

Kanserde İmmünoterapi Yan Etkileri ve Yönetimi

Züleyha Çalığıuşu 

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi Adana Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji, Adana, Türkiye

Züleyha Çalığıuşu, Doç. Dr.

ÖZET

İmmün kontrol noktası inhibitörleri olarak bilinen monoklonal antikorların onkoloji alanındaki etkinlikleri her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır. Bu ilaçlar immün sistem üzerindeki inhibitör mekanizmaların engellenmesi yoluyla etkinlik göstermektedirler ve yan etkileri de aşırı immün yanıt sonucu ortaya çıkan otoimmün olaylar olarak tanımlanabilir. İmmün aracılı yan etkiler çok sık olmamakla beraber ilacın kesilmesi ve steroid kullanımı ile genellikle gerilemektedir. Dirençli vakalarda immünsüpresif tedaviler kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ile olan deneyimlerin artması daha etkili tedavi algoritmaları geliştirilebilmesine ve yan etki profilinin daha iyi anlaşılabilmesine olanak sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: Kanser, immünoterapi, yan etki

SIDE EFFECTS AND MANAGEMENT OF IMMUNOTHERAPY IN CANCER.

ABSTRACT

In oncology, the activity of monoclonal antibodies which known as immune checkpoint inhibitors is better understood every day. These drugs are efficacious by inhibiting the inhibitory mechanisms in the immune system and their side effects can be defined as autoimmune events that caused by excessive immune response. Immune-related side effects are not very common and can usually be treated with steroids and dose modifications. Immunosuppressive treatments are used in resistant cases. Increasing the experience with these drugs will enable more effective treatment algorithms to be developed and a better understanding of the side effect profile.

Keywords: Cancer, immunotherapy, side effect

İletişim:

Doç. Dr. Züleyha Çalığıuşu
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Adana Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Adana, Türkiye
Tel: +90 533 249 97 11
E-Posta: zuleyha2004@hotmail.com

Gönderilme Tarihi : 11 Eylül 2017
Revizyon Tarihi : 11 Eylül 2017
Kabul Tarihi : 04 Ekim 2017

İmmün Kontrol noktası inhibitörleri olarak bilinen ilaçların onkoloji alanındaki etkinlikleri giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Günümüzde bu ilaçlar metastatik melanom- başta olmak üzere bazı malignitelerde belirgin klinik faydaları ile kullanılmakta ve sağkalım üzerine olumlu sonuçlar sağlamaktadırlar. Kontrol noktası inhibisyonunda birincil hedefler arasında Programlanmış hücre ölüm-1 (PD-1), PD-1 ligandı (PD-L1) reseptörleri ve Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen 4 (CTLA-4) yer almaktadır. PD-1'e ve PD-L1'e karşı antikorlar geliştirilmekte olup birçok malignitede büyük umutlar vaatmektedir. PD-1'i hedefleyen Nivolumab ve Pembrolizumab ve PD-L1'i hedef alan atezolizumab, avelumab ve durvalumab çeşitli endikasyonlardaki kullanım onayı almışlardır. Başlıca kullandıkları tümörler arasında Malign Melanom, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK), Baş-Boyun Kanseri (BBK), Renal Ürotelyal Karsinoma, Hodgkin Lenfoma, Merkel hücre karsinoma gibi solid tümörler yer almaktadır. Bir anti-CTLA-4

antikoru olan Ipilimumab, genel sağkalımda belirgin artış sağladığı metastatikmalignt melanom hastalarında kullanım için onaylı ve immün kontrol noktası inhibitörleri arasında ilk kullanıma giren ilaçtır. Bir başka anti-CTLA-4 antikoru olan Tremelimumab da geliştirilmektedir (1-2).

Önemli klinik yararlarına rağmen, kontrol noktası inhibisyonu yapan ilaçlarınimmünite ilişkili yan etkilerimevcuttur. İmmünite ilişkili yan etkiler; dermatolojik, gastrointestinal, hepatik, endokrin ve diğer daha az yaygın inflamatuvar olayları içerir.

