

## Bölüm 51

# İMMÜNÖTERAPİNİN OKÜLER YAN ETKİLERİ VE YÖNETİMİ

Orkida MALİLE<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Göz ve orbita çeşitli dokuların kombine edildiği bir organdır. İnsan hayatı süresince, genomunda bulunan genlerin en az yüzde 90 gözün birçok doku veya hücrelerinde ekspresyon bulmaktadır<sup>1</sup>. Beynin bir uzantısı olarak diferansiye olan göz, kompleks yapısıyla sensoneural ağın, vasküler ağ, müsküler yapı, bağ dokusu ve lenfoid dokunun yanısıra kendine has retina pigment epitel tabakası ve konrea gibi, difüzyon mekanizmalarıyla beslenmeyi sağlayan avasküler yapılandırması kendine özgü dokuları da mevcuttur<sup>2</sup>.

Son 20 sene içerisindeki genetik hücresel ve moleküler süreçlerin insan patolojisini üzerindeki etkinliği ile ilgili bilginin artması molekül hedefli tedavi seçeneklerini gelişmesine yol açmıştır. Daha özgün olan bu tedavi yaklaşımında spesifik hücre molekülleri modifiye edilerek hedef tumor hücrelerin transformasyonunun proliferasyonunu ve de sağkalımını azaltmak mümkün kılınmıştır<sup>3-8</sup>.

Tedavinin başarısı kansere karşı savaşta en önemli kriterdir. Fakat toksisite ve güvenilirlik tedavinin sürdürülebilirliği açısından önem arzeder. İmmünoterapi- de kullanılan moleküller, imün sistemin aktivasyonu sebebiyle yan etki gelişimi açısından kendine has, güvenilirlik profili yüksek yan etki sahiptirler, fakat etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da imün sistemin aktivasyonu aynı zamanda sağlıklı dokuya karşı reaksiyon gelişimine yol açabilmektedir ve bu durum imüniteye bağlı yan etki olarak nitelendirilen bulgulara yol açmaktadır<sup>9-15</sup>. Otoimmün yan etkiler tedavi gören hastaların %30-%40'da görülebilmekte ve birçok organı etkileyebilmektedir. En çok etkilenen, cild dokusu (döküntü, sklerozis, pruritus) gastrointestinal sistem(kolit, diyarre) karaciğer (hepatit) endokrin bezleri (hipofizit, tiroitit), muskuloskeletal ve sinir sistemi şeklinde sıralanabilir<sup>10,16-22</sup>.

<sup>1</sup> Unvan, kurum, e-mail

tir. Semptomatik tedavi vakaların çoğunda etkilidir. Yanma, batma, yabancı cisim hissi ve yüzeysel ağrı şeklinde kendini belli eden bu durumu kontrol altında almak amaçlı lubrikan göz yaşı damlası ve ılık kompres uygulanması önerilmelidir. Literatürde nadiren ülseratif keratit olguları da bildirilmiştir. Topikal tedaviye rağmen kornea ulseri ilerleyen ve imünoterapi tedavisinin kesilmesi gereksinimi duyulan vaka bildirimi mevcuttur <sup>26-30,62-64</sup> .

## SONUÇ

Göz ve orbita yan etkileri imünoterapi alan hastaların %1 oranında görülmektedir. İntraoküler enflamasyon en sık oluşan yan etkiler grubudur.Çoğunlukla yan etki kendini terapinin ilk iki ayında gösterir ve genellikle hafif destekleyici tedavi ile kontrol altında alınabilmektedir. Fakat buna rağmen literatürde ilaç infüzyonunun ilk günü ile terapinin bitiminden 1 sene sonra, ikinci infüzyonun hemen akabinde ya da 36. infüzyondan sonra da oküler yan etki geliştiği gözlemlenmiştir. Enflamasyon en sık anterior üveit şeklinde kendini gösterir. Ayrıca sklerit, episklerit, papilit, üveal efüzyon sendromu ve orbita enflamasyon vakaları literatürde az sayıda bildirilmiştir. Bunu yanı sıra kuru göz, blefarit ülseratif keratit ve endokrin orbitopatiler gelişebilmektedir.

