



ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KANSER HAS-
TALARINDA KULLANILAN İMMÜN KONTROL NOKTA İN-
HİBİTÖRLERİNİN ETKİLİLİK VE GÜVENLİLİK VERİLERİ-
NİN TEK MERKEZLİ OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Dr. İrem KOLSUZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. BERKSOY ŞAHİN

ADANA-2022



ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KANSER HAS-
TALARINDA KULLANILAN İMMÜN KONTROL NOKTA İN-
HİBİTÖRLERİNİN ETKİLİLİK VE GÜVENLİLİK VERİLERİ-
NİN TEK MERKEZLİ OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Dr. İrem KOLSUZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. BERKSOY ŞAHİN

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda akademik vizyonu ve değerli birikimleriyle yoluma ışık tutan, yol göstericim olan, zekasına hayran olduğum Sayın Prof. Dr. Berksoy Şahin' e,

Tezimin veri analizi kısmında benimle bilgi ve birikimlerini paylaşan, her zaman güler yüzlü ve sıcak davranan Sayın Prof. Dr. Ertan Kara' ya,

Tez çalışmamda kafama takılan her soruyu rahatça sorabildiğim ve yanıt aldığım, tezimi tamamlamamda büyük etkileri olan, bilgi ve tecrübeleriyle beni aydınlatan Sayın Uz. Dr. Ertuğrul Bayram, Sayın Uz. Dr. Tolga Köşeci ve Sayın Uz. Dr. Mehmet Mutlu Kızı' ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizlere aktaran ve bizi dahiliye uzmanlığına hazırlayan tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Dört yıldır kendileriyle çalışmaktan büyük keyif aldığım, uzmanlık eğitim sürecimi varlıklarıyla değerli kılan Dr. Ali Gezgin, Dr. Sezgin Akyıldız, Dr. Sümeyye Sürücü, Dr. İrem Nedirli, Dr. Merve Koba, Dr. Fatih Toprak başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecindeki her zorlu zamanımda içimi rahatlatan, bana her zaman desteğini hissettiren canım arkadaşım Dr. Merve Aksın' a,

Beni yetiştiren, her türlü fedakarlık ve özveri ile bugünlere getiren, her zaman yanımda olan canım aileme,

Teşekkürlerimle.

Dr. İrem KOLSUZ

ADANA,2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ	1
2. AMAÇ	2
3. GENEL BİLGİLER.....	3
3.1. İmmünoterapi	3
3.1.1. İmmünoterapi Tarihi.....	3
3.1.2. Tümör İmmünolojisi.....	3
3.1.3. Kontrol Noktası İnhibitörleri ile İlişkili Yan Etkiler ve Yönetimi.....	7
3.1.3.1. irAE Yönetiminde Genel Prensipler	7
3.1.3.2. Sistemik Yan Etkiler	10
3.1.3.3. Dermatolojik ve Mukozal Toksisite.....	10
3.1.3.4. Pnömonitis	13
3.1.3.5. Sinir Sistemi Toksisitesi.....	15
3.1.3.5.1. Myastenia Gravis	15
3.1.3.5.2. Guillain-Barre Sendromu.....	16
3.1.3.5.3. Periferik Nöropati	17
3.1.3.5.4. Otonom Nöropati	18
3.1.3.5.5. Aseptik Menenjit	18
3.1.3.5.6. Ensefalit	19
3.1.3.5.7. Transvers Miyelit.....	20
3.1.3.6. Hepatotoksisite	20
3.1.3.7. Diyare ve Kolit	22
3.1.3.8. Endokrinopatiler	24
3.1.3.8.1. Otoimmün Tiroid Hastalığı.....	24
3.1.3.8.2. Hipofizit	25

3.1.3.8.3. Adrenal Yetmezlik	25
3.1.3.8.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus	25
3.1.3.9. Kardiyovasküler Toksisite	26
3.1.3.10. Nefrotoksisite	27
3.1.3.11. Hematolojik Toksisite	28
3.1.3.12. Göz Toksisitesi	28
3.1.3.13. Kas ve İskelet Toksisitesi	29
3.1.3.13.1. Miyozit	29
3.1.3.13.2. İnflamatuvar Artrit	30
4. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4.1. Etik Kurul ve Proje Destek Onayı Bilgileri	32
4.2. Hasta Seçimi ve Yöntem	32
4.3. İstatiksel Analiz	33
5. BULGULAR	34
5.1. İmmün Kontrol Nokta İnhibitörlerinin Etkililik ve Güvenlilik Verilerinin Değerlendirilmesi	35
5.1.1. İmmün Prediktif Değerlere Göre Sağkalım Değerlendirilmesi	35
5.1.2. iRECIST Kriterlerine Göre PET-CT Yanıt Değerlendirilmesi	37
5.1.3. İmmün Kontrol Nokta İnhibitör Tedavisi Alan Hastalarda Gözlenen Yan Etkiler	37
5.1.3.1. Dermatolojik ve Mukozal Toksisite	38
5.1.3.2. Pnömonitis	39
5.1.3.3. Sinir Sistemi Toksisitesi	41
5.1.3.4. Karaciğer Toksisitesi	41
5.1.3.5. Diyare ve Kolit	42
5.1.3.6. Endokrinopatiler	43
5.1.3.7. Kardiyovasküler Toksisite	44
5.1.3.8. Hematolojik Toksisite	46
5.1.3.9. Kas-İskelet Sistemi ve Romatolojik Toksisite	47
5.1.3.10. Renal Toksisite	47
5.1.3.11. Göz Toksisitesi	48
6. TARTIŞMA	49
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	56

KAYNAKÇA	58
----------------	----



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Klinik ve demografik özellikler	34
Tablo 2. PET-CT ile ICI yanıt değerlendirilmesi.....	37
Tablo 3. Dermatolojik ve mukozal toksisite ile ilgili veriler	38
Tablo 4. Akciğer toksisitesi ile ilgili veriler.....	40
Tablo 5. Karaciğer toksisitesi ile ilgili veriler.....	42
Tablo 6. Diyare ve Kolit ile İlgili Veriler	43
Tablo 7. Endokrinopati ile ilgili veriler.....	44
Tablo 8. Kardiyolojik Toksisite ile İlgili Veriler	45
Tablo 9. Vasküler Toksisite ile İlgili Veriler	46
Tablo 10. Göz Toksisitesi ile İlgili Veriler	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İmmün sinaps.....	4
Şekil 2. Anergjik T-Hücre için immün sinaps.....	5
Şekil 3. Kanseri için immün-düzenleme	6
Şekil 4. PDL-1 pozitif veya negatif olma durumunun sağkalıma etkisi ($p=0,234$)	36
Şekil 5. PDL-1 pozitif veya negatif olma durumunun sağkalıma etkisi	36



KISALTMALAR

AGEP	: Akut generalize ekzantamatöz püstüloz
AKI	: Acute kidney injury
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Anti-nükleer antikor
ANCA	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
ANTI-GAD	: Anti-glutamik asid dekarboksilaz
APC	: Antigen presenting cell
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
AST	: Aspartat aminotransferaz
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BNP	: Brain natriuretic peptide
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAR	: Chimeric antigen receptor
CK-MB	: Creatine kinase-muscle brain
CMV	: Cytomegalovirus
CK	: Creatine kinase
CRS	: Cytokine release syndrome
CTLA-4	: Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4
DLCO	: Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
DM	: Diyabetes mellitus
DMAH	: Düşük moleküler ağırlıklı heparin
DMARD	: Disease modifying anti-rheumatic drugs
dMMR	: Deficient mismatch repair
DRESS	: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
ESMO	: European Society for Medical Oncology

ESR	: Erythrocyte sedimentation rate
HLA	: Human leucocyte antigen
HLH	: Hemaphagocytic lymphohistiocytosis
HSV	: Herpes simplex virus
ICI	: Immüne checkpoint inhbitors
IDO	: İndoleamin-2,3-dioskijenaz
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
IV	: İntravenöz
irAE	: Immune related adverse event
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KIR	: Killer cell immunoglobulin-like receptor
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MCA	: Middle cerebral artery
MDSC	: Myeloid derived suppressor cell
MHC	: Majör histocompatibility complex
MR	: Magnetik rezonans
MSI	: Microsatellite instability
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NK	: Natural killer
NSAID	: Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OS	: Overall survival
PCR	: Polymerase chain reaction
PD-1	: Programmed cell death protein 1
PDL-1	: Programmed cell death ligand protein 1
PET	: Positron emission tomography
PRES	: Posterior reversible encephalopathy syndrome
RF	: Romatoid factor
SJS	: Steven Johnson Sendromu
TCR	: T cell receptor
TEN	: Toksik epidermal nekroliz
TGF	: Transforming growth factor
TNF	: Tumor necrosis factor

Treg	: Düzenleyici T hücreleri
ULN	: Upper limits of normal
VEGFR	: Vascular endothelial growth factor
VYA	: Vücut yüzey alanı
WBC	: White blood cell



ÖZET

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kansere Hastalarında Kullanılan İmmün Kontrol Nokta İnhibitörlerinin Etkililik ve Güvenlilik Verilerinin Tek Merkezli Olarak Araştırılması

Giriş ve Amaç: Önemli klinik faydalarına rağmen, immün kontrol nokta inhibitörleri (ICI) immün sistemle ilişkili yan etkilere (irAE) yol açabilmektedir. Tezimizde yeni ve sık kullanılmaya başlanan ICI'lerin primer olarak güvenliliğini ve sekonder olarak da etkililiğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2010-2022 yılları arasında ÇÜTF' de ICI almış 117 hasta çalışmaya alındı. irAE gelişimi açısından; kutanöz, akciğer, karaciğer, göz ve hematolojik, merkezi-periferik sinir, endokrin, kardiyovasküler, kas-iskelet sistemleri gözlemsel olarak değerlendirildi. irAE'lerin hastalıklara ve ajanlara göre dağılımı ile sağkalım verileri SPSS 22.0 programında incelendi.

Bulgular: Hastaların erkek/kadın oranı: 88/29, median yaş 59' tu. Çalışmamızda tüm grad/grad 3-4 irAE sıklığı yüzde olarak sırasıyla; toplam 50/6; kutanöz 21/2,5; pnömonitis 19/3; hepatotoksisite 2,5/1,7 saptandı. Kolitis %1,7, endokrin irAE %5 (tiroid %4,2/adrenal %0,8) saptandı. Hematolojik irAE 1 otoimmün hemolitik anemi, 1 hemafagositik sendrom şeklindeydi. Onbir (%9) ANA, RF veya anti-dsDNA pozitifliği, 3 göz irAE, 1 irAE periferik nöropati görüldü. Melanomda %32 ve akciğer kanserinde %28 bulunan irAE sağkalım farkı oluşturmadi. Nivolumab %30, pembrolizumab %28, atezolizumab %44, ipilimumab %14 ve nivolumab+ipilimumab ile %75 irAE belirlendi. PDL-1(+) hastaların 27. aydan sonra sağkalım eğrilerinin PDL-1(-)'lerden ayrıştığı görüldü(p:0,234). Ortanca sağkalım; melanomda 22,3, akciğer kanserinde 17,4, RCC'de 28,3 ve Hodgkin lenfomada 47,5 aydı. Toplam yanıt %42 iken en yüksek yanıt %41 melanomda gözlemlendi. Psödoprogresyon %3 ve hiperprogresyon %8 atipik yanıt olarak belirlendi.

Sonuç: Prospektif randomize çalışmalardan farklı olarak güvenliliğin, seçilmemiş hastalarda gözlemsel araştırılması ve mortal giden yan etkilerin prospektif gözlenerek düşük gradlarda tespit edilmesi ile hasta yönetiminin daha etkili yapılması çalışmamızı değerli kılmaktadır.

Anahtar kelimeler: immün kontrol nokta inhibitörleri(ICI), immün sistemle ilişkili yan etki(irAE)

ABSTRACT

A Single Center Investigation of Efficacy and Safety Datas of Immune Checkpoint Inhibitors Used in Cancer Patients of Cukurova University Faculty of Medicine

Introduction and goal: Despite their important clinical benefits, immune checkpoint inhibitors (ICI) can cause immune-related adverse effects (irAE). In our thesis, we primarily aimed to investigate safety and secondly efficacy of the new and frequently used ICIs.

Materials and methods: 117 patients who received ICI in CUTF between 2010-2022 were included in the study. In terms of irAE occurrence; cutaneous, pulmonary, hepato-biliary, ocular, hematological, central-peripheral nerve, endocrine, cardiovascular, musculoskeletal systems were evaluated by observation. The distribution of irAE's frequencies according to diseases and agents and also survival data were analyzed in the SPSS 22.0 program.

Results: The male/female ratio of the patients were 88/29, the median age was 59. In our study, the frequencies of all grade/grade 3-4 irAEs were determined in percentage respectively as; total 50/6; cutaneous 21/2,5; pneumonitis 19/3; hepatotoxicity 2,5/1,7 was determined as. Colitis was 1,7%, endocrine irAE was 5% (thyroid 4,2%/adrenal 0,8%). Hematological irAE was 1 auto-immune hemolytic anemia and 1 hemophagocytic syndrome. Eleven (9%) ANA, RF or anti-dsDNA positivity, 3 ophtalmic irAE, 1 irAE peripheral neuropathy were observed. There was no significant survival difference between patients having irAE or not for melanoma and lung cancer patients whose irAE were found 32% and 28% respectively. irAE for any agent were as follows; Nivolumab 30%, pembrolizumab 28%, atezolizumab 44%, ipilimumab 14% and nivolumab+ipilimumab 75%. After 27 months follow up, the survival curves of PDL-1 positive versus negative patients were seperated ($p=0,234$). The median survival of the patients with melanoma, lung cancer, RCC and Hodgkin lymphoma were 22,3, 17,4, 28,3 and 47,5 months, respectively. While the overall response was 42% in all patients, the highest response rate was found 41% in patients with melanoma. Atypical responses like pseudoprogression and hyperprogression were evidenced in 3% and 8% of the patients.

Conclusion: Differing from prospective randomized studies, an observational study like ours for the investigation of adverse effects when they are at low grades in unselected patients yields superior results for managing adverse effects of ICI.

Key words: immune checkpoint inhibitor (ICI), immune-related adverse effect (irAE)

1. GİRİŞ

İmmün kontrol nokta inhibitörleri (ICI) ile tedavi ileri evre malignitesi olan hastalarda prognozu önemli ölçüde iyileştirmiştir.

Kontrol noktası inhibisyonu için birden fazla hedef vardır. Ancak üzerinde en fazla çalışılmış olan birincil hedefler şunları içerir; Programlanmış hücre ölümü reseptörü 1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PDL-1) ile sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4).

Programlanmış hücre ölümü reseptörü 1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PDL-1): PD-1 ve PDL-1'e karşı çoklu antikor geliştirilme aşamasındadır ve birçok kanser türünde umut vermektedir. PD-1'i hedefleyen ilaçlar nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab ve dostarlimab'dır. PDL-1'i hedefleyen ilaçlar atezolizumab, avelumab ve durvalumab'dır. Bu ilaçlar malign melanom, renal hücreli karsinom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, baş-boyun kanseri, ürotelyal karsinom, Hodgkin lenfoma, Merkel hücreli karsinom, endometrijal kanser yanı sıra MSI (mikrosatellit instabilite) yüksek veya dMMR (DNA uyumsuzluk onarımı eksikliği) solid tümörler olmak üzere birçok kanser türünde kullanılmaktadır.

Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4): Bir anti-CTLA-4 antikoruna olan ipilimumab, ileri evre malign melanomlu hastalarda genel sağkalımda önemli uzama sağlamasından dolayı kullanımı onaylanmıştır. Başka bir anti-CTLA-4 antikoruna (tremelimumab) geliştirilme aşamasındadır.

Önemli klinik faydalarına rağmen, immün kontrol noktası inhibisyonu immün sistemle ilgili advers olaylar (irAE'ler) veya bazen özel ilgi gerektiren yan etkilere yol açabilmektedir. İmmün sistemle ilgili advers olaylar dermatolojik, gastrointestinal, hepatik, endokrin ve diğer daha az sık inflamatuvar olayları içerir. irAE'lerin immünolojik uyarı artışından oluştuğu düşünülmekte ve glukokortikoidler, tümör nekroz faktör-alfa antagonistleri, mikofenolat mofetil veya diğer bazı ajanlarla geçici immünosüpresyon çoğu durumda etkili bir tedavi olabilmektedir. Nadir de olsa, immün kontrol noktası inhibitörleri ile fulminan ve hatta ölümcül toksisiteler meydana gelebileceğinden hızlı tanıma ve yönetim önemlidir. Bu tezde PD-1, PDL-1 reseptörlerini ve CTLA-4'ü hedef alan immün kontrol nokta inhibitörlerinin yan etkileri gözden geçirilmiştir.

2. AMAÇ

Bu tezde 2010-2022 yılları arasında, Çukurova Üniversitesi Dahiliye Onkoloji Bölümünde immün kontrol noktası inhibitörü almış takipli hastaların çalışmaya alınması gözlemsel olarak planlanmıştır. Tezimiz ilgili branşlar (endokrinoloji, gastroenteroloji, dermatoloji, nefroloji, nöroloji, kardiyoloji, göz, göğüs hastalıkları, romatoloji) ile kolaborasi halinde yapılmış multidisipliner bir tezdur. İmmün kontrol noktası inhibitörleri birçok kanser türünde yeni tedavi seçeneğı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle immünolojik özelliğı fazla olan malign melanom, akciğer kanseri, renal hücreli karsinom gibi tümörlerde ilk basamak tedavi olarak daha sık kullanılmaktadır. Kemoterapi rejimlerine göre hastalıksız ve genel sağkalımda belirgin üstünlükleri olduğı için diğerk çok kanserin güncel tedavilerinde kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Biz de bu tezimizde ülkemizde yeni kullanılmaya başlanan ve kullanımı giderek artan immün kontrol noktası inhibitörlerinin primer olarak güvenliğini ve sekonder olarak da etkililiğini araştırmayı amaçladık.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. İmmünoterapi

3.1.1. İmmünoterapi Tarihi

19. yüzyılın sonunda cerrah William Coley' in öldürülen bakterilerin sarkom bölgelerine enjekte edilmesinin tümörün küçülmesine neden olabileceğini ortaya koyduğundan beri immünoloji ve onkoloji bölümleri birbirleri ile bağlantılı olmuştur ⁽¹⁾. O zamandan beri immünsürveyans ile tümör büyümesi ve gelişimi arasındaki kesişimin anlaşılmasındaki incelemeler, şu anda tüm kanser türlerinde geniş terapötik ilerlemelere yol açmıştır.

3.1.2. Tümör İmmünolojisi

Tümör tanıma ve reddetme ile ilgili hücre tipleri:

Bir tümöre karşı etkili ve spesifik sitotoksik immün cevap, adaptif ve doğal bağışıklık hücre tipleri arasında karmaşık ve hızlı bir etkileşim gerektirir. CD8 T lenfositleri ve CD4 T lenfositlerinin Th1/Th2 alt sınıfları sitotoksik T hücreleri ve yardımcı T hücreleri olarak adlandırılır. CD8 ve CD4 T lenfositleri immün sinaps yoluyla self ve self olmayan antijenler arasındaki ayrımı başlatır.

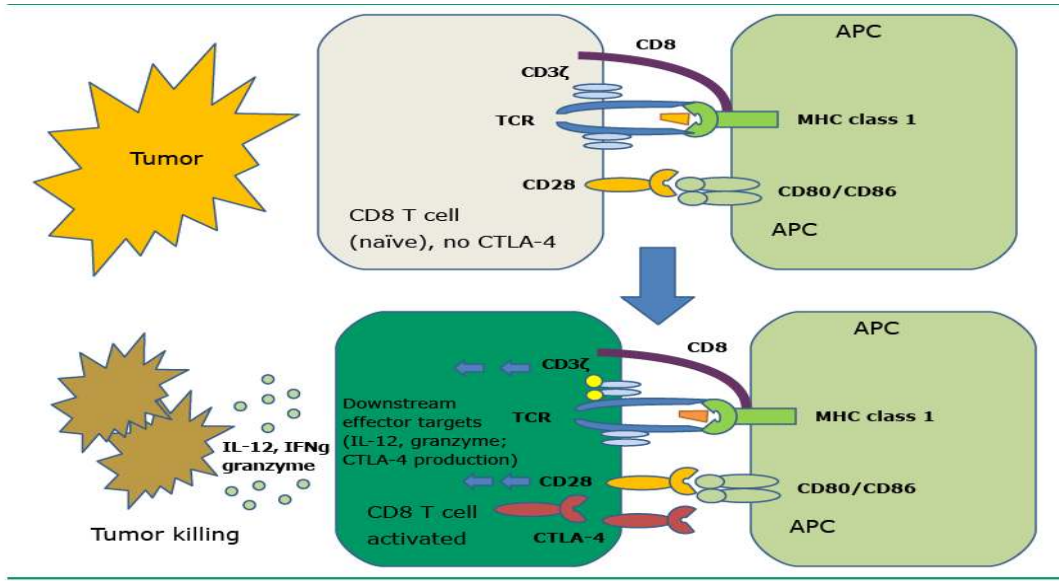
Doğal öldürücü (NK) hücreler sitotoksik aktivite için majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) tarafından antijen sunumuna ihtiyaç duymazlar. Aslında, NK hücreleri, destrüksiyon için düşük MHC ekspresyonuna sahip hücreleri hedefler. T hücreleri gibi, NK hücreleri de çok sayıda inhibitör molekülü, özellikle de çeşitli öldürücü immünglobülin benzeri reseptör (KIR) alt tiplerini eksprese eder ⁽²⁾.

FoxP3+CD25+CD4+ T düzenleyici (Treg) ve miyeloid türevli baskılayıcı hücreler (MDSC'ler) gibi ek hücre tipleri sitotoksik T lenfosit aktivitesini büyük ölçüde inhibe eder ^(3, 4). Th17 hücreleri interlekin (IL)-17 salgılayarak otoimmünite ve kanserde rol oynar ⁽⁵⁾.

Makrofajlar en az iki farklı fenotipe farklılaşır : interferon (IFN) gama salgılayan ve fagositozdan sorumlu M1 makrofajlar ve IL-4, IL-10, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF-beta) gibi sitokinleri salgılayarak immün cevabı azaltan ve toleransı arttıran M2 makrofajlardır ⁽⁶⁾.

İmmün Sinaps:

İmmünolojik sürveyansta en çok çalışılan fenomen, T lenfositlerin, dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından sunulan self antijenleri nonself antijenlere karşı ayırt etme yeteneğidir. Genel olarak, bir CD8⁺ T hücresinin sitotoksik aktivitesi, ekspresyonu sayısız sitokin tarafından düzenlenen bir dizi stimülatör ve inhibitör reseptör ile düzenlenir. Birlikte bu konfigürasyon genellikle “immün sinaps” olarak adlandırılır (Şekil 1).



Şekil 1. İmmün sinaps; Başlangıçta, TCR α/β zincirleri, MHC sınıf 1 molekülü aracılığıyla bir antijen sunan hücre tarafından sunulan spesifik bir peptidi tanır ve CD8 yardımcı reseptörü, sinapsı stabilize etmek için bağlanır. CD28 daha sonra IL-12, IFN-gama salınımı ile aşağı yönde aktivasyona (altta) yol açmak için CD80/86'ya bağlanır ve bu arada sitoplazmada hızla yüzeye (kırmızı) getirilen CTLA-4'ün geri besleme üretimine yol açar (2022 UpToDate'den modifiye edilerek alınmıştır).

