



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİNE BAĞLI GELİŞEN
PNÖMONİTİS SIKLIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

DR. FURKAN KANGÜL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR- 2023



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİNE BAĞLI GELİŞEN
PNÖMONİTİS SIKLIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

DR. FURKAN KANGÜL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. HADİCE SELİMOĞLU ŞEN

DİYARBAKIR- 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalanma olanağı tanıyan, tez çalışmamın hazırlanmasıyla yakından ilgilenen değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN'e,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde büyük katkıları bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gökhan KIRBAŞ olmak üzere değerli hocalarım, Prof. Dr. Mehmet Recep IŞIK, Prof. Dr. Ayşe Füsün TOPÇU, Prof. Dr. Abdurrahman Şenyiğit, Prof. Dr. Süreyya Yılmaz, Doç. Dr. Melike DEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Veysi TEKİN'e,

Tez çalışmamın neticelenmesinde koşulsuz desteklerinden ötürü Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Zuhat URAKÇI ve Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKBUDAK'a

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta tüm asistan arkadaşlarım olmak üzere, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan mesai arkadaşlarıma

Bugünlere gelmemi sağlayan saygıdeğer annem ve babama, canım kardeşlerime, asistanlığın zorlu eğitim süreci boyunca koşulsuz sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim eşime ve biricik oğluma teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Giriş ve Amaç: İmmün kontrol noktası inhibitörleri çeşitli malignitelerin tedavisinde devrim yaratmasının yanında diğer sitotoksik kemoterapiler kadar olmasa da nadir ancak hayatı tehdit edici dereceye varabilen pnömonitis yan etkisi olabilmektedir. Pnömonitis akciğerlerin inflamasyonunu olarak kullanılan genel bir ifadedir. Önemli morbidite ve mortalite sebebi olabilen azımsanmayacak sıklıktaki bu yan etkinin olası risk faktörleri ve kronolojisi net bilinmemektedir. Biz de bu araştırmada, çeşitli malignite tanıları nedeniyle immün kontrol noktası inhibitörü tedavisi verilmiş hastalarda pnömonitis toksisite sıklığını ve olası risk faktörlerini belirleyerek, mortalite ve morbiditeyi azaltmaya katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji ve Göğüs Hastalıkları kliniklerinde takipli, çeşitli maligniteler nedeniyle, Ocak 2016 – Ekim 2021 tarihleri arasında immün kontrol noktası inhibitörü tedavisi almış hastaların tedavi öncesi ve sonrası çekilmiş Toraks BT görüntülemeleri karşılaştırdık. Konu ile ilgili klavuzlarda belirtilen tanı ve derecelendirme önerisi ile hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 117 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 77'si erkek (%65.8), 40'ı kadındı (%34.2). Yaş ortalaması 57,2 (22-88) idi. 15 (%12,8) hastada immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili olduğu düşünülen farklı derecelerde pnömonitis geliştiği tespit edildi. Tüm dereceli pnömonitisler ortalama 5 ayda (2-9 ay) gelişim gösterdiği görüldü. Verilerimizin multivaryans lojistik regresyon analizi ile immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitis gelişimine etki eden potansiyel risk faktörleri; önceden akciğer hastalığının varlığı, önceden toraks bölgesini içine alan RT almış olmak, nivolumab ile ipilimumab kombine tedavisi almış olmak ile ilişkili olduğu görüldü.

Sonuç: İmmün kontrol noktası inhibitörü tedavisi almış popülasyonlarda yeni gelişmiş solunumsal semptomlar dikkatle değerlendirmelidir. Gereği halinde göğüs hastalıkları uzmanlarını içeren multidisipliner bir kurulda tartışmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Malignite, İmmünoterapi, İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri, Pnömonitis

ABSTRACT

Introduction-Aim: Immune checkpoint inhibitors revolutionize the treatment of various malignancies and they can be a rare but life-threatening pneumonitis side effect, although not as much as other cytotoxic chemotherapy. Pneumonitis is a general term used as inflammation of the lungs. The possible risk factors and chronology of this side effect, which can cause significant morbidity and mortality, aren't known clearly. In this study, we aimed to contribute to reducing mortality and morbidity by determining the frequency of pneumonitis toxicity and possible risk factors in patients who were given Immune checkpoint inhibitor therapy for various malignancies.

Materials and Methods: We compared the thorax CT scans taken before and after the treatment of the patients who were followed up in the Medical Oncology and Chest Diseases clinics of Dicle University Faculty of Medicine and received immune checkpoint inhibitor therapy between January 2016 and October 2021 for various malignancies. Patient record were evaluated retrospectively, with the diagnosis and grading recommendation specified in the relevant guidelines.

Results: 117 patients were included in our study. Of these patients, 77 (65.8%) were male and 40 (34.2%) were female. The mean age was 57.2 (22-88) years. It was determined that 15 (12.8%) patients developed pneumonitis of different degrees, which was thought to be associated with an immune checkpoint inhibitor. It was observed that all grade pneumonitis developed in an average of 5 months (2-9 months). Potential risk factors affecting the development of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis by multivariate logistic regression analysis of our data; It was observed that there was a correlation between the presence of lung disease, previous RT that included the thorax, and combined treatment with nivolumab and ipilimumab.

Conclusion: Newly developed respiratory symptoms should be carefully considered in populations treated with immune checkpoint inhibitors. If necessary, it should be discussed in a multidisciplinary committee including pulmonologists.

Keywords: Malignancy, Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors, Pneumonitis

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	viii
TABLOLAR	ix
GRAFİKLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İmmün Sistem.....	3
2.1.1. Doğal bağışıklık	4
2.2. T Lenfosit Düzenlenmesi.....	7
2.3. Kanser ve İmmün Sistem	8
2.3.1. Eliminasyon fazı.....	9
2.3.2. Denge fazı	9
2.3.3. Kaçış fazı	9
2.4. İmmünoterapi.....	10
2.4.1. Kanser İmmünoterapisi.....	10
2.4.1.1. Kanser Aşıları.....	11
2.4.1.2. Adoptif İmmünoterapi.....	11
2.4.1.3. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri	11
2.5. İmmün ilişkili Advers Olaylar	15
2.6. İmmün Kontrol Noktası İnhibitör ilişkili Pnömonitis	16
2.6.1. Patogenezi	16
2.6.2. Prevelansı	17

2.6.3. Risk faktörleri	18
2.6.4. Klinik dereceleme sistemi	18
2.6.5. Radyografik paternleri	19
2.6.6. Bronkoskopi ve laboratuvar bulguları	20
2.6.7. Ayırıcı tanı	20
2.6.8. Tedavisi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Planı	22
3.2. Etik Kurul Onayı Formu	23
3.3. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	37
6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR	43
8. EKLER.....	54
TURNİTİN RAPORU	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

RHK	:Renal hücreli karsinom
KHDAK	:Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
İKNİ	:İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü
PD-1	:Programlı hücre ölümü-1
PD L-1	:Programlı hücre ölümü ligandı-1
PD L-2	:Programlı hücre ölümü ligandı-2
CTLA-4	:Sitotoksik T lenfosit Antijeni-4
MHC	:Major Histocompatibility Complex
Th	:T helper
NK	:Natural Killer
DC	:Dendritik Hücre
APC	:Antijen sunucu hücre
TCR	:T Hücre Reseptör Kompleksi
IFN	:İnterferon
IL	:İnterlökin
Treg	:T regülatuar
TNF	:Tümör Nekrozis Faktör
MM	:Malign Melanom

HSK	:Hepatoselüler Karsinom
MPM	:Malign Plevral Mezotelyoma
VKİ	:Vücut kitle indeksi
BT	:Bilgisayarlı tomografi
ASCO	:American Society of Clinical Oncology



ŞEKİLLER

Şekil 1. T hücresi reseptörü (TCR), PD-1 ve CTLA-4 aracılığıyla T hücresi düzenlemesi.

Şekil 2. Bazı immün kontrol noktası inhibitörleri ve etki mekanizmaları.



TABLÖLAR

Tablo 1: İmmün kontrol noktası inhibitörleri ilişkili pnömonitis derecelendirme sistemi

Tablo 2. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ilişkili pnömonitis radyolojik paternleri

Tablo 3. Cinsiyet dağılımı

Tablo 4. Hastaların yaş dağılımı

Tablo 5. Hastaların antropometrik değerleri

Tablo 6. İKNİ ve malignite tablosu

Tablo 7. Hastaların İKNİ sonrası pnömonitis tablosu

Tablo 8. İKNİ ilişkili pnömonitis gelişmiş hastalarda ilaç- malignite tablosu

Tablo 9. Multivaryans lojistik regresyon analizi ile İKNİ ilişkili pnömonitis gelişimine etki eden risk faktörlerin değerlendirilmesi.

GRAFİKLER

Grafik 1. Malignite dağılımı

Grafik 2. Hastaların İKNİ kullanımı sonrası pnömonitis gelişim zamanları

Grafik 3. İKNİ ilişkili pnömonitis gelişen hastaların pnömonitis derece grafiği

Grafik 4. İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim durumunun cinsiyete göre grafiği

Grafik 5. İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim durumunun yaşa göre grafiği

Grafik 6. İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim durumunun vücut kitle indeksine göre grafiği

Grafik 7. İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim durumunun, hastaların malignite tanısı ve tedavisi öncesi akciğer hastalığı öyküsü veya bulgusunun varlığı durumuna göre grafiği

Grafik 8. İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim durumunun, hastaların malignite tanısı sürecinde toraks bölgesini içine alan RT öyküsünün varlığı durumuna göre grafiği

Grafik 9. İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim durumunun, sigara alışkanlığının varlığı durumuna göre grafiği

Grafik 10. İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim durumunun periferik kan eozinofil ortalama düzeyine göre grafiği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk olarak 19. Yüzyıl da Wilhelm Busch ve Friedrich Fehleisen'nin hastalarda Streptococcus pyogenes'in neden olduğu yüzeysel bir cilt enfeksiyonu olan erizipel gelişiminin ardından tümörlerin spontan regresyonu fark etmesi üzerine neoplastik hastalıkları tedavi etmek için bağışıklık sistemini kullanma fikri ortaya çıkmıştır(1)

Moleküler biyoloji teknolojisindeki ilerlemeler ile kanser immün sistemi ilişkisinin ve immünitinin, tümör hücrelerine sitotoksik etkisinin daha iyi anlaşılması sonucu anti-kanser tedavide fark yaratacak yeni ilaçlar kullanıma sunulmuştur.

Günümüzde kanser immünoterapisi, cerrahi, sitotoksik kemoterapi, radyasyon ve hedefe yönelik tedaviler ile birlikte kanser tedavisinin "beşinci ayağı" olarak kabul edilebilir.

En çok ilgi uyandıran kanser immünoterapisi, immün kontrol noktası moleküllerine karşı antikorları içerir. Tümörün kaçış mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar neticesinde ortaya çıkan bu ilaçlar anti tümör yanıtını yeniden canlandırmak ve kaçışı sağlayacak nedenleri engellemek için immün sistemi manüple ederler (2).

2018 Nobel Tıp ödülünü alan James P. Allison ve Tasuku Honjo ile birlikte birçok öncü araştırma grubu tarafından başarılı bir şekilde hedef haline gelen sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA4) ve programlanmış hücre ölümü 1 (PD1) gibi önemli immün kontrol noktalarına yönelik geliştirilen antikorlar ile çeşitli inatçı kanserlerin tedavisine olanak sağlanmıştır(3).

İleri evre malign melanom hastalarında sağ kalımı artırdığı gösterilen ve T lenfositlerin üzerindeki CTLA-4 reseptörünü bloke eden ipilimumab ile hodgkin lenfoma, malign melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), renal hücreli karsinom (RHK) ve ürotelyal karsinomda tedavi amacıyla kullanılan anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) ve anti PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) önemli immün kontrol noktası inhibitörleridir.(4–15)

İmmün kontrol noktası inhibitörleri, bir takım neoplazilerde tedavi edici olduğu görüldüğü gibi diğer sitotoksik kemoterapiler kadar olmasa da öngörülemez, hayatı tehdit edici immün ilişkili olduğu düşünülen advers etkiler de görülebilmektedir.

Bunlardan en önemlilerinden biri de nadir olarak görülen, ancak ağır veya hayatı tehdit edici seyredabilen pnömonitistir.(16,17)

Pnömonitis akciğerlerin inflamasyonunu olarak kullanılan genel bir ifadedir. Akciğerlerde bir enfeksiyon sonucu inflamasyon oluşması durumunda pnömoni terimi kullanılırken, pnömonitis terimi ise radyasyon tedavisi, kimyasal hasar, allerji veya kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar gibi enfeksiyon dışı nedenlerle akciğerlerde oluşan inflamasyon için kullanılmaktadır.

İlaç ilişkili pnömonitis doğrudan sitotoksik etki, oksidatif stres veya immün aracılı hasar sonucu ortaya çıkabilir ve son derece ağır seyredabilmektedir.(18) Öyle ki PD-1 inhibitörlerinin Faz I çalışmaları neticesinde, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, melanom ve kolorektal kanser dahil olmak üzere ileri evre solid tümör tanılı hastalarda genellikle iyi uyum sağlandıysa da pnömonit ilişkili ölümler de raporlandırılmıştır.(19–22)

Son zamanlarda immün kontrol noktası inhibitörleri ile ilişkili pnömonit hakkında çıkan raporlar önemli bilgi ve gözlemler sunsa da, bu güncel durum için hala önemli bilgi eksikliği bulunmaktadır. Hastaların çoğunda kortikosteroidlere iyi yanıt verdiği bilindiğinden erken ve doğru tanı için erken belirteçler ve risk faktörlerin belirlenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Bu araştırmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji ve Göğüs Hastalıkları polikliniklerinde takipli, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, renal hücreli kanser, malign melanom, baş boyun kanseri gibi solid tümör veya hematolojik malignite tanıları nedeniyle Ocak 2016 – Ekim 2021 tarihleri arasında ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab gibi immün kontrol noktası inhibitörleriyle monoterapi veya kombine tedavi alan hastalarda pnömonitis toksisite sıklığını, pnömonitis gelişmiş hastalardaki klinik prosesleri ve olası risk faktörlerini retrospektif inceleyerek, mortalite ve morbiditeyi azaltmaya katkı sağlamak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Sistem

İmmün sistem dış uyaranlara karşı vücudun iç dengesini sağlamak gibi önemli işlev görmektedir(23). Homeostaz diye ifade edilen bu durumu, immün sistem birkaç şekilde başarmaktadır. Bunlardan birincisi vücuda giren mantar bakteri virüs gibi yabancı mikroorganizmalarla direkt savaşarak organizmayı enfeksiyondan korumaktır. Patojenlerden korunmanın yanı sıra, bağışıklık sistemi yara iyileşmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Doku hasarına neden olan bir yaralanma meydana geldiğinde, dokuda doğal bağışıklık hücreleri, inflamatuvar yanıt başlatmak için sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri dahil olmak üzere sinyal molekülleri salgırlar ve inflamasyonun ardından keratinosit gibi hücrelerin çoğalması ve migrasyonunu uyarak yara iyileşmesine katkıda bulunmaktadır(24). İstenmeyen, etkisiz veya hasarlı hücrelerin apoptoz yoluyla öldürülmesi ve hücre kalıntılarının fagositik olarak uzaklaştırılmasıyla sonuçlanan aktif bir hücre ölümü de bağışıklık sisteminin görevlerindendir(25) Böylece, bağışıklık tepkisi, kanser gelişimini önlemek için neoplastik hücre sürveyansını sağlayarak ayrı bir önem teşkil etmektedir(26)

Bir immün yanıt oluşturmak veya dokudan enfeksiyonu etkisizleştirmek için birçok özelleşmiş hücre tipi birlikte çalışır. İmmün sistemin bu özelleşmiş hücreleri doğuştan gelen veya edinsel immün sistem olarak kategorize edilmektedir. Zararlı maruziyetlere ilk savunma tepkisini doğuştan gelen immün sistem vermektedir. Hızlı etkili ve spesifik olmayan bu yanıt doğal bağışıklık hücrelerinin hasarlı bölgeye gelmesiyle başlamaktadır(27). Doğal bağışıklık sistemi enfeksiyonu etkisizleştiremediği durumlarda ve tekrarlayan maruziyetlerde kazanılmış bağışıklık sistemi hücreleri antijenik uyarılma yoluyla 4-7 gün sonra devreye girerek immünolojik bellek oluşmaktadır. Böylece tekrarlayan maruziyetlerde daha hızlı, etkili ve spesifik bir yanıt oluşmaktadır(28). Doğal ve edinsel bağışıklık sistemi iyi bir korunma sağlamak ve homeostazı sağlamak amacıyla parakrin etki ve hücrelerel etkileşim ile uyum içinde çalışmaktadır.

2.1.1. Doğal bağışıklık

Doğal bağışıklığı anlamak için bu sisteme dahil olan hücreleri ve bunların fonksiyonlarını karakterize etmek gerekmektedir. Bu sistemin bazı önemli hücreleri arasında nötrofiller, makrofajlar, monositler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve dendritik hücreler (DC) bulunmaktadır(29).

