



T.C

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİNE
BAĞLI TİROİD DİSFONKSİYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr Mehmet YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr.Üyesi Mustafa AYDEMİR

Antalya,2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren ve uzmanlık eğitimim boyunca tecrübesinden, bilgisinden istifade ettiğim; karşılaştığım her zorlukta desteğini esirgemeyen değerli hocam, Dr Öğr. Üyesi Mustafa Aydemir'e;

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde büyük katkıları bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ramazan Sarı olmak üzere ihtisas eğitimimin her anında katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma;

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta tüm asistan arkadaşlarım olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan mesai arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her anında bana destek olan saygıdeğer annem ve babama,

Her zaman koşulsuz yanımda olan desteğini ve sevgisini esirgemeyen canım eşim Büşra Yıldız'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Yıldız
Antalya-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. İmmünite ve İmmün Sistem	3
2.1.1. doğal bağışıklık	5
2.1.2.edinsel bağışıklık	7
2.2.kanser immünoterapisi	10
2.2.1. kanser aşıları	11
2.2.2. monoklonal antikörler	11
2.2.3.immün kontrol noktası inhibitörleri	13
2.3.İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin klinik kullanımları	19
2.4.immün kontrol noktası inhibitörlerinin yan etkileri	20
2.4.1.immün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı tiroid disfonksiyonu	21
3.MATERYAL VE METOT	27
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	36
6.SONUÇLAR	40
KAYNAKLAR	41

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İmmün Sistemin Görevleri ve Klinik Olarak Önemi	4
Tablo 2: Hümmoral ve hüccresel bağışıklık yanıtın özellikleri	8
Tablo 3: İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Etki Mekanizması	19
Tablo 4: Hipotiroidizmde Belirti ve Bulgular	22
Tablo 5: Hipotiroidizmde Evreleme ve Yönetim.....	23
Tablo 6: Tirotoksikozun Klinik Bulguları.....	25
Tablo 7: Hipertiroidizmde Evreleme ve Yönetimi.....	26
Tablo 8: Tiroid Disfonksiyonu Durumuna Göre Çeşitli Değişkenlerine Ait Tanımlayıcı Özellikler ve Aralarındaki İlişki.....	28
Tablo 9: Tiroid Disfonksiyonuna Göre Tanıların Dağılımı.....	29
Tablo 10: Tedaviye Göre Tiroid Disfonksiyonu Dağılımı.....	30
Tablo 11: Tedaviye Göre Tiroid Disfonksiyon Tiplerinin Dağılımı.....	31
Tablo 12: Tedaviye Göre Tiroid Disfonksiyonu Gelişen Aylar.....	32
Tablo 13: Sağ Kalım Durumuna Göre Tiroid Disfonksiyonu Dağılımı.....	13
Tablo 14: Pembrolizumab İlacını Kullananlarda Sağ Kalım Durumuna Göre Tiroid Disfonksiyonu Dağılımı.....	34
Tablo 15: Nivolumumab İlacını Kullananlarda Sağ Kalım Durumuna Göre Tiroid Disfonksiyonu Dağılımı.....	34
Tablo 16: Atezolizumab İlacını Kullananlarda Sağ Kalım Durumuna Göre Tiroid Disfonksiyonu Dağılımı.....	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Makrofajlar ve bağışıklık sistemi.....	6
Şekil 2: CD8+ T hücrenin anerjik olma mekanizması.....	14
Şekil 3: CTLA-4'ün, CD8+ T hücrenin ko-stimülasyonunu engellemesi.....	16
Şekil 4: PD-1/PD-L1 sinyal yolu.....	17
Şekil 5: Tedaviye Göre Tiroid Disfonksiyonu Dağılım.....	30
Şekil 6: Tedaviye Göre Tiroid Disfonksiyonu Gelişen Aylar.....	32
Şekil 7: Tiroid Disfonksiyonu Gelişenlerde TSH Ortalaması.....	33
Şekil 8: Sağ Kalan ve Ölenlerde Tiroid Disfonksiyonu Dağılımı.....	35



KISALTMALAR LİSTESİ

FDA	Food and Drug Administration
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	Programmed cell death ligand
NK	Natural Killer
DC	Dendritic Cell
IFN	İnterferon
MHC	Major histocompatibility complex
M1	klasik yoldan aktive edilmiş makrofaj
M2	alternatif yoldan aktive edilmiş makrofaj
CD	cluster of differentiations
IL	interlökin
APC	antigen presenting cell
TNF	tümör nekroz faktörü
Treg	regülatör t hücre
TCR	t cell reseptör
Her-2	Human epidermal growth factor receptor 2
TIM-3	T cell immunoglobulin and mucin domain 3
LAG-3	Lymphocyte activation gene-3
LRBA	lipopolysaccharides Responsive Beige-Like Anchor Protein
FoxP3	forkhead box P3

IPEX	immün disregölasyon,poliendokrinopati,enteropati, x e bağılı geçen
Ig V domain	immünoglobulin değışken bölgesi benzeri parça
ITIM	immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif
ITSM	immune receptor tyrosine-based switch motif
SHP-2	Src homology 2-containing protein tyrosine phosphatase 2
PI3K	Phosphoinositide 3- kinases
m TOR	mammalian target of rapamycin
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
MEK	<u>M</u> itogen-activated protein kinase/ <u>E</u> RK <u>k</u> inase
ERK	<u>e</u> xtracellular-signal-regulated <u>k</u> inase
BATF	Basic leucine zipper transcription factor ATF-like
STAT3	signal transducer and activator of transcription-3
TSH	tiroid stimölan hormon
ST4	serbest tiroksin hormonu
ST3	serbest triiyodotironin hormonu
TRAb	tirotropin reseptör antikoru
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

ÖZET

Giriş ve Amaç: İmmün kontrol noktası inhibitörleri farklı kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların sitotoksik kemoterapilere kıyasla daha düşük bir yan etki profili olsa da immün sistem hücrelerini aşırı aktif hale getirerek çeşitli immünite ilişkili yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkilerden bir tanesi de tiroid disfonksiyonudur. Tiroid disfonksiyonu genellikle tedaviden haftalar ya da aylar sonra ortaya çıkmaktadır. Tiroid disfonksiyonun erken aşamalarında klinik semptomların çoğunun sinsi olması ve spesifik olmaması tiroid disfonksiyonun gelişme zamanının belirsiz olması tanı da zorluklara neden olmaktadır. Tiroid disfonksiyonu tanımlanamaz ise immün kontrol noktası inhibitörünün kesilmesine hatta bazen ölümlere neden olmaktadır. Bu çalışmada nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab kullanan hastalarda tiroid disfonksiyonun sıklığı, hangi tiroid disfonksiyonu geliştiği, tiroid disfonksiyonun gelişme zamanı ve mortalite üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya Ocak 2018- Aralık 2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde patolojik olarak kanser tanısı olan ve daha önceden tiroid hastalığı olmayan ve immün kontrol noktası inhibitörünü en az bir kür alan hastalar alındı. Çalışmaya alınan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, boy, kilo gibi özelliklerinin yanında tedavi öncesi diyabet, hipertansiyon varlığı, immünoterapi öncesi kemoterapi radyoterapi alıp almadığı ve immünoterapi öncesi primer kanser odağı açısından opere olup olmadığı retrospektif olarak incelendi. İmmünoterapi alan hastalarda tedaviden sonraki 3. Ay 6. Ay 9. Ay ve 12. Aydaki tsh ve st4 değerleri ile tiroid disfonksiyonu gelişip gelişmediği ve bu tiroid fonksiyon bozukluğunun sağ kalıma etkisi olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda kanser tedavisi nedeniyle immün kontrol noktası inhibitörü kullanan toplam 199 hastadan 71'inde (%35.6) tiroid disfonksiyonu geliştiği saptandı. Tedaviye göre baktığımızda nivolumab kullanan 150 hastanın 54'ünde(%36) ,pembrolizumab kullanan 25 hastanın 9 unda (%36) ve atezolizumab

kullanan 25 hastanın 9'unda(%33,33) tiroid disfonksiyonu geliştiği saptandı. Sağkalım durumuna göre tiroid disfonksiyonu dağılımına bakıldığında sağ kalanların %35,71'inde, ölenlerin ise %35,65'inde tiroid disfonksiyonu olduğu görüldü. Sağkalım durumuna göre tiroid disfonksiyonu dağılımı arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamadı.

Sonuç: İmmün kontrol noktası inhibitörü kullanan hastalar tiroid disfonksiyonu açısından yakın takip edilmelidir. Tiroid disfonksiyonu gelişen hastalarda gereklilik halinde tedavi başlanmalı ya da takip edilmelidir. Tiroid disfonksiyonun şiddetine göre immün kontrol noktası kullanımına ara verme, endokrin konsültasyonu istenmesi gibi seçenekler düşünölmelidir

Anahtar Kelimeler: immün kontrol noktası inhibitörü, nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab, tiroid disfonksiyonu

ABSTRACT

Introduction-Aim: Immune checkpoint inhibitors are used in the treatment of various types of cancer. Although these drugs have a lower side effect profile compared to cytotoxic chemotherapies, they can cause various immunity-related side effects by making immune system cells overly active. One of these side effects is thyroid dysfunction. Thyroid dysfunction usually occurs weeks or months after treatment. The fact that most clinical symptoms are insidious and non-specific in the early stages of thyroid dysfunction, and the uncertain timing of thyroid dysfunction development, make diagnosis challenging. If thyroid dysfunction is not recognized, it can lead to the discontinuation of the immune checkpoint inhibitor and, in some cases, even mortality. This study aims to investigate the frequency of thyroid dysfunction, the types of thyroid dysfunction that develop, the timing of thyroid dysfunction development, and the effects on mortality in patients using nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab.

Materials and Methods: Patients with a pathological cancer diagnosis and no prior thyroid disease who received at least one course of immune checkpoint inhibitors at Akdeniz University Medical Faculty Hospital between January 2018 and December 2023 were included in the study. The data of the patients included in the study were reviewed retrospectively. In addition to the characteristics of the patients such as age, height, and weight, the presence of diabetes and hypertension before treatment, whether they received chemotherapy or radiotherapy before immunotherapy, and whether they had undergone surgery for the primary cancer site before immunotherapy were retrospectively examined. In patients receiving immunotherapy, TSH and ST4 levels at the 3rd, 6th, 9th, and 12th months after treatment were evaluated to determine whether thyroid dysfunction developed and whether this thyroid dysfunction affected survival.

Results: In our study, it was found that 71 out of 199 patients (35.6%) who used immune checkpoint inhibitors for cancer treatment developed thyroid dysfunction. When looking at the treatment specifics, thyroid dysfunction developed in 54 out

of 150 patients (36%) using nivolumab, 9 out of 25 patients (36%) using pembrolizumab, and 9 out of 25 patients (33.33%) using atezolizumab. Regarding the distribution of thyroid dysfunction based on survival status, it was observed that 35.71% of the survivors and 35.65% of the deceased had thyroid dysfunction. There was no statistically significant relationship between the distribution of thyroid dysfunction and survival status. ($p=0,992$)

Conclusion: Patients using immune checkpoint inhibitors should be closely monitored for thyroid dysfunction. In patients who develop thyroid dysfunction, treatment should be initiated or monitored as necessary. Depending on the severity of the thyroid dysfunction, options such as temporarily discontinuing the use of immune checkpoint inhibitors or requesting an endocrinology consultation should be considered.

Keywords: Immune checkpoint inhibitör, nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab, thyroid dysfunction

1.GİRİŞ

2011 yılında FDA'nın onayını aldığından bu yana, kanser immünoterapisi bugün en çok aranan onkoloji tedavilerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser immünoterapisinde kanser aşılı monoklonal antikorlar ve immün kontrol noktası inhibitörleri kullanılmaktadır. Immün kontrol noktaları, bağışıklık hücreleri tarafından eksprese edilen ve bağışıklık homeostazisinin korunmasında kritik rol oynayan küçük moleküllerdir. Bununla birlikte tümör hücreleri, immün kontrol noktası moleküllerini aşırı eksprese edebilmektedir. Aşırı eksprese edilen immün kontrol noktaları vücudun bağışıklık yanıtını baskılayarak kanser hücrelerinin çoğalmasına neden olurlar (1,2). Immün kontrol noktası inhibitörleri bağışıklık sistemini baskılayan bu molekülleri bloke ederek veya spesifik olarak tümör hücrelerini hedef alıp öldürebilen efektör T hücrelerinin fonksiyonunu yeniden aktive ederek etki gösterirler. Immün kontrol noktası inhibitörlerinin, ilerlemiş malignitelerin tedavisinde klinik faydaları gösterilmiştir (3).

Şu anda klinik kullanımda 3 ana immün kontrol noktası inhibitörü kategorisi bulunmaktadır. Bunlar sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4'ü (CTLA-4), programlanmış ölüm reseptörü 1'i (PD-1) ve programlanmış ölüm ligandı-1'i (PD-L1) hedef alan monoklonal antikorlardır (4).

Her ne kadar immün kontrol noktası inhibitörleri bağışıklık yanıtını modüle etme ve tümörleri öldürme potansiyeline sahip olsalar da bağışıklık hücrelerini aşırı aktif hale getirerek vücutta otoimmün hasarlara yol açabilmektedirler (5). Erken aşamalarda, immün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı yan etkilerle ilişkili klinik semptomların çoğu sinsidir ve spesifik değildir; ancak tanınmaz veya ele alınmazsa, immün kontrol noktası inhibitörü kullanan hastaların tedavisini engelleyebilir hatta ciddi vakalarda hayatı tehdit edebilir (6,7).

Endokrin sistemde sıklıkla tiroid fonksiyon bozukluğu, hipofizit, paratiroid fonksiyon bozukluğu, primer adrenal yetmezlik ve diyabet gibi immünite ile ilgili bozukluklara neden olabilirler (6). Endokrin sistemle ilgili sık görülen yan etkilerden bir tanesi de immünite ilişkili tiroid disfonksiyonudur. Birçok çalışma, immünite ilişkili tiroid fonksiyon bozukluğunun, sıklıkla ilacın uygulanmasına başladıktan haftalar veya aylar sonra ortaya çıkan yaygın bir endokrin immün bozukluk olduğunu göstermiştir.

Bu alışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde 2018-2023 yılları arasında immün kontrol noktası inhibitörü(nivolumab,atezolizumab,pembrolizumab) kullanan hastalarda İmmün Kontrol Noktası İnhinbitrne Bağlı Tiroid Disfonksiyonunun sıklığı, gelişen hipotiroidi ve hipertiroidi sıklığı, tedaviden sonra kaçıncı aylarda tiroidi fonksiyon bozukluğu geliştiği ve mortalite üzerine etkisi gibi klinik etkileri incelenmiştir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.İmmünite ve İmmün Sistem

İnsan vücudunun doku ve organları bütün yabancı organizma ve toksinlere karşı direnme eğilimindedir. Bazı patojenlere karşı ise hayat boyunca dirençlidir ve bu

yeteneğe bağışıklık (immünite) denir. Bu kelime latince muaf olan anlamına gelen ‘immūnis’ kelimesinden köken almaktadır. Bağışıklıkta görev alan organ, doku, hücre ve moleküllerin oluşturduğu kompleks yapıya ise immün sistem denir.