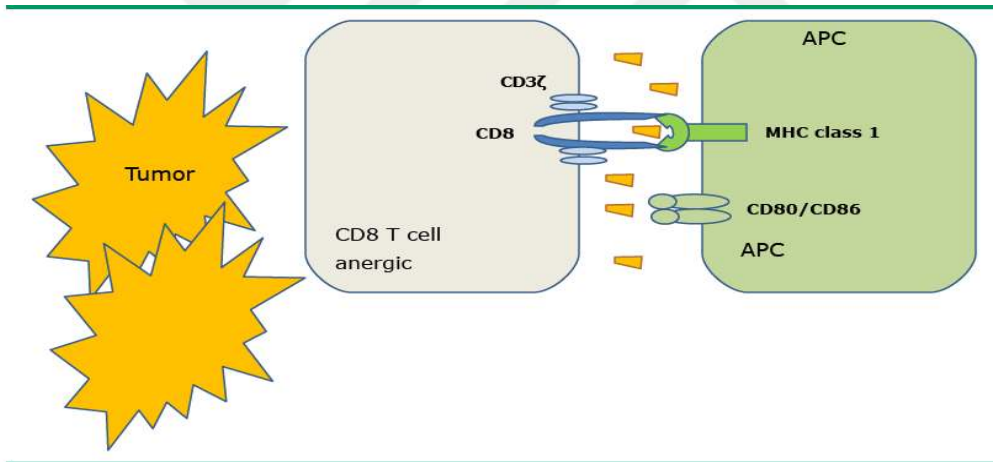
T hücresi reseptörü (TCR) kompleksi üç ana bileşenden oluşur: TCR' nin kendisi, CD4 veya CD8 reseptörü ve CD3 molekülü.

- CD4 veya CD8 reseptörü: CD4 veya CD8 reseptörü MHC' ye bağlanır.

Çoğu T hücresindeki CD4/CD8 proteini, bir beta alt birimine (ab) bağlı oldukça değişken bir alfa alt biriminden oluşur. CD4/CD8 molekülünün bu değişken bölge, bir antikorun değişken fragmanına (Fab) benzer ve belirli bir antijen için spesifik bir T hücresinin spesifikliğinden sorumludur.

- CD3 molekülü: CD3 molekülü, yüzey sinyallerini hücre içi ileri yönde efektörlere ileten hücre içi tirozin bazlı aktivasyon bileşeni ile değişken olmayan bir transmembran protein kompleksini kodlar⁽⁷⁾. TCR, MHC molekülleri tarafından sunulan spesifik kısa amino asit dizisini bağlar⁽⁸⁾. MHC Sınıf I, tüm çekirdekli hücreler tarafından eksprese edilir ve CD8+ T hücreleri tarafından tanınırken, MHC Sınıf II molekülleri, APC'ler tarafından yapısal olarak eksprese edilir ve CD4+ T hücreleri tarafından tanınır.

Bir CD8+ T hücresinin verimli aktivasyonu için, onun TCR'si, ikinci bir kostimülatör sinyal seti varlığında MHC tarafından sunulan bir peptide bağlanmalıdır. Bu etkileşim, IL-12 ve IFN gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olan CD3 hücre içi sinyalleşmesine yol açar. Kostimülatör sinyal yokluğunda antijene karşı periferik tolerans "anerji" gelişir(Şekil 2) ⁽⁹⁾.



Şekil 2. Anergik T-Hücresi için immun sinaps; Naif T hücresinde CD28 olan ancak aktive edilmiş T hücrelerinde OX40, CD137, vb. "ikinci sinyal" in yokluğunda, T hücreleri anergik hale gelebilir ve antijene bir yanıt oluşturmaz. (2022 UpToDate'den modifiye edilerek alınmıştır.)

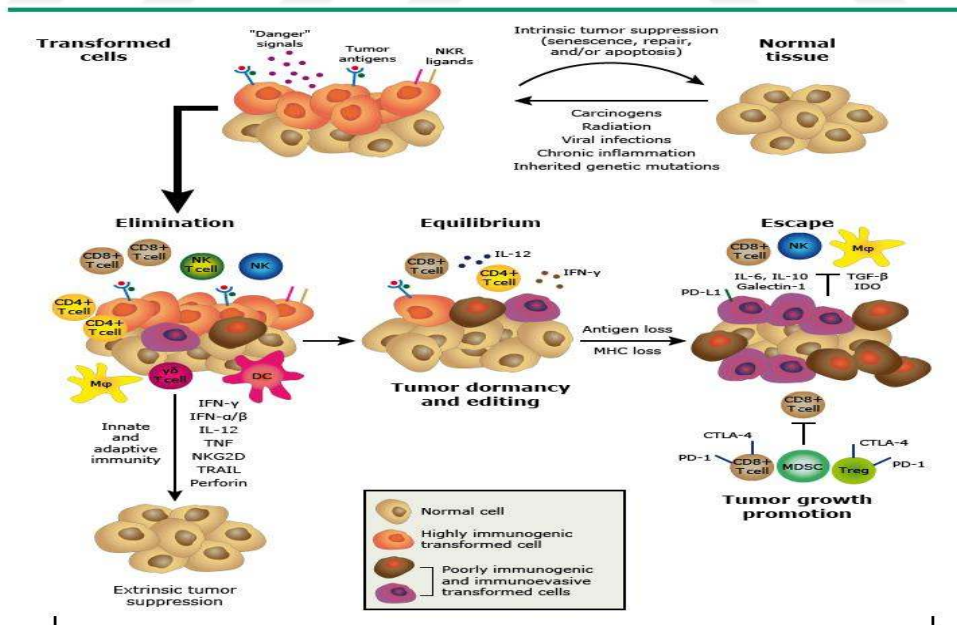
Naif T hücrelerindeki en önemli yardımcı uyarıcı sinyal, APC'de CD80/86' ya bağlanan CD28'dir (Resim 1). Bu kostimülatör süreç, hem agonist molekül (örn., GITR, OX40, ICOS) hem de APC ve T hücreleri üzerindeki inhibitör sinyaller tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve genellikle topluca "immün kontrol noktası" molekül (CTLA-4), programlanmış hücre ölümü (PD-1), TIM3 ve LAG3 yer alır. Bir antijenin kronik

olarak tanınması, efektör T hücre fonksiyonunun geri besleme inhibisyonuna yol açarak “tükenme” olarak adlandırılan bir fenotip ile sonuçlanabilir⁽¹⁰⁾.

Tümörün İmmün Sürveyans’tan Kaçması:

İmmün sistemin neoplastik ilerleme üzerindeki etkisine ilişkin teori, üç aşamada ilerleyen “kanser immünodüzenleme” olarak adlandırılır (Şekil 3)⁽¹¹⁾.

- *Eliminasyon fazı*, spesifik tümörle ilişkili antijenlere karşı doğal ve adaptif bağışıklık tepkilerinden oluşur ve IFN alfa, IFN gama ve IL-12 gibi sitokinlerin aracılık ettiği T, B lenfosit ve NK hücre efektör işlevleri ile gerçekleştirilir^(12, 13).
- *Denge fazı*, adaptif immün sistem tarafından immün aracılı yıkım (örn., aktive edilmiş CD4+ ve CD8+ T hücreleri) ile nadir görülen malign klonların varlığı arasında bir dengedir.
- *İmmünolojik kaçış*, malign klonların adaptif bağışıklık sisteminden kaçma yeteneği kazandığı evreyi tanımlar.



Şekil 3. Kanser için immün-düzenleme; yalnızca hücresel dönüşüm gerçekleştikten ve intrinsek tümör süpresör mekanizmalar başarısız olduktan sonra devreye giren ekstresek bir tümör baskılayıcı mekanizmadır. (2022 UpToDate’den modifiye edilerek alınmıştır.)

İmmün sürveyanstan kaçmak için birkaç olası mekanizma vardır ⁽¹⁴⁾. Yerleşmiş mekanizmalar şunları içerir:

- Spesifik antijenlerin veya antijenik mekanizmaların kaybı veya değişimi ^(15, 16) : Tümörler, MHC Sınıf-I ekspresyonunu veya tümör antijenlerinin T hücresi tarafından tanınmasında görev alan hücre içi mekanizmayı kaybedebilir ⁽¹⁷⁻²⁰⁾.
- Tümörler, MDSC'ler olan Treg hücrelerinin infiltrasyonunu aktive eden sitokinlerin (IL-6, IL-10 ve TGF-betanin artan salgılanması; IL-2'nin tüketimi) ve sitotoksik T hücre fonksiyonunu inhibe eden diğer hücre tiplerinin manipülasyonu ile immün tolerans oluşturan bir mikro çevre oluşturabilir ^(18, 21, 22). Bu hücreler daha sonra tümör antijenlerini tanıyacak olan CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinin proliferasyonunu baskılayabilir.
- Tümörler, periferik T hücresi baskılanmasına neden olan PD-L1 gibi immün kontrol noktası moleküllerinin ekspresyonunu artırıcı yönde etki gösterebilir ⁽²³⁾.
- Başlangıçta hücre bölünmesi ve büyümesinin hızlandırıcıları olarak görülen birçok onkogenik hücre sinyal yolunun, artık immünolojik kaçışın araçları olduğu anlaşılmaktadır. Örneğin, gastrointestinal stromal tümörlerde kurucu KIT sinyali, tümör büyümesini destekleyen Treg infiltrasyonunu arttıran indoleamin-2,3-dioskijenazın (IDO) aşırı ekspresyonuna yol açar; bu, KIT inhibitörü imatinib ile CD8 T hücre bağımlı bir şekilde tersine çevrilebilir ⁽²⁴⁾. Beta-katenin/WNT sinyalli melanomlar, dendritik hücre aracılı antijen sunumunu inhibe eder ve CD8+ T hücre infiltrasyonunu durdurur ⁽²⁵⁾.

3.1.3.Kontrol Noktası İnhibitörleri ile İlişkili Yan Etkiler ve Yönetimi

3.1.3.1. irAE Yönetiminde Genel Prensipler

Genel olarak orta veya şiddetli irAE'lerin tedavisi, ICI'lerin kesilmesini ve glukokortikoid immünosupresyonunun kullanılmasını gerektirir. Hastalar birinci derece advers olayların ilk kanıtları için tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir. Tedavi, gözlenen toksisitenin ciddiyetine bağlıdır:

- Grad 2 (orta) bağışıklık aracılı toksisiteleri olan (endokrinopatiler hariç) çoğu hasta için ICI ile tedaviye ara verilmeli, semptomlar veya toksisite grad 1 veya daha düşük olana

kadar devam edilmemelidir. Semptomlar bir hafta içinde düzelmezse glukokortikoidler (prednizon 0,5 mg/kg/gün veya eşdeğeri) başlanmalıdır.

- Grad 2 immün aracı endokrinopati yaşayan hastalar bir istisnadır. Bu hastalarda semptomların şiddetine göre hormon replasmanı başlayana kadar immünoterapi durdurulabilir. Akut semptomlar düzeldiğinde ve (adrenal yetmezlik veya hipofizit durumunda) hastalara günde 10 mg veya daha az prednizon eşdeğeri ile tedaviye devam edildikten sonra immünoterapiye devam edilebilir.
- Grad 3 veya 4 (ağır veya yaşamı tehdit eden) immün aracı toksisiteler yaşayan hastalarda, ICI ile tedavi kalıcı olarak kesilmelidir. Yüksek dozlarda glukokortikoidler (prednizon 1 ila 2 mg/kg/gün veya eşdeğeri) verilmelidir. Semptomlar grad 1 veya daha azına düştüğünde, glukokortikoidler en az bir ay içinde kademeli olarak azaltılabilir. Klinik deneyimlere göre, glukokortikoidlerden fayda görecektir hastalar bunu genellikle birkaç gün içinde yapmaktadır. Özellikle intravenöz glukokortikoidlerle yaklaşık üç gün sonra semptomlar aşırı düzelmezse, yaklaşımımız uzun süreli yüksek doz intravenöz glukokortikoid tedavisine devam etmek yerine infliksimab (5 mg/kg) uygulamak olmalıdır. İlk infliksimab dozundan sonra semptomlar devam ederse, ilk dozdan iki hafta sonra ikinci bir infliksimab dozu (5 mg/kg) tekrarlanabilir.

İmmünosüpresif ajanların immünoterapi etkililiği üzerindeki etkisi:

Glukokortikoidlere veya diğer immünosüpresif ajanlara ihtiyaç duyan hastalar için, veriler ICI etkinliğinin etkilenmediğini göstermektedir. Bununla birlikte, bir irAE yaşadıktan sonra immünoterapi ile yeniden tedavi için değerlendirilen hastalar için, immünosüpresif tedavinin eş zamanlı kullanımı, immünoterapinin azalmış etkinliği ile ilişkilidir.

- Anti-PD1 antikorları: IrAE'ler, ipilimumab (anti-CTLA4 antikor) ile karşılaştırıldığında anti-PD1 antikorlarında önemli ölçüde daha az görülür. Dört klinik çalışmada, tedavi edilen ileri melanomlu 576 hastanın analizinde yüzde 24'ü tedaviye bağlı advers olayların yönetimi için immünosüpresif tedavi almış. İmmünosüpresif tedavi alanlar ile almayanlar arasında objektif yanıt oranında anlamlı bir fark saptanmamış (yüzde 29,8'e karşı yüzde 31,8). İmmünosüpresif tedavi gerektirmeyenlerde 22 ay ile karşılaştırıldığında immünosüpresif tedavi görenlerde medyan yanıt süresine ulaşılammış⁽²⁶⁾.
- İpilimumab: İpilimumab ile ilgili en kapsamlı veriler, ipilimumab (3 mg/kg) ile tedavi edilen 298 melanom hastasında irAE'lerin insidansını ve tedavi sonuçlarını analiz eden

tek bir kurum deneyiminden gelmektedir⁽²⁷⁾. IrAE'ler 254 hastada görülmüş (%85) ve 103 hastada (%35) glukokortikoid gereksinimi olmuş. Glukokortikoidlere hemen yanıt vermeyen 29 vakada (%10) anti-TNF-alfa tedavisi kullanılmış. Medyan sağkalım 16,5 aymış ve tüm kohort için tahmini iki yıllık sağkalım oranı yüzde 39'muş. Genel sağkalım, irAE'si olan ve olmayanlar arasında aynıymış ve immünoşüpresif tedavi gerektirenler ile gerektirmeyenler arasında fark yokmuş. Tedavi başarısızlığına (ölüm veya alternatif tedavi gereksinimi) kadar geçen süre tüm kohort için 5,7 ay bulunmuş. Genel sağkalımda olduğu gibi, irAE olan ve olmayanlar arasında veya glukokortikoid alanlar ile almayanlar arasında önemli bir fark saptanmamış⁽²⁷⁾.

İmmünoterapi toksisiteleri ve etkililik arasındaki ilişki:

Çoğu veri, irAE'lerin, irAE'leri olmayanlara kıyasla immünoterapinin gelişmiş etkinliği (uygun yanıt oranları ve uzun süreli sağkalım gibi) veya benzer etkinlik ile ilişkili olduğunu göstermektedir^(26, 28-42). Çoğu klinisyen irAE'leri yaygın olarak tedaviyle ilişkili toksisite ile ilişkilendirir, bir irAE'nin varlığı ayrıca immün sistemin kanseri hedeflemek için yeterince aktive olduğunun bir göstergesidir. Bu nedenle, irAE'lerin yönetimi, semptomları kontrol etmek için gereken minimum immünoşüpresyon ve bazı durumlarda tedaviye devam etmeyi içermelidir (örneğin, immün aracılı endokrinopatiler, asemptomatik hepatit veya pankreatit).

İmmünoterapi toksisitesinin prediktif biyobelirteçleri:

İmmünolojik biyobelirteçler ile irAE riskini tahmin etmenin bir yolunu bulmak ve bu tür komplikasyonların erken tanımlanmasına yardımcı olmak amaçlanmaktadır. Örnekler arasında IL-17⁽⁴³⁾, eozinofili⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ ve immünolojik olarak prediktif sitokinlerin gen ekspresyon profiline dayalı kombine toksisite skorları bulunmaktadır^(46, 47). Optimum prediktif biyobelirteç henüz tanımlanmamıştır.

İmmünoterapinin diğer ajanlarla kombine edilmesi veya sıralanması:

İmmünoterapi, çeşitli tümörleri tedavi etmek için diğer sistemik ajanlarla kombine edilir. Bu tür kombinasyonlar, genellikle daha ağır toksisite profilleri ile sonuçlanır. Kombinasyonlardaki ajanların doz ve sıralaması bu bağlamda önemli olmaktadır⁽⁴⁸⁾. Klinisyenler, her bir ajanla ilişkili toksisiteleri değerlendirmeli ve tedavi etmeli ve de yeni toksisitelerin gelişme potansiyelinin farkında olmalıdır.

3.1.3.2.Sistemik Yan Etkiler

Yorgunluk: Yorgunluk, görülen en sık yan etkiler arasındadır ve anti-PD-1 ve anti-PDL-1⁽⁴⁹⁾ ajanları için tahmini toplam sıklığı %16 ila %24 arasında ve kombine immünoterapi ile tedavi edilenlerde yaklaşık %26'dır⁽⁵⁰⁾. Bununla birlikte, yorgunluk genellikle hafif düzeyde kalırken, şiddetli yorgunluk nadirdir. Yorgunluk saptandığında tiroid, hipofiz ve primer adrenal yetmezlik gibi diğer endokrin bozuklukları dışlamak önemlidir.

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar: Anti-PD-1 veya anti-PDL-1 ajanları ile tedavi edilen hastaların yüzde 25'ine kadar infüzyonla ilişkili (grad 1 ve 2) yan etkiler bildirilmiştir. Avelumab ile tedavi edilen hastalar için, asetaminofen ve bir antihistaminik ile premedikasyon, ilk dört kür sırasında ve daha sonra gerektiğinde endikedir. Şiddetli (grad 3) veya yaşamı tehdit eden (grad 4) infüzyon reaksiyonları yaşayan hastalarda immünoterapi kalıcı olarak kesilir. İmmünoterapiye bağlı olarak bildirilen grad 3 ve grad 4 infüzyon ilişkili reaksiyon insidansı nadirdir (yüzde 2'den az).

Sitokin salınım sendromu: Sitokin salınım sendromu (CRS), çoğunlukla kimerik antijen reseptörü (CAR)-T hücre tedavisi ile tanımlanan çoklu organ disfonksiyonu olan veya ateş ile karakterize akut sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur. Nivolumab gibi kontrol noktası inhibitörü immünoterapisinde de CRS gözlemlenmiştir⁽⁵¹⁾.

3.1.3.3. Dermatolojik ve Mukozal Toksisite

Kutanöz irAE'ler, ipilimumab monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda yaklaşık %50 ve anti-PD-1 monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda yaklaşık %40 meydana gelir^(52, 53). Şiddetli irAE'ler ayrıca, anti-CTLA-4 ve anti-PD-1 kombinasyon tedavisinde her iki ajanın monoterapisine göre daha sık görülür⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

İmmünoterapi ile ortaya çıkan T hücre aktivasyonu, konakçı tümör yanıtını artırır. Bu T hücresi yanıtının hedef dışı etkileri, en yüksek insidansa sahip olan ve en erken meydana gelen irAE olan kutanöz irAE'leri de içerir⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾. Bunlar arasında inflamatuvar cilt reaksiyonları (örneğin; makülopapüller, likenoid, egzematöz döküntüler), immünobüllöz hastalıklar, vitiligo, alopesi areata ve nadiren ciddi kutanöz ilaç reaksiyonları (örneğin, Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomları içeren ilaç reaksiyonu (DRESS)) yer alır^(57, 62-65).

Kutanöz irAE'leri sadece hastanın yaşam kalitesini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda hastanın tedavisine devam etmesini de etkileyebilir. Erken tanındığında ve tedavi edildiğinde,

ICI monoterapisi alan hastalarda tedavinin kesilmesine gerek olmayabilir. Bununla birlikte, ICI ilişkili kutanöz irAE'ler uzayabilir ve yönetilmesi zor olabilir ⁽⁶⁶⁾.

ICI'ler, geleneksel sitotoksik kemoterapi ve hedefe yönelik moleküler terapi ile kombinasyon halinde kullanılabildiğinden, kutanöz advers olaylar, ICI'ler tarafından indüklenen veya bunlar tarafından şiddetlenenleri içerebilir.

Önceden var olan kutanöz inflamatuvar hastalığı (örneğin, atopik dermatit, psöriazis, liken planus veya vitiligo) olan hastalarda ICI'ler ile kutanöz alevlenmeler yaşama olasılığı yüksektir. ICI başlangıcından önce artan sitokin seviyelerinin, özellikle IL-17'nin veya belirli HLA haplotiplerinin, irAE'lerin artan insidansı veya ciddiyeti ile ilişkili olma olasılığı üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir⁽⁶⁷⁾.

ICI'ler ile tedavi edilen ileri melanomlu hastalarda vitiligo oluşumu, daha olumlu bir prognoz ile ilişkili görünmektedir. İmmünoterapi ile tedavi edilen evre 3 ve 4 melanomlu yaklaşık 6000 hasta ile yapılan 137 çalışmanın sistematik incelemesinde, vitiligo gelişimi hem progresyonsuz sağkalım hem genel sağkalım ile olumlu olarak ilişkilendirilmiştir ⁽⁶⁸⁾.

Kutanöz irAE'lerin teşhisi çoğu durumda hasta öyküsüne ve klinik muayeneye dayanır. Doğru tanı için cilt biyopsisi ve laboratuvar testleri gerekebilir ⁽⁵⁹⁾.

Hasta geçmişi: Mevcut ve son kullanılan tüm ilaçlar ve ilaç uygulaması ile kaşıntı veya deri döküntüsü başlangıcı arasındaki zamansal ilişki değerlendirilmelidir. Spesifik irAE'lerin başlama zamanı, doğru tanı için bir ipucu sağlayabilir ⁽⁵⁷⁾:

- 0-3 hafta: Egzematöz ve psöriaform dermatit
- 3-6 hafta: Makülopapüler döküntü ve kaşıntı
- 6-12 hafta: Likenoid ilaç döküntüsü
- 7 ila >16 hafta: Vitiligo
- 13-15 hafta: Büllöz pemfigoid
- 13-16 hafta: Alopesi areata
- Her zaman: Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz (SJS/TEN), DRESS, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP)

Klinik muayene: Lezyon morfolojisini, yerini ve ciddiyetini değerlendirmek için mukozal yüzeyler de dahil olmak üzere dikkatli bir total vücut cilt muayenesi yapılmalıdır. Hastanın genel durumu da değerlendirilmelidir. Yaygın erüpsiyonu olan hastalarda SJS/TEN veya

DRESS gibi yaşamı tehdit eden reaksiyonlar akla gelmelidir. Şiddet genellikle NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) kriterleri kullanılarak değerlendirilir⁽⁶⁹⁾;

- *Grad 1:* Asemptomatik veya hafif semptomlar vardır, müdahale endike değildir. Semptomatik veya asemptomatik maküller/papüller, vücut yüzey alanının (VYA) <%10'unu kaplıyorsa grad 1 kutanöz irAE olarak değerlendirilir. Ancak cilt ya da mukozalardaki bül ve erozyonlar semptomatik ise (açılmış vezikül ya da bül), bu durumda grad 2 kutanöz irAE'den bahsedilir.
- *Grad 2:* Orta, minimal, lokal veya noninvaziv semptomlardır. Semptomatik veya asemptomatik maküller/papüller, VYA'nın %10-30'unu kaplamaktadır ve bu durum hastanın enstrümental günlük yaşam aktivitelerini kısıtlamaktadır. ESMO 2017 kılavuzu, grad 1 kutanöz irAE'lerde, ICI tedavisine devam edilebileceğini ancak iyileşme için haftalık olarak hasta kontrolünü önermektedir. Kutanoz irAE düzelmezse, toksisite grad 1'e dönene kadar tedaviye ara verilmelidir.
- *Grad 3:* Şiddetli veya tıbben önemli ancak hemen hayati tehlike arz etmeyen; hastaneye yatış gerektiren veya mevcut kalış süresini uzatan; günlük yaşam aktivitesini kısıtlayan semptomlar görülür. Semptomatik veya asemptomatik maküller/papüller, VYA'nın > % 30'unu kaplamak suretiyle, kişinin öz bakımını ve günlük yaşam aktivitesini sınırlamaktadır. ESMO 2017, grad 3 kutanöz irAE grad 1'e dönene kadar ICI'ye derhal ara verilmesini önermektedir.
- *Grad 4:* Yaşamı tehdit eden bulgular vardır; acil müdahale edilmelidir. Ciltte oluşmuş lezyonların, vücut yüzey alanının > % 30'unu kaplaması ve buna eşlik eden sıvı-elektrolit anormallikleri olmasıdır. Yaşamı tehdit eden süperenfeksiyonla ilişkili papülopüstüler döküntü, Stevens-Johnson sendromu, TEN veya yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren büllöz dermatit bu grup içinde sayılabilir. ESMO 2017 kılavuzu, grad 4 kutanöz irAE durumunda, ICI tedavisinin kesilip hastaların acilen hastaneye yatırılmasını ve bir dermatolog gözetimi altında tedavi edilmesini önermektedir.

