*. 2014;260(2):287-92.
108. Kelkitli E, Atay H, Çilingir F, Güler N, Terzi Y, Özatlı D, et al. Predicting survival for multiple myeloma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Annals of hematology*. 2014;93(5):841-6.
109. Ferrucci P, Gandini S, Battaglia A, Alfieri S, Di Giacomo A, Giannarelli D, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of ipilimumab-treated metastatic melanoma patients. *British journal of cancer*. 2015;112(12):1904.
110. Cassidy MR, Wolchok RE, Zheng J, Panageas KS, Wolchok JD, Coit D, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with outcome during ipilimumab treatment. *EBioMedicine*. 2017;18:56-61.
111. Lalani A-KA, Xie W, Martini DJ, Steinharter JA, Norton CK, Krajewski KM, et al. Change in Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2018;6(1):5.
112. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;88(1):218-30.