İmmün sistemin insan vücudunda çeşitli görevleri bulunmaktadır. Bunlardan en önemlilerinden bir tanesi vücudun iç dengesini dış etkenlere karşı korumaktır (8). İmmün sistem bunu öncelikle patojenlerle direkt savaşıarak yapsa da direkt savaşmak dışında da çeşitli mekanizmalarla organizmayı enfeksiyonlardan korur. Bunun yanı sıra bağışıklık sistemi yara iyileşmesinde de önemli bir rol oynar. Bir dokuda meydana gelen yaralanma durumunda doğal bağışıklık hücreleri inflamatuvar yanıtı başlatmak için sinyal molekülleri olan sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri salgırlar. Bu inflamatuvar yanıt, keratinosit gibi hücrelerin çoğalmasını ve migrasyonunu uyararak yara iyileşmesine katkıda bulunur (9). Ayrıca istenmeyen, etkisiz veya hasarlı hücrelerin aktif olarak öldürülmesi ve hücre kalıntılarının fagositler tarafından temizlenmesi gibi işlevler de immün sistemin görevleri arasındadır (10). Bu sayede, immün sistem neoplastik hücreleri temizleyerek kanser gelişimini önlemede ayrı bir öneme sahiptir (11). İmmün sistemin bu yararlı etkilerinin yanında bazı durumlarda vücuda zararlı etkileri de olabilmektedir. Örneğin organ nakli sonrasında alıcıda, donör dokusuna karşı gelişen immün yanıt greft kayıplarına neden olabilmektedir. Ayrıca immün tolerans kaybı nedeniyle organizmanın kendi anti-jenlerine karşı immün yanıt oluşturmasıyla doku harabiyeti meydana gelmekte ve otoimmün hastalıklar oluşabilmektedir.

Tablo 1: İmmün Sistemin Görevleri ve Klinik Olarak Önemi

İmmün sistem görevi	Önemi
Enfeksiyonlara karşı savunma	İmmün sistem bozukluğu olan hastalar yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara karşı oldukça duyarlıdırlar

Yara iyileşmesi	Bir dokuda meydana gelen yaralanmanın iyileşmesine katkıda bulunur
Tümörlere karşı savunma	İmmün sistem bazı kanserin büyümesini engellemektedir. Kanser tedavisinde immünoterapi kullanılabilmektedir
Doku naklini ve yeni oluşan molekülleri tanıma	Başarılı organ naklinin önündeki en önemli engellerdendir
Patolojik enflamasyonu tetikleme	İmmün yanıt, otoimmün hastalıklara neden olabilmektedir

İmmün yanıt oluşturmak için birçok özelleşmiş hücre tipi bir araya gelerek çalışır. İmmün sistemin bu özelleşmiş hücreleri, doğuştan gelen ve edinsel immün sistem olarak iki grupta kategorize edilir. Patojenlere karşı ilk savunma yanıtı doğuştan gelen immün sistem tarafından verilir. Bu hızlı, etkili ve spesifik olmayan yanıt, doğal bağışıklık hücrelerinin hasarlı bölgeye ulaşmasıyla başlar (12).

Doğal bağışıklık sistemi enfeksiyonu etkisiz hale getiremediğinde veya tekrarlayan maruziyetlerde edinsel bağışıklık sistemi devreye girer. Edinsel bağışıklık sistemi antijenik uyarılmadan 4-7 gün sonra devreye girer ve sonrasında edinsel bağışıklık hücreleri tarafından immünolojik bellek oluşur. Oluşan bu immünolojik bellek sayesinde tekrarlayan maruziyetlerde daha hızlı, etkili ve spesifik bir yanıt ortaya çıkar (13).

2.1.1. Doğal Bağışıklık

Doğal bağışıklık doğumdan itibaren herkeste bulunan ve mikroplara karşı ilk ve en hızlı savunma sistemini oluşturan bağışıklık şeklidir. Etkene özgül değildir ve tüm etkenlere karşı aynı yanıt oluşturulur ve oluşan yanıtı karşı bellek gelişmez, tekrarlayan karşılaşmalarda aynı yanıt ortaya çıkar. Doğal bağışıklık aynı zamanda

edinsel bağışıklık cevaplarını da harekete geçirir, inflamasyonu düzenler, proinflamatuar ve anti-inflamatuar süreçler arasındaki dengenin sürdürülmesine aracılık eder. Bu sistemin önemli hücreleri arasında nötrofiller, makrofajlar, monositler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve dendritik hücreler bulunmaktadır (14).

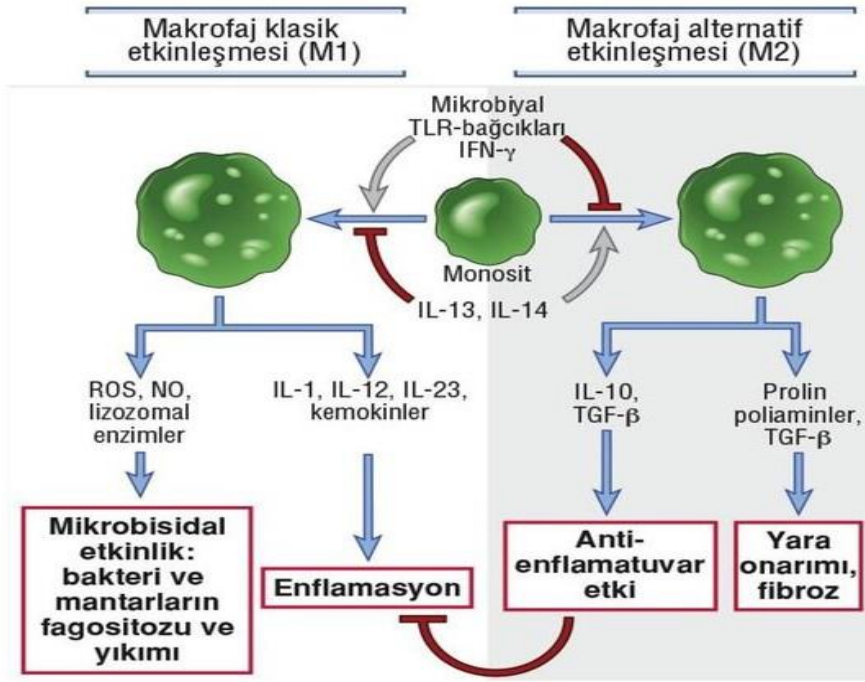
Nötrofiller, patojenlerin temizlenmesinde görevli fagositoz yapabilen önemli bir doğal bağışıklık hücresi türüdür. Bu hücreler, enflamasyonun oluşmasını ve rezolüsyonunu sağlarlar (15). Kanda en yoğun bulunan lökosit tipi olup inflamasyon durumunda hasarlı bölgeye hızla göç edebilirler (16). Fagositik özelliklerinin yanı sıra diğer bağışıklık hücrelerini aktive edebilen sitokin ve kemokin gibi mediyatörler salgılayarak patojenlerin etkisiz hale getirilmesine katkı sağlarlar (17). Ayrıca, IFN- γ ile uyarılan nötrofiller, programmed death-ligand 1 (PD-L1') ekspresyonu yoluyla lenfosit proliferasyonunu baskılar ve otoimmün olayların engellenmesine katkıda bulunurlar (18).

Monositler, fagositoz yapabilen bir diğer doğal bağışıklık sistemi hücresidir. Fagositoz yeteneklerinin yanı sıra edinsel bağışıklık hücreleriyle etkileşime girebilirler (19). Monositler, çoğunlukla kanda dolaşırlar fakat doku hasarı durumunda dokulara sızarak makrofajlara ve dendritik hücrelere dönüşebilirler (20).

Makrofajlar monositlerden farklılaşarak oluşan, fagositoz yoluyla yabancı patojenleri temizleyerek doğal bağışıklıkta görev alan bir hücredir. Makrofajlar, patojeni fagosite ettikten sonra işleyip MHC II reseptörü aracılığıyla bir edinsel bağışıklık hücresi olan yardımcı T hücrelerinin kullanımına sunabilirler. Ayrıca, hasarlı dokudaki bağışıklık yanıtının sonucu olarak oluşan atık maddeleri de uzaklaştırarak yara iyileşmesine katkıda bulunurlar (21,22).

Makrofajlar, klasik yoldan aktive edilmiş makrofajlar (M1) ve alternatif yoldan aktive edilmiş makrofajlar (M2) olmak üzere iki farklı kategoride incelenebilir. M1 makrofajlar yardımcı T hücreleri (Th) tarafından üretilen IFN- γ ve lipopolisakaritlerle aktive edilir. M1 makrofajların MHC II ve CD86'yı eksprese etme özelliği vardır. M2 makrofajları ise IL-4 yoluyla aktive olur ve CD206 gibi bir dizi reseptörü eksprese eder (23). M1 makrofajları genellikle enflamasyon ve enfeksiyonun

ortadan kaldırılması ile ilişkilendirilirken, M2 makrofajları ise yara iyileşmesini destekleyen özellikler sergilerler (24). Ayrıca, makrofajlar karşılaştıkları uyarana bağlı olarak, her iki fenotip arasında geçiş yapabilen bir süreç olan makrofaj değişimi denilen bir işlemle değişebilirler (25)



Şekil 1: Makrofajlar ve bağışıklık sistemi

Dendritik hücreler, monositlerden farklılaşan bir diğer doğal bağışıklık hücresidir. Genellikle yüzeylerinde bulunan CD11c ve MHC II belirteçleri ile tanınırlar (26). Profesyonel antijen sunucu hücre (APC) olarak da bilinen dendritik hücreler, bir patojenin fagositozundan sonra antijen sunumu yaparlar. Bu şekilde, kazanılmış bağışıklık hücrelerine antijen sunarak immün sistemler arasında köprü görevi görürler (27).

Monosit türevi dendritik hücreler ile birlikte geleneksel dendritik hücreler ve plazmasitoid dendritik hücreler de tanımlanmıştır (26). Bu gruplardan plazmasitoid dendritik hücreler, yabancı antijenleri tanıma ve IL-6, TNF- α ve IFN- γ gibi proinflatuar sitokinlerin üretimi konusunda oldukça etkilidirler (28). Ayrıca, uyarıcı antijene bağlı olarak dendritik hücreler sitokin üretim profillerini değiştirebilirler (26).

Doğal bağışıklığın bir diğer önemli hücresi, enfekte olan hücrelerde yapısal bozukluk oluşturmak için hedefine yönelen sitotoksik doğal öldürücü (NK) hücreleridir (29). Bu hücreler ayrıca tümör hücrelerini hedefleyerek öldürmeyi veya bu süreci desteklemeyi amaçlayan özel bir rol üstlenirler (30) NK hücrelerinin tam olarak nasıl çalıştığına dair genel bir mekanizma henüz bilinmemektedir, ancak immün kontrol noktası inhibitörlerinde NK hücrelerinin önemli bir rol oynadığı gözlemlenmektedir (31).

2.1.2. Edinsel Bağışıklık

Edinsel bağışıklık patojenlere karşı doğal bağışıklığa göre daha geç ortaya çıkan ancak etkene özgü olan ve doğal bağışıklığa göre daha güçlü bir bağışık şeklidir. Edinsel bağışıklık yanıtının oluşmasında görevli hücreler B ve T lenfositlerdir. B lenfositler ve onların ürünleri olan antikorlar hücre dışı patojenleri ortadan kaldırmada görevli humoral bağışıklık yanıtının elemanlarıdır. B lenfositleri, antijen bağlanması için üzerlerinde bulunan benzersiz bölgeler (epitop) sayesinde antijene özgü tek tip antikor üretirler. Eşleşen antijen tarafından aktive edilen B lenfositleri, bir efektör hücreye dönüşerek ardından bu antijene karşı antikor salgırlar (32). Ayrıca, B lenfositleri antikor üretimi dışında T lenfositlerine antijen sunumu ve sitokin üretimi gibi fonksiyonlara da sahiptirler (33).

T lenfositlerin görev aldığı ve hücre içi patojenlerin yok edildiği edinsel bağışıklık yanıtı ise hücrel bağışıklık yanıtıdır. T lenfositler, CD4+ (yardımcı, Th) ve CD8+ (sitotoksik, TC) T lenfositleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu farklılaşma etkileşime girdikleri majör histokompatibilite kompleksi (MHC) antijeninin sınıfına göre (I veya II) oluşmuştur (34).

CD4+ T lenfositler, dendritik hücreler (DC'ler), makrofajlar ve B hücreleri gibi antijen sunan hücrelerin (APC) yüzeyinde bulunan MHC II reseptörleri ile etkileşime girerler (35).

CD8+ T lenfositler ise, hücre içi protein parçalarını sunmak amacıyla çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC I reseptörleri ile etkileşime girerek, enfekte olmuş hücreleri tanıyıp ve onların yok edilmesini sağlarlar (36).

Yardımcı T hücreleri kemokin ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile birlikte sitotoksik T lenfositlerin patojenleri hedeflemesine yardımcı olmakta ve B lenfositlerin antikor üretimini indüklemektedir (37).

Tablo 2: Hümorale ve hücresele bağışıklık yanıtın özellikleri

	Hümorale bağışıklık	Hücresele bağışıklık	
Uyaran	Ekstrasellüler mikroorganizmalar	Makrofajlarca fagosite edilen mikroorganizmalar	İntrasellüler mikroorganizmalar
Elemanları	B-lenfositler, antikorlar	Yardımcı T-lenfositler	Sitotoksik T-lenfositler
Efektör mekanizma	Etken eliminasyonu ve enfeksiyon önlenmesi	Fagosit aktivasyonu ve etkenin öldürülmesi	Enfekte hücrelerin öldürülmesi

Yardımcı lenfositler, spesifik uyarıcılarla farklılaşabilirler. Bu farklılaşmanın sonucunda düzenleyici T hücreleri (Treg) oluşturur. Treg hücreleri, bağışıklık yanıtını düzenleyerek veya bağışıklığı baskılayarak işlev görürler. Yani, bu hücreler immün toleransın sürdürülmesinde ve otoimmüniteye karşı korunmada önemli bir rol oynarlar (38). Treg'lerin immün sistemi nasıl baskıladığı yoğun olarak araştırılan bir konudur. Bu hücrelerin doğrudan veya dolaylı olarak, mikro-ortamlarında veya

onları çevreleyen bağışıklık hücrelerinden, enzim veya sitokin üretimini indükleyerek immün sistemi baskıladığı düşünölmektedir (38).

Treg hücrelerinin kanser immünitesinde işlev gördüğü ve kanser mikro-çevresinde bulunduğı gösterilmiştir. Bu nedenle, Treg hücreleri kanser hücrelerine karşı oluşacak immün yanıtın da baskılanmasına neden olabilir (39). Bu durum, kanser araştırmalarında Treg hücrelerine olan ilgiyi artırmıştır.

Naif T hücrelerinin olgun T hücrelerine dönüşmesi güçlü bir immün yanıt durumunda vücudu otoimmün tepkilere karşı korumak ve immün homeostazı sağlamak için oldukça önemlidir. T lenfositlerin antijenik yapıları tanınması için kullandığı ana reseptör, T hücre reseptörüdür (TCR). TCR'ler, MHC molekülleri tarafından sunulan farklı afinitelere sahip geniş antijen ağını tanıma yeteneğine sahiptir. Bu özellikleri, TCR'leri diğer tek bir ligandı tanıyan hücre yüzey reseptörlerinden farklı kılar (40).