Seçilmiş hastalarda, rutin histopatolojik inceleme ve doğrudan immünfloresan inceleme için deri biyopsisi gerekebilir. Laboratuvar testleri, enfeksiyonu ekarte etmek için bakteri, virüs ve mantar kültürleri gerekebilir. Büllöz pemfigoid ve diğer otoimmün hastalıkların teşhisi için spesifik laboratuvar testleri gereklidir.

Kutanöz irAE'lerinin yönetimi ciddiyetlerine bağlıdır. ICI tedavisine devam etme, kesme veya durdurma kararı, cilt tutulumunun ciddiyetine ve hastanın fonksiyonel durumu üzerindeki etkisine bağlı olarak hasta özelinde verilir.

Grad 1 ve 2 kutanöz irAE'ler yönetimi: Grad 1 ve 2 kutanöz irAE'leri olan çoğu hasta, ICI tedavisine devam ederken topikal kortikosteroidler, yumuşatıcılar ve oral antihistaminikler ile tedavi edilebilir. Orta ile yüksek potensli topikal kortikosteroidler iyileşme kaydedilene kadar günde iki kez uygulanır.

Grad 3-4-5 veya tolere edilemeyen grad 2 kutanöz irAE'ler yönetimi: Topikal tedavilere yanıt vermeyen daha şiddetli kutanöz irAE'leri olan hastalar sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilmelidir (örn. prednizon 0,5-1 mg/kg/gün, 2-4 hafta boyunca azaltılır) ve bu durum ICI tedavisinin kesilmesini gerektirebilir⁽⁷⁰⁾. Sistemik kortikosteroidler tarafından kontrol edilmeyen irAE'leri olan hastalar için alternatif tedaviler, immünsüpresif ajanları (örn., metotreksat, miko-fenolat mofetil) ve biyolojik immünomodülatörleri (örn., dupilumab, ustekinumab, guselkumab, infliksimab, adalimumab, rituksimab) içerir⁽⁷¹⁾.

3.1.3.4. Pnömonitis

Pnömonit, ICI immünoterapisi ile tedavinin nadir görülen ancak potansiyel olarak ciddi ve fatal komplikasyondur⁽⁷²⁻⁷⁷⁾. İlaça bağlı pnömonitis bir dışlama tanısıdır ve enfeksiyon ve malignite dahil olmak üzere alternatif tanıların dışlanması gerekir.

Pnömonit, akciğer parankiminin fokal veya yaygın inflamasyonudur. Tipik olarak bilgisayarlı tomografi görüntülenmesinde tanımlanır. Pnömonit için hiçbir semptomatik, patolojik veya radyografik özellik patognomonik değildir. Teşhis için, akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, nabız oksimetre kullanılır. Toraks BT tercih edilen görüntüleme yöntemidir ve rutin akciğer grafisinde vakaların neredeyse dörtte birinde yeni bir radyolojik anormallik saptanmamıştır. Grad 2 ve üstü yan etkiler için burun sürüntüsü, balgam kültürü, kan kültürü gibi enfeksiyon belirteçleri kullanılabilir⁽⁷⁸⁾.

- *Grad 1 Yan Etki:* Asemptomatiktir. Akciğerin bir lobuyla veya akciğer parankiminin <% 25'i ile sınırlıdır. Yalnızca tanısız veya klinik gözlemlerle saptanır. Pnömonit ilerlemesinin radyografik yanıtı olana kadar ICI tutulmalıdır. 3-4 hafta sonra tekrar BT önerilebilir; başlangıç testi olan hastalarda 3-4 hafta içinde tekrar spirometri/DLCO öneri-

lebilir. ICI radyografik olarak iyileşme veya rezolüsyon kanıtı saptanırsa devam ettirilebilir. İyileşme yoksa grad 2 olarak ele alınmalıdır. Hastalar öykü, fizik muayene ve nabız oksimetresi ile haftalık olarak izlenmeli; akciğer grafisi de önerilebilir⁽⁷⁹⁾.

- *Grad 2 Yan Etki:* Semptomatiktir. Akciğerin birden fazla lobunu veya akciğer parankiminin %25-%50'sini içerir. Enstrumetal günlük yaşamı kısıtlar. Tıbbi müdahale edilmelidir. Rezolüsyon grad 1 veya daha düşük olana kadar ICI verilmemeli. Prednizon 1-2 mg/kg/gün olarak başlanır ve 4-6 hafta boyunca haftada 5-10 mg azaltılır. BAL alınması için bronkoskopi yapılması ve ampirik antibiyotik başlanması düşünülmelidir. Her üç günde bir öykü ve fizik muayene ve nabız oksimetre ile izlenmeli; akciğer grafisi düşünülmelidir. 48-72 saat prednizon tedavisinden sonra klinik iyileşme yoksa grade 3 yan etki olarak tedavi edilmelidir⁽⁷⁹⁾.
- *Grad 3 Yan Etki:* Şiddetli semptomlar vardır. Hastaneye yatış gereklidir. Tüm akciğer lobları veya akciğer parankiminin > %50'si etkilenmiştir. Öz bakım içeren günlük yaşam aktivitesini kısıtlar. Oksijen tedavisi endikedir⁽⁷⁹⁾.
- *Grad 4 Yan Etki:* Yaşamı tehdit eden solunum sıkıntısı vardır. Acil müdahale (entübasyon) gereklidir⁽⁷⁹⁾.
- *Grad 3 ve 4 Yan Etki Yönetimi:* ICI kalıcı olarak sonlandırılmalıdır. Ampirik antibiyotikler eklenmeli; metilprednizolon IV 1-2 mg/kg/gün olarak başlanmalıdır. 48 saat sonra iyileşme olmazsa, 5 mg/kg infliksimab veya günde iki kez IV 1 g mikofenolat mofetil veya beş gün boyunca IVIG veya siklofosfamid eklenebilir. Kortikosteroid dozları 4 ila 6 hafta boyunca azaltılır. Gerekğinde göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu yapılır. BAL ve/veya transbronşiyal biyopsi için bronkoskopi düşünülebilir. Hastalar daha iyi tedavi için hastaneye yatırılmalıdır⁽⁷⁹⁾.

Uzun süreli kortikosteroid (>12 hafta) alan hastalara proton pompa inhibitörleri ve trimetoprim-sulfametoksazol ile gastrointestinal ve pnömosistis profilaksisi önerilebilir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımında kalsiyum ve D vitamini takviyesi düşünülmelidir. Klinik tablo pnömoni ile uyumlu ise bronkoskopik biyopsiye gerek yoktur.

3.1.3.5. Sinir Sistemi Toksisitesi

Baş ağrısı ve periferik duyuşal nöropati en sık görülen semptomlardır⁽⁸⁰⁾. Bildirilen diğer ciddi nörolojik komplikasyonlar arasında myastenia gravis^(49, 81), Guillain-Barre sendromu, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu(PRES)⁽⁸²⁾, aseptik menenjit⁽⁸³⁾, enterik nöropati⁽⁸⁴⁾, transvers miyelit⁽⁸⁵⁾, panserebellit⁽⁸⁶⁾, otoimmün ensefalit⁽⁸⁷⁾, kranyal ve periferik nöropatiler yer alır.

Başlangıç zamanı değişebilsede, nörolojik irAE'ler tipik olarak ICI tedavisinin başlamasından sonraki 3 ay içinde gelişir⁽⁸⁸⁾. Ciddi nörolojik irAE'ler, aynı nörolojik bozukluk normalde glukokortikoidlerle tedavi edilmese bile ICI ile indüklenen formu glukokortikoidlerle tedavi edilmelidir. Plazmaferez ve IVIG gibi ek tedavileri düşünmek için nöroloji konsültasyonu gereklidir. Erken tanıma ve müdahale, toksisitenin şiddetini ve süresini azaltmanın anahtarıdır.

İmmünoterapiye bağlı nörolojik toksisitesi olan hastaların yönetimi ASCO (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği) kılavuzunda özetlenmiştir. Aşağıda bu bilgiler sunulacaktır⁽⁷⁸⁾ :

3.1.3.5.1. Myastenia Gravis

Yorgunluk veya distalden daha çok proksimalde saptanan dalgalı kas zayıflığı vardır. Sıklıkla oküler ve/veya bulbar tutulum vardır. Ptozis, çift görmeye neden olan ekstraoküler hareket anormallikleri, disfaji, disartri, yüz kaslarında güçsüzlük görülür. Boyun ve/veya solunum kaslarında tutulum olabilir. Solunum semptomları ortaya çıktığında pnömonit, miyokarditi ekarte etmek için değerlendirme gerektirebilir. Guillain-Barre sendromunun Miller-Fisher varyantı (oftalmoparezi) ve ICI'nin okülebulbar miyoziti (ptozis, oftalmoparezi, disfaji, boyun ve solunum kas zayıflığı) ile örtüşen semptomlara sahip olabilir^(49, 81).

Tanıda kanda asetilkolin reseptörü (AChR) ve çizgili kas antikorları bakılır. AChR antikorları negatifse kanda kas spesifik kinaz ve lipoprotein 4 ilişkili antikorlar bakılmalı. Kreatin fosfokinaz, aldolaz, ESH, CRP eşlik eden olası miyozit için istenmelidir. Semptomlara bağlı olarak, ayırıcı tanı açısından santral sinir sistemi tutulumunu dışlamak için beyin ve/veya spinal MR görüntüleme düşünülmeli. Solunum yetmezliği veya yüksek CPK, troponin T varsa olası eşlik eden miyokardit için EKG ve transtorasik ekokardiyografi ile kardiyak muayene yapılmalı. Nöroloji konsültasyonu istenmeli. Nöropatiyi dışlamak için sinir iletim testleri ve miyoziti değerlendirmek için iğne EMG dahil olmak üzere elektrodagnostik çalışmalar istenmeli.

Tüm gradlar, progresif myastenia gravisin solunum sıkıntısına yol açma potansiyeli göz önüne alındığında izlem ve müdahaleyi hak eder.

Grad 1 yan etki: Saptanabilir değildir⁽⁷⁹⁾.

Grad 2 yan etki: Günlük yaşam aktivitesini etkileyen bazı semptomlar vardır. Yalnızca oküler semptomlar veya hafif jeneralize güçsüzlük saptanır. ICI'ye ara verilmeli, ancak semptomlar düzelirse devam edilmelidir. Nörolojiye konsülte edilmelidir. Pridostigmin, günde üç kez ağızdan 30 mg ile başlanır ve tolere edildiği kadar ve semptomlara göre kademeli olarak maksimum günde 4 kez 120 mg'a kadar çıkılır. Grad 2 semptomlar olduğunda kortikosteroidler (prednizon oral olarak 1-1,5 mg/kg) uygulanmalı, semptom iyileşmesine bağlı olarak steroid tedavisi kesilebilir⁽⁷⁹⁾.

Grad 3 ve 4 yan etki: Kişisel bakımı sınırlar, yürümeyi sınırlayan zayıflık görülür. Disfaji, solunum kas güçsüzlüğü, yüz kaslarında zayıflık, hızlı ilerleyen semptomlardan herhangi biri görülür. ICI kalıcı olarak sonlandırılmalıdır. Hasta, hastaneye yatırılmalı, YBÜ düzeyinde izlemeye ihtiyaç duyulabilir. Nöroloji konsültasyonu gereklidir. Kortikosteroidlere devam edilmeli ve beş gün boyunca 2 g/kg IVIG (0,4 g/kg/gün) veya beş gün boyunca plazmaferez başlatılmalıdır. Sık solunum fonksiyon değerlendirmesi yapılmalıdır. Günlük nörolojik değerlendirme yapılmalıdır⁽⁷⁹⁾.

3.1.3.5.2. Guillain-Barre Sendromu

Derin tendon reflekslerinin olmadığı veya azaldığı ilerleyici, çoğunlukla simetrik kas zayıflığıdır. Genellikle bel ve uyluklara lokalize duysal semptomlar/nöropatik ağrı ile başlar. Ekstremiteleri (tipik olarak artan güçsüzlük, ancak her zaman değil), yüz, solunum, bulber ve okülomotor sinirleri tutabilir. Otonom sinirlerde düzensizlik olabilir⁽⁸⁹⁾.

Tanıda nöroloji konsültasyonu istenmelidir. Kompresyon lezyonunu ekarte etmek için kontrastlı veya kontrastsız spinal MR istenmeli, BOS değerlendirmesi için lomber ponksiyon yapılmalıdır. BOS tipik olarak yüksek protein ve yüksek beyaz küreye sahiptir. Polinöropatiyi değerlendirmek için elektrodyagnostik çalışmalar yapılmalıdır. Solunum fonksiyonu testlerle değerlendirilmelidir.

Grad 1 yan etkide Hafif veya hiç semptom görülmez. Saptanabilir değildir.

Grad 2 yan etkide günlük yaşam aktivitesini hafif bozan semptomlar vardır.

Grad 3 ve 4 yan etkide özbakım sınırlanır. Yürümeyi kısıtlayan zayıflık görülür. Disfaji, solunum kas güçsüzlüğü, yüz kaslarında zayıflık, hızla ilerleyen semptomlardan herhangi biri görülür⁽⁷⁹⁾.

Grad 2-3-4 yan etki saptandığında ICI durdurulmalıdır. Hasta yoğun bakım gerekliliği açısından hastanede yatarak izlenmeli, IVIG (beş gün boyunca 0,4 g/kg/gün ve toplam 2 g/kg dozda) veya plazmafereze başlanmalıdır. Kortikosteroidler genellikle idyopatik Guillain-Barre sendromu için önerilmez; ancak ICI ilişkiliyse denenebilir (2-4 mg/kg/gün metilprednizolon) ve ardından yavaş yavaş doz azaltılmalıdır. Grad 3 ve 4 yan etkide IVIG veya plazmaferez ile birlikte puls steroid (beş gün boyunca 1g/gün metilprednizolon) düşünülebilir. Sık nörolojik kontroller ve solunum fonksiyonu takibi yapılmalı, eşzamanlı otonomik disfonksiyon için izlenmelidir⁽⁷⁹⁾.

3.1.3.5.3. Periferik Nöropati

Asimetrik veya simetrik duysal, motor veya duysal motor defisit olarak ortaya çıkabilir. Kranyal nöropatiler dahil olmak üzere fokal mononöropatiler mevcut olabilir. Ağrılı veya ağrısız uyuşma ve paresteziler olabilir. Hipo veya arefleksi veya duysal ataksi mevcut olabilir⁽⁹⁰⁾.

Tanıda grad 1 yan etki için reversibl nedenler taranmalı, diyabet, B₁₂ vitamini, TSH, HIV, serum protein elektroforezi ve diğer vaskülitik ve otoimmün tarama yapılmalı, nöroloji konsültasyonu istenmelidir. Tanıda grad 2, 3 ve 4 yan etki için grad 1 yan etkiye ek olarak kranyal ve spinal MR istenmeli, EMG ve sinir iletim çalışmaları düşünülmelidir.

Grad 1 yan etki’de işlevi etkilemeyen hafif semptomlar görülür. 1 hafta boyunca ICI’ ye ara verilir ve semptomlar izlenir. Eğer ilaca devam edilecekse semptom ilerlemesi için çok yakından izlenmelidir⁽⁷⁹⁾.

Grad 2 yan etki’de günlük yaşam aktivitesini hafif etkileyen semptomlar (yani ağrı vardır ama güçsüzlük veya yürüme kısıtlılığı yoktur) görülür. ICI’ ye ara verilmeli ve grad 1 yan etkiye döndüğünde ilaca devam edilmelidir. 0,5-1 mg/kg prednizon, semptomlar hafiften progrese oluyorsa başlanmalı. Nöroloji konsültasyonu istenmelidir⁽⁷⁹⁾.

Grad 3 ve 4 yan etki’de özbakımı sınırlayan şiddetli semptomlar görülür. Yürümede güçlük ve solunum problemleri vardır. ICI kalıcı olarak sonlandırılmalıdır. Hasta hastanede takip edilmeli, nöroloji konsültasyonu istenmelidir. 2-4 mg/kg IV metilprednizolon başlanmalı ve şiddetli Guillain-Barre sendromu gibi yönetilmelidir⁽⁷⁹⁾.

3.1.3.5.4. Otonom Nöropati

Otonom sistemi kontrol eden sinirler zarar görmüştür. Bu, kan basıncını, sıcaklık kontrolünü, sindirimi, mesane işlevini ve cinsel işlevi etkileyebilir. Şiddetli kabızlık, mide bulantısı, idrar sorunları, cinsel zorluklar, terleme anormallikleri, yavaş öğrenme ve ortostatik hipotansiyon ile kendini gösterebilir⁽⁹⁰⁾.

Tanıda otonom disfonksiyonun diğer nedenleri için tarama yapılmalıdır. Diyabet, adrenal yetmezlik, HIV, paraproteinemi, amiloidoz, botulizm, Parkinson ve otoimmün hastalıklar için tarama yapılmalıdır. Sabah ortostatik vitaller değerlendirilmelidir. Eşzamanlı polinöropatiyi değerlendirmek için elektrodyagnostik çalışmalar düşünülmeli, paraneoplastik Lambert-Eaton miyastenik sendromu, antinötrofil sitoplazmik antikorları ve gangliyonik AChR antikor testleri düşünülmelidir⁽⁷⁹⁾.

Grad 1 yan etkide işlevi etkilemeyen hafif semptomlar görülür. Bir hafta boyunca ICI'ya ara verilmeli ve semptomlar izlenmeli, eğer devam edilecekse semptom ilerlemesi açısından yakından izlenmelidir.

Grad 2 yan etkide günlük yaşam aktivitesini bozan semptomlar görülür. ICI'ye ara verilmeli ve yan etki grad 1' e düştüğünde devam edilmelidir. Gözleme başlanmalı veya semptomlar hafiften ilerlemişse 0,5-1 mg/kg prednizon başlanmalıdır. Nöroloji konsültasyonu istenmelidir.

Grad 3 ve 4 yan etkide kişisel bakımı sınırlayan şiddetli semptomlar görülür. ICI kalıcı olarak sonlandırılmalı, hasta hastanede izlenmeli, üç gün boyunca günde 1 g metilprednizolon başlanmalı, ardından steroid dozu azaltılmalıdır. Nöroloji konsültasyonu istenmelidir⁽⁷⁹⁾.

3.1.3.5.5. Aseptik Menenjit

Baş ağrısı, fotofobi ve boyun sertliği ile kendini gösterebilir. Genellikle ateş gözlenmez ancak olabilir. Bulantı/kusma olabilir. Ensefalitten farklı olarak mental durum normal olmalıdır^(83, 91).

Tanıda hipofiz incelemesi de içeren kontrastlı veya kontrastsız kranyal MR görüntüleme yapılmalıdır. Adrenal yetmezliği ekarte etmek için sabah kortizolü ve ACTH bakılmalıdır. Lomber ponksiyon yapılmalıdır. Açılış basıncı, hücre sayısı, protein, glukoz ölçülmeli ve şüpheliye bağlı olarak sitoloji, gram boyama, kültür, HSV-PCR ve diğer viral PCR'lar değerlendirilmelidir⁽⁷⁹⁾.

Grad 1 yan etkide işlevi bozmayan hafif semptomlar görülür. Grad 2 yan etkide günlük yaşamı etkileyen orta düzeyli semptomlar (yani ağrı vardır ama güçsüzlük veya yürüme kısıtlılığı yoktur) görülür. Herhangi bir kranyal sinir tutulumu grad 2 gibi değerlendirilmelidir. Grad 3 ve 4 yan etkide kişisel bakımı sınırlayan şiddetli semptomlar görülür⁽⁷⁹⁾.

ICI ilişkili aseptik menenjit düşünüldüğünde ICI'ye ara verilmeli, yeniden başlamaya hastayla riskleri ve faydaları tartışılarak karar verilmelidir. BOS sonuçlarına kadar ampirik antiviral ve antibakteriyal tedavi düşünülmelidir. Bakteriyel ve viral enfeksiyon negatif saptandığında yakından izlenebilir veya 0,5-1 mg/kg oral prednizon ya da orta/şiddetli semptomlar varsa IV 1 mg/kg metilprednizolon başlanabilir⁽⁷⁹⁾.

3.1.3.5.6. Ensefalit

Konfüzyon, davranış değişikliği, baş ağrıları, nöbetler, kısa süreli hafıza kaybı, depresif bilinç düzeyi, fokal güçsüzlük, konuşma anormallliği saptanır⁽⁸⁷⁾.

Tanıda nöroloji konsültasyonu istenmelidir. Kontrastlı veya kontrastsız beyin MR istenmelidir. MR, otoimmün ensefalopatilerde veya limbik ensefalitte görülen tipik T2 iyileşme değişikliklerini ortaya çıkarabilir veya normal olabilir. Lomber ponksiyon yapılmalıdır, hücre sayısı, protein, glukoz düzeyi bakılmalı ve şüpheye bağlı olarak sitoloji, oligoklonal bantlar, otoimmün ensefalopati ve paraneoplastik paneller, viral PCR'lar, gram boyama, kültür gerçekleştirilmelidir. Lenfositten zengin yüksek beyaz küre sayımı ve/veya yüksek protein görülebilir. Subklinik nöbetleri değerlendirmek için EEG yapılmalı, kanda eğer vaskülitik süreçten şüpheleniliyorsa ESR, CRP, ANCA, hemogram ve metabolik parametreler, tiroid peroksidaz ve tiroglobulin içeren tiroid paneli bakılmalıdır. Şiddetli baş ağrıları ve konfüzyon ile ortaya çıkabilen anemi/trombositopeni dışlanmalıdır⁽⁷⁹⁾.

Grad 1 yan etkide işlevi bozmayan hafif semptomlar görülür. Grad 2 yan etkide günlük yaşamı etkileyen orta düzeyli semptomlar (yani ağrı vardır ama güçsüzlük veya yürüme kısıtlılığı yoktur) görülür. Herhangi bir kranyal sinir tutulumu grad 2 gibi değerlendirilmelidir. Grad 3 ve 4 yan etkide kişisel bakımı sınırlayan şiddetli semptomlar görülür⁽⁷⁹⁾.