Yan etki yönetimine genel yaklaşım

Kontrol noktası inhibitörlerinin neden olduğu immünite ilişkili yan etkilerin (İİYE) yönetimiyle ilgili genel kurallar ipilimumab için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) Risk Değerlendirme ve Yönetim Stratejileri'nedahil edilmiştir. Anti-programlanmış hücre ölüm-1 (PD-1) monoklonal antikorların yan etkileri ipilimumab'a kıyasla daha az şiddetli gibi görünse de, benzer bir yaklaşım ile yan etkileri yönetilmektedir. Genel olarak, orta veya şiddetli İİYE'lerin tedavisi, kontrol noktası inhibitörünün kesilmesini ve kortikosteroidler ile immünosüpresyon sağlanmasını gerektirir.

Tedavi, gözlemlenen toksisitenin ciddiyetine dayanır. Grade 2 (orta) immün aracılı toksisiteli hastalar için kontrol noktası inhibitörü ile tedavi durdurulmalı ve semptomlar veya toksisite derecesi 1 veya daha düşük olana kadar sürdürülmelidir. Belirtiler bir hafta içinde çözülmezse kortikosteroidler (prednizon 0,5 mg/kg/gün veya eşdeğeri) başlatılmalıdır. Grade 3 veya 4 (ağır veya hayatı tehdit eden) immün aracılı toksisite yaşayan hastalar için kontrol noktası inhibitörü ile tedavi kesilmelidir. Yüksek dozda kortikosteroidler (prednizon 1-2 mg/kg/gün veya eşdeğeri) verilmelidir. Semptomlar derece 1 veya daha az olduğunda, steroidler en az bir ayda kademeli olarak azaltılabilir.

Kortikosteroidlerden fayda sağlayacak hastalar genelde günler içinde fayda görürler. Semptomlar, özellikle de yaklaşık üç gün sonra intravenözsteroidler ile açıkça düzelmezse, uygun olan yaklaşım yüksek doz IV kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı yerine infliximab'ı (5 mg/kg) uygulamaktır. İlk infliximab dozu sonrasında semptomlar devam ederse, ikinci doz infliximab (5 mg/kg), ilk dozdan iki hafta sonra tekrarlanabilir.

İİYE'leri idare etmek için immünosüpresif tedaviye duyulan gereksinim, anti-PD-1 antikorları veya ipilimumab ile kontrol noktası inhibisyonuna verilen yanıt etkilemediği dört klinik çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda

tedavi edilen ileri evre melanomlu 576 hastanın analizinde, %24'ü, tedaviye bağlı yan etkilerin tedavisi için immünosüpresif tedavi aldı ve immünosüpresif tedavi alanlar ile almayan hastalar arasında (29.8'e karşı %31.8) objektif yanıt oranında anlamlı fark saptanmadı (3).

Uzun süreli immünosüpresyon olağandışı veya fırsatçı enfeksiyonların gelişimi için risk teşkil eder. Bu enfeksiyonlar ağırlıklı olarak kortikosteroidler veya infliximab ile birlikte görülür. Ciddi enfeksiyon insidansı, ipilimumab ile ipilimumab/nivolumab kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, tek ilaç ile tedavi edilenlerde daha düşüktür.

Sistemik yan etkiler

1- Yorgunluk: Yorgunluk, anti-PD1 ve anti-PD-L1 ajanlar (1) için sıklığı %16 ila 24 olan ve en sık görülen yan etkiler arasındadır ve ipilimumab ile tedavi edilenlerde yaklaşık yüzde 40'dır (4). Bununla birlikte yorgunluk genellikle hafif seyreder ve bu ilaçların bir yan etkisi olarak ağır yorgunluk nadirdir. Yorgunluk geliştiğinde, primer adrenal yetmezlik, tiroid, hipofiz ve diğer endokrin bozuklukların dışlanması önemlidir. Ateş, titreme ve infüzyon reaksiyonları da tarif edilmiştir, ancak bunlar da nadirdir.

2- İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar: Hafif infüzyonla ilgili yan etkiler, anti-PD-1 veya anti-PD-L1 ajanlar ile tedavi edilen hastaların yüzde 25'inde bildirilmiştir.Şiddetli veya hayatı tehdit eden infüzyonla ilişkili reaksiyonların görülme sıklığı %2'den azdır. Avelumab ile tedavi edilen hastalar için ilk dört periyot sırasında ve daha sonra ihtiyaç duyulduğunda (5), asetaminofen ve bir antihistaminik ajan ile premedikasyonendikedir.

3- Dermatolojik ve mukozal yan etkiler: Dermatolojik toksisite, kontrol noktası inhibitörleri ile ilişkili en yaygın immünite ilişkili yan etkidir. İpilimumab ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %50'sinde kızarıklık ve/veya kaşıntı görülmekte ve nivolumab veya pembrolizumab ile tedavi edilenlerin yaklaşık %30-40'ında dermatolojik komplikasyonlar görülmektedir (1). Olguların yaklaşık %1-2'sinde alopesi bildirilmiştir (6). Çoğu hasta için, dermatolojik toksisite, tedavi başlangıcından ortalama 3-6 hafta sonra başlar ve zamanlama olarak diğer yan etkilere göre daha erken görülmektedir (7). Tipik fizik muayene bulguları, gövdede veya ekstremitelerde retiküler, makülopapüler, hafifçe eritemli döküntülerden oluşur (8). Vitiligo da yaygın olarak görülür.

Oral mukozit ve/veya ağız kuruluğu şikayetleri, PD-1 reseptör kontrol noktası inhibitörleri ile CTLA-4 blokajına

göre daha sık görülmektedir. Oral kandidiyaz, ayırıcı tanıda, özellikle de bir hasta diğer yan etkilerin tedavisi için oral kortikosteroid kullanıyorsa, önemli bir husustur.

Çoğu lezyon topikal kortikosteroid kremlerle tedavi edilebilir. Kaşıntı belirgin bir semptom ise, oral antiprütikler (örn., Hidroksijin, difenhidramin) yardımcı olabilir. Şiddetli döküntüler (grade 3/4) oral kortikosteroidlerle tedavi edilmeli.

Nadiren Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz gibi ağır döküntüler bildirilmiştir. Bu tür reaksiyonlar için hospitalizasyon, intravenöz steroidler, dermatolojik değerlendirme, sıvı ve elektrolit durumundaki anormallikleri tedavi etmek gerekir.

4- Diyare ve Kolit: İshal, kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda sık görülen bir klinik semptomdur. Diyare/kolit, tedaviye başladıktan yaklaşık altı hafta sonra rastlanır (9). Diyare ortaya çıkışı, PD-1 reseptörünün inhibisyonuna kıyasla, CTLA-4 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda çok daha yüksektir. Belirtiler üç günden fazla sürer veya artarsa ve bulaşıcı nedenler tespit edilmezse, oral veya intravenöz kortikosteroidlerin derhal değerlendirilmesi ve kullanılması gereklidir. Hafif (grade 1) semptomlar (başlangıçta günde dörtten az dışkılama) semptomatik olarak idare edilebilir. Grade 2 (temelde günde dört ila altı dışkılama) veya daha fazla semptomlar ortaya çıkması halinde veya tanının net olmadığı durumlarda kolonoskopi yararlı olabilir. Kolit görülürse tedaviye başlanmalıdır. Ağır veya hayatı tehdit eden enterokolit (grade 3-4, başlangıçta veya diğer komplikasyonlarda günde yedi veya daha fazla dışkılama) olan hastalar için, ipilimumab tedavisinin daimi olarak durdurulması gerekir. Yüksek dozlarda kortikosteroid verilmelidir. Yaklaşık üç gün sonra intravenöz kortikosteroidlerle iyileşme sağlanmazsa iki haftada bir 5 mg/kg dozunda infliksimab önerilir. İnfliksimaba dirençli vakalarda, mikofenolata ihtiyaç duyulabilir. Çok nadiren kolit, bağırsak perforasyonuna neden olabilir ve kolostomi gerekebilir.

