Konsensus 2021

İMMÜNOTERAPİDE

Kanıta Dayalı Bakım

Editörler
Gülbeyaz Can
Sevinç Kutlutürkan
Sevgisun Kapucu

NOBEL TIP KİTABEVLERİ

© 2022 Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.

Konsensus 2021 İmmünoterapide Kanıta Dayalı Bakım

Hazırlayan: Prof. Dr. Gülbeyaz CAN, Doç.Dr. Sevinç Kutlutürkan, Prof.Dr. Sevgisun Kapucu

ISBN: 978-605-335-

5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası hükümleri gereğince herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayınlayıcısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.

NOBEL TIP KİTABEVLERİ TİC. LTD. ŞTİ. www.nobeltip.com

Millet Cad. No: 111 Çapa-İstanbul
Tel : (0212) 632 83 33
Faks : (0212) 587 02 17

DAĞITIM
Tel : (0212) 771 52 11 - (0212) 771 33 09
Faks : (0212) 771 52 03 - (0212) 771 06 18

Yayımcı	: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. Millet Cad. No:111 34104 Fatih-İstanbul
Yayımcı Sertifika No	: 15710
Baskı / Cilt	: No-bel Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. Akçaburgaz Cad. No: 24/1 Esenyurt - İstanbul
Matbaa Sertifika No	: 46069
Sayfa Tasarımı - Düzenleme	: Gülbeyaz Can
Kapak Tasarım	: Gülbeyaz Can
Baskı Tarihi	: Aralık 2022 - İstanbul

Önsöz



Kanser, görülme sıklığındaki artış ve mortalite oranlarıyla günümüzün global bir sağlık sorunudur. Kanser tedavilerinde yeni ajanların ve rejimlerin geliştirilmesi, sağ kalım sürelerinde önemli yol alınmasını sağlamıştır. İmmünolojik ajanlar da kanser tedavilerinde edindikleri rolleriyle şimdiden büyük bir yere sahiptirler. Yeni gelişmeler açıklıkla göstermektedir ki; önümüzdeki yıllarda kanser tedavilerinde antineoplastik ajan yan etkilerinden daha çok immünolojik ajan yan etkileri gündemde olacaktır. İlaçların doğru kullanımı ve yan etkilerinin yeteri derecede kontrol altına alınabilmesinin kanser tedavi ve sağ kalım sürecine önemli katkıları bulunmaktadır.

Onkoloji Hemşireliği Derneği olarak özünde bakım kalitesini yükseltme misyonumuzdan hareketle; 2021 yılında düzenlenen Tıbbi Onkoloji Kongresi çerçevesinde "İmmünoterapide Kanıta Dayalı Bakım Konsensus Toplantısı" gerçekleştirmiş olmanın memnuniyetini yaşıyoruz. Konsensus'ta tartışılan konu ve kararların yer aldığı bu kitabımızın, onkoloji alanında çalışan meslektaşlarımıza yol gösterici olacağına inanıyor, kanser tedavi sürecindeki tüm hastalarımızın bakım kalitesine yapacağı olumlu katkılarını hissetmeyi umut ediyoruz.

Konsensüs hazırlık aşamasından başlayarak, gerçekleştirilmesinde ve nihayetinde kitap haline getirilmesinde büyük katkıları olan başta sayın Prof. Dr. Gülbeyaz Can'a ve beraberinde her aşamada çalışarak emeği geçen tüm yazar ekibine sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Onkoloji Hemşireliği Derneği Yönetim Kurulu Adına

Başkan

Figen BAY

Önsöz



İmmünoterapide Kanıta Dayalı Bakım konsensus toplantısı 5 Kasım 2021 tarihinde, Antalya'da Türk Tıbbi Onkoloji Derneği'nin desteği ile gerçekleştirildi.

Onkoloji Hemşireleri Derneği tarafından düzenlenen bu toplantıda, ünitelerin immünoterapi uygulamasına ilişkin standartlar tartışıldı ve hasta bakımının planlanmasında immünoterapi ilişkili toksisitelerin yönetiminde bize rehber olacak ortak stratejiler oluşturuldu.

Toplantı ile ilgili sonuçlar konsensus çalışma grupları tarafından incelenerek, bu kitabın içinde sunuldu. İmmünoterapide Kanıta Dayalı Bakım - Konsensus 2021 kararlarını içeren bu kitabın hazırlanmasında ve toplantının gerçekleşmesinde emeği geçen tüm hocalarımıza ve meslektaşlarımıza teşekkür ederiz.

