



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ'NDE NİVOLUMAB TEDAVİSİ
UYGULANMIŞ OLAN HASTALARDA AKUT BÖBREK
HASARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Üçler Can ATEŞ

Antalya, 2024



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ'NDE NİVOLUMAB TEDAVİSİ
UYGULANMIŞ OLAN HASTALARDA AKUT BÖBREK
HASARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Üçler Can ATEŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Funda SARI

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim başta Prof. Dr. Ramazan SARI ve diğer tüm hocalarıma en samimi duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince, her türlü tecrübesini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Funda SARI'ya çok teşekkür ederim.

Tanımaktan ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve değerli uzman hekimlere teşekkür ederim.

Beni hayatımın her aşamasında destekleyen, hep yanımda olan canım annem Zümray Ateş, babam Demir Ateş ve kardeşim Zeynep Ateş'e teşekkür ederim.

Hayat arkadaşım, kendimi şanslı hissetmemi sağlayan sevgili eşim Dr. Cansu Koçak Ateş'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tümör İmmünolojisi	4
2.2. Kanser İmmünoterapisi	7
2.2.1. Kanser İmmünoterapisi Tarihçesi	7
2.2.2. Kanser İmmünoterapisi Patofizyolojisi	8
2.3. Kontrol Noktası İnhibitörü İmmünoterapisi	9
2.3.1. CTLA-4	11
2.3.2. LAG-3	11
2.3.3. PD-1 ve PD Ligandı 1/2	12
2.3.3.1. Atezolizumab	13
2.3.3.2. Avelumab	13
2.3.3.3. Durvalumab	13
2.3.3.4. Pembrolizumab	14
2.3.3.5. Nivolumab	14
2.3.3.5.1. Nivolumabın Farmakokinetiği ve Klinik Kullanımı	14
2.4. İmmünoterapi İlişkili Toksisiteler	15
2.4.1. Nefrotoksisite	16
2.4.1.1. İnsidans	18
2.4.1.2. Risk Faktörleri	19
2.4.1.3. ASCO Kılavuzu Tanı Kriterleri	19
2.4.1.4. Klinik	20
2.4.1.5. Tedavi	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38

7. ÖZET	39
8. ABSTRACT	40
9. KAYNAKLAR.....	41
10. EKLER	56



SİMGELER ve KISALTMALAR

ICPI: İmmün kontrol noktası inhibitörü

PD-1: Programlanmış hücre ölüm proteini 1

PD-L1/PD-L2: Programlanmış hücre ölümü ligandı 1/2

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit antijeni-4

LAG-3: Lenfosit aktivasyon geni-3

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi

IRAE: Bağışıklıkla ilişkili olumsuz olaylar

ABH: Akut böbrek hasarı

ATIN: Akut tubülo-interstisyel nefrit

CTCAE: Ulusal Kanser Enstitüsünün Olumsuz Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri

KDIGO: Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçları İyileştirme

PPI: Proton pompası inhibitörü

TCR: T hücre reseptörü

MHC: Büyük doku uyuşum kompleksi

IL: İnterlökin

IFN: İnterferon

NK: Doğal öldürücü

TGF: Transforme edici büyüme faktörü

Treg: Regülatör T hücreleri

GİST: Gastrointestinal stromal tümör

KİT: Tirozin bazlı kinaz inhibitörü

Dr: Doktor

BCG: Bacillus Calmette-Guérin

NSCLC: Küçük hücre dışı akciğer kanseri

SCLC: Küçük hücreli akciğer kanseri

TNBC: Üçlü negatif meme kanseri

APC: Antijen sunan hücre

TIL: Tümör infiltre eden lenfosit

mMMC: Metastatik Merkel hücreli karsinom

mUC: Metastatik ürotelyal karsinom

Ig: İmmunglobulin

Cmaks: Maksimum konsantrasyon

EAA: Konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan

BRAF: B-RAF protoonkogen

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

ALK: Anaplastik lösemik kinaz

ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

PS: Performans skoru

SUT: Sağlık Uygulamaları Tebliği

ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği

RRT: Renal replasman tedavisi

WBC: Lökosit

IV: İntravenöz

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

ULN: Normalin üst sınırı

SD: Standart sapma

Min: Minimum

Maks: Maksimum

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

SVO: Serebrovasküler olay

DM: Diyabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

KVH: Kardiyovasküler hastalık

TSH: Tiroid stimulan hormon

NSAID: Non-steroid anti-inflamatuar ilaç

HD: Hemodiyaliz

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: İmmünoterapi ajanları ve endikasyonları

Tablo 2: KDIGO ABH evrelemesi

Tablo 3: ASCO kılavuzu nefrotoksisite sınıflandırması ve yönetimi

Tablo 4: Hastaların tıbbi özgeçmişlerine ait bazı özelliklerinin dağılımı

Tablo 5: Hastaların komorbid özellikleri

Tablo 6: Kanseri hastalarında nivolumab başlandıktan oluşan bazı hastalıkların dağılımı

Tablo 7: Hastaların laboratuvar parametrelerinin dağılımı

Tablo 8: Hastaların tiroid fonksiyonlarının dağılımı

Tablo 9: Hastalara uygulanan tedavi türlerinin ve kullanılan ilaçların dağılımı

Tablo 10: Kronik hastalıklara göre ABH gelişmesi

Tablo 11: Hematüri ve proteinüri durumuna göre ABH gelişmesi

Tablo 12: Kanseri türü ve kullanılan ilaçlara göre ABH gelişmesi

Tablo 13: Tiroid fonksiyonu ve elektrolit değerlerine göre ABH gelişmesi

Tablo 14: ABH gelişmesi ile laboratuvar parametrelerinin ilişkisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser dünyada artmış mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden bir tanesidir [1]. Son yıllarda klasik kemoterapi ajanları dışında yeni tedaviler hastaların yaşam beklentilerini artırmıştır [2]. Bu yeni tedavilerden biri olan immün kontrol noktası inhibitörleri (ICPI), tümör hücreleriyle savaşmak için bağışıklık sistemi bileşenlerinden yararlanan bir tür kanser tedavisidir [3]. İmmünoterapi ajanları arasında programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1), programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1), sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (CTLA-4) ve lenfosit aktivasyon geni-3 (LAG-3) inhibitörleri mevcuttur. Nivolumab, PD-1 inhibitörü bir tedavidir. [3]. Dört farklı ICPI grubu ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından çeşitli kanser türlerinin tedavisine yönelik onaylanmıştır [4].

ICPI'ler, 2011'de kullanılmaya başlanmasından sonra kanser önleyici tedavide devrim yaratmışlardır [5]. ICPI'ler ilk olarak ilerlemiş melanom ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (NSCLC) olan hastalarda incelenmiştir [6-9]. Metastatik melanom için ilk onaydan sonra, ICPI'ler artık birçok kanserin tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır [10].

ICPI'ler, tümör hücresi apoptozunu ve T hücresi aktivasyonunu indükler ve bunun sonucunda T-hücrelerini bağışıklık sistemi üzerindeki inhibisyonlardan kurtararak, bağışıklık sürveyansının düzenlenmesine ve anti-tümör aktivitesinin desteklenmesine izin verirler [11].

T-hücrelerinin geniş çapta aktivasyonu ayrıca, bağışıklıkla ilişkili olumsuz olaylar (IRAE) olarak adlandırılan bir dizi otoimmün yan etkiye de yol açar. Bağışıklıkla ilgili olumsuz olaylar, en yaygın olarak cilt, gastrointestinal sistem, pulmoner, renal ve endokrin sistemler dahil olmak üzere vücuttaki herhangi bir organı etkileyebilir [12,13]. ICPI ilişkili akut böbrek hasarı (ABH), akut tubülo-interstisyel nefrit (ATIN), immün kompleks glomerulonefriti, trombotik mikroanjiyopati ve elektrolit anormallikleri gelişebilir, ancak renal yan etkiler diğer yan etkilere göre daha az sıklıkta görülür.

ICPI alan hastalarda ABH'nin genel insidansı %17'ye yakındır (%7 ile %24 aralığında), ancak bu tahmin hem ICPI ile ilişkili hem de ICPI ile ilişkili olmayan etiyolojileri yansıtmaktadır. Cortazar ve arkadaşlarının 2016 yılında ABD'de yaptığı çalışmada nivolumab ile tedavi edilen hastalarda evre 2 ve üzeri ABH gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup nivolumab ilişkili ABH insidansı %1,9 olarak bulunmuştur [14-18]. Bugüne kadar, büyük ölçüde erken çalışmalarda kullanılan farklı ICPI-ABH tanımları nedeniyle, ICPI-ABH'nin standardize edilmiş bir tanımı yoktur. ICPI-ABH için yaygın olarak kullanılan iki derecelendirme ölçeği, Ulusal Kanser Enstitüsünün Olumsuz Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) ve Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçları İyileştirme (KDIGO) konsensus kriterleridir. CTCAE, ABH'yi değerlendirirken belirli bir referans kreatinin noktası veya normal kreatinin değerlerinin üzerindeki değişikliklere göre değerlendirme yaparken, KDIGO ise ABH'yi serum kreatininindeki göreceli değişikliklere dayanarak sınıflandırır. [19,20].

ICPI-ABH'nin medyan başlangıç süresi, kullanılan ICPI'ye bağlı olarak 1 ile 12 ay arasında değişir. Bir çalışmada, CTLA-4 inhibitörü ipilimumab (6 ile 12 hafta) ile tedavi edilen hastalarda ortalama ABH başlangıcının, PD-1 inhibitörü olan pembrolizumab (1 ile 12 ay) ve nivolumab (6 ile 12 hafta) ile karşılaştırıldığında daha kısa olduğu bulunmuştur [21-23]. ICPI maruziyetinden ABH gelişimine kadar geçen sürenin uzaması, bu ilaçların uzun yarı ömürlerinden ve bağışıklık sistemi aktivasyonunun uzun süreli olmasından kaynaklanabilir ve ABH'nin nedenini belirlemeyi zorlaştırabilir [24,25].

Proton pompası inhibitörü (ppi) gibi alerjik bir bağışıklık tepkisini potansiyel olarak indükleyebilen ilaçlar, ICPI ile ilişkili ABH için risk faktörleridir [26]. Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAİD) veya antibiyotikler gibi akut interstisyel nefrit (AIN) ile ilişkili diğer ilaçlar da ICPI kaynaklı AIN'ye katkıda bulunabilir [27,28].

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından başlanan, takip edilen ve PD-1 inhibitörü olan nivolumab kullanan hastalarda nivolumabın böbrek fonksiyonu üzerine etkilerini değerlendirmek, tanı yöntemleri belirlemek ve uygun tedavi

düzenlemeleri ile morbidite ve mortalitenin azaltılması ve çalışma sonucu elde edilen verilerle literatüre katkıda bulunulması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Kanser önemli bir sağlık sorunu olup 2018 yılında dünya çapında 9,6 milyondan fazla ölümle 18,1 milyondan fazla insanı etkilemiştir [29]. 21. Yüzyıldan önce kanserin temel tedavisi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiydi. Ancak, bu yöntemlerin bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Örneğin, cerrahi müdahaleler genellikle organların radikal olarak çıkarılmasını gerektirebilir ve bu da hastaya zarar verebilir. Ancak birçok kanser tespit edilmeden önce metastaz yapmıştır ve cerrahi, kanser hücrelerinin ciddi metastatik yayılımına bağlı olarak nispeten düşük bir hayatta kalma oranını yansıtmaktadır [30]. Kemoterapi kanser tedavisinde mevcut standart tedavi olmaya devam etmektedir. Ancak malign olmayan hücreleri de yok ettiği için olumsuz etkiler yaratır ve aynı zamanda bağışıklık sistemini zayıflatır. Bazen ilaca bağlı ikincil karsinogenez ve kanser sonrası kemoterapiyi takiben nüksetmeye bile neden olur [31]. Radyoterapide, kanser tedavisi için geniş bir radyasyon spektrumu kullanılır. Ancak bu radyasyon vücudun her yerine ulaşamaz ve işlem sırasında etkili bir şekilde kullanılamaz. Radyoterapi, tümör hücrelerinin büyük bir kısmını öldürebilir, ancak mikrometastaz gibi küçük hücre kümelerinin tamamen yok edilmesi zor olabilir. Radyoterapi sırasında etkilenen normal hücreler genellikle tedaviden sonraki birkaç ay içinde iyileşir ve bazı yan etkiler radyasyondan aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir [32]. Kemoterapi, radyasyon tedavisi ve hormon tedavisini içeren mevcut kanser tedavilerinin etkili olduğu düşünülmekte ancak yan etkiler ve tedavi sırasında direnç gelişimi bunların etkinliğini önemli ölçüde engellemektedir [33]. Bu da hastaları iyileştirmek için geleneksel tedavilerle kombinasyon halinde alternatif bir yaklaşıma olan ihtiyacı artırmaktadır. Buna bağlı olarak immünoterapiye aktif olarak daha fazla ilgi gösterilmektedir ve çok sayıda gelişen immünoterapi yaklaşımı, kanseri minimum yan etki ile maksimum terapötik etkiyle tedavi etmek için uygulamaya konmuştur [34]. Ayrıca birçok çalışma, immünoterapi ve geleneksel kemo-radyo terapötik ajanlarla kombine bir

yaklaşımın, genel sağkalımı iyileştirebileceğini ve kanser nüksetmesini monoterapiden daha önemli ölçüde azaltabileceğini ortaya çıkarmıştır [35].

