

Destek Tedaviler ve Diğer Maligniteler

SOLİD TÜMÖRLÜ HASTALARDA ÇOKLU İMMÜN İLİŞKİLİ YAN ETKİLER; KLİNİKOPATOLOJİK FAKTÖRLER VE SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ

Sena Fidan¹, Maral Martin Mildanoğlu¹, Erdem Sünger¹, Ebru Engin Delipoyraz¹, Mehmet Haluk Yücel¹, Hakan Özçelik¹, Cihat Terzioğlu¹, Burçin Çakan Demirel¹, Jamshid Hamdard¹, Yasin Kutlu¹, Özgür Açıkgoz¹, Mesut Şeker¹, Ahmet Bilici¹

¹İstanbul Medipol Üniversitesi

Giriş-Amaç

Giriş:

İmmün checkpoint inhibitörleri (ICI), solid tümörlerde sağkalımı artırmış, ancak beraberinde getirdiği immün-iliskili yan etki (irAE) riski klinik yönetimi zorlaştırabilmektedir. Birden fazla irAE gelişen hastalara ilişkin veriler sınırlıdır. Çalışmamızda, ICI tedavisi sırasında en az iki irAE gelişen solid tümörlü hastalarda klinikopatolojik özellikler ve sağkalım üzerine etkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem:

Retrospektif, tek merkezli bu çalışmaya, ICI tedavisi sırasında eş zamanlı ve/veya ardışık en az iki ve üzeri irAE gelişen 25 hasta dahil edildi. Klinikopatolojik özellikler, tedavi bilgileri, irAE profili ve sağkalım verileri analiz edildi. Progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) Kaplan–Meier yöntemiyle hesaplandı. Prognostik faktörler tek ve çok değişkenli analizlerle değerlendirildi.

Bulgular:

Ortanca yaş 64 (aralık; 39–81) olup hastaların %68'i erkekti. Olguların %96'sının ECOG PS'si 0 olup, %64'ü tanı anında evre IV idi. En sık tanılar küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) (%44) ve renal hücreli kanser (RCC) (%24) idi. Hastaların %80'i birinci seri ICI tedavisi almıştı. Ortanca ICI tedavi süresi 12.2 ay idi. Objektif yanıt oranı %84, klinik fayda oranı %96 olarak saptandı.

İlk irAE olarak en sık tiroidit (%32), pnömonit (%24) ve hepatit (%20) gözlenmiş olup, çoğu grade 1–2 düzeyindeydi (%68). Hastaların %72,4'ünde steroid tedavisine ilk haftada yanıt alındı; yalnızca 2 hastada ICI tedavisi kalıcı olarak kesilmişti. İlk irAE sonrası 24 hastada farklı bir ikinci irAE gelişmişti.

Ortanca 35.2 aylık takipte ortanca PFS 28.2 ay ve ortanca OS 41.9 ay idi (Figür 1 ve 2). Tek değişkenli analizde ECOG PS ($p=0.014$), irAE grade'i ($p<0.001$) ve ikinci irAE tipi ($p=0.014$) PFS için; irAE grade'i ($p<0.001$) ve ek irAE gelişimi ($p=0.04$) OS için prognostik faktörler olarak saptandı. Ancak çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktör gösterilemedi.

Sonuç:

ICI tedavisi sırasında birden fazla irAE gelişimi, yüksek tedavi yanıt oranları ve uzun sağkalım sonuçları ile ilişkili bulunmuştur ve hastalarda tedavi çoğunlukla sürdürülebilmektedir. Çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktör saptanamamış olsa da, irAE özelliklerinin artmış immün aktivasyonun bir göstergesi olabileceği ve tedavi etkinliğini yansıtabileceği düşünülmektedir. Birden fazla irAE gelişen hastaların klinik seyri ve prognostik öneminin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş hasta serileri ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bulgularımız, dikkatli izlem ve uygun yönetim ile ICI tedavisinin devam ettirilebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : irAE, immün check-point ilişkili advers olaylar, solid tümörler, ICI

Resimler :