Editörler adına

Prof. Dr. Gülbeyaz Can

İçerik

2021 Konsensus Raporu 1
Gülbeyaz Can

Güvenli İmmünoterapi 17
Funda Çam

Hematolojik Toksisite 55
Dilek Yıldırım

Cilt Reaksiyonları 71
Dilek Yıldırım

Gastro-İntestinal Toksisite 99
Zeliha Genç

İmmünoterapi ve Beslenme ..125
Gülnihal Topal

Hepatik Toksisite 137
Zeliha Genç

Endokrin Toksisite 163
Ferda Akyüz Özdemir

Pulmoner Toksisite 189
Ferda Akyüz Özdemir

Renal Toksisite 211
Necmiye Çömlekçi

Nörolojik Toksisite 229
Necmiye Çömlekçi

Dizin 259

Gastrointestinal Toksisite

Zeliha Genç

GENEL BAKIŞ

Kanserde güncel tedavi yaklaşımlarından biri olan immünoterapi, genellikle diyare ve kolit, bazen de bulantı-kusma, karın ağrısı, kramp, konstipasyon, dışkıda mukus veya kan gibi farklı gastrointestinal sorunlara neden olabilmektedir (1). Literatürde gastrointestinal toksisite gelişme riskinin en fazla CTLA-4 inhibitörlerini kullanan hastalarda olduğu saptanmıştır (1). Özellikle, CTLA-4 inhibitörlerinin kemoterapi (2–4) ya da PD-1/PD-L1 inhibitörleri ile kombine (5–14) kullanılması ya da tedavide kullanılan dozun yüksek olması (15) hastalarda gastrointestinal toksisite gelişme oranını daha da arttırdığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda, hastalarda immünoterapi ilişkili gastrointestinal şikayetlerin tedavi kesildikten sonra da gelişebileceği (16)ya da barsak perforasyonu ve peritonite neden olarak hastanın yaşamını tehdit eden ciddi bir tablo ile karşımıza çıkabileceği (17,18) bildirilmiştir. Bu nedenle, immünoterapi başlanan hastalarda gastrointestinal sorunların yakından takip edilmesi, erken dönemde tanılanması ve tıbbi tedavinin zamanında başlanması önemlidir. Tedavi sürecinin planlanmasında diyare sıklığı, abdominal ağrı, dışkıda kan veya mukus varlığı önemlidir (19). Bu nedenle, her tedavi küründen önce, diyare sıklığı ve dışkının niteliği, abdominal ağrı, bağırsak alışkanlıklarındaki değişim sorgulanmalı ve elde edilen sonuca göre tedavi planı oluşturulmalıdır (19). Hastada gastrointestinal toksisiteyi düşündüren herhangi bir sorun yok ise ve diyare sıklığı ≤ 4/gün ise hekim istemi doğrultusunda tedaviye başlanmalıdır. Hastanın abdo-

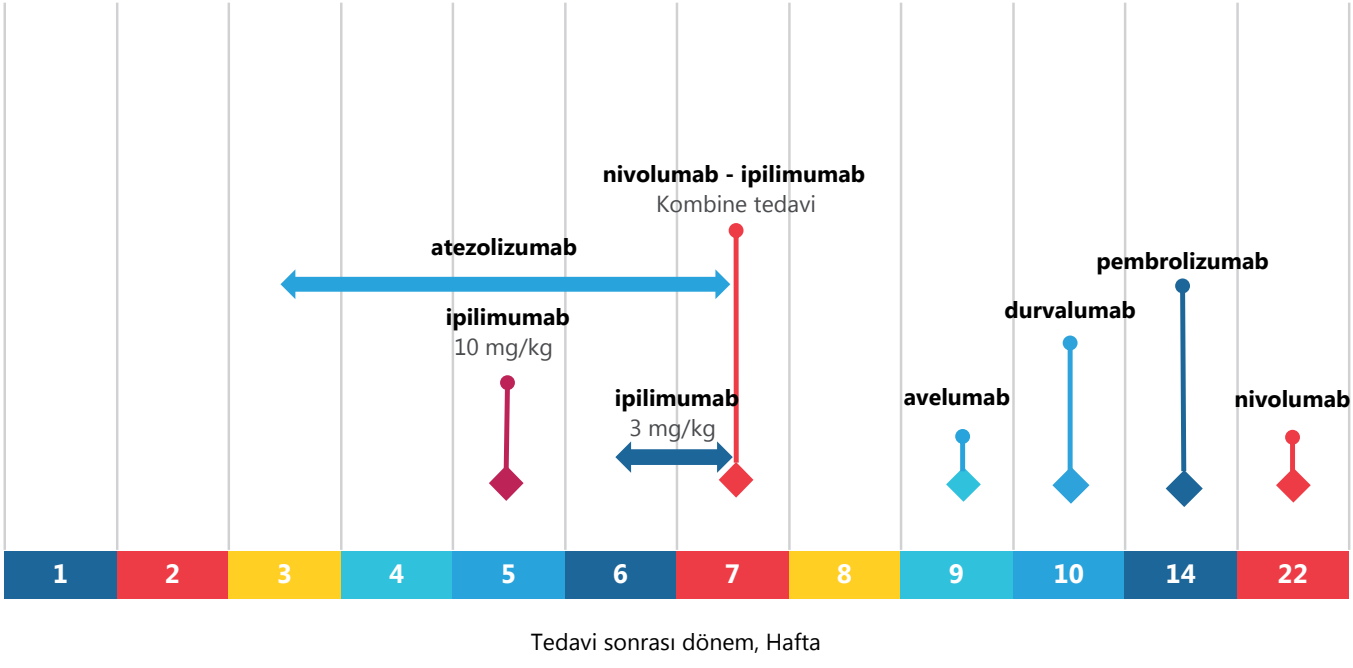


Hastalarda CTLA-4 İnhibitörlerinin kemoterapi ya da PD-1/PD-L1 inhibitörleri ile kombine kullanılması ya da tedavide kullanılan dozun yüksek olması immünoterapi ilişkili gastrointestinal toksisite gelişme riskini arttıran başlıca nedenler olduğu bildirilmiştir.

