

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**İMMUN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİNE BAĞLI
ENDOKRİNOPATİ SIKLIĞININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Cem Balta

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. L. Füsun Saygılı

İZMİR
2020

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İmmun Kontrol Noktası İnhibitörlerine Bağlı
Endokrinopati Sıklığının Retrospektif İncelenmesi**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Cem Balta

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. L. Füsun Saygılı

İZMİR
2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgilerimi, deneyimlerini ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. S. Fehmi Akçiçek olmak üzere

kliniğimizin değerli öğretim üyelerine,

Engin bilgi ve tecrübeleriyle uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamın hazırlık sürecinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışman hocam

Sayın Prof. Dr. L. Füsün Saygılı'ya,

Tez çalışmamda katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Ulus Ali Şanlı ve

Sayın Prof. Dr. Gürsel Çok' a

Engin tecrübe ve deneyimleri ile eğitim hayatıma birçok katkıda bulunan saygıdeğer

hocalarım Prof. Dr. Ahmet Ömer Özütemiz ve Doç. Dr. Devrim Bozkurt'a,

Bilgisi, özverisi ve çalışkanlığı ile her zaman örnek aldığım, bilimsel alanda çalışma yapma desteği aldığım ve hekimlik hayatımda bana verdiği emeği hiçbir zaman ödeyemeceğim

abim Sayın Uzm. Dr. Utku Erdem Soyaltın'a

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli dostlarım, Uzm. Dr. Fırat Çağlar Çelik'e, Dr.

Erman Mercan'a ve Dr. Özlem Eren'e,

Mesafe olarak uzakta da olsa; öğrenciliğim ve asistanlığım boyunca çalışkanlığını ve

azmini örnek aldığım, bilimsel çalışmalarından hep gurur duyduğum ve her zaman

yanımda hissettiğim sevgili abim Dr. Emre Balta'ya,

Her zaman yanımda olan, sonsuz sevgileri ile beni destekleyen, bugüne gelmemde

emeklerini asla ödeyemeyeceğim sevgili anneme, babama, kardeşim Ozan'a

ve dayılarım Uzm. Dr. Hüsamettin Bulut ve Av. Nizamettin Bulut'a

Teşekkürlerimle.

Dr. Cem Balta

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
GRAFİKLER LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tümöre Karşı İmmunolojik Yanıt	3
2.2 İmmun Sinaps	4
2.3 İmmun Gözetim	7
2.4. İmmun Düzenleme	8
2.5 Kanser İmmunoterapisi	10
2.6. İmmunoterapi Yaklaşımları	11
2.5.1 Sitokinler.....	11
2.5.2 Monoklonal Antikorlar.....	12
2.5.3 Kanser Aşıları.....	13
2.5.4 Kimerik Antijen Reseptörlü T Hücre Tedavisi (CAR-T).....	14
2.5.5. Onkolitik Virüs Tedavisi.....	14
2.5.6. İmmun Kontrol Noktası İnhibitörleri.....	15
2.6 İmmünite İlişkili Yan Etkiler	17
2.6.1 İmmun Kontrol Noktasına Bağlı Endokrinopati.....	18
2.6.1.1. Patofizyoloji.....	18
2.6.1.2. Hipotiroidi.....	19
2.6.1.3. Sessiz Tiroidit (Geçici Hipertiroidi).....	20
2.6.1.4. Graves Hastalığı.....	20
2.6.1.5. Tip 1 Diyabet.....	20
2.6.1.6. Hipofizit.....	21
2.6.1.7. Subakut Granulomatöz Tiroidit.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Tasarımı	24
3.2 İstatiksel Analiz Yöntemi	25

4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	30
KAYNAKLAR	35



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. İmmunoterapi avantajları-dezavantajları.....	11
Tablo 2. Monoklonal Antikorlar.....	13
Tablo 3. İmmun kontrol noktası inhibitörlerine bağlı immunité ilişkili yan etkiler.....	17
Tablo4. İmmun kontrol noktasına bağlı gelişen endokrinopati ve endokrinopatinin derecelendirilmesi.....	23
Tablo 5. Cinsiyet dağılımı.....	26
Tablo 6. Malignite- İlaç Tablosu.....	27
Tablo 7. İlaç- Endokrinopati-Zaman Tablosu.....	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. APC- T hücresi etkileşimi.....	5
Şekil 2. T lenfositlerin CD28 yüzey antijeni ile APC üzerindeki CD80/86 yüzey antijeninin bağlanması.....	6
Şekil 3. IL-12, IFN gamma, granzim üretilerek tümör hücresi ölümü.....	6
Şekil 4. CTLA-4 - CD80/86 etkileşimi.....	7
Şekil 5. T hücresinde bulunan PD-1 tümör hücresinde eksprese olan PD L-1 etkileşimi.....	10
Şekil 6. PD-1 ve PD L-1 inhibiörleri.....	16



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Malignite dağılımı.....	26
Grafik 2. İmmunoterapi ajanı- Hasta dağılım grafiği.....	27



KISALTMALAR DİZİNİ

- RCC: Renal hücreli karsinom
KHK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
PD-1: Programlı hücre ölümü-1
PD L-1: Programlı hücre ölümü ligandı-1
PDL-2: Programlı hücre ölümü ligandı-2
TSH: Tiroid stimüle edici hormon
ACTH: Adreno Kortikotropik Hormon
IL-2: İnterlökin 2
CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit Antijeni-4
MHC: Major Histocompatibility Complex
Th: T helper
Anti TPO: Anti Tiroid Peroksidaz
NK: Natural Killer
ADCC: Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity
TCR: T Hücre Reseptör Kompleksi
LFA-1: Lymphocyte Function-Associated Antigen-1
ICAM-1: İntercellular Adhesion Molecule-1
IFN: İnterferon
STAT-1: Signal transducer and activator of transcription-1
Treg: T regülatuar
ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML: Akut Miyeloid Lösemi
TRAb: Thyrotropin Reseptör Antikoru
FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon
LH: Luteinleştirici Hormon
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
DM: Diyabetes Mellitus
MR: Manyetik Rezonans

ÖZET

Giriş ve Amaç: İmmun kontrol noktası inhibitörleri, kanser tedavisinde yeni umut ışığı olmuşlardır. Malign melanom, RCC, KHDAK, Non Hodgkin Lenfoma gibi malignitelerde sağ kalımı anlamlı olarak uzatmışlardır. Sitotoksik yan etkileri, standart kemoterapötik ilaçlara göre daha az olsa da; tedavi esnasında gelişebilecek yan etkiler ve bunların ortaya çıkış zamanı tahmin edilememektedir. İmmun kontrol noktası inhibitörleri immün sistemin, özellikle T hücrelerinin aktivitesini artırarak anti tümöral etkinlik gösterirler. Bu nedenle yan etki profili de immün sistemin aşırı aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Birçok organ ve sistem etkilendiği gibi endokrin organlar da etkilenmektedir. 38 çalışma 7551 hastanın incelendiği bir metaanalizde; immün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı endokrinopati sıklığının %10 olarak saptandığı ve endokrinopati olarak en sık hipotiroidi geliştiği belirtilmiştir. Biz de bu çalışmamızda, renal hücreli kanser, KHDAK ve malign melanom nedeni ile Ocak 2016 - Ekim 2019 yılları arasında ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab ilaçlarından bir veya daha fazlasını alan hastalarda, ortaya çıkan ilaç ilişkili endokrinolojik yan etki insidansını, bu yan etkilerin ortaya çıkış zamanını ve verilen tedavi türü ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji ve Göğüs Hastalıkları polikliniklerinde takipli, malign melanom, renal hücreli kanser, küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle, Ocak 2016 – Ekim 2019 tarihleri arasında ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab ilaçlarından bir veya daha fazlasını alan 80 hastanın dosyası değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, aldığı immunoterapi ajanı, gelişen endokrinopati türü, kaçınıcı dozdan sonra endokrinopati geliştiği ve laboratuvar tetkikleri geriye dönük incelendi.

İstatistiksel Analiz: IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanıldı. 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 uygulandı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 80 hastanın 31'i kadın (%38.8), 49'u erkekti (%61.2). Yaş ortalaması 62 (31-80) olarak saptandı. Hastaların 36'sı malign melanom, 36'sı

KHDAH, 6'sı RCC ve 2'si RCC+KHDAK tanılıydı. İpilimumab alan 13 hasta, nivolumab alan 30 hasta, durvalumab alan 12 hasta, pembrolizumab alan 19 hasta, atezoluzumab alan 1 hasta, ipilimumab ve nivolumab tedavisini birlikte alan ise 5 hasta bulunmaktaydı. İmmun kontrol noktası inhibitörü alan 80 hastanın 18'inde endokrinopati geliştiği ve endokrinopati sıklığının %22.5 olarak saptandı. Tedaviye bağlı en sık görülen endokrin bozukluğun hipotiroidi olduğu saptandı (%11.25). İki hastada ilaç ilişkili hipofizit geliştiği (%2.5) ve her ikisinin de ipilimumab tedavisi aldığı saptandı. İpilimumab tedavisine bağlı hipofizit insidansı %15.3 olarak saptandı. Diyabet gelişen iki hasta da anti PD-1 almaktaydı. Genel olarak endokrinopatinin tedavinin ilk 3 ayında görüldüğü (ortalama 12.3 hafta), ancak bazı hastalarda ilk dozdan sonra ortaya çıktığı saptandı. Literatürde az sayıda vaka bildirimini olan ilaç ilişkili Graves'in ve henüz bildirilmemiş olan ilaç ilişkili Dequervain tiroiditinin; birer hastada geliştiği ve her ikisinin de nivolumab tedavisi aldığı saptandı.

Sonuç: İmmun kontrol noktası inhibitörü tedavisi alan hastalarda; tedavi sürecinde gelişebilecek endokrin bozukluk azımsanmayacak kadar sıktır ve genel olarak tedavinin ilk 3 ayında görülmektedir. Tedavi başlangıcından itibaren her 4-6 haftada bir TSH, T4, klinik şüphe halinde kan şekeri, kortizol, ACTH tetkiki yapılmalı ve endokrinoloji uzmanı görüşü alınmalıdır.

ABSTRACT

Background and Aim: Immune checkpoint inhibitors have become a novel and promising therapy in cancer treatment. They significantly prolonged survival in malignancies such as malignant melanoma, RCC, NSCLC, Non Hodgkin Lymphoma. Although cytotoxic side effects of immune checkpoint inhibitors are less than standard chemotherapeutic drugs; side effects that may develop during treatment and their emergence time can not be predicted. Immune checkpoint inhibitors show anti tumoral activity by activating immune system, particularly of the T cells. For this reason, side effects also occur with excessive activation of the immune system. In this context, many organs and systems are affected, including the endocrine organs. In a recent metaanalysis that includes 38 studies 7551 patients; it has been stated that the frequency of endocrinopathy due to immune checkpoint inhibitors is 10 %, and hypothyroidism is the most common endocrinopathy. In our study, we investigated the data of the patients having renal cell cancer, NSCLC and malignant melanoma that received one or more of the immune checkpoint inhibitors. In these patients, we examined the incidence of immune-related endocrinological side effects, the time of occurrence of side effects and the relationship between the type of treatment and the number of doses.

Material-Method: Between January 2016 and October 2019 in Ege University Medical Faculty Hospital Medical Oncology and Chest Diseases clinics, the files of 80 malignant melanoma, renal cell cancer, or non-small cell lung cancer patients who received one or more of ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab medications, were evaluated. The patients' age, gender, immunotherapy agent, developed endocrinopathy type, dose frequency and time of endocrinopathy presentation and laboratory tests were retrospectively analyzed.

Statistical Analysis: IBM SPSS Statistics 25.0 Program was used. Numerical variables are given as mean and standard deviation or median (min-max). Categorical variables were given as numbers and percentages. Chi-square test was applied for categorical variables.

Results: Among the 80 patients included in our study, 31 were female (38.8%) and 49 were male (61.2%). The average age was 62 (31-80). 36 of the patients were diagnosed as malignant melanoma, 36 were NSCLC, 6 were RCC and 2 were RCC + NSCLC. There were 13 patients received ipilimumab, 30 patients received nivolumab, 12 patients received durvalumab, 19 patients received pembrolizumab, 1 patient received atezoluzumab, and 5 patients received ipilimumab and nivolumab therapy together. Eighteen of the 80 patients who

received immune control point inhibitors developed endocrinopathy and the frequency of endocrinopathy was 22.5%. Hypothyroidism was the most common endocrine disorder due to treatment (11.25%). It was determined that two patients developed drug related hypophysitis (2.5%) and both received ipilimumab therapy. Both patients who developed diabetes received anti PD-1. In general, it was found that endocrinopathy was seen in the first 3 months of treatment (average 12.3 weeks), but in some patients it occurred after the first dose. Dequervain thyroiditis was detected in one patient due to nivolumab treatment and Graves in one patient.

Conclusion: In patients received immune checkpoint inhibitor therapy; the endocrine disorder that may develop during the treatment process is very frequent and generally seen in the first 3 months of treatment. TSH, T4 should be examined every 4-6 weeks from the start of treatment, and in case of clinical suspicion, blood glucose, cortisol, ACTH should be examined and the opinion of the endocrinologist should be obtained.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanserin immun sistem ile ilişkisi ilk olarak 19. yyda cerrah William Coley tarafından tanımlanmıştır. William Coley öldürülmüş bakterilerin sarkom bölgelerine enjeksiyonunun, tümör büzülmesine yol açabildiğini raporlamıştır (1).

O dönemden bugüne, kanser immün sistemi ilişkisinin daha iyi anlaşılması sonucu birçok gelişme kaydedilmiştir. Doğal ve kazanılmış immunitenin tümör hücrelerine sitotoksik etkisinin moleküler düzeyde anlaşılması sonucu, kanser tedavisinde umut vaat edici seçenek olarak bağışıklık sistemini uyarmayı sağlayan ilaçlar gündeme gelmiştir. Kanser hücrelerinin immun sistemden kaçısına engel olacak ve bağışıklık sistemi hücrelerinin kanser hücrelerine karşı mücadele etmesini sağlayacak bu tedavi ajanları anti- kanser immunoterapi olarak klinik kullanıma sunulmuşlardır. Bazı hematolojik kanserlerde ve daha az olarak solid organ tümörlerinde kullanılan IL-2 ve Interferon bunun en eski örnekleridir (2), (3). Diğer yandan immun kontrol noktası proteinleri örneğin; antijen sunan hücrelerde B7-1/B7-2, T lenfositlerinde bulunan Sitotoksik T lenfosit Antijeni-4 (CTLA-4) proteini immun toleransı düzenlemektedirler. Bu proteinlere veya tümör hücrelerindeki programlanmış hücre ölümü ligandına (PD-L1), T lenfositlerdeki programlanmış hücre ölümü (PD-1) reseptör proteinlerine karşı geliştirilen; immun kontrol noktası inhibitörleri olarak adlandırılan ilaçlar, bağışıklık sistemi hücreleri tarafından tümör hücrelerinin ölümünü kolaylaştırır (4), (5).

T lenfositlerin üzerindeki CTLA-4 reseptörünü bloke eden ipilimumab'ın ileri evre malign melanom hastalarında sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (6), (7). İmmun kontrol noktası inhibitörleri olarak bilinen anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) ve anti PD-L1 (durvalumab, atezolizumab, avelumab); hodgkin lenfoma, malign melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), renal hücreli karsinom (RCC) ve üretelyal karsinomda tedavi amacıyla kullanılan ilaçlardır (8-15).