T lenfositlerin olgunlaşma merkezi olan timusta, T lenfositler pozitif ve negatif seçilime tabi tutulurlar. Pozitif seçim kortekste gerçekleşir ve T lenfositlerin TCR aracılığıyla MHC moleküllerine bağlanabilirliğini ifade eder. Negatif seçim ise medullada gerçekleşir ve kendi hücrelerini tanıyan otoreaktif T lenfositlerin seçilip elimine edilmesini içerir. Bu şekilde, otoimmünitenin önüne geçmek için ilk adım atılmış olur (41). Timus korteksi ve medullasındaki her iki seçimden de geçen T lenfositler, dalak, lenf düğümü gibi sekonder lenfoid organlara göç ederler.

Timusta, bazı T lenfositler negatif seçimden kaçabilmekte ve elimine olmadan devam edebilmektedirler. Bu otoreaktif T lenfositlerin otoimmüniteye tehdit oluşturduğu düşünölmektedir, ancak immün sistemimizde bu otoreaktif T lenfositlere karşı korumada, immün tolerans olarak bilinen başka mekanizmalar da bulunmaktadır (42). T lenfosit aktivasyonu ve immün toleransın önemli bir mekanizması, ikincil sinyal modeli olarak da bilinen T hücre yüzeylerindeki yardımcı uyarıcı reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir (43). İkincil uyarıcı moleküller, hedef hücrelerdeki antijenik olmayan reseptörlere bağlanıp MHC molekülü ile karşılaştığında T lenfosit yanıtını stimüle etmeyi veya inhibe etmeyi amaçlamaktadır (44). Programlanmış hücre ölümü protein 1 (PD-1) ve sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) molekülleri, otoimmünitenin önlenmesi ve konak hücrelerin tanınmasını sağlamakta olan iki önemli yardımcı uyarıcı moleküldür (45).

T lenfositin konak hücre MHC'sine bağlanması durumunda, CTLA-4 veya PD-1'in kostimülatör reseptörlerine ligandlarına bağlanarak immün yanıt baskılanır ve bu mekanizma sayesinde otoimmünite önlenir. Anlaşılacağı üzere, T lenfosit düzenlenmesinde birden fazla reseptör işlev görmektedir; bazıları immün yanıtı artırırken, bazıları ise baskılar.

2.2.Kanser İmmünoterapisi

İmmünoterapi, bir kişinin kendi bağışıklık sistemine ait belli bölümlerin kanseri de içeren bir grup hastalıkla mücadele etmek üzere kullanıldığı bir tedavi biçimidir. Kanser immünoterapisinde amaç immün sisteme ait hücrelerin kanser hücrelerini hedef alarak onları yok etmelerini sağlamaktır. immünoterapi farklı şekillerde etki gösteren tedavileri içermektedir. Bazı kanser türlerinde tek başına etkili olurken, bazılarında ise diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanıldığında etkinliğinin arttığı bilinmektedir. Kanser immünoterapisindeki temel amaç, tümör hücresi tarafından çeşitli yollarla susturulmuş olan immün sistemi yeniden aktive etmek ve tümör hücrelerini tanı hale getirmektir. Bu konuda üç temel yaklaşım söz konusudur. Bunlardan ilki tümör ilişkili antijenler aracılığıyla immün sistemin T helper, T sitotoksik hücrelerini uyarmayı ve uygun antikor oluşumunun tetiklenmesi hedefleyen terapötik kanser aşıları, ikincisi tümörle ilgili antijenlerin hedef alındığı monoklonal antikor aracılı hücre ölümü, üçüncüsü non-antijen spesifik immün sistem modülasyonu yapan immün kontrol noktası inhibitörleridir.

2.2.1 Kanser Aşıları

Kanser tedavisinde kullanılan aşılar, virüslere karşı geliştirilen aşılarla farklılık gösterir. Bu aşılar, immün sistemin kanser hücrelerine karşı saldırı oluşturmalarını teşvik ederek etki göstermeye çalışırlar. Amacı, hastalığı önlemek yerine mevcut hastalığa karşı bağışıklık sistemi tepkisi oluşturmaktır. Kanser aşıları, kanser

hücrelerinden, hücre parçalarından veya sadece antiijenlerden oluşur. Bu aşılar genellikle immün sistemin etkisini artırmak için adjuvanlar denilen diğer yardımcı tedavilerle birleştirilir.

Sipuleucel-T aşısı, FDA tarafından onaylanmış bir prostat kanseri aşısıdır. Aşının kanseri tamamen tedavi etmediği, ancak sağkalımı olumlu yönde etkilediği bilinmektedir (46 47 48).

Kanseri önlemeye yardımcı aşılar da bulunmaktadır. Bu aşılar, kansere neden olabilecek viral enfeksiyonları önleyerek etki gösterirler. Örneğin, human papilloma virüsü, servikal, anal ve bazı diğer kanser türlerinin etyolojisinde rol oynar. Human papilloma virüse karşı geliştirilen aşılar, bu kanserlerin önlenmesine yardımcı olur (46 49). Benzer şekilde, hepatit B virüs enfeksiyonunun karaciğer kanseri ile ilişkilendirildiği bilinmektedir. Bu virüse karşı geliştirilen aşı, hepatit B'ye bağlı karaciğer kanserinin önlenmesine yardımcı olur (46).

2.2.2.Monoklonal Antikorlar

Kanser immünoterapisi yöntemleri arasında klinik uygulamada en yaygın olarak kullanılan ve onay alanı olan monoklonal antikorlardır. Bağışıklık sistemi, vücudun savunmasını sağlamak için yabancı maddelere karşı antikor üretir. Antikorlar, spesifik proteinlere, yani antiijenlere bağlanarak işlev görürler. Belli bir antiijeni hedefleyen spesifik antikora ise monoklonal antikor adı verilir. Monoklonal antikorlar, kanserin de dahil olduğu bazı hastalıkların tedavisinde kullanılır. Tedavide en sık kullanılan çıplak monoklonal antikorlar, kendiliğinden işlev gören antikorlardır; bunların bağlandığı herhangi bir ilaç veya radyoaktif madde bulunmaz. Çıplak monoklonal antikorlar, kanser hücreleri üzerindeki antiijenlere bağlanır; ancak bazıları kanserli olmayan diğer hücrelerdeki antiijenlere veya serbest yüzen proteinlere bağlanarak etki gösterebilirler (46). Çıplak antikorlar farklı mekanizmalarla işlev görürler. Örneğin, kronik lenfositik lösemili bazı hastaların tedavisinde kullanılan Alemtuzumab, lenfosit hücrelerindeki CD52 antiijenlerine bağlanır. Bu bağlanan antikorlar, Kronik lenfositik lösemi hücrelerini yok etmek için bağışıklık sistemi hücrelerini çağırarak etki ederler (46,50). Bir diğer çıplak monoklonal antikor olan trastuzumab, mide ve meme kanseri hücresi yüzey proteinlerinden olan HER2'ye bağlanarak etki eder (46,51).

Konjuge monoklonal antikorlar, kemoterapötik ilaçlar veya radyoaktif partiküllere eklenerek etki gösterirler. Monoklonal antikorlar, bu kemoterapötik ilaçları veya radyoaktif partikülleri kanser hücrelerine taşımak için bir hedef olarak işlev görürler.

Radyoaktif işaretli monoklonal antikorlar, bu antikora küçük radyoaktif parçacıklar eklenerek etki gösterirler. Örneğin, Ibritumomab tiuxetan radyoaktif işaretli monoklonal antikorlar, lenfositlerde bulunan CD20 antijenine karşı olan bir antikordur. Bu antikorlar, bazı non-Hodgkin lenfoma türlerinin tedavisinde kullanılır (46,52).

Kimyasal olarak işaretlenmiş antikorlar, güçlü kemoterapötik etkiye sahip antikordur. Örneğin, brentixumab lenfositlerin üzerinde bulunan CD30 antijenini hedef alan monoklonal antikora bir örnektir. Bu antikorlar, Hodgkin hastalığı ve anaplastik büyük hücreli lenfoma gibi durumların tedavisinde kullanılır. Bir diğer örnek ise trastuzumab emtansine adlı antikordur. Bu antikor, HER-2 proteinini hedefler ve kanser tedavisinde kullanılır (46,51).

Bispesifik monoklonal antikorlar, iki farklı monoklonal antikordan oluşur ve bu nedenle aynı anda iki farklı antijene bağlanabilirler. Örneğin, blinatumomab bu tür bir monoklonal antikora bir örnektir. Bu monoklonal antikorlar, bazı akut lenfositik lösemi tiplerinde kullanılır. Blinatumomab'ın bir parçası lösemi ve lenfoma hücreleri üzerinde bulunan CD19'a bağlanırken, diğer parçası kök hücre veya T lenfosit üzerinde bulunan CD3'e bağlanır (46,53-55).

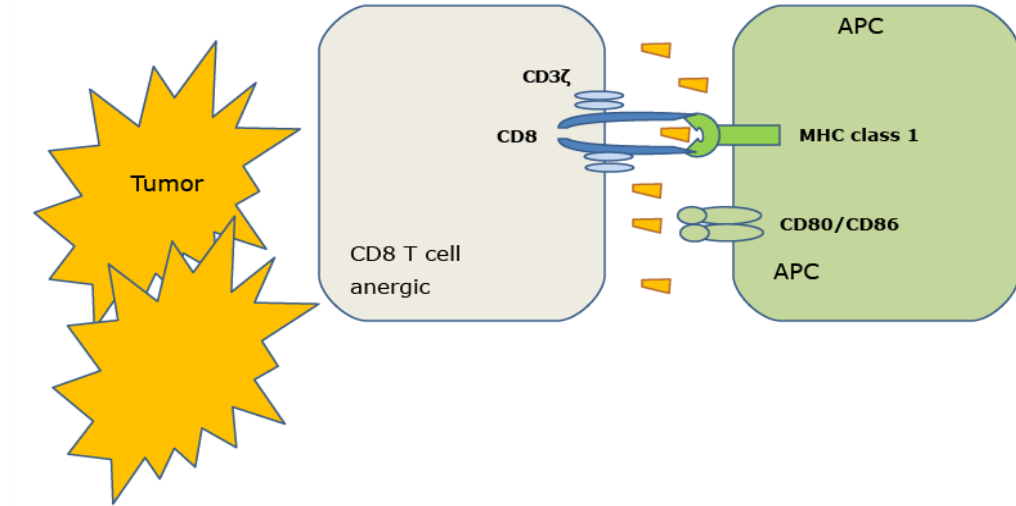
2.2.3.İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Kanser immünoterapisinde kullanılan diğer bir grup ise immün kontrol noktası inhibitörleridir. İmmün kontrol noktaları immün sistemin tümör hücreleri ile karşılaşması durumunda immün sistemin baskılanmasında büyük bir öneme sahiptir. Bu kontrol noktalarının en önemli hedef hücre grubu ise T lenfositleridir. T lenfositler, immün sistemin anahtar oyuncularından biridir ve bağışıklık yanıtlarının

düzenlenmesinde kritik rol oynarlar. Bu nedenle, immün kontrol noktalarının T lenfositler üzerindeki etkileri, kanser tedavisindeki başarı için hayati önem taşır. Bu noktaların anlaşılması, immünoterapötik stratejilerin geliştirilmesinde ve kanser tedavisindeki etkinliğin artırılmasında kilit bir rol oynar.

T lenfositler, temel olarak CD4+ ve CD8+ T lenfositleri olarak iki gruba ayrılırlar. CD8+ T hücrelerinin aktive olabilmesi için, T hücre reseptör kompleksinin (TCR) majör doku-uygunluk kompleksi (MHC) üzerinden sunulan bir peptitle birleşmesi ve bunun ardından ko-stimülatör uyarının oluşması gereklidir. Bu süreç, T hücrelerinin doğru hedefleri tanımasını ve immün yanıtı başlatmasını sağlar.

Organizmaya ait antijenler veya yabancı antijenler, dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler (APC) aracılığıyla MHC üzerinden T hücrelerine sunulur. TCR sunulan antijeni, tanır ve bu şekilde ilk sinyal oluşur. Ancak T hücrelerinin tam olarak aktive olabilmesi için bir ko-stimülatör sinyale ihtiyacı vardır. Naif CD8+ T hücrelerinin en önemli ko-stimülatör uyarı sinyali ise T lenfosit yüzeyinde bulunan CD28'in, APC yüzeyinde bulunan CD80/CD86 ile etkileşimidir. Bu etkileşim sonucu ko-stimülatör sinyal oluşur ve T hücresi, naif formdan aktif forma geçer. Ko-stimülatör uyarının eksikliğinde, T hücresi yanıt veremez ve antijene karşı periferik tolerans durumu olan anerji gelişir (56). Şekil 2 de sitotoksik T hücrelerinin anerjik olma mekanizması gösterilmiştir.



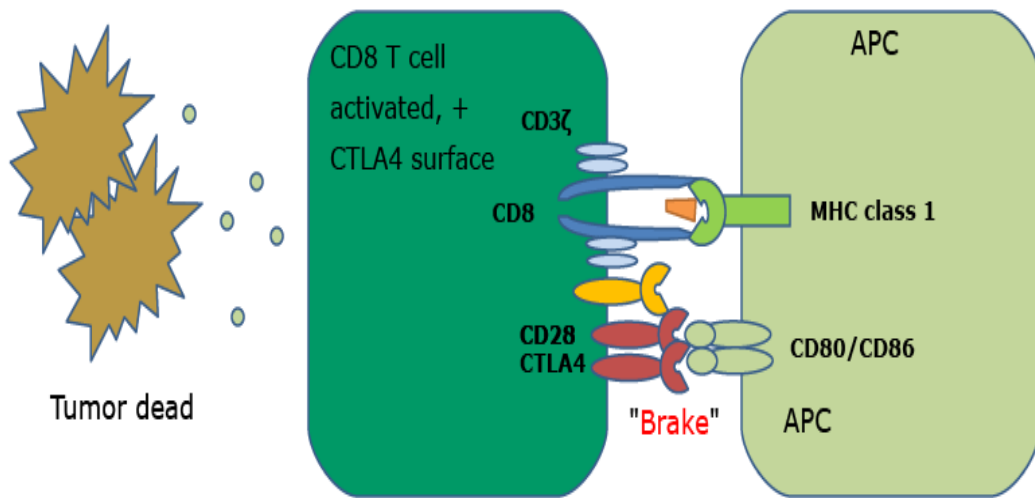
Şekil 2: CD8+ T hücrenin anerjik olma mekanizması

İmmün sistemin denge halinde çalışabilmesi için negatif ko-stimulatör uyarılara da ihtiyaç vardır. İmmün kontrol noktaları kaynaklı inhibitör uyarılar, bir homeostatis mekanizmasıdır. Günümüzde, araştırmalar genellikle CTLA-4 (sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen 4) ve programlanmış ölüm-1 (PD-1) yolağına odaklanmış olsa da TIM-3 ve LAG-3 gibi birçok immün kontrol noktası bulunmaktadır. Bu kontrol noktaları, periferik T lenfositlerin toleransının devamını sağlayarak otoimmüniteyi önlemenin yanı sıra akut-kronik enfeksiyon esnasında aşırıya kaçan inflamasyonu baskılamak gibi görevleri de üstlenirler (57,58).

