

Bölüm 44

İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİ TEDAVİSİNE BAĞLI HEPATOTOKSİSİTE VE YÖNETİMİ

Onur AYDINLI¹

GİRİŞ

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (İKNİ), T lenfositlerin antitümör aktivitesini kontrol eden sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein 4 (STLİP-4), programlanmış hücre ölümü 1 (PHÖ-1), programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PHÖL-1) veya diğer molekülleri bloke ederler. Bu ürünler oldukça geniş spektrumda immün aracılı toksisiteyle organ hasarına yol açarlar, tabii buna karaciğer de dahildir. İKNİ'nin sebep olduğu immün aracılı hepatitlerin (İAH) şiddeti ılımlıdan hayatı tehdit eden klinik durumlara kadar değişir. (1) Çoğunluk vakada asemptomatik laboratuvar anormallikleri olur, özellikle ilaçla ilişkili ateşi olan hastalarda. Nadiren uzamış aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT) yükselmeleriyle ilişkili olarak total bilirubin düzeylerinde de yükselmeler olur. İKNİ'ne bağlı hepatotoksisite başlangıcı en sık tedavi başlangıcından 8-12 haftalardan sonra gerçekleşir, ancak erken veya daha geç başlangıç da olabilir. (2) İKNİ'lerin indüklediği karaciğer hasarına; kullanılan ilacın türü, dozu, hastada önceden bulunan otoimmün yatkınlık, kronik enfeksiyonlar veya karaciğer parankimine tümör infiltrasyonu etki edebilir. (1) STLİP-4 blokajıyla AST ve ALT yükselmelerinin raporlanmış oranları farklı çalışmalarla ve çalışma popülasyonlarıyla değişmekle birlikte tipik olarak %10'un altındadır (3,4,5) PHÖ-1'i bloke eden ajanlarla yapılan gözlemsel çalışmalarda inflamatuvar hepatit oranları %5'ten az, evre 3/4 toksisite ise daha nadirdir. (6,7)

Hepatotoksisite Evrelemesi:

Hepatotoksisite evrelemesi, Yan Etkilerin Ortak Terminoloji Kriterleri (YEO-TK) göre sınıflandırılmaktadır:

¹ Erzincan Binalı Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Uzmanı, onuraydinli61@hotmail.com

KAYNAKÇA

1. Daniel L.Suzman, Lorraine Pelosof, Amy Rosenberg, Mark I. Avigen, Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents Liver International. 2018;38:976–987.
2. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012; 30:2691.
3. 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.
4. 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.
5. Bernardo SG, Moskalenko M, Pan M, et al. Elevated rates of transaminitis during ipilimumab therapy for metastatic melanoma. Melanoma Res 2013; 23:47.
6. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med 2013; 369:134.
7. Tsung I, Dolan R, Lao CD, et al. Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy. Aliment Pharmacol Ther 2019; 50:800.
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017 U.S. Department of Health and Human Services
9. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer. 2016;54(Supplement C):139-148.
10. De Velasco G, Je Y, Bossé D, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD- L1 inhibitors in cancer patients. Cancer Immunol Res. 2017;5:312-318.
11. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD- 1 and anti-PD- L1 immune checkpoint antibodies. Ann Oncol. 2015;26:2375-2391
12. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. Transl Lung Cancer Res. 2015;4:560-575.
13. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DE, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363:711.
14. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et al. Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2014; 32S: ASCO #4504.
15. Tsung I, Dolan R, Lao CD, et al. Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy. Aliment Pharmacol Ther 2019; 50:800.
16. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med 2013; 369:134.
17. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, J Clin Oncol. 2018 June 10; 36(17): 1714–1768
18. Weber J: Ipilimumab: Controversies in its development, utility and autoimmune adverse events. Cancer Immunol Immunother 58:823–830, 2009
19. Ibrahim RA, Berman DM, DePril V, et al. Ipilimumab safety profile: Summary of findings from completed trials in advanced melanoma. J Clin Oncol 29(15: supp 1), 2011
20. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 387:1909–1920, 2016
21. Nanda R, Chow LQM, Dees EC, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase 1b KEYNOTE-012 study. J Clin Oncol 34:2460–2467, 2016