

Bölüm 45

KANSER İMMUNOTERAPİSİNDE İNTESTİNAL YAN ETKİLERİN YÖNETİMİ

Ali TÜREYEN¹

GİRİŞ

İmmünoterapi, onkolojide kullanım için ortaya çıkan en yeni sistemik tedavilerden biridir ve kansere karşı bağışıklık tepkisini güçlendirmek için inhibitör bağışıklık kontrol noktalarının bloke edilmesine dayanır. Kanseri tedavi etmek için bağışıklık sistemini kullanma fikri, Pasteur zamanı olan 1890'lara kadar uzanmaktadır. Avustralyalı Nobel Ödülü sahibi Macfarlane Burnet, kanser ve bağışıklık sistemi arasında bağlantı olduğunu söyleyerek 1950'lerde 'tümör bağışıklık sürveyansı' radikal hipotezini geliştirdi. Burnet, patojenlere karşı korunmanın yanı sıra, bağışıklık sisteminin rutin olarak ön malign hücreleri tespit edip yok ettiğini ve klinik kanserin 'başarısız bağışıklık sistemiyle' ortaya çıktığını ileri sürmektedir (1). İmmunoterapide gruplar immün kontrol noktası inhibitörleri, monoklonal antikolar, adoptif immünoterapi, hücresel tedaviler (CAR T hücreleri), aşılarda ve sitokinlerdir.

Gastrointestinal yan etkileri en sık immün kontrol noktası inhibitörlerinde görülmektedir. CTLA4-bloke edici antikor (İpilimumab) ileri melanomlu hastalar için genel bir sağkalımda faydası olduğu gösterilmiştir (2). Ek olarak, PD1 / PD-L1 bloke edici antikor, pembrolizumab ve nivolumab, melanom ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri, böbrek hücresi kanseri, over kanseri ve baş ve boyun kanserleri de dahil olmak üzere diğer solid tümörlerde olumlu sonuçları vardır. İmmün kontrol noktası inhibitörleri, dokuya özgü inflamasyon veya bağışıklık ile ilişkili yan etkileri indükler(3,4). Yaygın olarak etkilenen dokular arasında deri (döküntü, kaşıntı ve vitiligo), bağırsak (ishal ve kolit), karaciğer (hepatit ve yüksek karaciğer enzimleri) ve endokrin bezleri (hipofizit, hipotiroidizm, tirodit ve adrenal yetmezlik) bulunur. Bu yan etkiler, diğer antikanser tedavileri ile ortak

münoterapinin yeniden başlatılması yüksek bir nüks riski taşır ve daima kişiselleştirilmelidir. Genellikle derece 3 ve 4 kolitte ICPI tedavisi sıklıkla kalıcı olarak kesilir. Sadece bir doz ipilimumab sonrasında ölümcül kolit bildirilmiştir(10,35).

B. Hücresel tedaviler(TILs(Tumor-infiltrating lymphocytes), CAR(chimeric antigen receptor), TCR(T-cell receptor)

GIS yan etkileri nadiren ishal görülmektedir. Erlotinib, kanser hücrelerinin farklılaşması, proliferasyonu, programlanmış hücre ölümü (apoptoz), anjiyogenez ve metastazında kritik bir rol oynayan sinyal iletim yolunu bloke eden küçük molekülü bir epidermal büyüme faktörü reseptörü tirozin kinaz inhibitörüdür. İshal %32 ve bulantı-kusma %41 görülebilmektedir. Axitinib ile GIS kanama ve perforasyon, Trametinib ile ishal, Idelalisib da ise kolit görülebilmektedir(24).

C. Sitokinler

IFN hastalarının üçte birinde, genellikle iyi kontrol edilen ishal vardır. Hastaların üçte ikisinde bulantı ve iştahsızlık vardır. Antiemetikler genellikle bulantıyı hafifletir; ancak, bu önemli kilo kaybına yol açabilir(37,38)

IL-2, bulantı, kusma, anoreksi, ishal, transaminaz ve hiperbilirubinemili kolestatik gibi gastrointestinal yan etkileri yaygındır(39).