Nötrofiller, patojenlerin temizlenmesinde görev alan önemli bir fagositik doğal bağışıklık hücresi türlerinden biri olmaktadır. Bu hücreler enflamasyonun oluşmasını ve rezolüsyonunu sağlamaktadır(30). Kanda en fazla bulunan lökositler olup hasarlı bölgeye hızlıca göç edebilmektedir(31). Fagositik özelliği dışında nötrofiller oksidatif stres salınması ve diğer bağışıklık hücrelerinin aktivitesini modüle eden sitokinler ve kemokinler salmak gibi bir dizi mekanizmalarla patojenleri etkisizleştirebilmektedir(32). Ayrıca, proinflamatuar sitokin olan IFN- γ kaynaklı nötrofiller, lenfosit bazlı immün yanıtı bastırmak için çalışan PD-L1'in ekspresyonunu sağlamaktadır(33).

Monositler de bir diğer fagositik özelliği olan doğal bağışıklık sistemi hücreleridir. Fagositik özelliği yanı sıra monositelerin bağışıklık yanıtları modüle ederek edinisel bağışıklık hücreleriyle de etkileşime girmektedir(34). Monositler kanda dolaşp, dokulara sızarak makrofajlara ve dendritik hücrelere dönüşebilmektedir(35).

Doğal bağışıklıkta bir dizi mekanizmalarla yabancı patojenleri fagosit eden diğer bir hücre de makrofajlardır. Fagositozun ardından patojeni işleyebilir ve MHC II reseptörü aracılığıyla yardımcı T hücreleri gibi edinisel bağışıklık hücrelerinin kullanımına sunabilmektedir. Makrofajlar patojene saldırı dışında hasarlı dokudaki bağışıklık yanıtı neticesinde oluşmuş atık maddeleri de uzaklaştırarak yara iyileşmesine katkıda bulunmaktadır(36,37). Makrofajlar klasik yoldan aktive edilmiş makrofajlar (M1) ve alternatif yoldan aktive edilmiş makrofajlar (M2) olarak iki farklı kategoride incelenebilir. Yardımcı T hücreleri (Th) tarafından IFN- γ ve lipopolisakkaritlere yanıt olarak M1 makrofajları aktive edilir. Bununla birlikte MHC II ve CD86'yı eksprese etme yeteneği vardır. M2 makrofajları ise IL-4 yoluyla indüklenir ve CD206 ile birlikte bir dizi reseptörü eksprese etme özelliği bulunmaktadır(38). M1 makrofajları genel olarak enflamasyon ve enfeksiyonun

ortadan kaldırılması ile ilişkiliyken, M2 makrofajları ise makrofajların yara iyileştirmesi özelliğini göstermektedir(39). Ayrıca makrofajlar karşılaşılan uyarının cinsine göre makrofaj değişimi denilen bir işlem ile her iki fenotipler arasında geçiş yapabilmektedirler(40).

Akciğerlerde interstisyel makrofajlar (IM) ve alveolar makrofajlar (AM) olmak üzere yerleşim yerine göre sınıflandırılmış iki farklı oluşum görülmektedir. İnterstisyel makrofajlar IL-1 ve IL-6 salgılar fakat lipopolisakarit gibi bir stres maruziyeti sonrasında AM daha fazla sitotoksik davranmaktadır(41).

Dentritik hücreler monositlerden farklılaşan bir diğer doğal bağışıklık hücreleridir. Genellikle yüzeylerinde bulunan CD11c ve MHC II belirteçleri ile tanınmaktadır(42). Profesyonel antijen sunucu hücre (APC) olarak bilinen dentritik hücreler bir patojenin fagositozunun ardından antijen sunumu yaparlar. Kazanılmış bağışıklık hücrelerine antijen sunumu yaparak immün sistemler arasında köprü görevi görmektedir(43).

Monosit türevi DC'ler (mDC'ler) ile birlikte geleneksel DC'ler (cDC'ler) ve plazmasitoid DC'ler (pDC'ler) de tanımlanmıştır(42). Bunlardan pDC'ler, yabancı antijenleri tanımada ve IL-6, TNF- α ve IFN-y gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu konusunda oldukça başarılıdır(44). Ayrıca, uyarıcı antijene bağlı olarak dentritik hücreler sitokin ekspresyon profillerini değiştirebilirler(42).

Doğal bağışıklığın bir diğer hücresi enfekte olan hücrelerde yapısal bozukluk oluşturmak için hedefine alan sitotoksik NK hücreleridir(45). Ayrıca bu hücreler tümör hücrelerini öldürmeyi hedefleyen veya buna yardımcı olarak kansere karşı özel bir görev üstlenmişlerdir(46). Genel mekanizma bilinmese de immün kontrol noktası inhibitörlerinde NK hücreleri önem arz etmektedir(47).

2.1.2. Edinsel bağışıklık

Edinilmiş bağışıklık sistemi B ve T lenfositler olarak temelde iki ana hücre cinsinden oluşmaktadır. B hücre yanıtı genellikle sıvısal bağışıklık olarak ifade edilip, esas

olarak antikor üretimi yoluyla patojenlere yanıt vermeye çalışır. Antijen bağlanması için üzerlerinde bulunan benzersiz bölgeler (epitop) sayesinde antijene özel tek tip antikor üretirler. B lenfositler eşleşen antijen tarafından aktive edilip bir efektör hücreye dönüşerek ardından bu antijene yönelik antikor salgılamaktadırlar(48). Ayrıca B lenfositler antikor üretimi dışında T lenfositlere antijen sunumu ve sitokin üretimi gibi fonksiyonlara da sahiptirler(49).

T lenfositlere dayalı immün yanıt, CD4+ (yardımcı, Th) ve CD8+ (sitotoksik, TC) T lenfositler olarak ikiye ayrılmaktadır. T lenfositler etkileşime girdikleri majör histokompatibilite kompleksi (MHC) antijeninin sınıfına göre (I veya II) alt kümeleri arasında farklılaşmaktadır(50).

CD4 T lenfositler, DC'ler, makrofajlar ve B hücreler gibi antijen sunan hücrelerin (APC) yüzeyinde bulunan MHC II reseptörleri ile etkileşime girmektedir(51).

CD8 T lenfositler ise, hücre içi protein parçalarını sunmak amacıyla çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC I reseptörleri ile etkileşime girerek, enfekte olmuş hücreleri tanımasına ve onları yok etmesini sağlamaktadır(52).

CD4 Th hücreleri bağışıklık yanıtını desteklemek amacıyla, kemokin ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile birlikte CD8 T lenfositlerin patojenleri hedeflemesine yardımcı olmakta ve B lenfositlerin antikor üretimini indüklemektedir(53).

CD4 T lenfositler spesifik uyarılarla farklılaşabilmektedir. Bunların bir alt kümesini düzenleyici T hücreleri (Treg) oluşturmaktadır. Treg, bağışıklık yanıtını düzenleyerek ve bağışıklığı baskılayarak işlev görmektedir. Yani bu hücreler periferik toleransın sürdürülmesinde ve otoimmüniteye karşı korunmada önemli rol oynamaktadır(54). Treg'lerin immün sistemini nasıl inhibe ettiği yoğun olarak araştırılan bir konudur. Bu hücrelerin doğrudan veya dolaylı olarak, mikro ortamlarında veya onları çevreleyen bağışıklık hücrelerinden, enzim veya sitokin üretimini indükleyerek immün sistemini baskıladığı düşünülmektedir(54).

Treg hücreleri, hücreye özgü mekanizmalarla farklı immün molekül alt birimlerini baskılamaktadır. Ayrıca, Treg hücrelerinin kanser immünitesinde işlev gördüğü ve kanser mikroçevresinde bulunduğu gösterilmiştir. Böylece, bu hücrelerin immün

sistem üzerindeki baskıcı işlevleri, kanser hücrelerine karşı oluşacak immün yanıtın da baskılanmasına neden olmaktadır(55). Bu durum kanser araştırmalarında Treg hücrelerine olan ilgiyi artırmıştır.

2.2. T Lenfosit Düzenlenmesi

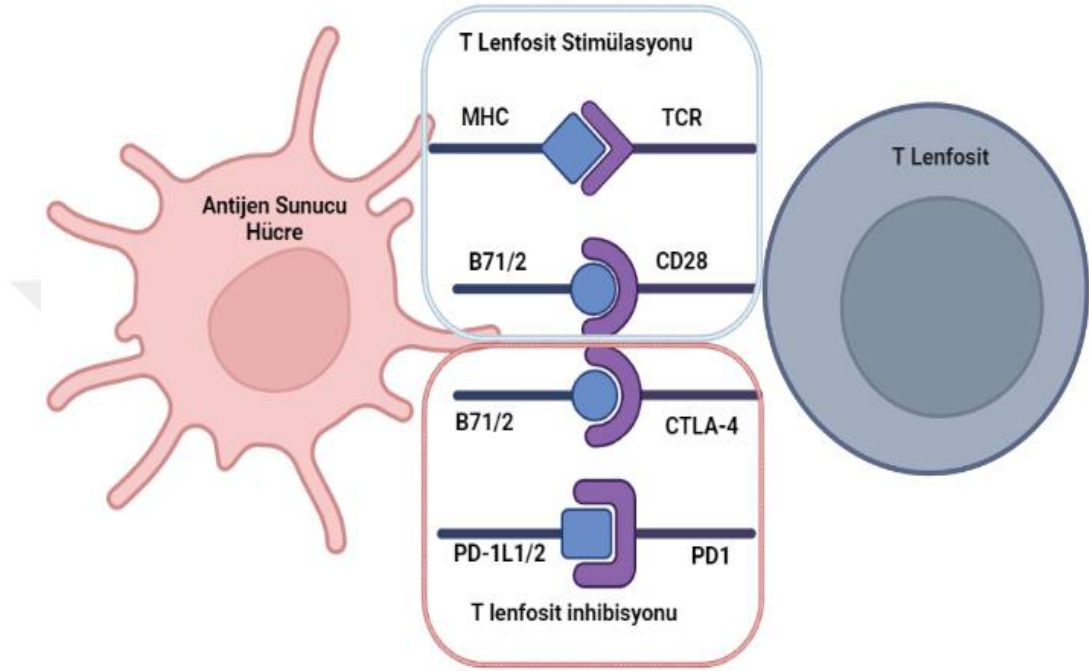
T lenfosit düzenlemesi güçlü bir immün yanıt durumunda vücudu otoimmün tepkilere karşı korumak ve immün homeostaz sağlanması için oldukça önemlidir. T lenfositlerin antijenik yapıları tanınması için kullandığı ana reseptör, T hücre reseptörüdür (TCR). MHC molekülleri tarafından sunulan farklı afinitelere sahip geniş antijen ağını tanıma yeteneğine sahip olması, TCRleri diğer tek bir ligandı tanıyan hücre yüzey reseptörlerinden farklı kılmaktadır(56)

T lenfositlerin olgunlaşma merkezi olan timusta T lenfositlerle pozitif ve negatif seçilime tabi tutulurlar. Pozitif seçim kortekste gerçekleşip T lenfositlerin TCR aracılığıyla MHC moleküllerine bağlanabilirliği seçimini ifade etmektedir. Negatif seçim ise medullada gerçekleşip kendi hücrelerini tanıyan otoreaktif T lenfositlerin seçilip elimine edilmesidir. Böylece otoimmünitenin önüne geçmek için ilk adım atılmış olmaktadır(57). Timus korteksi ve medullasındaki her iki seçimden de geçen T lenfositler, dalak lenf düğümü gibi sekonder lenfoid organlara göç etmektedirler.

Timusta bazı T lenfositler negatif seçimden elimine olmadan kaçabilmektedir. Bunların otoimmüniteye tehdit oluşturduğu düşünülse de immün sistemimizde bu otoreaktif T lenfositlere karşı korumada, periferik tolerans olarak bilinen başka mekanizmaları da bulunmaktadır(58). T lenfosit aktivasyonun ve periferik toleransın önemli bir mekanizması ikincil sinyal modeli olarak ta bilinen T hücre yüzeylerindeki yardımcı uyarıcı reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir(59). İkincil uyarıcı moleküller, hedef hücrelerdeki antijenik olmayan reseptörlere bağlanıp, MHC molekülü ile karşılaştığında T lenfosit yanıtını stimüle etmeyi veya inhibe etmeyi amaçlamaktadır(60). Programlanmış ölüm 1'dir (PD-1) ve sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) molekülleri otoimmünitenin ortadan kaldırılması ve konak hücrenin tanınmasını sağlamakta olan iki önemli yardımcı uyarıcı moleküldür(61).

T lenfositin konak hücre MHC sine bağlanması halinde CTLA-4 veya PD-1'in kostimülatör reseptörleri ligandlarına bağlanmasıyla immün yanıt baskılanır ve bu

mekanizmayla otoimmünite önlenmiş olur. Anlaşılacağı üzere T lenfosit düzenlenmesinde multiple reseptörler işlev görmekte olup bunlardan bazıları immün yanıtı arttırmakta ve bazıları da bastırmaktadır .



Şekil 1: T hücresi reseptörü (TCR), PD-1 ve CTLA-4 aracılığıyla T hücresi düzenlemesi.

2.3. Kanser ve İmmün Sistem

Kanser normal vücut hücrelerinin anormal çoğalarak invaziv özellik kazanması ve metastaz yapması ile kendini gösterebilen, Dünya Sağlık Örgütüne bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı son verilerine göre de dünyada her beş kişiden birinin hayatları boyunca yakalanabildiği hastalık grubu olup ciddi bir halk sağlığı sorunudur.

İmmün sistem, kanserleşen hücreleri yüzeylerindeki antijenler sayesinde tanımakta ve ortadan kaldırmaktadır. Malign hücrelerin yüzeylerinde antijenik özellik barındırdığı ve T hücrelerinin malign hücrelere karşı bağışıklık tepkisi oluşturduğu düşüncesi “İmmün gözetim” olarak adlandırılıp, bu hipotezin mimarları Macfarlane

Burnet (1957) ve Lewis Thomas (1982) olarak bilinmektedir(62). İlerleyen yıllarda bağışıklık sisteminden kaçabilen zayıflatılmış immünojenisite barındıran tümörleri, immün sistemin desteklediği gösterilmesi üzerine ‘‘İmmün düzenleme’’ ifadesi ortaya atılmıştır(62). Bu genel dinamik süreç, konakçının bağışıklık tepkisine karşı artan direnci sayesinde kanser hücrelerinin seçilmesine izin vermekte ve üç aşamada gerçekleşmektedir(63).Kanserin 3 E’si olarak ifade edilen bu süreçler; elimination (eradike etme), equilibrium (denge) ve escape (kaçış) fazı olarak tanımlanmaktadır(62).

2.3.1. Eliminasyon fazı

Kanser immün düzenlemenin ‘eliminasyon fazı’, tümör immün sürveyansının ilk teorisinde açıklanan immün gözetim sürecinin aynı konseptini yansıtmaktadır; bu sayede immün sistem, tümör immün baskılayıcı mekanizmalarının başarısızlığı sonucu gelişen tümör hücrelerini tanımakta ve ortadan kaldırmaktadır. Eliminasyon fazı sonrasında tümör hücrelerinin tamamı temizlenebilir veya tümör hücrelerinin yalnızca bir kısmı eliminasyona uğrayabilmektedir(62–66).

2.3.2. Denge fazı

Kısmi tümör eliminasyonu durumunda, immün düzenleme teorisi, daha sonra immün sistem ile gelişimini devam ettiren tümör arasında geçici bir denge durumu gelişebileceğidir. Uzun yıllar sürebilen bu süreç ‘denge fazı’ olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç devam ederken, immün sistem duyarlı tümör klonlarını yok etmeye yönelik yoğun bir seçici baskı uygulamaktadır(62–66).

2.3.3. Kaçış fazı

Denge fazında immün sistemin uyguladığı baskı, tümör gelişimini kontrol altına almak için genellikle yeterli olmaktadır, fakat bazen bu baskı tümörü tamamen ortadan kaldırmada yetersiz kalabilmektedir. Böylece süreç sonunda, immünijenitesinin azalmasıyla bağışıklık tepkisini baskılayarak direnebilen, kaçınabilen tümör hücresi

varyantlarının oluşmasıyla ‘kaçış fazına’ yol açılmaktadır. Kaçış fazı sürecinde, tümör hücresi, PD-L1 gibi yardımcı uyarıcı reseptörlerin artışı yoluyla veya bağışıklık baskılayıcı mikro ortam oluşturmak gibi çeşitli mekanizmalar kullanarak, immün sistemin artık tümör gelişimini baskılayamamasına ve kademeli olarak büyüyen bir tümör oluşmasına neden olmaktadır.(62–66)

2.4. İmmünoterapi

2.4.1. Kanser İmmünoterapisi

Kanser hücrelerinin sağlıklı hücrelermiş gibi kendilerini gizleme ve immün tepkiden kaçınma yetenekleri, diğer sağlıklı hücrelere zarar vermeden sadece kanser hücrelerini hedefleyen tedavi stratejileri geliştirmeyi zorlaştırmaktadır. Geleneksel kanser tedavilerinden olan kemoterapide, hücre bölünmesine ve hızlı çoğalmasına karşı ilaçlar kullanılarak, kanser hücrelerinin canlı kalmasını engellemeye çalışılmaktadır. Bunu yaparken bölünebilme yeteneğine sahip konakçı hücreler üzerinde istenmeyen toksik durumlar, kemoterapi ile kanser yönetimini güç kılmaktadır(67).