ICI ilişkili aseptik menenjit düşünüldüğünde ICI'ye ara verilmeli, yeniden başlamaya hastayla riskleri ve faydaları tartışılarak karar verilmelidir. Aseptik menenjit için PCR sonuçları alınana ve negatif olana kadar eşzamanlı IV asiklovir önerilir. 1-2 mg/kg metilprednizolon bir kez denenmelidir. Şiddetli ve ilerleyen semptomlar veya oligoklonal bantlar varsa 5 gün boyunca günlük 1 g metilprednizolon olmak üzere puls steroid ve ek olarak 5 gün boyunca 2 g/kg

IVIG düşünülmelidir. Otoimmün ensefalopati antikoru pozitifse veya hiç klinik iyileşme yoksa nörolojiye danışılarak rituksimab veya plazmaferez düşünülmelidir⁽⁷⁹⁾.

3.1.3.5.7. Transvers Miyelit

Akut veya subakut güçsüzlük, sıklıkla derin tendon reflekslerinde artış olan bilateral duyu değişiklikleri görülür⁽⁸⁵⁾.

Tanıda nöroloji konsültasyonu istenmelidir. Spinal ve kranyal MR istenmeli, lomber ponksiyon yapılmalı, hücre sayısı, protein, glukoz, oligoklonal bantlar, viral PCR'lar, sitoloji, onkonöral antikorlara bakılmalıdır. Kanda B12 vitamini, HIV, ANA, anti-Ro/anti-La, TSH, aquaporin-4 IgG bakılmalıdır. İdrar retansiyonu ve kabızlık için değerlendirme yapılmalıdır⁽⁷⁹⁾.

Grad 1 yan etkide işlevi bozmayan hafif semptomlar görülür. Grad 2 yan etkide günlük yaşamı etkileyen orta düzeyli semptomlar (yani ağrı vardır ama güçsüzlük veya yürüme kısıtlılığı yoktur) görülür. Herhangi bir kranyal sinir tutulumu grad 2 gibi değerlendirilmelidir. Grad 3 ve 4 yan etkide kişisel bakımı sınırlayan şiddetli semptomlar görülür⁽⁷⁹⁾.

ICI kalıcı olarak sonlandırılmalıdır. 2 mg/kg metilprednizolon bir kez verilmeli, üç ila beş gün boyunca günde 1g'lık daha yüksek dozlar şiddetle düşünülmeli, IVIG düşünülmelidir⁽⁷⁹⁾.

3.1.3.6. Hepatotoksisite

Hepatik enzimler olan aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferazın (ALT) serum seviyelerinde yükselmeler, hem CTLA-4 inhibitörleri hem de PD-1 inhibitörleri ile görülebilir. Epizodların çoğu asemptomatik laboratuvar anormallikleridir ancak bazen hastalarda ateş eşlik eder. Nadiren, genellikle uzun süreli AST ve ALT artışı ile birlikte total bilirubinde yükselmeler görülür. Hepatotoksisitenin en sık başlangıç zamanı tedavinin başlamasından 8 ila 12 hafta sonrasındır⁽⁹²⁾.

CTLA-4 inhibitörleri ile bildirilen AST ve ALT yükselme oranları, farklı çalışmalarda değişiklik göstermiştir, ancak tipik olarak yüzde 10'dan azdır⁽⁹³⁻⁹⁵⁾. İleri melanomlu hastalarda 3 mg/kg ipilimumab monoterapisinin kullanıldığı pivot faz 3 çalışmasında, yüksek AST/ALT oranı sadece yüzde 1-2 saptanmış ve grad 3-4 yan etki rapor edilmemiştir⁽⁹⁶⁾. Hepatotoksisite nivolumab artı ipilimumab kombinasyonu ile daha yaygındır ve hastaların %20'sinde grad 3 AST ve ALT yükselmeleri saptanmıştır. PD-1 bloke edici antikorların gözlemsel çalışmalarında, inflamatuvar hepatit oranları yüzde 5'in altındadır, grad 3-4 toksisite daha nadirdir^(97, 98).

Hepatotoksisite dakarbazin, vemurafenib, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri gibi diğer ajanlarla kombinasyon halinde daha yaygındır⁽⁹⁹⁾.

Anormal karaciğer fonksiyon testleri olan hastalarda radyografik bulgular tipik olarak görülmez. Ancak bilgisayar tomografi (BT) taraması hafif hepatomegali, periportal ödem veya periportal lenfadenopati gösterebilir⁽¹⁰⁰⁾. Hepatotoksisitesi olan bazı hastaların biyopsileri, endotelialit ve belirgin perivenüler infiltrat ile şiddetli panlobüler hepatit göstermiştir^(100, 101).

Hepatotoksisite yönetiminde her doz ICI öncesi mutlaka karaciğer fonksiyonu (transaminazlar ve bilirubin) izlenmelidir⁽¹⁰²⁾. Bir hastanın AST ve/veya ALT'si yükseldiğinde, viral veya ilaca bağlı hepatit nedenleri değerlendirilmeli, mevcut reçeteli, reçetesiz, tamamlayıcı ve alternatif ilaçlar ve bitkisel takviyeler hepatotoksisite ile ilişki açısından dikkatlice gözden geçirilmelidir. Ek olarak kolestatik patern veya grad 2 veya daha yüksek transaminet, yeni veya ilerleyici karaciğer metastazlarını dışlamak için karaciğerin BT veya MR ile kesitsel görüntülenmesi yapılmalıdır⁽⁹⁷⁾.

Başka bir etiyoloji net değilse, bir sonraki adım, yerleşmiş bir algoritmayı izleyerek glukokortikoidlerle hızlı tedavidir. Hepatit uzun bir süre devam edebilir ve uzun süreli veya tekrarlanan glukokortikoid tedavisi (en az üç haftalık tedavi önerilir) ve/veya ek immünoşüpresyon gerektirebilir.

- *Grad 2 hepatotoksisite:* AST veya ALT normalin üst sınırının (ULN) >2,5 katı ancak ULN'nin ≤5 katı veya total bilirubin ULN'nin >1,5 katı ancak ULN'nin ≤3 katıdır. ICI ile tedavi durdurulmalıdır.
- *Grad 3 veya 4 hepatotoksisite:* AST veya ALT ULN'nin >5 katı veya total bilirubin ULN'nin >3 katıdır. Tedavi kalıcı olarak kesilmelidir.

Nadir durumlarda, AST ve ALT'deki yükselmeler glukokortikoid tedavisine dirençlidir ve mikofenolat mofetil (12 saatte bir 500 mg) glukokortikoidlerle birlikte uygulanacak ek bir ilaç olabilir. Antitimosit globülin tedavisinin kullanımı da tanımlanmıştır⁽¹⁰³⁾. İnfliksimumun kendisi hepatotoksisite riski taşıdığından, AST/ALT yüksekliği olan hastalara infliksimum verilmemelidir.

3.1.3.7. Diyare ve Kolit

İshal, ICI tedavisi gören hastalarda sık bir klinik şikayettir. Gastrointestinal toksisite ile ilişkili semptomların erken tanı ve tedavisine dikkat edilmesi, daha şiddetli toksisite riskini azaltabilir. İshal/kolit en sık olarak tedaviden yaklaşık altı hafta sonra ortaya çıkar, bu da dermatolojik toksisiteden daha sonradır⁽¹⁰⁴⁾.

Bir ICI ile tedavi edilen hastalarda diyare geliştiğinde ayırıcı tanıda *clostridium difficile* gibi bakteriyal enfeksiyonlar ve CMV gibi viral patojenler akla gelmelidir. İshal (dışkı sıklığında artış), kolit (karın ağrısı ve kolon inflamasyonunun radyografik veya endoskopik bulguları) ile ilişkilidir ancak klinik olarak farklıdır.

PD-1 inhibitörlerine kıyasla CTLA-4 bloke edici ajanları kullanan hastalarda diyare insidansı çok daha yüksektir.

ICI ile tedavi edilen hastalarda diyare gelişirse oral hidrasyonun önemi anlatılmalıdır. Semptomlar üç günden fazla sürerse veya artarsa ve herhangi bir enfeksiyöz neden tanımlanmazsa, oral veya intravenöz glukokortikoidler hızla değerlendirilmeli ve kullanılmalıdır.

Grad 2 yan etki tanısında kanda hemogram, kapsamlı metabolik panel, TSH, ESR, CRP, CMV ve dışkıda kültür, *clostridium difficile* testi, parazitler için değerlendirilme yapılmalı, laktoferrin ve kalprotektin istenmelidir. İnfliksımab başlamaya hazırlık olarak yüksek riskli hastalarda enfeksiyon uzmanının görüşü alınarak HIV, hepatit A ve B, tüberküloz için kan quantiferonu istenmelidir. Batın-pelvis BT taraması veya endoskopik görüntüleme yapılmalıdır. Çünkü kolonda ülserasyon varlığının steroida refrakter seyreden, erken infliksımab gereksinimini öngördüğünü gösteren kanıtlar vardır. İmmünoşüpresif ajanlara yanıt vermeyen hastalarda endoskopi tekrarlanmalıdır.

Grad 3-4 yan etki tanısında grad 2’de tanımlanan tüm tetkikler yapılır. İmmünoşüpresif ajanlara yanıt vermeyen hastalarda endoskopi tekrarlanmalıdır. Hastalık izlemi için endoskopi tekrarı, yalnızca klinik olarak endike olduğunda ve ICI’ye devam etmeyi planlarken düşünülmelidir.

Diyare/kolit yönetiminde Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kılavuzu önerileri şunlardır⁽⁷⁸⁾:

- *Grad 1 yan etki:* Bazale göre hafif artış olmakla birlikte günde dörtten az dışkılama artışı vardır. ICI'ye devam edilmeli. Dehidratasyon izlenmeli ve diyet değişiklikleri önerilmeli. Uzamış grad 1 yan etkide gastroenteroloji konsültasyonu istenebilir.
- *Grad 2 yan etki:* Bazale göre günde 4 ila 6 kez dışkı artışı vardır. Hastanın semptomları grad 1'e dönünceye kadar ICI'ye geçici olarak ara verilmelidir. CTLA-4 blokerlerini kalıcı olarak kesmek düşünülebilir ve hasta grad 1 ve daha azına iyileşebilirse PD-1, PD-L1 ajanları yerine başlanabilir. Enfeksiyon dışlanmışsa, loperamid gibi ilaçlar destek amacıyla başlanabilir. Grad 2 ve üzeri yan etkiler gastroenterolojiye danışılmalıdır. İshal geçici değilse, başlangıç dozu 1 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri steroid tedavisi başlanmalıdır. Semptomlar grad 1 ve altına düştüğünde, tedaviye devam etmeden önce en az dört ila altı hafta boyunca kortikosteroidler azaltılmalı, ancak düşük doz kortikosteroid tedavisi sırasında faydalar ve riskler göz önüne alınarak ICI yeniden başlanabilir. Grad 2 ve daha yüksek vakalarda infliksimab ile erken tedaviyi sınıflandırmak ve PD-1, PD-L1 tedavisine devam etmenin güvenliğini belirlemek için endoskopi/kolonoskopi şiddetle tavsiye edilir. Fonksiyonel ve inflamatuvar diyareyi ayırt etmek için grad 2 veya daha yüksek vakalarda dışkıda laktoferrin ve kalprotektin bakılması düşünülebilir, tedavi yanıtını izlemek için kalprotektin kullanılabilir. Özellikle ICI'ye devam etmek gibi bir plan varsa, tam remisyon açısından hastalık aktivite değerlendirmesi için tekrar endoskopi/kolonoskopi hekim tercihinine bırakılır.
- *Grad 3 yan etki:* Bazale göre günde yedi veya daha fazla dışkı artışı vardır. İnkontinans görülür. Hastaneye yatış gerekir. Hastanın özbakımını kısıtlar. CTLA-4 blokerlerini kalıcı olarak kesmek düşünülmelidir. Hasta grad 1 veya daha azına iyileşebilirse PD-1, PD-L1 ajanları yeniden başlanabilir. Başlangıç dozu 1-2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri olacak şekilde kortikosteroidler uygulanmalı, semptomlar üç ila beş günden uzun sürerse veya iyileşmeden sonra tekrarlırsa, IV kortikosteroid veya steroid dışı ajanlar (örn.infliksimab) düşünülmelidir. İmmünsüprese hastalarda, fırsatçı enfeksiyonlar için riskli hastalarda (örn.CMV koliti) ve anti-TNF veya kortikosteroidlere dirençli olan hastalarda kolonoskopi düşünülmelidir.
- *Grad 4 yan etki:* Hayatı tehdit eden semptomlar vardır. Acil müdahale gerekir. Tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır. Semptomlar grad 1'e dönene kadar 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon veya eşdeğeri uygulanmalı ve ardından dört ila altı hafta boyunca azaltmaya başlanmalıdır. 2-3 gün içinde kortikosteroidlere dirençli semptomlar varsa 5-10

mg/kg olacak şekilde erken infliksimab düşünülmelidir. Semptomlar tedaviye rağmen dirençliyse veya yeni enfeksiyon şüphesi varsa kolonoskopi düşünülmelidir.

3.1.3.8. Endokrinopatiler

Kontrol noktası inhibisyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkan hipofiz, tiroid veya adrenal bezlerin inflamasyonu genellikle bulantı, baş ağrısı, yorgunluk, görme değişiklikleri gibi nonspesifik semptomlarla kendini gösterir. En yaygın endokrinopatiler hipotiroidizm, hipertiroidizm ve hipofizittir. Bir ICI tedavisi alan hastaların değerlendirildiği bir meta analizde klinik olarak anlamlı endokrinopatilerin genel insidansı yaklaşık %10'dur⁽¹⁰⁵⁾.

3.1.3.8.1. Otoimmün Tiroid Hastalığı

Tiroid fonksiyonları ICI tedavisinin her dozundan önce izlenmelidir. Otoimmün tiroid hastalığı, yıkıcı bir tiroidite sekonder primer hipotiroidizm veya Graves hastalığına bağlı hipertiroidizm olarak kendini gösterebilir.

- **Hipotiroidizm:** En yaygın olarak yorgunluk gibi nonspesifik semptomlarla kendini gösterir. Primer hipotiroidizmi, sekonder hipotiroidizmden (tipik olarak hipofizitin sonucu) ayırt etmek için laboratuvar testlerine başvurulur. Düşük T4, yüksek TSH primer hipotiroidizmi ve düşük T4, düşük TSH sekonder hipotiroidizmi gösterir. ICI inhibitörü kullanımında hipotiroidi insidansı, ipilimumab ile %3,8, nivolumab veya pembrolizumab ile %7, atezolizumab ile %3,9, ipilimumab artı nivolumab kombinasyonu ile %13,2 olarak bulunmuştur⁽¹⁰⁵⁾. Primer hipotiroidi yönetimi tipik olarak tiroid hormon (levotiroksin) replasmanı ve endokrinoloji konsültasyonunu içerir. Akut tiroidit vakaları için kısa süreli yüksek doz glukokortikoid (1 mg/kg prednizon veya eşdeğeri) yardımcı olabilir, ancak bunun daha uzun süreli tiroid fonksiyon bozukluğunu önlediğine dair çok az güçlü kanıt vardır.
- **Hipertiroidizm:** Kalıcı primer hipertiroidizm, hipotiroidizmden önemli ölçüde daha az sıklıkta görülür ve primer hipertiroidizme benzer şekilde tedavi edilmelidir. ICI ile tedavi edilen hastalarda hipertiroidizm insidans oranları ipilimumab ile %1,7, nivolumab veya pembrolizumab ile %3,2, atezolizumab ile %0,6 ve ipilimumab artı nivolumab kombinasyonu ile %8 olarak saptanmıştır⁽¹⁰⁵⁾.

3.1.3.8.2. Hipofizit

Hipofizit, yorgunluk ve baş ağrısının klinik semptomlarıyla kendini gösterir. Tanı, hipofiz tarafından üretilen hormonların (ACTH, TSH, FSH, LH, GH, prolaktin) düşük düzeylerinin saptanması ile konur. Laboratuvar bulguları, hipofiziti primer adrenal yetmezlikten (düşük kortizol veya uygunsuz kortizol stimülasyon testi ve yüksek ACTH) ve primer hipotiroidizmden (düşük T4 ve yüksek TSH) ayırımını sağlar. Hipofizit tanısı radyografik olarak hipofiz bezinin genişlemesi ile desteklenir^(106, 107). Hipofizit insidansı ipilimumab ile %3,2, nivolumab veya pembrolizumab ile %0,4, atezolizumab ile %<0,1 ve ipilimumab artı nivolumab kombinasyonu ile %6,4 saptanmıştır⁽¹⁰⁵⁾. Hipofizitten şüphelenildiğinde, akut safhada yüksek doz glukokortikoid verilmesi (günde 1 mg/kg prednizon) bazı durumlarda inflamasyonun tersine dönmesine neden olabilir ve daha uzun süreli hormon replasmanı ihtiyacını önleyebilir. Bununla birlikte çoğu hastada, sekonder hipotiroidizm (levotiroksin ile tedavi edilir) veya sekonder adrenal yetmezlik (tipik olarak her sabah 20 mg ve her akşam 10 mg hidrokortizon idame dozları ile tedavi edilir) nedeniyle uzun süreli hormon replasmanı gerekebilir. Bazı hastalar hormon replasman tedavilerinden zaman içinde kurtulabilir⁽¹⁰⁸⁾.

3.1.3.8.3. Adrenal Yetmezlik

En kritik endokrinopatidir. Dehidratasyon, hipotansiyon, hiperkalemi, hiponatremiye neden olur ve acil müdahale gerekebilir. Nadir görülür, randomize klinik çalışmalarda %0,7 olarak bildirilmiştir⁽¹⁰⁵⁾. Adrenal krizden şüphelenildiğinde, intravenöz glukokortikoid tedavisi ve hemen hastaneye yatış gerekir. Endokrinoloji konsültasyonu istenmelidir. Agresif hidrasyon ve sepsis araştırılması çok önemlidir.

3.1.3.8.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus

ICI tedavisi alanların yaklaşık %0,2-0,9'unda akut başlangıçlı tip 1 diyabetes mellitus ile saptanmıştır^(105, 109). Her ICI tedavisi öncesi glukoz düzeyini izlemek önemlidir. İmmünoterapinin neden olduğu tip 1 diyabetin geliştiği hastalar tipik olarak insülin tedavisi ile tedavi edilir.

İmmünoterapi ile pankreas beta hücrelerinin neredeyse tamamen yok edilmesi nedeniyle, glukokortikoidler veya infliksimab ile tedavi, immünoterapi ile ilişkili diğer advers olayların aksine bu hastalarda etkili değildir⁽¹⁰⁹⁾.

3.1.3.9. Kardiyovasküler Toksisite

ICI kullanan hastalarda kardiyovasküler toksisite olarak miyokardit, perikardit, aritmiler, bozulmuş ventriküler fonksiyon ile kalp yetmezliği, vaskülit ve venöz tromboemboli görülebilmektedir. Göğüs ağrısı, aritmi, çarpıntı, periferik ödem, progresif veya akut dispne, plevral efüzyon, yorgunluk görülebilir. Başlangıç zamanı değişkendir, ancak nivolumab artı ipilimumab kombinasyonu ile tek bir tedaviden sonra ölümcül miyokardit bildirilmiştir⁽¹¹⁰⁾.

Miyokardit, perikardit, aritmi, bozulmuş ventriküler fonksiyon ile kalp yetmezliği, vaskülit değerlendirmesinde EKG, troponin, BNP, ekokardiyografi, akciğer grafisi istenmeli, ileri semptomlarda kardiyoloji konsültasyonu istenmelidir. Kardiyolojinin önerisiyle stres testi, kalp kateterizasyonu, kardiyak MR istenebilir. Miyokardit, perikardit, aritmi, bozulmuş ventriküler fonksiyon ile kalp yetmezliği, vaskülit yönetminde⁽⁷⁸⁾:

- *Grad 1 yan etkide* anormal EKG ve anormal kardiyak biyomarker testleri saptanır.
- *Grad 2 yan etkide* hafif semptomlarla anormal görüntüleme testleri mevcuttur.
- *Grad 3 yan etkide* orta derecede anormal testler veya hafif aktivite ile ortaya çıkan semptomlar vardır.
- *Grad 4 yan etkide* orta ila şiddetli dekompanse bulguları vardır, IV ilaç veya müdahale gereklidir, hayatı tehdit eder.

Tüm grad yan etkiler müdahaleyi hak eder. ICI'ya ara verilmeli, grad 1 yan etkiden sonra kalıcı olarak kesilmelidir. Semptomlara bağlı olarak oral veya IV yüksek doz kortikosteroidler (1-2 mg/kg prednizon) hızla başlanmalı, kardiyak semptomlar kardiyolojinin rehberliğinde yönetilmelidir. Troponin yüksekliği veya iletim anormallikleri olan hastalar hızla koroner yoğun bakım ünitesine sevk edilmelidir. Yüksek doz kortikosteroidlere hemen cevap vermeyen hastalarda daha yüksek doz kortikosteroid (her gün 1 gr metilprednizolon) ve mikofenolat mofetil, infliksimab, antitimosit globülin veya abatacept eklenmesi düşünülmelidir⁽¹¹¹⁾.

Venöz tromboemboli değerlendirmesinde semptomlara göre EKG, d-dimer, dopler ultrasonografi, dinamik toraks CT, akciğer grafisi, BNP, troponin düzeyleri istenmelidir. Venöz tromboemboli yönetiminde⁽⁷⁸⁾:

- *Grad 1 yan etkide* yüzeysel venöz tromboz vardır, ICI'ye devam etmeli ve sıcak kompres uygulanmalıdır.
- *Grad 2 yan etkide* medikal müdahale gereken venöz tromboz vardır, grade 3 yan etkide venöz tromboemboli veya arteriyel tromboz vardır. Grade 2 ve 3 yan etki saptandığında kardiyoloji görüşü alınmalıdır. Başlangıç ve uzun süreli tedavi için düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) önerilir.
- *Grad 4 yan etkide* hayatı tehdit eden, hemodinamik veya nörolojik instabiliteye neden olan (örn. pulmoner emboli, serebrovasküler olay, arteriyel yetmezlik) bulguları saptanır. Acil müdahale gerekir. ICI kalıcı olarak kesilmelidir. Kardiyoloji rehberliğinde hastane yatışı yapılarak hasta izlenmelidir. Solunum ve hemodinamik destek gerekir. Başlangıç ve uzun süreli tedavi için DMAH önerilir.

3.1.3.10. Nefrotoksisite

ICI ilişkili akut böbrek hasarı (AKI) nadir fakat ciddi bir komplikasyondur⁽¹¹²⁾. ICI ilişkili akut böbrek hasarının tahmini insidansı yaklaşık %1,5-5'tir⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾. En sık bildirilen, altta yatan patoloji akut tübülointerstisyel nefrittir. İmmün kompleks glomerülonefrit ve trombotik mikroanjiyopati de gözlenmiştir⁽¹¹⁶⁻¹¹⁹⁾. Her ICI tedavisi öncesi kreatinin düzeyleri izlenmelidir. Rutin idrar tahlili gerekli değildir. AKI'nin başka bir nedeni tanımlanmadıysa biyopsi yapılmamalı ve doğrudan immünosüpresif tedaviye geçilmelidir. Otoimmün bileşenin hızlı tedavisi önemlidir. Nefrit gradeleme ve yönetiminde⁽⁷⁸⁾:

- *Grad 1 yan etkide* 0,3 mg/dl'den daha fazla kreatinin artışı veya bazal kreatinin seviyesinin 1,5-2 katı kreatinin seviyesi vardır. Başka bir neden ortaya koyuncaya kadar (kontrast madde kullanımı, ilaçlar, sıvı durumu) ICI'ye ara verilmelidir.
- *Grad 2 yan etkide* bazal kreatininin 2-3 katı kreatinin seviyesi vardır. ICI'ye geçici olarak ara verilmeli, nefroloji konsültasyonu istenmelidir. Diğer nedenler (IV kontrast, ilaçlar, sıvı durumu vb.) değerlendirilmelidir. Diğer etiyolojiler ekarte edildikten sonra 0,5-1 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğerleri uygulanmalıdır. Grad 1 veya daha azına

iyileşme olursa, dört ila altı hafta boyunca kortikosteroidler azaltılmalıdır. Kronik böbrek yetmezliği nüks etmezse, riskler ve faydalar gözönünde bulundurularak hastayla ICI tedavisinin yeniden başlanması konuşulmalıdır.