İmmun kontrol noktası inhibitörlerine bağlı, sitotoksik kemoterapilerle ortaya çıkan yan etkilerden farklı olarak immun ilişkili yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Sitotoksik kemoterapiler ile karşılaştırıldığında; daha düşük bir yan etki profiline sahip olsa da, yan etkilerin ortaya çıkış zamanı öngörülememektedir. Bu immunoterapi ilaçları, birçok organı etkileyebilse de; özellikle cilt, hepatobiliyer, gastrointestinal sistem, akciğer ve endokrin organları etkilemektedir. Yan etkilerin birçoğu immün sistemin aktivasyonu sonrası ortaya çıkıp 'immune related adverse events' irAE olarak adlandırılır (16-18). İmmun kontrol noktası inhibitörleri tedavisi sonucu ortaya çıkan immunolojik yan etkilerin mekanizmaları ve

gerçek prevalansı ile ilgili net veri yoktur. 38 randomize çalışma-7551 hastadan oluşan derlemede, immunoterapi alan hastaların %10'unda endokrinopati geliştiği gösterilmiştir (19). Tipik endokrin sistem yan etkileri ise hipofizit, hipotiroidizm, hipertiroidizm, tiroidit, daha nadir olarak da adrenal yetmezlik ve diyabet gelişimidir (19-21). Bu endokrinolojik yan etkilerin onkologlar tarafından tanınması; hastaların baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomlar ile kliniğe geldikleri için güçleşebilmektedir. Bu nedenle immunoterapi alan hastalarda multidisipliner yaklaşım ile izlem önemlidir.

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji ve Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde takipli; renal hücreli kanser, akciğer kanseri ve malign melanom nedeni ile Ocak 2016 - Ekim 2019 yılları arasında immün kontrol noktası inhibitörlerinden bir veya daha fazlasını alan hastalarda, ortaya çıkan immünite ilişkili endokrinolojik yan etki prevalansını, bu yan etkilerin ortaya çıkış zamanının verilen tedavi türü ve doz sayısı ile ilişkisini incelemeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tümöre Karşı İmmunolojik Yanıt

Hücrel bağışıklığın ana hücreleri T lenfositlerdir. Hem humoral hem de hücrel immunitenin gerçekleşmesi T lenfositlerin aktivasyonuna bağlıdır. Tümör hücrelerine karşı T lenfositlerin yanında natural killer hücreler, makrofajlar, B lenfositler, dentritik hücreler savunmada yer almaktadır.

T Lenfositler: Tümör immunitesinde en önemli rol T hücrelerindedir. T hücreleri, iki farklı yoldan tümöre karşı savaşmaktadır. Tümör hücrelerini direk olarak öldürerek veya tümör antijenlerini tanıyıp, immun sistemin diğer mekanizmalarını aktive ederek etki göstermektedir. Kandaki lenfositlerin %60 kadarı CD4+ T helper, %25 kadarı ise CD8+ sitotoksik hücreler olarak bulunmaktadır. Antijen sunucu hücreler tarafından fagosite edilen tümör hücrelerine ait antijenler, MHC sınıf I molekülleri ile CD8+ T lenfositlere sunulursa; tümör spesifik CD8+ sitotoksik T lenfositler proliferer olur ve tümör hücrelerini direkt olarak apoptoz ve lizis ile öldürürler. Tümör antijenlerinin MHC II molekülleri ile CD4+ T helper (Th) hücrelerine sunulmasıyla Th hücreleri aktive olur. Aktive Th hücreler Th1, Th2 veya Th17 alt tiplerine dönüşür ve B hücrelerini aktive eder. Bu olaya “çapraz sunum” adı verilir. Ayrıca aktive olmuş Th hücreleri ürettikleri sitokinlerle diğer bağışıklık hücrelerinin gerek migrasyon, gerekse optimal immun cevabı açısından fonksiyonlarını sağlamalarına yardımcı olurlar. Tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan ekzojen antijenler antijen sunucu hücrelerin MHC I molekülleri ile CD8+ T lenfositlere sunulurken, endojen antijenler tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan MHC I molekülleri ile direkt olarak CD8+ T lenfositlere sunulurlar (22).

Doğal Öldürücü (Natural Killer, NK) Hücreler: NK hücreleri tümör hücrelerini hedefleyerek yok eden hücrelerdir. NK hücreleri antikorlarla çevrili tümör hücrelerini Fc reseptörleri ile tanıyarak Antikor Bağımlı Hücre Aracılı Sitotoksikite (Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity =ADCC) ile tümörleri yok ederler. Tümör hücrelerinin MHC moleküllerine bağlanmazlar ve tümör hücrelerini sitolitik olarak öldürürler. MHC sınıf I molekülleri olmayan veya bu molekülü çok az miktarda bulunduran tümör hücrelerini tanırlar. Tümör hücre yüzeyindeki Fas reseptörü ile NK hücrelerinin yüzeyindeki Fas L reseptörünün birleşmesiyle NK hücreleri aktive olur ve granül ekzositozu gerçekleşir. Perforinler ve granzimler gibi sitotoksik faktörler tümör hücrelerinin membranında hasara yol açar ve hücreyi lizise uğratarak öldürür (23).

Makrofajlar: Makrofajların tümör immunitesinde önemli bir rolü vardır. Antijen sunucu hücreler olarak görev yaparak tümör hücrelerinin lizisinde rol alan efektör mekanizmaları uyarırlar. Ayrıca, Fc reseptörleri veya kompleman reseptörleri ile antikorlar tarafından bağlanmış tümör hücrelerini yakalayarak ADCC mekanizmasıyla da öldürürler. Genel olarak M1 ve M2 makrofaj olarak iki çeşittir. İmmun aktivasyon ve fagositozdan sorumlu olan makrofaj, IFN gamma salgılayan M1 makrofajdır. M2 makrofaj ise anti-inflamatuar olarak rol almaktadır (24).

Dentritik Hücreler: Tümör antijenlerinin sunumunda görevlidirler. Dentritik hücreler tümör hücresiyle karşılaştıktan sonra aktive olurlar ve çoğalarak olgun hale geçerler. İşlevleri hakkında bilgilerimiz eksik olmasına rağmen, kanıtlar dentritik hücreler anti-tümör immunitede önemli rol oynamaktadır (25-27).

2.2 İmmun Sinaps

Adaptif immün cevap oluşması, MHC molekülleri ve spesifik antijenlerin belirli bir T hücresi klonu tarafından tanınması ve akabinde T hücrelerinin aktive olmasıyla başlar. T hücrelerinin daha sonraki immün cevabı orkestre edebilmesi için gerekli olan bu süreçteki ilk adım, T hücreleri ile APC arasında oluşan etkileşimdir. Bu etkileşime immün sinaps adı verilir. T lenfositlerin; kendilerine antijen sunucu hücreler tarafından sunulan antijenleri tanıma özelliği ve yabancı veya kendinden olan antijenleri ayırt edebilmesi, iki hücre arasındaki iletişim ile sağlanmaktadır.

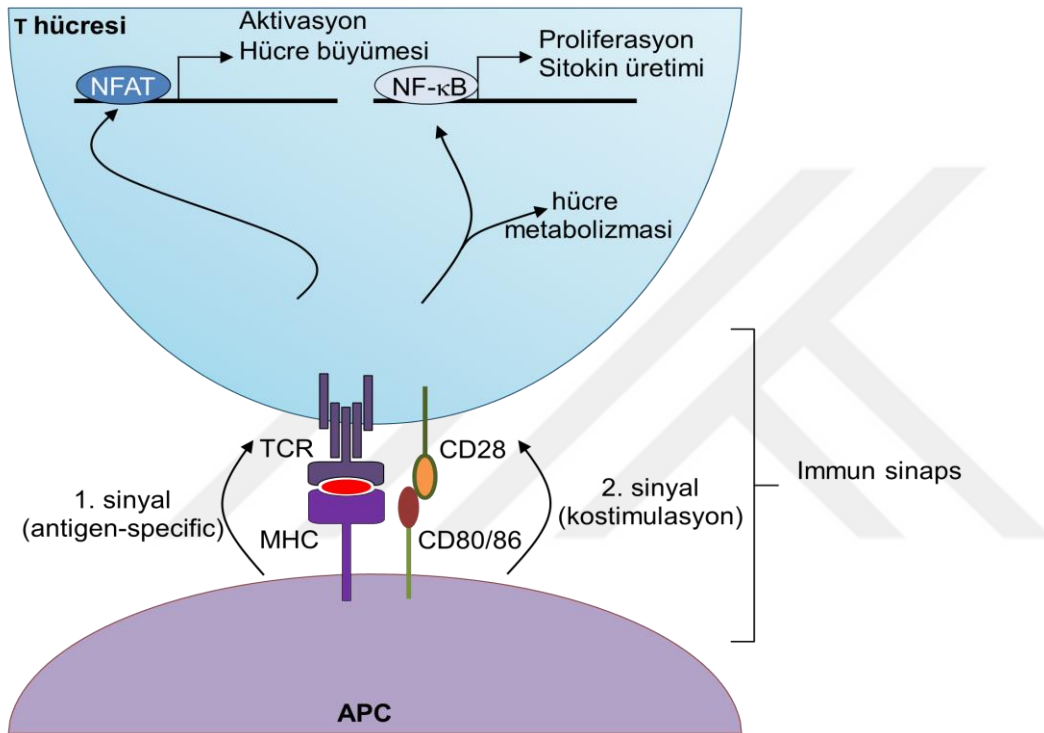
Bu etkileşim T hücre reseptör kompleksi (TCR) ve adezyon moleküllerini içerir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla, aktive edici immün sinaps (T hücresi ve APC arasında), sitotoksik immün sinaps (CD8 T hücreleri ile kanser hücresi ya da enfekte olmuş hücrelere arasında) ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır.

T hücre reseptör kompleksi (TCR) iki ana transmembran komponent içerir. MHC (Major Histocompatibility Complex - Major doku uygunluk kompleksi) ye bağlanan CD4+ veya CD8+ reseptörü. T hücresindeki CD4/CD8 proteini, değişken alfa ünitesine bağlı olan bir beta alt biriminden (ab) oluşur. Bu değişken bölüm belirli bir antijen için T hücresi spesifikliğini sağlamaktadır.

CD3 molekülü: Hücre yüzeyindeki sinyalleri hücre içine ileten bir değişken olmayan bir transmembran proteindir.

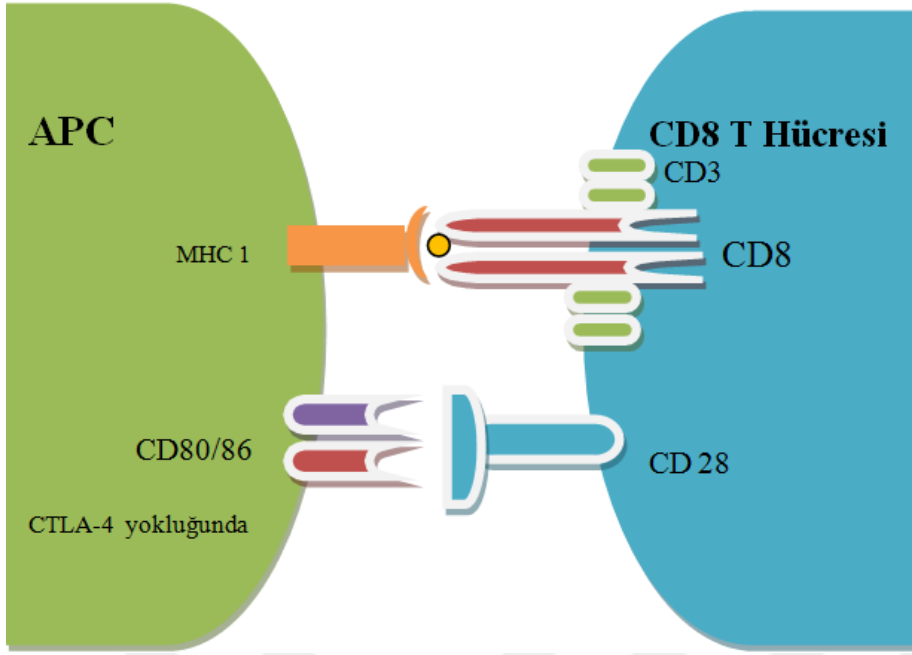
Adheziv moleküller olan LFA-1 (T hücrelerinde) ve ICAM-1 (APC hücrelerinde); iki hücre arasında oluşan bu spesifik sinapsların stabilitesinde, dolayısıyla optimal aktivasyonda önemli görev üstlenirler.

T hücre reseptör kompleksi (TCR), MHC molekülleri tarafından sunulan spesifik kısa aminoasit uzantılarını bağlar. Tüm çekirdekli hücrelerde bulunan MHC I, CD8+ T lenfositler tarafından tanınırken; antijen sunucu hücrelerde bulunan MHC II, CD4+ T lenfositler tarafından tanınmaktadır (28).

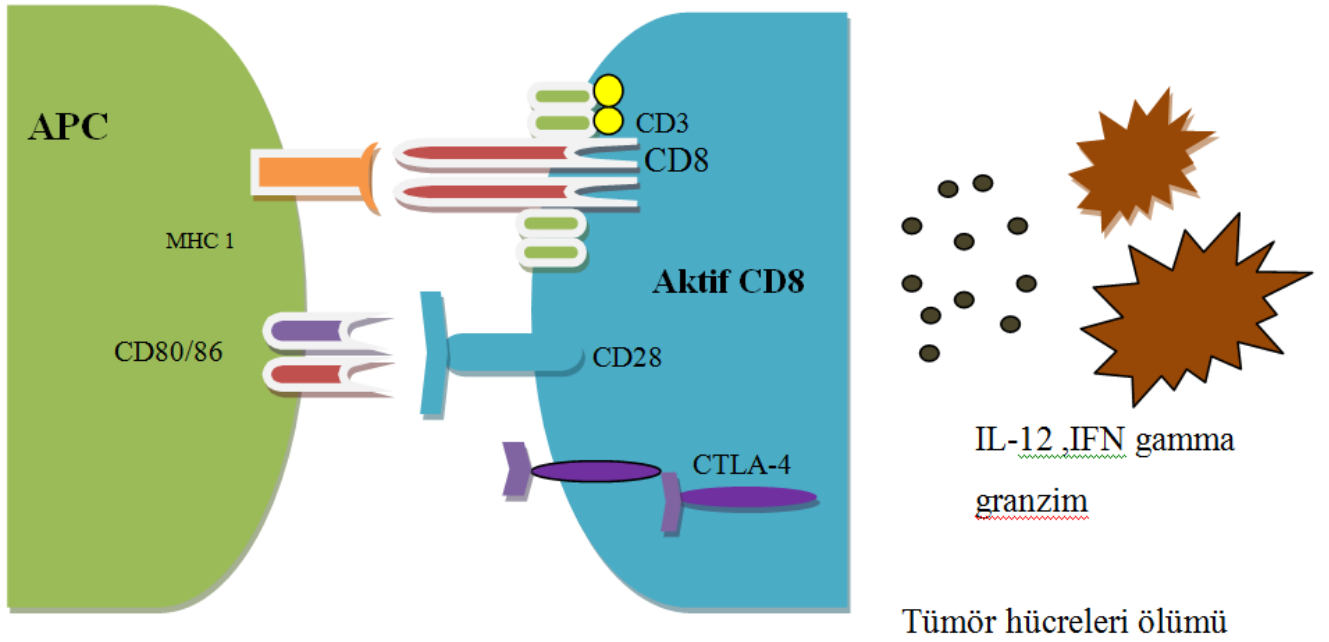


Şekil 1. T lenfosit ile Antijen sunucu hücre (APC) arasındaki birinci ve ikinci sinyal etkileşimi. 1. sinyal MHC ile TCR arasında olup, antijen spesifik iken; 2. sinyal CD80/86 ile CD28 arasında olup, kostimülasyon olarak bilinir. Bu iki sinyalin aktive edilmesiyle transkripsiyon faktörleri (Nf-KB ve NFAT), T hücresinin proliferasyonu ve sitokin üretimini sağlar (28).