5- Hepatotoksisite: Aspartataminotransferaz (AST) ve alaninaminotransferaz (ALT) serum seviyelerinde yükselme hem CTLA-4 hem de PD-1 inhibitörleri ile görülebilir. Çoğu hastada asemptomatik laboratuvar anormallikleri olarak görülür ancak bazen ateşleşik edebilir. Nadiren, hiperbilirubinemi de görülür ve genellikle uzun süren AST ve ALT artışıyla birlikte. Hepatotoksisite için; tedavinin başlangıcından 8-12 hafta sonraki dönem en yaygın başlangıç zamanı olarak bilinmekle birlikte, erken veya gecikmiş olaylar da görülebilir (7).

CTLA-4 inhibitörleri ile bildirilen AST ve ALT yükselme oranları, yapılan çalışmalarda farklılık göstermekle beraber yüzde 10'dan daha düşüktür (10-12). Öte yandan, hepatotoksisite, nivolumab/ipilimumab kombinasyonu ile daha sık olarak görülür (35). PD-1 inhibitörleri ile yapılan çalışmalarında hepatit oranı %5'in altında ve grade 3/4 toksisite ise daha nadirdir (13,14). Karaciğer fonksiyon testleri anormal olan hastaların radyografik tipik bulguları yoktur. Bununla birlikte, bilgisayarlı tomografi (BT) taraması hafif hepatomegali, periportal ödem veya periportal lenfadenopati gösterebilir. Hepatotoksisiteye sahip bazı hastaların biyopsilerinde, endotelial iltihap ile belirgin perivenular infiltrat bulunan ciddi panlobüler hepatit ortaya çıkmıştır.

Başka hiçbir etyoloji belirgin değilse kortikosteroidler ile tedavi başlanmalıdır. Hepatit uzun süre devam edebilir ve uzun süreli veya tekrarlanan kortikosteroid tedavisi (en az üç hafta tedavi önerilir) ve/veya ek immünsüpresyon sağlayan tedavi gerektirebilir.

Grade 2 hepatik toksisite varlığında (AST veya ALT normalin üst sınırının 2.5-5 katı arasındaveya toplam bilirubin seviyesinin 1.5-3 katı arasında olması) kontrol noktası inhibitörü ile tedavi durdurulmalıdır. Grade 3 veya daha fazla karaciğer toksisitesi (AST veya ALTULN'nin 5 katından fazla veya toplam bilirubinULN'nin 3 katından fazla artışı) varlığında da tedavi kesilmelidir.

Nadiren AST ve ALT'deki yükselmeler kortikosteroid tedavisine dirençlidir ve mikofenolatmofetil (her 12 saatte bir 500 mg), kortikosteroidlerle eşzamanlı olarak uygulanmak üzere ilave edilebilir. Infliksimab'ın hepatotoksisite riski nedeni ile kullanımı uygun değildir ve önerilmemektedir.

6- Pnömonitis: Çeşitli pulmoner inflamatuvar komplikasyonlar tanımlanmıştır. Pnömonit kontrol noktası inhibitörlerinin seyrek olarak, ancak ağır veya ölümcül seyredilen yan etkilerinden biridir (15,16). Tanının netleşmesi için enfeksiyonlar ve maligniteler de dahil olmak üzere alternatif teşhislerin dışlanması gerekir.

Optimal tedavi yaklaşımını tanımlayan hiçbir prospektif klinik çalışma yoktur. Bu serideki gözlemlere dayanarak, tedaviye yönelik ampirik yaklaşımlar belirlenmiştir. Asemptomatik grade 1 pnömonide, genellikle 2-4 hafta boyunca yakın takibe devam ederek ilaç kesilmelidir. Belirtiler ortaya çıkarsa veya radyografik progresyon gelişirse kortikosteroidlerin kullanılması gerekmektedir. Grade 2 veya daha yüksek pnömonili olan hastalar ilacı

bırakmalı ve yakın takip ile kortikosteroidler kullanılarak tedavi edilmelidir. Pnömonitin kötüleştiği hastalarda ek immünsupresyon kullanılabilir, ancak bu yaklaşımın faydası belirsizdir.