Klinisyen oküler yan etki açısından hastayı değerlendirirken görme bulanıklığı, renk algılamada değişkenlik, fotofobi, çarpık görme, skotom, görüş alanında değişkenlik, çift görme, göz hareketleri ile birlikte ağrı, yanma batma belirtileri açısından hastayı sorgulamalı ve yukarıdaki semptomlar tespit edildiğinde göz hekimine hastanın sevk edilmesi gerekmektedir. Çoğunlukla hafif şiddette tutulum görülmektedir fakat zaman içerisinde tutulumun seyri şiddetlenip geri dönüşümü olmayan hasara ve buna bağlı kalıcı görme kaybına yol açabilir. Ağır oküler tutulum hayatı tehdit eden diğer organ tutulumu ile beraber seyredebilir.Imünoterapiye başlamadan önce hastaların göz muayenesi yapılması olası tutulumu ayırt etmek ve teşhis koymak, destekleyici tedavinin zamanında başlaması açısından olası geri dönüşümsüz hasarı önlemeye yönelik önem arz eder.

## KAYNAKÇA

1. Sheffield C. Genomics and the Eye.N Eng J Med 2011;364:1932-42
2. The Eye 4th edition Basic Science in Practice. April 2015
3. Hanahan D, Weinberg A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation.Cell 2011;144:646-674
4. Scharma D, Reisfeld RA. Antibody targeted drugs as cancer therapeutics. Nat Rev Drug Discov 2006;5(2):147-59
5. Kirkwood JM, Butterfield LH,Immunotherapy of Cancer in 2012. CA Cancer J Clin.2012;62:309-335
6. Geber DE. Targeted Therapies. Bnat Rev Drug Discov 2010;9:427-428.
7. Charlton P, Spencer J. Targeted Therapy in Cancer. Medicine 2016; 44:34-38

8. Aggarwal S. Targeted Cancer Therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9:427-428
9. Mellman I, Coukos G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480:480-489
10. Bertrand A , Kostine M , Barnette T et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis . *BMC Med* 2015;13:211 .
11. Seruga B, Sterling L, Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase 3 clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29:174-185
12. Huang M, Shen A. Molecularly targeted cancer therapy: Some lessons from the past decade. *Trends Pharmacol Sci* 2014;35:41-50
13. Di Martino S, Rainone A. Overview of FDA-approved anticancer drugs used for targeted therapy. *WCRJ* 2015; 3:553
14. Schmid KE, Kornek GV. Update on ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Surv Ophthalmol* 2006; 51:19-40
15. Tweigeri T, Nabholz JM. Ocular toxicity and cancer chemotherapy. A review. *Cancer* 1996;78:1359-73
16. Mitchot JM, Bigenwald C. Immune related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; 54:139-148
17. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLoS ONE* 11
18. Brahmer JR, Tykodi SS. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2455-65
19. Konda B, Nabhan F. Endocrine dysfunction following immune checkpoint inhibitor therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24:337-47
20. Bertrand A, Costine M. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015; 13: 211.
21. Le Burel S, Champiat S. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer*. 2017; 82:34-44.
22. Bajwa R, Cheema A. Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors (Programmed Death-1 Inhibitors and Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4 Inhibitors): Results of a Retrospective Study. *J Clin Med Res*. 2019; 11:225-236
23. Zhou R, Caspi RR. Ocular immune privilege. *F1000 Biol Rep*. 2010;2:3
24. Dalvin LA, Shields CL. Checkpoint inhibitor immune therapy: systemic indications and ophthalmic side effects. *Retina*. 2018;38:1063-78
25. Antoun J, Titah C. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Opin Oncol* 2016;28:288-94.
26. Papavasileiou E , Prasad S. Ipilimumab-induced Ocular and Orbital Inflammation-A Case Series and Review of the Literature . *Ocul Immunol Inflamm* 2015;24:140-146
27. Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrusch U, et al. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17:387-394
28. Dalvin A. Shields L. Checkpoint inhibitor immune therapy Systemic Indications and Ophthalmic Side Effects. *Retina*. 2018;38:1063–1078
29. Bitton k, Michot JM. Prevalence and clinical patterns of ocular complications associated with anti PD-1/PD-L1 anticancer immunotherapy. *AJO* 2019;202:109-117
30. Kim JM, Materin MA. Ophthalmic Immune-Related Adverse Events of Immunotherapy: A Single-Site Case Series. *Ophthalmology*. 2019; 126:1058-1062
31. Borodic G , Hinkle DM. Drug-induced Graves disease from CTLA-4 receptor suppression. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2011;27:87-88 .
32. McElnea E , Ni MA , Moran S et al. Thyroid-like ophthalmopathy in a euthyroid patient receiving Ipilimumab . *Orbit* 2014;33:424-427
33. Min L , Vaidya A , Becker C . Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy . *Eur J Endocrinol* 2011;164:303-307