İmmün kontrol noktalarının immün sistemin regülasyonu ve önemi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, CTLA-4'ün etkisizleştirildiği farelerde mortal seyirli, doku yıkımı ve lenfosit infiltrasyonu ile seyreden multiorgan tutulumlu lenfoproliferatif hastalık, miyokardit ve pankreatit gibi bulgular gözlenmiştir (59). CTLA-4'ün yokluğu, periferik T hücrelerinin aşırı aktivasyonuna ve ölümcül doku hasarına aracılık edebilir. Ayrıca, CTLA-4'ün hücre yüzeyindeki ekspresyonunda görev alan çapa proteini (LRBA) eksikliğinin, efektör T lenfositlerinin organ infiltrasyonu ve otoimmün sitopenilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (60).

CTLA-4 Blokajı

Klinikte kullanılan ilk immün kontrol noktası inhibitörü bir CTLA-4 inhibitörü olan ipilimumabtır. CTLA-4 naif T hücrelerden ekspresse edilir ve CD28 ligandlarına afinitesi CD28'e göre çok daha yüksektir. CTLA-4, CD80 ve CD86'nın CD28 etkileşimini engellemenin yanı sıra APC yüzeyinden CD80 ve CD86'nın aktif olarak uzaklaştırılması yoluyla "sinyal-bağımsız" T hücre inhibisyonunu sağlamaktadır (61). Regülatuar T hücreleri (T-reg), vücudun self tolerasında önemli bir rol oynar. T-reg'lerin genetik programları, transkripsiyon faktörü FOXP3 (Forkhead Box P3) aracılığıyla düzenlenir. FOXP3 geni X kromozomunda bulunur ve homozigot FOXP3 mutasyonu veya fare modellerinde FOXP3'in etkisiz hale getirilmesi durumunda IPEX (immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropeti, X e bağlı geçen) sendromu görülür(62). İmmün sistemin hassas dengesinde baskılayıcı rol oynayan T-reg hücreleri, tümör mikroçevresinde sıklıkla bulunur ve tümöre karşı gelişen bağışıklık yanıtını baskılayarak tümörün bağışıklık sisteminden kaçmasına yardımcı olurlar. T-reg hücrelerinin yüzeyinde, immün kontrol noktaları olarak bilinen CTLA-4 gibi proteinler bulunur. CTLA-4 inhibitörleri, T-reg hücrelerinin işlevini engelleyerek, tümör mikroçevresindeki immünsupresif etkiyi ortadan kaldırır. Bu nedenle, CTLA-4 blokajının anti-tümör etkisi, hem efektör CD4/CD8+ T hücre aktivitesinin artırılmasıyla hem de T-reg hücrelerine bağlı immünsupresyonun engellenmesiyle ortaya çıkar (63). CTLA-4 ve LRBA eksikliği varlığında T-reg homeostazı korunamaz ve immün yetmezlik gelişir ve tedavisinde abatasept ve belatasept kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir (60).



Şekil 3: CTLA-4'ün, CD8+ T hücrenin ko-stimülasyonunu engellemesi

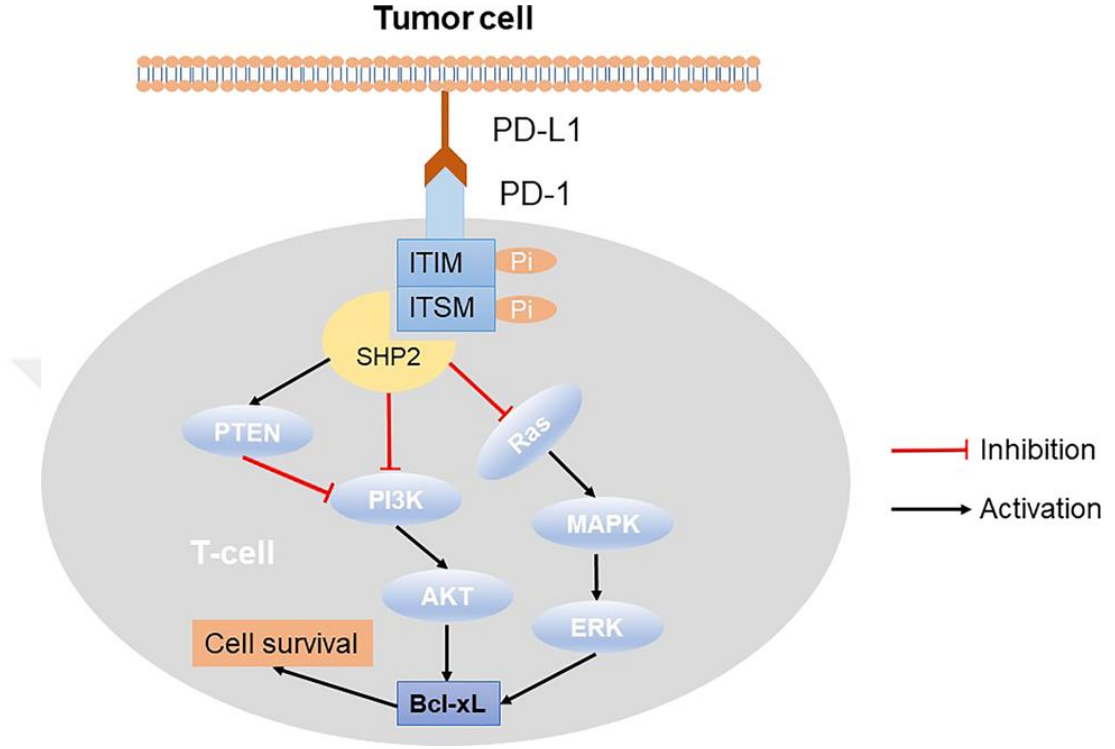
PD-1/PD-L1 Yolak Blokajı

PD-1, T hücre aktivasyonundan sonraki 24 saat içerisinde T hücrelerinden eksprese edilmeye başlanır. T hücresinin aktive olup sitokin salınımı yapabilmesi için öncelikle antijen sunan hücre (APC) ile stabil bağlantılar oluşturması gerekir. T hücre ve APC arasında bu bağlantılar oluşmazsa T hücreler anejrik hale gelir. Yapılan çalışmalarda PD1/PD-L1 blokajının T hücre ile dendritik hücre arasında stabil bağlantının oluşmasını sağladığı ve anejri gelişmesini önlediği gösterilmiştir (64).

PD-1, T lenfositlerin yanında NK hücreleri ve B lenfositlerinde de eksprese edilir ve bu hücrelerin litik aktivitelerini kısıtladığına dair veriler mevcuttur. PD-1 blokajı, doku ve tümör mikro-çevresindeki efektör T lenfositlerinde ve NK hücrelerinde aktivite artışına ve B lenfositlerinden antikor salınımında artışa neden olur (56).

PD-1 molekülü CD-28 ailesinin bir üyesi olarak kabul edilir ve 288 aa'dan oluşmuştur. PD-1, immünoglobulin değişken bölgesi benzeri parça (IgV domain), 20 aa'lık sap, transmembran parçası ve sitoplazmik kuyruktan oluşur. Sitoplazmik kuyruğun immünoresptör tirozin bazlı inhibisyon motifi (ITIM) ve immünoresptör tirozin bazlı değiştirme motifi (ITSM) olmak üzere iki parçası vardır. ITIM ve ITSM üzerindeki fosforile tirozinler, bir fosfataz olan SHP'yi bağlar. SHP'ler de T hücre aktivasyonu sırasındaki ara molekülleri defosforile ederek T hücre reseptör sinyallerini baskılar. ITIM, sadece SHP2'yi bağlarken, ITSM hem SHP-1 hem SHP-2'yi bağlar. ITSM mutasyonu olduğu zaman yolak fonksiyonunu kaybetmektedir (63). PD-1 yolağının asıl hedefi hücrenin sağkalımı, büyüme ve çoğalmasında görev alan PI3K-Akt-mTOR yolağıdır. Normalde Protein tirozin fosfotaz ve tensin homoloğu (PTEN) fosforile olarak inaktifleşirken defosforile olduğunda aktifleşerek PI3KAkt-mTOR yolağını inhibe eder. PD-1 bu yolakta aynı zamanda PTEN'in stabilizasyonunu bozar ve fosfataz aktivitesini artırır. PD-1'in hedef aldığı ikinci önemli yolak Ras-MEK-ERK yolağıdır. Hücre çoğalması, hücre döngüsü

ilerlemesi, hücre bölünmesi ve farklılaşmayı etkileyen ve IL-2 salınımını sağlayan bu yolağı inhibe eder. Bu yolaklardaki inhibisyon etkisinin aksine BATF ve p38'in oluşumunu aktive ederek apoptozis, otofajiyi indükler ve diferansiasyonu engeller (62).



Şekil 4: PD-1/PD-L1 sinyal yolu

PD-1, metabolik yeniden programlama, T hücre farklılaşması ve fonksiyonu üzerinde büyük etkiye sahiptir. Aktive T hücreleri aerobik glikoliz yoluyla metabolizmasını idame ettirir. Glutaminin geri alımı ve metabolizması, efektör ve bellek T hücreleri için çok önemlidir. PD-1, oksijen tüketimini baskılar ve aktive olmuş T hücrelerinin glikoliz ve glutaminolizis yapma kabiliyetini bozarak beta oksidasyon ile yağ asitlerinin kullanımını teşvik eder. Ayrıca çoklu doymamış yağ asitlerinin hücre içinde birikmesine neden olarak T hücre fonksiyonlarını bozar. Sonuçta T hücre farklılaşmasını engellemiş olur.

PD-1'in, PD-L1 ve PD-L2 olmak üzere iki ligandı bulunmaktadır. PD-1'in T hücre fonksiyonlarını inhibe etmesi için PD-L1 veya PD-L2 ligandlarıyla etkileşime girmesi gerekmektedir. Özellikle tümör hücrelerinde sıklıkla bulunan PD-L1 ligandı,

tümörün mikro-çevresinde ekspresse edilir ve bu da tümöre karşı gelişen baskılar.

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, tümör hücresi yüzeyinde artan PD-L1 ekspresyonunun, tümör mikro-çevresinde bağışıklık yanıtını baskılayarak tümör hücrelerinin immün sistemden kaçmasına ve çoğalmasına neden olduğu gösterilmiştir (66). Farklı tümörlerin hücre yüzeylerindeki PD-1 ligand dağılımı heterojenite göstermektedir. Klinik uygulamada PD-1 yolak blokajının etki gösterebilmesi için öncelikle ortamda PD-1 ve PD-L1'in var olması gereklidir. Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun düzenlendiği doğal ve adaptif immün direnç olmak üzere iki önemli mekanizma vardır. Doğal immün direnç tümör hücresinin T hücre ile karşılaştıktan sonra aktive olan onkogenik yolakları ile tümör hücre yüzeyinde PD-L1'in ekspresyonunu arttırmasıdır. Adaptif immün direnç ise tümör hücresi T hücresi ile karşılaştıktan sonra aktive olmuş T lenfositlerden salınan IFN-gama gibi sitokinlerin tümör hücresinde STAT3 gibi sinyal yollarını aktive etmesi sonucu tümör hücre yüzeyinde PD-L1'in ekspresyonunu arttırmasıdır (56). Aşı veya diğer ajanlarla daha önce olmayan bir anti-tümör immün yanıt elde edilirse PD-1 blokajının etkinliğinde artış sağlanabilir.

2.3.İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Klinik Kullanımları

İmmün kontrol noktaları, T hücrelerinin tümör hücrelerine karşı verdiği yanıtı baskılayarak ve tümör hücreleri için bir tür immün kaçış mekanizması görevi görerek çalışırlar. Bu immün baskıyı ortadan kaldırmak için PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 gibi ana hedeflere yönelik antikörler, günümüzde klinik uygulamalarda kullanılan tedavi seçenekleri haline gelmiştir. Bu antikörler, immün sistemini güçlendirerek tümör hücrelerine karşı yanıtı artırır. Bu nedenle, ileri evre kanser hastalarında bu immün düzenleyici monoklonal antikörlerin klinik kullanımı, prognozu önemli ölçüde iyileştirmiştir (67-69). CTLA-4 blokajı yapan ipilimumab malign melanomda kullanılırken PD-1 blokajı yapan cemiplimab kutanöz yassı hücreli karsinomada,

pembrolizumab ve nivolumab küçük hücre dışı akciğer kanseri, malign melanom, renal hücreli kanser, Hodgkin lenfoma, baş boyun yassı hücreli kanser, kolorektal kanser ve üreteryal karsinom gibi birçok malignitede kullanılmaktadır. Atezolizumab, durvalumab ve avelumab ise PD-L1 üzerinden etki göstererek üreteryal karsinomda kullanımları onaylanmıştır (70-72). İmmün denetim noktası inhibitörleri ve etki mekanizmaları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: immün kontrol noktası inhibitörlerinin etki mekanizması

İlaç Mekanizması	İlaç İsmi
Anti-PD-1	Nivolumab Pembrolizumab Cemiplimab Dostarimab Retifanilimab Toripalimab Tisleziyumab
Anti-PD-L1	Atezolizumab Avelumab Durvalumab
Anti-CTLA-4	İpilimumab Tremelimumab
Anti-LAG-3/ Anti-PD-1	Relatlimab /Nivolumab

2.4.İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Yan Etkileri

İmmün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı immün ilişkili yan etkiler genellikle daha iyi kanser sağ kalımı ile ilişkilendirilir. Ancak, immün sistemin aşırı aktivasyonu ile ilişkili olarak, ilacın dozunun azaltılması veya kesilmesi ile çoğu zaman geri dönüşümlü olan, hemen hemen tüm sistemleri etkileyebilen yan etkiler rapor edilmiştir. En sık deri, gastrointestinal sistem ve endokrin (hormonal sistem) yan etkiler olarak karşımıza çıkar. Nörolojik yan etkileri nadir olmakla beraber, tüm yan etkilerin %3’ünü oluşturur ve santral sinir sisteminden çok periferik sinir sistemini etkilemektedir (73). Nörolojik yan etkileri en sık periferik nöropati, miyopati ve myastenia gravis olarak karşımıza çıkmaktadır (74). Nadir görülen ancak hayati tehlike oluşturabilen ciddi yan etkilerden biri, kardiyak

yan etkilerdir. Bu kardiyak yan etkiler genellikle miyokardit, perikardit, kardiyak tamponad, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, ventriküler aritmi, Takotsubo sendromu (stresle ilişkili kardiyomiyopati) ve kardiyak arrest gibi farklı klinik durumlarla kendini gösterebilir (75). Romatolojik hastalıklar açısından, enflamatuvar artrit, hastaların yaklaşık %5'inde görülür (76). Bu durum, genellikle romatoid artrit veya spondiloartropati gibi çeşitli fenotipler altında kendini gösterebilir. Alta yatan otoimmün hastalığın alevlenmesini önlemek için immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedaviye başlamadan önce, hastalara mevcut romatizmal hastalıkları için optimal tedavinin verilmesi önerilir.