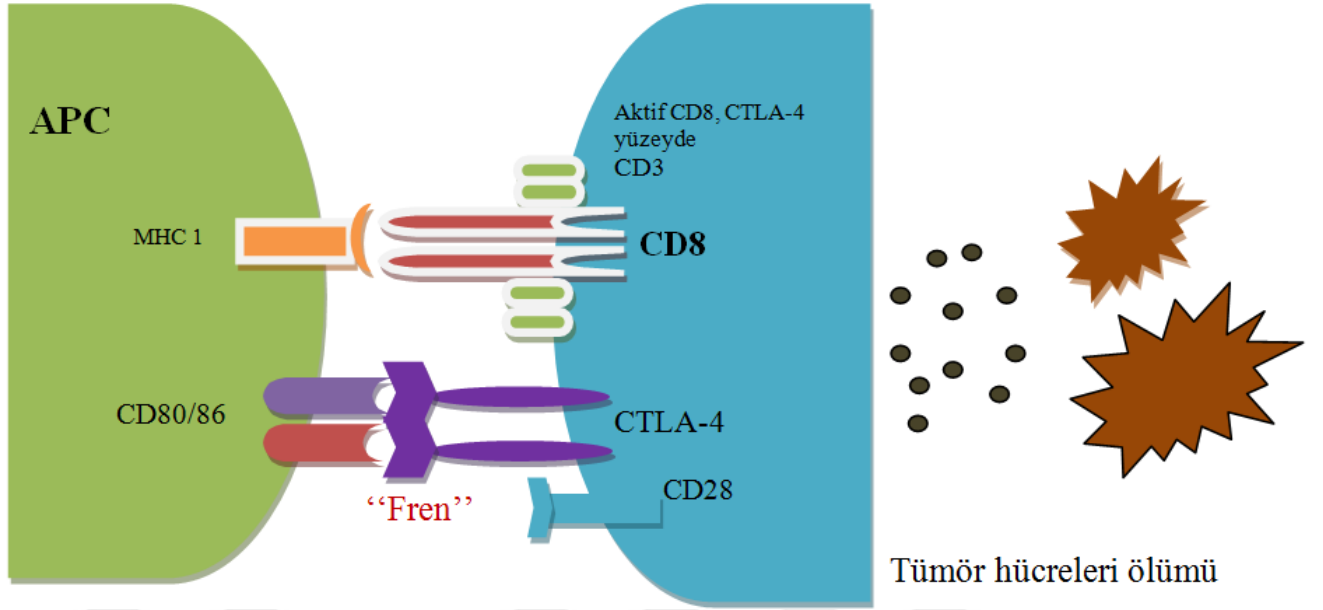
CD4 ve CD8'in hücre içi bağlanma bölgeleri yoktur, CD3 ile oluşturdukları kompleks yapı sayesinde antijen- MHC komplekslerinin tanınması gerçekleşir ve CD3 hücre içi ile sinyal kaskadlarının aktive olmasını sağlar. CD8+ T lenfositlerin etkin aktivasyonu için ikincil bir sinyale ihtiyaç vardır. Etkin aktivasyon için TCR'nin, ikinci bir kostimülatör sinyal seti varlığında MHC tarafından sunulan bir peptide bağlanması gerekir. Bu etkileşim, IL-2, IL-12 ve IFN gama gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salgılanmasını sağlar. Bu kostimülatör sinyalin yokluğunda, antijene karşı çevresel tolerans ("anerji") durumu gelişir ve immun yanıt oluşmaz (29).



Şekil-2 Antijen sunucu hücre ile sunulan antijen peptidin CD8 T lenfositler tarafından tanınması ve T lenfositlerin CD28 yüzey antijeni ile APC üzerindeki CD80/86 yüzey antijeninin bağlanması.



Şekil 3. CD8 T hücresi ile APC nin etkileşimi ile IL-12, IFN gamma, granzim üretilerek tümör hücresi öldürülür, aktif T lenfositin stoplazmasında hızlı bir şekilde CTLA-4 üretimi olur.



Şekil 4. T lenfosit üzerinde CTLA-4, CD80/86 ya bağlanır. Hedef ortadan kalktıkça kostimülasyon sinyali durur, IL-12 gibi pro-efektör sitokinlerin salınımını, perforin ve granzim gibi sitotoksik enzimlerin salınımını azaltır. CTLA-4 - CD80/86 etkileşimi fizyolojik fren olarak adlandırılır.

T lenfositlerde en önemli kostimülasyon sinyali proteini, antijen sunucu hücrelerdeki B7-1 ve B7-2'ye (CD80/86) bağlanan CD28'dir.(30) CD28 ile B7 etkileşimi; GITR, OX40, ICOS gibi agonist moleküller tarafından indüklenirken, hem APC hem de T hücreleri üzerindeki inhibitör sinyaller tarafından baskılanır. Bu sinyal proteinleri, toplu olarak "immün kontrol noktası" molekülleri olarak adlandırılır. Bu bağışıklık kontrol noktası moleküllerinin örnekleri arasında sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4), programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1), TIM3 ve LAG3 bulunur. Bir antijenin kronik olarak tanınması (malign bir klonunda veya kronik viral enfeksiyonda), T hücresi fonksiyonunun geri besleme inhibisyonuna yol açarak "tükenme" olarak adlandırılan bir fenotipe neden olabilir (30), (31).

2.3 İmmün Gözetim

İmmün sistem hücreleri pre-kanseröz ve kanser hücrelerini, yüzeyindeki antijenler ile tanımakta ve ortadan kaldırmaktadır. Malign hücrelerin antijenik özellik taşıdığı ve T lenfositlerin malign hücrelere karşı immün yanıt oluşturduğu fikri "immün gözetim" olarak Macfarlane Burnet ve Lewis Thomas tarafından 1957'de tanımlanmıştır (32). İzleyen

dönemlerde yapılan çalışmalarda, tümörün oluşması ve yayılmasında da immunitenin rol oynadığı anlaşılmıştır üzerine “immün düzenleme” terimi ortaya çıkmıştır (33).

2.4. İmmün Düzenleme

İmmün gözetim hipotezinin, bağışıklık sistemi ile kanser arasındaki karmaşık ilişkinin sadece bir boyutunu temsil ettiği fikri nedeniyle yapılan çalışmalar; bağışıklık sisteminin, immünojenitesi azalmış primer tümörlerin ortaya çıkmasında da rol oynadığını göstermiştir (33-35). Bu bulgular; tümör oluşumunu, tümör gelişimi ve yayılmasını daha geniş bir şekilde kapsayacak şekilde kanser immün düzenleme hipotezinin geliştirilmesini sağlamıştır (34). İmmün düzenleme üç fazdan oluşan dinamik bir durumdur.

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

1. Eliminasyon: Tümörün ortaya çıkmasını engelleme ve ortaya çıkan tümör hücrelerinin eradike edilmesi süreci olarak tanımlanır. Doğal ve kazanılmış immün sistem rol oynamaktadır. Eliminasyon süreci yaşam boyunca devam eden bir süreç olarak da kabul görmektedir. Bir başka deyişle, herhangi bir neoplastik transformasyona uğramış bir hücrenin büyüüp primer tümör oluşturmasını engelleme sürecinin bağışıklık sisteminin gündelik görevlerinden birisi olduğu düşünülmektedir. Neoplastik transforme olmuş hücreler büyüüp primer tümörü oluşturduklarında, çevre dokuda minör hasarlara ve dolayısıyla inflamatuvar bir cevabın oluşumuna neden olacaktır. T lenfositlerin, NK hücrelerin, makrofajların ve dendritik hücrelerin bu alanda kümelenmesi sonrası interferon gamma (IFN γ) üretimi başlamaktadır. IFN γ antiproliferatif ve apoptotik etkileriyle sınırlı oranda tümör hücrelerinin ölümüne neden olacak ama aynı zamanda hem tümör hücrelerinden hem de çevredeki normal dokudan CXCL10 (interferon - inducible protein-10, IP-10), CXCL9 (monokine induced by interferon gamma, MIG) ve CXCL11 (interferon-inducible T cell γ kemoatraktant; I-TAC) gibi kemokinlerin salınmasını uyarmaktadır (36), (37). Anjiostatik etkileri olan bu kemokinler tümör çevresinde yeni damar oluşmasını inhibe ederek daha fazla tümör hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır. Ortamdaki inflamasyonun artışı sonucu salgılanan sitokinler daha fazla hücre kümelenmesine neden olur. Tümör etrafında toplanan T lenfositler ve NK hücreler birbirlerini uyararak, daha fazla interleukin 12 (IL-12) ve IFN γ salınmasına neden olur. Tümör

nekrotize edici faktör ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand (TRAIL), perforin, reaktif oksijen ve nitrojen araçları ortaya çıkar ve bu sayede daha fazla tümör hücresi ölür (38-43).

2. Denge (Equilibrium): Eliminasyon işleminden kurtulan tümör hücreleri ile bağışıklık sistemi hücrelerinin dinamik bir dengede olduğu dönemdir. Denge fazı tümör hücrelerinin immün sistem baskısı ve kontrolü altında tümörün varlığını sürdürdüğü dönemdir. T lenfositler, NK hücreleri ve IFN γ genetik olarak stabil olmayan ve hızla mutasyon gösteren tümör hücreleri üzerine potent bir seçilme baskısı oluşturur. Tümör hücrelerinin sürekli olarak ortadan kaldırılmasını ve immün seçim baskısıyla dirençli tümör varyantlarının üretimini içerdiğinden, denge fazının kanser immün düzenlemesinde en uzun faz olması ve uzun yıllar boyunca meydana gelmesi muhtemeldir (44).

3. Kaçış: İmmün sistemin tümör hücrelerini yok etme başarılığını ifade eden dönemdir. Genetik ve epigenetik değişimler sonucu immünolojik baskıya duyarsız hale gelen tümör hücreleri, kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlarlar. Bu durum klinik olarak gözlenebilen malign hastalığın ortaya çıkışına ve tedavi edilmezse konağın ölümüne neden olur.

Tümör hücresi kaçışı birçok mekanizma ile olmaktadır (45).

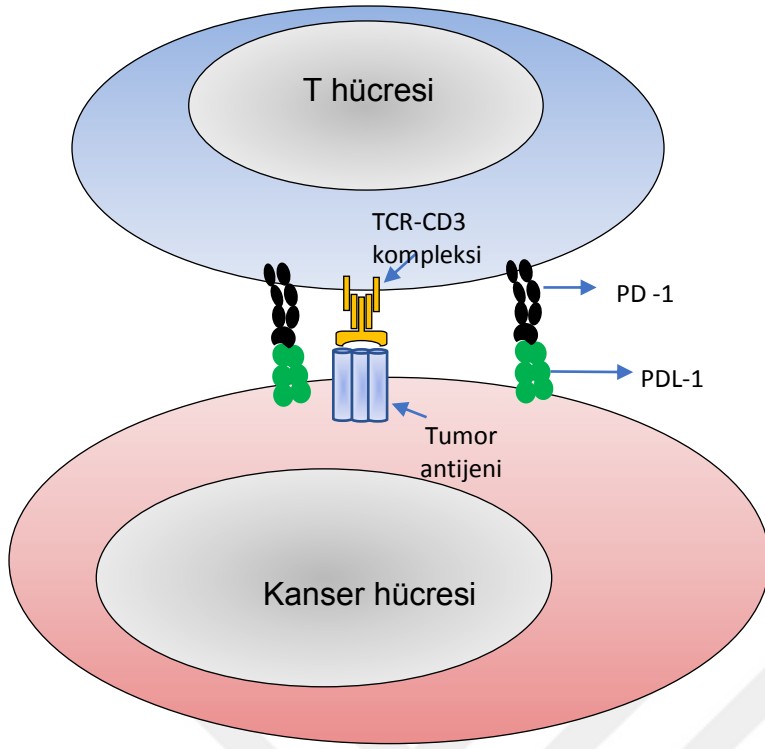
- Spesifik antijenlerin kaybı veya antijenik özelliğin değişikliği ile tümör hücresinin, immün sistem tarafından tanınması engellenir (46). Bu en iyi kaçış mekanizmalarından biridir. MHC sınıf 1 ekspresyonu kaybı ile tümör hücresi bunu sağlar (47-49).

- Anti-apoptotik (BCL-2) ve pro-onkogenik (STAT-3) transkripsiyon faktörlerini aktive ederek immün sistemi hücrelerinin sitotoksik etkilerinden kurtulur ve tümör hücrelerinin büyümesi sağlar (49).

- İmmüsupresif sitokinler (vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) transforming growth factor beta (TGF- β), galektin, veya indoleamin 2,3-dioksijenaz (IDO) gibi) üretimi ile kendisine immüsupresif mikroçevre oluşturarak immün sistem hücrelerinden kendini koruyabilir.

- İki ana immüsupresif lökosit popülasyonu olan regülatuar T hücreleri (Treg) ve miyeloid türevi baskılayıcı hücreler (MDSCs) i uyararak, konağın anti-tümör cevabında azalmaya neden olabilir (49).

- Tümörler, PD-1, PD-Ligand 1 (PD-L1) gibi immün kontrol noktası moleküllerinin ekspresyonunu artırarak periferik T hücrelerinin yok olmasına neden olabilir (50).



Şekil 5. T hücrelerinde bulunan PD-1 ile tümör hücrelerinde ekspresyone olan PDL-1 etkileşimi.

2.5 Kanser İmmünoterapisi

Moleküler düzeyde immün düzenleme ve tümör hücrelerinin immün sistemden kaçış mekanizmalarının aydınlatılması sonrası, kanser immünoterapisi kavramı ortaya çıkmıştır. Bu tedavi yaklaşımı içerisinde sitokinler, T lenfositler(kontrol noktası inhibitörleri, kostimülatör reseptörlerin agonizmi) T lenfositlerin manipülasyonu, onkolitik virüsler, diğer hücre tiplerine yönelik tedaviler ve aşılar bulunur (51), (52).

İmmünoterapi klasik kemoterapi tedavisi ile kıyaslandığında; etki mekanizması, tedaviye yanıt oranı, yan etki profili çok farklıdır. Klasik kemoterapi ile sitotoksik etkiler hızlı başlarken, immünoterapi sonrası geç başlamaktadır ve bazen öncelikle bir tümör progresyonunun ardından küçülme izlenmektedir (53). Bazen immünoterapi sonrası tümör bölgesinde oluşan T hücre infiltrasyonu, inflamasyon, nekroz ve ödem nedeniyle; tümör bölgesindeki boyut artışı “psödo-progresyon” olarak adlandırılmaktadır, ancak nadir gözlenmektedir (54).

Tablo 1. İmmunoterapi avantajları-dezavantajları

Avantajları	Dezavantajları
Birden fazla tümör tipine karşı etkinliği vardır	Tümörler immün sistemden kaçmak için çeşitli mekanizma kullanırlar
Değişen tümör özelliklerine adaptasyon gösterir	Normal dokuda da immün yanıt oluşturarak immünite ilişkili yan etki ortaya çıkar
Uzun süreli yanıt sağlar.	Prognoz belirleyen belirteç yoktur
Sistemik yanıt sağlar, vücudun her yerinde etki gösterir.	Yan etkileri ve bu yan etkilerin ortaya çıkış zamanı öngörülememektedir

2.6. İmmunoterapi Yaklaşımları

İmmunoterapi yaklaşımı içerisinde sitokinler, T lenfositler(kontrol noktası inhibitörleri, kostimulatör reseptörlerin agonizmi), T lenfositlerin manipülasyonu, onkolitik virüsler, diğer hücre tiplerine yönelik tedaviler ve aşılar bulunur (51), (52), (55), (56), (57).

2.5.1 Sitokinler

Sitokinler hücreler arası iletişim, immün sistem hücrelerinin etkileşimi, immün yanıtların şiddeti ve yönlendirilmesi sırasında kritik öneme sahiptir. Bu sayede, tümöre karşı gelişen immün yanıtın desteklenmesi ve direk olarak tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmesi, apoptozunu uyarması nedeniyle kanser immünoterapisinde sitokinlerin kullanımı umut vaat etmektedir (58), (59).

İnterferon (IFN): İnterferonlar, T lenfositleri, NK hücreleri ve makrofajları uyarak antitümör özellik göstermektedir. Ayrıca tümör hücresinin apoptozunda, anjiogenezin azalmasında rol almaktadır (59). İnterferon gamma eksikliğinde, tümör oluşumunun arttığı fare çalışmalarında gösterilmiştir (60). IFN alfa-2b, STAT-1 (Signal transducer and activator of transcription 1) ve STAT-2 üzerinden IL-12 salgılanması gibi etkilerle T lenfosit yanıtını uyarır (61), (62). IFN alfa, yüksek riskli melanomun adjuvan tedavisi olarak kullanılmıştır, ancak genel sağkalım üzerindeki uzun vadeli etkisi tartışmalıdır; daha yeni veriler, daha iyi bir terapötik indekse sahip adjuvan tedavi olarak immün kontrol noktası blokajının rolünü göstermiştir (63,64).