minal ağrısı varsa, dışkıda mukus veya kan, diyare sıklığı 4–6/ gün ise tedaviyi hazırlanmadan, tedavi onayını veren hekimi ile görüşülerek, tedavinin uygulanıp uygulanmayacağına ilişkin ikinci bir tedavi onayı daha alınmalıdır. Tedavi sürecinde grad 1-2 (hafif) gastrointestinal toksisite gelişen hastalarda immünoterapiye ara verilmesi, grad 3-4 gastrointestinal toksisite gelişenlerde ise tedavisinin kesilmesi önerildiği unutulmamalıdır. Bu süreçte hekim ile iş birliği yapmak oldukça önemlidir. Grad 2-4 gastrointestinal toksisite gelişen hastalarda, kortikosteroid tedaviye başlanabilmektedir. Bu hastaların kortikosteroid tedavinin kullanımı konusunda bilgilendirilmesi gerekmektedir. Grad 4 gastrointestinal toksisite gelişen hastalarda, kortikosteroid tedavisinden yanıt alınmazsa diğer antiinflamatuar ajan olan infliximab 5 mg/kg tedavi seçeneği düşünülmelidir (19). İmmünoterapi ilişkili kolit gelişen bazı hastalarda endoskopi işlemi yapılması önerilmektedir. Hastanın endoskopi işlemi öncesi için hazırlanması gerekmektedir.

FİZYOPATOLOJİ

Kanser tedavisinde kullanılan pek çok ilaç gastrointestinal mukozanın proliferasyonunu baskılamakta ya da emetik yolakları aktive etmekte ve gastrointestinal toksisitenin gelişmesine neden olmaktadır (20). İmmunoterapi ilişkili gastrointestinal toksisite patofizyolojisi henüz net olarak tanımlanmamış olsa da bağışıklık tepkisine bağlı geliştiği düşünülmektedir (21,22). Hastalarda bu tepkiye bağlı gastrointestinal sistemde ödem, eritem ve ülserasyon gibi radyolojik tetkiklerle de saptabilen farklı bulgular gelişmektedir (23). CTLA-4 inhibitörü tedavisi ile ilişkili enterokolit gelişen 39 hastanın incelendiği bir çalışmada, çoğu hastanın (%97) rektumunda eritem veya ülserasyon, %66'sında sigmoid kolonunda yaygın kolit olduğu gözlenmiştir (24). İmmünoterapide diyare ve/veya kolit, 21. gün ile 5.3 ay arasında gelişebilen önemli iki gastrointestinal toksisitedir (1). [Kanıt Düzeyi VII]. Bir çalışmada, 10 mg/kg ipilimumab alan hastalarda ilk gastrointestinal toksisite bildiriminin 5. hafta, 3 mg/kg ipilimumab alanlar-



Şekil 1. İmmünoterapi sonrası gastrointestinal toksisite gelişme riski

da 6-7. hafta, atezolizumab alanlarda 3-7. hafta, nivolumab - ipilimumab kombine tedavi alanlarda 7. hafta, avelumab alanlarda 9. hafta, durvalumab alanlarda 10. hafta, pembrolizumab alanlarda 14. hafta ve nivolumab alanlarda 22. hafta olduğu bildirilmiştir (1) (Şekil 1). Farklı çalışmalarda kolitin son ipilimumab dozundan aylar sonra da gelişebileceği (25) [Kanıt düzeyi I], ipilimumab ilişkili gastrointestinal toksisitenin 3 doz ilaç aldıktan sonra da gelişebileceği gösterilmiştir (26).

İNSİDANS

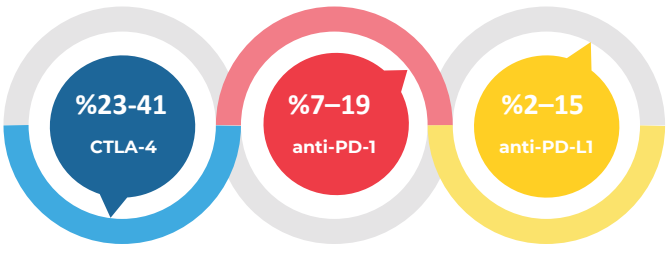
İmmünoterapiye bağlı en sık gelişen gastrointestinal toksisite diyaredir. Diyare, CTLA-4 inhibitörü alan hastalarda %23-41 (ipilimumab 3 mg/kg alanlarda %23–35; 10 mg/kg alanlarda %41 (12,14,27–29), PD-1 inhibitörü alan hastalarda %7–19 [nivolumab, %8–19 (12,30–34), pembrolizumab, %7–16 (27,35–39), PD-L1 inhibitörü alan hastalarda %2–15 [atezolizumab, %7–15 (40–43)avelumab, <%1–9 (44,45), durvalumab, %2 (46)] oranında geliştiği bildirilmiştir [Kanıt düzeyi II]. Grad 3-4 diyare gelişme oranı ipilimumab alan hastalarda %7.9 (%95 CI %5.5–%11.4), PD-1 inhibitörü (nivolumab veya pembrolizumab) alanlarda %1.3 (%95 CI, %1.0–1.7) ve PD-L1 inhibitörü (atezolizumab) alanlarda %0.3 (%95 CI, %0.1–1.1) olduğu görülmüştür (47)[Kanıt Düzeyi I].