Kanser gelişiminde kanser hücrelerinin immüniteden kaçmasının önemli etkisi olduğunun anlaşılması üzere, araştırmacılar geleneksel kemoterapi ve radyoterapinin hedef dışı toksik etkilerini minimize ederek kanseri tedavi etmek için bağışıklık hücrelerinin özelliklerinden yararlanmaya yönelik araştırmalarda yoğunlaşmışlardır. Böylece kanser immünoterapisi alanı meydana gelmiştir. Kanser immünoterapileri, konak anti-tümör bağışıklığını aktive etmeyi, baskılayıcı tümör mikro ortamını değiştirmeyi ve böylece tümörün azalmasıyla birlikte hastaların hayatta kalma ihtimalini artırmayı amaçlamaktadır. Bu alanda özellikle T hücrelerinin anlaşılması ve kullanılması odak noktası haline gelmiştir(3). Şu an itibariyle çalışmaları devam eden veya tedavi amacıyla uygulanan üç farklı immünoterapi prensibi bulunmaktadır. Bunlar; kanser aşılı, adaptif T hücre transferi tedavisi ve immün kontrol noktası inhibitörleridir

2.4.1.1. *Kanser Aşıları*

Kanser aşıları, tümör mikro çevrelerindeki antijenlerin T lenfositlere iletilmesi ve T lenfositlerin tümör hücresi tespitinin kolaylaştırmasını sağlaması gibi farklı yöntemlerin kullanılmasıyla, T hücrelerinin tümörü yok etmesini sağlayarak kanser tedavinde kullanılmaktadır(68). Bunlar hem profilaktik hem de terapötik amaçla kullanılabilen bir alternatif immünoterapötik yöntemdir. ABD FDA tarafından profilaktik amaçla kullanılmasını onaylanan aşilar, servikal kanser profilaksisi olarak human papilloma virüs (HPV) aşısı ve hepatosellüler karsinom profilaksisi olarak hepatit B virüs (HBV) aşılarıdır. İlk kez terapötik olarak hormon rezistan prostat kanserli hastalarda genel sağ kalımı arttıran Sipuleucel-T aşısı onaylanmıştır. Bu aşı immün hücre bazlı bir aşıdır(69).

2.4.1.2. *Adaptif immünoterapi*

Adaptif T hücre transferi tedavisi, modifiye edilmiş antitümör özelliği olan immün sistem hücrelerinin hastalara transfer edilmesidir. Bu tedavi, T hücresi reseptörlerini eksprese eden genetiği değiştirilmiş T hücreleri veya tümörü infiltre eden lenfositlerle (TIL) veya kimerik antijen reseptörlerinin (CAR) hastaya aktarılmasıyla yapılmaktadır(70). Bunlardan TIL en kolay hazırlanan ancak uygularken invaziv presedür gerektiren yöntemlerdendir. En fazla hematolojik malignitelerde incelenen CAR ekspresyonu yapan T hücrelerine yönelik çalışmalar da mevcuttur. Bunlar T lenfositlere MHC ile sunulan antijenin aksine, tüm antijeni tanımasını sağlamaktadır. Bu yaklaşımla olumlu sonuçlar görülse de oluşabilecek toksisiteler nedeniyle kullanımı henüz sınırlıdır(71).

2.4.1.3. *İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri*

2018 yılında Nobel Tıp Ödülü, immün kontrol noktalarının inhibisyonuna yönelik geliştirilen antikolar ile negatif düzenlemenin engellenmesiyle çeşitli inatçı

kanserlerin tedavisine olanak sağladıkları için Dr. James Allison ve Dr. Tasuku Honjo'ya birlikte verilmiştir(72). İKNİ, kanser hücrelerinin immün sistemden kaçmak için kullandığı T lenfositler yüzeylerindeki kaçıışı sağlayan negatif düzenleyici reseptörleri inhibe ederek görev görmektedir. Yani bu, tümör hücrelerinin T lenfosit bazlı immün yanıtını baskılama becerisini ortadan kaldırmaktadır. Böylece, kanser hücrelerine karşı immün yanıt oluşturmaktadır(73). Kanser tedavisinde bu zamana kadar en yaygın ve sık kullanılan immünoterapi, immün kontrol noktası inhibitörleri olmuştur.

Dr. Honjo ilk defa 1992 yılında reseptör programlı ölüm -1 (PD-1) molekülünü keşfetmiştir. Bu molekülün aktif edilmiş T lenfositler üzerinde bulunduğunu ve bağlandığında hücre ölümüne neden olduğunu göstermiştir(74). Dr. Allison ise, 1996 yılında T lenfositler üzerindeki B7 ailesine yönelik bir reseptör olan ve T hücresi aktivasyonu için negatif immün düzenleyici işlevi olan sitotoksik T lenfosit antijen -4 (CTLA-4) reseptörünü keşfetmiştir(75). Kanser tedavisinde çığır açan bu reseptörlerin keşfi, T hücre düzenlenmesi üzerinden etki göstermeyi amaçlayan tedavilere imkan sağlamıştır.

PD-1 molekülü, CD4+ ve CD8+ T lenfositler, B lenfositler, monositler, NK hücreleri ve dentritik hücrelerin üzerinde bulunan B7-CD28 süper ailesine ait bir reseptördür(76). Aktive edilmemiş T lenfositlerde PD-1 den bahsedilemez, yalnızca aktive edilmiş T lenfositlerde PD-1 den söz edilebilir. PD-1' in, PD-L1 ve PD-L2 gibi ligandlarına bağlanmasıyla T lenfosit aktivasyonunu düzenlenmektedir. PD-L1 hematopoietik olmayan hücrelerin birçoğunda eksprese edilirken, PD-L2 ise daha sınırlı olmakla birlikte makrofajlar, dentritik hücreler ve kemik iliği mast hücrelerinden salınmaktadır(77). PD-1' in ligand ile etkileşimi sonrası, IFN- γ , IL-2 ve TNF- α üretimini baskılayarak T lenfosit aktivasyonunu sınırlandırmakta ayrıca T lenfositlerin canlılığını sürdürmelerini zorlaştırmakta ve sayıca azalmalarına neden olmaktadır(61).

PD-1/PD-L1 etkileşimi, immün yanıtı karşı homeostazın sürdürülmesi için önemlidir. Bu etkileşimde bozukluk olması halinde T hücre düzenlenmesi olmamasına ve konak hücrelerine karşı otoimmüniteye neden olmaktadır (78). PD-L1 sayıca artışı

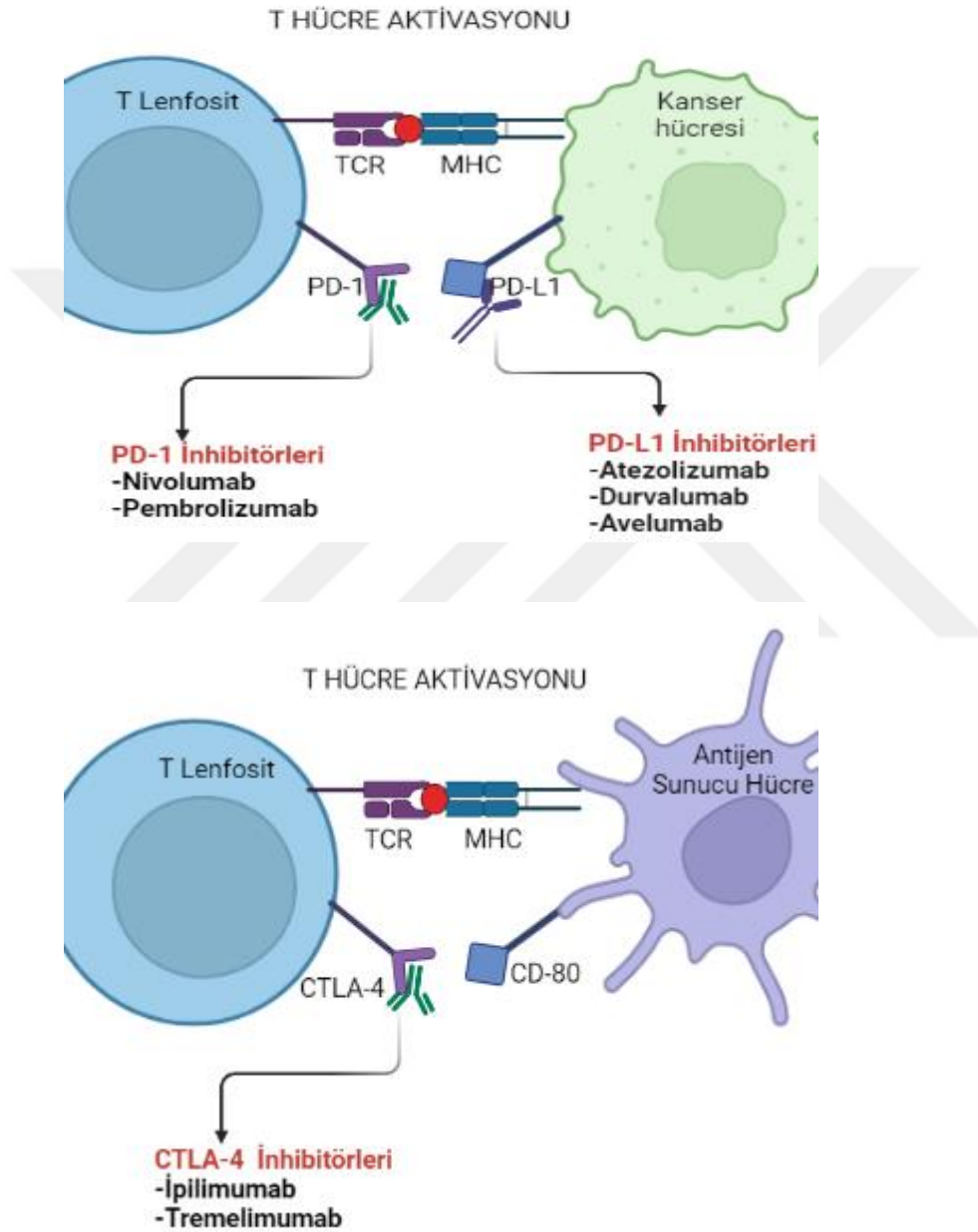
ve ekspresyonu birçok tümörde yaygın olarak gerçekleşir ve bu durum tümör hücrelerinin konak immün yanıtından kaçmasına olanak sağlamaktadır(79).

T lenfosit ortak uyarıcı reseptörü ise CTLA-4 olup CD28'in bir homoloğu niteliğindedir. Fakat CTLA-4'ün CD80 ve CD86 için daha büyük bir afinitesi bulunmaktadır(61). CD28' in CD80 ve CD86'e bağlanmasıyla T hücresinin aktive olması sağlanır. T hücre inaktivasyonu için CTLA-4, CD28'in bağlanmasını engellemeye çalışmaktadır(80). CD28, T hücrelerinin yüzeyinde yapısal olarak bulunmaktadır. CTLA-4 ise sadece aktivasyondan sonra T hücre yüzeyinde eksprese edilmekte ve bu işlem yaklaşık 2-3 gün sürmektedir(81). Aktivasyondan sonraki 4 saat içinde, CTLA-4 hücre yüzeyinde tam olarak eksprese edilmemişse bile etkisini gösterebilmektedir(81).

Treg hücreleri (Foxp3+), immün yanıtı bastırmak ve immünolojik self toleransı devam ettirmek için özellikle CTLA-4'e ihtiyaç duymaktadır. Treg hücrelerinde CTLA-4'ün seçici olarak yetersiz olduğu farelerin, ölümcül T hücresi aracılı otoimmün hasar geliştirdiğinin gösterilmesiyle CTLA-4 ün bir başka işlevi daha anlaşılmıştır(82).

İmmün kontrol noktası reseptörlerinin T hücrelerinin negatif düzenleyici işlevlerinin anlaşılmasıyla, anti kanser tedavide kullanılmak üzere antikor bazlı terapiyle hedef haline gelmişlerdir. Bu reseptörleri inhibe etmek ve T hücresi aktivasyonunu güçlendirmek amacıyla immün kontrol noktası inhibitörleri (İKNI) olarak ifade edilen bloke edici antikorlar oluşturulmuştur. Bu zamana kadar, akciğer kanserleri, melanom, karsinomlar ve daha birçok kanser için İKNI tedavisinin kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır ve onaylanmaya devam etmektedir. 2011 yılında ipilimumab, CTLA-4'ü hedefleyen ve ilk FDA onayı alan İKNI olmuştur. İleri evre melanoma tedavisinde kullanılmaktadır. Ardından 2014 yılında iki ayrı PD-1 inhibitörü, Nivolumab ve Pembrolizumab onaylanmıştır. Daha sonra, 2015 yılında melanom tanılı hastalarda hem genel hayatta kalma hem de progresyonsuz hayatta kalmada artış gösterilmesiyle, İpilimumab ve Nivolumab içeren kombine tedavi FDA tarafından onaylanmıştır(22). Son olarak, küçük hücreli dışı akciğer kanserinden Merkel hücreli karsinoma kadar çeşitli maligniteler için FDA onaylı üç PD-L1 inhibitörü bulunmaktadır. Bunlar atezolizumab, durvalumab, avelumabtır.

İmmünoterapide kullanılabilecek yeni ek hedefler ve antikorlar araştırılmaya devam ederken, anti-CTLA-4 ve anti-PD-1/anti- PD-L1-'in kombinasyon tedavileri de klinik bir standart olmaya devam etmektedir(83–85).



Şekil 2: Bazı immün kontrol noktası inhibitörleri ve etki mekanizmaları. İKNI antikorları, PD-1 ve CTLA-4'ün hedeflerine bağlanmasını engelleyerek, T hücresi inhibisyonunu engellemektedirler. www.Biorender.com ile oluşturuldu.

2.5. İmmün İlişkili Advers Olaylar

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı sonucu, başta T hücreler olmak üzere immün sistem aktivasyonunu artırarak işlev görürken, birçok hedef dışı yan etkiler görülebilmektedir. Bu tedavilerin immünolojik etkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıkan yan etkiler genellikle enflamatuvar niteliktedir, haftalar sonra ortaya çıkabilir ve “İmmün ilişkili advers olaylar” (irAE'ler) olarak ifade edilmektedir(86). IRAE'ler; genel IRAE'ler (yorgunluk, döküntü, ishal vb.), organ spesifik IRAE'ler (pnömonit, miyokardit, kolit, pankreatit, hepatit vb.) ve kas-iskelet IRAE'leri (artrit, artralji, sırt ağrısı vb.) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır(86,87). Organa özgü mortal seyreden irAE'ler üzerine yapılan bir çalışmada, CTLA-4 hedefli tedavi uygulanan hastalarda çoğunlukla ölüm nedeni kolit (%70) olurken, PD-1/PD-L1 hedefli tedavi verilen hastalarda çoğunlukla pnömonit (%35) nedenli ölüm görülmüştür(88).

IRAE'leri oluşturan mekanizma tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte birkaç olası mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan ilki, sağlıklı dokulardaki antijenlere karşı beklenilmedik bir otoimmün T lenfosit tepkisidir. Bir başka mekanizma, otoreaktif antikor üretimine odaklanır. Son olarak, uzun süren bir immün yanıt neticesinde gelişen proinflamatuvar sitokin artışı da suçlanan nedenlerden olduğu belirtilmiştir(86).