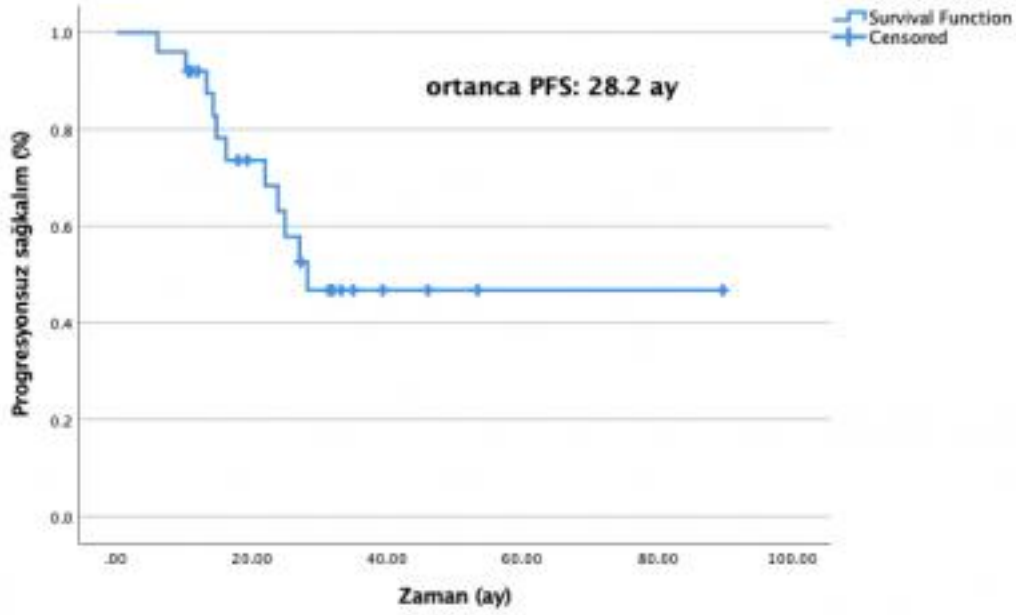
Resim Açıklaması: Tablo 2

Tablo 2. irAE özellikleri

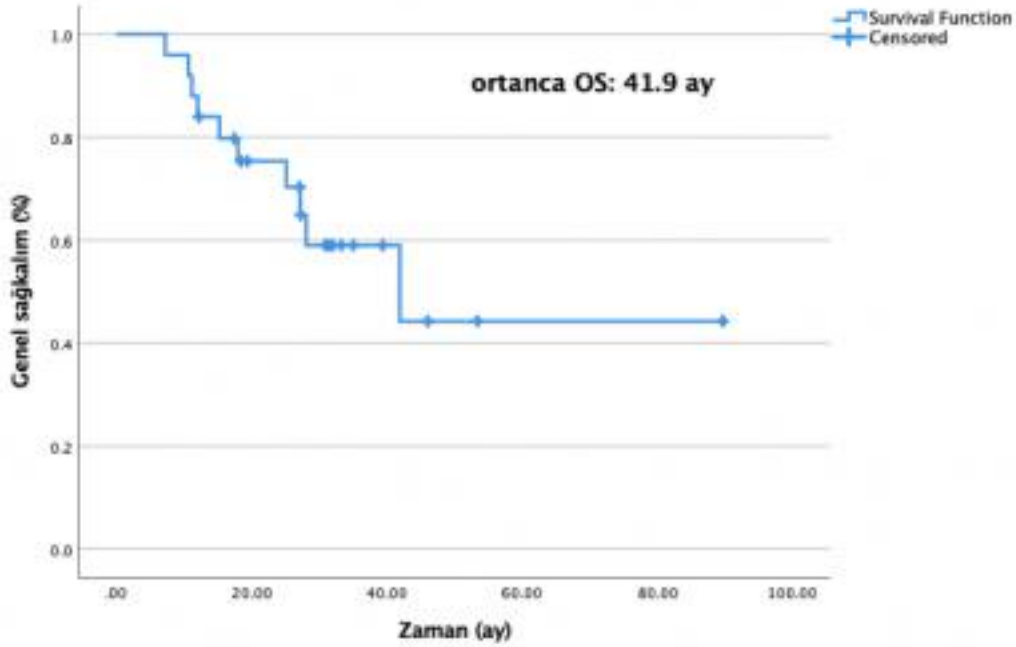
Değişken	n (%)
irAE Türü	
<i>Tiroidit</i>	8 (32.0)
<i>Dermatit</i>	4 (16.0)
<i>Pnömonit</i>	6 (24.0)
<i>Kolit</i>	1 (4.0)
<i>Hepatit</i>	5 (20.0)
<i>Hepatit + Kolit</i>	1 (4.0)
irAE Derecesi (n=24)	
<i>Grade 1</i>	11 (45.8)
<i>Grade 2</i>	6 (25.0)
<i>Grade 3</i>	6 (25.0)
<i>Grade 4</i>	1 (4.2)
Steroide ilk haftada yanıt (n=11)	
<i>Yanıt var</i>	8 (72.7)
<i>Yanıt yok</i>	3 (27.3)
Steroid Doz artışı (n=11)	
<i>Var</i>	4 (36.4)
<i>Yok</i>	7 (63.6)
Ek immünsüpresif tedavi	2 (20.0)
IO rechallange (n=24)	
<i>Var</i>	12 (50.0)
<i>Yok</i>	1 (4.2)
<i>Tedavi hiç kesilmedi</i>	11 (45.8)
2. irAE (n=25)	24(96)
<i>Hepatit</i>	8 (33.3)
<i>Tiroidit</i>	4 (16.7)
<i>Cilt toksisitesi</i>	3 (12.5)
<i>Pnömonit</i>	1 (4.2)
<i>Pankreatit</i>	1 (4.2)
<i>Kolit</i>	1 (4.2)
<i>Nefrit</i>	1 (4.2)
<i>Miyokardit</i>	1 (4.2)
<i>Hepatit ve kolit</i>	1 (4.2)
<i>Tiroidit ve nefrit</i>	1 (4.2)
<i>Tiroidit ve cilt toksisitesi</i>	1 (4.2)
<i>Tiroidit, hepatit ve pankreatit</i>	1 (4.2)