SONUÇ

İmmünoterapötik ajanlarla yapılan çalışmalar ileri ve metastatik malignitelerde son derece yararlı olduklarını göstermesine rağmen, çoklu yan etkilere neden olabilirler. Bağışıklık kontrol noktası proteinlerinin keşfi, kanser immünoterapisinde büyük bir atılımdı ve yan etkilerine rağmen solid organ ve hematopoietik maligniteleri olan hastaların yönetimini önemli ölçüde etkiledi. Özellikle kontrol noktası inhibitörleriyle, gelişen immun aracılı yan etkilerin yönetiminde multidisipliner ekipler yer almalıdır. Gastroenterologlar, erken tedavi edilmezse ölümcül olabilecek çeşitli gastrointestinal, hepatik ve pankreas yan etkilerinin farkında olmalıdır. Bu yan etkilerin hemen tanınması, sistemik immünosüpresif tedavi ve destekleyici bakım, kontrol noktası inhibitörlerinin faydasını etkilemeden klinik sonucu iyileştirebilir.

KAYNAKLAR

1. Romero P, Valmori D, Pittet MJ, et al. Antigenicity and immunogenicity of Melan-A/MART-1 derived peptides as targets for tumor reactive CTL in human melanoma. Immunol Rev 2002; 188: 81-96
2. Stucci S1, Palmirotta R1, Passarelli A1, Silvestris E1, Argentiero A1, Lanotte L1, Acquafredda S1, Todisco A1, Silvestris F1. Immune-related adverse events during anticancer immunotherapy: Pathogenesis and management. Oncol Lett. 2017 Nov;14(5):5671-5680. doi: 10.3892/

- ol.2017.6919. Epub 2017 Sep 8.(giriş –pathogenesis)
3. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, Segal NH, Ariyan CE, Gordon RA, Reed K, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369:122–133. doi: 10.1056/NEJMoa1302369.
4. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol*. 2015;67:4–17. doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.009
5. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet ME, Schaeffer T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:211. Published 2015 Sep 4.
6. Gupta , De Felice , Loftus EV Jr2, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(4):406-17
7. Soularue E, Lepage P, Colombel JF, et al. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut* 2018;67:2056–2067
8. Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open* 2018
9. David Berman, Susan M. Parker, Jonathan Siegel et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. *Cancer Immun*. 2010; 10: 11.
10. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, Kammula US, Topalian SL, Sherry RM, Kleiner D, Quezado M, Lowy I, Yellin M, Rosenberg SA, Yang JC. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*. 2006;24:2283–2289.
11. Shivaji UN, Jeffery L, Gui X. Immune checkpoint inhibitor-associated gastrointestinal and hepatic adverse events and their management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 Nov 5;12:1756284819884196.
12. Haritha G. Reddy, MD1 Bryan J. Schneider, MD1 and Andrew W. Tai, MD, PhD2,3,4. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Colitis and Hepatitis. *Clinical and Translational Gastroenterology* (2018) 9:180
13. Grover S1, Rahma OE1, Hashemi N1, Lim RM1. Gastrointestinal and Hepatic Toxicities of Checkpoint Inhibitors: Algorithms for Management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;38:13-19. doi: 10.1200/EDBK_100013.
14. Marta Rocha, João Correia de Sousa, Marta Salgado, c, António Araújo, Isabel Pedroto, c. Management of Gastrointestinal Toxicity from Immune Checkpoint Inhibitor. *GE Port J Gastroenterol* 2019;26:268–274(2 tablo)
15. Hamamoto Y1, Shin N2, Hoshino T3, Kanai T4. Management of challenging immune-related gastrointestinal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Future Oncol*. 2018 Dec;14(30):3187-3198.
16. Ahmed M1. Checkpoint inhibitors: What gastroenterologists need to know. *World J Gastroenterol*. 2018 Dec 28;24(48):5433-5438.
17. Dougan M. Checkpoint Blockade Toxicity and Immune Homeostasis in the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol*. 2017 Nov 15;8:1547.
18. Abu-Sbeih H, Ali FS, Luo W, et al. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer* 2018;6:95.
19. Simmons D1, Lang E2. The Most Recent Oncologic Emergency: What Emergency Physicians Need to Know About the Potential Complications of Immune Checkpoint Inhibitors *Cureus*. 2017 Oct 13;9(10):e1774
20. Gonzalez-Cao M1, Boada A2, Teixidó C1,3, Fernandez-Figueras MT4, Mayo C1,3, Tresserra F5, Bustamante J6, Viteri S1, Puertas E7, Santarpia M8, Riso A1, Barron F9, Karachaliou N1, Rosell R1, Fatal gastrointestinal toxicity with ipilimumab after BRAF/MEK inhibitor combination in a melanoma patient achieving pathological complete response. *Oncotarget*. 2016 Aug 30;7(35):56619-56627. (pathogenesis)