- *Grad 3 yan etkide* bazal kreatininin 3 katından daha fazla veya >4 mg/dl kreatinin artışı vardır. Hastaneye yatış gerekir. ICI kalıcı olarak kesilmelidir.
- *Grad 4 yan etkide* hayatı tehdit eden sonuçlar vardır. Diyaliz gerekir. Nefroloji konsültasyonu istenmelidir. Başlangıç dozu 1-2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri olacak şekilde kortikosteroidler uygulanmalıdır.

3.1.3.11. Hematolojik Toksisite

ICI ile tedavi edilen hastalarda eritrosit aplazisi, nötropeni, trombositopeni, kazanılmış trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom, aplastik anemi, lenfopeni, immün trombositopeni, kazanılmış hemofili ve kriyoglobulinemi tanımlanmıştır⁽¹²⁰⁻¹²⁶⁾. Diğer irAE'lerde olduğu gibi, standart yaklaşım glukokortikoid tedavisiyle başlayıp dirençli seyretmesi durumunda diğer immünsüpresif ajanların eklenmesidir.

Otoimmün hemolitik anemi (AIHA), çoklu immünoterapi ajanlarının kullanımı ile ilişkilendirilmiştir⁽¹²⁷⁾. ICI ilişkili AIHA'ya yönelik tedavi yaklaşımı, diğer ilaçlar nedeniyle gelişen AIHA yönetimine benzer. İmmünoterapi hemen kesilmeli ve glukokortikoid tedavisi başlanmalıdır.

Nivolumab, ipilimumab ve/veya pembrolizumab ile immünoterapi alan hastalarda hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) bildirilmiştir⁽¹²⁸⁾. Sitopeniler ve kanama dahil olmak üzere multipl organ yetmezliği ile sonuçlanan, aşırı immün aktivasyonun neden olduğu nadir ama potansiyel olarak ölümcül bir sendromdur.

3.1.3.12. Göz Toksisitesi

İpilimumab ile CTLA-4 blokajı, episklerit, konjonktivit, üveit, iritis, blefarit veya orbital inflamasyon ile kendini gösterebilen göz inflamasyonu ile ilişkili bulunmuştur. İnsidans %1'den azdır ve fotofobi, ağrı, göz kuruluğu ve bulanık görme ile kendini gösterir^(129, 130).

Pembrolizumab veya nivolumab ile tedaviyi takiben üveit, tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde tanımlanan nadir fakat klinik olarak önemli bir olaydır^(131, 132). Kombine tedavilerde göz toksisitesi riski artar⁽¹³³⁾.

Göz toksisitesinden şüphelenildiğinde göz konsültasyonu istenmelidir. Topikal glukokortikoidler tedaviye yardımcı olabilir. Oral glukokortikoidler şiddetli (grade 3-4) veya dirençli vakalarda kullanılabilir⁽⁷⁹⁾.

3.1.3.13. Kas ve İskelet Toksisitesi

ICI kullanımı ile miyozit, inflamatuvar artrit, tükrük bezi disfonksiyonu (sicca sendromu), polimiyalji benzeri sendrom ve vaskülit görülebilir. Bu yan etkilerin görülme sıklığı net olarak belirlenememiştir⁽¹³⁴⁻¹³⁸⁾.

3.1.3.13.1. Miyozit

Güçsüzlük ve yüksek kas enzimleri ile birlikte kas inflamasyonu ile karakterize bir bozukluktur. Solunum kasları veya miyokard tutulmuşsa hayatı tehdit edici olabilir. Kas güçsüzlüğü, ağrıdan daha çok miyozit için tipiktir. Kas inflamasyonunu değerlendirmek için CK, AST, ALT, LDH, aldolaz, CRP ve ESR gibi kan testleri istenebilir. Troponin, miyokardiyal tutulumu ve gerektiğinde ekokardiyografi gibi diğer kardiyak testleri değerlendirmek için istenebilir. Tanı belirsiz olduğunda ve myastenia gravis gibi nörolojik sendromlarla örtüştüğünden şüphelenildiğinde EMG, görüntüleme (MRI) ve/veya biyopsi bireysel olarak düşünülmelidir. Miyozit ve myastenia gravis gibi nörolojik durumlar için paraneoplastik antikor testi düşünülmelidir. CK, CRP, ESR izlenmelidir.

- *Grad 1 yan etkide* ağrılı veya ağrısız hafif güçsüzlük vardır. ICI'ye devam edilmelidir. CK yüksekse ve hastanın kas güçsüzlüğü varsa, oral kortikosteroidler önerilir ve grad 2 yan etki gibi tedavi edilir. Kontrendikasyon yoksa asetaminofen veya NSAID'lerle analjezi önerilmelidir.
- *Grad 2 yan etkide* ağrılı veya ağrısız orta derecede güçsüzlük vardır. Enstrümental günlük yaşamı sınırlar. ICI'ye geçici olarak ara verilmelidir. CK normal düzeye gelince ve prednizon dozu <10 mg düştüğünde semptom kontrolü sağlanırsa başlanabilir. Semptomlar kötüleşirse grad 3 yan etki gibi tedavi edilmelidir. NSAID'ler gerekebilir. Romatoloji veya nöroloji konsültasyonu istenmeli, CK üç kat veya daha fazla yükselirse, 0,5-1 mg/kg prednizon veya eşdeğeri başlanmalıdır. Grad 2 semptomları

ve objektif bulguları (yüksek kas enzimleri, anormal EMG, anormal kas MRG veya biyopsi) olan çoğu hastada ICI'nın kalıcı olarak kesilmesi gerekebilir.

- *Grad 3 ve 4 yan etkide* ağrılı veya ağrısız şiddetli güçsüzlük vardır. Özbakımlı günlük yaşam aktivitesini kısıtlar. ICI'ye, semptomlar grad 1 veya daha az oluncaya kadar ara verilmeli ve herhangi bir miyokard tutulum kanıtı varsa kalıcı olarak kesilmeli, hastane yatışı düşünülmelidir. Romatoloji veya nöroloji konsültasyonu istenmelidir. Prednizon 1 mg/kg veya eşdeğeri başlanmalı, hareket kabiliyetini ciddi şekilde sınırlayan güçsüzlük, kardiyak ve solunum kaslarının tutulumu, disfaji durumlarında 1-2 mg/kg IV metilprednizolon veya daha yüksek doz bolus düşünülmelidir. Plazmaferез veya IVIG düşünülebilir. Dört ila altı hafta sonra semptomlar ve CK seviyeleri düzelmezse veya kötüleşirse metotreksat, azatioprin veya mikofenolat mofetil gibi diğer immünsüpresifler düşünülmelidir⁽⁷⁸⁾.

3.1.3.13.2. İnflamatuvar Artrit

Eklem inflamasyonu ile karakterizedir. Eklem şişliği ve eklem ağrısı vardır. >30 dk ila 1 saat süren sabah sertliği gibi inflamatuvar semptomlar görülür. NSAID' lere veya kortikosteroidlerle semptomlar düzelir.

- *Grad 1 yan etkide* inflamasyon, eritem veya eklem şişliği ile birlikte hafif ağrı vardır. ICI'ye devam edilmeli, asetaminofen ve/veya NSAID 'lerle analjeziye başlanmalıdır.
- *Grad 2 yan etkide* inflamasyon, eritem veya eklem şişliği ile birlikte orta şiddette ağrı vardır. ICI'ye ara verilmeli, semptom kontrolü sağlanması ve prednizon <10 mg/gün olduğu durumda devam edilmelidir. Analjezi artırılmalı ve yüksek doz NSAID' lar düşünülmelidir. Kontrol edilemezse dört ila altı hafta boyunca 10-20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri başlanmalıdır. Üç ay sonra kortikosteroid dozu <10 mg/gün'e düşürülemezse DMARD düşünülmelidir.
- *Grad 3 ve 4 yan etkide* inflamasyon, eritem, eklem şişliği ile birlikte şiddetli ağrı vardır. Geri dönüşü olmayan eklem hasarı vardır. Öz bakımlı günlük yaşam aktivitesini kısıtlar. ICI'ye geçici olarak ara verilmeli ve semptomlar grad 1 veya daha azına geri dönünce romatoloji konsültasyonu ile devam edilebilir. 0,5-1 mg/kg oral prednizon başlanmalı,

dört hafta sonra düzelme olmazsa veya bu arada kötüleşme olursa sentetik veya biyolojik DMARD'lar düşünülmelidir (sentetik: metotreksat, leflunomid; biyolojik: TNF-alfa veya IL-6 reseptör inhibitörleri)^(78, 121).



4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Etik Kurul ve Proje Destek Onayı Bilgileri

Bu tez çalışması 22.01.2021 tarihli ve 107 sayılı toplantısında alınan 88 numaralı karar ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylandı.

4.2. Hasta Seçimi ve Yöntem

2010-2021 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Dahiliye Onkoloji Bölümünde immün kontrol noktası inhibitörü almış ve 2022 yılında halen almakta olan takipli hastalar çalışmaya alındı. Tezimiz ilgili branşlar (endokrinoloji, gastroenteroloji, nöroloji, kardiyoloji, dermatoloji, göğüs hastalıkları, nükleer tıp, romatoloji, hematoloji, nefroloji) ile kolaborasi halinde yapıldı.

Bu çalışmada hastaların “dosya no, hasta adı-soyadı, tc no , yaşı ,cinsiyeti , hastalık tanısı , patolojik tanı ve merkez, kaçınıcı basamak tedavi olarak aldığı (idame-metastatik-adjuvan (firstline/secondline)) , immünoterapi prediktif faktörleri (pdl-1,msı, cd8 peritümöral infiltrasyon) ,tedavi başlama zamanı, hangi ıcı kullanıldığı (sınıfı: pd-1,pdl-1, ctla-4 inhibitörü ve monoterapi / kombinasyon) , toksisite adı(1.Raş/inflamatuar dermatit 2.Büllöz dermatit 3.Steven-Johnson Sendromu 4.Toksik Epidermal Nekroliz 5.Akut Generalize Ekzematöz Püstülosis 6.DRESS 7.Kolit 8.Hepatit 9.Pnömonitis 10.Primer Hipotiroidi 11.Hipertiroidi 12.Primer Adrenal Yetmezlik 13.Hipofizitis 14.Diyabetes 15.Nefritis 16.Myastenia Gravis 17.Gullain-Barre Sendromu 18.Periferik nöropati 19.Otonomik nöropati 20.Ensefalit 21.Transvers miyelit 22.Aseptik menenjit 23.Miyokardit 24.Perikardit 25.Aritmiler 26.Kalp yetmezliği 27.Vaskülit 28.Venöz tromboemboli 29.Otoimmün hemolitik anemi 30.Kazanılmış TTP 31.HÜS 32.Aplastik anemi 33.Lenfopeni 34.İmmün trombositopeni 35.Kazanılmış hemofili 36.Üveit 37.İritis 38.Episkleritis 39.Blefaritis 40.İnflamatuar artrit 41.Miyozit 42.Polimiyalji benzeri sendrom 43.Sitokin salınım sendromu) , ilaç uygulama değişikliği :toksisite düzeldi→ilacın devamı toksisite düzeldi→ilaç değişikliği toksisite düzelmedi→exitus , ilaç tekrar başlanma zamanı , toksisite nedeniyle tedavi aldı mı? (immünsüpresif ilaç sınıfı , immünsüpresif kullanım süresi-sonlanma zamanı) , immünoterapi yanıt durumu tam yanıt (>6 ay veya >1 yıl) , parsiyel yanıt, hiperprogresyon, psödoprogresyon) verilerini değerlendirerek immün kontrol noktası inhibitörlerinin etkililik ve güvenilirlik verilerine ulaşmaya çalıştık.

Hastalar yan etki gelişimi açısından; dermatolojik ve mukozal, akciğer, karaciğer, hematolojik, renal, merkez/periferik sinir sistemi, endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, göz olmak üzere organ ve sistemleri gözlemsel olarak değerlendirildi.

Güvenlilik verilerine; dermatolojik toksisite için dermatolojik muayene, akciğer toksisitesi için toraks bilgisayarlı tomografisi, karaciğer toksisite için transaminaz takibi, hematolojik toksisite için hemogram takibi, renal toksisite için kreatinin takibi, sinir sistemi için beyin magnetik rezonans görüntüleme ve elektromiyografi, endokrin sistem toksisitesi için hormon takibi, kardiyovasküler toksisite için troponin, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve doppler ultrasonografi, kas-iskelet sistemi toksisitesi için kas-iskelet muayenesi, kreatin kinaz, inflamatuvar belirteç takibi, otoimmün hastalık gelişimi açısından otoimmün marker takibi ile ulaşıldı.

4.3.İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz SPSS 22.0 paket programları ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, medyan ve standart sapma olarak verildi. Gruplar arasındaki değişkenler ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Genel sağkalım sürelerinin belirlenmesinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

5. BULGULAR

2010-2021 yılları arasında, Çukurova Üniversitesi Dahiliye Onkoloji Bölümü' nde ICI almış ve 2022 yılında halen almakta olan takipli hastalar çalışmaya alındı. Hastaların 88' i (%75,2) erkek ve 29' u (%24,8) kadındı, median yaş 59 (min20- max 86) idi. Hastaların tanı dağılımı 34 hasta malign melanom, 32 hasta akciğer kanseri, 11 hasta renal hücreli karsinom, 9 hasta hepatoselüler karsinom, 9 hasta hodgkin lenfoma, 6 hasta mezotelyoma, 5 hasta non-hodgkin lenfoma, 3 hasta mesane kanseri, 2 hasta baş-boyun tümörü ve 1'er hasta mide kanseri, testis kanseri, prostat kanseri, osteosarkom, kolon kanseri, kaposi sarkomu şeklindeydi (Tablo1). Hastaların kullandığı ICI dağılımı 83 hasta nivolumab, 14 hasta pembrolizumab, 9 hasta atezolizumab, 7 hasta ipilimumab, 4 hasta nivolumab-ipilimumab kombine tedavi şeklindeydi. Yirmi hasta birinci basamak, 54 hasta ikinci basamak, 25 hasta üçüncü basamak, 18 hasta dördüncü basamak tedavi olarak ICI kullandı (Tablo1). Ortanca takip süresi 300 gün, takip edilen hastaların 50'si yaşıyor, 67'si ölü idi. Tüm hastalar için medyan sağkalım 19,3 ay ve hastalık gruplarına bakıldığında; malign melanom 22,3 ay, akciğer kanseri 17,4 ay, renal hücreli karsinom 28,3 ay ve Hodgkin lenfomada 47,5 ay olarak bulundu. En yaygın kullanılan hastalık grupları olan malign melanom ve akciğer kanserinde irAE görülen ve görülmeyenler arasında bir sağkalım farkı gözlenmedi.

Tablo 1. Klinik ve demografik özellikler

Cinsiyet		
	Sayı	Yüzde
Erkek	88	75,2
Kadın	29	24,8
Yaş		
Yaş (Median)	Minimum	Maksimum
59	20	86
Hastalık Dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Malign melanom	34	29
Akciğer kanseri	32	27,3
Renal hücreli karsinom	11	9,4

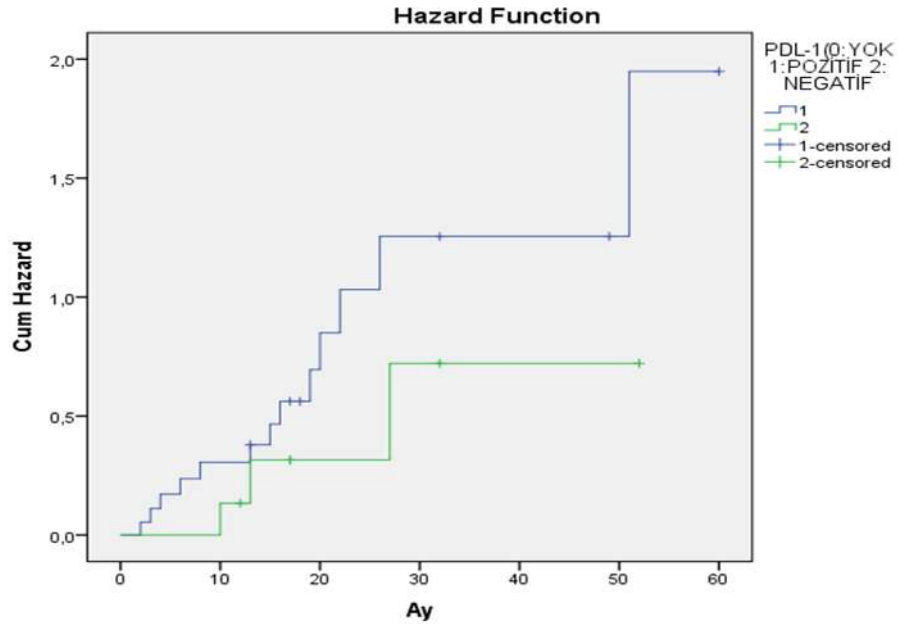
Hepatoselüler karsinom	9	7,6
Hodgkin lenfoma	9	7,6
Mezotelyoma	6	5,1
Nonhodgkin lenfoma	5	4,2
Mesane kanseri	3	2,5
Baş-boyun tümörü	2	1,7
Mide kanseri	1	0,8
Testis kanseri	1	0,8
Prostat kanseri	1	0,8
Osteosarkom	1	0,8
Kolon kanseri	1	0,8
Kaposi sarkomu	1	0,8
Kullanılan ICI Dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Nivolumab	83	70,9
Pembrolizumab	14	11,9
Atezolizumab	9	7,6
İpilimumab	7	5,9
Nivolumab-ipilimumab	4	3,4
Kaçıncı Basamak Tedavi		
	Sayı	Yüzde
Birinci basamak	20	17,1
İkinci basamak	54	46,2
Üçüncü basamak	25	21,4
Dördüncü basamak	18	15,3

5.1.İmmün Kontrol Nokta İnhibitörlerinin Etkililik ve Güvenlilik Verilerinin Değerlendirilmesi

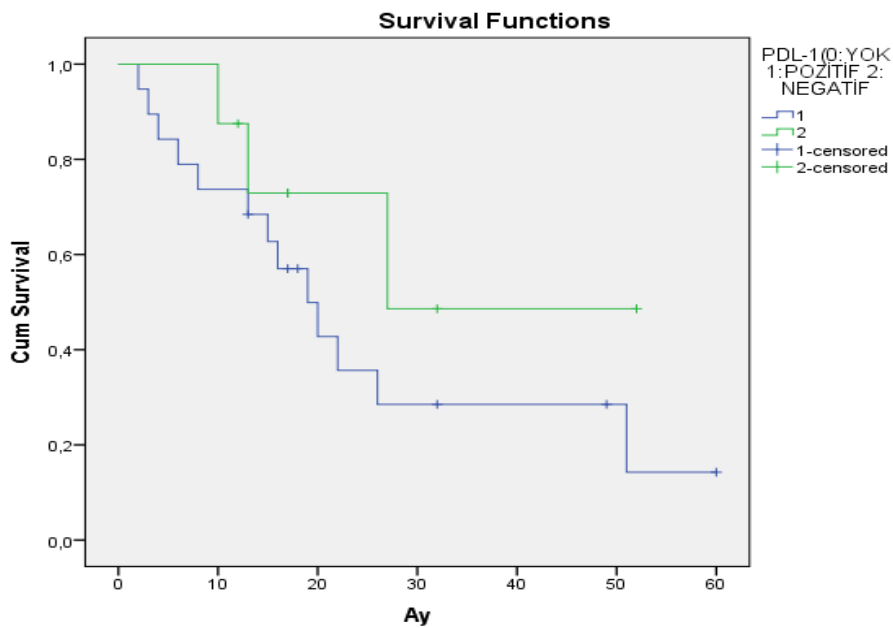
5.1.1. İmmün Prediktif Değerlere Göre Sağkalım Değerlendirilmesi

27 hastanın PDL-1 düzeyleri değerlendirildi. Pozitif ve negatif olmalarının sağkalıma (overall survival-OS) yansımaları bulundu. PDL-1 pozitif hastaların ilk 51 aylık takipte ortanca

sağkalımları negatiflerden farklı saptanmadı. Ancak Kaplan-Maier eğrisinde 27. aydan sonra sağkalım eğrileri ayrılmaktaydı. Ancak hasta sayısı az olduğu için sağkalım analizinde sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p = 0,234$). (Şekil 4) (Şekil 5)



Şekil 4. PDL-1 pozitif veya negatif olma durumunun sağkalıma etkisi ($p=0,234$)



Şekil 5. PDL-1 pozitif veya negatif olma durumunun sağkalıma etkisi

5.1.2. iRECIST Kriterlerine Göre PET-CT Yanıt Değerlendirilmesi

İmmün kontrol nokta inhibitörü alan 117 hastanın 76 tanesi ICI tedavisi öncesi ve sonrası irecist kriterlerine uygun olarak PET-CT ile değerlendirildi. On üç hastada tam yanıt, 12 hastada parsiyel yanıt, 38 hastada progresyon, 6 hastada hiperprogresyon, 2 hastada psödoprogresyon, 5 hastada stabil yanıt görüldü. Kırk bir hastanın karşılaştırılmalı PET-CT değerlendirilmesi yapılamadı. Tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil yanıt, psödoprogresyon görülen toplam 32 (% 42) hastada ICI' ya yanıt alındı. En yüksek yanıt alınan hastalıklara bakıldığında % 41(14/34) oranında malign melanom, % 33 oranında Hodgkin lenfoma(3/9), mezotelyoma(2/6), mesane kanseri(1/3), % 18 oranında akciğer kanseri(6/32) ve renal hücreli karsinom(2/11) olduğu görüldü. Hiperprogresyon, progresyon izlenen toplam 44 (% 58) hastada ICI' ya yanıt yok olarak değerlendirildi (Tablo 2).

Tablo 2. PET-CT ile ICI yanıt değerlendirilmesi

Yanıt	Sıklık	Yüzde
Tam Yanıt	13	17
Parsiyel Yanıt	12	16
Stabil	5	6
Psödoprogresyon	2	3
Progresyon	38	50
Hiperprogresyon	6	8
Toplam	76	100

5.1.3. İmmün Kontrol Nokta İnhibitör Tedavisi Alan Hastalarda Gözlenen Yan Etkiler

Çalışmamızda ICI ilişkili irAE sıklığı %50, ciddi irAE (grad 3-4 yan etki) sıklığı ise %6 olarak bulunmuştur. Kutanöz irAE %21, ciddi kutanöz irAE ise %2,5 olarak bulundu. Tüm grad pnömonitis %19, grad 3-4 pnömonitis %3 bulundu. ICI ilişkili hepatotoksisite tüm gradlarda %2,5, grad 3-4 yan etki %1,7 sıklıkta görüldü. %1,7 sıklıkta ICI ilişkili kolitis saptandı. % 4,2 tiroid patolojisi, % 0,8 adrenal yetmezlik olmak üzere toplam % 5 endokrinopati saptandı. Bir hastada otoimmün hemolitik anemi, bir hastada hemafagositik sendrom görüldü. On bir (% 9)

hastada ANA, RF veya anti-dsDNA pozitifliği saptandı. Birer hastada kuru göz, dakriyosistit, episklerit saptandı. Bir hastada irAE olarak periferik nöropati görüldü.