2.1. Tümör İmmunolojisi

Tümör immünolojisi, vücudun bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine karşı nasıl tepki verdiğini ve kanser gelişimini nasıl etkilediğini inceler. Bu alandaki araştırmalar, immün sistemin kanserle mücadeledeki rolünü anlamamıza ve kanser tedavisi için yeni yaklaşımlar geliştirmemize olanak sağlamaktadır [36].

CD8+ ve CD4+ T lenfositler, sırasıyla sitotoksik ve yardımcı T hücreleri olarak tanımlanır. Bu lenfositler, "antijen sunumu" mekanizması aracılığıyla kendi dokuları ve yabancı materyal arasındaki farkı anlamamıza yardımcı olur. Bakteri, virüs, tümör hücreleri gibi patojenler tarafından tanınan dendritik hücrelerin antigen sunumu, T hücrelerinin kendi dokularını yabancı materyallerden ayırt etmelerini sağlar. Bu fenomen, immünoloji çalışmalarında en çok araştırılan konulardan biridir. CD8+ T hücrelerinin sitotoksik aktivitesi, bir dizi sitokin tarafından uyarılarak veya engellenerek düzenlenir; bu süreç, immün sinaps olarak adlandırılan mekanizma ile gerçekleşir. İlk olarak, naif CD8+ T hücresinde bulunan T hücre reseptörü (TCR), antigen sunan hücredeki MHC-1 (major doku uygunluk kompleksi) proteinine bağlanarak bu iki hücre arasında bir bağlantı kurar. Ardından, antigen sunan hücrede bulunan CD80/CD86 (B7) proteini ile CD8+ T lenfosit üzerindeki CD28'in etkileşimi sonucunda CD8 hücresi uyarılır ve IL-2, granzim, IFN-gamma gibi tümör hücrelerini öldüren maddeleri üretir. CD8+ T lenfosit hücresinde oluşan CTLA-4 proteini, hücre yüzeyindeki CD80/CD86 ile etkileşime girerek aktive olan immün yanıtı inhibe eder, bu da negatif geri bildirim mekanizması olarak işlev görür. Böylece, oluşturulan immün yanıt kontrol altında tutulmuş olur [37].

Doğal öldürücü (NK) hücreler, bağışıklık sisteminin önemli bir bileşenidir. Sitotoksik aktivite göstermek için MHC aracılığıyla antigen sunumuna ihtiyaç duymazlar. Bunun yerine, NK hücreleri, hedef hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC-1 antijenini tanır ve düşük seviyede taşıyan hücelere saldırır. Bu özelliği sayesinde, NK hücreleri hızlı bir şekilde enfekte olmuş veya kanserleşmiş

hücreleri tanır ve yok eder. Bu mekanizma, immün yanıtın hızlı ve etkili bir şekilde harekete geçirilmesini sağlar, antijen sunumuna ihtiyaç duymadan hedef hücrelere karşı sitotoksik etki gösterirler [38].

Tümör hücresinin immün sistemden kaçması, kanser immün düzenlemesi olarak adlandırılan üç aşamalı bir sürecin sonucudur. Bu aşamalar sırasıyla eliminasyon, denge ve kaçış aşamalarıdır:

a- İmmün Tanımlama ve Eliminasyon: Vücut, kanser hücrelerini tanıyarak ve onları yok ederek doğal bir savunma mekanizması geliştirir. Bu süreçte, immün hücreler tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan antijenleri algılar ve immün yanıtı başlatır.

b- Denge Aşaması: Aktive edilmiş CD4+ ve CD8+ T hücreleri gibi edinilmiş bağışıklık sistemi elemanları, kanser hücrelerinin varlığına karşı tepki verirken, aynı zamanda kanser hücrelerinin çoğalmasını ve yayılmasını kontrol etmeye çalışır. Denge noktası, kanser hücrelerinin kontrol altında tutulduğu ve immün sistemin kansere karşı etkili olduğu bir aşamadır.

c- Kaçış Mekanizmaları: Tümör, immün yanıtı engellemek veya kaçmak için çeşitli mekanizmalar geliştirebilir. Bu mekanizmalar arasında immünosupresif hücrelerin aktivasyonu, antijen sunumu ve T hücre fonksiyonlarının baskılanması yer alabilir [39-42]. Tümör hücrelerinin immün sistemden kaçma mekanizmaları, genellikle dört şekilde gruplandırılabilir:

- Antijen Değişimi veya Kaybı: Tümör hücreleri, yüzeylerinde bulunan antijenleri kaybederek veya değiştirerek, immün hücrelerin tanınmasını engelleyebilirler [43].
- Sitokin Manipülasyonu: Tümör hücreleri, sitokinlerin (örneğin, IL-6, IL-10 ve TGF-beta gibi) salınımını artırarak, immün toleransı teşvik eden bir mikroçevre oluşturabilirler. Bu sitokinler, immünosupresif hücrelerin (örneğin, Treg hücreleri) etkinleşmesine yol açar ve bu sayede tümör hücrelerinin çoğalmasını kolaylaştırır [44].

- İmmün kontrol noktası molekülleri: Tümör hücreleri, yüzeylerinde immün kontrol noktası molekülleri bulundurarak, T hücrelerinin inhibe edilmesini sağlayabilirler. Bu, tümöre karşı oluşacak immün yanıtın sınırlandırılmasına neden olur [45].
- Onkojenik Sinyal Yolağı: Bazı onkojenik sinyal yolları, aslında tümörün immün sistemden kaçmasını sağlayan yollar olarak işlev görür. Örneğin, GİST (gastrointestinal stromal tümör) tümörlerinde aşırı aktive olan KİT (tirozin bazlı kinaz inhibitörü) yolağı, tümör bölgesine Treg (regülatör T hücre) infiltrasyonu sağlayarak immüniteden kaçmayı kolaylaştırır [46].

Tümör hücrelerinin immün sistemden kaçma mekanizmalarının anlaşılması, kanser tedavisinde önemli ilerlemelere yol açmıştır. Özellikle, immün terapilerin geliştirilmesi ve uygulanması, bu mekanizmaları hedefleyerek tümörlerle mücadelede yeni stratejilerin ortaya çıkmasını sağlamıştır.

2.2. Kanser İmmünoterapisi

2.2.1. Kanser İmmunoterapisi Tarihçesi

İmmünoterapi, bağışıklık sisteminin kanserle mücadelesini güçlendirmeyi amaçlayan bir tedavi yaklaşımıdır. Bu tedavi yöntemi, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçma mekanizmalarını hedef alarak, immün yanıtı güçlendirir ve tümörlerin kontrol altına alınmasını sağlar. İmmünoterapi, kanser tedavisinde önemli bir yenilikçi yaklaşım olarak kabul edilmektedir [47].

Dr. Coley, 19. Yüzyılın sonlarında erizipel enfeksiyonu geçiren bazı kanser hastalarında tümörlerde gerileme gözlemledi. Bu gözlemler, vücuttaki enfeksiyonun, hastanın kendi bağışıklık sistemini harekete geçirerek kanser hücrelerini yok etmeye yardımcı olabileceğini öne sürdü.

1891'de Dr. Coley, bu gözlemlerin etkilerini daha da araştırmak için hastalara canlı veya inaktif bakteri enjeksiyonları yapmaya başladı. Bu tedavinin birçok kanser hastasında remisyona sağladığı görüldü. Bu, immün sisteminin kanserle savaşmada potansiyel bir rol oynayabileceğini ve bağışıklık sistemini kansere karşı aktive etmenin kanser tedavisinde etkili olabileceğini düşündürdü.

Ayrıca, 1959'da fare modellerinde Bacillus Calmette-Guérin (BCG) adlı bir bakterinin yüzeysel mesane kanserlerinde faydalı olabileceği gösterildi. Bu tedavi, insanlarda 1976'dan beri kullanılmaktadır ve bazı kanser türlerinde immün sistemini uyararak kanser hücrelerini yok etmeye yardımcı olur.

Dr. Coley'in çalışmaları ve BCG tedavisi gibi gelişmeler, immünoterapi tedavilerinin geliştirilmesine ilham verdi ve kanser tedavisinde hastanın kendi bağışıklık sistemini kullanma fikrine yol gösterdi. Bu erken araştırmalar, modern immünoterapinin temelini oluşturdu ve günümüzde kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkili bir strateji haline geldi [48].

2.2.2. Kanser İmmünoterapisi Patofizyolojisi

İmmün sistem, çeşitli organizma ve molekülleri tanıyan, etkisiz hale getiren bir savunma sistemidir. Kanser immünoterapisi, immün sisteminin kanser hücrelerini tanıma ve yok etme özelliğinden yararlanır [49]. Geleneksel antikanser tedavilerinin aksine immunoterapinin hedefi, direkt tümör hücreleri yerine tümör hücrelerini öldürmek üzere aktifleşmiş immün sistem hücreleridir [50]. Bu da aynı ajan ile farklı kanser çeşitlerini tedavi edilebilme imkanı sağlamaktadır. İmmünoterapötik yaklaşımlar genel olarak, immün sistemin aktive edilmesi (örn.: ICPI'ler, sitokinler) ve buna ek olarak antikorlar ve T hücreler ile pasif immünoterapi (örn. kanser aşılı, tümöre özgü monoklonal antikorlar) olmak üzere iki gruba ayrılabilir [51]. İmmünoterapi yaklaşımlarında kullanılan tedavi yöntemleri; sitokinler (interferonlar, IL-2), kanser aşılı, monoklonal antikorlar, kimerik antijen reseptör tedavisi ve ICPI'lerdir [52].

İmmünoterapinin hedeflenen hücre tipi, tedaviye yanıt oranları, yanıtın kalıcılığı, yan etki profili gibi etki ve sonuçları bakımından diğer kanser tedavilerinden farklı özellikleri mevcuttur. Kemoterapiyle alınan tedavi yanıtı hızlıca erken dönemde oluşurken, immünoterapiyle alınan yanıt daha geç ortaya çıkmaktadır. Bazen tedavi sonrası gelişen progresyonun ardından tümör çapında küçülme ortaya çıkmaktadır [53]. Tümör bölgesindeki peritümoral ödem, nekroz, inflamasyon ve T hücre infiltrasyonuna bağlı olarak tümör kitlesinde meydana gelen bu artışa psödoprogresyon denmektedir. Bu gibi psödoprogresyonlar, immün hücrelerin başlangıçta toplanmasıyla tümör boyutunda geçici bir artışa neden olabilir.

İmmün sistem üzerinde aktivatör ve inhibitör etki gösteren birçok immün kontrol noktası molekülü bulunur. Özellikle inhibitör etki gösteren bazı moleküllere karşı geliştirilen antikorların sayesinde immün aktivasyon oluşturulur. Bu aktivasyonun devamı sağlanarak tümör hücrelerine karşı bir reaksiyon geliştirilmektedir [52].

Daha önce kullanılan bazı immünoterapi yöntemleri, örneğin interferon-alfa ve interleukin-2 gibi immünositokinler, genellikle zayıf etkili ve toksik olabiliyordu. Ancak ICPI'ler, bağışıklık sisteminin kontrol noktalarını hedef alarak kanser

hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasını engeller ve böylece tümörün büyümesini kontrol altına alır. ICPI tedavisi birçok kanser türünde etkili olmuştur ve bazı hastalarda diğer tedavilere yanıt vermeyen durumlarda bile olumlu sonuçlar sağlayabilir. Ancak, bu tedavilerin bazı yan etkileri olabilir ve dikkatli bir şekilde yönetilmesi gerekir. Bununla birlikte, ICPI immünoterapisi, kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım vizyonunu ortaya çıkarmıştır, çünkü bağışıklık sistemini kanserle savaşmada aktive etmenin yanı sıra tedaviyi daha bütüncül bir şekilde ele almanın gerekliliğini vurgular. [54].

İlk ICPI molekülü Brunet ve arkadaşları tarafından 1987'de keşfedildi ve CTLA-4 olarak isimlendirildi [55]. Bu molekülün 1995 yılına kadar işlevi belirsizdi. James Allison ve arkadaşları tarafından bir antikanser tedavi hedefi olarak büyük potansiyele sahip olduğu düşünüldü ve önemli bir bağışıklık kontrol noktası molekülü olarak belirlendi [56,57]. İlk CTLA-4 bloke edici antikor 1996'da hayvanlar üzerinde test edildi [57].

FDA tarafından ilk ICPI olan ipilimumab, metastatik melanom tedavisi için 2011 yılında onaylanmıştır. Bunu başka bir ICPI olan nivolumab izledi ve 2014 yılında FDA tarafından onaylanan ilk PD-1 molekülü inhibitörü oldu. Sonraki birkaç yıl içinde, PD-1 reseptörünün, PD-L1 ve PD-L2 ligandlarının inhibitörü ve LAG-3 inhibitörü olan pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab ve relatlimab dünya çapında onaylandı [58].

ICPI'lerin en önemli özelliklerinin başında, tedavinin kesilmesine rağmen uzun süreli remisyon elde edilmesi gelir. Bu durum özellikle, tam yanıt elde edilen metastatik melanom hastalarında gösterilmiştir [59].