Anti-PD-1/ anti-PD-L1 ve anti-CTLA-4 ‘in inhibitör etkilerini farklı yollardan gösterdikleri için, oluşabilecek irAE'ler de farklı mekanizmalar yoluyla gerçekleşebilmektedir. T hücrelerinin timustan ayrıldıktan sonra PD-1’ in negatif düzenleyici etkisi nedeniyle periferik toleransında önemli bir rol oynamaktadır. Nitekim bu konuda yapılan çalışmalar bunun bir kanıtıdır. Örneğin PD-1'in yetersiz olduğu farelerde otoimmün tepkiler gösterdiği görülmüştür(89). PD-1 reseptörünün ligandı olarak bilinen PD-L1’in birçok non-hematopoetik hücreden eksprese edilmesi ve dokularda bulunması, PD-1'in T hücrelerinin periferik otoimmün tepkisine karşı korunmasında rolü olduğunu düşündürmektedir(79). Bu düşünce üzerinden, anti- PD-1’in terapötik yanıtını değerlendirmek için tümörde PD-L1 ekspresyonunun gösterilmesi klinik olarak kullanılan bir biyobelirteç haline gelmiştir(90). Son olarak PD-1 ekspresyonu yalnız T hücrelerinde olmamakta, aynı zamanda B hücrelerinde, monositlerde, NK hücrelerinde ve DC'de de görülmekle birlikte bunlarla ilgili de

henüz belirlenememiş bir immün yanıt gerçekleşiyor olabilmektedir(79). CTLA-4, T hücresi tükenmesinde için bir belirteç olarak kullanılmakta ve Tregler tarafından T lenfosit aktivasyonu ile eksprese edilmektedir(91). CTLA-4 yanıtının, PD-1'in periferik tolerans ile korumayı sağlamak için gösterdiği yanıttan daha önce etki ettiği ve otoreaktif T lenfosit üretimini sınırladığı düşünülmektedir(2). Nitekim bu hipotezi destekleyen bir çalışmada, CTLA-4 yoksun farelerde, otoreaktif T hücrelerinin masif lenfoproliferasyonu ile organlarda lenfositik infiltrasyon sonucu yaşamın erken evrelerinde öldükleri bildirilmiştir(92).

2.6. İmmün Kontrol Noktası İnhibitör İlişkili Pnömonitis

İmmün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitis, nadir görülen ancak fatal seyredebilme potansiyeline sahip bir organ spesifik immün-ilişkili advers olaydır (86). Genel olarak akciğer parankim inflamasyonu pnömonitis olarak ifade edilir. İnflamasyonun bakteriler, virüsler ve fungal etkenler dahil olmak üzere çeşitli organizmaların enfeksiyonu sonucu gelişmesi durumunda pnömoni terimi kullanılırken, pnömonitis terimi ise radyasyon tedavisi, kimyasal irritasyon, allerji veya kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar gibi enfeksiyon dışı durumlar sonrası oluşan inflamasyon için kullanılmaktadır(93). İlaçla ilişkili pnömonitis oksidatif stres, immün aracılı hasar sonucu veya doğrudan sitotoksik etki ile oluşabilmektedir(94).

2.6.1. Patogenezi

Çoğu immün ilişkili advers olayda olduğu gibi, İKNİ ilişkili pnömonitis gelişiminin arkasındaki kesin mekanizma gizemini korumakla birlikte, mekanizma olarak gösterilebilecek potansiyelde birkaç ipucu bulunmaktadır. İKNİ kullanan hastalarda bakılan bronkoalveolar lavajda pnömonitisli hastalarda, pnömonitis görülmeyen hasta grubuna kıyasla lenfositlerde ve özellikle CD4+ T lenfositlerinde artış görülmesi bu ipuçlardan biri olmaktadır(95). Bir başka çalışmada İKNİ kullanımı sonrası pnömonitis gelişen bir hastaya yapılan otopsi sonucunda, hastanın akciğerlerini infiltre eden CD8+ T hücreleri görülmüştür(96). Bu bulgular sağlıklı dokularla reaksiyona

girmesi neticesinde inflamatuvar yanıtı neden olabilen otoimmün T hücrelerinin varlığını göstermektedir(86)

İmmün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitis gelişiminin arkasındaki bir başka muhtemel mekanizma da sitokin üretimindeki artış ile immün ilişkili advers olaya neden olmasıdır(86) İKNİ tedavisi alıp pnömonitis gelişen, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarından oluşan bir vaka çalışmasında, IL-6 artışı görülmesi bu fikri doğrulamıştır(97).

Pnömonitisli hastalardan alınan bronkoalveolar lavaj örneklerinde, CTLA-4 ve PD-1'i eksprese eden Treg'lerde azalmanın gözlemlenmesi de önemli bir bulgu olmuştur(95) . Dolaylı olarak immün yanıtı baskılayan Treg'lerde azalma CTLA-4 ve PD-1 ekspresyonunun da azalmasına neden olmaktadır. Böylece normal dokular immün yanıtı baskılama eksikliği ile otoimmüniteye açık hedef haline gelmektedir(98).

Genel itibarıyla bu konunun patogenezinin henüz tam aydınlatılamamış olması yeni çalışmalara ihtiyacın olduğunu göstermektedir.

2.6.2. Prevelansı

İmmün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitis insidansı literatürde değişkenlik göstermekle birlikte ortalama %3-5 arasında görünmektedir(99) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı 205 hastayla yapılan Retrospektif bir çalışmada bu insidans %19 gibi yüksek bir değer olarak bildirilmiştir(100). İKNİ ilişkili pnömonitis 2-24 ay gibi bir sürede gelişebilmektedir. Bunlardan daha şiddetli olan vakaların klinik başlangıcı daha erken görülmektedir(101). İKNİ ilişkili pnömonitisin ayrıca, kombinasyon tedavilerinde monoterapi kullanılmasına kıyasla daha erken görüldüğü bildirilmiştir(102)

2.6.3. Risk faktörleri

İmmün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitis gelişim riskini yaş, cinsiyet ve sigara içme alışkanlıkları gibi bazı faktörlerin oluşturduğu düşünülse de henüz kesin doğrulanmış bir risk faktörü bilinmemektedir(103).

2.6.4. Klinik dereceleme sistemi

İmmün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitis olgularının çoğu düşük dereceli olup kortikosteroid kullanımıyla iyileşir. Ancak İKNİ ile yeniden karşılaşılma ile tekrar pnömonitis gelişebilmekle birlikte derece 3 ve derece 4 pnömonitis gösteren daha nadir hasta grubu ise daha ciddi sekellerle uzamış pnömonitis gösterebilmekte ve hayatı tehdit edici olabilmektedirler. Teşhis için en yaygın klinik semptomlar arasında öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hipoksemi, ateş ve halsizlik yer almaktadır(101,104).(Tablo1)

Tablo 1: İmmün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitis derecelendirme sistemi

Grade (G)	Bulgu / Semptom
G1	Asemptomatik; bir akciğer lobuyla sınırlı veya <%25 akciğer parankim tutulumu
G2	Semptomatik * ; > 1 akciğer lobunu veya %25-50 akciğer parankim tutulumunu içerir; günlük yaşam aktivitelerini sınırlaması
G3	Hastaneye yatmayı gerektiren şiddetli semptomlar; tüm akciğer loblarını veya >%50 akciğer parankimini içerir; kişisel bakım ve günlük yaşam aktivitelerini sınırlaması; oksijen ihtiyacı belirtisi
G4	Hayatı tehdit eden solunum yetmezliği

1 * Semptomlar; öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hipoksemi, ateş ve halsizliktir.

2.6.5. Radyografik paternleri

İmmün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitis olarak düşünülen hastalarda, spesifik olmayan birkaç farklı radyografik patern görülebilmektedir. Bunlardan en sık, distal bronşiyollerin ve alveollerin bağ doku hasarı olarak tanımlanan kriptojenik organize pnömoni (KOP) görülmektedir. KOP dışında, nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP), hipersensitivite pnömonisi (HP), akut interstisyel pnömoni (AIP) ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) paternleri de görülebilmektedir(105).

Tablo 2: İmmün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitis radyolojik paternleri

Pnömonitis Paterni	Radyolojik özellikleri
OP*	Bilateral peribronkovasküler ve subplevral buzlu cam alanlar, orta ve alt lob baskınlığı Ters halo bulgusu
NSIP**	Bazal segment baskın, simetrik buzlu cam alanları ve retiküler opasiteler ile subplevral korunma
HP***	Orta ve üst lob baskın diffüz veya sentrilobüler buzlu cam nodülleri ile hava hapsi alanları
AİP/ARDS****	Tüm akciğer alanlarında yamalı veya diffüz buzlu cam alanları veya konsolide opasiteler

*(OP) organize pnömoni, **(NSIP) nonspesifik interstisyel pnömoni *** (HP), hipersensitivite pnömonisi ****(AIP) akut interstisyel pnömoni ve (ARDS) akut respiratuar distres sendromu

2.6.6. Bronkoskopi ve laboratuvar bulguları

Enfeksiyöz pnömoniye dışlamak ve İKNİ ilişkili pnömonitis tanısını desteklemek amacıyla solunumsal açıdan elverişli vakalara olabildiğince erken bronkoskopi yapılması önerilmektedir. Bronko alveolar lavaj sıvısı sıklıkla artmış lenfositik oranla alveollerin lenfositik inflamasyonunu göstermektedir. İKNİ ilişkili pnömonitisin laboratuvar bulgularıda, lökositler ve C-reaktif protein gibi inflamasyon belirteçleri normal veya nonspesifik artış gösterebilmektedir(99).

2.6.7. Ayırıcı tanı

Klinisyenler için pnömonitisin radyasyon terapisinden mi yoksa İKNİ'den mi kaynaklandığını belirlemek zordur. Daha önce kemoradyoterapi sonrasında İKNİ tedavisi alan hastalarda gelişen pnömonit nedenini belirlemek için bazı önemli bulgular dikkate alınmalıdır.

İlk olarak, radyasyon pnömonisi radyoaktif alanda meydana gelmektedir. İKNİ ilişkili pnömonitis ise her iki akciğer parankiminde ve özellikle yüksek doz radyasyon verilen parankimal bölgelerinin dışında nonsegmental dağılımla ortaya çıkma eğilimindedir(106).

İkincisi, radyasyon pnömonisi tipik olarak radyasyon tedavisinin bitiminden sonraki 2-4 ay içinde ortaya çıkar, oysa İKNİ ilişkili pnömonitisin başlangıcı net olarak açıklığa kavuşturulmamıştır (107)

2.6.8. Tedavisi

İmmün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitis tedavisi için doğrulanmış öneriler bulunmamaktadır. Hasta yönetimi günümüzde hem klinik deneyim hem de araştırma kılavuzları tarafından yönlendirilmektedir. Dolayısıyla tedavi, klinik

Çalışmalarda önerildiği gibi sistemik steroidlere ve ilaç ilişkili interstisyel pnömoni tedavisine dayanmaktadır (108).

Güncellenmiş 2021 ASCO kılavuzlarında asemptomatik olan derece 1 pnömonitis için yakın takip veya düşük doz steroid (0.5–1 mg/kg) , derece 2 pnömonitis tedavisinde steroid günde 1–2 mg/kg olarak başlanıp immünoterapiye ara verilmesi ve toksik olay komplikasyon olmadan iyileşirse immünoterapi yeniden düşünülmesi önerilmektedir. Derece ≥ 3 pnömonitis için, immünoterapinin kesilmesi önerilmekte ve daha yüksek doz sistemik steroid (2–4 mg/kg) nerilmekle beraber şiddetli vakalar için intravenöz bolus steroid düşünülmesi önerilmektedir(109)

İmmün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitis vakalarının çoğu steroid ile iyileşme göstermektedir. Ancak bazen steroidde dirençli pnömonitis vakaları görülebilmektedir(110,111). Johns Hopkins'te yapılan bir retrospektif çalışmada, 39 İKNİ ilişkili pnömonitis vakasından 17'si steroid tedavisine yanıt vermediği grlmştir(100). Glukokortikosteroid tedavisinden 48 saat sonra remisyon gözlenmezse, ek immünsüpresif ajan dşnlmelidir(102).

Kılavuzlarda infliximab (anti-tümör nekroz faktörü monoklonal antikor), mikofenolat mofetil (T ve B lenfositlerin proliferasyonunu seçici olarak inhibe eden bir immünosupresan ajan), tosilizumab (IL-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş rekombinant insan monoklonal antikor) veya intravenöz immünoglobulin önerilmektedir(112). Ancak, şu anda steroidde dirençli İKNİ ilişili pnömonitis tedavisine yönelik kanıta dayalı standart yaklaşım nerisi bulunmamaktadır. Steroide dirençli pnömonitis için bu ek immünsüpresif ajanlar ve öneriler çoğunlukla küçük retrospektif çalışmalara ve vaka raporlarına dayanmaktadır.(113–115) Steroid dirençli vakaların yönetimi için çok merkezli prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Planı

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji ve Göğüs Hastalıkları polikliniklerinde takipli, klinik pratikte 01 Ocak 2016 – 31 Ekim 2021 tarihleri arasında immün kontrol noktası inhibitörlerinden ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab ve atezolizumabı monoterapi veya kombine olarak en az bir kür alan, malign melanom, renal hücreli kanser, küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı veya bunlar dışında klinik çatlama nedeniyle İKNİ verilmiş kanser tanılı 143 hasta değerlendirmeye alındı. Uzun süredir kontrole gelmeyen ve kayıtlarda yeterli bilgisi bulunmayan hastaların evlerine telefon edilerek bilgilerine ulaşıldı. Tedavi sonrası takip dışı kalıp Toraks BT görüntülemesine erişilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İKNİ tedavi sonrası 2- 24 aylık zaman aralığında çekilmiş Toraks BT ile tedavi öncesi görüntülemeleri ile karşılaştırıldı. Konu ile ilgili klavuzlarda belirtilen görülme paternleri ve derecelendirme önerisi doğrultusunda (Pnömonitis ciddiyet derecesi Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri sürüm 5.0'a göre) bir toraks spesifik radyolog ile birlikte gözden geçirildi ve pnömonitis uyumlu paternler belirlendi.(109) Hasta epikrizi ve laboratuvar parametreleri incelenerek nonproduktif öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hipoksemi, ateş ve halsizlik gibi solunumsal semptomların varlığı ile artmış CRP ve sedimentasyon düzeyinin yanında normal lökosit ve prokalsitonin düzeyi olan hastalar İKNİ ilişkili pnömonitis kabul edildi. Pnömonitis tanı kriterleri diğer olası sebepleri ekarte etmek için aşağıdaki gibi kabul edildi:

1-İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi sürecinde toraks bilgisayarlı tomografisinde görülen bilateral veya herhangi bir tarafta yeni konsolidasyon veya buzlu cam anormalliği;

2-Elektrokardiyogram, laboratuvar verileri, CTPA ve ekokardiyografi kullanılarak pulmoner embolinin dışlanması;

3-Pulmoner enfeksiyonun dışlanması (yani, balgam veya bronkoalveolar lavaj sıvı kültürlerinde bakteri bulunmamasına rağmen veya antibiyotik tedavisinden sonra bile düzelmeyen pnömonit);

4-Elektrokardiyogram, laboratuvar verileri ve ekokardiyografi kullanılarak kalp yetmezliğinin dışlanması

5-Laboratuvar verileri ve/veya biyopsi kullanılarak tümör progresyonun dışlanması.

Pnömonitis sıklığı saptanılarak, hastaların, yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, aldığı immünoterapi ajanı, malignite tanısı sürecinde toraks bölgesini içine alan RT öyküsünün varlığı durumu, malignite tanısı ve tedavisi öncesi akciğer hastalığı öyküsü veya bulgusunun varlığı durumu, sigara kullanım öyküsü ve periferik kan eozinofili sayısı gibi olası riskler belirlendi.

Gelişen pnömonitisin derecesi, kaçınıcı aydan sonra pnömonitis geliştiği ve pnömonitis gelişen hastaların tedavi prosesleri geriye dönük olarak incelendi. Hasta bilgilerine hasta dosyaları , e-nabız ve hastane bilgi yönetim sistemi (Probel) üzerinden ulaşıldı.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre VKİ < 21 zayıf, 21-24.9 normal, 25-29.9 kilolu, ≥ 30 ise obez olarak sınıflandırıldı.

Periferik kan eozinofil düzeyi, hastaya İKNİ verilmeye başlanan dönemdeki tam kan sayımı tetkiklerinden bakıldı. Literatürde belirtilen optimal eşik(> 0.125 x 10e3/uL) sınır kabul edildi(116).

3.2. Etik Kurul Onayı Formu

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.06.2022 tarihli 182 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Science (SPSS) version 25.0 for Windows kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapmalarla belirtildi. Veriler başlangıçta dağılımın normal olup olmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Örnek özellikleri nicel değişkenler için ortalama ve standart sapmalar, nitel değişkenler için yüzde ve mutlak değerler olarak ifade edildi. Nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan (min-max) olarak verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi ve gereğinde fisher testleri uygulandı. Cinsiyet, sigara kullanımı, önceki RT öyküsü, önceden akciğer hastalığı varlığı, kullanılan ilaç, yan etki gelişme durumu ve diğer sayım tipi veriler ile yan etki sıklığının değişip değişmediği ki-kare testi ile incelendi.

Her bir bağımsız değişkenin risk faktörü olarak istatistiksel anlamlılığının yanısıra, tahmini rölatif risk hesaplandı. Pnömonitis gelişimi için risk faktörleri univariate ve multivariate regresyon analizleriyle değerlendirildi. %95 güven aralığında $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 2016-2021 yılları arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri, renal hücreli kanser, malign melanom, malign plevral mezotelyoma, hepatoselüler karsinom, mesane karsinomu, mide adenokarsinomu ve larenks kanseri nedeniyle İKNI tedavisi verilen 143 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Değerlendirme için yeterli verilerine ulaşılamayan 25 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza dahil edilen toplam 117 hastanın 77'si erkek (%65.8), 40'ı kadındı (%34.2). (Tablo 3).