Hastalıklara göre yan etki görülme sıklığı malign melanomda % 32 (11/34), akciğer kanserinde % 28 (9/32), hodgkin lenfomada % 44 (4/9), mezotelyomada % 83 (5/6) olarak bulundu.

Ajanlara göre yan etki görülme sıklığı nivolumab ile % 30 (25/83), pembrolizumab ile % 28 (4/14), atezolizumab ile % 44 (4/9), ipilimumab ile % 14 (1/7), nivolumab-ipilimumab kombinasyonu ile % 75 (3/4) olarak bulundu.

5.1.3.1. Dermatolojik ve Mukozal Toksisite

Çalışmamızda her kür öncesi hastaların dermatolojik ve mukozal muayenesi yapıldı. Takip edilen 117 hastanın 25 (%6) tanesinde dermatolojik ve mukozal toksisite izlendi. İki hastada vitiligo, 4 hastada makulopapüler döküntü ve 1 hastada toksik epidermal nekroliz saptandı. 18 hastada kaşıntı görüldü. Kaşıntı dışında dermatoloji ve mukozal toksisite görülen hastalardan 3'ü malign melanom, 2'si akciğer kanseri, 1'si mezotelyoma ve 1'si prostat kanseri idi. Cinsiyet dağılımı 2 erkek ve 5 kadın şeklindeydi. Kullanılan ICI dağılımı 5 nivolumab, 1 pembrolizumab ve 1 nivolumab-ipilimumab kombine terapisi şeklinde idi.

Tablo 3. Dermatolojik ve mukozal toksisite ile ilgili veriler

Görülen Toksisite		
	Sayı	Yüzde
Makulopapüler döküntü	4	3,4
Vitiligo	2	1,7
Toksik epidermal nekroliz	1	0,8
Toplam	7	6
Yaş Dağılımı		
Yaş (Median)	Minimum	Maksimum
50	20	69
Cinsiyet Dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Kadın	5	71,4
Erkek	2	28,5
Hastalık dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Malign melanom	3	9 (3/34)

Akciğer kanseri	2	6 (2/32)
Mezotelyoma	1	17 (1/6)
Prostat kanseri	1	100 (1/1)
Kullanılan ICI Dağılımı		
Nivolumab	5	6 (5/83)
Pembrolizumab	1	7 (1/14)
Nivolumab-ipilimumab	1	25 (1/4)
Atezolizumab	0	0 (0/9)
İpilimumab	0	0 (0/7)

5.1.3.2. Pnömonitis

Takip edilen 117 hastanın tamamı ICI başlanmadan önce akciğer grafisi ile değerlendirildi. Öksürük, nefes darlığı vs. gibi semptomları olan ve akciğer grafisinde infiltrasyon şüphesi olan 95 hasta toraks bilgisayarlı tomografisi ile değerlendirildi. Diğer tanıları ekarte etmek için gerekli durumlarda burun sürüntüsü, trakeal aspirat kültürü, kan kültürü gibi enfeksiyon belirteçleri kullanıldı. Tüm gradlarda 117 hastanın 22'sinde yani %19'unda pnömonitis görülürken bunun %3'ü grad 3-4 idi. Cinsiyet dağılımı 13 erkek, 9 kadın şeklinde idi. Median yaş 56 (min 21-max 82) idi. Hastalık dağılımı 7 hasta akciğer kanseri, 5 hasta hodgkin lenfoma, 4 hasta malign melanom, 2 hasta mezotelyoma ve birer hasta hepatoselüler karsinom, mide kanseri, nonhodgkin lenfoma, testis kanseri şeklinde idi. 14 hasta nivolumab, 3 hasta atezolizumab, 3 hasta pembrolizumab, 2 hasta ipilimumab almaktaydı. Nivolumab-ipilimumab kombine tedavisi alan hastalarda pnömonitis gözlenmedi. Ajanlara göre görülme sıklığı; nivolumab %16(14/83), pembrolizumab %21(3/14), atezolizumab %33(3/9), ipilimumab %29(2/7) şeklindeydi. Atezolizumab ve ipilimumab kullananlarda pnömonitis görülme riski daha yüksek sap-tandı. Bulgular tablo 4' te sunulmuştur.

Tablo 4. Akciğer toksisitesi ile ilgili veriler

Görülen Toksisite		
	Sayı	Yüzde
Grade 1	10	8,5
Grade 2	8	7
Grade 3	3	2,5
Grade 4	1	0,8
Toplam	22	19
Yaş Dağılımı		
Yaş (Median)	Minimum	Maksimum
56	21	82
Cinsiyet Dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Kadın	9	41
Erkek	13	59
Hastalık dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Akciğer kanseri	7	32 (7/32)
Hodgkin lenfoma	5	23 (5/9)
Malign melanom	4	18,1 (4/34)
Mezotelyoma	2	9 (2/9)
Hepatoselüler karsinom	1	4,5 (1/9)
Mide kanseri	1	100 (1/1)
Nonhodgkin lenfoma	1	20 (1/5)
Testis kanseri	1	100 (1/1)
Kullanılan ICI Dağılımı		
Nivolumab	14	16(14/83)
Pembrolizumab	3	21 (3/14)
Atezolizumab	3	33 (3/9)
İpilimumab	2	29 (3/7)
Nivolumab-ipilimumab	0	0 (0/49)

5.1.3.3. Sinir Sistemi Toksisitesi

Hastalar her kür öncesi nörolojik muayene ile değerlendirildi. Baş ağrısı, baş dönmesi, disartri, ataksi vb. yakınmaları olan 62 hasta beyin MR ile değerlendirildi. El-ayakta uyuşma, batma tarzı ağrı gibi şikayetleri olan 16 hasta EMG ile değerlendirildi. Gerekli durumlarda hormon profili, B12 vitamini, folik asit değerleri incelendi.

Semptomu olan 16 hasta EMG ile değerlendirildi. 9 hastada yeni gelişen sensörimotor polinöropati saptandı. Sensörimotor polinöropati saptanan hastaların 8'i nivolumab, 1'si pembrolizumab tedavileri almaktaydı. 3 hasta malign melanom, 2 hasta nonhodgkin lenfoma, 2 hodgkin lenfoma ve birer hasta akciğer kanseri ve mezotelyoma idi. 6'sı erkek, 3'ü kadındı, median yaş 57 (min29-max72) idi. 9 hastanın önceki aldığı ajanların periferik nöropati yan etkisi olduğu ancak 1 hastanın ilk basamak olarak ICI tedavisi aldığı görüldü. İlk basamakta ICI alan 20 hastadan 1 tanesinde (%5) periferik nöropati saptandı. İlk basamakta ICI alan hastalarda görülen periferik nöropatinin altında immün ilişkili yan etki beklenebilir.

Semptomu olan 62 hasta beyin MR ile değerlendirildi. 27 hastada normal saptandı. 22 hastada metastaz, 5 hastada nonspesifik gliotik lezyonlar, 3 hastada iskemik lezyonlar, 1 hastada beyaz cevherde nonspesifik sinyal patolojileri, 1 hastada galea düzensiz görünümü, 1 hastada hipofiz adenomu, 1 hastada interventriküler kanama, 1 hastada pakimeningeal kalınlaşma ve 1 hastada sol MCA anevrizması saptandı. Toplam 35 hastada MR anormal saptandı. Yirmi beş hastada merkezi sinir sistemi olayını açıklayacak net bir olay varken semptomatik hastaların %16'sında (10/62) net bir patoloji saptanmadı. Bu durum ICI MSS toksisitesi ile ilişkili olabilir.

5.1.3.4. Karaciğer Toksisitesi

Toplam 117 hastada yapılan 0-1-3-6 ve 12. aylarda yapılan AST-ALT-ALP-GGT ölçümünde %15 hastada normalin üstü değerler saptandı. Normalin üstü değerlerin aylara göre dağılımı incelendiğinde en belirgin 3.ayda saptandı. AST-ALT en fazla normalin üst sınırının (ULN) 29 kat kadar yükseldi. AST-ALT'nin en sık yükseldiği hastalıklar malign melanom ve akciğer kanseri, en sık yükseltme riski olan ajan ise nivolumab-ipilimumab kombinasyonu olarak saptandı. İmmün kontrol nokta inhibitörü ilişkili hepatotoksisite %2,5 (3/117) görüldü. Cinsiyet dağılımı 2 kadın, 1 erkek şeklindeydi. Median yaş 66 (min 61-max 84) idi, hastalık dağılımı 2 malign melanom, 1 akciğer kanseri ve ilaç dağılımı 2 nivolumab, 1 nivolumab-ipilimumab kombine terapi şeklindeydi. Bulgular tablo 5' te gösterilmiştir.

Tablo 5. Karaciğer toksisitesi ile ilgili veriler

Görülen Toksisite		
	Sayı	Yüzde
Hepatitis	3	2,5
Yaş Dağılımı		
Yaş (Median)	Minimum	Maksimum
66	61	84
Cinsiyet Dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Kadın	2	66,6
Erkek	1	33,3
Hastalık dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Malign melanom	2	66,6
Akciğer kanseri	1	33,3
Kullanılan ICI Dağılımı		
Nivolumab	2	2,4(2/83)
Nivolumab-ipilimumab	1	25(1/4)
Pembrolizumab	0	0(0/14)
Atezolizumab	0	0(0/9)
İpilimumab	0	0(0/7)

5.1.3.5. Diyare ve Kolit

Her hasta ICI tedavisi öncesi semptom sorgulaması yapıldı. Diyarisi olan 30 hastadan hemogram, gaita örnekleme, enfeksiyon markerları, gerekli durumlarda endoskopi ve kolonoskopi istendi. Dirençli diyarisi olan 13 hastaya kolonoskopi yapıldı. 2 hastada ICI ilişkili kolitis saptandı. Hastalardan enfeksiyon açısından gaita örnekleme yapıldı, clostridium difficile toksin gönderildi. Hepsisi normal saptandı. 2 hastada immün kontrol nokta inhibitörlerine ara verildi, steroid tedavisi başlandı. Bulgular tablo 6’ de özetlenmiştir.

Tablo 6. Diyare ve Kolit ile İlgili Veriler

Görülen Toksisite		
	Sayı	Yüzde
Grade 3 kolitis	2	1,7
Toplam	2	1,7
Yaş Dağılımı		
Yaş (Median)	Minimum	Maksimum
61	54	69
Cinsiyet Dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Kadın	1	50
Erkek	1	50
Hastalık dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Malign melanom	1	3 (1/34)
Hepatoselüler karsinom	1	11 (1/9)
Kullanılan ICI Dağılımı		
Nivolumab	1	1,2 (1/83)
İpilimumab	1	14 (1/7)

5.1.3.6. Endokrinopatiler

Kontrol noktası inhibisyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkan hipofiz, tiroid veya adrenal bezlerin inflamasyonu genellikle bulantı, baş ağrısı, yorgunluk, görme değişiklikleri gibi nonspesifik semptomlarla kendini gösterir. En yaygın endokrinopatiler hipotiroidizm, hipertiroidizm ve hipofizittir. Hastalarımızda her kür öncesi T4, TSH, glukoz, sodyum, potasyum değerlendirildi. Gerekli durumlarda serum tiroid otoantikorları, hba1c, ACTH, kortizol istendi. İleri araştırmalar sonucunda 2 hastada hipotiroidi, 3 hastada hipertiroidi, 1 hastada adrenal yetmezlik saptadık (Tablo 7). Şüpheli 5 vakadan tip 1 dm otoantikorları gönderildi, negatif sonuçlandı.

Tablo 7. Endokrinopati ile ilgili veriler

Görülen Toksisite		
	Sayı	Yüzde
Primer hipotiroidi	2	1,7
Primer hipertiroidi	3	2,5
Adrenal yetmezlik	1	0,8
Toplam	6	5
Yaş Dağılımı		
Yaş (Median)	Minimum	Maksimum
56	21	68
Cinsiyet Dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Kadın	3	50
Erkek	3	50
Hastalık dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Malign melanom	2	6 (2/34)
Malign mezotelyoma	2	33 (2/6)
Akciğer kanseri	1	3 (1/32)
Hodgkin lenfoma	1	11 (1/9)
Kullanılan ICI Dağılımı		
Nivolumab	4	5(4/83)
Pembrolizumab	1	7(1/14)
Nivolumab-ipilimumab	1	25(1/4)
Atezolizumab	0	0(0/9)
İpilimumab	0	0(0/7)

5.1.3.7. Kardiyovasküler Toksisite

Tüm hastalar ICI tedavisi almadan önce ekokardiyografilerine ve elektrokardiyografilerine bakıldı. Nefes darlığı, şiddetli yorgunluk, göğüs ağrısı, pretibial ödem gibi kalp yetmezliği semptomları olan hastalardan CK-MB, troponin istendi ve kontrol ekokardiyografi istendi. 41

hastada kontrol ekokardiyografi çekildi. 32(%78) hastada normal olarak saptandı. 2(%4) hastada hafif derece triküspit yetmezliği, 1(%2) hastada orta derecede mitral yetmezlik, 2(%4) hastada pulmoner hipertansiyon, 3(%7) hastada perikardiyal efüzyon, 1(%2) hastada tüm kalp boşluklarında dilatasyon saptandı (Tablo 8). Semptomatik 74 hastada CK-MB-troponin değerlendirildi. 13 hastada yüksek, 61 hastada normal saptandı. Yüksek saptanan 8 hasta yoğun bakım ünitesinde idi. Primer hastalık progresyonu ile ICI ilişkili kardiyotoksisite net ayırt edilemedi.

ICI kullanımından sonra tromboz şüphesi olan 21 hastaya alt-üst ekstremité doppler ultrasonografi yapıldı. 14 hastada normal, 7 hastada tromboz saptandı. Tromboz saptanan hastaların 6'sı erkek ve 1'i kadındı, median yaş 65 (minimum 49- maksimum 71) idi. 6 hasta nivolumab, 1 hasta ipilimumab kullanmaktaydı. Tromboz saptanan çoğu hasta akciğer kanseri idi (Tablo 9).

Tablo 8. Kardiyolojik Toksisite ile İlgili Veriler

Görülen Toksisite		
	Sayı	Yüzde
Perikardiyal efüzyon	3	2,5
Hafif derece triküspit yetmezlik	2	1,5
Pulmoner hipertansiyon	2	1,5
Orta derece mitral yetmezlik	1	0,8
Tüm kalp boşluklarında dilatasyon	1	0,8
Toplam	9	7,7
Yaş Dağılımı		
Yaş (Median)	Minimum	Maksimum
57	50	72
Cinsiyet Dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Kadın	5	55
Erkek	4	45
Hastalık dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Akciğer kanseri	3	9 (3/32)
Malign mezotelyoma	2	33 (2/6)
Nonhodgkin lenfoma	1	20 (1/5)
Hodgkin lenfoma	1	11 (1/9)
Malign melanom	1	3 (1/34)
Mesane kanseri	1	33 (1/3)
Kullanılan ICI Dağılımı		

Nivolumab	6	7 (6/83)
Pembrolizumab	1	7 (1/14)
İpilimumab	1	14 (1/7)
Atezolizumab	1	11 (1/9)
Nivolumab-ipilimumab	0	0 (0/4)

Tablo 9. Vasküler Toksisite ile İlgili Veriler

Görülen Toksisite		
	Sayı	Yüzde
Derin ven trombozu	7	6
Toplam	117	100
Yaş Dağılımı		
Yaş (Median)	Minimum	Maksimum
65	49	71
Cinsiyet Dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Erkek	6	85
Kadın	1	15
Hastalık dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Akciğer kanseri	3	9 (3/32)
Malign mezotelyoma	1	16 (1/6)
Malign melanom	1	3 (1/34)
Hodgkin lenfoma	1	11 (1/9)
Renal hücreli karsinom	1	9 (1/11)
Kullanılan ICI Dağılımı		
Nivolumab	6	7 (6/83)
İpilimumab	1	14 (1/7)
Pembrolizumab	0	0 (0/14)
Atezolizumab	0	0 (0/9)
Nivolumab-ipilimumab	0	0 (0/4)

5.1.3.8. Hematolojik Toksisite

Hastaların beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin değeri, trombosit sayısı 0,1,3,6 ve 12. aylarda düzenli olarak takip edildi. Sıfırncı ayda 7 hastada lökopeni, 19 hastada lökositoz, 13 hastada trombositopeni, 63 hastada anemi mevcuttu. Birinci ayda 14 hastada lökopeni, 21 hastada lökositoz, 20 hastada trombositopeni, 62 hastada anemi saptandı. Üçüncü ayda 6 hastada lökopeni, 12 hastada lökositoz, 14 hastada trombositopeni, 42 hastada anemi saptandı. Altıncı

ayda 6 hastada lökopeni, 8 hastada lökositoz, 9 hastada trombositopeni, 32 hastada anemi saptandı. On ikinci ayda 4 hastada lökopeni, 7 hastada lökositoz, 8 hastada trombositopeni, 20 hastada anemi saptandı. 0,1,3,6 ve 12. aylarda bakıldığında 18 hastada yeni gelişen anemi saptandı, 24 hastada yeni gelişen trombositopeni saptandı, 16 hastada yeni gelişen lökopeni ve 18 hastada yeni gelişen lökositoz saptandı. Bir hastada hemafagositik sendrom görüldü. Hemafagositik sendrom saptanan hasta 38 yaş, erkek, Hodgkin lenfoma ve nivolumab tedavisi almakta idi. 1 hastada otoimmün hemolitik anemi gözlemlendi. Hasta 38 yaş, erkek, küçük hücreli akciğer kanseri ve kemoterapi ile pembrolizumab tedavisi almakta idi. AIHA steroid dirençli seyretti, rituksimab tedavisi verildi. Hastanın ANA' sı negatif saptandı.

5.1.3.9. Kas-İskelet Sistemi ve Romatolojik Toksisite

Tüm hastalar ICI tedavisi almadan önce kas-iskelet sistemi muayenesi yapıldı. Kas ağrısı, eklem ağrısı, eklemlerde şişlik şikayetleri olan hastalarda ileri incelemeler yapıldı. Kas ağrısı olan 52 hastada kreatin kinaz düzeylerine bakıldı, 3 hastada yüksek saptandı. >1000 olan değer saptanmadı, ICI ilişkili miyozit düşünülmeydi.

Romatolojik yakınmaları olan hastalardan ANA, RF ve anti-dsDNA gönderildi. Otuz altı ANA değerinden 5 tanesi pozitif sonuçlandı. Pozitif sonuçlanan hastalar incelendiğinde hastaların üçü erkek ve ikisi kadın, median yaş 64 (minimum 57-maksimum 71) idi. Dördü akciğer kanseri, birisi malign melanomdu. Üç tanesi ilk basamak ve iki tanesi de ikinci basamak ICI tedavisi almaktaydı. Otuz hastada RF bakıldı, 4 hastada pozitif bulundu. Pozitif bulunan hastaların dördü de erkekti ve nivolumab tedavisi almaktaydılar, median yaşları 60 (minimum 58-maksimum 74) tı, üç hasta akciğer kanseri ve bir hasta malign melanomdu. Yirmi sekiz anti-dsDNA değerinden 2 tanesi pozitif sonuçlandı. Bir hasta erkek, 58 yaşında malign melanom ile takipli, nivolumab tedavisi almaktaydı ve diğer hasta erkek 60 yaşında hepatoselüler karsinom ile takipli ve atezolizumab tedavisi almaktaydı. Antids-DNA pozitifliği saptanan hastanın ikisinde de ANA ve RF negatif sonuçlandı.

5.1.3.10. Renal Toksisite

Toplam 117 hastada yapılan 0-1-3-6 ve 12. aylarda yapılan kreatinin ölçümünde % 11 hastada normalin üstü değerler saptandı. Normalin üstü değerlerin aylara göre dağılımı incelendiğinde en belirgin 1.ayda saptandı. Kreatinin en fazla bazal kreatinin seviyesinden 6,5 kat

yükseldi. Hastalarda ICI ilişkili nefrotoksisite düşünülmedi. Kreatinin yüksekliğine neden olabilecek sepsis, hipotansiyon, kontrast madde kullanımı, başka nefrotoksik ajan maruziyeti gibi suçlular mevcuttu.

5.1.3.11. Göz Toksisitesi

Göz yakınmaları olan bir hastada dakriyosistit, bir hastada kuru göz ve bir hastada grade 1 episklerit saptandı. Dakriyosistit gelişen hastada ICI' ya ara verildi, steroid tedavisi verildi ve hastanın yakınmaları azaldı. Episklerit ve kuru göz gelişen hasta göz damlaları ile takip edildi, ICI tedavisine devam edildi ve yakınmaları azaldı.

Tablo 10. Göz Toksisitesi ile İlgili Veriler

Görülen Toksisite		
	Sayı	Yüzde
Dakriyosistit	1	0,8
Episklerit	1	0,8
Kuru göz	1	0,8
Toplam	3	2,5
Yaş Dağılımı		
Yaş (Median)	Minimum	Maksimum
63	55	71
Cinsiyet Dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Erkek	1	33
Kadın	2	66
Hastalık dağılımı		
	Sayı	Yüzde
Malign melanom	2	6 (2/34)
Nonhodgkin lenfoma	1	20 (1/5)
Kullanılan ICI Dağılımı		
Nivolumab	2	1,2 (2/83)
Pembrolizumab	1	7 (1/14)
İpilimumab	0	0 (0/7)
Atezolizumab	0	0 (0/9)
Nivolumab-ipilimumab	0	0 (0/4)

6. TARTIŞMA

Kanser tedavisinde son yıllarda giderek artan kullanım alanı bulan immünoterapi, çığır açıcı gelişmelere yol açmıştır. Kanser immünoterapisi, immün sistemin kanser hücrelerini tanıma ve yok etme yeteneğinden faydalanmayı hedeflemektedir. İmmünoterapinin, hedeflenen hücre tipi, tedaviye yanıt oranları, yanıtın kalıcılığı, yan etki profili gibi etki ve sonuçları bakımından diğer kanser tedavi tiplerinden farklı özellikleri bulunmaktadır. Kanser tedavisinde immünoterapinin artan kullanımıyla birlikte, klinisyenlerin yan etkileri tanıyabilmesi ve yönetebilmesi tedavi etkinliği, hasta sağkalımı ve yaşam kalitesi açısından çok önemlidir.

ICI ile ilişkili toksisitenin sıklığı hala tam olarak bilinmemektedir. irAE'lerin yeni tanınmaya başlaması nedeni ile bildirilen oranların gerçek sıklıktan daha az olduğu düşünülebilir. Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek ajan ICI ile ilişkili irAE'ler yaklaşık % 15-90 arasında, monoterapi ICI tedavisinde immünsüpresyon ve tedavinin durdurulmasını gerektiren ciddi irAE'lerin % 0,5-13 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda ICI ilişkili irAE sıklığı % 50, ciddi irAE (grad 3-4 yan etki) sıklığı ise %6 olarak bulunmuştur.

ICI yanıt değerlendirmesinde genellikle radyolojik görüntüleme ve PET-CT kullanılır. Psödoprogresyon ve hiperprogresyon atipik yanıt formlarıdır. Psödoprogresyonun genel olarak çalışmalarda ortalama insidansı % 10' un altındadır⁽¹³⁹⁾. Hiperprogresyona ise ortalama % 7 (% 4-29) oranında rastlanır⁽¹⁴⁰⁾. Kötü prognozu gösterir ve genellikle yaygın agresif hastalık bulgularına eşlik eder. Bizim çalışmamızda psödoprogresyon % 3 ve hiperprogresyon % 8 olarak bulundu. Diğer yanıtlar literatürle benzerdi. Psödoprogresyon saptanan 2 (% 100) hastada malign melanom, hiperprogresyon saptanan hastalardan 2' si (% 33) malign melanomdu. Malign melanom psödoprogresyonun nispeten daha sık görüldüğü hastalık olarak gözlenmiştir. Malign melanom hastalarında yanıt değerlendirilmesinde psödoprogresyona dikkat edilmelidir. Psödoprogresyon saptanan 2 hasta ve hiperprogresyon saptanan 5 hasta nivolumab tedavisi almakta idi.