21. Trapani JA, Darcy PK. Immunotherapy of cancer. *Aust Fam Physician*. 2017;46(4):194-199.
22. Velcheti V1, Schalper K1. Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:298-308
23. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* (2016)
24. Kroschinsky F1, Stölzel F2, von Bonin S2, Beutel G3, Kochanek M4, Kiehl M5, Schellongowski P6; New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group*
25. Lam SS1, Zhou F2, Hode T1, Nordquist RE1, Alleruzzo L1, Raker J1, Chen WR3. Advances in strategies and methodologies in cancer immunotherapy. *iscov Med*. 2015 Apr;19(105):293-301. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 20;33(18):2092-9. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0379. Epub 2015 Apr 27.
26. Weber JS1, Yang JC2, Atkins MB2, Disis ML2. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 20;33(18):2092-9.
27. Callahan M. K., Yang A., Tandon S., Xu Y., Subudhi S. K., Roman R. A., et al. (2011). Evaluation of serum IL-17 levels during ipilimumab therapy: correlation with colitis. *J. Clin. Oncol*. 29s:2505.
28. Schindler K., Harmankaya K., Kuk D. (2014). Correlation of absolute and relative eosinophil counts with immune-related adverse events in melanoma patients treated with ipilimumab. *J. Clin. Oncol*. 32:5s
29. Shahabi V., Berman D., Chasalow S. D., Wang L., Tsuchihashi Z., Hu B., et al. (2013). Gene expression profiling of whole blood in ipilimumab-treated patients for identification of potential biomarkers of immune-related gastrointestinal adverse events. *J. Transl. Med*. 11:75 10.1186/1479-5876-11-75
30. Vivek Kumar , Neha Chaudhary , Mohit Garg , Charalampos S Floudas , Parita Soni , Abhinav B Chandra. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy *Front Pharmacol* 8, 49 2017 Feb 8
31. Barina AR, Bashir MR, Howard BA, et al. Isolated recto-sigmoid colitis: a new imaging pattern of ipilimumab-associated colitis. *Abdom Radiol* 2016;41:207–21
32. Karamchandani DM, Chetty R. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective. *J Clin Pathol* 2018;71:665–671
33. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 4):iv119-iv142. Medline,
34. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66:581-592. Medline,
35. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naïve melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:4311-4318.
36. Samaan MA, Pavlidis P, Papa S, Powell N, Irving PM. Gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors: from mechanisms to management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;15(4):222–34.
37. Jones TH, Wadler S, Hupart KH. Endocrine-mediated mechanisms of fatigue during treatment with interferon-alpha. *Semin Oncol*. 1998;25(suppl 1):54–63
38. Jonasch E, Kumar UN, Linette GP, et al. Adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma. *Cancer J*. 2000;6:139–145
39. Animesh Jain, Evan J Lipson, William H Sharfman, Steven R Brant, and Mark G Lazarev. Colonic ulcerations may predict steroid-refractory course in patients with ipilimumab-mediated enterocolitis. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 21; 23(11): 2023–2028