Tablo 3. Cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Hasta Sayısı	Cinsiyet Oranı
Kadın	40	34,2
Erkek	77	65,8
Toplam	117	100,0

İmmün kontrol noktası inhibitörü tedavisi sırasındaki tüm hastaların yaş ortalamasının 57,2, kadın hastaların yaş ortalaması 59,47, erkek hastaların yaş ortalaması ise 56 yıl olduğu görüldü.(Tablo 4). Kadın ve erkek hastalar arasındaki yaş dağılımı istatistiki olarak farklı değildi. (p=0.19).

Tablo 4. Hastaların yaş dağılımı

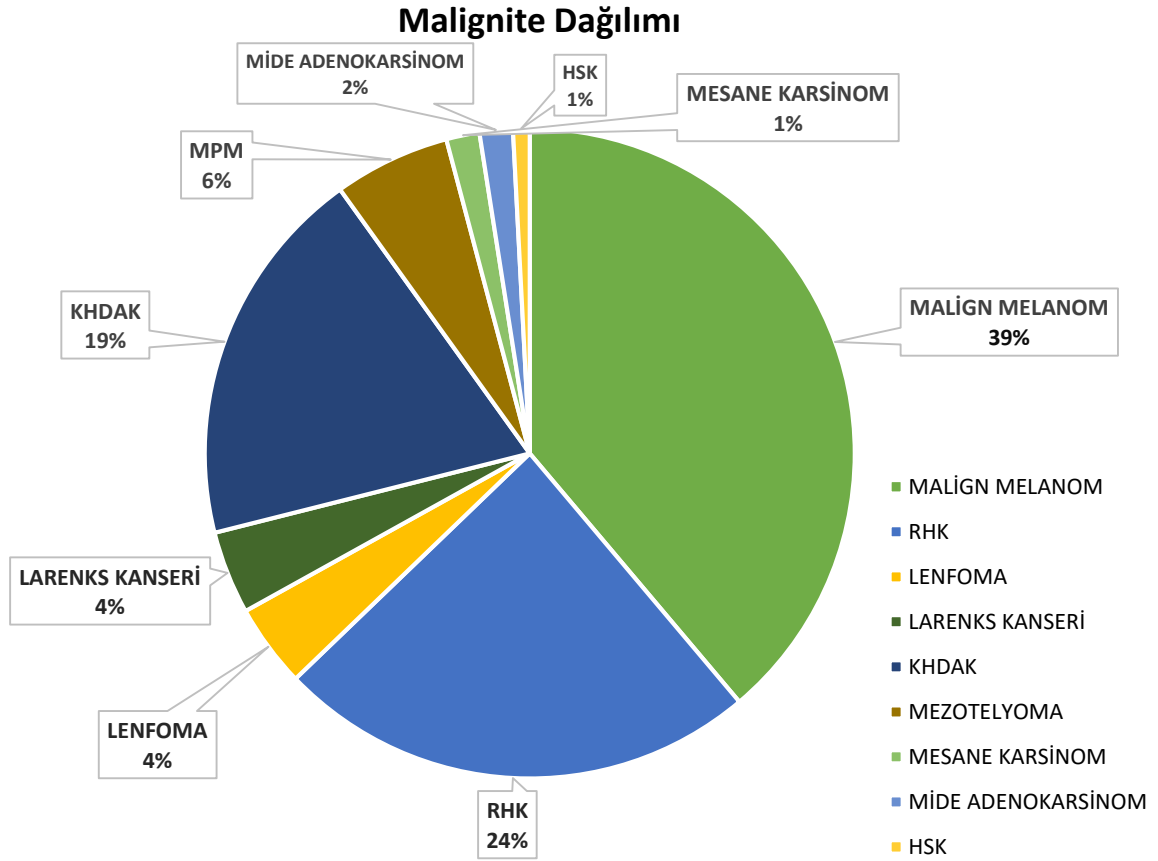
Cinsiyet	Minimum yaş	Maksimum yaş	Ortalama-SS
Erkek	22	74	56,0 ±10,57
Kadın	24	88	59,47±15,0
Genel	22	88	57,2 ±12,3

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama VKİ değeri 26,45 ±4,57 kg/m² iken, en küçük VKİ değeri 17,09 kg/m², en büyük VKİ değeri ise 39,11 kg/m² 'dir. Hastaların antropometrik değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların antropometrik değerleri

Antropometrik Değerler	En Düşük	En Yüksek	Ortalama-SS
Vücut Ağırlığı (kg)	40	113	73,53 ±13,27
Boy Uzunluğu (cm)	143	185	166,85 ±9,74
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	17,09	39,11	26,45 ±4,57

Hastaların 45'i malign melanom, 27'si RHK, 23'ü KHDAK, 7'si malign plevral mezotelyoma , 5' i lenfoma , 5' i larenks karsinomu , 2'si mide adenokarsinomu ,1'i HSK ve 2'si mesane karsinomu tanılıydı. (Grafik 1).



Grafik 1. Malignite dağılımı

Çeşitli maligniteleri tedavi amacıyla nivolumab alan 90(%76,9) hasta, ipilimumab alan 8(% 8,6) hasta, atezoluzumab alan 7(% 5,98) hasta, pembrolizumab alan 7 (% 5,98) hasta ve nivolumab ile ipilimumab tedavisini birlikte alan 5 (% 4,27) hasta bulunmaktaydı. (Tablo 6).

Tablo 6: İmmün kontrol noktası inhibitörü ve malignite tablosu

MALİGNİTE	NİVO*	İPİLİ*	ATEZO*	PEMB*	NİVO+İPİLİ*	TOPLAM
KHDAK*	15	0	4	4	0	23
Malig Melanom	29	8	0	3	5	45
RHK*	27	0	0	0	0	27
MPM*	7	0	0	0	0	7
Mide Adenokarsinom	2	0	0	0	0	2
Lenfoma	5	0	0	0	0	5
Larenks Karsinom	5	0	0	0	0	5
Mesane Karsinom	0	0	2	0	0	2
HSK*	0	0	1	0	0	1
TOPLAM	90	8	7	7	5	117

*Nivo: Nivolumab, İpili: İpilimumab, Pemb: Pembrolizumab, Atezo: Atezoluzumab, KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri , RHK: Renal hücreli kanser, HSK: Hepatoselüler karsinom MPM: Malign plevral mezotelyoma

Hastaların 15 inde (%12,8) immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili olduğu düşünülen farklı derecelerde pnömonitis geliştiği tespit edildi. Bunlardan 11'i (% 12,2) nivolumumab, 3'ü(%60) nivolumumab ile ipilimumab ve 1'i (%14,3) atezoluzumab alan hastalardı. Pembrolizumab ve ipilimumab monoterapi alanlarda pnömonitis düşündürecek klinik, radyolojik ve labaratuvar bulgusuna rastlanılmadı. (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların İKNİ sonrası pnömonitis tablosu

PNÖMONİTİS	NİVO*	İPİLİ*	ATEZO*	PEMB*	NİVO+İPİLİ	TOPLAM
Var	11	0	1	0	3	15
Yok	79	8	6	7	2	102
TOPLAM	90	8	7	7	5	117

*Nivo: Nivolumab, İpili: İpilimumab, Pemb: Pembrolizumab, Atezo: Atezoluzumab

KHDAK tanılı hastaların 4'ü (% 17,3) , malign melanom tanılı hastaların 3' ü (13,3), RHK tanılı hastaların 3 ü (% 11,1) ve larenks karsinom tanılı 1 (% 20) hasta nivolumab alımı sonrası pnömonitis geliştirmiştir.

Malign melanom tanılı olup ipilimumab ve nivolumab kombine tedavisi alan 5 hastadan 3 ü (%60) pnömonitis geliştirmiştir

Mesane karsinomu nedeniyle atezolizumab verilmiş 1 (%50) hastada pnömonitis gelişmiştir. (Tablo 8).

Tablo 8: İKNI ilişkili pnömonitis gelişmiş hastalarda ilaç- malignite tablosu

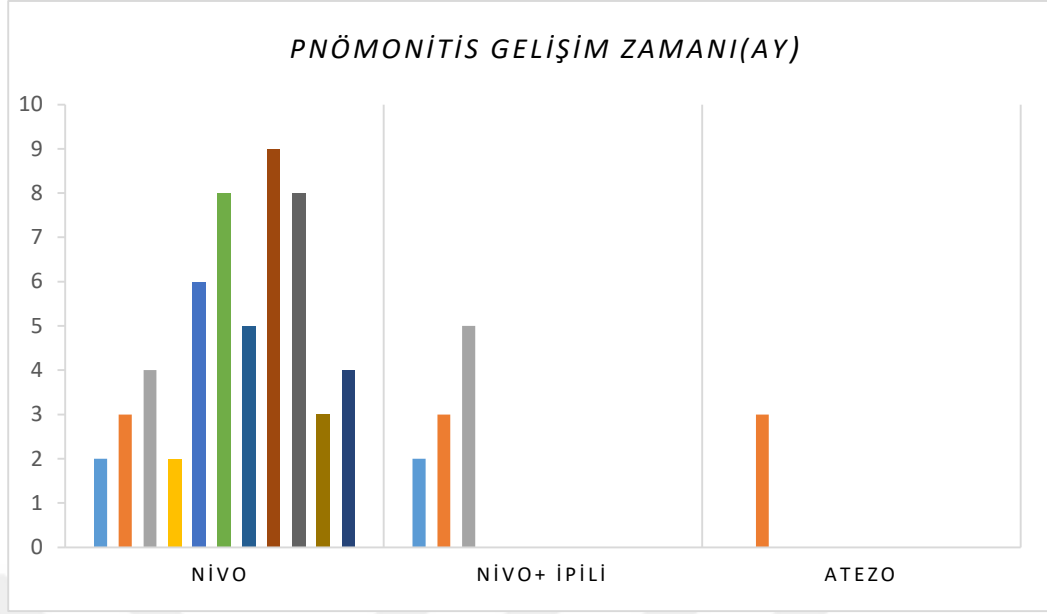
MALİGNİTE	NİVO*	ATEZO*	NİVO+İPİLİ*	TOPLAM
KHDAK*	4	0	0	4
Malign Melanom	3	0	3	6
RHK*	3	0	0	3
Larenks Karsinom	1	0	0	1
Mesane Karsinom	0	1	0	1
TOPLAM	11	1	3	15

*Nivo: Nivolumab, İpili: İpilimumab, Atezo: Atezoluzumab, KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, RHK: Renal hücreli kanser

Nivolumab monoterapisi sonrası pnömonitis gelişen 11 hastadan ikisinde ileri düzey pnömonitis gelişmişti. Bunlardan biri akciğer metastazları olan renal hücreli karsinom tanılı 68 yaşında kadın hastaydı. Nivolumab tedavisinin 2. ayından sonra hayatı tehdit edici solunum yetmezliği ile grade 4 pnömonitis gelişmişti. Kortikosteroid tedavisine rağmen ölüm ile sonuçlanmıştı.

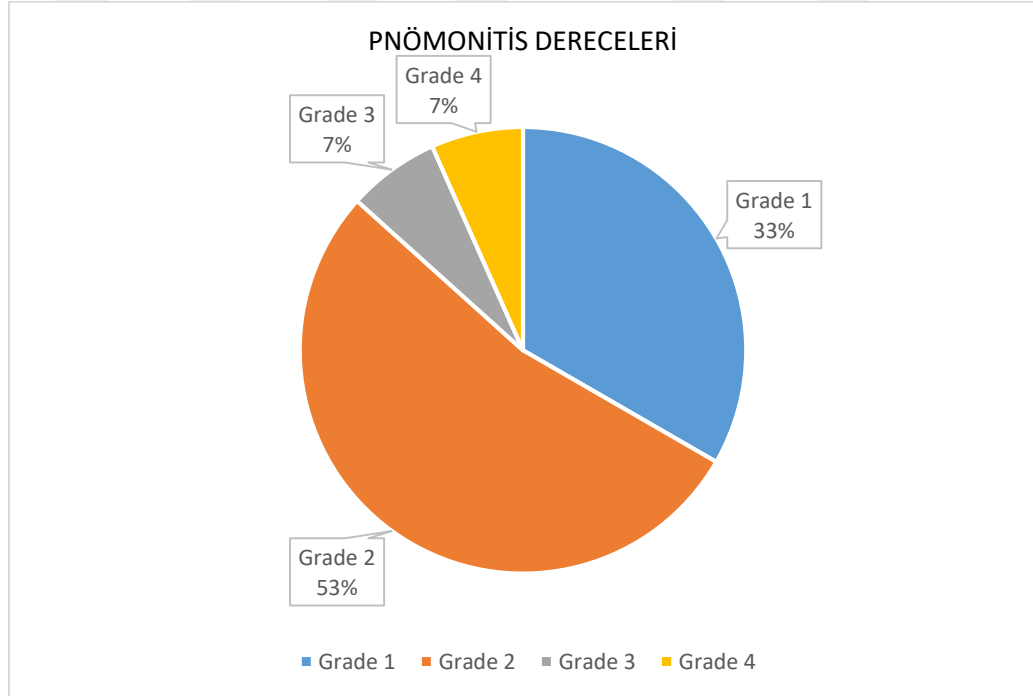
Bir diğer hasta da akciğer adenokanser tanılı 37 yaşında erkek hastaydı. Nivolumab tedavisinin 3. ayından sonra hastaneye yatmayı gerektiren şiddetli solunumsal semptomları oluşmuş ve akciğer parankiminin yarısından fazla tutulum gösteren grade 3 pnömonitis gelişmişti. Hastanın nivolumab tedavisine ara verilip, steroid (2 mg /kg/ gün) tedavisi ile klinik ve radyolojik olarak düzelmişti.

İmmün kontrol noktası inhibitörleri sonrası pnömonitis gelişen diğer hastalar ise klinik olarak stabil, düşük doz (0.5-1 mg /kg/gün) steroid (grade 2) veya steroid tedavisi gerektirmeyen düşük dereceli pnömonitis olduğu (grade 1) ve ortalama 5. ayda pnömonitis geliştiği görüldü. (Grafik 2-3).



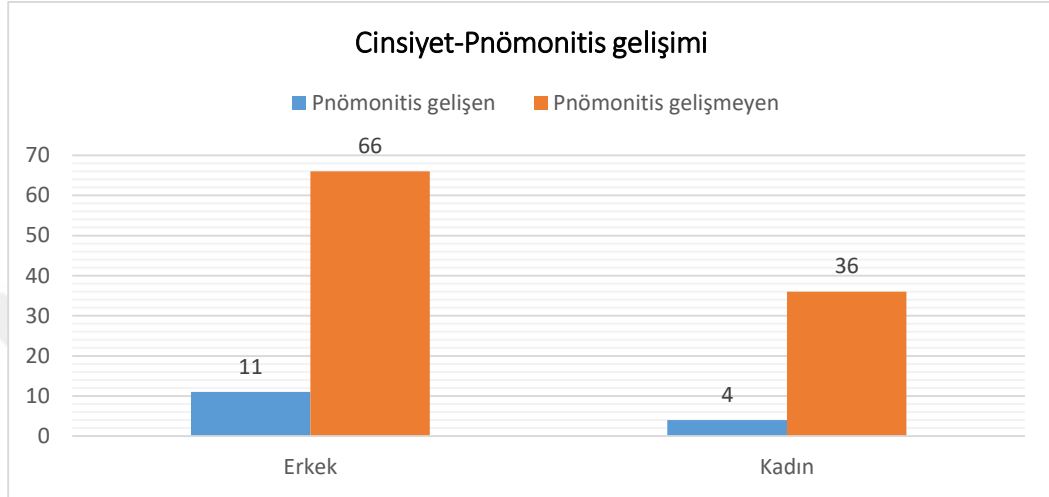
*Nivo: Nivolumab, İpili: İpilimumab, Atezo: Atezoluzumab

Grafik 2:Hastaların İKNİ kullanımı sonrası pnömonitis gelişim zamanları



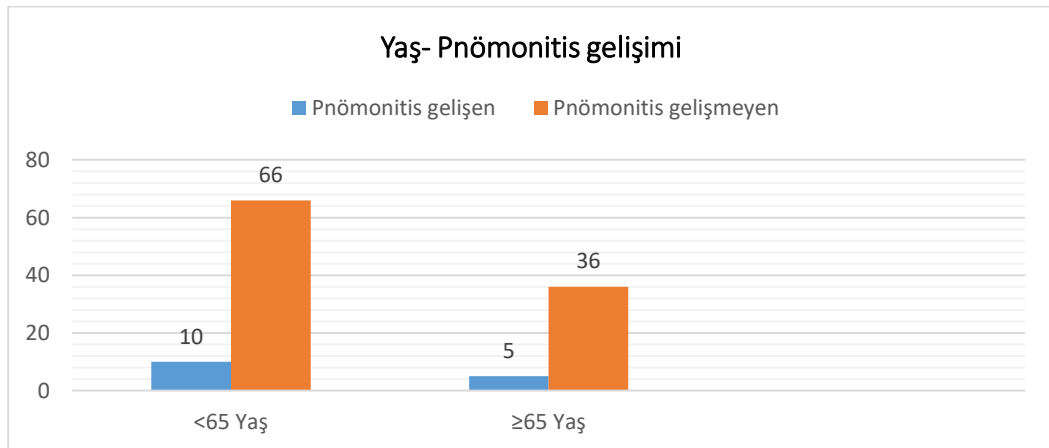
Grafik 3:İKNİ ilişkili pnömonitis gelişen hastaların pnömonitis derece grafiği