İnterlökin 2 (IL-2): IL-2 başlangıçta T hücresi büyüme faktörü olarak bulunmuştur. IL-2'nin hem sitotoksik T hücresi fonksiyonu hem de T düzenleyici (Treg) hücre üzerinde

pleiotropik etkileri vardır. Etkiler kısmen IL-2 uygulamasının dozuna ve zamanlamasına bağlıdır. Yüksek dozlarda uygulanan IL-2, CD8+ T hücrelerinin, NK hücrelerinin sitolitik aktivitesini uyarır ve CD4+ hücrelerinin T yardımcı 1 (Th1) ve Th2 alt sınıflarına farklılaşmasını teşvik eder (52), (65). Daha düşük dozlardaki IL-2, Treg hücrelerindeki trimerik IL-2 reseptörünün (IL-2R, CD25 olarak da bilinir) daha yüksek afinitesi nedeniyle, bu hücreleri uyararak otoimmünite ile ilişkili Th17 hücrelerinin oluşumunu engeller ve anti-inflamatuar özellik gösterir (66), (67). Yüksek doz IL-2, ileri evre malign melanom ve ileri evre RCC tedavisinde FDA onayı almıştır ancak yan etki profili nedeniyle klinik kullanımı kısıtlıdır (68-71).

2.5.2 Monoklonal Antikorlar

Monoklonal antikorlar ilk olarak Köhler and Milstein tarafından 1975 yılında antijenle immunize edilmiş farelerin B hücreleri ve myelom kanser hücrelerinin oluşturdukları hibridomalardan elde edilmiştir (72). Spesifik bir antijeni hedef alan spesifik antikor olarak geliştirilen monoklonal antikor tedavisinin birçok klinik kullanımı mevcuttur ve kanser immunoterapisinde önemli bir tedavi seçeneğidir (73). Örneğin birçok B hücresinde bulunan CD19 antijeni ve T lenfositlerinde bulunan CD3 reseptörünün Fc bölgesi için spesifikliğe sahip olan (bispesifik monoklonal antikor yapısına sahiptir) blinatumomab FDA tarafından Philadelphia kromozom negatif B-ALL için onay almıştır ve sağkalım üzerine olumlu etki yapmıştır (74).

Tablo 2. Monoklonal Antikorlar

Antikor	Hedef Molekül	Endikasyonları
Rituximab	CD 20 yüzey antijeni	Non-Hodgkin Lenfoma
Tositumomab	CD 20 yüzey antijeni	Non-Hodgkin Lenfoma
Trastuzumab	HER-2 reseptörü	HER-2 pozitif meme kanseri
Gemtuzumab	CD 33 antijeni	Akut Myeloid Lösemi (AML)
Bevacizumab	VEGF	Kolorektal Kanser, Meme kanseri, KHDAK
Alemtuzumab	CD 52 yüzey antijeni	Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)
Cetuximab	EGFR	Kolorektal kanser, baş boyun kanseri
Brentuximab	CD 30 yüzey antijeni	Hodgkin Lenfoma
Blinatumomab	CD 19 ve CD3 yüzey antijeni	B hücreli Akut Lenfositik Lösemi (B-ALL)
İpilimumab	CTLA-4 antijeni	Malign Melanom, KHDAK, RCC
Panitumumab	EGFR	Kolorektal Kanser
Daratumumab	CD 38 yüzey antijeni	Multiple Myelom
Olarutumab	SLAMF7	Yumuşak Doku Sarkomu

2.5.3 Kanser Aşıları

Kanser aşıları immün yanıtın oluşmasındaki ilk basamak olan antijen sunumu basamağını hedeflemektedir. FDA tarafından onaylanan tek terapotik kanser aşısı Sipuleucel-T dir. Bu aşı rekombinat prostatik asit fosfataz (PAP) a karşı sitotoksik etki gösteren dentritik bazlı bir aşıdır. Sipuleucel-T adlı hücre aşısı ileri evre metastatik prostat kanserli hastalarda hayatta kalma süresini dramatik olmasa da anlamlı oranda artırmıştır ve bu süre ortalama 4.1 aydır (75).

2.5.4 Kimerik Antijen Reseptörlü T Hücre Tedavisi (CAR-T)

Kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücreleri genetik olarak modifiye edilmiş T hücreleridir. Hastanın kendi (otolog) T hücreleri, spesifik olarak tümör hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese olan ya da mutasyona uğramış antijenleri (neoantijen) tanınması için yeniden dizayn edilir. Bunun sağlanması için, T hücrelerinde aktivasyon için gerekli olan sinyal 1 (T hücresi reseptörü- MHC-antijen kompleksi aracılığıyla), sinyal 2 (kostimülatör reseptörler aracılığıyla) ve tümör antijenini tanımayı sağlayan antikordan (değişken bölge - variable domain) oluşan “genetik olarak dizayn edilmiş DNA dizilimleri ” eksprese edilir. Bu da tümör hücrelerindeki neoantijenlerin tanımlanmasını ve T hücrelerinin aktivasyonunu sağlar. Bu hücreler ex-vivo olarak çoğaltılır. Sonuç olarak, spesifik bir hücre yüzeyi antijeninin tanınması, MHC tanınmasından bağımsız olarak T hücresi yanıtını aktive eder. Böylece tümör hücrelerinin tanınması ve immun sinapsın kolaylaştırılması sağlanmış olur (76). CAR T hücreleri en yaygın olarak hematolojik malignitelerde incelenmiştir. B hücre yüzey antijeni olan CD19'u hedefleyen klinik çalışmalar, B ALL ve pre-B ALL'de dikkate değer bir başarı göstermiştir (77), (78). Kronik lenfositik lösemili (KLL) ve diğer hematolojik malignitelerde yapılan klinik çalışmalarda, bu tedavinin çelişkili fakat cesaret verici sonuçları, daha fazla optimizasyon ihtiyacı olduğunu göstermektedir (79). Bu tedaviye bağlı ortaya çıkan yan etkiler; ateş, hipotansiyon, değişen zihinsel durum ve nöbetler gibi sitokin salınım sendromunun belirtilerini içerir ve bazı hastalarda yoğun bakım takibi gerekir (80).

2.5.5. Onkolitik Virüs Tedavisi

Onkolitik virüsler, insan vücudundaki hemen hemen her tür dokudan kaynaklanan neoplastik hücreleri seçici olarak enfekte edebilen, çoğaltabilen ve daha sonra öldürebilen sitolitik ajanlardır (81). Onkolitik virüsler normal dokulara zarar vermezken, kanser hücrelerini seçici olarak çoğaltır ve öldürür ve tümör içine yayılır (82), (83). Örneğin; klinik olarak zayıflatılmış herpes simpleks virüsü tip 1 den türetilen Talimogene laherparepvec (T-VEC), tümörler içinde seçici olarak çoğalmak ve sistemik anti-tümör bağışıklık yanıtlarını arttırmak için GM-CSF üretmek üzere tasarlanan onkolitik immünoterapidir (84). Bir randomize faz III çalışmasında onkolitik bir virüs immünoterapisi olan T-VEC ile tedavinin, rezeke edilmemiş evre IIIB, IIIC veya IV melanomu olan hastalarda GM-CSF ile karşılaştırıldığında yanıt oranını artırdığı saptanmıştır (84). Benzer şekilde, onkolitik

adenovirus, adenoassociated virüs, reovirusler, vb virüsler klinik çalışmalarda test edilmektedirler (85).

2.5.6. İmmun Kontrol Noktası İnhibitörleri

Hüresel immunitenin aktivasyonu; spesifik MHC moleküllerine bağlı antijen sunan hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen hücre içi proteinlerin peptit fragmanlarının T hücreleri tarafından tanınmasıyla başlar. Bu etkileşim, ko-stimulatuar bir molekül olan CD80/86 (B7-1/B7-2) varlığını gerektirir.

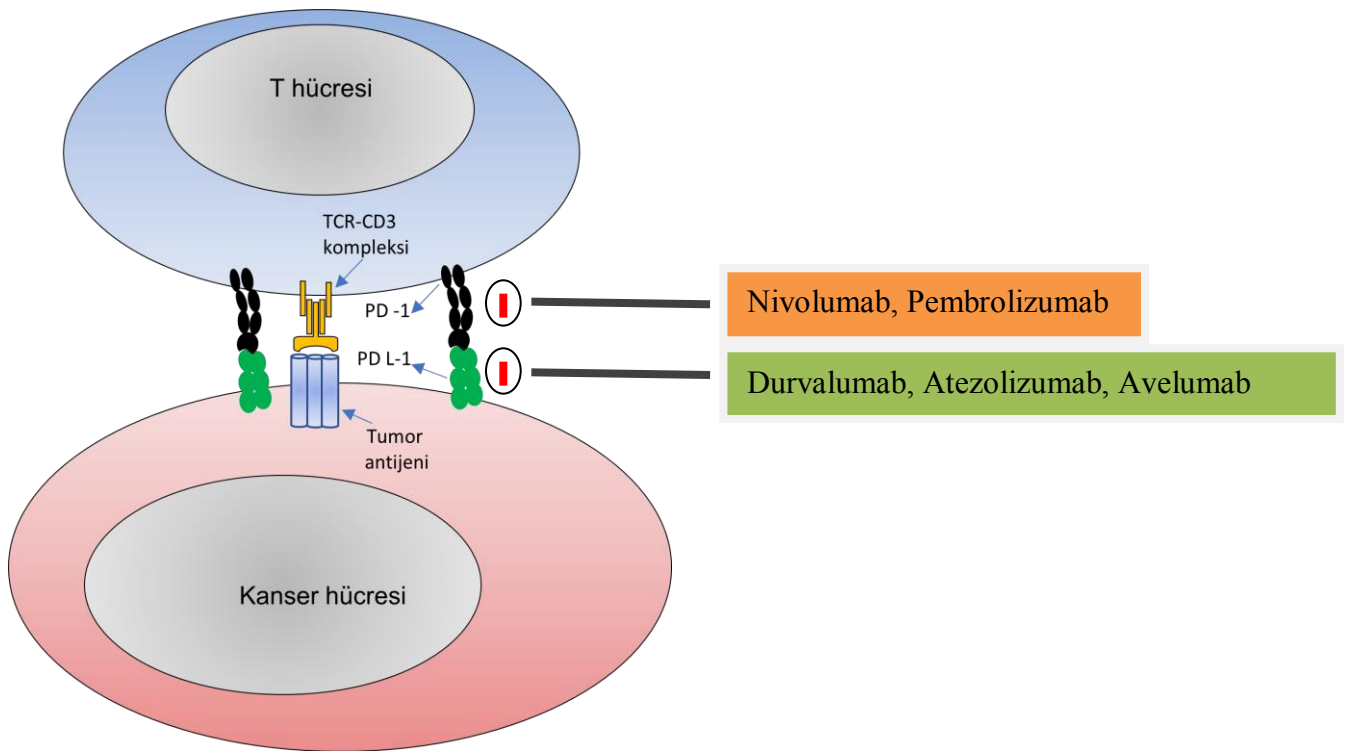
Sitotoksik T-Lenfosit Antijeni (CTLA-4): CTLA-4 1987'de keşfedilmiş olup; 1990'ların ortasında T hücresi aktivasyonunun negatif bir regülatörü olarak tanımlanmıştır (86), (87). CTLA-4, CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin yüzeyinde bulunduğu etkisini gösterir ve antijen sunan hücreler (APC'ler) üzerinde kostimulatuar reseptörler olan CD80 ve CD86 (B7-1 ve B7-2) için; T lenfosit kostimulatuar reseptörü CD28'den daha yüksek afiniteye sahiptir (88), (89). CTLA-4'ün ekspresyonu, T hücresi reseptörü (TCR) aktivasyonu ve IL-12, IFN gama gibi sitokinler ile artırılır ve aktifleştirilmiş T hücreleri üzerinde bir inhibisyon döngüsü oluşturur. Böylece T lenfositlerin üzerindeki CTLA-4 reseptörü, T hücresi aktivasyonunun negatif bir düzenleyicisi olarak görev alır. Sonuç olarak, CTLA-4 genel olarak APC'ler tarafından tetiklenen CD4+ ve CD8+ T lenfosit aktivasyonu üzerinde fizyolojik bir "fren" olarak düşünülebilir. Normal immun yanıt sırasında, regülatuar T hücreleri (Treg) CTLA-4 üzerinden T hücresi aktivitesini kontrol ederler ve bu sayede immun tolerans sağlanır.

T lenfositlerin üzerindeki CTLA-4 reseptörünü bloke eden ipilimumab'ın ileri evre malign melanom hastalarında sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (6). İpilimumab onaylanan ilk immun kontrol noktası inhibitörüdür (90). İpilimumab, IFN'a alternatif olarak yüksek riskli melanom için adjuvan tedavi olarak da onaylanmıştır. Bir başka CTLA-4 inhibe edici monoklonal antikor Tremelimumab'dır. Tremelimumab'ın ileri evre melanomlu hastalarda kemoterapiye göre sağkalım avantajı sağladığı gösterilememiştir (91). Kombinasyon yaklaşımları değerlendirmek için bu antikor ile ilave çalışmalar devam etmektedir.

PD-1 ve PD ligand 1/2: Programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1), T lenfositler, B lenfositler ve NK hücreleri üzerinde eksprese edilen bir transmembran proteindir. PD-1 ligandına (PD-L1;

B7-H1 olarak da bilinir) ve PD-L2'ye (B7-H2) bağlanan bir inhibitör moleküldür. PD-L1, birçok tümör hücresi ve hematopoietik hücreler dahil olmak üzere; farklı hücre tiplerinin yüzeyinde eksprese edilirken, PD-L2 daha çok hematopoietik hücrelerle sınırlıdır. PD-1 ile PD-L1/2 etkileşimi, bir yandan tümör hücresinin apoptozunu doğrudan inhibe ederken, diğer yandan T lenfositlerde aktivasyon azalmasına ve T lenfositlerin inhibitör özellikte olan Treg hücrelerine dönüşmesine neden olur (92), (93). Malign melanom, meme kanseri, RCC, kolorektal kanser, KHDAK, timoma gibi solid tümörlerde ve multiple myelom, B hücreli lenfoma, AML gibi hematolojik malignitelere artmış PD L-1 ekspresyonu olduğu görülmüştür (94).

PD-1 inhibisyonu yapan nivolumab, pembrolizumab ile PD-L1 inhibisyonu yapan durvalumab, atezolizumab ve avelumab; Hodgkin lenfoma, malign melanom, KHDAK, RCC ve ürotelyal karsinomda tedavi amacıyla kullanılan immün kontrol noktası inhibitörü ilaçlardır (8-15).



Şekil 6. PD-1 - PD L-1 bağlanması ile kostimülatör molekül varlığında bile periferik tükenme olabilir. PD-1 ve PD L-1 inhibitörleri bu etkileşimi engelleyerek tümör apoptozunu kollaştırır.

2.6 İmmünite İlişkili Yan Etkiler

İmmünoterapi ilaçları, sitotoksik kemoterapiler ile karşılaştırıldığında; daha düşük bir yan etki profiline sahip olsa da, yan etkilerin ortaya çıkış zamanı öngörülemezdir. Yan etki profili klasik kemoterapilerden farklıdır. İmmünoterapi ilaçları, birçok organı etkileyebilir; özellikle cilt (kaşıntı, dermatit, raş, vitiligo vb.) hepatobiliyer (hepatit), gastrointestinal sistem (kolit, pankreatit), kalp ve akciğer (pnömonit, miyokardit) ve endokrin (troidit, hipofizit, hipotiroidi, diyabet vb.) organları etkilemektedir. Yan etkilerin birçoğu immün sistemin aktivasyonu sonrası ortaya çıkıp 'immune related adverse events (irAE)'s olarak adlandırılır. IrAEs olarak adlandırılan bu tür advers olayların patofizyolojisi net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır, ancak T-hücresi aracılı olduğu düşünülmektedir (95-97).