2.3. Kontrol noktası inhibitörü immünoterapisi

ICPI'ler bağışıklık sistemini kontrol noktalarının inhibisyonunu kaldırarak kanser hücrelerinin tanınmasını ve yok edilmesini sağlar. Bu, tümör büyümesini durdurabilir veya hücrelerin ölümüne neden olabilir. ICPI'ler genellikle antikorlar şeklinde formüle edilir ve bağışıklık sisteminin hedeflenen kontrol noktalarına bağlanarak etki ederler. Bunlar CTLA-4, LAG-3, PD-1 ve PDL1/2'dir.

İmmünoterapi Ajanı	Hedef Molekül	Endikasyonları
PD-1 İnhibitörleri	PD-1	- Pembrolizumab: Metastatik melanom, Küçük hücre dışı akciğer kanseri (NSCLC), Ürotelyal karsinom, Renal hücreli karsinom, Baş-boyun skuamöz hücreli karsinom, Hodgkin lenfoma, Mide kanseri, Özefagus kanseri, Hepatosellüler karsinom - Nivolumab: Metastatik melanom, Küçük hücre dışı akciğer kanseri (NSCLC), Renal hücreli karsinom, Hodgkin lenfoma, Baş-boyun skuamöz hücreli karsinom
PD-L1 İnhibitörleri	PD-L1	- Atezolizumab: Küçük hücre dışı akciğer kanseri (NSCLC), Ürotelyal karsinom, Hepatosellüler karsinom, Küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC), TNBC (Üçlü Negatif Meme Kanseri) - Durvalumab: Küçük hücre dışı akciğer kanseri (NSCLC), Ürotelyal karsinom, Küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC)
CTLA-4 İnhibitörleri	CTLA-4	- Ipilimumab: Metastatik melanom, İleri evre renal hücreli karsinom, Hepatosellüler karsinom, Küçük hücre dışı akciğer kanseri (NSCLC), Üveal melanom
LAG-3 İnhibitörleri	LAG-3	- Relatlimab: Solid tümörler (birçok kanser türünde klinik denemeler devam etmektedir)

Tablo 1: İmmünoterapi ajanları ve endikasyonları

2.3.1. CTLA-4

Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4 (CTLA-4), 1987 yılında keşfedildi ve 1990'ların ortalarında T hücresi aktivasyonunun negatif bir düzenleyicisi olarak öne çıkarıldı [60-65]. CTLA-4, etkisini öncelikle CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositlerinin yüzeyinde gösterir. Antijen sunan hücrelerde (APC'ler) bulunan kostimülatör reseptörler CD80 ve CD86'ya (B7-1 ve B7-2) T hücresi kostimülatör reseptörü CD28'den daha yüksek bir bağlanma afinitesine sahiptir. [54] CTLA-4'ün etkisi T hücresi reseptörü (TCR) aktivasyon derecesi ve IL-12 ve IFN-gamma gibi sitokinler tarafından artırılır, böylece aktive edilmiş T efektör hücrelerde bir geri bildirim inhibisyon döngüsü oluşturur. Sonuç olarak, CTLA-4 genel olarak APC'ler tarafından tetiklenen CD4⁺ ve CD8⁺ T hücresi aktivasyonu üzerinde fizyolojik bir "fren" olarak düşünülebilir.

CTLA-4, ilk olarak sarkom ve kolon adenokarsinomunun fare modellerinde inhibe edildiğinde tümörün küçülmesine yol açarak kanserin immün sürveyansında rol oynamıştır. [66]. CTLA-4 inhibitörü ipilimumab, metastatik melanomlu hastalarda sağkalımı uzatma potansiyeline dayanarak onaylanan ilk ICPI'dir. İpilimumab aynı zamanda yüksek riskli melanom için IFN'ye alternatif olarak adjuvan tedavi olarak da onaylanmıştır [67].

2.3.2. LAG-3

B hücreleri, bazı T hücreleri, NK hücreleri ve tümör infiltre eden lenfositler (TIL'ler) tarafından ifade edilen lenfosit aktivasyon geni 3 (LAG3), bağışıklık kontrol noktası yollarını düzenlemek için kullanılır [68]. LAG3 proteini, MHC sınıf II'ye bağlanarak ve T hücresi farklılaşmasını ve proliferasyonunu engelleyerek Treg aktivitesini artırır. LAG-3 bloke edici antikolar, tükenmiş T hücrelerinin efektör fonksiyonunu eski haline getirir ve bunların tümör hücrelerine saldırma yeteneklerini artırır.

LAG-3 bloke edici bir antikor olan relatlimab metastatik melanomda kullanılmıştır [69].

2.3.3. PD-1 ve PD ligandı 1/2

Programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1), T hücreleri, B hücreleri ve NK hücreleri üzerinde eksprese edilen bir transmembran proteinidir. Programlanmış hücre ölümü ligandı 1'e (PD-L1; ayrıca B7-H1 olarak da bilinir) ve PD-L2'ye (B7-H2) bağlanan inhibitör bir moleküldür. PD-L1, hematopoietik hücrelerin yanı sıra birçok tümör hücresi de dahil olmak üzere birçok doku tipinin yüzeyinde eksprese edilir. PD-L2 ise hematopoietik hücrelerde eksprese edilir. PD-L2'nin etkisi daha sınırlıdır ve PD-L1'e kıyasla daha az bilinmektedir. PD-L2, genellikle sadece belirli hücre tiplerinde bulunur ve bağışıklık sisteminin regülasyonunda daha az öneme sahiptir. Ancak, PD-L2'nin varlığı, bağışıklık sistemi tarafından kanser hücrelerine karşı bir reaksiyonun başlatılmasını zorlaştırabilir veya engelleyebilir. Bu nedenle, PD-L2'nin inhibisyonu, bağışıklık sisteminin kansere karşı tepkisini artırabilir. PD-L2; PD-1 molekülüne, PD-L1'e kıyasla yaklaşık 3 kat daha güçlü afiniteyle bağlanır. PD-L1 ve PD-L2 arasındaki afinite farklılıkları, bağlanma bölgeleri içindeki homolog pozisyonlarda alanine karşı triptofan kalıntısının (sırasıyla PD-L1 konumu 121 ve PD-L2 konumu 110) varlığına bağlanmıştır. PD-1:PD-L1/2 etkileşimi, tümör hücresinin apoptozunu doğrudan inhibe eder, periferik T efektör hücre tükenmesini teşvik eder ve T efektör hücrelerinin Treg hücrelerine dönüşümünü destekler. NK hücreleri, monositler ve dendritik hücreler gibi ek hücreler de PD-1 ve/veya PD-L1'i eksprese eder [70-73].

PD-1 ve PD-L1/L2 gibi kontrol noktaların, pro-efektör sitokinlerin (özellikle de IL-12 ve IFN-gama gibi) varlığında etkileri artar. IL-12 ve IFN-gama gibi pro-efektör sitokinler, bağışıklık sisteminin aktive edilmesini ve sitotoksik T hücrelerinin etkinliğini artıran önemli sinyallerdir. Ancak, PD-1 ve PD-L1/L2'nin aktivasyonu, sitotoksik T hücrelerinin aşırı aktivasyonunu önlemeye yönelik bir mekanizma olarak işlev görür. Bu durum, PD-1 ve PD-L1/L2'nin fizyolojik olarak sitotoksik T efektör fonksiyonunu kontrol eden bir fren olarak rol oynadığını vurgular. Bu nedenle, immünoterapi tedavileri genellikle PD-1 ve PD-L1/L2'nin inhibisyonunu hedefler. Bu inhibisyon, sitotoksik T hücrelerinin kanser hücrelerini tanıyıp yok etme yeteneğini artırarak bağışıklık sisteminin kansere karşı savaşını güçlendirir [74,75]. PD-1:PD-L1 bağlantısı dışında PD-L1'in ek

bağlanma noktaları vardır; örneğin PD-L1'in ayrıca CD80'i inhibe ettiği de gösterilmiştir, bu da CTLA-4, PD-1 ve diğer yollar arasındaki etkileşim katmanlarını akla getirmektedir [76].

2.3.3.1. Atezolizumab

Atezolizumab, PD-L1'e bağlanan ve PD-1 ve B7.1 reseptörleri ile etkileşimlerini bloke eden, Fc(Parçacık, kristalleşebilir- Antikoru immun sistemle etkileşime girdiği kısım) mühendisliğiyle üretilmiş hümanize IgG1 monoklonal antikordur. NSCLC, SCLC, üçlü negatif meme kanseri, ürotelyal karsinom, hepatoselüler karsinom ve melanomun belirli türlerinin tedavisinde onaylanmıştır [77].

2.3.3.2. Avelumab

Avelumab, PD-L1'in T hücreleri ve antijen sunan hücreler üzerindeki PD-1 ve B7.1 reseptörleri ile etkileşimini bloke eden, intravenöz olarak uygulanan, tamamen insan IgG1 monoklonal antikordur (mAb). Metastatik Merkel hücreli karsinomun (mMCC) ve lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinomun (mUC) tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır [78].

2.3.3.3. Durvalumab

Durvalumab, PD-L1'e karşı intravenöz olarak uygulanan, terapötik, tamamen insan monoklonal bir antikordur. İleri safra yolu kanseri olan yetişkinlerde gemsitabin ve sisplatin ile kombinasyon halinde kullanım için onaylanmıştır. Durvalumab aynı zamanda lokal ilerlemiş ve metastatik NSCLC, ileri evre SCLC ve ameliyatla çıkarılamayan hepatoselüler karsinom dahil olmak üzere diğer endikasyonlarda da onaylanmıştır [79].

2.3.3.4. Pembrolizumab

Pembrolizumab hümanize bir monoklonal IgG4 kappa PD-1 inhibitörüdür [80]. İlerlemiş Merkel hücreli karsinom, üçlü negatif meme kanseri, melanom ve Hodgkin lenfoma dahil olmak üzere sıklıkla yüksek düzeyde PD-L1 eksprese ettiği bilinen birçok kanser türü için daha onaylanmıştır [81].

2.3.3.5. Nivolumab

Nivolumab PD-1 reseptörüne yüksek özgüllük ve afinite ile bağlanıp, tümör hücrelerinin sitotoksik T hücresi aracılı hücre ölümünden kaçmak için aşırı eksprese ettiği PD-L1 ve PD-L2 ligandlarının PD-1'e bağlanmasını önler. Böylece T hücrelerine gönderilen PD-1 inhibitör sinyali bloke eder ve bağışıklık sistemi hücrelerini patolojik immün baskılanmadan kurtararak onların tümör hücrelerini tanımasına ve karşı koymasına olanak tanır. Başka bir deyişle nivolumab PD-1 reseptörünü doğrudan bloke ederek önceden var olan adaptif immün yanıtı artırır [82].

2.3.3.5.1. Nivolumabın Farmakokinetiği ve Klinik Kullanımı

Nivolumab, 30 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. En yaygın doz rejimleri iki haftada bir 240 mg veya dört haftada bir 480 mg'dır. Dozlama endikasyona bağlıdır. Maksimum konsantrasyonda (Cmaks) ve konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alanda (EAA) dozla orantılı bir artışla birlikte lineer farmakokinetiğine sahiptir. Doruk plazma konsantrasyonuna infüzyonun başlamasından sonra 1- 4 saat sonra erişir ve serum yarılanma ömrü 12-20 gün arasındadır. Dozdan bağımsız zamanla değişen klirensi ile lineer farmakokinetiğine sahiptir. Nivolumabın santral ve periferik dağılım hacimleri sırasıyla 3,63 L ve 2,78 L'dir. Tedavi genellikle iyi tolere edilir ve uygun bir güvenlilik profili sergiler [83].

Nivolumab, ipilimumab ve B-Raf proto-onkogen (BRAF) inhibitörlerine yanıt vermeyen, rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu hastaların tedavisinde etkili olduğu kanıtlandıktan sonra, 22 Aralık 2014'te FDA tarafından onaylanmıştır [83]. Daha sonra nivolumab, kolorektal kanser ve malign plevral mezotelyoma dahil olmak üzere özofagus kanseri, mide kanseri, hepatosellüler karsinom, hodgkin lenfoma, NSCLC, renal hücreli karsinom ve ürotelyal karsinom için onaylanmıştır [84]. Türkiye'de 2018 yılından itibaren EGFR, ALK, ROS1 genetik değişikliği olmayan, ECOG PS:0-1 olan, öncesinde en az bir basamak sistemik kemoterapi alıp progrese olan lokal ileri ve metastatik KHDAK tedavisinde monoterapi olarak kullanım ruhsatı almıştır. 8 Şubat 2022 tarihli

Sağlık Uygulamaları Tebliği (SUT) güncellemesiyle birlikte de bu endikasyonda Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından geri ödeme kapsamına alınmıştır [85].