Cinsiyete göre pnömonitis sıklığına bakıldığında, cinsiyet ile pnömonitis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.51$) (Grafik 4)



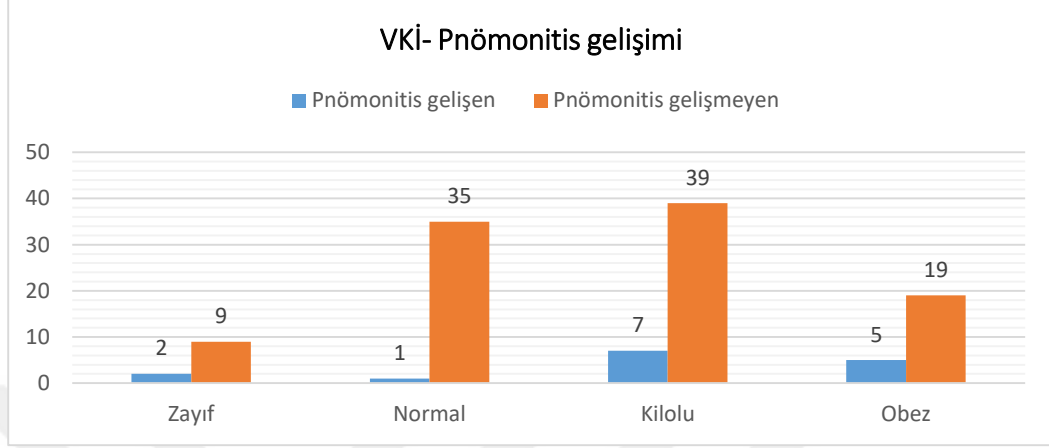
Grafik 4: İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim durumunun cinsiyete göre grafiği

Yaş göre pnömonitis sıklığına bakıldığında, yaş ile pnömonitis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.88$) (Grafik 5)



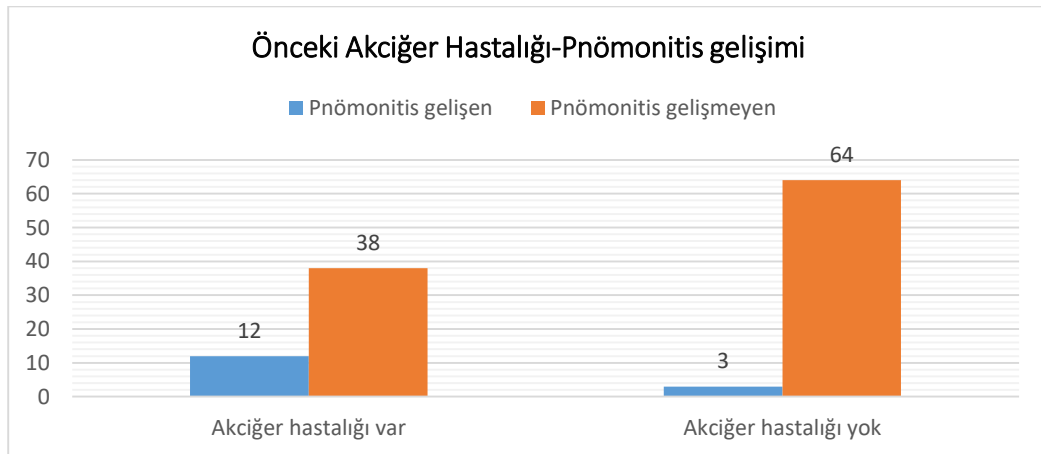
Grafik 5: İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim durumunun yaşa göre grafiği

Vücut kitle indeksine göre pnömonitis sıklığına bakıldığında, vücut kitle indeksi ile pnömonitis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı .($p=0.18$) (Grafik 6)



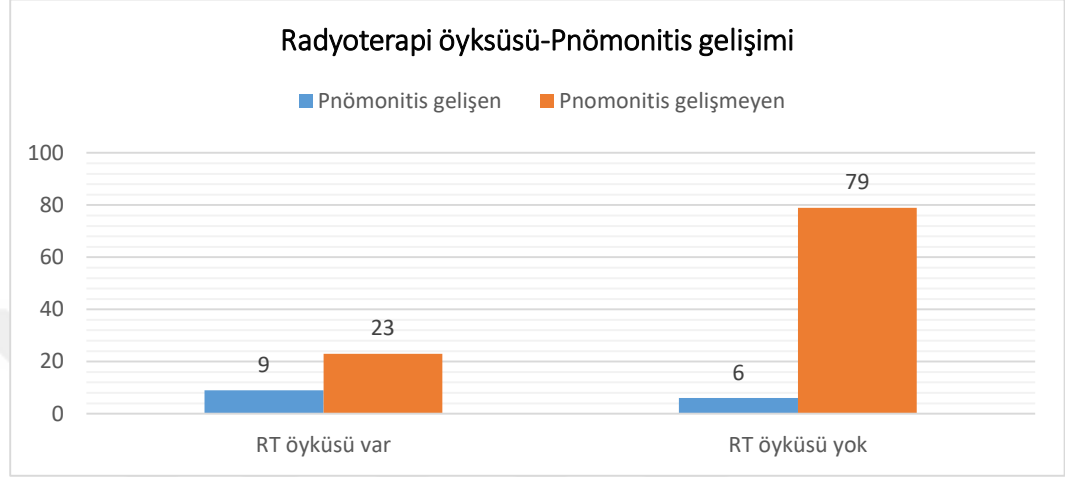
Grafik 6: İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim durumunun vücut kitle indeksine göre grafiği

Hastaların malignite tanısı ve tedavisi öncesi akciğer hastalığı öyküsü veya bulgusunun varlığı durumu ile İKNİ ilişkili pnömonitis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.($p= 0.002$) (Grafik 7)



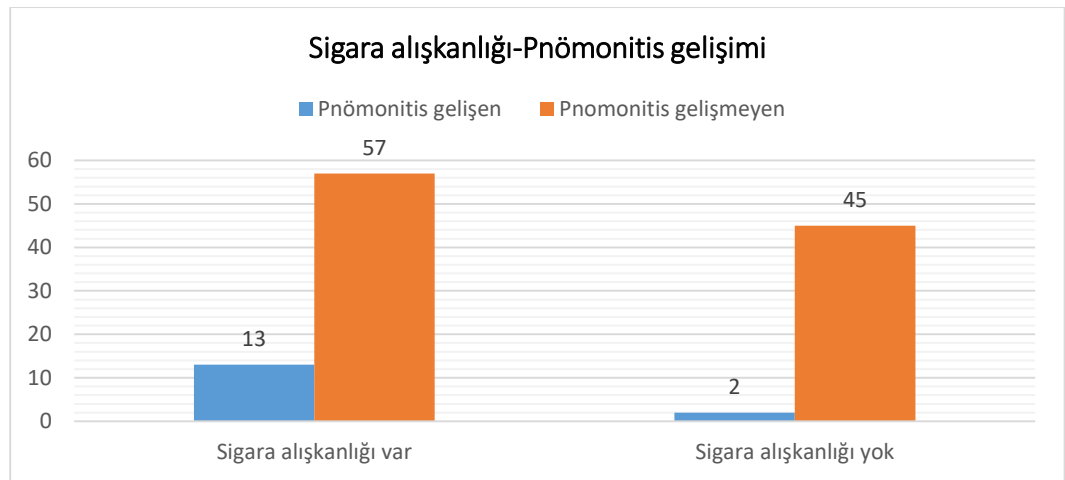
Grafik 7: İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim durumunun, hastaların malignite tanısı ve tedavisi öncesi akciğer hastalığı öyküsü veya bulgusunun varlığı durumuna göre grafiği

Hastaların malignite tanısı sürecinde toraks bölgesini içine alan RT öyküsünün varlığı durumu ile İKNİ ilişkili pnömonitis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.($p= 0.005$) (Grafik 8)



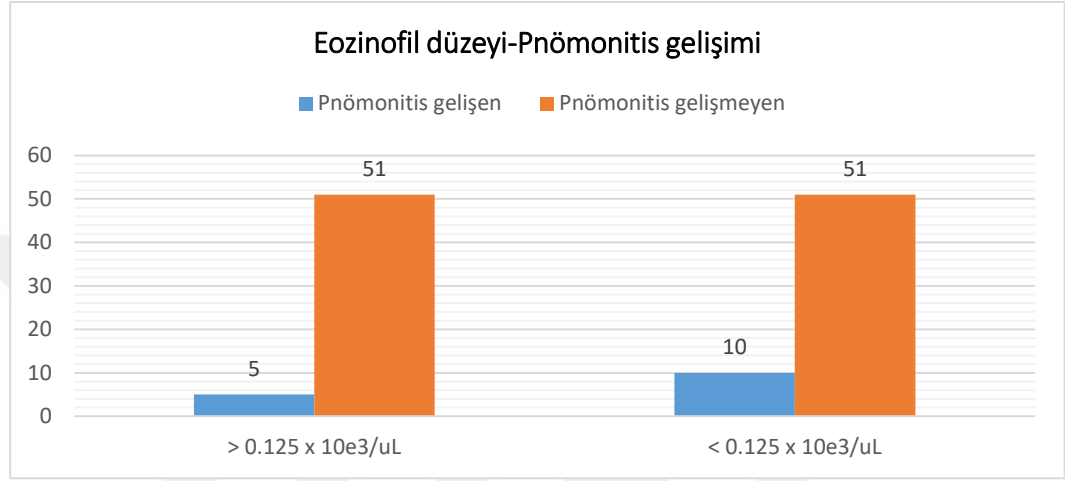
Grafik 8:İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim durumunun, hastaların malignite tanısı sürecinde toraks bölgesini içine alan RT öyküsünün varlığı durumuna göre grafiği

Hastaların sigara alışkanlığının varlığı durumu ile İKNİ ilişkili pnömonitis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. ($p= 0.023$) (Grafik 9)



Grafik 9:İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim durumunun, sigara alışkanlığının varlığı durumuna göre grafiği

Hastaların İKNİ verilmeye başlanan dönemdeki periferik kan eozinofil ortalamalarının ($> 0.125 \times 10^3/\mu\text{L}$) sınırına göre düzeyi ile pnömonitis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Grafik 10)



Grafik 10:İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim durumunun periferik kan eozinofil ortalama düzeyine göre grafiği

Multivaryans Lojistik Regresyon Analizi İle İKNİ İlişkili Pnömonitis Gelişimine Etki Eden Risk Faktörlerin Değerlendirilmesi

Univariate analizlerdeki değerlendirmelerde p değeri 0.05 ve altında olanlar ile literatürde belirgin bir risk olduğu gösterilmiş faktörler multivaryant regresyon analizine alındı. Multivaryant regresyon analizi sonuçlarına göre İKNİ tedavisi öncesi toraks bölgesini içine alan RT öyküsünün varlığı durumu, önceden var olan akciğer hastalığı öyküsü veya bulgusunun varlığı durumu ile nivolumab ve ipilimumab kombine kullanımı olan hastaların İKNİ ilişkili pnömonitis gelişme riskini belirgin derecede arttırdığı saptandı. (Tablo 9).

Tablo 9: Multivaryant lojistik regresyon analizi ile İKNI ilişkili pnömonitis gelişimine etki eden risk faktörlerin değerlendirilmesi.

Risk Kategorileri		Ünivariate Analiz			Multivaryant Analiz		
		OR*	p değeri	%95 GA*	OR*	p değeri	%95 GA*
Cinsiyet	Erkek	0,667	0,513	(0,198-2,24)			
	Kadın						
Yaş	≥ 65	0,917	0,882	(0,29-2,88)			
	<65						
VKİ *	<21	1,060	0,268	(0,94-1,9)		0,087	
	21-25	0,129	0,109	(0,10-1,58)			
	25-30	0,808	0,809	(0,14-4,55)			
	≥ 30	1,184	0,856	(0,19-7,3)			
Malignite	KHDAK*		0,857				
	Melanom	0,73	0,656	(0,18-2,9)			
	RHK*	0,59	0,527	(0,11-2,98)			
	Diğer	0,47	0,420	(0,07-2,9)			
Sigara Alışkanlığı		5,12	0,037	(1,1-23,9)	8,01	0,055	(0,95-67,4)
Önceki Akciğer Hastalığı		6,73	0,005	(1,78-25,4)	7,18	0,032	(1,18-43,7)
Önceden RT öyküsü		5,15	0,005	(1,66-15,9)	6,94	0,020	(1,35-35,5)
Eozinofil düzeyi > 0.125 x 10e3/uL		2,00	0,234	(0,63-6,26)			
İKNI* Türü	Nivolumab		0,201		46,2	0,010	(2,4-856,7)
	Atezolizumab	1,18	0,882	(0,13-10,7)			
	Nivolumab & ipilizumab	10,6	0,015	(1,59-70,9)			
	Pembrolizumab		0,99				
	İpilizumab		0,98				

İKNI: İmmün kontrol noktası inhibitörü, KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, RHK*: Renal hücreli karsinom, GA*: Güven aralığı, VKİ*: Vücut Kitle İndeksi, OR*: Odds Ratio

5. TARTIŞMA

İmmün kontrol noktası inhibitörleri çeşitli malignitelerin tedavisinde devrim yaratmasının yanında diğer sitotoksik kemoterapiler kadar olmasa da nadir ancak hayatı tehdit edici dereceye varabilen pnömonitis yan etkisi olabilmektedir. Önemli morbidite ve mortalite sebebi olabilen bu azımsanmayacak sıklıktaki yan etkinin olası risk faktörleri ve kronolojisi net bilinmediğinden ne zaman ve kimlerde gerçekleşebileceği öngörülememektedir. İKNİ ilişkili pulmoner toksisite sonucu görülen solunumsal semptomlar spesifik olmadığından ayırıcı tanıları gerekli kılmaktadır. Bronkoalveolar lavaj ve transbronşiyal akciğer biyopsilerini içeren bronkoskopi ile pulmoner enfeksiyonu dışlayan ve lenfositik alveoliti gösteren bulgularla tanıyı netleştirebilir. Klinisyenler yeni gelişmiş solunumsal semptomları dikkatle değerlendirmeli ve gereği halinde göğüs hastalıkları uzmanlarını içeren multidisipliner bir kurulda tartışmalıdır.

Yaptığımız bu çalışma ile İKNİ ile monoterapi veya kombine tedavi alan hastalarda pnömonitis toksisite sıklığını, pnömonitis gelişmiş hastalardaki klinik prosesleri retrospektif incelemek ve potansiyel risk faktörlerini belirleyerek mortalite ve morbiditeyi azaltmaya katkı sağlamak amaçlanmaktadır.

Araştırmamızda, İKNİ ilişkili pnömonitisin tüm derecelerde sıklığı % 12.8, yüksek derecelerde (derece ≥ 3) ise % 1.7 idi. KHDAK tanılı hastalar arasında tüm dereceler için bu sıklık % 17.3, melanom tanılı hastalar arasında %13.3 ve RHK tanılı hastalar arasında %11.1 olarak saptandı.

Nishino M. ve arkadaşlarının(16) 2016 yılında derledikleri bir meta-analize göre İKNİ ilişkili pnömonitis sıklığı tüm dereceler için %2,7 ve en yüksek dereceler için %0,8'dir (derece ≥ 3). KHDAK çalışmalarında tüm dereceler için sıklığı %1.4 ile %5.8 arasındayken, RHK çalışmalarında % 2.7 ile % 4.8 arasında ve melanom çalışmalarında % 1 ile %4.8 arasında olduğu görülmüştür.

Yuyang Zhang ve arkadaşlarının (117) 2018 yılındaki derledikleri bir meta-analizde ise küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tüm dereceli ve yüksek dereceli pnömoni insidansı, Melanoma, RHK, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom gibi diğer tümör tipleriyle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. (%3,1'e karşı %2,0; $p = 0,02$, %1,4'e karşı %0,6; $p = 0,03$).

Bununla birlikte, son meta-analizler ve retrospektif çalışmalar, pnömonitis insidansının <%2 ila %19 arasında değiştiğini göstermektedir. Bu geniş aralık muhtemelen son zamanlarda İKNİ kullanım sıklığının artmasına, İKNİ'leri için hasta seçimine, primer kanser çeşidine, önceki bilinen akciğer hastalıklarının varlığıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.(100,118,119)

Çalışmamızda İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim riski açısından değerlendirdiğimiz parametrelerden bazıları yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, malignite türü ve periferik kan eozinofil sayısıydı. Literatürde bazı makalelerde İKNİ ilişkili pnömonitis açısından potansiyel risk faktörü olarak belirtilmiş ancak, bazı makalelerde ise bu parametrelerin risk faktörü açısından anlamlı olmadığı görüldü (120–125). Bizim çalışmamızda ise bu parametreler risk faktörü açısından anlamlı olmadığı görüldü.