Tablo 3. İmmün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı immünite ilişkili yan etkiler (98)

Dermatolojik Yan Etkiler <ul style="list-style-type: none">-Döküntü-Dermatit-Vitiligo-Kaşıntı-İlaç erupsiyonu-Mukozit-Alopesi-Stevens Johnson Sendromu-Toksik Epidermal nekrolizis	Endokrinolojik Yan Etkiler <ul style="list-style-type: none">-Hipotiroidi-Tiroidit-Hipertiroidi-Hipofizit-Diyabetes Mellitus-Adrenal Yetmezlik-Uyumsuz ADH Sendromu	Nörolojik Yan Etkiler <ul style="list-style-type: none">-Ensefalopati-PRESS-Aseptik Menenjit-Periferik Nöropati-Myasentia Gravis-Guillain-Barre Sendromu-Transvers Miyelit
Hematolojik Yan Etkiler <ul style="list-style-type: none">Red cell AplaziTrombositopeniNötropeniKriyoglobulinemiHemofagositik lenfositosisEdinsel Hemofili A	Gastroenterolojik Yan Etkiler <ul style="list-style-type: none">-Kolit-Diyare-Hepatit-Pankreatit	Diğer Yan Etkiler <ul style="list-style-type: none">-Pnömonit-Plevrit-Perikardit-ARDS-Nefrit-Vaskülit-Artrit-Sicca Sendromu-Miyozit-Üveit, Blefarit, Episklerit

2.6.1 İmmun Kontrol Noktasına Bağlı Endokrinopati

İmmun kontrol noktası inhibitörü tedavisine bağlı endokrin organ disfonksiyonu oldukça sıktır. Bu yan etkilerin ne zaman ortaya çıkacağı bilinmemekte ve yan etki gelişen hastalarda genellikle non spesifik semptomlar mevcuttur. Bu spesifik olmayan semptomlar;

- Atipik baş ağrısı
- Görme bulanıklığı
- Çarpıntı
- Aşırı yorgunluk, halsizlik
- Kas krampları,
- Kilo alma veya zayıflama
- Aşırı yeme isteği ve susama hissi
- Bulantı, kusma
- Kabızlık, ishal, poliüri
- Unutkanlık, cinsel isteksizlik, soğuk ya da sıcak intoleransı
- Saç dökülmesi, seste kalınlaşma
- Cinsel fonksiyonlarda azalma vb'dir.

2.6.1.1. Patofizyoloji

İmmun kontrol noktası reseptörleri; ligandları ile birleştiklerinde daha fazla T hücresi aktivasyonunu, daha fazla proinflamatuvar sitokin üretimini ve hücre aracılı sitotoksiteyi inhibe ederler ve kontrolsüz inflamasyon ile otoimmüniteyi önlemede önemlidirler.

İmmun kontrol noktası inhibitörü tedavisi, genel olarak, tümör hücrelerine karşı konakçı bağışıklık yanıtını arttırmak için T hücresi ve tümör hücresi yüzeyinde bulunan bu immün düzenleyici moleküller üzerinden etki etmektedir. Düzenleyici moleküllerin inhibe edilmesiyle, aktif T lenfositler tümör hücrelerinin yanında normal hücrelere karşı da sitotoksite gösterirler. Kontrol noktası blokajının neden olduğu otoimmünitenin; hipofiz, tiroid ve adrenal bezleri etkilemesinin nedeni belirsizliğini halen korumaktadır. Bu bezlerin vasküler yapısının fazlalığı, bu mekanizmalara olan duyarlılığını artırabilir (99). Ayrıca Iwama ve arkadaşları (100) hipofiz dokusunun kendisinin CTLA-4'ü eksprese edebildiğini ve böylece CTLA-4 inhibitörleri için doğrudan hedef oluşturduğunu bildirmektedir. Hipofizin PD-1 veya PD-L1 eksprese ettiğine dair açık bir kanıt yoktur ve bu da PD-1/PD-L1 ekseninin blokajı ile gözlenen düşük otoimmün hipofizit oranı ile uyumludur (101). Ayrıca Iwama ve

arkadaşları (100) ipilimumaba bağlı hipofizit gelişen hastaların serumunda, antitirotof, kortikotrop ve gonadotrop antikorlarının varlığını göstermiştir.

Obez olmayan farelerde diyabet gelişimi etyopatogenezinde PD-1 ve PD-L1 ve CTLA-4 ün rolü olduğu ortaya konmuştur. CTLA-4, PD-1 ve PD-L1 blokajı ile farelerde diyabet geliştiği gösterilmiştir (102). CTLA-4 molekülünün sadece naif T lenfositlerinin aktivasyonunu inhibe ettiği, ancak PD-1 molekülünün hem naif T hücrelerinin aktivasyonunu hem de aktifleştirilmiş otoreaktif hücrelerin efektör fonksiyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir. Ayrıca, inflamasyonlu langerhans adacıklarında PD-L1 ekspresyonu olduğunu ve bunun da inflamasyon olan bölgede lenfosit fonksiyonunu down-regüle ettiğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak, hem CTLA-4 hem de PD-1'in, otoimmün yanıtın başlatılmasının düzenlenmesinde önemli olmasına rağmen, PD-1'in otoimmün diyabetin ilerlemesi için kritik olduğu görüşünü belirtmişlerdir (104). Indira Guleria ve arkadaşları (103), CD8 T lenfositlerin, normal farelerden farklı olarak, PD-L1 veya PD-L2 eksikliği olan farelerde; pankreatik beta hücrelerine karşı bir otoimmün yanıtı indükleyip, beta adacık hücrelerin hızlı imhasına neden olduğunu saptamışlardır.

2.6.1.2. Hipotiroidi

Bilinen tiroid hastalığı veya başlangıçta tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan hasta, immun kontrol noktası inhibitörü tedavisi altında izlenirken; bakılan serum sT4 düzeyi düşük, serum TSH düzeyi yüksek saptanması halinde hipotiroidi tanısı konulur. Tiroid bezi immun kontrol noktası inhibitörlerinden en fazla etkilenen endokrin organdır. Birkaç büyük retrospektif çalışmada, immun kontrol noktası inhibitörü alan hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu gelişme oranınının yaklaşık %30 olduğunu belirtilmiştir (104), (105). Tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi, en fazla PD-1 inhibitörü ile CTLA-4 inhibitörünün kombinasyon tedavisi ile ortaya çıkarken; en az ise ipilimumab monoterapisinde ise ortaya çıkmaktadır (19). Bazı hastalarda başlangıçta geçici hipertiroidi (sessiz tiroidit) döneminden sonra izlemde hipotiroidi gelişebilir. Hastalarda tiroid peroksidaz antikor pozitifliği olabilir ve yeni çalışmalarda bu antikor pozitifliğinin % 18-% 45 oranında görüldüğü belirtilmiştir (105), (106). Ağır hipotiroidi gelişmediği sürece immun kontrol noktası inhibitörünün kesilmesine gerek yoktur. Uygun dozda levotiroksin tedavisi ile her 6-8 haftada TSH, sT4 düzeyi takibi yapılmalıdır (98).

2.6.1.3. Sessiz Tiroidit (Geçici Hipertiroidi)

Patogenezinde T- hücrelerin rol aldığı, otoimmün destrüktif tiroid hasarının olduğu, kronik otoimmün tiroiditin ayrı bir şekli olarak tanımlanmaktadır. Tiroid bezi dequervain tiroiditinden farklı olarak ağrısızdır. Başlangıçta tiroid foliküllerindeki hasara bağlı depo halinde bulunan hormonlar açığa çıkar ve tirotoksik dönem oluşur. Sonrasında depo tiroid hormonların tükenmesi ve hasarlı hücrelerde yeterli düzeyde tiroid hormonu sentezlenememesi sonucu ile kısa süreli ötiroidizm gelişir. Daha sonra hipotiroid faz ortaya çıkar. Sıklıkla da tiroid folliküler yapının düzelmesi ve tiroisitlerin yeniden hormon salgılaması ile ötiroidi gerçekleşir. Başlangıçtaki tirotoksikoz durumunda hafif çarpıntı, terleme, sıcak intoleransı gibi hipertiroidi semptomları görülebilir. Bu hastalarda TSH baskılı, sT4 ve sT3 hafif yüksek, TRAb negatiftir. Anti-tiroid ilaç verilmemelidir, hastalık kendi kendini sınırlamaktadır, ancak izlemde bazı hastalarda hipotiroidi gelişebilmektedir. İmmün kontrol noktasına inhibitörlerine bağlı geçici hipertiroidi - tiroidit gelişme oranı yaklaşık %2.9 olarak belirtilmiştir.

2.6.1.4. Graves Hastalığı

Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır. Laboratuvarında TSH baskılı, sT4 ve sT3 yüksek olarak saptanır. Laboratuvar ve klinik bulguların varlığında, USG bulguları destekliyorsa (tiroid inferno paterni ve heterojen parankim), ve özellikle göz bulguları da varsa sintigrafi bakılmadan da Graves tanısı konulabilir. TRAb, tanının kesin olmadığı durumlarda, sessiz tiroidit - Graves hastalığı ayırıcı tanısında yararlıdır. Literatürde immün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı Graves gelişen sadece 9 vaka bildirilmiştir. Bu hastaların beşi CTLA-4 inhibitörüne bağlı, dördü ise PD-1 inhibitörü tedavisine bağlı geliştiği belirtilmiştir (107). Anti-CTLA-4 ile indüklenen Graves hastalığının pozitif TRAb ile ilişkili olduğu belirtilirken, PD-1 inhibitörlerine bağlı Graves gelişen hiçbir vakada TRAb pozitifliği saptanmamıştır (107).

2.6.1.5. Tip 1 Diyabet

Bilinen diyabet tanısı olmayan, tedavi başlangıcında HbA1c seviyeleri ve açlık kan şekerleri normal olan hastaların; herhangi bir diyabetojenik ilaç almadan, immunoterapi

tedavisi sürecinde kan şekerinin anormal yüksek seyretmesi, insülin ihtiyacı olması, serum c-peptid düzeylerinin düşük olması veya diyabetik ketoasidoz tablosu kliniği ile başvurması halinde, serumda tip 1 diyabet ile ilişkili antikor pozitifliğine bakılmaksızın, hastalar ilaç ilişkili diyabet olarak değerlendirilir. İmmun kontrol noktası inhibitörü alan hastalarda diyabet gelişiminde, hastaların hiperglisemik semptomları bir kaç gün sürer. Ketoasidoz ile ilişkili çok yüksek plazma glukoz seviyeleri, normale yakın veya orta derecede artmış HbA1c seviyesi vardır. C-peptid düzeyi düşükken vakaların ancak yarısında tip 1 diyabet otoantikorları saptandığı belirtilmiştir (108). O yüzden patogeneizde HLA'nın rolü olduğu da düşünülmektedir (109).

Otoimmün diyabet PD-1 ve PD-L1 inhibitörlerine bağlı daha sık gelişmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu ketoasidoz ile tanı almaktadır. 2017'de yapılan bir derlemede, PD-1 veya PD-L1 inhibitörüne bağlı 24 hastada diyabet geliştiği ve bunların 18'inin diyabetik ketoasidoz ile prezente olduğu bildirilmiştir (108). Tedavinin 1. haftası ile 12. ayı arası, ortalama 8.5. haftada geliştiği belirtilmiştir. İmmun kontrol noktası inhibitörüne bağlı diyabet görülme sıklığı 2018 de yapılan bir metaanalizde yaklaşık %0.2 olarak belirtilmiştir (19).

2.6.1.6. Hipofizit

Hipofizit, esas olarak lenfositler infiltrasyonu ile karakterize hipofiz bezinin kronik inflamasyondur. Primer lenfositik hipofizitin aksine, immunoterapiye bağlı sekonder otoimmün hipofizit daha çok erkeklerde ve ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. En sık semptom baş ağrısı olmakla birlikte; hormon eksikliğine bağlı yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, bulantı gibi semptomlar görülebilir. Genellikle baş ağrısı ilk bulgudur, görme ile ilgili semptomlar nadirdir. Manyetik rezonans görüntüleme, hipofiz sapında kalınlaşma ile birlikte hipofizin homojen veya heterojen büyümüş olduğu görülürken, hipofizitin geç evrelerinde ise empty sella gözlenir. Bazı hastalarda ilk bulgu radyolojik görüntüleme olabilir. Çoklu hormon yetersizliği görülebilmekle birlikte, sekonder adrenal yetersizlik ve santral hipotiroidi sıktır. Büyüme hormonu ve prolaktin daha nadir olarak etkilenmektedir. İmmunoterapi sürecinde; bazal kortizol düzeyinin <5 mcg/dL ile birlikte ACTH değerinin <20pg/mL olması, insülin tolerans testinde kortizolün 18 mcg/dL'nin üzerine çıkmaması, serum IGF-1 düzeyinin ≤95 ng/mL olması, sT4 düzeyi düşük iken, TSH düzeyinin düşük veya normal olması, FSH ve LH'nin testosteron ve östrojene göre beklenen değerden düşük olması, hipofiz MR

görüntüleme hipofizer yetmezlik lehine bulgu olması halinde hastalar hipofizer yetmezlik - ilaç ilişkili hipofizit olarak değerlendirilir. Bazen tek bir hormon etkilenebilir ve bazı hastalarda radyolojik olarak hipofizde patolojik görüntü olmayabilir. İmmun kontrol noktası inhibitörü ajanlarından en fazla ipilimumab tedavisine bağlı hipofizit gelişmektedir (19).

2.6.1.7. Subakut Granulomatöz Tiroidit

Genellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonundan 2-8 hafta sonra ortaya çıkan ağrılı tiroidittir. Viral enfeksiyonların haricinde IL-2, TNF- α ve INF- α gibi sitokinler hastalığı tetikleyebilmektedir. Hastaların çoğunda HLA-Bw35 pozitifdir ve hastalık ile ilişkilendirilmiştir ancak etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Laboratuvar olarak TSH düşük, sT4 ve sT3 düzeyleri normal veya yüksek, sedimentasyon ve CRP değerleri yüksek olarak saptanır. Ultrasonografide tiroid bezi kanlanması azalmıştır ve parankimde sınırları belirsiz, hipoekoik, heterojen yamasal alanlar görülür. Literatürde immün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı Dequervain vakası tanımlanmamıştır.

Tablo 4. İmmun kontrol noktasına bağı gelişen endokrinopati ve endokrinopatinin derecelendirilmesi (98)

Grade 1 Hipotiroidi	Aseptomatik ve TSH <10
Grade 2 Hipotiroidi	İlimli hipotiroidi semptomları, günlük aktivitesini yapabilir, TSH kalıcı olarak >10'dur
Grade 3-4 Hipotiroidi	Ciddi hipotiroidi semptomları mevcut olup günlük aktivitesini yapamaz. Yaşamı tehdit eden hipotiroidi semptomları vardır.
Grade 1 Hipofizit	Aseptomatik veya hafif semptomatiktir.
Grade 2 Hipofizit	Orta düzeyde semptomları vardır, günlük aktivitelerini yapabilir.
Grade 3-4 Hipofizit	Günlük aktivitesini yapamaz, hayatı risk teşkil eden semptomları vardır.
Grade 1 Hipertiroidi	Aseptomatik veya hafif hipertiroidi semptomları vardır.
Grade 2 Hipertiroidi	Orta düzeyde semptomları vardır, günlük aktivitelerini yapabilir.
Grade 3-4 Hipertiroidi	Günlük aktivitesini yapamaz, hayatı risk teşkil eden semptomları vardır.
Grade 1 Adrenal Yetmezlik	Aseptomatik veya hafif adrenal yetmezlik semptomları vardır
Grade 2 Adrenal Yetmezlik	İlimli semptomatiktir, günlük aktivitelerini yapabilir
Grade 3-4 Adrenal Yetmezlik	Günlük aktivitesini yapamaz, hayatı risk teşkil eden semptomları vardır
Grade 1 Diyabet	Aseptomatik veya hafif semptomlar vardır. Açlık glukoz >160 Ketoasidoz ya da Tip 1 DM kanıtı yok
Grade 2 Diyabet	Orta düzeyde semptomatik, açlık kan şekeri 160-250 arasında Ketozis veya Tip 1 DM kanıtı mevcut
Grade 3-4 Diyabet	Hayati riski vardır, ciddi semptomatiktir. Grade 3: Açlık kan şekeri 250-500 mg/dl arasında Grade 4: Açlık kan şekeri >500 mg/dl

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, retrospektif dosya taraması olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Kurulu'nun 20-1T/52 kararnamesi ile 08.01.2020 tarihinde etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Tasarımı

İmmun kontrol noktası inhibitörlerine bağlı gelişen endokrinopati sıklığını, endokrinopati klinik spektrumunu ve endokrinopatinin kaçınıcı dozdan sonra geliştiğini (ortaya çıkma zamanını) araştırmak amacıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji ve Göğüs Hastalıkları polikliniklerinde takipli, malign melanom, renal hücreli kanser, küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle, Ocak 2016 – Ekim 2019 tarihleri arasında ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab ilaçlarından bir veya daha fazlasını alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. İmmunoterapi sürecinde takipli olduğu klinikte kemoterapi-immunoterapi öncesi ve/veya klinik şüphe halinde TSH, T4, Kortizol, ACTH ölçümleri yapılan hastaların yaşı, cinsiyeti, aldığı immunoterapi ajanı, gelişen endokrinopati türü, kaçınıcı dozdan sonra endokrinopati geliştiği ve laboratuvar tetkikleri kaydedildi.