Yan etkilerin oluşum mekanizmasına bakıldığında, tümör antijenine karşı artmış T hücre aktivitesinin tümoral doku gibi sağlıklı dokuyu da etkilemesi, önceden var olan otoantikorların miktarında artış (antitiroid antikorlar gibi), enflamatuvar sitokinlerin düzeyinde artış, normal dokuda da bulunan CTLA4'e anti-CTLA-4 antikorlarının bağlanması sonucu oluşan enflamasyon (hipofizit gibi) sorumlu tutulmaktadır (78). Gelişen bu yan etkilerle mücadelede, genellikle ilaç dozunun azaltılması, ilaca ara verilmesi ve steroid tedavisi gibi genel yaklaşımlar uygulanmaktadır. Ancak ciddi vakalarda, infliksimab (anti-tümör nekroz faktör), mikofenolat mofetil, anti-timosit globulin, metotreksat, kalsinörin inhibitörleri, intravenöz immünoglobulin ve plazmaferez gibi tedavi seçenekleri de kullanılabilir (79). Bunların yanı sıra yeni yolların araştırılması sırasında, aktive edilmiş immün sistemin yeniden baskılanması hedef alınarak, romatoid artrit tedavisinde onaylı abataceptin (CTLA-4'ün hücre dışı bölgesine kaynaşmış olan immünoglobulin IgG1'in Fc bölgesinden oluşan bir füzyon proteini) küçük hücre dışı akciğer kanseri nedeniyle nivolumab kullanımı sonrası gelişen hayati tehdit edecek düzeyde şiddetli miyokardit olgusunda kullanımı ile klinik düzelme sağlandığı gösterilmiştir (80).

2.4.1.İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerine Bağlı Tiroid Disfonksiyonu

İmmünite ilişkili tiroid fonksiyon bozukluğu, sıklıkla ilacın uygulanmasına başladıktan haftalar veya aylar sonra ortaya çıkan yaygın bir endokrin immün bozukluktur. Erken aşamalarda, immün kontrol noktası inhibitörleri ile ilişkili klinik semptomların çoğu nispeten sinsiz ve spesifik değildir; ancak tanınmaz veya ele

alınmazsa, immün kontrol noktası kullanan hastaların tedavisini engelleyebilir ve hatta ciddi vakalarda yaşamı tehdit edebilir (6,7).

Hipotiroidi

İmmün kontrol noktası inhibitörü kullanan hastalarda en çok etkilenen endokrin organ tiroid bezidir. Birkaç büyük retrospektif çalışmada, immün kontrol noktası inhibitörü kullanan hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu gelişme oranının yaklaşık %30 olduğunu belirtilmiştir (81,82). Tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi, en yüksek oranda PD-1 inhibitörü ile CTLA-4 inhibitörünün birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisinde ortaya çıkarken, en düşük oranda ise ipilimumab monoterapisi sırasında görülmektedir (83). Bazı hastalarda, başlangıçta geçici hipertiroidi (sessiz tiroidit) evresinden sonra izleyen süreçte hipotiroidi gelişebilir. Hastalarda, tiroid peroksidaz antikor pozitifliği görülebilir ve yeni çalışmalarda bu antikor pozitifliğinin %18 ila %45 arasında değişen oranlarda olduğu belirtilmiştir (82,84).

Tedavi öncesi tiroid hastalığı olmayan ve tedavi öncesi tiroid fonksiyon testleri normal olan hastada, immün kontrol noktası inhibitörü kullandıktan sonra; bakılan serum sT4 düzeyi düşük, serum TSH düzeyi yüksek saptanması halinde immün kontrol noktasına bağlı hipotiroidi düşünülür. Hipotiroidi klinik olarak spesifik olmayan semptomlarla ortaya çıkabildiği için immün kontrol noktası inhibitörü başlandıktan sonra belirli aralıklarla tiroid fonksiyon testlerine bakmak önerilmektedir.

Hipotiroidide en sık rastlanan belirtiler arasında cilt kuruluğu, kolay üşüme, yorgunluk, sekte değişiklik ve kabızlık yer alır. Diğer bulgular arasında ise bradikardi, konuşmada yavaşlama, gözaltlarında ve yüzde şişme, kilo alma, terlemede azalma, saç dökülmesi, solukluk, unutkanlık, konsantrasyon eksikliği, depresyon, sinirlilik, dilde büyüme, iştahsızlık, çarpıntı, işitme kaybı, adet düzensizlikleri, kas ağrıları ve kramplar yer alır. Ciddi hipotiroidi durumlarında, perikardiyal ve plevral effüzyonlar da görülebilir. Daha nadir olarak, ciddi hipotiroidili hastalarda karpal tünel sendromu, uyku apnesi, galaktore, galaktore olmadan hiperprolaktinemi veya hiponatremi gibi durumlar da görülebilir. Hipotiroidi gelişen hastalarda görülen belirti ve bulgular tabloda özetlenmiştir. Hipotiroidi gelişen hastalarda ağır hipotiroidi kliniği olmadığı sürece immün kontrol noktası inhibitörünün kesilmesine gerek yoktur.

Uygun dozda levotiroksin tedavisi uygulanması ve 6-8 haftada bir TSH, sT4 düzeyi takibi yapılmalıdır (85).

Tablo 4: Hipotiroidizmde Belirti ve Bulgular

Mekanizma	Belirtiler	Bulgular
Metabolik olaylarda yavaşlama	Halsizlik, yorgunluk, kolay üşüme, efor dispnesi, kilo alma, algılama zorluğu, unutkanlık, kabızlık, büyüme gecikmesi, el ve ayak içlerinin portakal rengi görünüm alması	Hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, tendon reflekslerinin gevşeme süresinde uzama, bradikardi, karotenemi
İntertisyel dokuda madde birikimi	Cilt kuruluğu Ses kısıklığı Ödem	Kalın kaba deri, yüzde şişme, kaşlarda dökülme, göz çevresinde ödem, dilde büyüme
DİĞERLERİ	İşitmede azalma, kas ağrıları, kramplar, uyuşmalar, depresyon, menoraji, eklem ağrısı, puberte gecikmesi	Diastolik hipertansiyon Plevral ve perikardiyal efüzyon, assit, galaktore

Hipotiroidi gelişen hastalarda ağır hipotiroidi kliniği olmadığı sürece immün kontrol noktası inhibitörünün kesilmesine gerek yoktur. Uygun dozda levotiroksin tedavisi uygulanmalı ve 6-8 haftada bir TSH, sT4 düzeyi takibi yapılmalıdır (85).

İmmün kontrol noktası inhibitörleri kullanan hastalarda gelişen hipotiroidin evrelemesi ve yönetimi tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5: Hipotiroidizmde Evreleme ve Yönetim

Evreleme	Yönetim
Evre1: TSH değeri 4.5-10 mu/L arasında ve hasta asemptomatik	Her 4-6 haftada bir tsh ve st4 takibi yapılmalıdır ve immün kontrol noktası inhibitörüne devam edilmelidir
Evre2: TSH değeri 10 mu/L üzerindedir, orta şiddetli semptomlar vardır hasta günlük	Semptomlar düzelinceye kadar ilaca ara verilebilir ya da devam edilebilir

yaşam aktivitelerini gerçekleştirebilir	Herhangi bir derecede tsh yüksekliği olup hipotiroidi kliniği olan hastalarda veya tsh>10 olması halinde tiroid hormon replasman tedavisi başlanmalıdır Hormon tedavisi başladıktan sonra hedef tsh değerine ulaşıncaya kadar her 6-8 hastada bit tsh kontrolü yapın Tsh değeri hedef aralığa getirildikten sonra her 6 ila 12 ayda bir ya da semptomlara göre tsh kontrolü yapılmalıdır Santral hipotiroidi düşüncesi, olağandışı belirtiler olması veya hormon tedavisinin titre edilememesi durumunda endokrin konsültasyonu düşünülmelidir
Evre3-4: şiddetli semptomların olması, yaşamı tehdit eden sonuçlar, günlük yaşam aktivitelerinin gerçekleştirilememesi	Hızlı hormon replasman tedavisi başlamak için endokrin konsültasyonu istenmelidir. Uygun tedaviyle semptomlar düzelinceye kadar immün kontrol noktası inhibitörleri kesilmelidir. Primer hipotiroidi mi yoksa sekonder hipotiroidi mi olduğu konusunda belirsizlik varsa, tiroid hormonu başlamadan önce hidrokortizon verilmelidir Miksödem gelişmesi durumunda (bradikardi, hipotermi, mental durum değişikliği) hastaneye yatırılarak levotiroksin steroid ve destekleyici tedavisi düzenlenmelidir.

Risk faktörleri olmayan hastalarda (70 yaş üstü, kaşeksi, kalp hastalığı, çoklu komorbidite) levotiroksin dozu yaklaşık 1,6 mcg/kg/gün dozunda başlanabilir. Risk faktörleri olanlarda ise günlük 25-50 mcg dozunda başlanmalıdır ve takiplere göre doz arttırılmalıdır. Tiroiditin iyileşme döneminde tsh yüksekliği görülebilir, st4'ün normal aralıkta olduğu tsh değerinin yüksek olduğu asemptomatik hastalarda levotiroksin tedavisi öncesi 3-4 hafta tsh değerinin normal değere dönüp dönmeyeceği takip edilebilir. Semptom gelişmesi halinde evre 2 şeklinde takip tedavi edilebilir.

Levotiroksin tedavisi sırasında TSH düşüklüğü, levotiroksin dozunun yüksekliğine veya tiroid fonksiyonlarının düzelmesine bağlı olabilir. Bu durumda yakın takip ile levotiroksin dozu azaltılabilir veya kesilebilir.

Sessiz Tiroidit (Geçici Hipertiroidi)

Kronik otoimmün tiroidin bir varyantı olarak düşünülmektedir. Patogenezinde T-hücrelerin rol aldığı, otoimmün destrüktif tiroid hasarı bulunmaktadır. İlk aşamada, tiroid foliküllerindeki hasara bağlı olarak depo halinde bulunan hormonlar serbest kalır ve tirotoksik bir dönem başlar. Ardından, depo tiroid hormonlarının tükenmesi ve hasarlı hücrelerde yeterli düzeyde tiroid hormonu sentezlenememesi sonucunda kısa bir süreliğine ötiroid dönem gelişir. Daha sonra hipotiroidi fazı ortaya çıkar. Sıklıkla da tiroid folliküler yapının düzelmesi ve tiroisitlerin yeniden hormon salgılaması ile ötiroidi gerçekleşir. Başlangıçtaki tirotoksikoz durumunda hafif çarpıntı, terleme, sıcak intoleransı gibi hipertiroidi belirtileri gözlemlenebilir. Bu hastalarda TSH baskılıdır, sT4 ve sT3 hafif yüksek, TRAb negatif çıkar. Hastalık kendi kendini sınırladığı için tedavide anti-tiroid ilaçlar verilmemelidir. İmmun kontrol noktası inhibitörlerine bağlı geçici hipertiroidi- tiroidit gelişme oranı yaklaşık %2.9 olarak belirtilmiştir.

Graves Hastalığı ve Tirotoksikoz

Hipertiroidi de tiroid bezinden fazla miktarda hormon sentezi söz konusu ilken tirotoksikoz da ise kaynağı nereden olursa olsun kanda fazla miktarda tiroid hormonu bulunması söz konusudur. Tirotoksikoz subklinik veya aşıkabilir. Aşıkabilir hipertiroidi de TSH baskılı sT4 ve sT3 yüksek, subklinik hipertiroidi de TSH baskılı serbest tiroid hormonları ise normal aralıktadır. Klinikte kalp hızında artış, aritmiler (supraventriküler taşikardi, atrial fibrilasyon), sıcak intoleransı, terleme, kilo kaybı, sinirlilik, emosyonel labilite, hiperkinezi, ince tremor, güçsüzlük, halsizlik, göz kağı retraksiyonu bağırsak hareketlerinde hızlanma, adet düzensizliği, osteoporoz, hiperkalsemi, kalp yetmezliği, nefes darlığı, diyabetiklerde glisemik kontrolde bozulma görülebilir. Tablo 6'da tirotoksikoz bulguları gösterilmiştir.

Tablo 6: Tirotoksikozun Klinik Bulguları

Tirotoksikozda klinik bulgular	
Kalp hızında artış (Taşikardi) Aritmiler (supraventriküler taşikardi, atrial fibrilasyon) Sıcak intoleransı Terleme Kilo kaybı Sinirlilik, emosyonel labilite, hiperkinezi İnce tremor Güçsüzlük, halsizlik Göz kapağı retraksiyonu Bağırsak hareketlerinde hızlanma Adet düzensizliği	Osteoporoz Hiperkalsemi Kalp yetmezliği Nefes darlığı Diyabetiklerde glisemik kontrolde bozulma

Tirotoksikoz bulgularının yanında göz bulguları (Üst göz kapağı retraksiyonu, propitosis, ekstraoküler kas disfonksiyonu (inferior rektus), periorbital ödem, keratit, kemosis, optik sinir tutulumu ve körlük) ve deri bulguları (tiroid akropatisi) da görülmesi durumunda graves hastalığından şüphelenilmeli ve TSH reseptör antikoru bakılmalıdır. Graves hastalığı TSH reseptörlerine karşı gelişen otoantikörlerin neden olduğu otoimmün bir hastalıktır. Laboratuvar testlerinde TSH baskılı, sT4 ve sT3 yüksek olarak tespit edilir. Laboratuvar ve klinik bulguların varlığında, ultrasonografik bulgular destekliyorsa (tiroid inferno paterni ve heterojen parankim), ve özellikle göz belirtileri de mevcutsa, sintigrafiye bakılmadan da Graves hastalığı teşhisi konulabilir. TRAb, tanının kesin olmadığı durumlarda, sessiz tiroidit - Graves hastalığı ayırıcı tanısında yararlıdır. Litaretürde immün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı az sayıda graves hastalığı belirtilmiştir. Anti-CTLA-4 ile indüklenen Graves hastalığının pozitif TRAb ile ilişkili olduğu belirtilirken, PD-1 inhibitörlerine bağlı Graves gelişen hiçbir vakada TRAb pozitifliği saptanmamıştır (86)

İmmün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı gelişen hipertiroidi genellikle kendi kendini sınırlar ve destekleyici bakımla haftalar içinde düzelir. Çoğunlukla primer hipotiroidizme ya da normale döner. Graves hastalığı ise genellikle kalıcıdır ve antitiroid tedavi, radyoaktif iyot veya ameliyatla tedavi edilir. Tirotoksikozun klinik evrelemesi ve yönetimi tablo'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Hipertiroidizmde Evreleme ve Yönetimi

Evreleme	Yönetim
EVRE 1: Asemptomatik ve ya hafif semptomlar	İmmün kontrol noktası inhibitörlerine devam edilebilir. Semptomatik rahatlama için beta bloker(örn. Atenolol veya propranolol). Geçici subakut tiroidite bağlı gelişen hipertiroidizmden şüpheleniliyorsa 2-3 hafta ara ile tiroid fonksiyonlarının takibi 6 haftadan uzun süren tirotoksikozda ek inceleme için endokrin konsültasyonu
EVRE 2: Orta şiddette semptomlar, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirebiliyor	Semptomlar gerileyinceye kadar immün kontrol noktası inhibitörüne ara verin. Semptomatik rahatlama için beta bloker(örn. Atenolol veya propranolol) Hidrasyon ve destekleyici bakım 6 haftadan uzun süren tirotoksikozda ek inceleme için veya antitöril ilaç başlama ihtiyacı olduğunda endokrin konsültasyonu
EVRE 3-4: Şiddetli semptomlar, tıbbi açıdan önemli ve yaşamı tehdit eden sonuçlar, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirememeye	Semptomlar gerileyinceye kadar immün kontrol noktası inhibitörüne ara verin. Tüm hastalar için endokrin konsültasyonu isteyin. Semptomatik rahatlama için beta bloker(örn. Atenolol veya propranolol) Hidrasyon ve destekleyici bakım Ağır vakalarda hastaneye yatırılıp steroid, anti tiroid ilaçlar ve olası cerrahi dahil ek tıbbi tedaviler düşünülmelidir.

