

Bölüm 46

İMMUN CHECKPOINT İNHİBİTÖRLERİNİN ENDOKRİNOLOJİK YAN ETKİLERİ VE YÖNETİMİ

Hasret CENGİZ¹

GİRİŞ:

Günümüzde kanser vakalarında; olumsuz çevresel faktörler ve gelişen tanısal girişimlere sekonder baş döndürücü bir artış olmuş ve bununla birlikte kanser tedavisinde de büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Onkolojideki tedavi modaliteleri çok büyük bir hızla gelişmekte; hastalara umut vaad etmekte ve hekimlerin kendilerini dinamik olarak güncellemelerini gerektirmektedir. Bu yeni gelişmelerden biri de immunccheckpoint inhibitörü (ICPI) ilaçların keşfidir. Tümör hücrelerinin kendilerini immunccheckpoint denen çeşitli mekanizmalarla immün aracılı hasardan korudukları keşfedildikten sonra bu yolların blokajı kanser tedavisinde yeni bir hedef haline gelmiştir. Başta ileri evre malign melanom olmak üzere; küçük hücreli dışı akciğer kanserleri, renal hücreli kanser, baş boyun kanserleri ,meme kanseri, ürogenital yol kanserleri gibi bir çok kanser türünde denenmiş ve anlamlı düzeyde sağkalım avantajı sağlanmıştır.

İmmün checkpoint inhibitörleri başlıca iki yolak üzerinden işlev görür. Bunların ilki CTLA-4 dediğimiz sitotoksik T lenfosit antijeni-4 yolağıdır. CTLA-4 inaktif T hücrelerinde sitoplazmik olarak bulunur. T hücre aktivasyonu ile hücre zarına transloke olur. İmmün etkileşim sırasında T hücre üzerindeki CD28 ile antijen sunan hücre yüzeyindeki B7 reseptörünün birleşmesi immün cevabı başlatır iken CTLA-4 ün CD28-B7 kompleksine bağlanması ile immün cevap bloke olur. İpilimumab ve Tremelimumab gibi CTLA-4 e karşı geliştirilen monoklonal antikolar bu mekanizmayı durdurarak tümöre karşı immün cevabı arttırırlar. CTLA-4 yolağı bloke olduğunda T hücreleri; öbür türlü zayıf immunojenik olan tümör hücrelerine karşı bölünüp uzun süreli immün aktivasyon ile mücadele edebilmektedir.

¹ Uzm. Dr Hasret Cengiz Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları AD. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD. drhasretc@gmail.com

İmmun Aracılı Yan Etkiler ICPI 'ye Yanıtı ve Sağkalımı Etkiliyor mu?

ICPI aracılı hipofizitte sağ kalımın ,hipofizit olmayanlara göre arttığını gösteren iki çalışma mevcuttur(9,43). Pembrolizumab tedavisi alan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında ICPI aracılı tiroiditte belirgin artmış sağkalımın görüldüğü bir çalışma daha mevcuttur (44). Buna benzer sağkalım artışları endokrin olmayan İmmun aracılı advers durumlarda da birçok çalışmada saptanmışken iki çalışmada da sağkalım farkı bulunmamıştır (45,46). Sağkalım avantajı olup olmadığının netleşmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalar ve vaka sayılarının artması gerekmektedir.

SONUÇ:

İmmun Checkpoint İnhibitörlerinin yaygın kullanıma girmesi ve birçok kanser türünde belirgin sağkalım avantajı yaratması ile birlikte ICPI aracılı immün yan etkiler de daha sık görülür olmuştur. Bunlar birçok organ ve sistemi ilgilendirebilmekte ve zaman zaman tedavi kesilmesine ve hatta ölüme neden olabilecek boyutlara ulaşmaktadır. ICPI aracılı endokrin yan etkiler başlıca CTLA-4 inhibitörleri ile daha çok görülen hipofizit ve hipofizer yetersizlik, PD-1 inhibitörleri ile görülen tiroid toksisitesi, daha az oranda insülin bağımlı diyabetes mellitus ve primer adrenokortikal yetersizliktir. ICPI aracılı endokrin yan etkilerin zamanında saptanıp uygun tedavisi ile önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olabilecek bu hormonal bozukluklar replase ve tedavi edilip hastanın kanser tedavisine sorunsuz devam etmesi sağlanabilir.