7- Endokrinopatiler: Kontrol noktası blokajının bir sonucu olarak hipofiz, tiroid veya adrenal bezlerin immün sistem tarafından etkilenmesi genellikle bulantı, baş ağrısı, yorgunluk ve görme değişiklikleri gibi spesifik olmayan semptomlarla kendini gösterir. Endokrinopatilerin görülme sıklığının, farklı klinik araştırmalarda farklı değerlendirme, teşhis ve izleme yöntemlerinin kullanılması nedeniyle tam olarak anlaşılması güç olmuştur. Klinik olarak anlamlı endokrinopati tipik olarak CTLA-4 blokajıyla tedavi edilen hastaların %10'dan azında ortaya çıktığı düşünülmektedir (17,18). PD-1 reseptör ajanları ile tedavi edilen hastalarda endokrinopati sıklığı henüz bilinmemekle birlikte, CTLA-4 blokajında görülenlerden farklı olabilir. En yaygın endokrinopatiler hipofiz ve hipotiroidizmdir.

a- Hipofizit: Hipofizit klinik olarak yorgunluk ve baş ağrısı belirtileri ile kendini gösterir. Tanı, hipofiz hormonlarının (adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), follükül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), büyüme hormonu (GH), prolaktin) düşük seviyelerinin tespit edilmesi ile konur. Hipofizit tanısı radyografik olarak, hipofiz bezinin şişmesi ile de desteklenmektedir (Şekil 1) (19,20). İleri evre melanom tanılı hastalarda yapılan veipilimumab'ın değerlendirildiği faz III çalışmada 9 hastada (yüzde 1.8) şiddetli veya hayatı tehdit eden hipopituitarizm geliştirdiği gösterildi (23). Pembrolizumab ile yapılan çalışmadan elde edilen veri tabanında 411 hastanın 2'sinde (%0.5) hipofiz saptanmıştır (21). Hipofizit tedavisinde steroidlerin kullanımına ek olarak hormon replasmanı gerekmektedir. Tedavi edilmediği takdirde fatal seyredebilmektedir.

b- Otoimmüntiroid hastalığı: Otoimmüntiroid hastalığı, tiroidite bağlı primer hipotiroidizm veya Graves hastalığına bağlı hipertiroidi ile ortaya çıkabilir (22). Hem CTLA-4 hem de PD-1 blokajı için elde edilen klinik deneyimde primer hipertiroidizm insidansı primer hipotiroidizmden düşük olmuştur. Çoğu zaman, tiroid bozuklukları yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomlarla kendini gösterir. Tipik olarak düşük serbest T4'lü ve yüksek TSH seviyeleri primer hipotiroidizmi gösterir ve düşük serbest T4'lü ve düşük TSH seviyeleri ise hipofiziti gösterir.

Primer hipotiroidinin yönetimi tipik olarak tiroid hormonu (levotiroksin) replasmanı ile yapılmaktadır. Akut tiroidit

vakalarında kısa süreli yüksek doz steroid (1 mg/kg prednizon veya eşdeğeri) yararlı olabilir, ancak bunun uzun süreli tiroid işlev bozukluğunu önlediğini gösteren çok az kanıt vardır.

c- Adrenal yetmezlik: Adrenal yetmezlik en kritik endokrinopatilerden birisi olup dehidrasyon, hipotansiyon ve elektrolit dengesizliklerine (hiperkalemi, hiponatremi) neden olabilir ve acil bir durumdur. Bir adrenal krizden şüphelendiğinde, intravenöz kortikosteroidler başlanmalıdır. Agresif hidrasyon ve sepsis değerlendirmesi de kritik öneme sahiptir.

d- Tip 1 Diyabetes Mellitus: İmmün kontrol noktası inhibitörleri nadiren tip 1 diyabetes mellitusun akut başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir (23,24). Genellikle hastaları haftalık olarak, tedavinin ilk 12 haftası için glikoz içeren kapsamlı bir metabolik profil ile izlemek gerekmektedir.

Daha az görülen immünite ilişkili yan etkiler

Böbrek ilişkili toksisite: Akut böbrek hasarı, kontrol noktası inhibitörlerinin nadir bir komplikasyonudur. Tedavinin kesilmesi ve kortikosteroidlerle tedavi ciddi böbrek hasarı olan hastalar için endikedir. Altta yatan en sık bildirilen patoloji akut tubulointerstisyel nefrit olup immün kompleks glomerülonefriti ve trombotik mikroangiopati de gözlemlenmiştir (25,26).