3.MATERYAL VE METOT

Çalışmaya Ocak 2018- Aralık 2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde patolojik kanser tanısı olan ve daha önceden tiroid hastalığı olmayan ve tedavi öncesi tiroid fonksiyon testleri normal olan immün-checkpoint inhibitörün tedavisini en az bir kür alan hastalar alındı. Çalışmaya alınan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih:13.12.2023 karar numarası: KAEK 915) Hastaların yaş, boy, kilo gibi özelliklerinin yanında tedavi öncesi diyabet, hipertansiyon varlığı, immünoterapi öncesi kemoterapi, radyoterapi alıp almadığı ve immünoterapi öncesi primer kanser odağı açısından opere olup olmadığı

retrospektif olarak incelendi. İmmünoterapi alan hastalarda tedaviden sonraki 3. Ay 6. Ay 9. Ay ve 12. Aydaki tsh ve st4 değerleri ile tiroid disfonksiyonu gelişip gelişmediği ve bu tiroid fonksiyon bozukluğunun sağ kalıma etkisi olup olmadığı değerlendirildi.

Araştırma Verilerinin İstatiksel Değerlendirilmesi

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.27.0 programı kullanılmıştır. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler kategorik veriler için yüzde dağılımlar şeklinde, sürekli veriler için aritmetik ortalama ve standart sapma ile değerlendirilmiştir. Kategorik verilerin yüzde dağılımlarını karşılaştırırken Pearson Ki Kare ve Fisher Exact testi kullanılmıştır. Gruplar arası ortalama karşılaştırırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Kategori sayısı iki olan grupların ortalamaları karşılaştırılırken normal dağılıma uyanlarda Independent Sample T test kullanılmıştır. Verilerin analizinde $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Tablo 8: Tiroid Disfonksiyonu Durumuna Göre Çeşitli Değişkenlerine Ait Tanımlayıcı Özellikler ve Aralarındaki İlişki

Değişkenler		Tiroid Disfonksiyonu Olmayanlar(N=128)	Tiroid Disfonksiyonu Olanlar(N=71)	P
		N(%)	N(%)	
Cinsiyet	Erkek	99(77,34)	53(74,65)	0,799
	Kadın	29(22,66)	18(25,35)	
Diyabet	Yok	83(64,84)	44(61,97)	0,686
	Var	45(35,16)	27(38,03)	
Hipertansiyon	Yok	93(72,66)	48(67,61)	0,556

	Var	35(27,34)	23(32,39)	
Kemoterapi Geçmişi	Yok	14(10,94)	6(8,45)	0,754
	Var	114(89,06)	65(91,55)	
Hedefe Yönelik Tedavi	Yok	120(93,75)	66(92,96)	1,000
	Var	8(6,25)	5(7,04)	
Radyoterapi	Yok	48(37,50)	27(38,03)	0,941
	Var	80(62,50)	44(61,97)	
Ameliyat	Yok	87(67,97)	51(71,83)	0,685
	Var	41(32,03)	20(28,17)	
Yaş (ort±ss)		63,34±9,38	62,55±10,06	0,578
Vki (ort±ss)		25,62±4,65	25,52±4,06	0,879

Tiroid disfonksiyonu olmayanlarda çeşitli değişkenlere ait tanımlayıcı özellikler değerlendirilmiştir. Tiroid disfonksiyonu olmayanların yaş ortalaması 63,34±9,38 ve Vki ortalaması 25,62±4,65 olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımına bakıldığında % 77, 34'ü erkek % 22,66'sı kadın olduğu görülmüştür. Tiroid disfonksiyonu olmayanların %35,16'sında diyabet, %27,34'ünde hipertansiyon olduğu görülmüştür. Ayrıca %89,16'sında kemoterapi geçmişi, %6,25'inde hedefe yönelik tedavi, %62,50'sinde radyoterapi ve %32,03'ünde ameliyat öyküsü olduğu saptanmıştır (Tablo 8).

Tiroid disfonksiyonu olanlarda çeşitli değişkenlere ait tanımlayıcı özellikler değerlendirilmiştir. Tiroid disfonksiyonu olanların yaş ortalaması 62,55±10,06 ve Vki ortalaması 25,52±4,06 olarak saptanmıştır. Cinsiyet dağılımına bakıldığında % 74,65'i erkek % 25,35'i kadın olduğu görülmüştür. Tiroid disfonksiyonu olanların %38,03'ünde diyabet, %32,39'unda hipertansiyon olduğu görülmüştür. Ayrıca %91,55'inde kemoterapi geçmişi, %7,04'ünde hedefe yönelik tedavi, %61,97'sinde radyoterapi ve %28,17'sinde ameliyat öyküsü olduğu saptanmıştır (Tablo 8).

Tiroid disfonksiyonuna göre çeşitli kategorik değişkenlerin dağılımları arasındaki ilişki incelenmiştir. Tiroid disfonksiyonuna göre; cinsiyet (p=0,799), diyabet (p=0,686), hipertansiyon (p=0,556), kemoterapi geçmişi (p=0,754), hedefe yönelik tedavi (p=1,000), radyoterapi (p=0,941) ve ameliyat öyküsü (p=0,685) dağılımı arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır. Tiroid disfonksiyonuna göre yaş ortalamaları(p=0,578) ve vki ortalamalarında(p=0,879) istatistiksel fark bulunmamıştır (Tablo 8).

Tablo 9: Tiroid Disfonksiyonuna Göre Tanıların Dağılımı

Değişkenler		Tiroid Disfonksiyonu Olmayanlar	Tiroid Disfonksiyonu Olanlar
		N(%)	N(%)
Tanı	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karseri	81(63,28)	41(57,75)
	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	10(7,81)	7(9,86)
	Renal Hücreli Karsinom	11(8,59)	8(11,27)
	Malign Melanom	10(7,81)	7(9,86)
	Mesane Tm	3(2,34)	2(2,82)
	Mezotelyoma	4(3,13)	2(2,82)
	HCC	2(1,56)	-
	Serviks CA	2(1,56)	-
	Kolon CA	1(0,78)	2(2,82)
	Nazofarinks CA	4(3,13)	2(2,82)

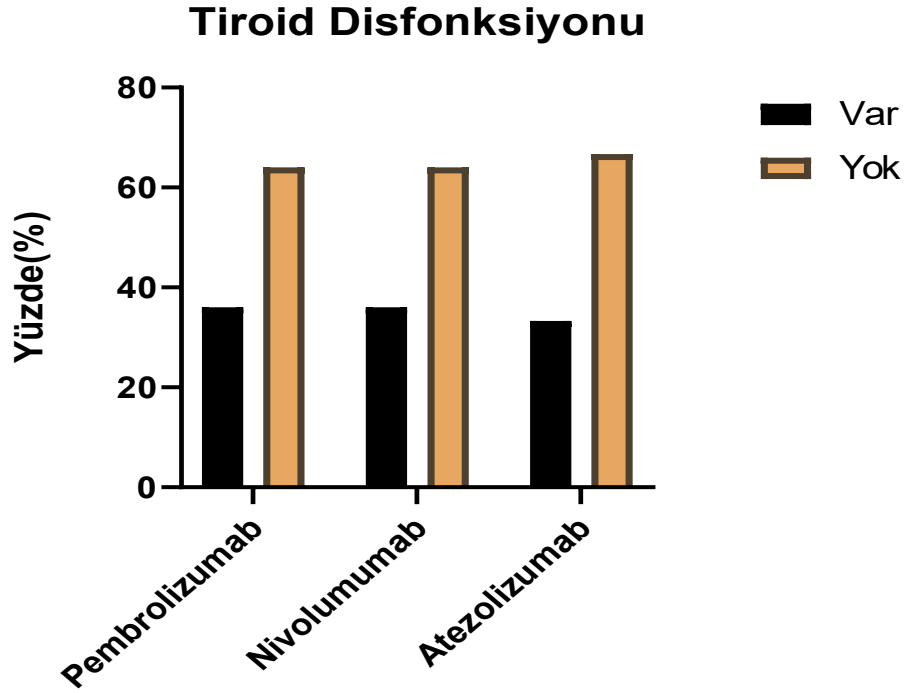
Tiroid disfonksiyonu olmayanlarda tanıların dağılımı değerlendirildiğinde; %63,28'i Küçük Hücreli Dışı Akciğer CA, % 7,81'i Küçük Hücreli Akciğer CA, % 8,59'u Böbrek CA, %7,81'i Malign Melanom, %2,34'ü Mesane CA, %3,13'ü Mezotelyoma, % 1,56'sı HCC, %1,56'sı Serviks CA, % 0,78'i Kolon CA ve % 3,13'ü Nazofarinks CA olduğu görülmüştür. Tiroid disfonksiyonu olanlarda ise tanıların dağılımı değerlendirildiğinde; %57,75'i Küçük Hücreli Dışı Akciğer CA, % 9,86'sı Küçük Hücreli Akciğer CA, % 11,27'si Böbrek CA, %9,86'sı Malign Melanom, %2,82'si Mesane CA, %2,82'si Mezotelyoma, % 2,82'si Kolon CA ve % 2,82'si Nazofarinks CA olduğu bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 10: Tedaviye Göre Tiroid Disfonksiyonu Dağılımı

		Tiroid Disfonksiyonu				P
		Var		Yok		
		N	%	N	%	
Tedavi	Pembrolizumab	9	36,00	16	64,00	0,968
	Nivolumab	54	36,00	96	64,00	
	Atezolizumab	8	33,33	16	66,67	

Tedaviye göre tiroid disfonksiyonu dağılımına bakıldığında pembrolizumab kullananlarda %36,00, nivolumab kullananlarda %36,00 ve atezolizumab kullananlarda %33,33 tiroid disfonksiyonu olduğu görülmüştür. Tedaviye göre tiroid

disfonksiyonu dağılımı arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır (p=0,968) (Tablo10).



Şekil 5: Tedaviye Göre Tiroid Disfonksiyonu Dağılımı

Tablo 11: Tedaviye Göre Tiroid Disfonksiyon Tiplerinin Dağılımı

		Tiroid Disfonksiyonu Tipi			
		Subklinik Hipotiroidi	Aşikar Hipotiroidi	Subklinik Hipertiroidi	Aşikar Hipertiroidi
Tedavi	Pembrolizumab(n:25)	4	2	3	0
	Nivolumab (n:150)	19	21	7	7
	Atezolizumab(n:24)	3	1	4	0

Nivolumab kullanan 150 hastanın 19'unda(%12.66) subklinik hipotiroidi,21'inde(%14.00) aşikar hipotiroidi,7'inde(%4.66) subklinik hipertirodi,7'inde(%4.66) aşikar hipertirodi geliştiği gözlemlendi. Subklinik hipertirodi gelişen 7 hastanın 2'si ötiroid hale gelirken 1 tanesinde ise hipotiroidi gelişti (Tablo 11).

Pembrolizumab kullanan 25 hastanın 2'sinde(%8.00) aşikar hipotiroidi, 4'ünde(%16.00) subklinik hipotiroidi, 3'ünde(%12) subklinik hipertirodi geliştiği gözlemlendi. Pembrolizumab kullanan hastaların hiçbirinde aşikar hipertirodi gelişmedi. Subklinik hipertirodi gelişen 3 hastanın 2'si ise takiplerde ötiroid hale geldi (Tablo 11).

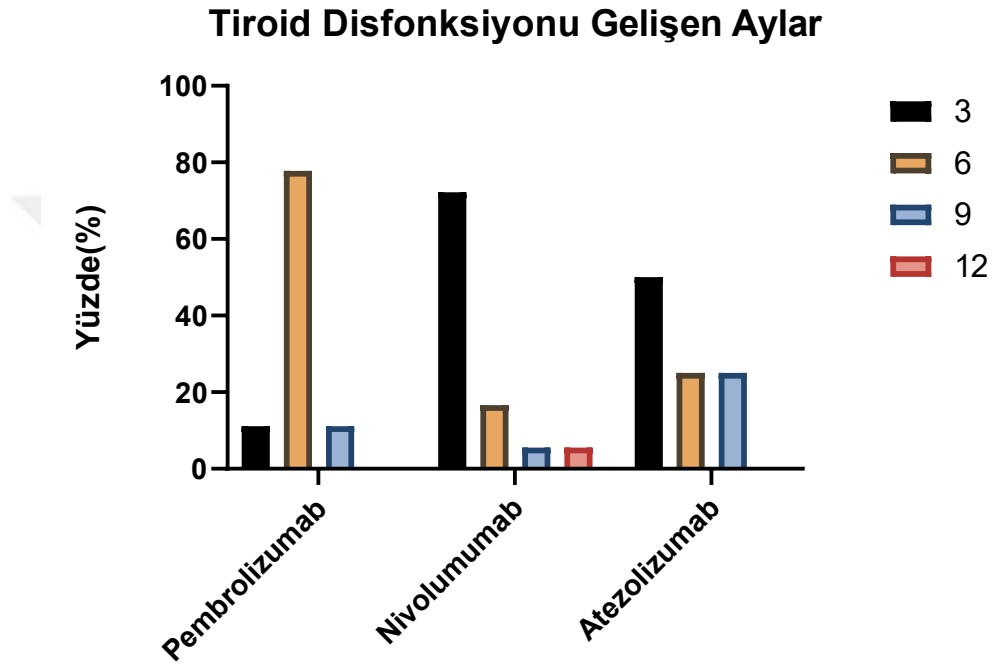
Atezolizumab kullanan 24 hastanın 3'ünde(%12.5) subklinik hipotiroidi,1'inde(%4.16) aşikar hipotiroidi,4'ünde(%16.66) subklinik hipertirodi geliştiği gözlemlendi. Atezolizumab kullanan hastaların hiçbirinde aşikar hipertirodi gelişmedi. Subklinik hipertirodi gelişen 4 hastanın 2'si ise takiplerde ötiroid hale geldi. (Tablo 11).

Tablo 12: Tedaviye Göre Tiroid Disfonksiyonu Gelişen Aylar

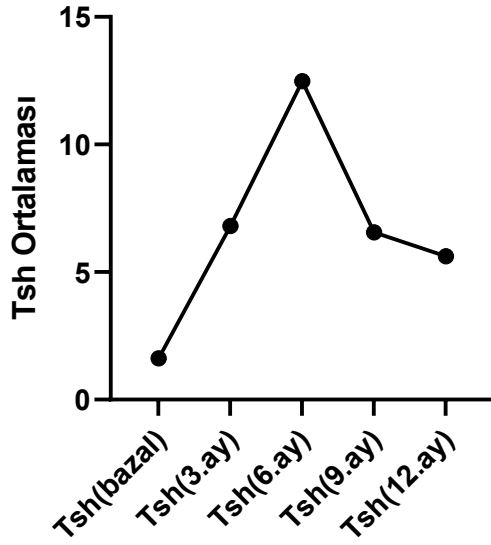
Tedavi	Tiroid Disfonksiyonu Gelişen Aylar			
	3	6	9	12
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Pembrolizumab	1(11,11)	7 (77,78)	1 (11,11)	0 (0,00)
Nivolumab	39 (72,22)	9 (16,66)	3 (5,56)	3 (5,56)
Atezolizumab	4 (50,00)	2 (25,00)	2 (25,00)	0 (0,00)

Tedaviye göre tiroid disfonksiyonu gelişen aylar değerlendirilmiştir. Pembrolizumab tedavisi alanların %11,11'inde 3.ay, %77,78'inde 6.ay ve %11,11'inde 9.ay

tiroid disfonksiyonu gelişirken 12. Ayda tiroid disfonksiyonu gelişen görülmemiştir. Nivolumumab tedavisi alanların %72,22'sinde 3.ay, %16,66'sında 6.ay, %5,56'sında 9.ay ve 12. Ay tiroid disfonksiyonu geliştiği görülmüştür. Atezolizumab tedavisi alanların %50,00'ında 3.ay, %25,00'ında 6.ay ve 9.ayda tiroid disfonksiyonu gelişirken 12.ayda tiroid disfonksiyonu gelişen görülmemiştir (tablo12).