34. Liao B , Shroff S , Kamiya-Matsuoka C , Tummala S . Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma . *Neuro Oncol* 2014;4:589-93
35. Goldstein BL , Gedmintas L . Drug-associated polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis occurring in two patients after treatment with ipilimumab, an antagonist of ctla-4 . *Arthritis Rheumatol* 2014;66: 768–769.
36. Yey OL, Francis CE. İpilimumab-associated bilateral optic neurophathy. *J Nourophthalmol* 2015;113:965-967
37. Hahn L, Pepple KL. Bilateral neororetinitis and anterior uveitis following ipilimumab treatment for metastatic melanoma. *J Ophthalmol İnflam Infect*. 2016;6:14
38. Sheldon CA, Kharlip J. İnflammatory orbitopathy associated with İpilimumab. *Ophthal Plasatic Reconstr Surg* 2015;33:155-158
39. Thomas, Armenti ST. Uveal effusion after immune check point inhibitor therapy, *Jama Opht-halmol*. 2018; 136:553-556
40. Bradley R, Straatsma B.R, Surveillance of the Eye and Vision in Clinical Trials of CP-675,206 for Metastatic Melanoma. *AJO* 2017;143:958-969
41. Theillac et al. Bilateral uveitis and macular edema induced by Nivolumab: a case report. *BMC Ophthalmology* 2017;17:227-231
42. Arai T, Harada K. Case of acute anterior uveitis and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome-like eruptions induced by nivolumab in a melanoma patient. *J Dermatol*. 2017; 44:975–976
43. Karlin J, Gentzler R, Golen J. Bilateral anterior Uveitis associated with Nivolumab therapy. *Ocul Immunol İnflam*. 2016;1–3.
44. Fierz FC, Meier F, Chaloupka K. İntraocular inflammation associated with new therapies for Cutaneous melanoma - case series and review. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2016;233(4):540–4.
45. Baraibar I, Melero I. Safety and Tolerability of Immune Checkpoint Inhibitors (PD1 and PDL1) in Cancer. *Drug Safety*. 2019; 42:281–294
46. Baughman DM, Lee CS, Snyderman BE, Jung HC. Bilateral uveitis and keratitis following nivolumab treatment for metastatic melanoma. *Med Case Rep (Wilmington)*. 2017;3:8.
47. Samra KA, Valdes-Navarro M, Lee S, Swan R, Foster CS, Anesi SD. A case of bilateral uveitis and papillitis in a patient treated with pembrolizumab. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26:46–8.
48. Touat M, Maisonneuve T. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology*. 2018;91:985–94.
49. Abu S, Reddy M, Chen JJ. Immune retinopathy associated with nivolumab administration for metastatic non–small cell lung cancer. *Retin Cases Brief Rep*. 2017
50. Mojtahedi BS, Maibach H, Multifocal bilateral choroidal neovascularization in a patient on ipilimumab for metastatic melanoma. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013;032:341-343
51. Topalian SL, Sznol M. Survival durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma relieving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32:1020-30
52. Ribas A, Pizano I, Pembrolizumab versus investigator-chose chemotherapy for pilimumab-refractory melanom: a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908-918
53. Robert C, Schachter J. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521-32
54. Samra K, Valdes-Navarro M, Lee S, Swan R, Foster CS, Anesi SD. A case of bilateral uveitis and papillitis in a patient treated with pembrolizumab. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26:46–48.
55. Aaberg MT, Aaberg TM. Pembrolizumab administration associated with posterior uveitis. *Retin Cases Brief Rep*. 2016;11:348-351.
56. Diem S, et al. Pembrolizumab-triggered Uveitis: an additional surrogate marker for responders in melanoma immunotherapy? *J Immunother Hagerstown Md* 1997. 2016;39:379–82.
57. Hanna KS. A rare case of Pembrolizumab-induced Uveitis in a patient with metastatic melanoma. *Pharmacotherapy*. 2016;36:183–188.
58. Basilious A, Lloyd JC. Posterior subcapsular cataracts and hypotony secondary to severe pembrolizumab induced uveitis: case report. *Can J Ophthalmol*. 2016;51:4–6.
59. De Velasco G, Bermas B. Autoimmune Arthropathy and Uveitis as complications of program-

- med death 1 inhibitor treatment. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2016;68:556–7.
60. Emens, L.A., Davis, S.L. Association of cancer immunotherapy with acute macular neuroretinopathy and diffuse retinal venulitis. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137:96
61. Ramtohul P, Freund B. Clinical and Morphological Characteristics of Anti-Programmed Death Ligand 1-Associated Retinopathy *Ophthalmology Retina* 2019;1-5
62. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2016;44:51–60.
63. Brahmer JR, Leceti C. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint therapy: american society of clinical oncology practice guideline. *JCO.* 2018;36:1714-1768
64. Kähler K. C, Hassel J. C, Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *JDDG* 2016; 662-681