AnahtarKelimeler:İmmunCheckpointİnhibitörleri,CTLA-4,PD-1,PD-L1,endokrin toksisite, Hipofizit ,Tiroidit, İnsülin Bağımlı Diyabetes Mellitus, Adrenokortikal Yetersizlik.

KAYNAKÇA

1. Postow M ,Wolchok JD. Et al Special Considerations and Toxicities Associated with Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Up to date clinical practice review; online available at up to date com dec 2019.
2. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al. Cancer Immunotherapy - Immune Checkpoint Blockade and Associated Endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Apr;13(4):195-207. doi: 10.1038/nrendo.2016.205. Epub 2017Jan 20.
3. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM,et al. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev.* 2019 Feb 1;40(1):17-65. doi: 10.1210/er.2018-00006.
4. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. 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.* Feb 14 2018;JCO2017776385.
5. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al.NCCN Guidelines Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019.J Natl Compr Canc Netw. 2019 Mar 1;17(3):255-289. doi:10.6004/jnccn.2019.0013

6. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol.* Jul 1 2017;28(suppl_4):iv119-iv142.
7. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* Sep 28 2017.
8. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic high-dose Corticosteroid Treatment does not Improve the Outcome of Ipilimumab-Related Hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res.* Feb 15 2015;21(4):749-755.
9. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced Hypophysitis: a Detailed Longitudinal Analysis in a Large Cohort of Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov 2014;99(11):4078-4085.
10. 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.* Apr 2014;21(2):371-381.
11. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol.* Dec 2016;186(12):3225-3235.
12. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov 2016;101(11):3888-3921.
13. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and Management of Adrenal Insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Mar 2014;3(3):216-226.
14. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu 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. DOI: 10.1007/s11102-009-0193-z
15. Bristol-Myers Squibb. Full prescribing information for Yervoy (ipilimumab).2018;https://packageinserts.bms.com/pi/pi_yervoy.pdf. Accessed May 30, 2018.
16. Hinrichs CS, Palmer DC, Rosenberg SA, Restifo NP. Glucocorticoids do not Inhibit Antitumor Activity of Activated CD8+ T cells. *J Immunother.* 2005; 28:517–524. [PubMed: 16224268]
17. Harmankaya K, et al. Continuous Systemic Corticosteroids do not Affect the Ongoing Regression of Metastatic Melanoma for more than two Years Following Ipilimumab Therapy. *Med Oncol.* 2011; 28:1140–1144. DOI: 10.1007/s12032-010-9606-0
18. Amin A, et al. Evaluation of the Effect of Systemic Corticosteroids for the Treatment of Immune-Related Adverse Events (irAEs) on the Development or Maintenance of Ipilimumab Clinical Activity. 2009 ASCO Annual Meeting. 2009; 27
19. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb 2016;101(2):364-389.
20. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* Dec 2014;24(12):1670-1751.
21. Bhasin S, Brito JB, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* May 1 2018;103(5):1715-1744.
22. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov 2015;100(11):3975-4011.
23. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. Long-term follow-up of Ipilimumab-Induced Hypophysitis, a Common Adverse Event of the Anti-CTLA-4 Antibody in Melanoma. *Eur J Endocrinol.* Feb 2015;172(2):195-204.
24. Scott E, Long GV, Guminski A, Clifton-Bligh RJ, Menzies AM, Tsang VH. The Spectrum, Incidence, Kinetics, and Management of Endocrinopathies with Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Melanoma. *Eur J Endocrinol.* Nov 29 2017.