irAE; immün ilişkili advers olay, IO; immünoterapi

Resim Açıklaması: Figür 1ve 2



Figür 1. Progresyonsuz sağkalım Kaplan-Meier eğrisi



Figür 2. Genel sağkalım Kaplan-Meier eğrisi

Resim Açıklaması: Tablo 1

Table 1. Demografik veriler

Değişken	n (%)
Yaş, (median $\pm$ SD, min-max)	64 $\pm$ 12.29 (39-81)
Cinsiyet	
<i>Kadın</i>	8 (32.0)
<i>Erkek</i>	17 (68.0)
Otoimmün hastalık varlığı	3(12)
Sigara öyküsü	
<i>Aktif içici</i>	11 (44.0)
<i>Exsmoker</i>	9 (36.0)
<i>Yok</i>	5 (20.0)
ECOG	
<i>0</i>	24 (96.0)
<i>1</i>	1 (4.0)
Kanser Türleri	
<i>KHDAK</i>	11 (44.0)
<i>KHAK</i>	2 (8.0)
<i>RCC</i>	6 (24.0)
<i>Mesane</i>	2 (8.0)
<i>Mide</i>	1 (4.0)
<i>Melanoma</i>	1 (4.0)
<i>Servikal</i>	1 (4.0)
<i>Meme</i>	1 (4.0)
Evre	
<i>Stage II</i>	1 (4.0)
<i>Stage III</i>	8 (32.0)
<i>Stage IV</i>	16 (64.0)
Radyoterapi uygulanan (n=23)	15(%60)
Tedavi türleri	
<i>IO + Kemoterapi</i>	13 (52.0)
<i>IO + TKI</i>	5 (20.0)
<i>IO + IO</i>	3 (12.0)
<i>IO monoterapi</i>	2 (8.0)
<i>IO + ADC</i>	2 (8.0)
Kemoterapi kullanımı	13 (52.0)
TKI kullanımı (n=24)	5 (20.8)
IO türleri	
<i>Pembrolizumab</i>	16 (64.0)
<i>Nivolumab</i>	4 (16.0)
<i>Nivolumab + Ipilimumab</i>	4 (16.0)
<i>Durvalumab</i>	1 (4.0)

IO; immünoterapi, TKI; tirozin kinaz inhibitörü, ADC; antibody-drug conjugate, KHDAK; Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, KHAK; küçük hücreli akciğer kanseri, RCC; renal hücreli karsinom