2.4. İmmünoterapi İlişkili Toksisiteler

Kanser immünoterapisinin yan etkileri ve toksisiteleri, çeşitli yollarla doğal bağışıklığı ve immünoterapi etkinliğini engellemek için işbirliği yapan immün baskılayıcı hücre dışı matriks tarafından belirlenir. Tümör mikro ortamı; otoimmüniteyi sınırlarken antikanser bağışıklık etkisini azaltabilen Treg hücreleri, myeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler, T hücreleri, tümör ilişkili makrofajlar ve diğer inhibitör immünolojik kontrol noktalarını içerir. ICPI'ler bu sinyalleri bloke ederek immünolojik bütünlüğü bozar ve bu da bir dizi otoimmün reaksiyonla sonuçlanabilir. Fare modellerinde ICPI tedavisinin etkisi, Teff/Treg hücrelerinin oranının daha yüksek olmasıyla bağlantılıdır. Sonuç olarak Treg hücrelerinin hücre dışı ortamdan uzaklaştırılması yararlı bir etkiye sahip olabilir. Aşırı aktif hale gelen T lenfositleri, hedef antijeni sergileyen normal dokulara zarar verebilir ve viral antijenleri hedeflemenin yanı sıra sağlıklı hücreleri de riske atabilir. Sağlıklı hücreler, sitotoksik T lenfositlerin neden olduğu hücre bozulmasına tepki olarak neoantijenler, kanser antijenleri ve oto-antijenler üretir ve vücut hücrelerini 'hedefleyerek' hasarı kötüleştirir [86].

IRAE'ler dermatolojik, gastrointestinal, hepatik, endokrin, renal ve diğer daha az yaygın inflamatuvar olayları içerir. IRAE'lerin genel immünolojik güçlendirmeden kaynaklandığına inanılmaktadır ve glukokortikoidler, tümör nekroz faktörü-alfa antagonistleri, mikofenolat mofetil veya diğer ajanlarla geçici immünsupresyon çoğu durumda etkili bir tedavi olabilir. Nadir olmasına rağmen, ICPI'lerle fulminan ve hatta ölümcül toksisiteler meydana gelebilir [87,88]. Bu nedenle IRAE'lerin hızlı tanınması ve yönetimi önemlidir.

2.4.1. Nefrotoksisite

İmmünoterapi, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanımasını ve yok etmesini hedefleyen bir tedavi yaklaşımıdır. Ancak, immünoterapinin bazı yan etkileri olabilir ve bunlardan biri nefrotoksisitedir. Nefrotoksisite, immünoterapi tedavisinin böbrekler üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunda ortaya çıkar. Bu yan etki genellikle bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu ile ilişkilidir ve bağışıklık sistemi hücrelerinin normal böbrek dokusuna saldırması sonucu ortaya çıkar. Nefrotoksisite genellikle hafif veya orta derecede olabilir, ancak bazı durumlarda ciddi olabilir ve tedaviyi kesmeyi gerektirebilir.

Nivolumab ile ilişkili nefrotoksisite, böbrek intrinsik antijenlerine (otoimmün ilişkili) veya eşlik eden ilaçlara (ilaca bağlı) karşı T-hücresi immün toleransını değiştiren PD-1 sinyal yollarının bloke edilmesine bağlı olabilir. PD-1/PD-L1 sinyalleri, periferik T-hücresi immün toleransının sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır. PD-L1'in renal tübüler hücreler üzerinde ekspresyonu, bu hücreleri T-hücresi aracılı otoimmüniteden korur. Ayrıca, otoimmüniteyi önlemek için normalde çeşitli mekanizmalarla inaktif tutulan bazı oto-reaktif T hücrelerinin olduğu da gösterilmiştir. Bu inaktif T-hücrelerinin PD-1 inhibitörü tedavi ile yeniden aktive edilmesinin, bu hücreler ile renal tübüler hücreler arasındaki periferik immün toleransı bozarak nefrotoksisiteye yol açabileceği öne sürülmüştür [89].

İmmünoterapi ilişkili ABH, ATIN, immün kompleks glomerülonefriti, trombotik mikroanjiyopati ve elektrolit anormallikleri gibi yan etkiler görülebilir. ICPI tedavisi hiponatremi, hipokalemi ve hiperkalsemi gibi çeşitli elektrolit bozuklarına sebep olabilir. En yaygın görülen elektrolit bozukluğu hiponatremidir. ICPI'ler çeşitli mekanizmalar yoluyla hiponatremiye yol açabilir; uygunsuz antidiürez sendromu en yaygın olanıdır. Hipofizit ve adrenalit ilişkili hiponatremi de yapılan çalışmalarda raporlandırılmıştır. İmmünoterapi uygulamasının bir komplikasyonu olarak ABH nadir görülebilen ancak önemli bir durumdur. ICPI'ler bağışıklık sistemini uyararak kanser hücrelerini hedef alırken, bazen vücudun kendi dokularına yönelik aşırı bağışıklık yanıtına neden olabilir ve bu durum ABH ve KBH(kronik böbrek hasarı)'ye yol açabilir [90].

ICPI-ABH için yaygın olarak kullanılan iki derecelendirme ölçeği, Ulusal Kanser Enstitüsünün Olumsuz Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) ve Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçları İyileştirme (KDIGO) konsensüs kriterleridir. CTCAE, ABH'yi değerlendirirken belirli bir referans kreatinin noktası veya normal değerlerin üzerindeki değişikliklere göre değerlendirme yaparken, KDIGO ise ABH'yi serum kreatininindeki göreceli değişikliklere dayanarak sınıflandırır [91,92].

KDIGO yönergeleri ABH'yi şu şekilde tanımlamaktadır:

- Serum kreatinin düzeyinde 48 saat içinde $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ mikromol/L) artış veya
- Önceki yedi gün içinde meydana geldiği bilinen veya tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde başlangıç değerinin $\geq 1,5$ katına kadar artış veya
- Altı saat boyunca idrar hacmi $< 0,5$ mL/kg/saat [93,94]

Evre	Serum Kreatinin Artışı	İdrar Çıkışı
Evre 1	1.5-1.9 kat artış veya 0.3 mg/dL (26.5 μ mol/L) artış	< 0.5 mL/kg/saat 6 saatten uzun süre
Evre 2	2.0-2.9 kat artış	< 0.5 mL/kg/saat 12 saatten uzun süre
Evre 3	3.0 kat veya daha fazla artış veya serum kreatinin ≥ 4.0 mg/dL (≥ 353.6 μ mol/L) veya renal replasman tedavisinin başlanması	< 0.3 mL/kg/saat 24 saatten uzun süre veya anüri (idrar çıkışı olmaması) 12 saatten uzun süre

Tablo 2: KDIGO ABH evrelemesi[93,94]

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) Kılavuzu Nefrotoksisite Sınıflandırması[95]:

Evre 1: Kreatinin düzeyinde $>0,3$ mg/dL artış; kreatinin düzeyinin başlangıç değerinin 1,5 ile 2,0 katı üzerinde olması.

Evre 2: Kreatinin başlangıç değerinin 2 ile 3 katı üzerinde.

Evre 3: Kreatinin $>$ başlangıç değerinin 3 katı veya $>4,0$ mg/dL; hastaneye yatış endikasyonu

Evre 4: Hayatı tehdit eden sonuçlar; diyaliz endikasyonu; kreatinin başlangıç değerinin 6 katı üzerinde olması.

2.4.1.1. İnsidans

Yapılan çalışmalar, herhangi bir derecedeki ABH insidansının, tek ajanlı ICPI ile tedavi edilen hastalarda %1-2 ve CTLA-4 inhibitörü ve PD-1 inhibitörü kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen hastalarda %4,5 olduğunu bulmuştur. Cortazar ve arkadaşlarının 2016 yılında ABD’de yaptığı çalışmada nivolumab ile tedavi edilen hastalarda evre 2 ve üzeri ABH gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup ABH insidansı %1,9 olarak hesaplanmıştır. ASCO kılavuzu sınıflandırmasına göre evre 3 veya 4 ABH insidansı, tek ajanla <1 ve kombinasyon ICPI ile %1,6 olarak saptanmıştır [96,97]. Son veriler evre 1 ve 2 hastaları da dahil etmiş olup ICPI ile ABH’nin daha yüksek bir insidans oranına (%9,9-%29) işaret etmektedir [97].

Yedi merkezde böbrek biyopsisi yapılan 13 hastadan oluşan retrospektif bir seride, nefrotoksisite, ICPI başlamasından ortalama 91 gün sonra (21-245 gün aralığı) teşhis edilmiştir [98].

En sık bildirilen altta yatan patoloji akut tübülointerstisyel nefrittir, ancak immün kompleks glomerülonefrit ve trombotik mikroanjyopati de gözlemlenmiştir [99,100].

2.4.1.2. Risk Faktörleri

Ekstrarenal IRAE'ler, ICPI tarafından bağışıklık sistemi aktivasyonunun derecesini yansıtabilir ve dolayısıyla böbrek içinde hedef dışı bağışıklık etkilerinin olasılığını artırabilir. Bazı IRAE'ler (örn. kolit ve miyokardit), volüm kaybı veya hemodinamik hasar gibi dolaylı mekanizmalar yoluyla ABH'ye aracılık edebilir [101]. Hipertansiyon ABH ile ilişkilendirilmiştir ve bu muhtemelen hastalarda damar hastalığının varlığını ve bağışıklık dışı yollarla böbrek hasarına eğilimi yansıtmaktadır [102]. Seethapathy ve arkadaşları ICPI alıcılarında PPI kullanımı ile ABH arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmiş ve PPI kullanımı ile ABH arasında bir ilişki gözlemlenmiştir. PPI kullanımının bağırsak florasını değiştirebileceği ve dolayısıyla immünoterapi ile ilişkili yan etkilerin gelişim riskini artırabileceği düşünülmektedir [103].

2.4.1.3. ASCO Kılavuzu Tanı Kriterleri

Kesin ICPI ile ilişkili nefrit veya ABH:

ICPI nefriti veya ABH ile uyumlu ve risk faktörlerinin klinik incelemesinden sonra böbrek biyopsisi ile doğrulanmış tanı.

Yüksek Olası ICPI ile ilişkili nefrit veya ABH:

Aşağıdakilerin her ikisi de :

- Risk faktörlerinin klinik incelemesinden sonra, en az iki ardışık değerde serum kreatininde sürdürülen $\geq 50\%$ artış veya RRT(renal replasman tedavisi) ihtiyacı.
- Alternatif bir etiyolojinin yokluğu.

Ve aşağıdakilerden en az biri:

- Steril piyüri (≥ 5 WBC/hpf).
- Eşzamanlı veya yakın zamanda ortaya çıkan ekstrarenal IRAE-eozinofili (mikrolitre başına ≥ 500 hücre).

Olası ICPI ile ilişkili nefrit veya ABH:

Aşağıdakilerin her ikisi de :

- Serum kreatinin düzeyinde $\geq$ %50 artış.
- Renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı, nefrit veya ABH'nin alternatif nedenlere bağlanamaması [104]

2.4.1.4. Klinik

ICPI'lerin neden olduğu böbrek toksisiteleriyle ilişkili semptomlar arasında idrar sıklığında artış, koyu idrar, ödem, ani kilo alımı, karın veya pelvik ağrı, mide bulantısı ya da kusma, hipertansiyon ve/veya uyuşukluk gibi zihinsel durumdaki değişiklikler yer almaktadır.

2.4.1.5. Tedavi

Organ fonksiyonunu korumak için nefrotoksisitenin erken tanınması ve hızlı bir şekilde müdahale edilmesi hayati önem taşımaktadır. ASCO kılavuzu nefrotoksisite sınıflandırması ve yönetimi tablo 3'te verilmiştir.

SINIFLANDIRMA	YÖNETİM
E1: Kreatinin seviyesinde >0,3 mg/dL artış; kreatinin başlangıç değere göre 1,5 ile 2,0 katı artışı.	Potansiyel alternatif etiyolojileri (son IV kontrast, ilaçlar, sıvı durumu ve İYE) ve başlangıç böbrek fonksiyonlarını değerlendirmeyi beklerken, kombinasyon rejimlerinde ICPI ve/veya diğer potansiyel katkıda bulunan ajanları geçici olarak kesmeyi düşünün. Hala <1,5 ULN(normalin üst sınırı) olan bir değişiklik anlamlı olabilir.
E2: Kreatinin başlangıç değerinin 2 ile 3 katı üzerinde.	ICPI'yi geçici olarak kesin. Nefrolojiye danışın. Diğer nedenleri değerlendirin (son zamanlarda uygulanan IV kontrast madde, ilaçlar ve sıvı durumu). Diğer nedenler dışlanırsa, 0,5 ile 1 mg/kg/gün prednizon eşdeğeri uygulayın. Kötüleşme varsa veya 1 hafta sonra iyileşme olmazsa, 1 ile 2 mg/kg/gün prednizon eşdeğerine yükseltin ve ICPI'yi kalıcı olarak kesin. Eğer ≤E1'e kadar iyileşme olursa, steroidleri en az 4 hafta boyunca azaltın. ABH tekrarlamazsa, riskleri ve faydaları dikkate aldıktan sonra ICPI'nin yeniden başlatılmasını hastayla tartışın. Steroidler başarılı bir şekilde ≤10 mg/gün'e düşürüldükten veya kesildikten sonra ICPI'ye yeniden başlanması düşünülebilir.
E3: Kreatinin >başlangıç değerinin 3 katı veya >4,0 mg/dL; hastaneye yatış.	ICPI'nin böbrek toksisitesine doğrudan etkisi varsa ICPI'yi kalıcı olarak bırakın.
E4: Hayatı tehdit eden sonuçlar; diyaliz endikasyonu; kreatinin başlangıç değerinin 6 katı üzerinde olması.	Nefrolojiye danışın. Diğer nedenleri değerlendirin (son zamanlarda uygulanan IV kontrast madde, ilaçlar, sıvı durumu ve idrar yolu enfeksiyonu). Kortikosteroid uygulayın (başlangıç dozu 1 ile 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri).