Tiroid testleri elektrokemilüminesans immunoassay yöntemiyle Elecsys-FT3 II kit, Elecsys-FT4 kit ve Elecsys-TSH kit; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany ile ölçülmüş olup; referans aralık değerleri sırasıyla 2-4.4 ng/L, 0.89-1.76 ng/dL, 0.27-4.2 mU/L olarak belirlenmiştir. Anti tiroid peroksidaz antikorları (Anti TPO), antitiroglobulin antikorları (Anti Tg) ve antitirotropin reseptör antikorları (TRAb) elektrokemilüminesans immunoassay yöntemiyle ölçülmüştür. (Elecsys Anti TPO kit, Elecsys Anti Tg kit, and Elecsys Anti TSHR kit, Roche Diagnostics)

Kortizol, ACTH, FSH, LH testleri elektrokemilüminesans immunoassay yöntemiyle Elecsys kortizol II kit, Elecsys ACTH kit, Elecsys FSH kit, Elecsys LH kit; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany kullanılarak ölçülmüştür.

Bilinen tiroid hastalığı veya başlangıçta tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan, immun kontrol noktası inhibitörü tedavisi altında izlenirken; bakılan serum sT4 düzeyi düşük, serum TSH yüksek saptanıp tedavi başlanan hastalar; primer aşıkâr hipotiroidili hastalar olarak belirlendi.

TSH değeri düşük, sT4 düzeyi normal veya hafif yüksek, izlemde tedavi ihtiyacı olmayıp; ötiroid olan hastalar geçici hipertiroidi (sessiz tiroidit) olarak alındı.

TSH baskılı, serbest T4 ve serbest T3 yüksek, tiroid ultrasonografisinde diffüz kanlanma artışı ile birlikte tiroid sintigrafisinde diffüz aktivite tutulumu olan, hipertiroidi semptomları mevcut olan hastalar, TRAb pozitifliğine-negatifliğine bakılmaksızın graves olarak tanımlandı.

TSH düşük, sT4 ve sT3 düzeyleri normal veya yüksek, sedimentasyon ve CRP değerleri yüksek, ağırlı tiroid bezi ultrasonografisinde kanlanması azalmış, sınırları belirsiz, hipoekoik, heterojen yamasal alanlar mevcut olan hastalar Dequervain tiroiditi olarak tanımlandı.

İmmunoterapi tedavi sürecinde; bazal kortizol düzeyinin <5 mcg/dL ile birlikte ACTH değerinin <20pg/mL, insülin tolerans testinde kortizol düzeyi 18 mcg/dL'nin üzerine çıkmayan, serum IGF-1 düzeyinin \leq 95 ng/mL, sT4 düzeyi düşük iken, TSH düzeyinin düşük veya normal, FSH ve LH'nin testesteron ve östrojene göre beklenen değerden düşük olması ile birlikte hipofiz MR görüntülemesinde hipofizit lehine bulgu olması halinde ve MR görüntülemesinde bulgu olmadan, semptom ve hormon tetkikleri ile hipofizit düşünülüp; steroid tedavisi verilen hastalar ilaç ilişkili hipofizit olarak değerlendirildi.

Bilinen diyabet tanısı olmayan, tedavi başlangıcında HbA1c seviyeleri ve açlık kan şekerleri normal olan hastaların; her hangi bir diyabetojenik ilaç almadan, immunoterapi tedavisi sürecinde kan şekerinin anormal yüksek seyretmesi, insülin ihtiyacı olması, serum c-peptid düzeylerinin düşük olması veya diyabetik ketoasidoz tablosu kliniği ile başvurması halinde, serumda tip 1 diyabet ile ilişkili antikor pozitifliğine bakılmaksızın, hastalar ilaç ilişkili diyabet olarak değerlendirildi.

3.2 İstatiksel Analiz Yöntemi

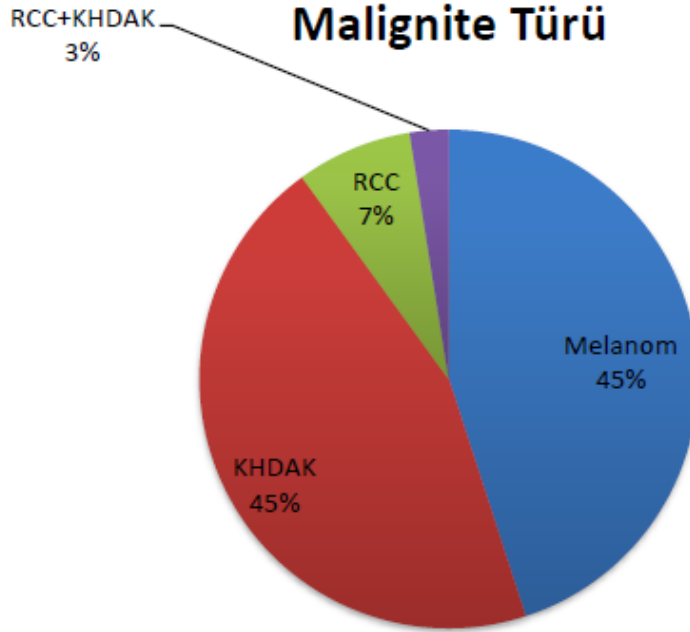
IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanıldı. Nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan (min-max) olarak verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 2016-2019 yılları arasında malign melanom, renal hücreli kanser ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle kontrol noktası inhibitörü tedavisi alan 87 hastanın dosyası geriye dönük olarak tarandı. Verilerine ulaşılamadığı için 7 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza dahil edilen 80 hastanın 31'i kadın (%38.8), 49'u erkekti (%61.2). Yaş ortalaması 62 (31-80) olarak saptandı. Hastaların 36'sı malign melanom, 36'sı KHDAK, 6'sı RCC ve 2'si RCC + KHDAK tanılıydı.

Tablo 5. Cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Hasta sayısı	Oran
Kadın	31	38,8
Erkek	49	61,3
Toplam	80	100,0



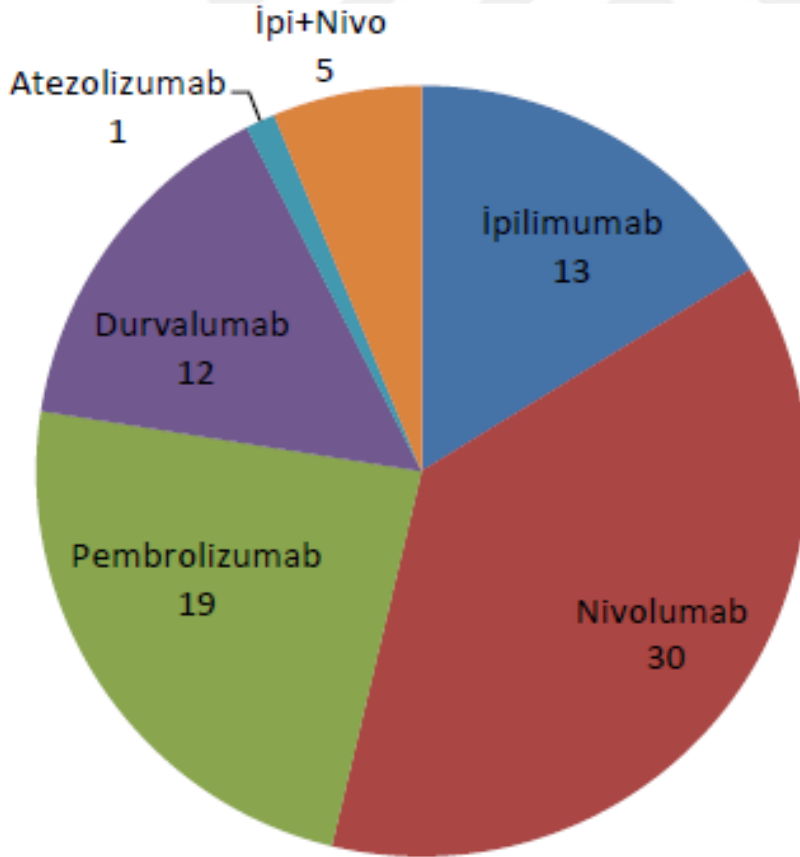
Grafik 1. Malignite dağılımı

Tablo 6. Malignite- İlaç Tablosu

Malignite	İPİ*	NİVO*	PEMBRO*	ATEZO*	İPİ+NİVO*	DURVA*	TOPLAM
MALİGN MELANOM	13	18	-	-	5	-	36
KHDAK	-	5	19	-	-	12	36
RCC	-	5	-	1	-	-	6
RCC + KHDAK	-	2	-	-	-	-	2
TOPLAM	13	30	19	1	5	12	80

*İpi: İpilimumab, Nivo: Nivolumab, Pembro: Pembrolizumab, Atezo: Atezoluzumab, Durva: Durvalumab

İpilimumab alan 13 hasta, nivolumab alan 30 hasta, durvalumab alan 12 hasta, pembrolizumab alan 19 hasta, atezoluzumab alan 1 hasta, ipilimumab ve nivolumab tedavisini birlikte alan ise 5 hasta bulunmaktaydı.



Grafik 2. İmmunoterapi ajanı- Hasta dağılım grafiği.

İpilimumab alan 13 hastanın, birinde tiroidit, 2'sinde ise hipofizit gelişmişti. Hipofizit gelişen vakalar incelendiğinde, ipilimumab tedavisinin 3. ve 4. dozdan sonra (9. ve 12. haftada) ortaya çıktığı belirlendi.

Nivolumab alan 30 hasta incelendiğinde 4 hastada hipotiroidi, 1 hastada diyabet, 1 hastada graves, 1 hastada ise Dequervain tiroiditi gelişmiş olduğu saptandı. Nivolumab'a bağlı endokrinopati oranı % 23.3 olarak sonuçlandı.

Nivolumab tedavisi altında bir hastada tedavinin 6. dozunda (12. haftada) Graves gelişirken; başka bir hastada tedavinin 4. dozundan sonra (8. haftada) Dequervain tiroiditi gelişmişti. Genel immun kontrol noktası inhibitörü tedavisi alanlarda Graves ve Dequervain tiroiditi gelişme oranlarının ayrı ayrı %1.25 olduğu saptandı.

Durvalumab tedavisi alan hastalarda, endokrin sistemden tiroid dokusunun etkilendiği göze çarpmaktaydı. Durvalumab tedavisi altında 2 hastada tedavinin 6. ve 7. dozu sonrası (12. ve 14. haftada) hipotiroidi, 6. ve 10. dozu sonrası (12. ve 20. haftada) ise tiroidit gelişmiş olduğu saptandı. Tiroidit gelişen hastalara, geçici hipertiroidi döneminde metimazol tedavisi başlandığı ve izlemde hipotiroidi geliştiği görüldü. Bu hastaların, endokrinoloji polikliniğinde metimazol tedavisi kesilmiş olup; 2. ay izleminde ötiroid hale gelmiş oldukları saptandı. Durvalumab alan 12 hasta incelendiğinde, durvalumab'a bağlı hipotiroidi ve tiroidit gelişme oranları ayrı ayrı %16.6 olduğu saptandı.

Çalışmamızda, immun kontrol noktası inhibitörlerine bağlı hipotiroidi gelişme oranı %11.25 olarak saptandı. Hipotiroidi gelişen hastalar genel olarak incelendiğinde; bu hastaların yaş ortalaması 61.6 (41-79) olarak saptandı. Ortalama 5. dozdan sonra (ortalama 12. haftada) hipotiroidi geliştiği ve bir hastada 1. dozdan sonra hipotiroidi geliştiği görüldü.

İlaç etki mekanizması olarak ele alındığında; PD-1 inhibitörü kullanımına bağlı hipotiroidi gelişme oranı %12.24 olarak saptanırken; bu oran PD-L1 inhibitörüne bağlı %15.38, CTLA-4 ve PD-1 kombinasyon tedavisinde ise %20 olarak saptandı.

PD-1 inhibitörlerine bağlı hipotiroidinin ortalama 5. dozdan sonra (ortalama 17. haftadan sonra) geliştiği, PD-L1 inhibitörlerine bağlı ise ortalama 6. dozdan sonra (ortalama 13. haftadan sonra) geliştiği görüldü.

Nivolumab tedavisi alan 30 hastanın 4'ünde hipotiroidi geliştiği görüldü. Nivolumaba bağlı hipotiroidi gelişme oranının %13.3 olduğu ve ortalama 9. haftadan sonra hipotiroidi gelişmiş olduğu saptandı.

Pembrolizumab tedavisi alan 19 hasta incelendiğinde; 2 hastada tedavinin 5. ve 11. dozlarından sonra (15. ve 33. haftada) hipotiroidi geliştiği görüldü. Bu hastalarda hipotiroidi

gelişme oranı %10.5 olarak saptanırken, hipotiroidinin ortalama 8. doz sonrası (ortalama 24. haftada) ortaya çıktığı saptandı.

İpilimumab ve nivolumab kombinasyon tedavisi alan 5 hastanın 1 tanesinde, tedavinin 2. dozundan (tedavinin 6. haftasında) sonra hipotiroidi gelişmiş olduğu saptandı. İpilimumab ve nivolumab kombinasyonunda hipotiroidi gelişme oranı %20 olarak görüldü.

Çalışmamızdaki 80 hastadan 3 tanesinde tiroidit geliştiği saptandı. Kontrol noktası inhibitörlerine tiroidit gelişme oranı %3.75 olarak saptandı. Bu hastaların ikisi durvalumab, biri ipilimumab tedavisi almaktaydı. İpilimumab alan hastada tedavinin 2. dozunda (tedavinin 6. haftasında), durvalumab alan hastaların ise tedavinin 6. ve 10. dozu sonrası (tedavinin 12. ve 20. haftasında), tiroidit geliştiği saptandı. Tiroiditin; durvalumab tedavisi alanlarda ortalama 8. dozdan sonra (tedavinin ortalama 16. haftasında) geliştiği ve genel olarak immun kontrol noktası inhibitörü tedavisi altında ise ortalama 6. dozdan sonra (ortalama 13. haftada) geliştiği görüldü. Bu hastalara TSH'n baskılı olduğu dönemde antitiroid tedavisi başlanmıştı endokrinoloji takiplerinde antitiroid tedavileri kesilerek klinik izlemde 2 ay içinde ötiroidi geliştiği gözlemlendi. İlaç etki mekanizması olarak ayırdığımızda; CTLA-4 inhibitörü kullanımına bağlı tiroidit gelişme oranı %7.69 olarak saptanırken, PD-L1 inhibitörü kullanımına bağlı bu oran %15.38 olarak saptandı.

Diyabet gelişen hastalar incelendiğinde her iki hasta da PD-1 inhibitörü tedavisi almaktaydı. Hastaların birisinin nivolumab tedavisi ile izlemde iken tedavinin 42. dozundan sonra (84. haftada), diğerinin ise pembrolizumab tedavisinin 8. dozundan sonra (24. haftada) diyabetik ketoasidoz tablosu ile prezente olduğu saptandı. İmmun kontrol noktası inhibitörü alan tüm hastalara bakıldığında diyabet gelişimi %2.5 olarak saptanırken, PD-1 inhibitörü kullanımına bağlı ise bu oran %4.08 olarak saptandı.