İmmün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitis açısından potansiyel risk faktörü olarak değerlendirdiğimiz parametrelerden biri de önceden veya halen sigara alışkanlığı varlığıydı ve bizim çalışmamızda tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı ilişki saptandı (sigara içen ve hiç içmeyen ; (OR) = 5.12, %95 (GA) = (1,1–23,9); $p = 0,037$).

Yasuki Uchida ve arkadaşlarının(126) ekstra pulmoner malignitelerde İKNİ ilişkili pnömonitis risk faktörü olarak sigara içiciliğinin tek değişkenli regresyon analiziyle anlamlı sonuç elde etmişlerdir ((OR) = 3.49, %95 (GA) = (1,06–15,77); $p = 0,038$). Aynı çalışmada içilen sigara miktarı ile de multivaryans regresyon analizinde anlamlı ilişki saptanmış olup, bizim çalışmamızda veri yetersizliği nedeniyle sigara miktarı risk analizi yapılamamıştır. Bu durum çalışmamızın sınırlılıklarındandır.

Torasik radyoterapi sonucu oluşabilecek pulmoner hasar neticesinde İKNİ ilişkili pnömonitis insidansı artabildiği bildirilmiştir.(127,128). Bu nedenle çalışmamıza dahil ettiğimiz İKNİ ilişkili pnömonitis gelişimi için potansiyel risklerinden biri de önceden

toraks bölgesine uygulanmış radyoterapinin varlığıydı. Multivaryans regresyon analizinde anlamlı ilişki saptandı. (OR) = 6.94, %95 (GA) = (1,35–35,5); p = 0,020).

Cui ve arkadaşları yayınladıkları bir vaka kontrol çalışmasında da, önceki torasik radyoterapinin pnömonit için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir ((OR) = 3.34)(129).

Benzer şekilde Feliciano Barrón ve arkadaşları(130) KHDAK tanılı 101 hastaya yönelik retrospektif çalışmalarında, radyoterapi öyküsü olan hastalarda İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim insidansı, daha önce radyoterapi almamış hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmış [OR:6.11 ; %95 GA 2,13 - 17,52 (p< 0.001)

Litaretürde bu sonuçların aksine Takanori abe ve arkadaşlarının(131) 2021 yılında 29 hastayla yaptığı çalışma gibi önceden radyoterapi öyküsünün varlığı ile İKNİ ilişkili pnömonitis arasında anlamlı ilişki saptanmadığı belirtilen çalışmalarda mevcuttur. (p: 0.331). Bu çalışmaların daha büyük hasta gruplarıyla yapılmış çalışmalarla desteklenmesi kanaatindeyiz.

İmmün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitis gelişimi için bir başka potansiyel risk faktörü olarak önceden akciğer hastalığının varlığıydı. Birçok çalışmada, pulmoner amfizem, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pnömotoraks ve plevral efüzyon gibi önceki akciğer hastalığının varlığı İKNİ ilişkili pnömonitis gelişimi için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (132–134).

Önceden akciğer hastalığının varlığı ile İKNİ ilişkili pnömonitis gelişim insidansının altında yatan mekanizma net değildir.Yaptığımız çalışmada da İKNİ alt grup spesifik olmamasına rağmen, multivaryans regresyon analizinde önceden var olan akciğer hastalığının varlığı ile İKNİ kullanımı ilişkili pnömonitis gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı ve potansiyel risk faktörü olarak değerlendirdik.((OR) = 7.18, %95 (GA) = (1,18–43,7); p = 0,032)). Bu nedenle, önceden akciğer hastalığı olan hastaların İKNİ kullanımında klinisyenler dikkatli olmalıdır.

Bununla birlikte, İKNİ kombinasyon terapileri genellikle monoterapilerden daha iyi antitümör etkinliği göstermektedir(135). Bu durum gelişebilecek toksiteleri daha kabul edilebilir kılsa da bildirilen çalışmalar kombine tedavilerin monoterapilere

kıyasla pnömonitis insidansını arttırdığı gösterilmiştir. Su Qiang ve arkadaşlarının bildirdiği bir meta-analizde nivolumab (PD-1 inhibitörü) veya ipilimumab (CTLA-4 inhibitörü) monoterapisi ile karşılaştırıldığında, PD-1 inhibitörü ve CTLA-4 inhibitörü kombinasyon tedavileri, tüm dereceli pnömonitislerde anlamlı artış göstermiştir. (RR 3.47, %95 GA:1.76-6.83, $p < 0.001$; RR 3.48, %95 GA:1.10-11.02, $p < 0.001$)(136).

Benzer şekilde CheckMate 012 CheckMate 227 ve CheckMate 568 klinik çalışmalarında nivolumab ve ipilimumab antikorları ile kombinasyon tedavileri de nivolumab monoterapisinden daha yüksek bir pnömonitis insidansı ile sonuçlanmıştır(135,137,138).

Kombinasyon tedavilerinden sonra monoteraplere kıyasla artan İKNİ ilişkili pnömonitis insidansının altında yatan mekanizmalar belirsizliğini korumakla birlikte artan morbiditenin aditif etkiden ziyade sinerjik etki olduğunu düşündürmektedir

Bizim yaptığımız çalışmada da bu karşılaştırma yapıldı ve multivaryans regresyon analizinde PD-1 inhibitörü ve CTLA-4 inhibitörü (nivolumab ve ipilimumab) kombinasyon tedavisi, PD-1 inhibitörü (nivolumab) monoterapisine kıyasla pnömonitis riski açısından anlamlı artış gösterdiği saptandı. (RR 46.2 , %95 GA:2.4-856,7; $p = 0.01$).

Kombine tedavi alan hasta sayımız küçük bir popülasyon oluşturması nedeniyle güven aralığını genişlettiği düşünmekteyiz. Bu da çalışmamızın sınırlılıklarından birini oluşturmaktadır. Çalışmamızın bir diğer sınırlılığı ise tek merkezli bir çalışma olmasıdır.

Mevcut klinik çalışmaların sonuçlarına göre; İKNİ kombinasyon tedavisi tercih edileceği zaman, hastanın genel durumu, hastalığın ilerleme derecesi ve önceki tedavi gibi bir çok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Kombinasyon tedavilerinin güvenilirliği ve risk faktörlerini değerlendirmek için çok merkezli daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çeşitli malignitelerin tedavisinde umut ışığı olan İKNİ'lerin kullanım alanı ve sıklığı artmaya devam etmektedir. Ancak potansiyel olarak ölümcül olabilen İKNİ ilişkili pnömonitis insidansının, önceki bildirilmiş çalışmalardan daha yüksek olabileceği dikkate değerdir.

Dört farklı İKNİ monoterapisi ve bir kombine İKNİ tedavisi alan farklı türlerde malignite tanılı 117 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmesi sonucu;

- ✓ İmmün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitis sıklığı tüm derecelerde % 12. 8 olduğu saptandı
- ✓ Yüksek derecelerde (derece ≥ 3) ise % 1. 7 olarak nadir ancak hayatı tehdit edici olduğu saptandı.
- ✓ En yaygın İKNİ ilişkili pnömonitis, nivolumab ve ipilimumab kombine tedavisi sonrası (n:5 hastanın 3 ü (%60))geliştiği saptandı.
- ✓ Malignite türleri arasında KHDAK tanılı hastalar tüm dereceli İKNİ ilişkili pnömonitisler için en sık (n: 23 hastanın 4 ü (%17.3)) olanıydı.
- ✓ Tüm dereceli pnömonitisler ortalama 5 ayda (2-9 ay) gelişim gösterdiği görülmüştür
- ✓ Verilerimizin multivaryans lojistik regresyon analizi ile İKNİ ilişkili pnömonitis gelişimine etki eden potansiyel risk faktörleri;
 - Önceden akciğer hastalığının varlığı
 - Önceden toraks bölgesini içine alan RT almış olmak
 - Nivolumab ile ipilimumab kombine tedavisi almış olmak

ile ilişkili olduğu ve bu özellikler İKNİ ilişkili pnömonitis riskini arttırabileceğini göstermektedir.

Klinisyenler, önceden akciğer hastalığı var olan hastalar başta olmak üzere bu özellikleri barındıran popülasyonları İKNİ uygunluğu açısından iyi değerlendirmeli, İKNİ tedavisi almış popülasyonlarda yeni gelişmiş solunumsal semptomları dikkatle değerlendirmeli ve gereği halinde göğüs hastalıkları uzmanlarını içeren multidisipliner bir kurulda tartışmalıdır.

Ayrıca pnömonitisin klinik özelliklerini ve gerçekleşme zamanını daha iyi anlamak, immünoterapinin bu immün aracılı olaylara neden olan mekanizmayı/mekanizmaları netleştirmek ve olası başka risk faktörlerinin belirlenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Oiseth SJ, Aziz MS. Cancer İmmünotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. J Cancer Metastasis Treat. 31 Ekim 2017;3:250-61.
2. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. immünol Rev. 2008;224(1):166-82.
3. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immünotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nat Rev immünol. Kasım 2020;20(11):651-68.
4. Delyon J, Mateus C, Lefeuvre D, Lanoy E, Zitvogel L, Chaput N, vd. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. Ann Oncol. 01 Haziran 2013;24(6):1697-703.
5. Skerrett P. Few people actually benefit from “breakthrough” cancer immünotherapy [Internet]. STAT. 2017 [a.yer 26 Kasım 2022]. Erişim adresi: <https://www.statnews.com/2017/03/08/immünotherapy-cancer-breakthrough/>
6. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, vd. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non–Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. JAMA Oncol. 01 Ekim 2019;5(10):1411-20.
7. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Abreu DR, Hussein MA, vd. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab+ carboplatin+ paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin+ nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. J Clin Oncol. 2018;36(18 suppl):LBA9000.
8. Fs H. Improved survival with ipilimumob in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363:711-23.
9. Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, vd. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 19 Ağustos 2010;363(8):711-23.
10. Metastatik melanomlu hastalarda ipilimumob ile iyileştirilmiş sağkalım | CiNii Araştırması [Internet]. [a.yer 26 Kasım 2022]. Erişim adresi: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1570009750893667200>
11. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, vd. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol. 10 Mayıs 2018;36(14):1428-39.

- 12.Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, Armand P, Johnson NA, Brice P, vd. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 03 Ekim 2019;134(14):1144-53.
- 13.Cui C, Xu C, Yang W, Chi Z, Sheng X, Si L, vd. Ratio of the interferon- γ signature to the immunosuppression signature predicts anti-PD-1 therapy response in melanoma. *Npj Genomic Med*. 04 Şubat 2021;6(1):1-12.
- 14.Tannir NM, Frontera OA, Hammers HJ, Carducci MA, McDermott DF, Salman P, vd. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*. Mart 2019;37(7_suppl):547-547.
- 15.Albiges L, Powles T, Staehler M, Bensalah K, Giles RH, Hora M, vd. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 01 Ağustos 2019;76(2):151-6.
- 16.Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor–Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 01 Aralık 2016;2(12):1607-16.
- 17.Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Maattala JA, Taibi M, Hatabu H, vd. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients. *J Clin Oncol*. 20 Mayıs 2016;34(15_suppl):3053-3053.
- 18.Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE. High-resolution CT of drug-induced lung disease. *Radiol Clin*. 2002;40(1):61-72.
- 19.Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, vd. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti–Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 20 Haziran 2015;33(18):2004-12.
- 20.Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, vd. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 21 Mayıs 2015;372(21):2018-28.
- 21.Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, vd. Safety, Activity, and immune Correlates of Anti–PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med*. 28 Haziran 2012;366(26):2443-54.
- 22.Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, vd. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 21 Mayıs 2015;372(21):2006-17.
- 23.Taniguchi Y, Yoshioka N, Nakata K, Nishizawa T, Inagawa H, Kohchi C, vd. Mechanism for Maintaining Homeostasis in the immune System of the Intestine. *Anticancer Res*. 01 Kasım 2009;29(11):4855-60.

- 24.Strbo N, Yin N, Stojadinovic O. Innate and Adaptive immune Responses in Wound Epithelialization. *Adv Wound Care*. Temmuz 2014;3(7):492-501.
- 25.Devitt A, Marshall LJ. The innate immune system and the clearance of apoptotic cells. *J Leukoc Biol*. 2011;90(3):447-57.
- 26.M. Candeias S, S. Gaip U. The immune System in Cancer Prevention, Development and Therapy [Internet]. Bentham Science Publishers; 2016 [a.yer 13 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/acamc/2016/00000016/00000001/art00012>
- 27.Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Innate immunity. *Mol Biol Cell* 4th Ed [Internet]. 2002 [a.yer 13 Aralık 2022]; Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26846/>
- 28.Principles of innate and adaptive immunity - immunobiology - NCBI Bookshelf [Internet]. [a.yer 13 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27090/>
- 29.Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 01 Şubat 2010;125(2, Supplement 2):S24-32.
- 30.Malech HL, DeLeo FR, Quinn MT. The Role of Neutrophils in the immune System: An Overview. İçinde: Quinn MT, DeLeo FR, editörler. *Neutrophil Methods and Protocols* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2014 [a.yer 13 Aralık 2022]. s. 3-10. (Methods in Molecular Biology). Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-845-4_1
- 31.Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: Molecules, Functions and Pathophysiological Aspects. *Lab Invest*. Mayıs 2000;80(5):617-53.
- 32.Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regen Biomater*. 01 Şubat 2017;4(1):55-68.
- 33.Kleijn S de, Langereis JD, Leentjens J, Kox M, Netea MG, Koenderman L, vd. IFN- γ -Stimulated Neutrophils Suppress Lymphocyte Proliferation through Expression of PD-L1. *PLOS ONE*. 28 Ağustos 2013;8(8):e72249.
- 34.Kantari C, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. The Role of Neutrophils and Monocytes in Innate immunity. *Trends Innate immun*. 2008;15:118-46.
- 35.Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny | *Nature Reviews immunology* [Internet]. [a.yer 14 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/nri3712>
- 36.Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev immunol*. Aralık 2008;8(12):958-69.
- 37.Hirayama D, Iida T, Nakase H. The Phagocytic Function of Macrophage-Enforcing Innate immunity and Tissue Homeostasis. *Int J Mol Sci*. Ocak 2018;19(1):92.

38. Fairweather D, Cihakova D. Alternatively activated macrophages in infection and autoimmunity. *J Autoimmun.* 01 Kasım 2009;33(3):222-30.
39. Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM. M-1/M-2 Macrophages and the Th1/Th2 Paradigm. *J Immunol.* 15 Haziran 2000;164(12):6166-73.
40. Porcheray F, Viaud S, Rimaniol AC, Léone C, Samah B, Dereuddre-Bosquet N, vd. Macrophage activation switching: an asset for the resolution of inflammation. *Clin Exp Immunol.* 01 Aralık 2005;142(3):481-9.
41. Schyns J, Bureau F, Marichal T. Lung Interstitial Macrophages: Past, Present, and Future. *J Immunol Res.* 30 Nisan 2018;2018:e5160794.
42. Ghosh A. *Biology of Myelomonocytic Cells.* BoD – Books on Demand; 2017. 174 s.
43. Martin-Gayo E, Yu XG. Role of Dendritic Cells in Natural Immune Control of HIV-1 Infection. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [a.yer 15 Aralık 2022];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01306>
44. Chistiakov DA, Orekhov AN, Sobenin IA, Bobryshev YV. Plasmacytoid dendritic cells: development, functions, and role in atherosclerotic inflammation. *Front Physiol* [Internet]. 2014 [a.yer 15 Aralık 2022];5. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2014.00279>
45. Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S. Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [a.yer 15 Aralık 2022];9. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01869>
46. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol.* Mayıs 2008;9(5):503-10.
47. Hodgins JJ, Khan ST, Park MM, Auer RC, Ardolino M. Killers 2.0: NK cell therapies at the forefront of cancer control. *J Clin Invest.* 03 Eylül 2019;129(9):3499-510.
48. Doherty DG, Melo AM, Moreno-Olivera A, Solomos AC. Activation and Regulation of B Cell Responses by Invariant Natural Killer T Cells. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [a.yer 15 Aralık 2022];9. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01360>
49. LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood.* 01 Eylül 2008;112(5):1570-80.
50. Swain SL. T cell subsets and the recognition of MHC class. *Immunol Rev.* 01 Ocak 1983;74:129-42.
51. Couture A, Garnier A, Docagne F, Boyer O, Vivien D, Le-Mauff B, vd. HLA-Class II Artificial Antigen Presenting Cells in CD4+ T Cell-Based Immunotherapy. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [a.yer 23 Aralık 2022];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01081>

- 52.Hewitt EW. The MHC class I antigen presentation pathway: strategies for viral immune evasion. *immunology*. 2003;110(2):163-9.
- 53.Swain SL, McKinstry KK, Strutt TM. Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses. *Nat Rev immunol*. Şubat 2012;12(2):136-48.
- 54.Romano M, Fanelli G, Albany CJ, Giganti G, Lombardi G. Past, Present, and Future of Regulatory T Cell Therapy in Transplantation and Autoimmunity. *Front immunol* [Internet]. 2019 [a.yer 24 Aralık 2022];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00043>
- 55.Takeuchi Y, Nishikawa H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. *Int immunol*. 01 Ağustos 2016;28(8):401-9.
- 56.Gaud G, Lesourne R, Love PE. Regulatory mechanisms in T cell receptor signalling. *Nat Rev immunol*. Ağustos 2018;18(8):485-97.
- 57.Takaba H, Takayanagi H. The Mechanisms of T Cell Selection in the Thymus. *Trends immunol*. 01 Kasım 2017;38(11):805-16.
- 58.Mueller DL. Mechanisms maintaining peripheral tolerance. *Nat immunol*. Ocak 2010;11(1):21-7.
- 59.Mueller DL, Jenkins MK, Schwartz RH. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: a costimulatory signalling pathway determines the outcome of T cell antigen receptor occupancy. *Annu Rev immunol*. 1989;7:445-80.
- 60.Magee CN, Boenisch O, Najafian N. The Role of Costimulatory Molecules in Directing the Functional Differentiation of Alloreactive T Helper Cells. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2588-600.
- 61.Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. Şubat 2016;39(1):98-106.
- 62.Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of Cancer immunosurveillance and immunoediting. *immunity*. 01 Ağustos 2004;21(2):137-48.
- 63.Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, vd. immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*. 01 Aralık 2015;35:S185-98.
- 64.Swann JB, Smyth MJ. immune surveillance of tumors. *J Clin Invest*. 01 Mayıs 2007;117(5):1137-46.
- 65.Teng MWL, Swann JB, Koebel CM, Schreiber RD, Smyth MJ. immune-mediated dormancy: an equilibrium with cancer. *J Leukoc Biol*. 2008;84(4):988-93.
- 66.Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin immunol*. 01 Nisan 2014;27:16-25.