Tablo 3 ASCO kılavuzu nefrotoksisite sınıflandırması ve yönetimi [104]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran 2018-2022 yılları arasında nivolumab alan 143 birey dahil edilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası aylık kreatinin değerleri 12 ay boyunca incelenmiştir. ABH tanısı için KDIGO kriterleri kullanılmıştır. ABH sonrası KBH gelişimi açısından hastaların ABH sonrası 3 aylık kreatinin değerleri incelenmiştir. Hastaların en yüksek kreatinin değerlerine ulaştığı zamanda bakılan ph, bikarbonat, sodyum değerleri çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, eozinofil ve eozinofil yüzdesi çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların izlem süresindeki en yüksek TSH değerleri alınmıştır. Hastaların kullandığı ilaçlara dair E-nabız verilerine erişilemediği için, hastanede yazılan reçeteler referans alınmıştır.

Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama $\pm$ standart sapma (SD), minimum (min), maksimum (maks), median ve interkvanter aralık değerleri kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, iki grup arasındaki sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluğunda Student T Testi, normal dağılıma uymadığında Mann-whitney U testi kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics v.24 programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alınmıştır (Tarih: 13.09.2023; Karar No: 702). Etik kurul onayı EK-'de sunulmuştur.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 143 hasta dahil edilmiş olup hastaların %81.1'i erkektir. Katılımcıların ortalama yaşı 62.22 ± 10.41 olarak bulunmuştur. Hastaların %60.8'inde akciğer kanseri bulunurken, %15.4'ünde renal hücreli kanser ve %11.9'unda malign melanom bulunmaktaydı. (Tablo 4)

Tablo 4 Hastaların tıbbi özgeçmişlerine ait bazı özelliklerinin dağılımı

(n=143)	
Hasta Yaşı (yıl), ort $\pm$ SD (min-maks)	62.22 $\pm$ 10.41 (26-91)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	116 (81.1)
Kadın	27 (18.9)
Kanser türü, n (%)	
Akciğer Kanseri	87 (60.8)
Renal Hücreli Kanser	22 (15.4)
Malign Melanom	17 (11.9)
Hepatosellüler Karsinom	7 (4.9)
Kolon Kanseri	3 (2.1)
Larinks Kanseri	3 (2.1)
Özofagus Kanseri	1 (0.7)
Nazofarinks Kanseri	1 (0.7)
Dudak Kanseri	1 (0.7)
Parotis Kanseri	1 (0.7)

n: Katılımcı Sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma;

Hastaların %19.6'sinde diabetes mellitus (DM), %30.1'inde hipertansiyon (HT), %15.4'ünde kardiyovasküler hastalık (KVH), %3.5'inde serebrovasküler olay (SVO), %23.3'ünde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), %7.7'sinde hipotiroidi, %14'ünde KBH ve %17.5'inde ABH öyküsü bulunmaktaydı. (Tablo 5)

Tablo 5 Hastaların komorbid özellikleri**(n=143)**

DM, n (%)	
Yok	115 (80.4)
Var	28 (19.6)
HT, n (%)	
Yok	100 (69.9)
Var	43 (30.1)
KVH, n (%)	
Yok	121 (84.6)
Var	22 (15.4)
SVO, n (%)	
Yok	138 (96.5)
Var	5 (3.5)
KOAH, n (%)	
Yok	115 (76.7)
Var	35 (23.3)
Hipotiroidi, n (%)	
Yok	132 (92.3)
Var	11 (7.7)
KBH, n (%)	
Yok	123 (86.0)
Var	20 (14.0)
ABH öyküsü, n (%)	
Yok	118 (82.5)
Var	27 (17.5)

n: Katılımcı Sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma;

Hastaların %16.1'inde (23 kişi) ABH gelişirken, %30.4'ünde (7 kişi) KBH gelişmiştir. ABH gelişen hastaların %78,2'sinde (18 kişi) evre 1 ABH gelişmiştir.

Hastaların %16.1'inde tiroidit, %3.5'inde pnömonit, %0.7'sinde hipofizit gelişmiştir. (Tablo 6)

Tablo 6 Kanser hastalarında nivolumab başlandıktan oluşan bazı hastalıkların dağılımı

Tedavi sonrası ABH gelişti mi, n (%)	(n=143)
Evet	23 (16.1)
Hayır	120 (83.9)
Tedavi sonrası ABH kaçınıcı ayda, n (%)	(n=23)
1	2 (8.6)
2	4 (17.3)
3	3 (13.0)
5	5 (21.7)
6	2 (8.6)
8	2 (8.6)
9	2 (8.6)
11	2 (8.6)
12	1 (4.3)
Tedavi sonrası gelişen ABH evreleri, n (%)	(n=23)
Evre 1	18 (78.2)
Evre 2	4 (17.3)
Evre 3	1 (4.3)
KBH gelişimi, n (%)	(n=23)
Yok	9 (39.2)
Var	7 (30.4)
Exitus(ABH gelişimi sonrası ilk 3 ayda)	7 (30,4)
Tiroidit, n (%)	(n=143)
Yok	120 (83.9)
Var	23 (16.1)

Pnömonit, n (%)	
Yok	138 (96.5)
Var	5 (3.5)
Hipofizit, n (%)	
Yok	142 (99.3)
Var	1 (0.7)

n: Katılımcı Sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma;

Hastaların PH, bikarbonat, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı, eozinofil, proteinüri ve TSH değerlerinin ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan, minimum-maximum değerleri tablo 7’de özetlenmiştir. Hastaların tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, eozinofil ve eozinofil yüzdesi değerlerine bakılmıştır. Hastaların tedavi sürecinde en yüksek kreatinin değerine sahip oldukları zaman bakılan PH ve bikarbonat değerleri incelenmiştir. Tedavi süresince bakılan en yüksek TSH değerleri değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 7 Hastaların laboratuvar parametrelerinin dağılımı

	n	ort $\pm$ SD	medyan	(min-maks)
PH	103	7.4 $\pm$ 0.06	7.42	7.21 - 7.53
Bikarbonat	103	23.5 $\pm$ 3.7	23.0	11 -37
Nötrofil/lenfosit	143	4.7 $\pm$ 4.6	3.1	0.7 – 27.0
Trombosit/lenfosit	143	238.4 $\pm$ 177.05	194.5	59 – 1420
Eozinofil	143	164.9 $\pm$ 176.8	115.0	0 – 1060
Eozinofil yüzdesi	142	1.9 $\pm$ 1.7	1.50	0 – 8.6
Proteinüri	14	877.1 $\pm$ 156.8	530.0	60 – 6210
TSH	132	6.4 $\pm$ 13.1	2.0	0.01 – 92.0

n: Katılımcı Sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma;

Hastaların %82,5’inde tiroid fonksiyonları normal bulunurken, %16,6’sında hipotiroidi gelişmiştir. (Tablo 8)

Tablo 8 Hastaların tiroid fonksiyonlarının dağılımı

Tiroid fonksiyonu, n (%)	(n=132)
Normal	109 (82.5)
Hipotiroidi	22 (16.6)
Hipertiroidi	1 (0.7)

Hastaların %39.2'sinde PPI kullanımı mevcuttu. Hastaların tamamı kemoterapi alırken, kinolon grubu antibiyotik kullanım oranı %23.8, NSAİD kullanım oranı %35.7 olarak bulundu. ABH gelişen hastaların %86.9'u hidrasyon tedavisi alırken, %8.6'sı kortikosteroid ve %4.3'ü hemodiyaliz tedavisi almıştır. (Tablo 9)

Tablo 9 Hastalara uygulanan tedavi türlerinin ve kullanılan ilaçların dağılımı

PPI kullanımı, n (%)	(n=143)
Yok	87 (60.8)
Var	56 (39.2)
Kemoterapi, n (%)	(n=143)
Yok	0
Var	143 (100)
Kinolon grubu antibiyotik kullanımı, n (%)	(n=143)
Yok	109 (76.2)
Var	34 (23.8)
NSAİD kullanımı, n (%)	(n=143)
Yok	92 (64.3)
Var	51 (35.7)
Tedavi, n (%)	(n=23)
Kortikosteroid	2 (8.6)
Hemodiyaliz	1 (4.3)
Hidrasyon	20 (86.9)

n: Katılımcı Sayısı; %: Yüzde;

Hastaların kronik hastalıklarına göre ABH gelişmesi değerlendirmesinde hastalıklar ile ABH gelişimi arasında iliki saptanmamıştır ($p>0.05$). ABH öyküsü olan hastalarda nivolumab sonrası ABH gelişimi ile ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 10)

Tablo 10 Kronik hastalıklara göre ABH gelişmesi

	ABH Gelişmesi		p
	Hayır (n=120)	Evet (n=23)	
	n (%)	n (%)	
DM			
Hayır	97 (84.3)	18 (15.7)	0.485 ^a
Evet	23 (82.1)	5 (17.9)	
HT			
Hayır	84 (84.0)	16 (16.0)	0.573 ^a
Evet	36 (83.7)	7 (16.3)	
KVH			
Hayır	102 (84.3)	19 (15.7)	0.489 ^b
Evet	18 (81.8)	4 (18.2)	
SVO			
Hayır	116 (84.1)	22 (15.9)	0.590 ^b
Evet	4 (80.0)	1 (20.0)	
KOAH			
Hayır	91 (82.7)	19 (17.3)	0.480 ^a
Evet	29 (87.9)	4 (12.1)	
Hipotiroidi			
Hayır	111 (84.1)	21 (15.9)	0.691 ^b
Evet	9 (81.8)	2 (18.2)	
ABH öyküsü			
Hayır	100 (86.2)	16 (13.8)	0.485 ^b
Evet	20 (74.0)	7 (26.0)	

n: Katılımcı sayısı; %Satır yüzdesi; ^aPearson Ki-Kare Testi, ^bFisher'in Kesin Testi; $p<0.05$

Nivolumab tedavisi sonrası hematüri gelişmeme oranı (73.3) istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Nivolumab tedavisi sonrası proteinüri gelişmeme oranı (58.3) istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). (Tablo 11)

Tablo 11 Hematüri ve proteinüri durumuna göre ABH gelişmesi

	ABH Gelişmesi		p
	Hayır (n=88)	Evet (n=15)	
	n (%)	n (%)	
Hematüri gelişmesi			
Yok	84 (95.5)	11 (73.3)	0.015^b
Var	4 (4.5)	4 (26.7)	
Proteinüri gelişmesi	Hayır (n=80)	Evet (n=12)	
Yok	76 (95.0)	7 (58.3)	0.002^b
Var	4 (5.0)	5 (41.7)	

n: Katılımcı sayısı; %Sütun yüzdesi; Pearson Ki-Kare Testi; $p<0.05$

Hastaların sahip olduğu kanser türü ve kullanılan ilaçlara göre ABH gelişmesi değerlendirmesinde kanser türü ve kullanılan ilaç ile ABH gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 12)

Tablo 12 Kanser türü ve kullanılan ilaçlara göre ABH gelişmesi

	ABH Gelişmesi		p
	Hayır (n=120)	Evet (n=23)	
	n (%)	n (%)	
Kanser türü			
Akciğer kanseri	74 (61.7)	13 (56.5)	0.222
Renal hücreli kanser	16 (13.3)	6 (26.1)	
Malign melanom	17 (14.2)	0	
Hepatosellüler karsinom	5 (4.2)	2 (8.7)	
Kolon kanseri	2 (1.7)	1 (4.3)	
Larinks kanseri	2 (1.7)	1 (4.3)	
Özofagus kanseri	1 (0.8)	0	

Nazofarinks kanseri	1 (0.8)	0	
Dudak kanseri	1 (0.8)	0	
Parotis kanseri	1 (0.8)	0	
NSAİ kullanımı			
Hayır	77 (64.2)	15 (65.2)	0.562
Evet	43 (35.8)	8 (34.8)	
PPI kullanımı			
Hayır	76 (63.3)	11 (47.8)	0.243
Evet	44 (36.7)	12 (52.2)	
Kinolon kullanımı			
Hayır	92 (76.7)	17 (73.9)	0.792
Evet	28 (23.3)	6 (26.1)	
n: Katılımcı sayısı; %Sütun yüzdesi; Pearson Ki-Kare Testi; p<0.05			

Hastaların tiroid fonksiyonu ve elektrolit değerlerinin ABH gelişme durumu ile arasındaki ilişki değerlendirmesinde elektrolit ve tiroid fonksiyonları ile ABH gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (p>0.05). (Tablo 13)