İpilimumab tedavisi alan 13 hastanın ikisinde hipofizit gelişmişti. Tüm immun kontrol noktası inhibitörü alan hastalar ele alındığında, hipofizit gelişme oranı %2.5 olarak saptanırken, ipilimumab tedavisi alanlarda bu oran %15.38 olarak saptandı. Hipofizit gelişimi ortalama 3.5. dozdan sonra (ortalama 10.5 haftada) ortaya çıktığı saptandı.

Çalışmamızda, immun kontrol noktası inhibitörü tedavisine bağlı endokrinopatinin yaklaşık % 22.5 olduğu saptandı. En sık karşılaşılan endokrinolojik bozukluğun hipotiroidi olduğu ve hastaların %11.25'inde geliştiği görüldü. PD-1 inhibitörü alan 49 hasta incelendiğinde; tedaviye bağlı endokrinopati oranının %20.4 olduğu, ipilimumab alan 13 hasta incelendiğinde ise bu oranın %23 olduğu saptandı. PD-L1 inhibitörü alan 13 hastada ise endokrinopati oranı % 30 olarak saptandı.

Tablo 7. İlaç- Endokrinopati-Zaman Tablosu

	Hipotiroidi	Tiroidit	Hipofizit	Diyabet	Graves	Dequervain
İpilimumab		6. hafta	9. ve 12. hafta			
Nivolumab	2.-8.-12.-14. hafta			84. hafta	12. hafta	8. hafta
Pembrolizumab	15 ve 33. hafta			24. hafta		
Durvalumab	12 ve 14. hafta	12 ve 20. hafta				
İpi+ Nivo*	6. hafta					

*İpi: İpilimumab, Nivo: Nivolumab

5. TARTIŞMA

İmmun kontrol noktası inhibitörlerine bağlı endokrinopati, azımsanmayacak kadar sık görülen yan etkilerden biridir ve hastalarda önemli mortalite ve morbidite sebebidir. İmmun kontrol noktası inhibitörü tedavisi alan hastalarda gelişen endokrin sistem bozukluğu; non spesifik semptomlarla prezente olabildiğinden tanınması güç olabilir. Bu da hastanın geç tanı almasına ve mortalitesine yol açabilir. Bu hastalarda gelişebilecek yan etkiler akılda tutulmalı, immunoterapi öncesi, semptomatik dönemde hastalar endokrinopati açısından taranmalı ve gereği halinde endokrinoloji uzmanından görüş istenmelidir.

Çalışmamızda, immun kontrol noktası inhibitörü tedavisine bağlı endokrinopati sıklığının yaklaşık % 22.5 olduğu saptandı. En sık karşılaşılan endokrinolojik bozukluğun hipotiroidi olduğu ve hastaların %11.25 inde geliştiği saptandı.

Topalian ve arkadaşlarının (11) 2012 yılında yayınladıkları nivolumab faz çalışmasında 296 hastadan 7'sinde hipotiroidi (%2) geliştiği belirtilmiştir.

Robert C. ve arkadaşlarının (110) yaptığı, malign melanom hastalarında ipilimumab ve pembrolizumabın karşılaştırıldığı randomize kontrollü faz 3 çalışmasında pembrolizumaba bağlı hipotiroidi oranı iki haftada bir verilen grupta %10.1, üç haftada bir verilen grupta %8.7 iken; ipilimumab a bağlı hipotiroidi oranı %2 olarak saptanmıştır.

Barroso ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı immun kontrol noktası inhibitörü çalışmalarını kapsayan metaanalizde (19); 7551 hasta içeren 38 çalışma incelenmiş ve

hipotiroidi insidansı %6.25 olarak saptanmıştır. İpilimumab'a bağlı hipotiroidi ortalama %3.8 (%1.9-%7.8) olarak saptanırken; ipilimumab ile nivolumab kombinasyon tedavisinde %13.2 (%6.9-%23.8), nivolumab monoterapisine bağlı %6.5 ve pembrolizumab'a bağlı %7.9 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda genel olarak immün kontrol noktası alan hastalarda hipotiroidi insidansı %11.25 olarak ve hipotiroidinin ortalama 12.8. haftada (1-33) geliştiği saptandı. PD-1 inhibitörü kullanımına bağlı hipotiroidi gelişme oranı %12.24 olarak saptanırken, PD-L1 inhibitörüne bağlı %15.38, CTLA-4 ve PD-1 kombinasyon tedavisinde ise bu oran %20 olarak saptandı. İpilimumab alan 13 hastada hipotiroidi görülmezken; ipilimumab - nivolumab kombinasyon tedavisi alan 5 hastanın 1 tanesinde, tedavinin 2. dozundan sonra (tedavinin 6. haftasında) hipotiroidi geliştiği görüldü. Çalışmamızda hipotiroidi gelişen çoğu hasta, tedavinin ilk 3 ayında hipotiroidi tanısı alırken, bir hastada ilk dozdan sonra hipotiroidi gelişmişti. İmmün kontrol noktasına bağlı endokrinopati olarak en sık hipotiroidi geliştiği ve tedaviye bağlı hipotiroidinin, oran olarak kombinasyon tedavisinde daha fazla görüldüğü, CTLA-4 inhibitörü tedavisine bağlı daha az görüldüğü bilgisi, literatür ile uyumluydu.

Hudges ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları çalışmada (111), PD-1 inhibitörüne bağlı diyabet gelişme oranını yaklaşık %3 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada diyabet gelişen 5 hasta incelendiğinde; 1 hastada tedavinin ilk haftasında, 2 hastada tedavinin birinci ayından önce, 1 hastada tedavinin 4. ayında ve 1 hastada ise tedavinin 5. ayında diyabet geliştiği bildirilmiştir.

Robert C ve arkadaşlarının (110) yaptıkları malign melanom hastalarında ipilimumab ve pembrolizumabın karşılaştırıldığı randomize kontrollü faz 3 çalışmasında; tedaviye bağlı Tip 1 diyabet gelişme oranı, pembrolizumaba bağlı 2 haftada bir verilen grupta %0.4, üç haftada bir verilen grupta %0.4 olarak saptanırken; ipilimumab tedavisi alan 256 hastada diyabet gelişimi gözlenmemiştir.

Barosso ve arkadaşlarının (19) 2018 yılında yaptıkları metaanalizde; 5831 immün kontrol noktası inhibitörü alan hasta incelendiğinde, tedaviye bağlı diyabet gelişme oranı %0.2 olarak saptanmıştır. Diyabet gelişen 13 hasta incelendiğinde; 12 hastada anti PD-1 tedavisine bağlı diyabet gelişirken; 1 hastada ipilimumab tedavisine bağlı diyabet geliştiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda, immün kontrol noktası inhibitörü tedavisine bağlı diyabet gelişme oranı %2.5 olarak saptandı. Önceden HbA1c değerleri ve kan şekerleri normal olan, immunoterapi sürecinde diyabet gelişen her iki hastanın da PD-1 inhibitörü tedavisi aldığı görüldü. Hastalardan birisinin; nivolumab tedavisinin 42. dozundan sonra (tedavinin 84.

haftasında), diğerinin ise pembrolizumab tedavisinin 8. dozundan sonra (tedavinin 24. haftasında) diyabetik ketoasidoz tablosuyla prezente oldukları, c peptid düzeylerinin düşük, antikorlarının negatif olduğu görüldü. Anti PD-1 tedavisine bağlı diyabet gelişimi %4 olarak saptandı.

Hipofizit, ipilimumab tedavisi sırasında ortaya çıkan en yaygın endokrin disfonksiyon olarak ortaya çıkmıştır (112).

Alexander T ve arkadaşlarının (113) 2014 yılında yayınladıkları kohort çalışmasında ipilimumab alan 154 hastanın 17'sinde hipofizit geliştiğini ve ipilimumab tedavisine bağlı hipofizit insidansının %11 olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada hipofizitin ortalama 8.5. haftada (6.9.-10.3. haftada) geliştiği saptanmıştır.

Barosso ve arkadaşlarının (19) 2018 yılında yayınladıkları metaanalizde; 34 çalışma, 6472 hasta incelenmiş ve 85 hastada hipofizit geliştiği saptanmış. Kombinasyon tedavisinde hipofizit oranı %6.4, CTLA-4 inhibitörlerine bağlı %3.2, PD-1 inhibitörlerine bağlı %0.4 ve PD-L1 inhibitörlerine bağlı ise %0.1 den az olarak saptanmıştır.

Chang ve arkadaşlarının 2019 da yaptıkları çalışmada (114), ipilimumab tedavisine bağlı hipofizit gelişme insidansının anti PD-1 ve anti PD-L1 tedavisine göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca ipilimumab tedavisine bağlı hipofizitin yaklaşık %9-%13 oranında görüldüğünü ve tipik olarak 2.-3. ayda ortaya çıktığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise ipilimumab tedavisi alan 13 hastadan 2'sinde hipofizit geliştiği saptandı. Çalışmamızda PD-1 ve PD-L1 inhibitörü alan hastalarda hipofizit görülmedi. Genel olarak immun kontrol noktası inhibitörü alan hastalarda hipofizit gelişme oranı %2.5 olarak görüldü. Literatürde CTLA-4 inhibitörüne bağlı hipofizitin ortalama 8.-9. haftada ortaya çıktığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda 9. ve 12. haftada (ortalama 10.5. haftada) ortaya çıktığı saptandı. Bu sonuç, literatürde immun kontrol noktası inhibitörlerine bağlı hipofizitin daha çok CTLA-4 inhibitörü tedavisi alan hastalarda geliştiği ve ortalama tedavinin 2. ayında ortaya çıktığı bilgisiyle uyumluydu.

Delivanis ve arkadaşları tarafından pembrolizumab tedavisi alan 93 hastayı kapsayan bir retrospektif çalışmada (115), 7 hastada tiroidit geliştiği, izlemde ise 4 hastanın tiroid fonksiyonları normale dönerken, 3 hastada kalıcı hipotiroidi geliştiği bildirilmiştir.

Barosso ve arkadaşlarının (19) yayınladığı metaanalizde; 37 çalışma, 7531 hasta incelenmiş ve immun kontrol noktası inhibitörü tedavisine bağlı geçici hipertiroidi gelişme oranı %2.9 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada PD-L1 inhibitörlerine bağlı geçici hipertiroidi oranı %0.8 iken; kombinasyon tedavisinde %8 olarak belirtilirken; ipilimumaba bağlı sessiz tiroidit oranı 10 mg/kg dozda %1.4 iken, 3 mg/kg dozda %0.6 olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda immün kontrol noktası inhibitörü tedavisine bağlı tiroidit gelişme oranı %3.75 olarak saptandı. Tiroidit gelişen 3 hasta incelendiğinde; bir hastada ipilimumab tedavisinin 6. haftasından (2.doz) sonra gelişirken, 2 hastada ise durvalumab tedavisinin 12. ve 20. haftasında geliştiği saptandı. Bu hastalara; TSH'nin baskılı olduğu dönemde anti tiroid ilaç (metimazol) başlandığı ve hastaların üçünde de izlemde hipotiroidi geliştiği saptandı. Metimazol tedavisi kesilip; ikinci ay izleminde her üç hastanın da tiroid fonksiyon testlerinin normale geldiği yani ötiroid olduğu görüldü.

Literatürde immün kontrol noktası inhibitörüne bağlı Dequervain tiroiditi (subakut granülatöz tiroidit) vakası henüz tanımlanmamıştır. Bizim çalışmamızda bir hastada, nivolumab tedavisinin 8. haftasında Dequervain tiroiditi gelişmiş olduğu saptandı. Hastamızda son iki ayda geçirilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyonu olmaması, 3. doz nivolumab uygulaması öncesi tiroid fonksiyon testlerinin, akut faz reaktanlarının normal olması ve subakut granülatöz tiroidit kliniğinin 3.doz (6. hafta) ilaç uygulaması sonrası gelişmesi, ilaç ile ilişkili subakut tiroidit tanısını desteklemekteydi. Hastanın sonraki nivolumab dozlarında Dequervain tiroiditi tablosunun tekrarlamaması, ilaç ilişkili Dequervain tanısından uzaklaştırarak olsa da, literatürde aşikar hipotiroidi gelişen hastalarda Dequervain tiroiditinin tekrarlamadığı belirtilmiş olup; bu durum şiddetli tiroidit sonrası antijeneminin azalmasına bağlanmıştır (116).

Literatürde immün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı Graves gelişen sadece 9 vaka bildirilmiştir. Bu hastaların beşi CTLA-4 inhibitörüne bağlı, dördü ise PD-1 inhibitörü tedavisine bağlı geliştiği belirtilmiştir (107). Anti-CTLA-4 ile indüklenen Graves hastalığının pozitif TRAb ile ilişkili olduğu belirtilirken, PD-1 inhibitörlerine bağlı graves gelişen hiçbir vakada TRAb pozitifliği saptanmamıştır. Brancatella ve arkadaşları (107) 2019 yılında nivolumab tedavisinin 2. ayında Graves gelişen bir vaka tanımlamışlardır.

Bizim çalışmamızda bir hastanın, nivolumab tedavisinin 12. haftasında (6. doz sonrası) klinik, labotatuvar ve görüntüleme ile Graves tanısı aldığı ve hastada TRAb'nin negatif olduğu saptandı. Bu da PD-1 inhibitörlerine bağlı Graves gelişen olgulardaki TRAb'nin negatif sonuçlandığı literatür bilgisi ile uyumluydu. İmmün kontrol noktası inhibitörüne bağlı Graves gelişme oranı %1.25, anti PD-1 inhibitörüne bağlı ise bu oran %2 olarak saptandı.

6. SONUÇ

İmmun kontrol noktası inhibitörleri, kanser tedavisinde yeni umut ışığı olmuştur. Standart kemoterapötik ilaçlara göre daha düşük sitotoksik yan etki profili ile bazı malignitelerde sağ kalımı anlamlı olarak uzatmışlardır. Yan etki profili daha az olsa da; tedavi esnasında gelişebilecek yan etkiler ve bunların ortaya çıkış zamanı tahmin edilememektedir. Endokrin sistem üzerinde gelişen yan etkiler, azımsanamayacak kadar sıktır. Hastalar kliniğe non spesifik semptomlarla prezente olduğundan; endokrinopatinin gözden kaçması olasıdır ve bu da morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Çalışmamızdaki tiroidit vakalarında olduğu gibi endokrinopati gelişen hastaların endokrinoloji ile ortak takip edilmemesi uygunsuz tedavilere yol açabilir.

Çalışmamızda, immun kontrol noktası inhibitörü tedavisine bağlı endokrinopati sıklığının yaklaşık % 22.5 olduğu saptandı. En sık karşılaşılan endokrinolojik bozukluğun hipotiroidi olduğu ve hastaların %11.25 inde geliştiği saptandı. Hipotiroidinin ortalama 10. haftada geliştiği ve ilk dozdan sonra da gelişebileceği göz önünde bulundurularak, immunoterapi alan hastalara başlangıçtan itibaren 4-6 haftada bir TSH, T4 düzeyi bakılmalıdır.

Çalışmamızda, hipofizit vakalarının CTLA-4 inhibitörüne bağlı olduğu, diyabet vakalarının PD-1 inhibitörlerine bağlı olduğu saptanmış olup; tedavi ajanı göz önünde bulundurularak sistemik sorgu ayrıntılı yapılmalıdır.