25. Morganstein DL, Lai Z, Spain 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Apr 2017;86(4):614-620.
26. Azmat U, Liebnier D, Joehlin-Price A, Agrawal A, Nabhan F. Treatment of Ipilimumab Induced Graves' Disease in a Patient with Metastatic Melanoma. *Case Rep Endocrinol*. 2016;2016:2087525.
27. Gan EH, Mitchell AL, Plummer R, Pearce S, Perros P. Tremelimumab-Induced Graves Hypert-hyroidism. *Eur Thyroid J*. Jul 2017;6(3):167-170.
28. Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid Autoimmunity and Ophthalmopathy Related to Melanoma Biological Therapy. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164:303-307. DOI: 10.1530/EJE-10-0833
29. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comp-rehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. *J Clin Endocri-nol Metab*. Aug 1 2017;102(8):2770-2780.
30. Torimoto K, Okada Y, Nakayamada S, Kubo S, Tanaka Y. Anti-PD-1 Antibody Therapy Induces Hashimoto's Disease with an Increase in Peripheral Blood Follicular Helper T Cells *Thyroid*. Oct 2017;27(10):1335-1336.
31. Khan U, Rizvi H, Sano D, Chiu J, Hadid T. Nivolumab Induced Myxedema Crisis. *J Immunother Cancer*. 2017;5:13.
32. Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, et al. Phase II Study of Ipilimumab Monotherapy in Japanese Patients with Advanced Melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. Nov 2015;76(5):997-1004.
33. Tsiogka A, Jansky GL, Bauer JW, Koelblinger P. Fulminant type 1 Diabetes After Adjuvant Ipi-limumab Therapy in Cutaneous Melanoma. *Melanoma Res*. Oct 2017;27(5):524-525.
34. Hughes J, Vudattu N, Sznol M, et al. Precipitation of Autoimmune Diabetes with Anti-PD-1 Immunotherapy. *Diabetes Care*. Apr 2015;38(4):e55-57.
35. Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, et al. Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus with Antiprogram-med Cell Death-1 Therapy. *J Diabetes Investig*. Nov 2016;7(6):915-918.
36. Hansen E, Sahasrabudhe D, Sievert L. A Case Report of Insulin-Dependent Diabetes as Im-mune-Related Toxicity of Pembrolizumab: Presentation, Management and Outcome. *Cancer Immunol Immunother*. Jun 2016;65(6):765-767.
37. Usui Y, Udagawa H, Matsumoto S, et al. Association of Serum Anti-GAD Antibody and HLA Haplotypes with Type 1 Diabetes Mellitus Triggered by Nivolumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. May 2017;12(5):e41-e43.
38. Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-Induced Autoimmune Adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Nov 2013;1(3):e15.
39. Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) Causes Regression of Metastatic Renal Cell Cancer Associated with Enteritis and Hypophysitis. *J Immunother*. Nov-Dec 2007;30(8):825-830.
40. Paepegaey AC, Lheure C, Ratour C, et al. Polyendocrinopathy Resulting From Pembrolizumab in a Patient With a Malignant Melanoma. *J Endocrine Soc*. 1 June 2017;1(6):646-649.
41. Trainer H, Hulse P, Higham CE, Trainer P, Lorigan P. Hyponatraemia Secondary to Nivolu-mab-Induced Primary Adrenal Failure. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016.
42. Dluhy RG, Himathongkam T, Greenfield M. Rapid ACTH Test with Plasma Aldosterone Le-vels. Improved Diagnostic Discrimination. *Ann Intern Med*. Jun 1974;80(6):693-696.
43. Faje A. Immunotherapy and Hypophysitis: Clinical Presentation, Treatment, and Biologic Insi-ghts. *Pituitary*. Feb 2016;19(1):82-92.
44. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated Thyroid Dysfunction During T-cell Checkpoint Blockade in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Oncol*. Mar 1 2017;28(3):583-589.
45. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, et al. Clinical Experience with Ipilimumab 3 mg/kg: Re-al-world Efficacy and Safety Data From an Expanded Access Programme Cohort. *J Transl Med*. May 7 2014;12:116.
46. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. Oct 1 2015;33(28):3193-3198.