Pankreas ilişkili toksisite: Asemptomatik hastalarda serum amilaz ve lipazı izlemek, klinik olarak pankreatitten şüphelenilmezse önerilmez. Kortikosteroid tedavisi, pankreas iltihabının diğer belirtileri veya semptomları olmadığı sürece serum amilaz ve lipazda mütevazı asemptomatik yükselmeler olan hastalarda endike değildir. CTLA-4 ve PD-1 blokajı yapılan birçok hastada serum amilaz ve lipaz düzeylerinde yükselme bildirilmiştir (yaklaşık %10-15 oranında grade 3/4), ancak bu laboratuvar bulguları akut pankreatit kriterlerini karşılamamaktadır ve bu hastaların çoğu asemptomatiktir. Artmış amilaz/lipazın, pankreatit ilişkili semptomların yokluğunda klinik önemi bilinmemektedir (27,28).

Nörolojiktoksisite: Çok çeşitli nörolojik sendromlar, anti-CTLA-4 ve anti-PD-1 ajanlar ile ilişkilendirilmiştir. Olgu serileri, nörotoksisitenin hastaların yaklaşık yüzde 1 ila 3'ünde ortaya çıktığını ileri sürmektedir (29). Guillain-Barre sendromu (GBS) vakaları özellikle dikkat çekicidir ve ipilimumab'ın ameliyat sonrası bir adjuvan çalışmasında tedavi ile ilişkili gelişen GBS ölümü sonuçlanmıştır (30). Diğer bildirilen nörolojik komplikasyonlar arasında

miyastenigravis (1), posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), aseptik menenjit, enterik nöropati, transversmyelit ve otoimmünensefalit bulunmaktadır.

Bu yan etkiler kortikosteroidlerle tedavi edilmelidir. Plazmaferez ve intravenöz immüoglobülin gibi ilave tedaviler gerekebilir.

Kardiyotoksosite: Başlangıç zamanı değişkendir, ancak nivolumab/ipilimumab kombinasyonu ile tek bir tedaviden sonra ölümcül miyokardit bildirilmiştir (31). Farmakovijilans çalışmalarında miyokardit insidansı, nivolumab/ipilimumab kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda, tek başına nivolumab ile karşılaştırıldığında daha yüksekti (0,26 karşı %0,06).

Kalp komplikasyonlarını tedavi etmek için yüksek doz steroidler kullanılır, ancak bazı durumlarda agresif terapiye rağmen semptomlar ilerleyebilir. Artmış troponin seviyeleri veya iletim anormallikleri olan hastalar için derhal bir koroner bakım birimine veya mümkünse kalp nakli birimine geçilmesi düşünülmelidir.

Hematolojik toksosite: Kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda kırmızı hücre aplazisi, nötropeni, trombositopeni, edinilmiş hemofili A ve kriyoglobulinemi tanımlanmıştır (32,33). Diğer immünite ilişkili yan etkilerde olduğu gibi, standart yaklaşım steroid tedavisi olup dirençli durumlarda immünosüpresif tedavilere geçilmelidir.

Kaynaklar

1. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26:2375-91. (CrossRef)
2. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27:559-74. (CrossRef)
3. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2016;35:785-92. (CrossRef)
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-23. (CrossRef)
5. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761049s000lbl.pdf (Accessed on March 26, 2019).
6. Zarbo A, Belum VR, Sibaud V, et al. Immune-related alopecia (areata and universalis) in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Br J Dermatol* 2017;176:1649-52. (CrossRef)
7. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; 30:2691-7. (CrossRef)

Göz ilişkili toksosite: Ipilimumab ile CTLA-4 blokajı, episklerit, konjonktivit, üveit veya orbital enflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. İnsidans yüzde 1'in altındadır ve belirtiler arasında fotofobi, ağrı, gözlerin kuruluğu ve bulanık görme sayılabilir. Topikal kortikosteroidler yararlı olabilir. Oral kortikosteroidler şiddetli (grade 3/4) veya refrakter olgularda kullanılabilir. Pembrolizumab veya nivolumab tedavisinden sonra üveit, tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde görülen nadir ancak klinik olarak önemli bir olaydır.