İmmünoterapi ilişkili ikinci önemli gastrointestinal toksisite kolittir. 2017 yılında 21 klinik çalışmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, immünoterapiye (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) bağlı kolit gelişme sıklığının %2.3 olduğu ve immünoterapi almayan hastalar ile kıyaslandığında immünoterapi alanlarda kolit gelişme riskinin (RR) grad 1-4 için 7.66, %95 CI 4.58-12.8, p<0.001, grad 3-4 için RR 5.85 %95 CI, 2.66-12.8, p<0.001 olduğu gösterilmiştir (48) [Kanıt Düzeyi I]. Ancak plasebo [RR 10.7%95 CI, 5.61-20.3] ve immünoterapi [RR 7.75%95 CI, 1.07-56.3) grubu kıyaslandığında her iki grup arasında kolit gelişme sıklığı açısından herhangi bir fark olmadığı saptanmıştır (p=0.77) (48).

Grad 3-4 kolit gelişme oranı CTLA-4 inhibitör tedavi (ipilimumab) alan hasta gruplarında %6.8 (%95 CI %5.3–%8.6), PD-1inhibitörü (nivolumab, pembrolizumab) alanlarda %0.9 (%95 CI, %0.7–%1.3) ve PD-L1 inhibitörü (atezolizumab) alanlarda %0.6 (%95 CI, %0.2–%1.6) olduğu bildirilmiştir (47) [Kanıt Düzeyi I]. Literatürde, özellikle CTLA-4 inhibitörü tedavisi alanlarda grad 3-4 kolit gelişme riskinin [RR 22.5; %95 CI, 6.37 - 79.4] PD-1 inhibitör tedavi alanlardan [RR 2.47; %95 CI, 0.90 - 6.72] daha fazla olduğu vurgulanmıştır (p=0.021) (48)[Kanıt Düzeyi I]. Ayrıca CTLA-4 inhibitörü ile ilişkili kolit bağırsak perforasyonu nedeniyle gelişen ölümleri arttırmadığı ve bu oranın çok düşük olduğu bildirilmiştir (p<%1) (1) [Kanıt Düzeyi VII].

RİSK FAKTÖRLERİ

Hasta özellikleri, eş-zamanlı farklı bir hastalığın olması ya da ilaç kullanılması, immunoterapi türü ve tedavi rejimi gastrointestinal toksisitenin gelişmesinde önemlidir.



Şekil 2. İmmünoterapi ilişkili diyare

Eş-zamanlı hastalık ve ilaç kullanımı

Literatürde inflamatuar bağırsak hastalığı (IBD) ya da non-steroid antiinflamatuar ilaç kullanma hikayesinin olması immün ilişkili gastrointestinal toksisitenin gelişimini tetiklemede önemli rol oynadığı bildirilmiştir (49). Antibiyotik, proton pompa inhibitörü, laksatif, nonsteroid antiinflamatuar ilaç

10 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede, kemoterapi ile kombine PD-1 alan hastalar sadece kemoterapi alanlar ile karşılaştırıldığında, diyare gelişme riskinin (RR) 1.38, %95 CI, 1.13–1.68, p=0.001; I2 =%0 ve kolit gelişme risknin (RR) 2.90, %95 CI, 1.02–8.21, p = 0.050; I2 = %0 kombine tedavi grubunda daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (22) [Kanıt Düzeyi I].

TANILAMA

İmmunoterapi ilişkili gastrointestinal toksisite, sıklıkla tedavinin 6-8. haftasında diyare ya da kolit tarzında gelişir (56). Kolit gelişen hastaların bir kısmında transfers kolonda inflamasyon geliştiği için tabloya mide bulantısı-kusma ve iştahsızlık gibi diğer gastrointestinal semptomlar da eşlik edebilir (57). Gastrit veya duodenit gelişen hastalarda bulantı, kusma ve iştahta azalmanın yanı sıra epigastrik ağrı ya da kilo kaybı da görülebilir (57). İmmünoterapi ilişkili gastrointestinal toksisite gelişen hastalarda, hastanın öyküsünün alınması, fiziksel muayenenin yapılması ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi önemlidir.