Tablo 13 Tiroid fonksiyonu ve elektrolit değerlerine göre ABH gelişmesi

	ABH Gelişmesi		p
	Hayır (n=120)	Evet (n=23)	
	n (%)	n (%)	
Tiroid fonksiyonu	Hayır (n=111)	Evet (n=21)	
Normal	88 (79.3)	14 (66.7)	0.489
Hipotiroidi	22 (19.8)	7 (33.3)	
Hipertiroidi	1 (0.9)	0	
Elektrolit			
Normal	116 (96.7)	21 (91.3)	0.368
Hiponatremi	3 (2.5)	2 (8.7)	
Hipernatremi	1 (0.8)	0	

n: Katılımcı sayısı; %Sütun yüzdesi; Pearson Ki-Kare Testi; p<0.05

ABH gelişen gruptaki ortalama pH değeri ve ortalama bikarbonat değeri, istatistiksel olarak ABH gelişmeyen gruba oranla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. ABH gelişen gruptaki trombosit/lenfosit oranı (316 ± 275.19), ABH gelişmeyen gruba (223.4 ± 148.28) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanırken, nötrofil/lenfosit oranı da ABH gelişen grupta, ABH gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Eozinofil değeri ise ABH gelişmeyen grupta, ABH gelişen gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). TSH değeri ile ABH gelişimi arasında ise bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$). (Tablo 14)

Tablo 14 ABH gelişmesi ile laboratuvar parametrelerinin ilişkisi

	ABH Gelişmesi				
	Hayır		Evet		P
	n	ort $\pm$ SD	n	ort $\pm$ SD	
PH	82	7.42 $\pm$ 0.05	21	7.37 $\pm$ 0.07	0.011^a
Bikarbonat	82	24.1 $\pm$ 3.22	21	21.2 $\pm$ 4.54	0.029^a
Trombosit/lenfosit	120	223.4 $\pm$ 148.28	23	316 $\pm$ 275.19	0.038^a
	Hayır		Evet		
	n	median (Q1-Q3)	n	median (Q1-Q3)	
Nötrofil/lenfosit	120	2.95 (1.92-5.07)	23	5.0 (2.5-9.8)	0.028^b
Eozinofil	120	120.0 (70.0-237.0)	23	80.0 (0-130.0)	0.020^b
TSH	111	2.0 (1.0-3.8)	21	2.6 (1.45-10.7)	0.170 ^b

n: Katılımcı sayısı; ^aindependent t test; ^bMann-Whitney U, $p < 0.05$

5. TARTIŞMA

İmmünoterapi, son yıllarda kanser tedavisinde umut vadeden seçeneklerden biridir. Gittikçe kullanım alanı genişlemekte ve yeni endikasyonlar için onay almaktadır. İmmün sistemin farklı basamaklarını etkileyerek maligniteye karşı immün aktivitenin artırılması mekanizması ile etkinlik göstermektedir. En yaygın kullanılan immünoterapi seçeneklerinden biri ICPI'lerdir.

ICPI'lerin etki mekanizması immün aktivitenin artırılmasına dayandığı için tedavi esnasında birtakım immün yan etkiler görülebilmektedir. Bu toksisiteler dermatolojik, gastrointestinal, hepatik, endokrin, renal ve diğer sistemler ile ilgili olabilir. Hastalarda gelişen nefrotoksisite çoğunlukla asemptomatik olmakla beraber bazı hastalarda şiddetli seyretmekte nadiren hayatı tehdit eden boyutta olabilmektedir.

Ülkemizde ICPI'lerin toksisiteleri ile ilgili çalışmalar azdır. Bu çalışmamızda immünoterapi alan kanser hastalarında nefrotoksisite gelişen hastaları inceleyerek bu alanda bilgi birikimine katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmamıza 143 hasta dahil edilmiş olup 116'sı (%81,1) erkek, 27'si (%18,9) kadın idi. Türkiye'de yaşa standardize kanser hızı erkeklerde yüz binde 262,4 kadınlarda ise yüz binde 188,0'dır [105]. Bizim çalışmamızda da malignitesi olan erkek nüfusu daha fazla saptanmış olup çalışmalar ile uyumludur.

Türkiye'de kanser tanılı hastaların büyük çoğunluğunu akciğer kanseri oluşturmaktadır [105]. Nivolumab 8 Şubat 2022 tarihli Sağlık Uygulamaları Tebliği (SUT) güncellemesiyle birlikte küçük hücre dışı akciğer kanserinin (KHDAC) ikinci basamak tedavisi olarak Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından geri ödeme kapsamına alınmıştır [106]. Çalışmamızdaki nivolumab alan hastalar arasında birinci sırada 87 kişi (%60.8) akciğer kanseri olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda nivolumab tedavisi alan 143 kanser hastasının 23'ünde (%16,1) evre 1 ve üzeri ABH geliştiği gözlemlendi. Ancak bu hastalardan hiçbirinde ICPI ilişkili nefrotoksisite böbrek biyopsisi ile doğrulanmamıştır. Bulgularımız, ICPI

tedavisi gören hastalar arasında ciddi bir ABH yükünü ortaya koymaktadır. Çalışmamızdaki yüksek ABH insidansı, muhtemelen ICPI ile ilişkili nefrotoksisiteye ek olarak, malignitesi olan hastaların doğasında bulunan birçok başka böbrek hasarı formunun kombinasyonunu yansıtmaktadır.

Cortazar ve arkadaşlarının 2016 yılında ABD’de yaptığı çalışmada nivolumab ile tedavi edilen hastalarda evre 2 ve üzeri ABH çalışmaya dahil edilmiş olup ABH insidansı %1,9 olarak hesaplanmıştır ancak bu çalışmada hastalara böbrek biyopsisi yapıp yapılmadığına dair bir veri yoktur [107]. Çalışmamızdaki ABH insidansı, bu ajanları inceleyen randomize çalışmalarda daha önce bildirilenden daha yüksektir (ICPI tedavisi alanların %2 ile %5’i) [107-110]. Çalışmamızda, renal biyopsi ile nefrotoksisite tanısı alan hasta bulunmadığından, diğer nedenlere bağlı ABH gelişen hastaların da ABH gelişen grupta yer aldığını düşünmekteyiz. Ayrıca, insidansın düşük çıktığı çalışmalarda evre 2 ve üzeri ABH hastaların çalışmaya alınması nedeniyle çalışmamız farklı sonuçlar ortaya koymuştur.

Meraz-Muñoz ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada ICPI kullanan hastalarda ABH sıklığı % 16,5 saptanmıştır ve tanı açısından böbrek biyopsisi yapılmamıştır [111]. Daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen verilerde ve ICPI alıcılarında ABH oranı %29’a kadar çıkmıştır [112-114]. Seethapathy ve arkadaşlarının Massachusetts’de yaptığı 1016 katılımcı ile yapılan çalışmada ICPI tedavisi alanlarda ABH insidansının yaklaşık %17 olduğunu bildirilmiştir [115]. Çalışmamız bu bulgular ile uyumludur.

2012 ve 2020 yılları arasında yapılan çok merkezli bir diğer çalışma Gupta ve arkadaşları ICPI alan hastalarda ABH ile mevcut komorbiditeler arasında ilişki saptamamıştır [116]. Çalışmamızda komorbid hastalıkların nivolumab sonrası ABH gelişimi ile ilişkisi saptanmamıştır. ABH öyküsü olan hastalarda nivolumab sonrası ABH gelişme sıklığı artmamıştır. Bulgular literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda hastaların 16’sında (%69) ilk altı ayda ABH gelişmiştir. Yapılan çalışmalardan nivolumab alan hastalardan ABH gelişmesi ilk altı ayda daha fazla saptanmıştır. Bu bulgu da Gupta ve arkadaşlarının çalışmaları ile benzer olup bulgularımız literatür ile uyumludur [116].

Çalışmamızda ABH gelişen 23 hastanın 9'u(%39,2) iyileşmiş, 7'sinde(%30,4) KBH gelişmiş, 7'si(%30,4) ABH tanısından sonra exitus olmuştur. Hastaların ölüm nedenleri çeşitli etiyolojilere dayanmaktadır ve doğrudan ABH ile ilişkilendirilmemiştir. Gupta ve arkadaşlarının yaptığı 429 hasta ile yapılan çalışmada hastaların %39,2'si exitus olmuştur [11]. Cortazar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABH gelişen hastaların %40'ında iyileşme saptanmış olup bulgularımız literatür ile uyumludur [117].

Çalışmamızda ABH gelişen hastalardan immün nefrit düşünülerek steroid tedavisi alan veya hemodiyalize alınan hastaların nivolumab tedavisi kesilmiştir. Nivolumab kesilen hastalarda tekrar nivolumab tedavisi başlanmamıştır. ABH gelişen diğer hastalarda nivolumab kür aralığının uzun olması ve hidrasyon ile ABH düzelmesi nedeni tedavi kesilmemiştir. Nivolumab tedavisi kesilmeyen hastalarda ABH tekrarlamamıştır. ABH gelişen hastaların 20'si (%86,9) hidrasyon tedavisi, 2'si (%8,6) kortikosteroid ve 1'i (%4,3) hemodiyalize alınmıştır. Kortikosteroid tedavisi ön planda immün nefrit düşünülen hastalara verilmiştir ancak bu hastalarda böbrek biyopsisi yapılmamıştır. İmmün nefrit düşünülerek steroid tedavisi alan 2 hastada ekstrarenal IRAE gözlenmemiştir ve ABH tedavi sonrası düzelmiştir. Bu 2 hastanın ABH sırasında steroid tedavisi aldığını saptadık; bu da bu hastalarda immün aracılı hasardan şüphelenildiğini ve ampirik glukokortikoidlerin uygulanmış olabileceğini düşündürmektedir. ABH gelişen hastalarda böbrek biyopsisi yapılsaydı ayırıcı tanıda daha çok hastada immün nefrit düşünülebilirdi ve ABH düzelmemiş hastalarda kortikosteroid tedavisinin faydası olabilirdi.

Barroso-Sousa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nivolumab alan hastalarda tiroidit gelişme sıklığı %10,2, hipofizit gelişme sıklığı %0,4 olarak saptanmıştır [118]. Naidoo ve arkadaşları yaptığı çalışmada pnömonit sıklığını %5 olarak bildirmiştir [119]. Çalışmamıza katılan hastaların 23'ünde (%16,1) tiroidit gelişmiştir. Ülkemiz iyot eksikliği sıklığının fazla olduğu bir bölge olup ilaç ilişkili tiroidit insidansı literatürden daha fazla çıkmış olabilir. Tedavi alan hastaların 5'inde (%3,5) pnömonit, 1'inde (% 0,7) hipofizit gelişmiş olup bulgular literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda ABH gelişen hastalar ile ekstrarenal IRAE gelişmesi açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Meraz-Muñoz ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı ve Gupta ve arkadaşlarının çok merkezli olarak 2012-2020 yılları arasında yaptığı çalışmada ABH gelişimi ile ekstrarenal IRAE gelişmesi arasında ilişki saptanmıştır [116]. Çalışmamızda IRAE açısından TSH ve renal fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Diğer yan etkiler açısından klinik bulgulara göre değerlendirme yapılmıştır. Sonuçların farklı çıkması diğer yan etkiler açısından klinik olarak değerlendirme yapılmış olması ve çalışmamızın tek merkezli ve az hasta ile yapılmış olması nedenleriyle ilişkilendirilmiştir.

Hastaların PH ve bikarbonat değerleri incelendiğinde ABH gelişen hastaların PH ve bikarbonat değerleri ABH gelişmeyenlere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. ABH'de metabolik asidoz gelişmesi bizim de beklediğimiz bir bulgudur.

Çalışmaya katılan hastaların 56'sında (%39,2) PPI kullanımı, 34'ünde (%23,8) kinolon grubu antibiyotik kullanımı, 51'inde (%35,7) NSAİD kullanımı mevcuttu. Bizim çalışmamızda PPI, NSAİD ve antibiyotik kullanımının ABH gelişimi ile ilgisi saptanmamıştır. Meraz-Munoz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PPI, NSAİD ve antibiyotikler ile ABH gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır [2]. Gupta ve arkadaşları ve Cortazar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda antibiyotik ve NSAİD kullanımının ABH ile ilişkisi saptanmamıştır ancak PPI kullanımının ABH gelişimi ile ilişkisi saptanmıştır [107,120]. Bu farklılık retrospektif bir çalışmanın kısıtlılığı olup hastalarda ilaç kullanım sorgulanmasının güvenilirliği kısıtlıdır.

ABH gelişen hastaların 4'ünde (%26,7) hematüri, 5'inde (%41,7) proteinüri gelişmiş ve ABH gelişimi ile ilişki saptanmamıştır. Hastaların proteinüri ve hematüri gelişimi açısından idrar tetkikler dipstick yöntemi ile değerlendirilmiş olup proteinüri ve hematüri miktarı hakkında net bilgiye sahip olamadık. Seethepathy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada proteinüri ve hematüri gelişmesinin ABH gelişmesi ile ilişkisi saptanmamıştır [115]. Bulgularımız daha önce yapılan bu çalışma ile uyumludur. Çalışmamızda hematüri ve proteinüri

gelişimi fazla saptanmadığı için, ABH nedeninin glomerüler hasar dışında diğer faktörler olabileceği düşünülmüştür.

Meraz-munoz ve arkadaşlarının ve Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanser tipi ile ABH gelişmesi arasında ilişki saptanmamıştır [116]. Çalışmamızdaki ABH gelişen hastaların kanser türü ile ABH gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Bulgular literatür ile uyumludur.

Çalışmaya katılan hastaların 5'inde (%3) hiponatremi, 1'inde (%0,6) hipernatremi saptanmıştır. Mahohar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiponatremi insidansı %1 olarak saptanmış [121], Cantini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiponatremi insidansı %9 olarak saptanmıştır [122].