Romatizmal ve kas iskelet sistemi ilişkili yan etkiler: Kontrol noktası inhibisyonu ile romatolojik toksisite çok geniş bir yelpazede görülmüştür. Bunlara iltihaplı artrit, tükürük bezi disfonksiyonu (sicca sendromu) ve inflamatuar miyozit de dahildir (34,35). Bu yan etkilerin görülme sıklığı belirlenmemiştir.

Sonuç

İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile yapılmakta olan çok sayıdaki çalışmalar ve sonuçları; ilerleyen yıllarda günlük pratiğimizde bu ilaçların önemli yer sahibi olacağını işaret etmektedir. Bu ilaçların yan etki gelişim mekanizmaları ve gelişen yan etkilerin yönetimi de elde olunan deneyimler neticesinde daha iyi anlaşılacaktır. Özellikle adjuvan tedavi alan hasta grupları için bu durum daha da önem arz etmektedir. Fatal seyredebilen yan etkileri de olan bu ilaçların kullanımı arttıkça daha sağlıklı tedavi algoritmaları geliştirilebilecek ve daha etkin kullanımları mümkün olacaktır.

8. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:161-9. (CrossRef)
9. Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013; 119:1675-82. (CrossRef)
10. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010;11:155-64. (CrossRef)
11. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:616-22.
12. Bernardo SG, Moskalenko M, Pan M, et al. Elevated rates of transaminitis during ipilimumab therapy for metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2013; 23:47-54. (CrossRef)
13. http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf (Accessed on March 26, 2019).
14. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369:134-44. (CrossRef)

15. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2:1607-16. ([CrossRef](#))
16. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Sholl LM, Maattala JA, Taibi M, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res* 2016;22:6051-60. ([CrossRef](#))
17. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1361-75. ([CrossRef](#))
18. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21:371-81. ([CrossRef](#))
19. Blansfield JA1, Beck KE, Tran K, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockage can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunother* 2005; 28:593-8.
20. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Flaseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary* 2010; 13:29-38. ([CrossRef](#))
21. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf (Accessed on March 26, 2019).
22. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29:e237-40. ([CrossRef](#))
23. Okamoto M, Okamoto M, Gotoh K, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus with anti-programmed cell death-1 therapy. *J Diabetes Investig* 2016; 7:915-18. ([CrossRef](#))
24. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016; 90:638-47. ([CrossRef](#))
25. Izzedine H, Mateus C, Boutros C, Robert C, Rouvier P, Amoura Z, Mathian A. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:936-42. ([CrossRef](#))
26. Gullo L. Day-to-day variations of serum pancreatic enzymes in benign pancreatic hyperenzymemia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:70-4. ([CrossRef](#))
27. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62:102-11. ([CrossRef](#))
28. DiGiacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58:1297-306. ([CrossRef](#))
29. Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barré syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol* 2011; 22:991-3. ([CrossRef](#))
30. Maur M, Tomasello C, Frassoldati A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome during ipilimumab therapy for malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:e76-8. ([CrossRef](#))
31. Gordon IO, Wade T, Chin K, et al. Immune-mediated red cell aplasia after anti-CTLA-4 immunotherapy for metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58:1351-3. ([CrossRef](#))
32. Akhtari M, Waller EK, Jaye DL, et al. Neutropenia in a patient treated with ipilimumab (anti-CTLA-4 antibody). *J Immunother* 2009;32:322-4. ([CrossRef](#))
33. Delyon J, Mateus C, Lambert T. Hemophilia A induced by ipilimumab. *N Engl J Med* 2011; 365:1747-8. ([CrossRef](#))
34. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;69:1751-63. ([CrossRef](#))
35. Cappelli LC, Naidoo J, Bingham CO 3rd, Shah AA. Inflammatory arthritis due to immune checkpoint inhibitors: challenges in diagnosis and treatment. *Immunotherapy* 2017; 9:5-8. ([CrossRef](#))