Sonuç olarak immun kontrol noktası inhibitörü tedavisi alan hastalarda; tedavi sürecinde gelişebilecek endokrin bozukluklar akılda tutulmalı, tedavi başlangıcından itibaren her 4-6 haftada bir TSH, T4 ve klinik şüphe halinde kan şekeri, kortizol, ACTH düzeyi bakılmalıdır. Semptom ve laboratuvar tetkikleri ile endokrinoloji uzmanı görüşü alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Coley, William B. "The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. 1." *The American Journal of the Medical Sciences (1827-1924)* 105.6 (1893): 487.
2. Fyfe, Gwendolyn, et al. "Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy." *Journal of clinical oncology* 13.3 (1995): 688-696.
3. Atkins, Michael B., et al. "High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993." *Journal of clinical oncology* 17.7 (1999): 2105-2105.
4. Francisco, Loise M., et al. "PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells." *Journal of Experimental Medicine* 206.13 (2009): 3015-3029.
5. Amarnath, Shoba, et al. "The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells." *Science translational medicine* 3.111 (2011): 111ra120-111ra120.
6. Hodi, F. Stephen, et al. "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma." *New England Journal of Medicine* 363.8 (2010): 711-723.
7. Delyon, J., et al. "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." *Annals of Oncology* 24.6 (2013): 1697-1703.
8. Chen, Robert, et al. "Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087." *Blood* 134.14 (2019): 1144-1153.
9. Armand, Philippe, et al. "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." *Journal of Clinical Oncology* 36.14 (2018): 1428.
10. Jotte, Robert M., et al. "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* 36.18_suppl (2018): LBA9000.
11. Topalian, Suzanne L., et al. "Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer." *New England Journal of Medicine* 366.26 (2012): 2443-2454.

12. Topalian, Suzanne L., et al. "Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non–Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab." *JAMA oncology* 5.10 (2019): 1411-1420.
13. Albiges, Laurence, et al. "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." *European urology* 76.2 (2019): 151-156.
14. Tannir, Nizar M., et al. "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)." (2019): 547-547.
15. Schachter, Jacob, et al. "Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006)." *The Lancet* 390.10105 (2017): 1853-1862.
16. Weber, Jeffrey S., et al. "Toxicities of immunotherapy for the practitioner." *Journal of Clinical Oncology* 33.18 (2015): 2092.
17. Weber, Jeffrey S., Katharina C. Kähler, and Axel Hauschild. "Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab." *Journal of Clinical Oncology* 30.21 (2012): 2691-2697.
18. Naidoo, Jarushka, et al. "Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies." *Annals of Oncology* 26.12 (2015): 2375-2391.
19. Barroso-Sousa, Romualdo, et al. "Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis." *JAMA oncology* 4.2 (2018): 173-182.
20. Ryder, Mabel, et al. "Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution." *Endocrine-related cancer* 21.2 (2014): 371-381.
21. Corsello, Salvatore Maria, et al. "Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98.4 (2013): 1361-1375.
22. ASLAN, GÖNÜL. "Tümör İmmünolojisi Tumour Immunology." *Turk J Immunol* 15 (2010): 1.
23. Trapani, Joseph A., and Mark J. Smyth. "Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway." *Nature Reviews Immunology* 2.10 (2002): 735-747.
24. Dey, Adwitia, Joselyn Allen, and Pamela A. Hankey-Giblin. "Ontogeny and polarization of macrophages in inflammation: blood monocytes versus tissue macrophages." *Frontiers in immunology* 5 (2015): 683.

25. Jiménez-Baranda, Sonia, Inês Pires Silva, and Nina Bhardwaj. "Plasmacytoid dendritic cells lead the charge against tumors." *The Journal of clinical investigation* 122.2 (2012): 481-484.
26. Palucka, Karolina, and Jacques Banchereau. "Cancer immunotherapy via dendritic cells." *Nature Reviews Cancer* 12.4 (2012): 265-277.
27. Anguille, Sébastien, et al. "Clinical use of dendritic cells for cancer therapy." *The lancet oncology* 15.7 (2014): e257-e267.
28. Hennecke, Jens, and Don C. Wiley. "T cell receptor–MHC interactions up close." *Cell* 104.1 (2001): 1-4.
29. Schwartz, Ronald H. "A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy." *Science* 248.4961 (1990): 1349-1356.
30. Chen, Lieping. "Co-inhibitory molecules of the B7–CD28 family in the control of T-cell immunity." *Nature Reviews Immunology* 4.5 (2004): 336-347.
31. Wherry, E. John. "T cell exhaustion." *Nature immunology* 12.6 (2011): 492-499.
32. Burnet, Macfarlane. *Immunological surveillance*. Elsevier, 2014.
33. Dunn, Gavin P., Lloyd J. Old, and Robert D. Schreiber. "The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting." *Immunity* 21.2 (2004): 137-148.
34. Dunn, Gavin P., et al. "Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape." *Nature immunology* 3.11 (2002): 991-998.
35. Shankaran, Vijay, et al. "IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity." *Nature* 410.6832 (2001): 1107-1111.
36. Kim, Ryungsa, Manabu Emi, and Kazuaki Tanabe. "Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape." *Immunology* 121.1 (2007): 1-14.
37. Qin, Zhihai, et al. "A critical requirement of interferon γ -mediated angiostasis for tumor rejection by CD8 $^{+}$ T cells." *Cancer research* 63.14 (2003): 4095-4100.
38. Takeda, Kazuyoshi, et al. "Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells." *Nature medicine* 7.1 (2001): 94-100.
39. Smyth, Mark J., Dale I. Godfrey, and Joseph A. Trapani. "A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy." *Nature immunology* 2.4 (2001): 293-299.
40. Smyth, Mark J., et al. "Perforin-mediated cytotoxicity is critical for surveillance of spontaneous lymphoma." *The Journal of experimental medicine* 192.5 (2000): 755-760.

41. Street, Shayna EA, Erika Cretney, and Mark J. Smyth. "Perforin and interferon- γ activities independently control tumor initiation, growth, and metastasis." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 97.1 (2001): 192-197.
42. Wall, Lucy, et al. "IFN- γ induces apoptosis in ovarian cancer cells in vivo and in vitro." *Clinical Cancer Research* 9.7 (2003): 2487-2496.
43. Ikeda, Hiroaki, Lloyd J. Old, and Robert D. Schreiber. "The roles of IFN γ in protection against tumor development and cancer immunoediting." *Cytokine & growth factor reviews* 13.2 (2002): 95-109.
44. Dunn, Gavin P., Lloyd J. Old, and Robert D. Schreiber. "The three Es of cancer immunoediting." *Annu. Rev. Immunol.* 22 (2004): 329-360.
45. Vinay, Dass S., et al. "Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies." *Seminars in cancer biology. Vol. 35. Academic Press, 2015.*
46. Johnsen, A. K., et al. "Deficiency of transporter for antigen presentation (TAP) in tumor cells allows evasion of immune surveillance and increases tumorigenesis." *The Journal of Immunology* 163.8 (1999): 4224-4231.
47. Catalán, Elena, et al. "MHC-I modulation due to changes in tumor cell metabolism regulates tumor sensitivity to CTL and NK cells." *Oncoimmunology* 4.1 (2015): e985924.
48. Rooney, Michael S., et al. "Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity." *Cell* 160.1-2 (2015): 48-61.
49. Schreiber, Robert D., Lloyd J. Old, and Mark J. Smyth. "Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion." *Science* 331.6024 (2011): 1565-1570.
50. Tumeh, Paul C., et al. "PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance." *Nature* 515.7528 (2014): 568-571.
51. Redelman-Sidi, Gil, Michael S. Glickman, and Bernard H. Bochner. "The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective." *Nature Reviews Urology* 11.3 (2014): 153.
52. Boyman, Onur, and Jonathan Sprent. "The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system." *Nature Reviews Immunology* 12.3 (2012): 180-190.
53. Hoos, Axel, et al. "A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics." *Journal of immunotherapy* 30.1 (2007): 1-15.
54. Chiou, Victoria L., and Mauricio Burotto. "Pseudoprogession and immune-related response in solid tumors." *Journal of Clinical Oncology* 33.31 (2015): 3541.

55. Spranger, Stefani, et al. "Up-regulation of PD-L1, IDO, and Tregs in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8⁺ T cells." *Science translational medicine* 5.200 (2013): 200ra116-200ra116.
56. Kinter, Audrey L., et al. "The common γ -chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands." *The Journal of Immunology* 181.10 (2008): 6738-6746.
57. Simpson, Tyler R., Sergio A. Quezada, and James P. Allison. "Regulation of CD4 T cell activation and effector function by inducible costimulator (ICOS)." *Current opinion in immunology* 22.3 (2010): 326-332.
58. TUNALI, Gürcan, and Güneş ESENDAĞLI. "Kanser İmmünoterapisinde Sitokinler." *Türkiye Klinikleri Immunology Allergy-Special Topics* 11.3 (2018): 37-44.
59. Dranoff, Glenn. "Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy." *Nature Reviews Cancer* 4.1 (2004): 11-22.
60. Smyth, Mark J., et al. "Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells." *The Journal of experimental medicine* 191.4 (2000): 661-668.
61. Carson, William E. "Interferon-alpha-induced activation of signal transducer and activator of transcription proteins in malignant melanoma." *Clinical cancer research* 4.9 (1998): 2219-2228.
62. Lesinski, Gregory B., et al. "The antitumor effects of IFN- α are abrogated in a STAT1-deficient mouse." *The Journal of clinical investigation* 112.2 (2003): 170-180.
63. Weber, Jeffrey, et al. "Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma." *New England Journal of Medicine* 377.19 (2017): 1824-1835.
64. Eggermont, Alexander MM, et al. "Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy." *New England Journal of Medicine* 375.19 (2016): 1845-1855.
65. Krieg, Carsten, et al. "Improved IL-2 immunotherapy by selective stimulation of IL-2 receptors on lymphocytes and endothelial cells." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107.26 (2010): 11906-11911.
66. Laurence, Arian, et al. "Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation." *Immunity* 26.3 (2007): 371-381.
67. Kryczek, Ilona, et al. "Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in the tumor microenvironment." *The Journal of Immunology* 178.11 (2007): 6730-6733.

68. Rosenberg, Steven A., et al. "Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2." *Jama* 271.12 (1994): 907-913.
69. Liao, Wei, Jian-Xin Lin, and Warren J. Leonard. "Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy." *Immunity* 38.1 (2013): 13-25.
70. Atkins, Michael B., et al. "High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: Long-term survival update." *The cancer journal from Scientific American* 6 (2000): S11-4.
71. Fisher, Richard I., Steven A. Rosenberg, and Gwendolyn Fyfe. "Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma." *The cancer journal from Scientific American* 6 (2000): S55-7.
72. Köhler, Georges, and Cesar Milstein. "Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity." *nature* 256.5517 (1975): 495-497.
73. Weiner, Louis M., Madhav V. Dhodapkar, and Soldano Ferrone. "Monoclonal antibodies for cancer immunotherapy." *The Lancet* 373.9668 (2009): 1033-1040.
74. Kantarjian, Hagop, et al. "Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia." *New England Journal of Medicine* 376.9 (2017): 836-847.
75. Kantoff, Philip W., et al. "Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer." *New England Journal of Medicine* 363.5 (2010): 411-422.
76. Davila, Marco L., et al. "Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia." *Science translational medicine* 6.224 (2014): 224ra25-224ra25.
77. Brentjens, Renier J., et al. "CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia." *Science translational medicine* 5.177 (2013): 177ra38-177ra38.
78. Grupp, Stephan A., et al. "Chimeric antigen receptor–modified T cells for acute lymphoid leukemia." *New England Journal of Medicine* 368.16 (2013): 1509-1518.
79. Davila, Marco L., et al. "Chimeric antigen receptors for the adoptive T cell therapy of hematologic malignancies." *International journal of hematology* 99.4 (2014): 361-371.
80. Porter, David L., et al. "Chimeric antigen receptor T cells directed against CD19 induce durable responses and transient cytokine release syndrome in relapsed, refractory CLL and ALL." (2012): 717-717.

81. de Gruijl, Tanja D., Axel B. Janssen, and Victor W. van Beusechem. "Arming oncolytic viruses to leverage antitumor immunity." *Expert opinion on biological therapy* 15.7 (2015): 959-971.
82. Chiocca, E. Antonio, and Samuel D. Rabkin. "Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy." *Cancer immunology research* 2.4 (2014): 295-300.
83. Gujar, Shashi A., and Patrick WK Lee. "Oncolytic virus-mediated reversal of impaired tumor antigen presentation." *Frontiers in oncology* 4 (2014): 77.
84. Andtbacka, R. H., et al. "Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma." *J clin Oncol* 33.25 (2015): 2780-2788.
85. Fountzilas, Christos, Sukeshi Patel, and Devalingam Mahalingam. "Oncolytic virotherapy, updates and future directions." *Oncotarget* 8.60 (2017): 102617.
86. Tivol, Elizabeth A., et al. "Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4." *Immunity* 3.5 (1995): 541-547.
87. Chambers, Cynthia A., Timothy J. Sullivan, and James P. Allison. "Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells." *Immunity* 7.6 (1997): 885-895.
88. Walker, Lucy SK, and David M. Sansom. "The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses." *Nature reviews Immunology* 11.12 (2011): 852-863.
89. Chambers, Cynthia A., Timothy J. Sullivan, and James P. Allison. "Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells." *Immunity* 7.6 (1997): 885-895.
90. Schadendorf, Dirk, et al. "Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma." *Journal of clinical oncology* 33.17 (2015): 1889.
91. Ribas, Antoni, et al. "Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma." *Journal of clinical oncology* 31.5 (2013): 616.
92. Francisco, Loise M., et al. "PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells." *Journal of Experimental Medicine* 206.13 (2009): 3015-3029.
93. Amarnath, Shoba, et al. "The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells." *Science translational medicine* 3.111 (2011): 111ra120-111ra120.
94. Patel, Sandip Pravin, and Razelle Kurzrock. "PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy." *Molecular cancer therapeutics* 14.4 (2015): 847-856.

95. Naidoo, Jarushka, et al. "Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies." *Annals of Oncology* 26.12 (2015): 2375-2391.
96. Champiat, S., et al. "Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper." *Annals of Oncology* 27.4 (2016): 559-574.
97. Wang, Daniel Y., et al. "Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis." *JAMA oncology* 4.12 (2018): 1721-1728.
98. Brahmer, Julie R., et al. "Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 36.17 (2018): 1714.
99. Joshi, M. N., et al. "Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review." *Clinical endocrinology* 85.3 (2016): 331-339.
100. Iwama, Shintaro, et al. "Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody." *Science translational medicine* 6.230 (2014): 230ra45-230ra45.
101. Wang, Changyu, et al. "In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates." *Cancer immunology research* 2.9 (2014): 846-856.
102. Ansari, Mohammed Javeed I., et al. "The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice." *The Journal of experimental medicine* 198.1 (2003): 63-69.
103. Guleria, Indira, et al. "Mechanisms of PDL1-mediated regulation of autoimmune diabetes." *Clinical immunology* 125.1 (2007): 16-25.
104. Morganstein, D. L., et al. "Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma." *Clinical endocrinology* 86.4 (2017): 614-620.
105. Iyer, Priyanka C., et al. "Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors." *Thyroid* 28.10 (2018): 1243-1251.
106. Mazarico, I., et al. "Low frequency of positive antithyroid antibodies is observed in patients with thyroid dysfunction related to immune check point inhibitors." *Journal of endocrinological investigation* 42.12 (2019): 1443-1450.
107. Brancatella, Alessandro, et al. "Graves' Disease Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report and Review of the Literature." *European thyroid journal* 8.4 (2019): 192-195.

108. Gauci, Marie-Léa, et al. "Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor—retrospective analysis and pathogenesis: a case report and literature review." *Cancer Immunology, Immunotherapy* 66.11 (2017): 1399-1410.
109. Okamoto, Masahide, et al. "Fulminant type 1 diabetes mellitus with anti-programmed cell death-1 therapy." *Journal of diabetes investigation* 7.6 (2016): 915-918.
110. Robert, Caroline, et al. "Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma." *New England Journal of Medicine* 372.26 (2015): 2521-2532.
111. Hughes, Jing, et al. "Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy." *Diabetes care* 38.4 (2015): e55-e57.
112. Yang, James C., et al. "Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis." *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md.: 1997)* 30.8 (2007): 825.
113. Faje, Alexander T., et al. "Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99.11 (2014): 4078-4085.
114. Chang, Lee-Shing, et al. "Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints." *Endocrine reviews* 40.1 (2019): 17-65.
115. Delivanis, Danae A., et al. "Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 102.8 (2017): 2770-2780.
116. Stasiak, Magdalena, et al. "The risk of recurrence of subacute thyroiditis is HLA-dependent." *International journal of molecular sciences* 20.5 (2019): 1089.