Şekil 6 : Tedaviye Göre Tiroid Disfonksiyonu Gelişen Aylar



Şekil 7: Tiroid Disfonksiyonu Gelişenlerde TSH Ortalaması

Tablo 13: Sağ Kalım Durumuna Göre Tiroid Disfonksiyonu Dağılımı

		Tiroid Disfonksiyonu				P
		Var		Yok		
		N	%	N	%	
Sağ Ka- lım Du- rumu	Sağ Ka- lan	35	35,71	63	64,29	0,992
	Ölen	36	35,65	65	64,35	

Sağkalım durumuna göre tiroid disfonksiyonu dağılımına bakıldığında sağ kalanların %35,71’inde, ölenlerin ise % 35,65’inde tiroid disfonksiyonu olduğu görülmüştür. Sağ kalım durumuna göre tiroid disfonksiyonu dağılımı arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır (p=0,992) (Tablo 13).

Tablo 14: Pembrolizumab İlacını Kullananlarda Sağ Kalım Durumuna Göre Tiroid Disfonksiyonu Dağılımı

		Tiroid Disfonksiyonu				P
		Var		Yok		
		N	%	N	%	
Sağ Ka- lım Du- rumu	Sağ Ka- lan	3	23,08	10	76,92	0,226
	Ölen	6	50,00	6	50,00	

Pembrolizumab ilacını kullananlarda Sağkalım durumuna göre tiroid disfonksiyonu dağılımına bakıldığında sağ kalanların %23,08'inde, ölenlerin ise % 50,00'ında tiroid disfonksiyonu olduğu görülmüştür. Pembrolizumab ilacını kullananlarda Sağ kalım durumuna göre tiroid disfonksiyonu dağılımı arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır ($p=0,226$) (Tablo 14).

Tablo 15: Nivolumumab İlacını Kullananlarda Sağ Kalım Durumuna Göre Tiroid Disfonksiyonu Dağılımı

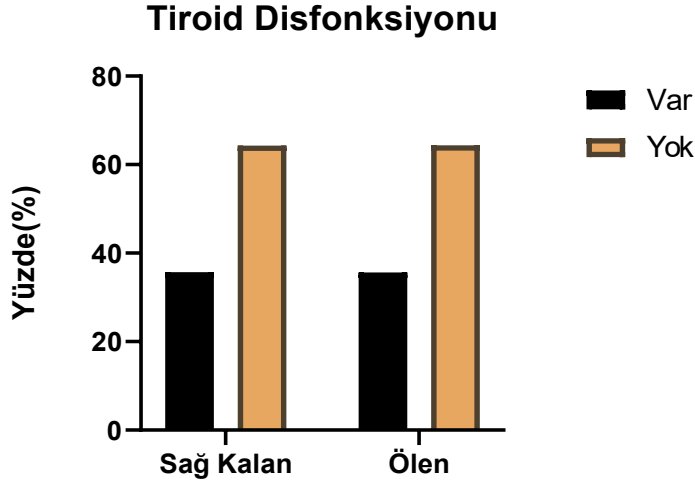
		Tiroid Disfonksiyonu				P
		Var		Yok		
		N	%	N	%	
Sağ Ka- lım Du- rumu	Sağ Ka- lan	28	36,84	48	63,15	0,828
	Ölen	26	35,13	48	64,86	

Nivolumumab ilacını kullananlarda Sağkalım durumuna göre tiroid disfonksiyonu dağılımına bakıldığında sağ kalanların %36,84'ünde, ölenlerin ise % 35,13'ünde tiroid disfonksiyonu olduğu bulunmuştur. Nivolumumab ilacını kullananlarda Sağ kalım durumuna göre tiroid disfonksiyonu dağılımı arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır ($p=0,828$) (Tablo 15).

Tablo 16: Atezolizumab İlacını Kullananlarda Sağ Kalım Durumuna Göre Tiroid Disfonksiyonu Dağılımı

		Tiroid Disfonksiyonu				P
		Var		Yok		
		N	%	N	%	
Sağ Ka- lım Du- rumu	Sağ Ka- lan	4	44,44	5	55,56	0,657
	Ölen	4	26,67	11	73,33	

Atezolizumab ilacını kullananlarda Sağkalım durumuna göre tiroid disfonksiyonu dağılımına bakıldığında sağ kalanların %44,44'ünde, ölenlerin ise %26,67'sinde tiroid disfonksiyonu olduğu bulunmuştur. Atezolizumab ilacını kullananlarda Sağ kalım durumuna göre tiroid disfonksiyonu dağılımı arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,657$) (Tablo 16).



Şekil 8: Sağ Kalan ve Ölenlerde Tiroid Disfonksiyonu Dağılımı

5.TARTIŞMA

İmmün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı tiroid disfonksiyonu sık görülen bir yan etki olup önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. İmmün kontrol noktası inhibitörüne bağlı tiroid disfonksiyonu spesifik olmayan semptomlarla prezente olabileceği için tanınması güç olabilir. Bu da hastanın geç tanı almasına ve mortalite de artışa yol açabilir. Bu hastalarda gelişebilecek tiroid disfonksiyonu için hastalar belirli aralıklarla tiroid fonksiyon testleri ile değerlendirilmeli ve tiroid disfonksiyonu olanlar tedavi başlanması, immünoterapi devamı ya da kesilmesi açısından değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda kanser tedavisi nedeniyle immün kontrol noktası inhibitörü kullanan 199 hastadan 71'inde (%35,6) tiroid disfonksiyonu geliştiği saptandı. Tedaviye göre baktığımızda ise nivolumab kullanan 150 hastanın 54'ünde (%36), pembrolizumab kullanan 25 hastanın 9'unda (%36), atezolizumab kullanan 25 hastanın 9'unda (%33,33) tiroid disfonksiyonu geliştiği saptandı.

Literatürdeki nivolumab ile yapılan çalışmalara baktığımızda Zhang ve arkadaşlarının (87) 2023'te yayımladıkları bir makalede nivolumab kullanan 39 hastada tiroid disfonksiyonu sıklığı %33,33, Ichiro yamauchi ve arkadaşlarının (88) 2019'daki yayımladıkları bir makalede ise nivolumab kullanan 67 hastada tiroid disfonksiyon sıklığı %33,5 bulunmuş olup çalışmamızla benzer orandadır.

Pembrolizumab ile yapılan çalışmalara baktığımızda Zhang ve arkadaşlarının (87) çalışmasında pembrolizumab kullanan 49 hastada tiroid disfonksiyon sıklığı %42,82, Cuihong cai ve arkadaşlarının (89) 2024'te yayımladıkları makalede pembrolizumab kullanan 54 hastada tiroid disfonksiyon sıklığı %33,33 olarak bulunmuş ve bu da çalışmamızla benzer orandadır.

Anupam Kotwal ve arkadaşlarının (90) 2020'de yayımlanan çalışmasında 85 atezolizumab kullanan hastaların %24,70'inde tiroid disfonksiyonu saptanırken Mark A. Socinski ve arkadaşlarının (91) 2023'te yayımladığı 3 tane randomize kontrollü çalışmanın verilerinin birlikte değerlendirildiği çalışmada ise 1557 atezolizumab kullanan hastaların %16'sinde tiroid disfonksiyonu saptanırken kontrol grubundaki 926 hastanın %6'sında tiroid disfonksiyonu geliştiği bulunmuştur. Bu iki çalışmadaki oranlar birbirinden farklı iken bizim çalışmamızda da farklı ve daha yüksek oranda atezolizumab'a bağlı tiroid disfonksiyonu geliştiği gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda nivolumab kullanan 150 hastanın 19'unda(%12,66) subklinik hipotiroidi, 21'inde (%14) aşikar hipotiroidi, 7'sinde (%4.6) subklinik hipertirodi, 7'inde (4.66) aşikar hipertirodi geliştiği saptandı. Subklinik hipertirodi gelişen 7 hastanın 2'si ötiroid hale gelirken 1 tanesinde ise hipotiroidi gelişti. Ichiro yamauchi ve arkadaşlarının (88) yaptığı çalışmada nivolumab kullananların %14'ünde subklinik hipotiroidi, %10.5'inde aşikar hipotiroidi, %6'sında subklinik hipertirodi, %3'ünde aşikar hipertirodi geliştiği gözlemlenmiştir. Literatürdeki bu çalışma ile yaptığımız çalışmadaki nivolumab'a bağlı gelişen tiroid disfonksiyon tiplerinin sıklığı benzerdir.

Çalışmamızda pembrolizumab kullanan 25 hastanın 4'ünde(%16.00) subklinik hipotiroidi ,2'sinde(%8.00) aşikar hipotiroidi, 3'ünde(%12) subklinik hipertirodi geliştiği gözlemlendi. Pembrolizumab kullanan hastaların hiçbirinde aşikar hipertirodi gelişmedi. Subklinik hipertirodi gelişen 3 hastanın 2'si ise takiplerde ötiroid hale geldi. Cuihong cai ve arkadaşlarının (89) çalışmasında pembrolizumab kullanan hastalarda %3.7 subklinik hipotiroidi, %11.11 aşikar hipotiroidi,%3.7 subklinik hipertirodi ,%5,55 aşikar hipertirodi ve %9.25 inde destrüktif tiroidit geliştiği gözlemlenmiştir. Yaptığımız çalışma ile bu çalışma arasında pembrolizumab kullanımına bağlı gelişen tiroid disfonksiyon tiplerinin sıklığı farklı bulunmuştur.

Çalışmamızda atezolizumab kullanan 24 hastanın 3'ünde(%12.5) subklinik hipotiroidi,1'inde(%4.16) aşikar hipotiroidi,4'ünde(%16.66) subklinik hipertirodi geliştiği gözlemlendi. Atezolizumab kullanan hastaların hiçbirinde aşikar hipertirodi gelişmedi. Subklinik hipertirodi gelişen 4 hastanın 2'si ise takiplerde ötiroid hale geldi. Mark A. Socinski ve arkadaşlarının (91) çalışmasında atezolizumab kullanan hastaların %12 sinde hipotiroidi ve %4 ünde hipertirodi geliştiği bulunmuştur ve atezolizumab a bağlı hem hipertirodi hem de hipotiroidi sıklığı çalışmamızda daha yüksek olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda nivolumab tedavisi alan ve ilk kürden sonraki bir yıl içinde tiroid disfonksiyonu gelişenlerin çoğunda ilk 3 ay içinde tiroid disfonksiyonu geliştiği görülmüştür. Ichiro ve arkadaşlarının (88) çalışmasında ise tiroid disfonksiyonu gelişme zamanı tirotoksikozda sıklıkla ilk 1 ay içinde iken hipotiroidizmde 12.haftadan sonra geliştiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmada tiroid disfonksiyonu gelişme zamanı bizim çalışmamızdakinden farklı bulunmuştur. Bu farklılığın sebebi

tirotoksikoz ve hipotiroidinin gelişme zamanını ayrı ayrı değerlendirmelerinden kaynaklanmış olabilir.

Pembrolizumab tedavisi alan ve tedaviye başladıktan sonraki bir yıl içinde tiroid disfonksiyonu gelişenlerin çoğunda 6. ayda tiroid disfonksiyonu geliştiği gözlenmiştir. Danae A. Delivanis ve arkadaşlarının (92) 2017 de yayımlanan ve pembrolizumab kullanan 93 hastanın incelendiği çalışmada tiroid disfonksiyonu gelişmesi için geçen süre ortalama olarak 6 hafta olarak saptanmış. JC Osorio ve arkadaşları (93) tarafından 2016 da yayımlanan ve pembrolizumab kullanan 51 hastada ortalama tiroid disfonksiyonu gelişme sıklığı 42 gün olarak bulunmuş. Her iki çalışmada da pembrolizumab kullanımına bağlı tiroid disfonksiyonu gelişme zamanı 6 hafta olarak bulunmuş ve benzerdir. Bizim çalışmamızda ise gelişmesi için geçen süre daha uzun ve 6 ay olarak bulunmuştu.

Atezolizumab tedavisi alan ve tedaviye başladıktan sonra bir yıl içinde tiroid disfonksiyonu gelişenlerin çoğunda 3. Ayda tiroid disfonksiyonu geliştiği saptandı. Anupam kotwal ve arkadaşlarının (90) çalışmasında atezolizumab kullanan hastaların çoğunda tiroid disfonksiyonun 6 hafta sonra ortaya çıktığı saptanmış olup çalışmamızla benzerdi.

Sağkalım durumuna göre tiroid disfonksiyonu dağılımına bakıldığında sağ kalanların %35,71'inde, ölenlerin ise % 35,65'inde tiroid disfonksiyonu olduğu görülmüştür. Sağ kalım durumuna göre tiroid disfonksiyonu dağılımı arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır. Cuihong cai ve arkadaşlarının (89) çalışmasında da tiroid disfonksiyonu gelişen ve gelişmeyenler arasında ortalama sağ kalım açısından istatistiksel fark olmasa da literatürdeki bir çok çalışmada immün tiroid disfonksiyonu olan hastalarda ortalama yaşam süresinin daha çok olduğu saptanmıştır. Zhang ve arkadaşlarının (87) çalışmasında medyan sağ kalım süresi immün tiroid disfonksiyonu gelişmeyen grupta 267 gün ve immün tiroid disfonksiyonu gelişen grupta 378 gün saptanmış olup ortalama sağ kalım süresi immün tiroid disfonksiyonu gelişen grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuş. Mario Giovanni Chilelli ve arkadaşlarının (94) 2022 de yayımladıkları makalede nivolumab atezolizumab ve pembrolizumab kullanan 75 hasta değerlendirilmiş ve immün tiroid disfonksiyonu gelişenlerde ortalama sağ kalım 18.6 ay immün tiroid disfonksiyonu gelişmeyenlerde ortalama sağ kalım 5.1 ay olarak saptanmış ve ortalama sağ kalım

süresi immün tiroid disfonksiyonu gelişen grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Anupam Kotwal ve arkadaşları (90), Ichiro yamauchi ve arkadaşları (88), Mark A. Socinski ve arkadaşlarının (91) yaptıkları çalışmalarda da ortalama sağ kalım süresi immün tiroid disfonksiyonu gelişen grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak baktığımızda bizim çalışmamızda tiroid disfonksiyonu gelişen grupla gelişmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da literatürdeki birçok çalışmada tiroid disfonksiyonu gelişenlerde ortalama yaşam süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak ortaya çıkan İmmün kontrol noktası inhibitörü ilaçların pek çok kanserde etkinlikleri kanıtlanmıştır. Bu ilaçlar kendine has immün ilişkili yan etkileri (sınıf yan etkileri) ile sitotoksik ilaçlardan çok farklı bir yan etki profiline sahiptirler. Kemoterapi yan etkilerinin ne zaman ortaya çıkabileceği çoğunlukla tahmin edilebilmekle beraber immün kontrol noktası inhibitörleri için aynı durum netleşmiş değildir.