Dermatolojik ve mukozal toksisite ICI ilişkili en sık görülen yan etkidir. PD-1/PDL-1 blokajı ile tedavi edilen hastaların % 30-40' ında, ipilimumab ile tedavi edilen hastaların % 50' inde dermatolojik toksisite görülmekle birlikte bunların çoğu grad 1 ve grad 2' dir^(53, 141, 142). Grad 3-4 yan etki % 3-5' i geçmemektedir^(143, 144). Çalışmamızda % 25 dermatolojik ve mukozal irAE saptandı. Grad 3-4 yan etki % 1,7 olarak bulundu. Kaşıntı dışında diğer

irAE'lere bakıldığında 7 irAE saptanan hastadan beşi kadındı. Kanserin erkeklerde sık görülmesine rağmen dermatolojik irAE'lerin kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber erişkin otoimmün hastalık prevalansının kadınlarda daha sık görülmesini de dikkate alarak, cinsiyet veya hormonla ilgili immün sistem ilişkisi araştırılmalıdır.

Akciğer toksisitesi ICI ilişkili yan etkiler arasında en çok ölüme yol açan yan etkidir⁽⁷⁴⁾. İr-AE (pnömonitis), küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) daha sık görülür ve diğer kanser türlerine göre daha erken bulgu verebilir^(72, 73). Farklı tümör tiplerinde, pnömonitisin genel insidansı tüm gradlar için %3-5 arasında değişirken, grad 3-4 pnömonitis için % 0,8-1 arasında değişmektedir. Klinik araştırma verilerinde, tüm gradlar için pnömonitis insidansı yaklaşık % 2-38 ve grad 3-4 pnömonitis insidansı yaklaşık % 0,6-2,7 arasında değişmektedir⁽⁷⁶⁾. Fakat gerçek yaşam verilerinde KHDAK hastalarında pnömonitis görülme sıklığı % 4,8-39,3 görülmektedir⁽⁷⁶⁾. Pnömonitis başlamasına kadar geçen medyan süre tipik olarak yaklaşık 2,8 ay ve genel aralık 9 günden 19,2 aya kadar uzanmaktadır. Pnömonit insidansı PD-1/PDL-1 inhibitörleri ile CTLA-4 inhibitörlerine göre 1,5-2 kat daha yüksek ve kombinasyonlarda pnömonit riski yaklaşık 3 kat artmış (% 3-10) olarak saptanmaktadır⁽¹⁴⁵⁾. PD-1 alanlarda PDL-1 inhibitörlerine göre tüm grad pnömonit gelişme riski daha fazladır (% 3,6 ya %1,3)⁽¹⁴⁵⁾. İmmün ilişkili pnömonitis tedavi kesildikten uzun süre sonra da ortaya çıkabilir ve bu nedenlerden dolayı dikkatli olmamız gerekmektedir. Bizim çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak pnömonitis en çok KHDAK'de görüldü. Tüm gradlar pnömonitis görülme insidansı % 19 ve grad 3-4 pnömonitis insidansı % 3,3 olarak, KHDAK'li hastalarda pnömonitis görülme sıklığı % 26 olarak bulundu. PD1 inhibitörü alanlarda % 17,5 ve PDL1 inhibitörü alanlarda % 33 oranında pnömonitis görüldü ve literatürle farklılık saptandı. Nedeni ajan dağılımında PD1 ve PDL1 inhibitörlerinin sayıca fazla yer alması olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda pnömonitis görülünceye kadar geçen medyan süre 2,6 ay (9 gün- 21 ay) olarak bulundu. 1 hastada mortal seyretti. Toksikite gelişen hastalarda ICI'ya ara verildi, steroid tedavisi başlandı, bir hasta hariç diğerlerinde yanıt alındı.

ICI ilişkili nörotoksikite, santral ve periferik sinir sistemi boyunca gelişebilen, otoimmünite kaynaklı, genellikle de paraneoplastik sendromları andıran geniş spektrumda klinik durumları içermektedir. ICI'leri monoterapi ya da kombinasyonlarını takiben gelişen nörolojik toksisiteler üzerine yapılan bir metaanalizde; 4775 hastanın bulunduğu 12 çalışmanın

dahil edilmesiyle 22 vakalık otoimmün ensefalit, ensefalopati, aseptik menenjit, myelit bildirilmiş, % 0,46 insidansında santral sinir sistemi toksisitesi bildirilmiştir, yine % 6,4 tüm gradlarda periferik duysal nöropati bildirilmiştir⁽¹⁴⁶⁾. Menenjit, ensefalit, miyelit olarak görülen santral sinir sistemi toksisitesi % 0,1-0,2 olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁷⁻¹⁵⁰⁾. Myastenia gravis ve Guillain-Barre Sendromu da % 0,1-0,2 olarak bildirilmiştir⁽¹⁵¹⁻¹⁵⁵⁾. Çalışmamızda menenjit, ensefalit, miyelit, myastenia gravis ve Guillain-Barre Sendromu görülmedi. Ancak 62 semptomatik beyin MRI anormal olan 36 hastanın yirmi beşinde merkezi sinir sistemi olayını açıklayacak net bir olay varken hastaların % 16' sında (10/62) net bir patoloji saptanmadı. Bu durum ICI ilişkili MSS toksisitesinin literatürde beklenenden daha sık olabileceğine işaret etmektedir.

Xu ve arkadaşlarının sistematik derleme ve metanalizine göre 17 çalışmadan 4390 ICI ile tedavi edilen hastalar içinde 220 vakada tüm gradlarda periferik nöropati geliştiği (% 5 insidans); 21 çalışmadan 6582 ICI ile tedavi edilen hastalar içinde de 26 vakada (% 0,4) grad 3-5 düzeyinde periferik nöropati geliştiği bildirilmiştir⁽¹⁴⁶⁾. Periferik nöropati tüm gradlarda % 7,6 saptandı, grad 3-5 periferik nöropati görülmedi. Literatüre göre yüksek olmasının nedeni hastaların kemoterapi veya ikinci basamak tedaviler şeklinde ICI alması olabilir. İlk basamakta ICI alan 20 hastadan bir tanesinde (% 5) periferik nöropati saptandı. Bu periferik nöropatinin altında immün ilişkili yan etki olabilir.

ICI' lara bağlı karaciğer yan etkileri genellikle hepatik enzimler olan AST ve ALT serum değerlerinin asemptomatik yükselmesinden oluşur. İmmün ilişkili hepatit insidansı, yayınlanmış çalışmalarda genellikle % 1-15 arasında değişmektedir⁽¹⁵⁶⁾. CTLA-4 blokajı farklı çalışmalarda değişmekle birlikte, tipik olarak % 10 ve altında aminotransferaz yüksekliğine neden olur^(94, 157). PD1 ve PDL1 inhibitörlerine bağlı aminotransferaz yüksekliği yapılan çalışmalarda % 5'ten azdır ve grad 3-4 yan etki çok nadirdir^(97, 98). Ancak PD1 ve CTLA-4 inhibitörü kombinasyonu ile yaklaşık % 20 aminotransferaz yüksekliği görülebilmektedir^(99, 102, 158). İmmün ilişkili hepatit gelişimi için en yaygın başlangıç zamanı, tedavinin başlamasından 8-12 hafta sonradır⁽⁹²⁾. Çalışmamızda % 15 hastada normalin üstü aminotransferaz yüksekliği saptandı, nedenleri arasında karaciğer metastazı, toksik hepatit de yer almaktaydı. ICI ilişkili hepatotoksosite % 2,5 sıklıkta görüldü. En yaygın başlangıç zamanı literatürle uyumlu olarak 12.haftaydı. Sadece nivolumab alan hastalarda gözlenirken, pembrolizumab ve atezolizumab alan hastalarda gözlenmedi. Nivolumab alan hastalarda % 2,4 ve nivolumab-ipilimumab kombinasyon tedavisi alan hastalarda % 25 sıklıkta görüldü, bu

bulgular da literatürle uyumlu idi. Bu hastalardan üçünde de ICI' ya ara verildi. 2 hastaya steroid tedavisi verildi. Steroid tedavisine yanıt alındı.

İshal ve kolit GİS yan etkilerinin en erken görünenidir ve tedaviye başladıktan sonra 6-8 hafta içinde semptomlar gelişir^(104, 159, 160). Solid tümörlü 8863 hastayı içeren 34 çalışmanın meta-analizinde, ipilimumab monoterapisi ile irAE'lerin insidansı tüm gradları içeren kolit için % 9,1, şiddetli kolit için % 6,8 ve şiddetli ishal için % 7,9 olarak rapor edilmiştir⁽¹⁶¹⁾. Bu oranlar bir PD1/PDL1 inhibitörü ile monoterapi sırasında, tüm gradları içeren kolit için % 1,3, şiddetli kolit için % 0,9 ve şiddetli ishal için % 1,2'dir⁽¹⁶¹⁾. İpilimumab-nivolumab kombinasyonunda tüm gradları içeren kolit, şiddetli kolit ve şiddetli ishal sırasıyla hastaların % 13,6, % 9,4 ve % 9,2'sinde raporlanmıştır⁽¹⁶¹⁾. Çalışmamızda % 1,7 oranında kolit, % 0,8 oranında şiddetli kolit ve % 11 oranında şiddetli ishal görüldü. Diyare gelişimi 4 haftadan sonra görülürken kolitis saptanması üçüncü aydan sonra oldu. İpilimumab monoterapisi alan hastalarda % 14 (1/7) oranında şiddetli kolit, % 28 (2/7) oranında dirençli diyare görüldü. PD1/PDL1 inhibitörleri ile monoterapi sırasında % 1 (1/106) oranında şiddetli kolit ve % 10 (11/106) oranında dirençli diyare görüldü. Literatürle uyumlu olarak ipilimumab tedavisi alan hastalar, PD1/PDL1 inhibitör tedavisi alanlara göre kolit ve diyare gelişimi açısından daha riskli bulundu. Hastalarda ICI tedavisine ara verildi. Kolit gelişen bir hastaya steroid tedavisi verildi, yanıt alınamadı, hasta exitus oldu. Diğer hastada ICI' ya ara verilmesi ile diyare sıklığı azaldı ve başka bir ICI ajanı ile tedaviye devam edildi, diyare ve kolitis gözlenmedi.

İmmün ilişkili endokrin yan etkiler arasında hipotiroidi-hipertiroidi, hipofizit, tip 1 DM ve adrenal yetmezlik bulunur. Hipofizit insidansı kullanılan tedavi rejimine ve kullanılan ajana göre değişmektedir. Kombinasyon tedavisinin (% 7,7-10,5), anti-CTLA-4 (% 1,8-5,6) veya anti-PD1 (% 0,3-1,1) ajanlar ile monoterapiden daha yüksek bir hipofizit insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^(105, 162). PDL1 inhibitörlerinde hipofizit bugüne kadar sadece birkaç vakada gösterilmiştir^(163, 164). Tiroid bezi, ICI ilişkili endokrin yan etkilerden en sık etkilenen organdır⁽¹⁰⁵⁾. İpilimumab alan hastaların yaklaşık % 7'sinde, PD1 ve PDL1 inhibitörleri alanların % 19'unda ve ipilimumab-nivolumab kombinasyonu kullananların % 28'inde farklı tiroid bozuklukları gözlenmiştir^(165, 166). Kombinasyon tedavisi alan hasta sayısı az olduğu için bizim olgularımız arasında hipofizit görülmediğini düşünüyoruz. Tiroid bezi, ICI ilişkili endokrin yan etkilerden en sık etkilenen organdır⁽¹⁰⁵⁾. İpilimumab alan hastaların yaklaşık % 7'sinde, PD1 ve PDL1 inhibitörleri alanların % 19'unda ve ipilimumab-

nivolumab kombinasyonu kullananların % 28'inde farklı tiroid bozuklukları gözlenmiştir^(165, 166). Çalışmamızda % 4,2 oranında tiroid fonksiyon bozukluğu, % 1,7 hipotiroidi ve %2,5 hipertiroidi görüldü. Tiroid fonksiyon bozukluğu nivolumab ile % 4 sıklıkta, nivolumab-ipilimumab kombine tedavisiyle % 25 sıklıkta, pembrolizumab ile % 7 sıklıkta saptandı. PD1 ve PDL-1 inhibitörü alan hastalarda literatürden daha az sıklıkta tiroid fonksiyon bozukluğu gözlemlendi. Hastalarda ICI kesilmedi, ancak tiroid hormon replasmanı ve anti-tiroid ilaçlar ile başarılı şekilde tedavi edildi.

CTLA-4 inhibitörü ile yapılan çalışmalarda yeni başlangıçlı diyabetes mellitus (DM) vakası bildirilmemiştir⁽¹⁴³⁾. İlk defa PD1 inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalarda hastaların <% 1'inde rapor edilmiş, CTLA-4 ve PD1 inhibitörü kombine kullanımı ile daha yüksek oranlarda (<% 1,5' a kadar) gözlemlenmiştir^(143, 167). Mayo Clinic'te 6 yıl boyunca ICI alan 1444 hasta arasından %1,4'ünde yeni başlayan insülin bağımlı DM veya tip 2 DM'de açıklanamayan kötüleşme görülmüştür. CTLA-4 inhibitörü alan 281 hastada DM görülmezken, PD1 inhibitörü alan 1163 hastanın % 1,8'inde ICI ilişkili DM gelişmiştir⁽¹⁶⁸⁾. Bizim diyabetik 11 hastamız mevcuttu ve 3 hastanın (% 27) kan şekerlerinde yükselme saptandı. 15 prediyabetik hastamızın 3 tanesinde (% 20) aşikar diyabet gelişti. Oral antidiyabetik tedavisine dirençli seyreden 5 hastadan anti-GAD(glutamik asid dekarboksilaz) ve insülin adacık otoantikoru gönderildi ve negatif sonuçlandığı için tip 1 DM kabul edilmediler ancak bazı hastalarda insülin tedavi ihtiyacı oldu. ICI ilişkili adrenal yetmezlik çok nadir görülen bir yan etkidir, semptomların ortalama başlangıç tarihi ICI başlanmasından 10 hafta sonradır⁽¹⁶⁹⁾. Adrenal yetmezlik bir hastada, % 0,8 sıklıkla saptandı, hasta nivolumab tedavisi almaktaydı. ICI kesildi, hastaya steroid tedavisi verildi. Takiplerde hasta yoğun bakımda exitus oldu.

2020 yılında yayınlanmış, 26 çalışmanın ve 4600'den fazla hastanın dahil edildiği bir metaanalizde ICI ilişkili % 7,6 sıklıkta atriyal fibrilasyon, % 0,5 sıklıkta miyokardit, % 0,5 perikardiyal efüzyon, % 0,4 miyokard infarktüsü ve % 0,3 sıklıkta kardiyomiyopati bulunmuştur⁽¹⁷⁰⁾. ICI ilişkili miyokardit asemptomatik troponin yüksekliğinden fulminan seyirli miyokardite kadar uzanan bir spektrumda olabilir⁽¹⁷¹⁾. Çalışmamızda % 3,4 atriyal fibrilasyon, % 1,7 miyokardit, % 2,5 perikardiyal efüzyon, % 0,8 kardiyomiyopati görüldü, akut koroner sendrom saptanmadı. Yetmiş dört hastadan CK-MB-troponin bakıldı, 13 hastada yüksek saptandı. EKG' de t negatifliği, sağ dal bloku, sağ ventrikül hipertrofisi, tüm derivasyonlarda ST elevasyonu bulguları gözlemlendi. EKO' da 1 hastada perikardiyal efüzyon, 2 hastada pulmoner hipertansiyon, 2 hastada orta derece mitral yetmezlik ve 8 hastada normal

saptandı. Yüksek saptanan hastalardan 8 tanesi yoğun bakımda izlenmekteydi. irAE dışı nedenler; sepsis, hipotansiyon, alınan ICI dışı kardiyotoksik ilaçlar olabilir.

ICI kullanımından sonra tromboz şüphesi olan 21 hastaya alt-üst ekstremitte doppler ultrasonografi yapıldı. 14 hastada normal, 7 hastada tromboz saptandı. Tromboz saptanan hastaların tümü irAE olarak değerlendirilemedi. Çünkü malignite, hareket kısıtlılığı, önceki ilaç öyküsü de altta yatan neden olabilir. Ayrıca en sık akciğer kanserinde görülmesi altta yatan kanserin türü ile de ilişkili olabileceğini telkin etti. Hiçbir hasta antikoagulan ilaç kullanmamaktaydı. Bu sonuçlar bize irAE olarak tromboz riskini artırabileceğini en azından akciğer kanseri hastalarında klinisyenin bu konuyu hatırdta tutması gerekliliğini hatta bu hastalarda ilerde profilaktik antikoagulan ilaç kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılması gerekliliğini telkin etmiştir.

ICI ilişkili oküler yan etkiler nadirdir ve hastaların % 1-3'ünde tespit edilir⁽¹⁷²⁾. Üveit, kuru göz, episklerit, konjunktivit, keratit, orbital miyopati, dakriyosistit görülebilir. Nivolumab, ICI ilişkili oküler yan etkilerin en sık görüldüğü ajandır⁽¹⁷³⁾. Çalışmamızda toplam % 2,5 oküler toksisite ve % 0,8 kuru göz, % 0,8 episklerit, % 0,8 dakriyosistit saptandı. Bulgular literatürle uyumlu idi. Bu hastalarda göz bölgesine radyoterapi alma veya göze toksik bir ajan alma öyküsü yoktu. Kuru göz ve episklerit gelişen hastalarda ICI' ya devam edildi, göz damlaları kullanıldı. Dakriyosistit gelişen hastada ICI' ya ara verildi, steroid tedavisi verildi ve yanıt alındı.

Kas-iskelet sistemi ve romatizmal yan etkileri içeren 52 makalenin değerlendirildiği bir sistematik derlemede, artralji prevalansının % 1-43 arasında değiştiği saptanmıştır⁽¹³⁵⁾. Çalışmamızda RF, ANA ve Anti-dsDNA anormalliği saptanan hastaların çoğunluğu erkekti (9 erkek/2 kadın). Erkeklerdeki sıklığı % 10, kadınlarda sıklığı % 7 bulundu. Bu normal romatizmal hastalıkların dağılımına ters bir durumdur, açıklanması gereklidir. Otoimmün veya kollajen doku hastalıklarında karışık klinik ve serolojik hasta grupları olduğu dikkate alındığında; bu ajanları alan hastaların dikkatli klinik ve serolojik tanımları ile ilaç-ilişkili yeni otoimmün hastalık tanımları yapılabilir. Gelecek yıllarda bu grubun hastalık sınıflanmasına dahil edilmesi olasıdır. Ayrıca bu yeni hastalıkların tedavisinde immünosupresif ajanların kullanılması asıl kanser tedavisi ile çelişeceği için konu önem arz etmektedir.

Hematolojik en sık nötropeni, otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni ve aplastik anemi görülür. Çalışmamızda 0,1,3,6 ve 12.aylarda bakıldığında 18 hastada yeni gelişen anemi saptandı, 24 hastada yeni gelişen trombositopeni saptandı, 16 hastada yeni gelişen lökopeni ve 18 hastada yeni gelişen lökositoz saptandı. Bir hastada hemafagositik

sendrom görüldü. Bu hastalarda otoimmünite belirteçlerine bakıldı. ICI kullanımı ile yeni gelişen anemisi olan 18 hastadan 2 tanesinde ANA pozitif saptandı, ancak coombs testleri negatif sonuçlandı. Tedavi öncesi ve sırasındaki nötropeni, anemi, trombositopeni düzeylerinde değişiklik olmuştur ancak bunların tümü irAE olarak değerlendirilememiştir. Çalışmamızda immün trombositopeni ve aplastik anemi saptanmadı. HLH bir olguda görülmüştür, hasta immunosupresif tedaviye rağmen kaybedilmiştir. Bir hastada otoimmün hemolitik anemi gözlemlendi. ANA negatif sonuçlandı. Steroide dirençli seyretti, rituksimab tedavisi verildi, yine yanıt alınamadı ve hasta kaybedildi.



7. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. 2010-2021 yılları arasında, Çukurova Üniversitesi Dahiliye Onkoloji Bölümü'nde ICI almış ve 2022 yılında halen almakta olan 117 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 88' i (%75,2) erkek ve 29' u (%24,8) kadındı, median yaş 59 (min20- max 86) idi. Hastalarımızın tanı dağılımı 34 hasta malign melanom, 32 hasta akciğer kanseri, 11 hasta renal hücreli karsinom, 9 hasta hepatoselüler karsinom, 9 hasta Hodgkin lenfoma, 6 hasta mezotelyoma, 5 hasta nonhodgkin lenfoma, 3 hasta mesane kanseri, 2 hasta baş-boyun tümörü ve 1'er hasta mide kanseri, testis kanseri, prostat kanseri, osteosarkom, kolon kanseri ve Kaposi sarkomu şeklindeydi. Ajanların en sık kullanıldığı malign melanom, RCC ve akciğer kanseri ülkemizdeki bu ajanların SUT ve geri ödeme koşullarının bir yansımasına dikkat çekmekteydi.
2. Bizim çalışmamızda ICI ilişkili irAE sıklığı % 50, ciddi irAE (grad 3-4 yan etki) sıklığı ise % 6 olarak bulunmuştur. Literatürle çoğu çalışmalarda bir hastalık grubundaki ve tek veya sadece iki ajanın irAE sıklığından bahsedilirken biz bu çalışmada farklı olarak tüm kanser gruplarında farklı ajanları aynı zaman dilimi içinde prospektif olarak gözlemledik ve karşılaştırdık.
3. Bu çalışmada ICI yanıt değerlendirmesinde sadece PET-CT irecist kriterleri kullanıldığında psödoprogresyon ve hiperprogresyon durumunu irdeledik. Genel olarak çalışmalarda psödoprogresyon ortalama insidansı % 10' un altında, hiperprogresyon ise ortalama % 7 (% 4-29) oranında saptanmış, ülkemizde psödoprogresyon ve hiperprogresyonla ilgili prevalans çalışmalarına rastlanmadı. Ancak bizim çalışmamızda sadece PET-CT irecist kriterleri dikkate alındığında; psödoprogresyon sıklığı % 3 ve hiperprogresyon sıklığı % 8 olarak bulundu. Çalışmamız merkezlerin immünoterapi alan hastaların yanıt değerlendirilmelerinde psödo/hiperprogresyon'dan şüphelendikleri durumlarda PET-CT' nin özel olarak değerlendirilmesiyle bazı belirsiz durumlara ışık tutabileceğini göstermiştir.
4. Yirmi-yedi hastada PDL-1 düzeylerine bakıldı. PDL-1 düzey pozitifliği olan hastalarda ortanca sağkalım negatif olan hastalardan farklı olmamakla beraber sağkalım grafiğinde eğrilerin ayrıştığı gözlemlendi. Ancak hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmamış olabileceği gibi; her hastalık grubunda

PD-L1 ekspresyonunun prediktif olmadığı ve bazı tümörlerde sadece ilk basamakta prediktif olduğu bilinirken; bizim çalışmamızda olduğu gibi farklı basamaklarda tedavi alan hastalarda sağkalıma belirgin etkisini göstermek beklenen bir durum olmayabilir. Ancak daha çalışmamız devam ettiğinden daha fazla hastada ve aynı basamak tedaviler değerlendirildiğinde daha net bir sonuca ulaşmak mümkün olabilecektir.