Çalışmamızda ABH gelişen hastalarda bir inflamasyon belirtici olarak kullanılmaya başlanan nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı ABH gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmış, eozinofil sayısı anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu amaçlı yapılan çalışmalar çok kısıtlı olup Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ICPI'nin tüm yan etkileri göz önüne alınarak yapılan bir çalışmadır ve bu çalışmada yan etki görülme ihtimali başlangıç nötrofil/lenfosit oranı düşük olanlarda daha yüksek oranda saptanmıştır [123]. ICPI'ye bağlı nefrotoksisitenin diğer yan etkilere oranla daha az görülmesine bağlı olarak sonucun literatürden farklı çıktığını düşündük. Nötrofil/lenfosit oranı sistemik enflamasyonla ilgili bir belirteçtir. Pek çok kanser türünde nötrofil/lenfosit oranı ile prognoz ilişkisi gösterilmiştir[124]. Çalışmamızda nötrofil/lenfosit oranı yüksek olan hastalarda ABH insidansı daha yüksektir. Bu da başlangıçta sistemik enflamasyonu daha yüksek olan hastaların yan etkilere daha yatkın olduğunu düşündürür. Ucuz, kolay ulaşılabilir olan bu belirteç tedavi verilen hastalarda yan etkiyi öngörmek için faydalı olabilir.

Drobni ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada ICPI ilişkili myokardit gelişen hastalarda nötrofil/lenfosit oranı yüksek saptanmıştır [125]. Nefrotoksisite ve nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ilişkisi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Nivolumab ilişkili ABH gelişen hastalarda yapılan böbrek biyopsisinde en sık patoloji ATİN'dir [126]. Çalışmamızda ABH gelişen hastalara böbrek biyopsisi yapılmamıştır. Çoğunlukla ABH tablosunun düzelmesi ya da hızlı ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğu olmamasının bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın birçok kısıtlılığı bulunmaktadır. Çalışmamızın yapıldığı tarih aralığında nivolumab kullanım endikasyonunun dar olması, tek merkezli bir çalışma olması, ABH nedeninin böbrek biyopsisi yapılmadığı için net ortaya konulamaması, proteinüri ve hematüri açısından yalnızca tam idrar tetkiki değerlendirilmesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Çok merkezli ve çok sayıda hasta ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İmmünoterapi, son yıllarda kanser tedavisinde umut vaat eden bir seçenek haline gelmiştir. Kullanım alanı giderek genişlemekte ve yeni endikasyonlar için onay almaktadır. Bu tedavi yöntemi, bağışıklık sisteminin farklı aşamalarını etkileyerek maligniteye karşı bağışıklık aktivitesini artırma mekanizması ile etkinlik göstermektedir. ICPI'lerin etki mekanizması, bağışıklık aktivitesinin artırılmasına dayandığından, tedavi sırasında bazı immün yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.

ABH, ICPI tedavisi alan hastalarda görülen bir yan etkidir. Çalışmamızda nivolumab ile ilişkili ABH oranı %16,7 olarak bulunmuş ve bu oran literatürle uyumlu saptanmıştır. Böbrek IRAE'sini ABH'nin diğer nedenlerinden ayırmak, onkoloji ve nefroloji uzmanları için sıklıkla zorluk teşkil edecektir. ICPI ilişkili nefrotoksisite düşünülen hastalarda ATIN düşünülerek steroid tedavi uygulanabilir ve tanıya gidilebilir veya nefrolog tarafından uygun görülürse böbrek biyopsisi ile tanı konulabilir.

Ülkemizde nivolumab tedavisinin geri ödeme kapsamındaki endikasyonlarının artmasıyla, daha geniş kapsamlı çok merkezli çalışmaların yapılması mümkün hale gelebilir. Yan etki gelişimi açısından klinik bulguların yanı sıra rutin aralıklar ile tüm IRAE'ler açısından inceleme yapılabilir.

Hastalar nefrotoksisite gelişimi açısından yakın takip edilmeli ve toksisitenin şiddetine göre tedavi süreci yönetilmelidir.

Bu araştırma sonuçlarının, bu alandaki mevcut çalışmalara ve gelecekte yapılacak daha ileri araştırmalara ışık tutacağını umuyoruz. Ayrıca, nivolumab kullanan hastalarda ilaca bağlı toksik etkilerin daha derinlemesine incelenmesi ve bu etkileri hedefleyen tedavi yöntemlerinin araştırılması gerekmektedir.

7. ÖZET

İmmünoterapi, kanser tedavisinde kullanım alanı gittikçe genişleyen ve daha sık tercih edilen bir tedavi seçeneği olarak ön plana çıkmaktadır. Bu yeni tedavi yöntemi, immün sistemin aktivasyonunu artırarak malignitelere karşı savunmayı güçlendirmektedir. Ancak, immün sistemin bu şekilde aktive edilmesi bazı immün yan etkilerin ve toksisitelerin görülmesine de yol açabilmektedir. Bu çalışmada, bir tür ICPI olan nivolumab ile tedavi gören kanser hastalarında tedaviye bağlı olarak gelişen nefrotoksisiteyi incelemeyi amaçladık.

Bu çalışmada, nivolumab ile tedavi gören kanser hastalarında ABH'nin görülme sıklığını, risk faktörlerini ve klinik sonuçlarını değerlendirdik. Bu amaçla, retrospektif olarak nivolumab ile tedavi edilen kanser hastalarının tıbbi kayıtları incelendi. ABH gelişen hastalarda; tedavi süreleri, kullanılan ilaç türleri, böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikler, ekstrarenal yan etki gelişimi değerlendirildi.

Çalışmaya 143 hasta alındı. Bu hastaların 116'sı kadın, 27'si erkekti. 23 hastada ABH gelişti. Hiçbir hastaya böbrek biyopsisi yapılarak ICPI ilişkili nefrotoksisite kanıtlanmamıştır. ABH gelişen hastaların %30.4'ünde KBH, %30.4'ünde exitus gelişmiş, %39.2'si iyileşmiştir. Başlangıç nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı yüksek olması ve eozinofil düşük olması ile nivolumab sonrası ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Nivolumab tedavisi sırasında NSAİD, PPI veya antibiyotik kullanımının ABH gelişimi ile ilişkisi saptanmamıştır. Ekstrarenal yan etkiler, komorbid hastalıklar ve kanser türü ile ABH gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.

ICPI'ler, kanser tedavisinde önemli bir yer tutmakla birlikte, nefrotoksisite gibi ciddi yan etkilere de yol açabilmektedir. Bu nedenle, nivolumab ile tedavi gören hastaların böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi ve ABH durumunda hızlı müdahale edilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışma, nivolumab ile tedavi edilen kanser hastalarında nefrotoksisitenin daha iyi anlaşılması ve yönetilmesine katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: İmmünoterapi, nivolumab, nefrotoksisite

8. ABSTRACT

Immunotherapy is a treatment option that is being used more and more frequently in cancer treatment. This new treatment method strengthens the defense against malignancies by increasing the activation of the immune system. However, this activation of the immune system may also lead to some immune side effects and toxicities. In this study, we aimed to investigate treatment-related nephrotoxicity in cancer patients treated with nivolumab, a type of ICPI.

In this study, we evaluated the incidence, risk factors and clinical outcomes of ABH in cancer patients treated with nivolumab. For this purpose, medical records of cancer patients treated with nivolumab were retrospectively reviewed. Duration of treatment, types of drugs used, changes in renal function, and development of extrarenal side effects were evaluated in patients with AKI.

The study included 143 patients. Of these patients, 116 were female and 27 were male. 23 patients developed AKI. ICPI-related nephrotoxicity was not proven by performing renal biopsy in any patient. Of the patients who developed AKI, 30.4% developed CKD, 30.4% developed exitus, and 39.2% recovered. High baseline neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio and low baseline eosinophils were significantly associated with the development of AKI after nivolumab. The use of NSAIDs, PPIs or antibiotics during nivolumab treatment was not associated with the development of AKI. Extrarenal side effects, comorbid diseases and cancer type were not associated with the development of AKI.

Although ICPIs play an important role in cancer treatment, they can also cause serious side effects such as nephrotoxicity. Therefore, close monitoring of renal function of patients treated with nivolumab and rapid intervention in case of AKI is of great importance. This study aims to contribute to a better understanding and management of nephrotoxicity in cancer patients treated with nivolumab.

KEY WORDS: Immunotherapy, nivolumab, nephrotoxicity

9. KAYNAKLAR

- 1) World Health Organization. Global Health Estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000– 2016. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html (accessed July 9, 2019).
- 2) Smith, S.M.; Wachter, K.; Burris, H.A., III; Schilsky, R.L.; George, D.J.; Peterson, D.E.; Johnson, M.L.; Markham, M.J.; Mileham, K.F.; Beg, M.S. Clinical cancer advances 2021: ASCO's Report on progress against cancer. *J. Clin. Oncol.* 2021, 39, 1165–1184. [CrossRef] [PubMed]
- 3) Sadeghi Rad, H.; Monkman, J.; Warkiani, M.E.; Ladwa, R.; O'Byrne, K.; Rezaei, N.; Kulasinghe, A. Understanding the tumor microenvironment for effective immunotherapy. *Med. Res. Rev.* 2021, 41, 1474–1498. [CrossRef]
- 4) Liebl, M.C.; Hofmann, T.G. Identification of responders to immune checkpoint therapy: Which biomarkers have the highest value? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019, 33, 52–56. [CrossRef] [PubMed]
- 5) Alexander W. The checkpoint immunotherapy revolution: what started as a trickle has become a flood, despite some daunting adverse effects; new drugs, indications, and combinations continue to emerge. *P T.* (2016) 41:185–91.
- 6) Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* (2015) 372:2521–32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093
- 7) Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, DiGiacomo AM, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy. *JAMA Oncol.* (2019) 5:187– 94. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4514

- 8) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* (2015) 372:320–30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082
- 9) Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* (2017) 389:255–65. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32 517-X
- 10) Twomey JD, Zhang B. Cancer Immunotherapy update: FDA approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics. *AAPS J.* (2021) 23:39. doi: 10.1208/s12248-021-00574-0
- 11) Ribas A: Releasing the brakes on cancer immunotherapy . *N Engl J Med.* 2015, 373:1490-1492. 10.1056/NEJMp1510079
- 12) Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* (2018) 378:158– 68. doi: 10.1056/NEJMr1703481
- 13) Conroy M, Naidoo J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. *Nat Commun.* (2022) 13:392. doi: 10.1038/s41467-022-27960-2
- 14) Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, Zubiri L, Oppong Y, Strohhahn I, et al. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2019) 14:1692– 700. doi: 10.2215/CJN.00990119
- 15) Seethapathy H, Zhao S, Strohhahn IA, Lee M, Chute DF, Bates H, et al. Incidence and clinical features of immune-related acute kidney injury in patients receiving programmed cell death ligand-1 inhibitors. *Kidney Int Rep.* (2020) 5:1700–5. doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.011

- 16) Sorah JD, Rose TL, Radhakrishna R, Derebail VK, Milowsky MI. Incidence and prediction of immune checkpoint inhibitor-related nephrotoxicity. *J Immunother.* (2021) 44:127–31. doi: 10.1097/CJI.0000000000000338
- 17) Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, Avila-Casado C, Ragobar C, Chan C, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer.* (2020) 8:e000467. doi: 10.1136/jitc-2019-000467
- 18) Stein C, Burtey S, Mancini J, Pelletier M, Sallée M, Brunet P, et al. Acute kidney injury in patients treated with anti-programmed death receptor-1 for advanced melanoma: a real-life study in a single-centre cohort. *Nephrol Dialysis Transplant.* (2021) 36:1664–74. doi: 10.1093/ndt/gfaa137
- 19) Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KIDGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* (2012) 2:1–138.
- 20) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Available online at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/doc/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (accessed May 26, 2022).
- 21) Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int.* (2016) 90:638–47. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.008
- 22) Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Herrmann J, Herrmann SM. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta analysis. *Nephrol Dialysis Transplant.* (2019) 34:108–17. doi: 10.1093/ndt/ gfy105

- 23) Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol.* (2017) 45:160–9. doi: 10.1159/000455014
- 24) Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol.* (2020) 31:435–46. doi: 10.1681/ASN.2019070676
- 25) Gupta S, Short SAP, Sise ME, Prosek JM, Madhavan SM, Soler MJ, et al. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* (2021) 9:e003467. doi: 10.1136/jitc-2021-003467
- 26) Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(12):1692-1700.
- 27) Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(2):435- 446.
- 28) Seethapathy H, Zhao S, Strohbehn IA, et al. Incidence and clinical features of immune-related acute kidney injury in patients receiving programmed cell death ligand-1 inhibitors. *Kidney Int Rep.* 2020;5(10):1700-1705
- 29) Freddie B, Ferlay J (2018) Global cancer statistics 2018:GLO-BOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CAAC* 2018(68):394–424
- 30) Berkey FJ (2010) Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Phys* 82(4):381–388
- 31) Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G (2008) Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol* 8(1):59–73.