Öykü ve Fiziksel Muayene

Tedaviye başlamadan hastanın ayrıntılı sağlık öyküsü alınmalıdır. Yaşı, beslenme alışkanlığı, antibiyotik, proton pompa inhibitörleri, laksatif, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Son dönemde yapılan tetkik sonuçları ve uygulanan tedaviler dikkate alınmalıdır. Ayrıca hastanın endemik bölgelere seyahat edip etmediği, bitkisel takviyeler kullanıp kullanmadığı araştırılmalıdır. Tedaviye başlamadan son tedaviden sonra hastada gelişen gastrointestinal belirti ve bulgular sorgulanmalıdır (23). Diyare, kolit, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal toksisite hikayesi olan hastada, yaşanan sorunun şiddeti sorgulanmalı ve National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (NCI-CTCAE v5.0) sınıflandırma sistemi kullanılarak hastanın dosyasına kaydedilmelidir (58) (Tablo 1). Tedavi öncesi



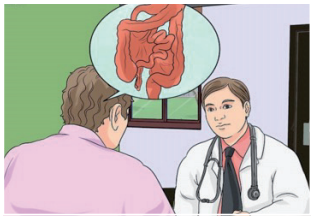
Tablo 1. İmmünoterapi İlişkili Gastrointestinal Toksisite[58]

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Diyare	• Günlük dışkılama sayısı < 4 kez/gün • İlk değerlendirmeye göre ostomi çıkışında hafif artış	• Günlük dışkılama sayısı 4-6 kez/gün • İlk değerlendirmeye kıyasla ostomi çıkışında orta düzeyde artış • Enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde (GYA) sınırlılık	• -Günlük dışkılama sayısı ≥7 kez/gün • İlk değerlendirmeye kıyasla ostomi çıkışında ciddi artış • Öz-bakım ve GYA'ne katılım kısıtlı • Hastaneye yatışı gerekli	• Yaşamı tehdit etmektedir • Acil müdahale gerektirir
Kolit	• Asemptomatik • Sadece klinik veya tanısal gözlemler mevcut • Müdahale gerekmez	• Abdominal ağrı mevcut • Dışkıda mukus veya kan mevcut	• Şiddetli abdominal ağrı mevcut • Peritoneal bulgular mevcut	• Yaşamı tehdit etmektedir • Acil müdahale gerektirir

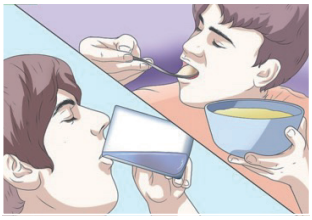
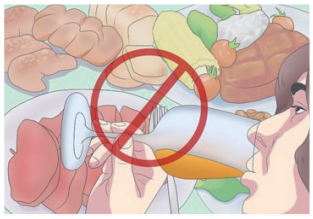
KOLONOSKOPİ

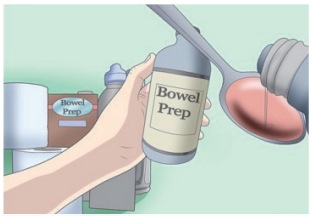
KOLONOSKOPİ ÖNCESİ HAZIRLIK

- Hasta işlem, işlem hazırlığı ve işleme bağlı gelişebilecek olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmelidir.
- Hastada kardiyak aritmi, solunum sıkıntısı gibi işlemin gerçekleştirilmesine engel olabilecek sorun olup olmadığı araştırılmalıdır.
- İşlemden 7 gün öncesinden demir ve kabızlığa yol açan ilaçların kullanımı durdurulmalıdır
- Kolonoskopi öncesi bağırsak içinin boş ve temiz olması gerekir. Bu nedenle, hastaya 48 saat önceden katı gıda alımını kesmesi ve işlem gününe kadar sadece berrak sıvı-yumuşak gıdalar ile beslenilmesi önerilmelidir.
- İşleme 24-48 saat kala sadece çay, tanesiz komposto, berrak meyve suyu, et ve tavuk suyu tüketilebileceği, tavuk eti, muz ve patates yenmemesi gerektiği açıklanmalıdır.
- İşlemden önceki gün saat 15:00'de başlayıp hekim tarafından yazılan solüsyonunu içmeye başlaması ve saat 19:00 gibi bitirmesi önerilmelidir.
- İçilen ilacın ishal yaparak bağırsağın temizliğini sağladığı bu nedenle ilaç içtikten sonra bol sıvı (2.5-3 litre) içmesi önerilmelidir.
- Kolonoskopi işleminden önceki gece 12'den sonra aç kalması ve su içmemesi söylenmelidir.
- Kolonoskopi işlemi için kliniğe hangi saatte gelmesi gerektiği açıklanmalıdır.
- İşlem sırasında hasta hafif sedatize edildiği için işleme gelirken yanında bir yakınının eşlik etmesinin önemli olduğu vurgulanmalıdır.
- Daha önceden yapılmışsa kolonoskopi ve o işleme/-lere ait patoloji raporunu, abdominal ultrasonografi, tomografi ve MR raporunu ve tam kan sayımı sonuçlarının yanında getirilmesi gerektiği söylenmelidir.
- Hastadan işlem için yazılı onam alınmalıdır.