67. Oronsky B, Carter C, Scicinska A, Oronsky A, Oronsky N, Lybeck M, vd. Medical Machiavellianism: the tradeoff between benefit and harm with targeted chemotherapy. *Oncotarget*. 22 Ocak 2016;7(8):9041-5.
68. Butterfield LH. Cancer vaccines. *BMJ*. 22 Nisan 2015;350:h988.
69. Guo C, Manjili MH, Subjeck JR, Sarkar D, Fisher PB, Wang XY. Chapter Seven - Therapeutic Cancer Vaccines: Past, Present, and Future. İçinde: Tew KD, Fisher PB, editörler. *Advances in Cancer Research* [Internet]. Academic Press; 2013 [a.yer 01 Ocak 2023]. s. 421-75. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124071902000071>
70. Rohaan MW, Wilgenhof S, Haanen JBAG. Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Arch*. 01 Nisan 2019;474(4):449-61.
71. Harris TJ, Drake CG. Primer on tumor immunology and cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 29 Temmuz 2013;1(1):12.
72. Huang PW, Chang JWC. Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel Prize. *Biomed J*. 01 Ekim 2019;42(5):299-306.
73. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov*. 04 Eylül 2018;8(9):1069-86.
74. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. Kasım 1992;11(11):3887-95.
75. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. *Science*. 22 Mart 1996;271(5256):1734-6.
76. Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, Aslani S, Alimardani M, Pasdar A, vd. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):16824-37.
77. Patsoukis N, Wang Q, Strauss L, Boussiotis VA. Revisiting the PD-1 pathway. *Sci Adv*. 18 Eylül 2020;6(38):eabd2712.
78. Zamani MR, Aslani S, Salmaninejad A, Javan MR, Rezaei N. PD-1/PD-L and autoimmunity: A growing relationship. *Cell Immunol*. 01 Aralık 2016;310:27-41.
79. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
80. Chambers CA, Kuhns MS, Egen JG, Allison JP. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:565-94.
81. Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. *Nat Immunol*. Temmuz 2002;3(7):611-8.

- 82.Sobhani N, Tardiel-Cyril DR, Davtayan A, Generali D, Roudi R, Li Y. CTLA-4 in Regulatory T Cells for Cancer immünotherapy. *Cancers*. Ocak 2021;13(6):1440.
- 83.Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved immüne Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers*. Mart 2020;12(3):738.
- 84.Akinleye A, Rasool Z. immüne checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 05 Eylül 2019;12(1):92.
- 85.Twomey JD, Zhang B. Cancer immünotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics. *AAPS J*. 07 Mart 2021;23(2):39.
- 86.Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. immüne-Related Adverse Events Associated with immüne Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 11 Ocak 2018;378(2):158-68.
- 87.Da L, Teng Y, Wang N, Zaguirre K, Liu Y, Qi Y, vd. Organ-Specific immüne-Related Adverse Events Associated With immüne Checkpoint Inhibitor Monotherapy Versus Combination Therapy in Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 [a.yer 04 Ocak 2023];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01671>
- 88.Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, vd. Fatal Toxic Effects Associated With immüne Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 01 Aralık 2018;4(12):1721-8.
- 89.Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med*. 03 Kasım 2016;375(18):1767-78.
- 90.Song Y, Li Z, Xue W, Zhang M. Predictive biomarkers for PD-1 and PD-L1 immüne checkpoint blockade therapy. *immünotherapy*. Nisan 2019;11(6):515-29.
- 91.Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol* [Internet]. 2018 [a.yer 05 Ocak 2023];8. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2018.00086>
- 92.Khattari R, Auger JA, Griffin MD, Sharpe AH, Bluestone JA. Lymphoproliferative disorder in CTLA-4 knockout mice is characterized by CD28-regulated activation of Th2 responses. *J immünol Baltim Md* 1950. 15 Mayıs 1999;162(10):5784-91.
- 93.Pneumonitis - Symptoms and causes [Internet]. Mayo Clinic. [a.yer 08 Ocak 2023]. Erişim adresi: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pneumonitis/symptoms-causes/syc-20352623>
- 94.Nishino M, Hatabu H, Hodi FS, Ramaiya NH. Drug-Related Pneumonitis in the Era of Precision Cancer Therapy. *JCO Precis Oncol*. Kasım 2017;(1):1-12.
- 95.Suresh K, Naidoo J, Zhong Q, Xiong Y, Mammen J, Flores MV de, vd. The alveolar immüne cell landscape is dysregulated in checkpoint inhibitor pneumonitis. *J Clin Invest*. 01 Ekim 2019;129(10):4305-15.

96. Koelzer VH, Rothschild SI, Zihler D, Wicki A, Willi B, Willi N, vd. Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors—an autopsy study. *J Immunother Cancer*. 15 Mart 2016;4(1):13.
97. Ke W, Zhang L, Dai Y. The role of IL-6 in immunotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with immune-related adverse events (irAEs). *Thorac Cancer*. 2020;11(4):835-9.
98. Zhai X, Zhang J, Tian Y, Li J, Jing W, Guo H, vd. The mechanism and risk factors for immune checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Biol Med*. 15 Ağustos 2020;17(3):599-611.
99. Wang H, Guo X, Zhou J, Li Y, Duan L, Si X, vd. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis. *Thorac Cancer*. 2020;11(1):191-7.
100. Suresh K, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS, Marrone KA, vd. Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving immune Checkpoint immunotherapy: Incidence and Risk Factors. *J Thorac Oncol*. 01 Aralık 2018;13(12):1930-9.
101. Zhu S, Fu Y, Zhu B, Zhang B, Wang J. Pneumonitis Induced by immune Checkpoint Inhibitors: From Clinical Data to Translational Investigation. *Front Oncol* [Internet]. 2020 [a.yer 05 Ocak 2023];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.01785>
102. Chuzi S, Tavora F, Cruz M, Costa R, Chae YK, Carneiro BA, vd. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res*. 14 Haziran 2017;9:207-13.
103. Owen DH, Wei L, Bertino EM, Edd T, Villalona-Calero MA, He K, vd. Incidence, Risk Factors, and Effect on Survival of immune-related Adverse Events in Patients With Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 01 Kasım 2018;19(6):e893-900.
104. Naidoo J, Cottrell TR, Lipson EJ, Forde PM, Illei PB, Yarmus LB, vd. Chronic immune checkpoint inhibitor pneumonitis. *J Immunother Cancer*. 17 Haziran 2020;8(1):e000840.
105. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Sholl LM, Maattala JA, Taibi M, vd. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res*. 15 Aralık 2016;22(24):6051-60.
106. Voong KR, Hazell SZ, Fu W, Hu C, Lin CT, Ding K, vd. Relationship Between Prior Radiotherapy and Checkpoint-Inhibitor Pneumonitis in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 01 Temmuz 2019;20(4):e470-9.
107. Kainthola A, Haritwal T, Tiwari M, Gupta N, Parvez S, Tiwari M, vd. immunological Aspect of Radiation-Induced Pneumonitis, Current Treatment Strategies, and Future Prospects. *Front Immunol* [Internet]. 2017 [a.yer 14 Nisan 2023];8. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00506>
108. Bonniaud P, Georges M, Favrolt N, Camus P. [Drug-induced interstitial lung diseases]. *Rev Prat*. 01 Eylül 2014;64(7):951-6.

109. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, vd. Management of immune-Related Adverse Events in Patients Treated With immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 20 Aralık 2021;39(36):4073-126.
110. Reuss JE, Suresh K, Naidoo J. Checkpoint Inhibitor Pneumonitis: Mechanisms, Characteristics, Management Strategies, and Beyond. *Curr Oncol Rep*. 16 Mayıs 2020;22(6):56.
111. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, vd. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 01 Mart 2017;35(7):709-17.
112. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, vd. Society for immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J immunother Cancer*. 25 Haziran 2021;9(6):e002435.
113. Stroud CR, Hegde A, Cherry C, Naqash AR, Sharma N, Addepalli S, vd. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract*. 01 Nisan 2019;25(3):551-7.
114. Ortega Sanchez G, Jahn K, Savic S, Zippelius A, Läubli H. Treatment of mycophenolate-resistant immune-related organizing pneumonia with infliximab. *J immunother Cancer*. 03 Eylül 2018;6(1):85.
115. Petri CR, Patell R, Batalini F, Rangachari D, Hallowell RW. Severe pulmonary toxicity from immune checkpoint inhibitor treated successfully with intravenous immunoglobulin: Case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep*. 01 Ocak 2019;27:100834.
116. Chu X, Zhao J, Zhou J, Zhou F, Jiang T, Jiang S, vd. Association of baseline peripheral-blood eosinophil count with immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Lung Cancer*. 01 Aralık 2020;150:76-82.
117. Ma K, Lu Y, Jiang S, Tang J, Li X, Zhang Y. The Relative Risk and Incidence of immune Checkpoint Inhibitors Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 [a.yer 03 Nisan 2023];9. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.01430>
118. Banavasi H, Kim S, Alkassis S, Daoud A, Laktineh A, Nagasaka M, vd. immune checkpoint inhibitor-induced pneumonitis: Incidence, clinical characteristics, and outcomes. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* [Internet]. 18 Ekim 2021 [a.yer 03 Nisan 2023]; Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658387621000893>
119. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, vd. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 01 Temmuz 2019;5(7):1008-19.

120. Cheng M, Lin R, Bai N, Zhang Y, Wang H, Guo M, vd. Deep learning for predicting the risk of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer. *Clin Radiol*. 01 Mayıs 2023;78(5):e377-85.
121. Cho JY, Kim J, Lee JS, Kim YJ, Kim SH, Lee YJ, vd. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 01 Kasım 2018;125:150-6.
122. Chao Y, Zhou J, Hsu S, Ding N, Li J, Zhang Y, vd. Risk factors for immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. Şubat 2022;11(2):295-306.
123. Husain A, Siddiqi M, Patel S, Montgrain P, Akuthota P. ASSOCIATION BETWEEN PEAK EOSINOPHIL COUNTS AND CHECKPOINT-INHIBITOR PNEUMONITIS IN PATIENTS WITH ADVANCED PRIMARY LUNG CANCER. *CHEST*. 01 Ekim 2021;160(4):A1606-7.
124. Atchley WT, Alvarez C, Saxena-Beem S, Schwartz TA, Ishizawar RC, Patel KP, vd. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis in Lung Cancer: Real-World Incidence, Risk Factors, and Management Practices Across Six Health Care Centers in North Carolina. *Chest*. 01 Ağustos 2021;160(2):731-42.
125. Tao H, Li F, Wu D, Ji S, Liu Q, Wang L, vd. Rate and risk factors of recurrent immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. Mart 2022;11(3):381-92.
126. Uchida Y, Kinose D, Nagatani Y, Tanaka-Mizuno S, Nakagawa H, Fukunaga K, vd. Risk factors for pneumonitis in advanced extrapulmonary cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *BMC Cancer*. 16 Mayıs 2022;22(1):551.
127. Levy A, Chargari C, Marabelle A, Perfettini JL, Magné N, Deutsch E. Can immunostimulatory agents enhance the abscopal effect of radiotherapy? *Eur J Cancer*. 01 Temmuz 2016;62:36-45.
128. Herrera FG, Bourhis J, Coukos G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):65-85.
129. Cui P, Liu Z, Wang G, Ma J, Qian Y, Zhang F, vd. Risk factors for pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1 therapy: A case-control study. *Cancer Med*. 2018;7(8):4115-20.
130. Barrón F, Sánchez R, Arroyo-Hernández M, Blanco C, Zatarain-Barrón ZL, Catalán R, vd. Risk of Developing Checkpoint Immune Pneumonitis and Its Effect on Overall Survival in Non-small Cell Lung Cancer Patients Previously Treated With Radiotherapy. *Front Oncol* [Internet]. 29 Eylül 2020 [a.yer 16 Nisan 2023];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.570233/full>
131. Saito S, Abe T, Iino M, Aoshika T, Ryuno Y, Ohta T, vd. Incidence and risk factors for pneumonitis among patients with lung cancer who received immune checkpoint inhibitors after palliative thoracic radiotherapy. *J Radiat Res (Tokyo)*. 01 Temmuz 2021;62(4):669-75.

132. Shibaki R, Murakami S, Matsumoto Y, Yoshida T, Goto Y, Kanda S, vd. Association of immune-related pneumonitis with the presence of preexisting interstitial lung disease in patients with non-small lung cancer receiving anti-programmed cell death 1 antibody. *Cancer immunol immunother*. 01 Ocak 2020;69(1):15-22.
133. Kanai O, Kim YH, Demura Y, Kanai M, Ito T, Fujita K, vd. Efficacy and safety of nivolumab in non-small cell lung cancer with preexisting interstitial lung disease. *Thorac Cancer*. 2018;9(7):847-55.
134. Kato T, Sakai F, Baba T, Kusumoto M, Kenmotsu H, Sugiura H, vd. Nivolumab-induced interstitial lung disease (ILD) in Japanese patients with non-small cell lung cancer: A study on risk factors for fatal outcome. *J Clin Oncol*. 20 Mayıs 2017;35(15_suppl):9077-9077.
135. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, vd. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 31 Mayıs 2018;378(22):2093-104.
136. Su Q, Zhu EC, Wu J bo, Li T, Hou Y li, Wang D ya, vd. Risk of Pneumonitis and Pneumonia Associated With immune Checkpoint Inhibitors for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front immunol* [Internet]. 2019 [a.yer 16 Nisan 2023];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00108>
137. Ready N, Hellmann MD, Awad MM, Otterson GA, Gutierrez M, Gainor JF, vd. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 568): Outcomes by Programmed Death Ligand 1 and Tumor Mutational Burden as Biomarkers. *J Clin Oncol*. 20 Nisan 2019;37(12):992-1000.
138. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, Gettinger SN, Borghaei H, Brahmer JR, vd. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol*. 01 Ocak 2017;18(1):31-41.

8. EKLER

TURNİTİN RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 18-May-2023 16:40 +03
NUMARA: 2096246351
Kelime Sayısı: 7261
Gönderildi: 1

İMMUN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİNE BAĞLI G...
Furkan Kangül tarafından

Doküman Görüntüleyici

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik
%7	Internet Sources: %6 Yayınları: %2 Öğrenci Ödevleri: %1

alıntılar çıkarbibliyografyayı çıkar

küçük eşleşmeleri çıkar

mod: rapor hızlı görüntüle (klasik)

yazdır

yenile

İndir

1% match (04-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/334222/yokAcikBilim_10338030.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

1% match (28-Oca-2022 tarihli internet)
<http://libratez.cu.edu.tr>

<1% match (13-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/334307/yokAcikBilim_10229944.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

<1% match (02-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/645274/yokAcikBilim_10088951.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

<1% match (14-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/504850/yokAcikBilim_396137.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

<1% match (15-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/335712/yokAcikBilim_411752.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

<1% match (18-Eyl-2022 tarihli internet)
https://www.researchgate.net/publication/338784473_Immune_Checkpoints_and_Inhibitors