5. Biz bu çalışmamızda irAE' leri değerlendirdik. Literatürde hiç bahsedilmeyen bazı veriler bulduk. ICI ilişkili oto-antikor pozitifliği ile gidebilen ancak şu anda net bir kliniğin belirlenemediği, tiroid, eklem, kas, hemolitik anemi, nadiren ensefalopati ve/veya periferik nöropati ile kardiyomiyopati bileşenlerinin iç içe geçtiği otoimmün/romatizmal hastalıklar olabileceğini düşünüyoruz. Bu hastalardan kanserden tamamen iyileşenlerde otoimmün hastalık gelişimlerini takip etmeyi düşünüyoruz.
6. Nörolojik irAE' ler çok nadir görülmekle birlikte hastalarda nörolojik yakınmalar olduğu durumda beyin MR çekilmesiyle metastatik/vasküler dışı nedenlerin söz konusu olabileceğini ancak maalesef bunları değerlendirecek tam oturmuş bir algoritması olmadığını gördük. Çalışmamızı devam ettirerek bir algoritma geliştirme çabası içine girdik.
7. ICI ilişkili pulmoner toksisite saptamada erken toraks CT çekilmesinin önemini saptadık. Grad 1-2 pnömonitiserin erken saptanarak mortal gidişin önlenebileceğini gördük.
8. irAE' ler erken tanınması, yakından takip edilmesi ve gereken medikal tedavinin zamanında yapılması durumunda ICI kullanımını sınırlamadığını saptadık. Hastalarımızın heterojen olması, hasta sayımızın kısıtlı olması, ICI' lere erişimin yetersiz olması çalışmamızın zayıf yönleridir. Bu konuyu daha fazla sayıda ve çok merkezli olarak genişleterek gelecekte daha objektif sonuçlara ulaşmayı hedefliyoruz.

KAYNAKÇA

1. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. Clin Orthop Relat Res. 1991(262):3-11.
2. Gras Navarro A, Bjorklund AT, Chekenya M. Therapeutic potential and challenges of natural killer cells in treatment of solid tumors. Front Immunol. 2015;6:202.
3. Savage PA, Leventhal DS, Malchow S. Shaping the repertoire of tumor-infiltrating effector and regulatory T cells. Immunol Rev. 2014;259(1):245-58.
4. Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. J Clin Invest. 2015;125(9):3356-64.
5. Bailey SR, Nelson MH, Himes RA, Li Z, Mehrotra S, Paulos CM. Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis. Front Immunol. 2014;5:276.
6. Laoui D, Van Overmeire E, De Baetselier P, Van Ginderachter JA, Raes G. Functional Relationship between Tumor-Associated Macrophages and Macrophage Colony-Stimulating Factor as Contributors to Cancer Progression. Front Immunol. 2014;5:489.
7. van der Merwe PA, Dushek O. Mechanisms for T cell receptor triggering. Nat Rev Immunol. 2011;11(1):47-55.
8. Hennecke J, Wiley DC. T cell receptor-MHC interactions up close. Cell. 2001;104(1):1-4.
9. Schwartz RH. A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy. Science. 1990;248(4961):1349-56.
10. Wherry EJ. T cell exhaustion. Nat Immunol. 2011;12(6):492-9.
11. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011;331(6024):1565-70.
12. Tran E, Turcotte S, Gros A, Robbins PF, Lu YC, Dudley ME, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. Science. 2014;344(6184):641-5.
13. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, Rickert CG, Uppaluri R, Magrini VJ, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. Nature. 2012;482(7385):400-4.

14. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol.* 2015;35 Suppl:S185-S98.
15. 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.* 1999;163(8):4224-31.
16. Donia M, Andersen R, Kjeldsen JW, Fagone P, Munir S, Nicoletti F, et al. Aberrant Expression of MHC Class II in Melanoma Attracts Inflammatory Tumor-Specific CD4+ T- Cells, Which Dampen CD8+ T-cell Antitumor Reactivity. *Cancer Res.* 2015;75(18):3747-59.
17. Catalan E, Charni S, Jaime P, Aguilo JJ, Enriquez JA, Naval J, et al. MHC-I modulation due to changes in tumor cell metabolism regulates tumor sensitivity to CTL and NK cells. *Oncoimmunology.* 2015;4(1):e985924.
18. Reichel J, Chadburn A, Rubinstein PG, Giulino-Roth L, Tam W, Liu Y, et al. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Blood.* 2015;125(7):1061-72.
19. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med.* 2016;375(9):819-29.
20. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell.* 2015;160(1-2):48-61.
21. Amend SR, Pienta KJ. Ecology meets cancer biology: the cancer swamp promotes the lethal cancer phenotype. *Oncotarget.* 2015;6(12):9669-78.
22. 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;35(7):816-26.
23. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014;515(7528):568-71.
24. 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;17(9):1094-100.
25. Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic beta-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature.* 2015;523(7559):231-5.

26. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):785-92.
27. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3193-8.
28. Maher VE, Fernandes LL, Weinstock C, Tang S, Agarwal S, Brave M, et al. Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. *J Clin Oncol.* 2019;37(30):2730-7.
29. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(4):519-27.
30. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *JAMA Oncol.* 2019;5(10):1411-20.
31. Akamatsu H, Murakami E, Oyanagi J, Shibaki R, Kaki T, Takase E, et al. Immune-Related Adverse Events by Immune Checkpoint Inhibitors Significantly Predict Durable Efficacy Even in Responders with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist.* 2020;25(4):e679-e83.
32. Suo A, Chan Y, Beaulieu C, Kong S, Cheung WY, Monzon JG, et al. Anti-PD1-Induced Immune-Related Adverse Events and Survival Outcomes in Advanced Melanoma. *Oncologist.* 2020;25(5):438-46.
33. Kichenadasse G, Miners JO, Mangoni AA, Rowland A, Hopkins AM, Sorich MJ. Multiorgan Immune-Related Adverse Events During Treatment With Atezolizumab. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(9):1191-9.
34. Bottlaender L, Amini-Adle M, Maucourt-Boulch D, Robinson P, Thomas L, Dalle S. Cutaneous adverse events: a predictor of tumour response under anti-PD-1 therapy for metastatic melanoma, a cohort analysis of 189 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):2096-105.
35. Schweizer C, Schubert P, Rutzner S, Eckstein M, Haderlein M, Lettmaier S, et al. Prospective evaluation of the prognostic value of immune-related adverse events in patients with non-melanoma solid tumour treated with PD-1/PD-L1 inhibitors alone and in combination with radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2020;140:55-62.

36. Shankar B, Zhang J, Naqash AR, Forde PM, Feliciano JL, Marrone KA, et al. Multisystem Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(12):1952-6.
37. Zou F, Abu-Sbeih H, Ma W, Peng Y, Qiao W, Wang J, et al. Association of Chronic Immune-Mediated Diarrhea and Colitis With Favorable Cancer Response. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;19(6):700-8.
38. Atkins MB, Mier JW, Parkinson DR, Gould JA, Berkman EM, Kaplan MM. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *N Engl J Med.* 1988;318(24):1557-63.
39. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbe C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(2):226-35.
40. Martini DJ, Goyal S, Liu Y, Evans ST, Olsen TA, Case K, et al. Immune-Related Adverse Events as Clinical Biomarkers in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist.* 2021;26(10):e1742-e50.
41. Foster CC, Couey MA, Kochanny SE, Khattri A, Acharya RK, Tan YC, et al. Immune-related adverse events are associated with improved response, progression-free survival, and overall survival for patients with head and neck cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Cancer.* 2021;127(24):4565-73.
42. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open.* 2021;6(5):100273.
43. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, Malhotra U, Sander C, Butterfield LH, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF-beta1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer.* 2015;3:39.
44. Nakamura Y, Tanaka R, Maruyama H, Ishitsuka Y, Okiyama N, Watanabe R, et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies. *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49(5):431-7.
45. Jaber SH, Cowen EW, Haworth LR, Booher SL, Berman DM, Rosenberg SA, et al. Skin reactions in a subset of patients with stage IV melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 monoclonal antibody as a single agent. *Arch Dermatol.* 2006;142(2):166-72.

46. Shahabi V, Berman D, Chasalow SD, Wang L, Tsuchihashi Z, Hu B, et al. Gene expression profiling of whole blood in ipilimumab-treated patients for identification of potential biomarkers of immune-related gastrointestinal adverse events. *J Transl Med.* 2013;11:75.
47. Lim SY, Lee JH, Gide TN, Menzies AM, Guminski A, Carlino MS, et al. Circulating Cytokines Predict Immune-Related Toxicity in Melanoma Patients Receiving Anti-PD-1-Based Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2019;25(5):1557-63.
48. Magee DE, Hird AE, Klaassen Z, Sridhar SS, Nam RK, Wallis CJD, et al. Adverse event profile for immunotherapy agents compared with chemotherapy in solid organ tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2020;31(1):50-60.
49. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015;26(12):2375-91.
50. Zhou X, Yao Z, Bai H, Duan J, Wang Z, Wang X, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1265-74.
51. Zhao L, Yang Y, Li W, Li T, Gao Q. Nivolumab-induced cytokine-release syndrome in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: a case report and literature review. *Immunotherapy.* 2018;10(11):913-7.
52. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):345-61.
53. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(5):560-75.
54. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535-46.
55. Long GV, Atkinson V, Cebon JS, Jameson MB, Fitzharris BM, McNeil CM, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1202-10.
56. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1239-51.

57. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, Wu J, Leung DYM, Moy AP, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1255-68.
58. Coleman E, Ko C, Dai F, Tomayko MM, Kluger H, Leventhal JS. Inflammatory eruptions associated with immune checkpoint inhibitor therapy: A single-institution retrospective analysis with stratification of reactions by toxicity and implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):990-7.
59. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119-iv42.
60. Gault A, Anderson AE, Plummer R, Stewart C, Pratt AG, Rajan N. Cutaneous immune-related adverse events in patients with melanoma treated with checkpoint inhibitors. *Br J Dermatol*. 2021;185(2):263-71.
61. Patel AB, Farooq S, Welborn M, Amaria RN, Chon SY, Diab A, et al. Cutaneous adverse events in 155 patients with metastatic melanoma consecutively treated with anti-CTLA4 and anti-PD1 combination immunotherapy: Incidence, management, and clinical benefit. *Cancer*. 2022;128(5):975-83.
62. Patel AB, Pacha O. Skin Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1244:235-46.
63. Malviya N, Tattersall IW, Leventhal J, Alloo A. Cutaneous immune-related adverse events to checkpoint inhibitors. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):660-78.
64. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(Suppl 1):31-9.
65. Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR, Zwerner JP, Dewan AK. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):956-66.
66. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(4):254-63.
67. Young A, Quandt Z, Bluestone JA. The Balancing Act between Cancer Immunity and Autoimmunity in Response to Immunotherapy. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(12):1445-52.
68. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):773-81.

69. National Comprehensive Cancer Network (U.S.). The complete library of NCCN oncology practice guidelines. Rockledge, PA: NCCN,; 2000.
70. Phillips GS, Wu J, Hellmann MD, Postow MA, Rizvi NA, Freites-Martinez A, et al. Treatment Outcomes of Immune-Related Cutaneous Adverse Events. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2746-58.
71. Brown AM, Masterson W, Lo J, Patel AB. Systemic Treatment of Cutaneous Adverse Events After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: A Review. *Dermatitis*. 2021.
72. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1607-16.
73. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Sholl LM, Maattala JA, Taibi M, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res*. 2016;22(24):6051-60.
74. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-17.
75. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
76. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest*. 2017;152(2):271-81.
77. Chen X, Zhang Z, Hou X, Zhang Y, Zhou T, Liu J, et al. Immune-related pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitors in lung cancer: a network meta-analysis. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2).
78. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68.
79. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-126.

80. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95.
81. Safa H, Johnson DH, Trinh VA, Rodgers TE, Lin H, Suarez-Almazor ME, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):319.
82. Maur M, Tomasello C, Frassoldati A, Dieci MV, Barbieri E, Conte P. Posterior reversible encephalopathy syndrome during ipilimumab therapy for malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(6):e76-8.
83. Bot I, Blank CU, Boogerd W, Brandsma D. Neurological immune-related adverse events of ipilimumab. *Pract Neurol*. 2013;13(4):278-80.
84. Bhatia S, Huber BR, Upton MP, Thompson JA. Inflammatory enteric neuropathy with severe constipation after ipilimumab treatment for melanoma: a case report. *J Immunother*. 2009;32(2):203-5.
85. Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, Tummala S. Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Neuro Oncol*. 2014;16(4):589-93.
86. Vitt JR, Kreple C, Mahmood N, Dickerson E, Lopez GY, Richie MB. Autoimmune pancerebellitis associated with pembrolizumab therapy. *Neurology*. 2018;91(2):91-3.
87. Nersesjan V, McWilliam O, Krarup LH, Kondziella D. Autoimmune Encephalitis Related to Cancer Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Neurology*. 2021;97(2):e191-e202.
88. Reynolds KL, Guidon AC. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Neurologic Toxicity: Illustrative Case and Review of the Literature. *Oncologist*. 2019;24(4):435-43.
89. Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barre syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol*. 2011;22(4):991-3.
90. Dubey D, David WS, Amato AA, Reynolds KL, Clement NF, Chute DF, et al. Varied phenotypes and management of immune checkpoint inhibitor-associated neuropathies. *Neurology*. 2019;93(11):e1093-e103.
91. Nannini S, Koshenkova L, Baloglu S, Chaussemy D, Noel G, Schott R. Immune-related aseptic meningitis and strategies to manage immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review. *J Neurooncol*. 2022;157(3):533-50.

92. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2691-7.
93. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):155-64.
94. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJ, Haanen JB, Marmol M, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(5):616-22.
95. Bernardo SG, Moskalenko M, Pan M, Shah S, Sidhu HK, Sicular S, et al. Elevated rates of transaminitis during ipilimumab therapy for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2013;23(1):47-54.
96. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.
97. Tsung I, Dolan R, Lao CD, Fecher L, Riggenbach K, Yeboah-Korang A, et al. Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(7):800-8.
98. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369(2):134-44.
99. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517-26.
100. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, Jagannathan JP, Tirumani SH, Srivastava A, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs.* 2013;31(4):1071-7.
101. Kleiner DE, Berman D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma. *Dig Dis Sci.* 2012;57(8):2233-40.
102. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1365-6.
103. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, Nankivell B, Ibrahim R, Bautista C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):e237-40.

104. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbe C, Hodi FS, Investigators MDX. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013;119(9):1675-82.
105. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173-82.
106. Blansfield JA, Beck KE, Tran K, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockage can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunother*. 2005;28(6):593-8.
107. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary*. 2010;13(1):29-38.
108. Sarnaik AA, Yu B, Yu D, Morelli D, Hall M, Bogle D, et al. Extended dose ipilimumab with a peptide vaccine: immune correlates associated with clinical benefit in patients with resected high-risk stage IIIc/IV melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(4):896-906.
109. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3144-54.
110. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749-55.
111. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, Brechot N, Johnson DB, Moslehi JJ, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2377-9.
112. 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*. 2019;34(1):108-17.
113. 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(2):435-46.
114. Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhwani S, Deshpande P, Harel Z, Kishibe T, et al. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. *Kidney Int Rep*. 2021;6(1):66-77.

115. Espi M, Teuma C, Novel-Catin E, Maillet D, Souquet PJ, Dalle S, et al. Renal adverse effects of immune checkpoints inhibitors in clinical practice: ImmuNoTox study. *Eur J Cancer*. 2021;147:29-39.
116. 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(3):638-47.
117. Izzedine H, Mateus C, Boutros C, Robert C, Rouvier P, Amoura Z, et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(6):936-42.
118. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, Abdelrahim M, Glass WF, Tchakarov A, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):2.
119. 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(10).
120. Gordon IO, Wade T, Chin K, Dickstein J, Gajewski TF. Immune-mediated red cell aplasia after anti-CTLA-4 immunotherapy for metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58(8):1351-3.
121. Akhtari M, Waller EK, Jaye DL, Lawson DH, Ibrahim R, Papadopoulos NE, et al. Neutropenia in a patient treated with ipilimumab (anti-CTLA-4 antibody). *J Immunother*. 2009;32(3):322-4.
122. Delyon J, Mateus C, Lambert T. Hemophilia A induced by ipilimumab. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1747-8.
123. Bulbul A, Mustafa A, Chouial S, Rashad S. Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune neutropenia induced by prolonged use of nivolumab in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1675-6.
124. Pellegrino B, Musolino A, Tiseo M. Anti-PD-1-related cryoglobulinemia during treatment with nivolumab in NSCLC patient. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1405-6.
125. Helgadottir H, Kis L, Ljungman P, Larkin J, Kefford R, Ascierto PA, et al. Lethal aplastic anemia caused by dual immune checkpoint blockade in metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1672-3.
126. Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A, Kelly C, McKean M, McQuade J, et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer*. 2017;5:8.

127. Tanios GE, Doley PB, Munker R. Autoimmune hemolytic anemia associated with the use of immune checkpoint inhibitors for cancer: 68 cases from the Food and Drug Administration database and review. *Eur J Haematol.* 2019;102(2):157-62.
128. Nosedà R, Bertoli R, Müller L, Ceschi A. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: analysis of WHO global database of individual case safety reports. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):117.
129. 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(26):2521-32.
130. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1020-30.
131. Arai T, Harada K, Usui Y, Irisawa R, Tsuboi R. Case of acute anterior uveitis and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome-like eruptions induced by nivolumab in a melanoma patient. *J Dermatol.* 2017;44(8):975-6.
132. Fujimura T, Kambayashi Y, Tanita K, Sato Y, Hidaka T, Otsuka A, et al. HLA-DRB1*04:05 in two cases of Vogt-Koyanagi-Harada disease-like uveitis developing from an advanced melanoma patient treated by sequential administration of nivolumab and dabrafenib/trametinib therapy. *J Dermatol.* 2018;45(6):735-7.
133. Acaba-Berrocal LA, Lucio-Alvarez JA, Mashayekhi A, Ho AC, Dunn JP, Shields CL. Birdshot-like Chorioretinopathy Associated With Pembrolizumab Treatment. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(10):1205-7.
134. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, Albayda J, Manno RL, Haque U, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):43-50.
135. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, 3rd, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(11):1751-63.
136. Cappelli LC, Naidoo J, Bingham CO, 3rd, Shah AA. Inflammatory arthritis due to immune checkpoint inhibitors: challenges in diagnosis and treatment. *Immunotherapy.* 2017;9(1):5-8.
137. Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2018;37(9):2579-84.

138. Patrinely JR, Jr., Johnson R, Lawless AR, Bhawe P, Sawyers A, Dimitrova M, et al. Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-risk Resected Melanoma. *JAMA Oncol.* 2021;7(5):744-8.
139. Decazes P, Bohn P. Immunotherapy by Immune Checkpoint Inhibitors and Nuclear Medicine Imaging: Current and Future Applications. *Cancers (Basel).* 2020;12(2).
140. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res.* 2017;23(8):1920-8.
141. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol.* 2017;8:49.
142. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer.* 2016;60:12-25.
143. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
144. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(8):473-86.
145. Suresh K, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS, Marrone KA, et al. Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. *J Thorac Oncol.* 2018;13(12):1930-9.
146. Xu M, Nie Y, Yang Y, Lu YT, Su Q. Risk of Neurological Toxicities Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurologist.* 2019;24(3):75-83.
147. Mandel JJ, Olar A, Aldape KD, Tremont-Lukats IW. LAMBROLIZUMAB induced central nervous system (CNS) toxicity. *J Neurol Sci.* 2014;344(1-2):229-31.
148. Salam S, Lavin T, Turan A. Limbic encephalitis following immunotherapy against metastatic malignant melanoma. *BMJ Case Rep.* 2016;2016.

149. Schneider S, Potthast S, Komminoth P, Schwegler G, Bohm S. PD-1 Checkpoint Inhibitor Associated Autoimmune Encephalitis. *Case Rep Oncol*. 2017;10(2):473-8.
150. Stein MK, Summers BB, Wong CA, Box HL, Cleveland KO. Meningoencephalitis Following Ipilimumab Administration in Metastatic Melanoma. *Am J Med Sci*. 2015;350(6):512-3.
151. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, Seki N, Fukushima S, Takahashi K, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology*. 2017;89(11):1127-34.
152. Montes V, Sousa S, Pita F, Guerreiro R, Carmona C. Myasthenia Gravis Induced by Ipilimumab in a Patient With Metastatic Melanoma. *Front Neurol*. 2018;9:150.
153. Loochtan AI, Nickolich MS, Hobson-Webb LD. Myasthenia gravis associated with ipilimumab and nivolumab in the treatment of small cell lung cancer. *Muscle Nerve*. 2015;52(2):307-8.
154. March KL, Samarin MJ, Sodhi A, Owens RE. Pembrolizumab-induced myasthenia gravis: A fatal case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(2):146-9.
155. Tanaka R, Maruyama H, Tomidokoro Y, Yanagiha K, Hirabayashi T, Ishii A, et al. Nivolumab-induced chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy mimicking rapid-onset Guillain-Barre syndrome: a case report. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(9):875-8.
156. Wang W, Lie P, Guo M, He J. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of published data. *Int J Cancer*. 2017;141(5):1018-28.
157. Grover S, Rahma OE, Hashemi N, Lim RM. Gastrointestinal and Hepatic Toxicities of Checkpoint Inhibitors: Algorithms for Management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:13-9.
158. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):122-33.
159. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Qiao W, Trinh VA, et al. Endoscopic and Histologic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(8):1695-705.
160. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet ME, Schaefferbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:211.
161. Wang DY, Ye F, Zhao S, Johnson DB. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2017;6(10):e1344805.

162. Almutairi AR, McBride A, Slack M, Erstad BL, Abraham I. Potential Immune-Related Adverse Events Associated With Monotherapy and Combination Therapy of Ipilimumab, Nivolumab, and Pembrolizumab for Advanced Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:91.
163. Zhao C, Tella SH, Del Rivero J, Kommalapati A, Ebebuwa I, Gulley J, et al. Anti-PD-L1 Treatment Induced Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):365-9.
164. Lanzolla G, Coppelli A, Cosottini M, Del Prato S, Marcocci C, Lupi I. Immune Checkpoint Blockade Anti-PD-L1 as a Trigger for Autoimmune Polyendocrine Syndrome. *J Endocr Soc.* 2019;3(2):496-503.
165. Gonzalez-Rodriguez E, Rodriguez-Abreu D, Spanish Group for Cancer I-B. Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist.* 2016;21(7):804-16.
166. de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res.* 2019;51(3):145-56.
167. Martin-Liberal J, Furness AJ, Joshi K, Peggs KS, Quezada SA, Larkin J. Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report. *Cancer Immunol Immunother.* 2015;64(6):765-7.
168. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000591.
169. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019;5:1.
170. Nso N, Antwi-Amoabeng D, Beutler BD, Ulanja MB, Ghuman J, Hanfy A, et al. Cardiac adverse events of immune checkpoint inhibitors in oncology patients: A systematic review and meta-analysis. *World J Cardiol.* 2020;12(11):584-98.
171. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755-64.
172. Le Burel S, Champiat S, Mateus C, Marabelle A, Michot JM, Robert C, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer.* 2017;82:34-44.
173. Fang T, Maberley DA, Etminan M. Ocular adverse events with immune checkpoint inhibitors. *J Curr Ophthalmol.* 2019;31(3):319-22.