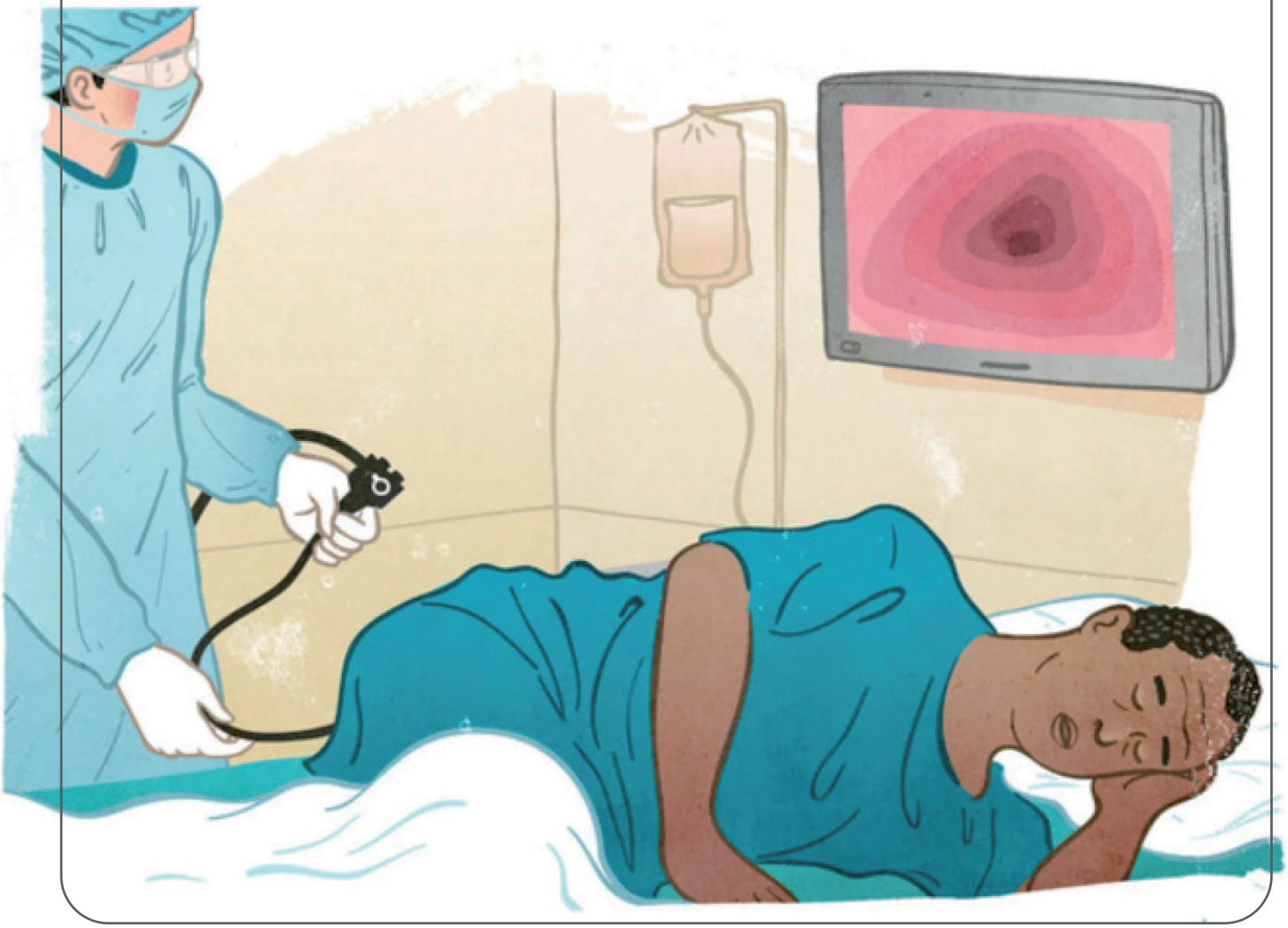



KOLONOSKOPİ

İŞLEM GÜNÜ HASTAYA DESTEK

- Hastanın işleme ilişkin korku ve endişesini azaltmak için hastaya destek olunmalıdır.
- Hasta işlemin yaplacağı odaya alınmalıdır ve işlemin gerçekleştirilmesi için hasta gömleğini giyimesi sağlanmalıdır.
- İşlem masasına alınmalı ve hastaya uygun pozisyon verilmelidir. Hasta sol yan pozisyonda dizlerini karnına doğru çekmesini sağlanarak, genellikle de sağ bacak sol bacağın önüne alınmalıdır.
- İşlemden öncesi, sırasında ve sonrasında tansiyon, nabız ve O_2 satürasyonu gözlemlenmelidir. Özellikle sedasyon alan hastaların, uyanana kadar yaşam bulguların takibi ve hastanın güvenliği sağlanmalıdır.
- Hastanın ağrı takibi yapılmalıdır. Ayrıca abdominal kramp, rektal kanama, distansiyon ve perforasyon açısından yakın takip yapılmalıdır (67).



moterapinin verilmesi hastalarda diyare gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (3,4). Hem CTLA-4, hem de PD-L1 inhibitörü ile kombine kemoterapi alan hastalarda diyare gelişme oranın yüksek olduğu bildirilmiştir (3,62) [Kanıt Düzeyi VII].