Bu yan etkiler sitotoksik kemoterapilerden farklı olarak tüm organları, deri, gastrointestinal, hepatobiliyer ve endokrin sistemini etkilemekte ve herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir. Endokrin yan etkiler arasında en çok görüleni immün ilişkili tiroid disfonksiyonudur. Tiroid disfonksiyonun da diğer immün yan etkiler gibi ne zaman ortaya çıkacağı net değildir. Yaptığımız çalışmada tiroid disfonksiyonun gelişme zamanının çoğunlukla 3. Ayda olduğu ve hipotiroidinin hipertiroididen daha sık görüldüğü saptandı. Ayrıca tiroid disfonksiyonun gelişme sıklığının yaş ,cinsiyet, vücut kitle indeksi,diyabet ,hipertansiyon ,kansere türü , kemoterapi radyoterapi operasyon öyküsü gibi değişkenlerden etkilenmediği bulunmuştur. Literatürdeki çoğu çalışmada immün tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların gelişmeyenlere kıyasla daha fazla ortalama sağ kalıma sahip olduğu görülse de bizim çalışmamızda istatistiksel olarak sağ kalıma etkisi olmadığı saptandı.

Sonuç olarak immün kontrol noktası inhibitörü kullanan hastalarda tiroid disfonksiyonu sık görülmekte olup klinik olarak tanınması zordur. Tanının gecikmemesi ve etkin tedavinin uygulanabilmesi için immün kontrol noktası inhibitörü kullanan tüm hastalarda belli aralıklarla tiroid fonksiyonları kontrol edilmelidir. Tiroid disfonksiyonu gelişen hastalarda gereklilik halinde tedavi başlanmalı ya da takip edilmelidir. Tiroid disfonksiyonun şiddetine göre immün kontrol noktası kullanımına ara verme, endokrin konsültasyonu istenmesi gibi seçenekler düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734-1736. Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
2. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-264. Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
3. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu Rev Pathol*. 2021;16(1):223-249. Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
4. Marin-Acevedo JA, Kimbrough EO, Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):45. Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
5. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 4):iv119-iv142. Google ScholarPubMedWorldCat
6. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173-182. Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
7. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):195-207. Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat
23. Taniguchi Y, Yoshioka N, Nakata K, Nishizawa T, Inagawa H, Kohchi C, vd. Mechanism for Maintaining Homeostasis in the immune System of the Intestine. *Anticancer Res*. 01 Kasım 2009;29(11):4855-60.
8. Strbo N, Yin N, Stojadinovic O. Innate and Adaptive immune Responses in Wound Epithelialization. *Adv Wound Care*. Temmuz 2014;3(7):492-501.
9. Devitt A, Marshall LJ. The innate immune system and the clearance of apoptotic cells. *J Leukoc Biol*. 2011;90(3):447-57.

- 11.M. Candeias S, S. Gaip U. The immune System in Cancer Prevention, Development and Therapy [Internet]. Bentham Science Publishers; 2016 [a.yer 13 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/acamc/2016/00000016/00000001/art00012>
- 12.Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Innate immunity. Mol Biol Cell 4th Ed [Internet]. 2002 [a.yer 13 Aralık 2022]; Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26846/>
- 13.Principles of innate and adaptive immunity - immunobiology - NCBI Bookshelf [Internet]. [a.yer 13 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27090/>
- 14.Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. J Allergy Clin immunol. 01 Şubat 2010;125(2, Supplement 2):S24-32.
- 15.Malech HL, DeLeo FR, Quinn MT. The Role of Neutrophils in the immune System: An Overview. İçinde: Quinn MT, DeLeo FR, editörler. Neutrophil Methods and Protocols [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2014 [a.yer 13 Aralık 2022]. s. 3-10. (Methods in Molecular Biology). Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-845-4_1
- 16.Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: Molecules, Functions and Pathophysiological Aspects. Lab Invest. Mayıs 2000;80(5):617-53.
- 17.Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. Regen Biomater. 01 Şubat 2017;4(1):55-68.
- 18.Kleijn S de, Langereis JD, Leentjens J, Kox M, Netea MG, Koenderman L, vd. IFN- γ Stimulated Neutrophils Suppress Lymphocyte Proliferation through Expression of PD-L1. PLOS ONE. 28 Ağustos 2013;8(8):e72249.
- 19.Kantari C, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. The Role of Neutrophils and Monocytes in Innate immunity. Trends Innate immun. 2008;15:118-46.
- 20.Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny | Nature Reviews immunology [Internet]. [a.yer 14 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/nri3712>
- 21.Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nat Rev immunol. Aralık 2008;8(12):958-69.
- 22.Hirayama D, Iida T, Nakase H. The Phagocytic Function of Macrophage-Enforcing Innate immunity and Tissue Homeostasis. Int J Mol Sci. Ocak 2018;19(1):92.

- 23.Fairweather D, Cihakova D. Alternatively activated macrophages in infection and autoimmunity. *J Autoimmun.* 01 Kasım 2009;33(3):222-30.
- 24.Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM. M-1/M-2 Macrophages and the Th1/Th2 Paradigm1. *J immünol.* 15 Haziran 2000;164(12):6166-73.
- 25.Porcheray F, Viaud S, Rimaniol AC, Léone C, Samah B, Dereuddre-Bosquet N, vd. Macrophage activation switching: an asset for the resolution of inflammation. *Clin Exp immünol.* 01 Aralık 2005;142(3):481-9.
- 26.Ghosh A. *Biology of Myelomonocytic Cells.* BoD – Books on Demand; 2017. 174 s.
- 27.Martin-Gayo E, Yu XG. Role of Dendritic Cells in Natural immune Control of HIV-1 Infection. *Front immünol* [İnternet]. 2019 [a.yer 15 Aralık 2022];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01306>
- 28.Chistiakov DA, Orekhov AN, Sobenin IA, Bobryshev YV. Plasmacytoid dendritic cells: development, functions, and role in atherosclerotic inflammation. *Front Physiol* [İnternet]. 2014 [a.yer 15 Aralık 2022];5. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2014.00279>
- 29.Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S. Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization. *Front immünol* [İnternet]. 2018 [a.yer 15 Aralık 2022];9. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01869>
- 30.Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat immünol.* Mayıs 2008;9(5):503-10.
- 31.Hodgins JJ, Khan ST, Park MM, Auer RC, Ardolino M. Killers 2.0: NK cell therapies at the forefront of cancer control. *J Clin Invest.* 03 Eylül 2019;129(9):3499-510.
- 32.Doherty DG, Melo AM, Moreno-Olivera A, Solomos AC. Activation and Regulation of B Cell Responses by Invariant Natural Killer T Cells. *Front immünol* [İnternet]. 2018 [a.yer 15 Aralık 2022];9. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01360>
- 33.LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood.* 01 Eylül 2008;112(5):1570-80.
- 34.Swain SL. T cell subsets and the recognition of MHC class. *immünol Rev.* 01 Ocak 1983;74:129-42.
- 35.Couture A, Garnier A, Docagne F, Boyer O, Vivien D, Le-Mauff B, vd. HLA-Class II Artificial Antigen Presenting Cells in CD4+ T Cell-Based immunotherapy.

Front immünol [İnternet]. 2019 [a.yer 23 Aralık 2022];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01081>

36.Hewitt EW. The MHC class I antigen presentation pathway: strategies for viral immune evasion. *immünology*. 2003;110(2):163-9.

37.Swain SL, McKinstry KK, Strutt TM. Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses. *Nat Rev immünol*. Şubat 2012;12(2):136-48.

38.Romano M, Fanelli G, Albany CJ, Giganti G, Lombardi G. Past, Present, and Future of Regulatory T Cell Therapy in Transplantation and Autoimmunity. *Front immünol* [İnternet]. 2019 [a.yer 24 Aralık 2022];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00043>

39.Takeuchi Y, Nishikawa H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. *Int immünol*. 01 Ağustos 2016;28(8):401-9.

40.Gaud G, Lesourne R, Love PE. Regulatory mechanisms in T cell receptor signalling. *Nat Rev immünol*. Ağustos 2018;18(8):485-97.

41.Takaba H, Takayanagi H. The Mechanisms of T Cell Selection in the Thymus. *Trends immünol*. 01 Kasım 2017;38(11):805-16.

42.Mueller DL. Mechanisms maintaining peripheral tolerance. *Nat immünol*. Ocak 2010;11(1):21-7.

43.Mueller DL, Jenkins MK, Schwartz RH. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: a costimulatory signalling pathway determines the outcome of T cell antigen receptor occupancy. *Annu Rev immünol*. 1989;7:445-80.

44.Magee CN, Boenisch O, Najafian N. The Role of Costimulatory Molecules in Directing the Functional Differentiation of Alloreactive T Helper Cells. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2588-600.

45.Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. Şubat 2016;39(1):98-106. 98.

46. Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest* 2015;125:3335-7.

47. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 2009;115:3670-9.

48. Fry TJ, Mackall CL. T-cell adoptive immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:348-53.

49. Schlom J. Therapeutic cancer vaccines: current status and moving forward. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:599-613.
50. Varghese AM, Howard DR, Pocock C, Rawstron AC, Follows G, McCarthy H, et al. Eradication of minimal residual disease improves overall and progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia, evidence from NCRN CLL207: a phase II trial assessing alemtuzumab consolidation. *Br J Haematol* 2016 Dec 29.
51. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91.
52. Mondello P, Cuzzocrea S, Navarra M, Mian M. 90 Y-ibritumomab tiuxetan: a nearly forgotten opportunity. *Oncotarget* 2016;7:7597-609.
53. Fry TJ, Mackall CL. T-cell adoptive immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:348-53.
54. Topp MS, Kufer P, Gökbuget N, Goebeler M, Klinger M, Neumann S, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011;29:2493-8.
55. 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;363:711-23.
56. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-264.
57. Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med*. 2016;375:1767-1778.
58. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006;439:682-687.
59. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science*. 1995;270:985-988.
60. Lo B, Zhang K, Lu W, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*. 2015;349:436-440.
61. Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science*. 2011;332:600-603.

62. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3⁺ regulatory T cell function. *Science*. 2008;322:271-275.
63. Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, et al. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J Exp Med*. 2009;206:1717-1725.
64. Garrić CS, Arlauckas SP, Kohler RH, et al., Successful anti-PD-1 cancer immunotherapy requires T cell-dendritic cell crosstalk involving the cytokines IFN- γ and IL-12. *Immunity*. 2018;49:1148-1161.e7.
65. Patsoukis N, Bardhan K, Chatterjee P, et al. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation. *Nat Commun*. 2015;6:6692.
66. Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002;8:793-800.
67. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:2018-2028.
68. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:311- 319.
69. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376:1015-1026.
70. Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, et al. Cancer immunotherapy: opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *Eur J Cancer*. 2017;81:116-129.
71. Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:29-39.
72. Markham A, Duggan S. Cemiplimab: first global approval. *Drugs*. 2018;78:1841-1846.
73. Touat M, Talmasov D, Ricard D, et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:659-668.
74. Psimaras D, Velasco R, Birzu C, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: from pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst*. 2019.
75. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immuno-oncology. *J Formos Med Assoc*. 2019.

76. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, et al. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *A Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1751-1763.
77. Ladak K, Bass AR. Checkpoint inhibitor-associated autoimmunity. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:781-802.
78. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158- 168.
79. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, 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;5:95.
80. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Myocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380:2377-2379.
81. Morganstein, D. L., et al. "Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma." *Clinical endocrinology* 86.4 (2017): 614-620.
82. Iyer, Priyanka C., et al. "Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors." *Thyroid* 28.10 (2018): 1243-1251.
83. Barroso-Sousa, Romualdo, et al. "Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis." *JAMA oncology* 4.2 (2018): 173-182.
84. Mazarico, I., et al. "Low frequency of positive antithyroid antibodies is observed in patients with thyroid dysfunction related to immune check point inhibitors." *Journal of endocrinological investigation* 42.12 (2019): 1443-1450.
85. Brahmer, Julie R., et al. "Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 36.17 (2018): 1714.
86. Brancatella, Alessandro, et al. "Graves' Disease Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report and Review of the Literature." *European thyroid journal* 8.4 (2019): 192-195.
87. Zhang Q, Jiao X, Lai X. Clinical Characters and Influence Factors of Immune Checkpoint Inhibitor-related Thyroid Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Oct 18;108(11):2916-2923. doi: 10.1210/clinem/dgad260. PMID: 37183427; PMCID: PMC10583978.

88. Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, Sakamori Y, Kim YH, Nomura M, Otsuka A, Yamasaki T, Saito R, Kitamura M, Kitawaki T, Hishizawa M, Kawaguchi-Sakita N, Fujii T, Taura D, Sone M, Inagaki N. Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. *PLoS One*. 2019 May 14;14(5):e0216954. doi: 10.1371/journal.pone.0216954. PMID: 31086392; PMCID: PMC6516638.
89. Cai C, Zhou S, Qu J, Zhou J. Immune-related thyroid dysfunction in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2024 Jan 30;16(1):253-263. doi: 10.21037/jtd-23-1092. Epub 2024 Jan 24. PMID: 38410546; PMCID: PMC10894408.
90. Kotwal A, Kottschade L, Ryder M. PD-L1 Inhibitor-Induced Thyroiditis Is Associated with Better Overall Survival in Cancer Patients. *Thyroid*. 2020 Feb;30(2):177-184. doi: 10.1089/thy.2019.0250. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31813343; PMCID: PMC7047075.
91. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Nishio M, Mok TSK, Reck M, Finley GG, Kaul MD, Yu W, Paranthaman N, Bara I, West HJ. Association of Immune-Related Adverse Events With Efficacy of Atezolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Pooled Analyses of the Phase 3 IMpower130, IMpower132, and IMpower150 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2023 Apr 1;9(4):527-535. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7711. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2023 Apr 1;9(4):574. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.0822. PMID: 36795388; PMCID: PMC9936386.
92. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, Merten MM, Kottschade L, Withers S, Dietz AB, Ryder M. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Aug 1;102(8):2770-2780. doi: 10.1210/jc.2017-00448. PMID: 28609832; PMCID: PMC5546861.
93. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, Rodriguez C, Cambridge L, Rizvi H, Wolchok JD, Merghoub T, Rudin CM, Fish S, Hellmann MD. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017 Mar 1;28(3):583-589. doi: 10.1093/annonc/mdw640. PMID: 27998967; PMCID: PMC5834017.
94. Chilelli MG, Signorelli C, Giron Berrios JR, Onorato A, Nelli F, Fabbri MA, Primi F, Marrucci E, Virtuoso A, Schirripa M, Mazzotta M, Ruggeri EM. Immune-related Thyroid Dysfunction (irTD) in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Correlates With Response and Survival. *Cancer Diagn Progn*. 2022 Jan 3;2(1):55-63. doi: 10.21873/cdp.10076. PMID: 35400002; PMCID: PMC8962849.