- 32) Qiao J, Liu Z, Fu YX (2016) Adapting conventional cancer treatment for immunotherapy. *J Mol Med* 94(5):489–495
- 33) Rui R, Zhou L, He S. Cancer immunotherapies: advances and bottlenecks. *Front Immunol.* 2023 Aug 24;14:1212476. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212476.
- Stephan K, Matthias I, Sebastian K (2019) Advances in cancer immunotherapy 2019 – latest trends. *Exp Clin Cancer Res* 38(268):1–11
- 34) Sato H, Okonogi N, Nakano T (2020) Rationale of combination of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy and radiotherapy for cancer treatment. *Int J Clin Oncol* 25(5):801–809
- 35) Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science.* 2015;348(6230):56-61.
- 36) N Shoushtari A. Principles of Cancer Immunotherapy.pdf. Uptodate. 2021;1–46.
- 37) Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nature Immunology.* 2008;9(5):503-510.
- 38) Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018;359(6382):1350-1355.
- 39) Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541(7637):321-330.
- 40) Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nature Medicine.* 2018;24(5):541-550.
- 41) Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell.* 2015;27(4):450-461.

- 42) Johnsen AK, Templeton DJ, Sy M, Harding CV. Deficiency of Transporter for Antigen Presentation (tap) in Tumor Cells Allows Evasion of Immune Surveillance and Increases Tumorigenesis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1999 Oct 15;163(8):4224–31.
- 43) Guo F, Wang Y, Liu J, Mok SC, Xue F, Zhang W. CXCL12/CXCR4: a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenic communication networks. *Oncogene*. 2016 Feb 18;35(7):816–26.
- 44) Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. Pd-1 Blockade Induces Responses by Inhibiting Adaptive Immune Resistance. *Nature*. 2014 Nov 27;515(7528):568–71.
- 45) Balachandran VP, Cavnar MJ, Zeng S, Bamboat ZM, Ocuin LM, Obaid H, et al. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido. *Nat Med*. 2011 Aug 28;17(9):1094–100.
- 46) Abbott M, Ustoyev Y, editors. *Cancer and the immune system: the history and background of immunotherapy*. *Seminars in oncology nursing*; 2019: Elsevier.
- 47) Hewitt JE, Pollard AK, Lesanpezeshki L, Deane CS, Gaffney CJ, Etheridge T, et al. Muscle strength deficiency and mitochondrial dysfunction in a muscular dystrophy model of *Caenorhabditis elegans* and its functional response to drugs. *Disease models & mechanisms*. 2018;11(12):dmm036137.
- 48) McCarthy, E. F. (2006). The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas. *Iowa Orthopaedic Journal*, 26, 154–158.
- 49) Weintraub K. Drug development: Releasing the brakes. *Nature*. 2013;504(7480):S6-S8.
- 50) Finn OJ. Human tumor antigens, immunosurveillance, and cancer vaccines. *Immunologic research*. 2006;36(1):73-82.

- 51) Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM cardiovascular disease*. 2012;1(4):1-10
- 52) Karaca B i, Çiçin. Kanser immünolojisine giriş ve immünoterapi seçenekleri. *Türkiye Klinikleri*. 2019;p.8-17
- 53) Hoos A, Parmiani G, Hege K, Sznol M, Loibner H, Eggermont A, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *Journal of immunotherapy*. 2007;30(1):1-15.
- 54) Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nature Communications*. 2020;11(1):1-3.
- 55) Brunet J-F, Denizot F, Luciani M-F, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei M-G, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. *Nature*. 1987;328(6127):267-70.
- 56) Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *The Journal of experimental medicine*. 1995;182(2):459-65.
- 57) Krummel M, Allison J, Leach D. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockage. *Science*. 1996;271(5256):1734-6.
- 58) Hewitt JE, Pollard AK, Lesanpezeshki L, Deane CS, Gaffney CJ, Etheridge T, et al. Muscle strength deficiency and mitochondrial dysfunction in a muscular dystrophy model of *Caenorhabditis elegans* and its functional response to drugs. *Disease models & mechanisms*. 2018;11(12):dmm036137.
- 59) Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology*. 2018;36(17):1668-74.
- 60) Balachandran VP, Cavnar MJ, Zeng S, et al. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido. *Nat Med* 2011; 17:1094.

- 61) Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature* 2015; 523:231.
- 62) Chambers CA, Sullivan TJ, Allison JP. Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4⁺ T cells. *Immunity* 1997; 7:885.
- 63) Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 1995; 3:541.
- 64) Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science* 1995; 270:985.
- 65) Walker LS, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat Rev Immunol* 2011; 11:852.
- 66) Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271:1734.
- 67) Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33:1889.
- 68) Kisielow M, Kisielow J, Capoferri-Sollami G, Karjalainen K. Expression of lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) on B cells is induced by T cells. *Eur J Immunol* 2005; 35:2081.
- 69) Grosso JF, Goldberg MV, Getnet D, et al. Functionally distinct LAG-3 and PD-1 subsets on activated and chronically stimulated CD8 T cells. *J Immunol* 2009; 182:6659.
- 70) Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2009; 206:3015.

- 71) Amarnath S, Mangus CW, Wang JC, et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells. *Sci Transl Med* 2011; 3:111ra120.
- 72) Lázár-Molnár E., Yan Q., Cao E., Ramagopal U., Nathenson S. G., and Almo S. C. (2008) Crystal structure of the complex between programmed death-1 (PD-1) and its ligand PD-L2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 10483–10488
10.1073/pnas.0804453105
- 73) Cheng X., Veverka V., Radhakrishnan A., Waters L. C., Muskett F. W., Morgan S. H., Huo J., Yu C., Evans E. J., Leslie A. J., Griffiths M., Stubberfield C., Griffin R., Henry A. J., Jansson A., et al. (2013) Structure and interactions of the human programmed cell death 1 receptor. *J. Biol. Chem.* 288, 11771–11785
10.1074/jbc.M112.448126
- 74) Spranger S, Spaapen RM, Zha Y, et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells. *Sci Transl Med* 2013; 5:200ra116.
- 75) Kinter AL, Godbout EJ, McNally JP, et al. The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands. *J Immunol* 2008; 181:6738.
- 76) Yang J, Riella LV, Chock S, et al. The novel costimulatory programmed death ligand 1/B7.1 pathway is functional in inhibiting alloimmune responses in vivo. *J Immunol* 2011; 187:1113.
- 77) Stroh M, Winter H, Marchand M, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:305-312.
- 78) Collins JM, Gulley JL. Product review: avelumab, an anti-PD-L1 antibody. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(4):891-908. doi: 10.1080/21645515.2018.1551671. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30481100; PMCID: PMC6605872.

- 79) Stewart R, Morrow M, Hammond SA, et al. Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(9):1052–1062. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0191.
- 80) Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph RW, Weber JS, et al.. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369(2):134-44; PMID:23724846; [http://dx.doi.org/ 10.1056/NEJMoa1305133](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305133)
- 81) KEYTRUDA® (Pembrolizumab)
- 82) Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(4):252-64.
- 83) Twomey J.D., Zhang B. Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics. *AAPS J*. 2021;23:39. doi: 10.1208/s12248-021-00574-0.
- 84) OPDIVO® (Nivolumab)
- 85) Türk Eczacıları Birliği. Kanser tedavisinde ilaç kullanım ilkeleri 4.2.14.C-Özel [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 11]. Available from: <https://www.teb.org.tr>
› versions_latest › sut
- 86) Park H., Cho M., Do Y., Park J.-K., Bae S.-J., Joo J., Ha K.-T. Autophagy as a Therapeutic Target of Natural Products Enhancing Embryo Implantation. *Pharmaceuticals*. 2022;15:53. doi: 10.3390/ph15010053.
- 87) Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4:1721.
- 88) Fujiwara Y, Horita N, Adib E, et al. Treatment-related adverse events, including fatal toxicities, in patients with solid tumours receiving neoadjuvant and

adjuvant immune checkpoint blockade: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2023.

89) Murakami N., Borges T.J., Yamashita M., Riella L.V. Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Clin. Kidney J.* 2016;9:411–417.

90) Uppal NN, Workeneh BT, Rondon-Berrios H, Jhaveri KD. Electrolyte and Acid-Base Disorders Associated with Cancer Immunotherapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022 Jun;17(6):922-933.

91) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:8.

92) Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KIDGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* (2012) 2:1–138.

93) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Available online at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/doc/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (accessed May 26, 2022).

94) Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013; 3:19.

95) Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; 39:4073.

96) Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, et al: Pooled analysis safety profile of nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 35:3815-3822, 2017

97) Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al: Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: A narrative review. *Am J Nephrol* 45:160-169, 2017

- 98) Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al: Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 90:638-647, 2016
- 99) Gupta S, Short SAP, Sise ME, et al. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021; 9.
- 100) Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016; 90:638.
- 101) Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al.. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:435–46.
- 102) Kitchlu A, McArthur E, Amir E, et al.. Acute kidney injury in patients receiving systemic treatment for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2018;11:727
- 103) Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al.. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1692
- 104) Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; 39:4073.
- 105) Türkiye Kanser İstatistikleri, 2018
- 106) Türk Eczacıları Birliği. Kanser tedavisinde ilaç kullanım ilkeleri 4.2.14.C-Özel [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 11]. Available from: <https://www.teb.org.tr>
› versions_latest › sut
- 107) 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. 10.1016/j.kint.2016.04.008

- 108) Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis* 2016;68:287–91. 10.1053/j.ajkd.2016.02.057
- 109) Izzedine H, Mathian A, Champiat S, et al.. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J* 2019;12:81–8. 10.1093/ckj/sfy100 [
- 110) Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al.. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer* 2019;7:2. 10.1186/s40425-018-0478-8
- 111) Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, Avila-Casado C, Ragobar C, Chan C, Kim J, Wald R, Kitchlu A. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer*. 2020 Jun;8(1):e000467.
- 112) Mason NT, Khushalani NI, Weber JS, et al.. Modeling the cost of immune checkpoint inhibitor-related toxicities. *JCO* 2016;34:6627 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.6627
- 113) Hirsch J. Incidence of AKI in immune checkpoint inhibitors, single center study [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2016;26:761.
- 114) Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al.. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol* 2017;45:160–9. 10.1159/000455014
- 115) Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al.. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1692–700. 10.2215/CJN.00990119
- 116) Gupta S, Short SAP, Sise ME, Prosek JM, Madhavan SM, Soler MJ, Ostermann M, Herrmann SM, Abudayyeh A, Anand S, Glezerman I, Motwani SS, Murakami N, Wanchoo R, Ortiz-Melo DI, Rashidi A, Sprangers B, Aggarwal V, Malik AB, Loew S, Carlos CA, Chang WT, Beckerman P, Mithani Z, Shah CV, Renaghan AD, Seigneux S, Campedel L, Kitchlu A, Shin DS, Rangarajan S,

Deshpande P, Coppock G, Eijgelsheim M, Seethapathy H, Lee MD, Strohbehn IA, Owen DH, Husain M, Garcia-Carro C, Bermejo S, Lumlertgul N, Seylanova N, Flanders L, Isik B, Mamlouk O, Lin JS, Garcia P, Kaghazchi A, Khanin Y, Kansal SK, Wauters E, Chandra S, Schmidt-Ott KM, Hsu RK, Tio MC, Sarvode Mothi S, Singh H, Schrag D, Jhaveri KD, Reynolds KL, Cortazar FB, Leaf DE; ICPi-AKI Consortium Investigators. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021 Oct;9(10):e003467. doi: 10.1136/jitc-2021-003467. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2023 Apr;11(4): PMID: 34625513; PMCID: PMC8496384.

117) Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al.. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:435–46. 10.1681/ASN.2019070676

118) Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC ve diğerleri. Farklı Bağışıklık Kontrol Noktası İnhibitör Rejimlerinin Kullanımının Ardından Endokrin Disfonksiyon İnsidansı: Sistematik Bir İnceleme ve Meta-analiz. *JAMA Oncol* 2018; 4:173.

119) Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35:709.

120) Gupta S, Cortazar FB, Riella LV, Leaf DE. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney360*. 2020 Jan 14;1(2):130-140. doi: 10.34067/KID.0000852019. PMID: 35372904; PMCID: PMC8809100.

121) Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Herrmann J, Herrmann SM: Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: Meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 34: 108–117, 2019

122) Cantini L, Merloni F, Rinaldi S, Lenci E, Marcantognini G, Meletani T, Fiordoliva I, Morgese F, Torniai M, Ricci G, Giampieri R, Berardi R: Electrolyte disorders in advanced non-small cell lung cancer patients treated with immune

check-point inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 151: 102974, 2020

123) Zhang W, Tan Y, Li Y, Liu J. Neutrophil to Lymphocyte ratio as a predictor for immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023 Aug 9;14:1234142. doi: 10.3389/fimmu.2023.1234142. PMID: 37622124; PMCID: PMC10445236.

124) Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*. 2021 Jan 11;11(1):464. doi: 10.1038/s41598-020-79431-7. PMID: 33431958; PMCID: PMC7801737.

125) Drobni ZD, Zafar A, Zubiri L, Zlotoff DA, Alvi RM, Lee C, Hartmann S, Gilman HK, Villani AC, Nohria A, Groarke JD, Sullivan RJ, Reynolds KL, Zhang L, Neilan TG. Decreased Absolute Lymphocyte Count and Increased Neutrophil/Lymphocyte Ratio With Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2020 Dec;9(23):e018306. doi: 10.1161/JAHA.120.018306. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33190570; PMCID: PMC7763791.

126) Gupta S, Short SAP, Sise ME, et al. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021; 9.