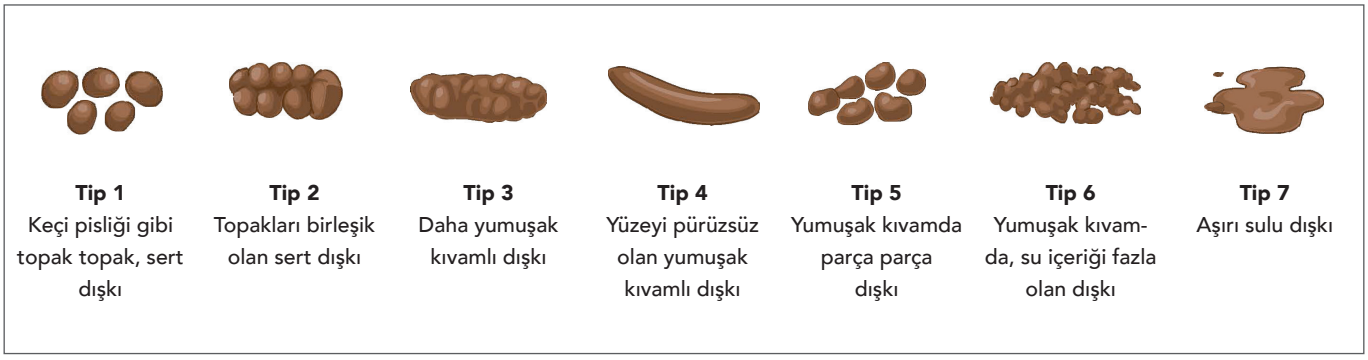
İmmünoterapi ilişkili diyarede gelişen tablo kolit ile benzer olduğundan, ayırıcı tanısında sadece diyare sıklığının değil, aynı zamanda dışkıda kan veya mukus varlığının, ileus varlığının ve hastanın hemodinamik durumundaki değişikliklerin değerlendirilmesi önemlidir (63).

Literatürde immünoterapi ilişkili diyarenin yönetiminde etkili olan yaklaşımların neler olduğunu bildiren çalışma sonuçlarına rastlanmamıştır. Öneriler kemoterapi ile ilişkili diyarenin yönetiminde etkili yaklaşımlar temel alınarak oluşturulmuştur.

Diyarenin yönetiminde hasta ve ailenin bilgilendirilmesi önemlidir (64). İlk tedavide hastanın bilgilendirilmesi tedavi ile ilgili kaygıları azaltmakta ve tedaviye uyumu güçlendirmektedir (65). Ayrıca, tedaviye bağlı gelişen toksisiteler ve yönetimi hakkında hastaların bilgilendirilmesi, şikayetlerin erken saptanmasında ve etkin bir şekilde yönetilmesinde oldukça önemlidir.

Diyarenin yönetimine yönelik eğitimde öncelikle; hasta ve yakınına dışkının niteliğinde meydana gelen değişiklikler öğretilmeli (Şekil 3) ve diyarenin varlığının ne sıklıkta değerlendireceği açıklanmalıdır. Hastaya bağırsak hareketleri arttığında ve günlük dışkılama sayısı 4'ün üzerine çıktığında ya da dışkısı sulu olduğunda hekim ya da hemşire ile iletişime geçmesi gerektiği açıklanmalıdır (66). Günlük dışkı sayısının önemli olduğu ve gerekli ise tedavinin düzenleneceği anlatılmalıdır. Dışkıda kan, karın ağrısı, ateş, kramp gibi diyareye eşlik eden semptomların varlığına dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmalıdır (66). Özellikle şiddetli karın ağrısı ve ateş varsa hemen hastaneye başvurmasının önemi vurgulanmalıdır (66). Tedavi sırasında diyareyi arttıran (süt ve süt ürünleri, lifli gıdalar, kafein, yağlı ve baharatlı yiyecekler) gıdaların kısıtlanması önerilmeli ve diyareyi azaltan gıdaların tüketimi konusunda bilgi ve önceden hazırlanmış diyet listesi verilmelidir (66). Dışkı şekilleninceye kadar buğday, mısır, pirinç, yulaf, şehriye, patates, muz ve tuzlu kraker tüketmesi, aşırı sıcak ve soğuk yiyecekleri tüketmekten kaçınması ve yiyeceklerin oda ısısında tüketilmesi önerilmelidir. Bol sıvı (24 saatte/ 8-10 bardak) tüketmesi gerektiği anlatılmalıdır.

Diyare geliştiğinde ilaç almadan önce mutlaka hekim veya hemşireye danışması gerektiği hatırlatılmalıdır. Hastaya hekim tarafından alması önerilen ilaçların ne zaman ve ne sıklıkta alınacağı öğretilmelidir. Hangi durumlarda doktora başvurması gerektiği anlatılmalıdır.



Şekil 3. Bristol Dışkı Skalası

Konstipasyonda Beslenme Önerileri [lif miktarı /porsiyon, gram]


Süt ve süt ürünleri


Kefir


Kuru yemiş


Bulgur
4 g/90 g


Buğday ekmeği
4 g/90 g


Patlamış mısır
3 g/50 g


Kuru Nohut
12 g/130 g


Kuru Fasulye
10 g/130 g


Mercimek
5 g/130 g


Tatlı badem
5 g/30 g


Fındık
3 g/30 g


Ceviz
2 g/30 g


Kivi
6 g/50 g


Armut
4 g/150 g


İncir
3 g/150 g


Kayısı
3 g/150 g


Erik
3 g/150 g


Portakal/Mandalina
3 g/150 g


Kereviz
6 g/150 g


Havuç
5 g/150 g


Brokoli
5 g/150 g


Ispanak
5 g/150 g


Pazı
5 g/150 g


Yeşil fasulye
5 g/150 g


Çarliston biber
5 g/150 g


Kırmızı biber
5 g/150 g


Yeşil sivri biber
5 g/150 g


Acı sivri birer
5 g/150 g


Patlıcan
4 g/150 g


Taze bezelye
4 g/150 g


Beyaz lahana
4 g/75 g


Semiz otu
4 g/150 g


Turp
4 g/150 g


Roka
3 g/75 g


Maydanoz
3 g/75 g


Diğer sebzeler

Şekil 4. Barsak hareketlerini hızlandıran gıdalar



Şekil 5. Barsak hareketlerini azaltan gıdalar

KOLİTİN YÖNETİMİ

"Kolit" terimi, karın ağrısı veya kolon iltihabının endoskopik/radyolojik olarak tespit edilmesini kapsamaktadır. CTLA-4 inhibitörü ile gelişen kolit, kolon mukozasında yüksek sayıda CD4+ T hücresi ile karakterize edilirken, PD-1 inhibitörü ile gelişen kolit, mukoza ve intraepitelyal hücrelerde yüksek CD8+ T hücre popülasyonları ile karakterize edilmektedir (70).

Kolit, kombine immünoterapi alan hastalarda %16 (grad≥3, %11), CTLA-4 inhibitör tedavi alanlarda %8 (grad ≥3, %5), PD-L1 inhibitör tedavi alanlarda %1 (grad ≥3, %1) oranında geliştiği bildirilmiştir (71) [Kanıt Düzeyi I].

2020 yılında 10 çalışmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında monoterapiye göre kombine tedavide grad 3-5 kolit gelişme oranının yüksek ($p<.05$) olduğu gösterilmiştir (72) [Kanıt Düzeyi I].

OLGU RAPORLARI

Olgu 1

71 yaşında metastatik melanom tanısı ile ipilimumab alan erkek hastada 3. doz ipilimumab uygulamasından sonra abdominal ağrının eşlik ettiği diyare gelişmiştir. Hasta kliniğe günde yaklaşık 20 kez kanlı olmayan dışkılama şikayeti ile başvurmuştur. Diyare ve abdominal ağrı olduğu için ipilimumab tedavisi kesilmiş ve steroid tedavisi başlanmıştır. Bu tedaviden birkaç hafta sonra hastada semptomlar gerilemiş ve hasta iyileşmiştir (78).

Olgu -2

81 yaşında evre 3 melanom tanısı olan erkek hastada 2. doz 3 mg/kg ipilimumab uygulamasından sonra günde yaklaşık olarak 15 kez dışkılama şikayeti gelişmiştir. Hasta iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, benign prostat hipertrofisi vardır. Hastanın dışkı testinde Clostridium difficile negatif gelmiştir. Hastaya sıvı replasman tedavisi ve 1 mg/kg oral kortikosteroid tedavisi başlamıştır. Tedavinin başlanması ile şikayetleri gerileyen hastada yeterli iyileşme sağlanamamıştır. Bu nedenle, hastaya günde iki kez, 2 mg/kg IV metilprednizolon tedavisi başlanmıştır ve hastaya kolonoskopi yapılmıştır. Kolonoskopide, tüm kolonda mukozal ülserasyonlar olduğu görülmüştür (70).

Olgu -3

80 yaşında olan erkek hastaya, malign melanom tanısı ile üç haftada bir 2 mg/kg nivolumab başlanmıştır. 64. günde, 4. nivolumab tedavisinden sonra, hastada hafif diyare gelişmiştir. 92. gün, 5. nivolumab dozunu almak için gelen hastada inatçı diyare ve yorgunluk olduğu, ateşinin 39°C olduğu saptanmıştır. Hasta günde yaklaşık 12 kez sulu ve kanlı dışkılama yaptığını bildirmiştir. Hastanın nivolumab tedavisi kesilmiş ve ileri tetkik ve tedavi için hastanın hastaneye yatışı yapılmıştır. Abdominal BT taramasında, şiddetli mukozal inflamasyonu düşündüren bağırsak ödemi olduğu gözlenmiştir. Yapılan kolonoskopi ve kolon biyopsi sonrasında, hastaya otoimmün kolit tanısı konmuştur. Hasta uzun süre devam eden dirençli diyareye bağlı kortikosteroid tedavisi almıştır. Ancak hastada, diyarenin devam etmesi ve bakteriyel translokasyona bağlı sepsis gelişmiştir. Hasta, 152. gününde çoklu organ yetmezliğine nedeniyle vefat etmiştir (79).

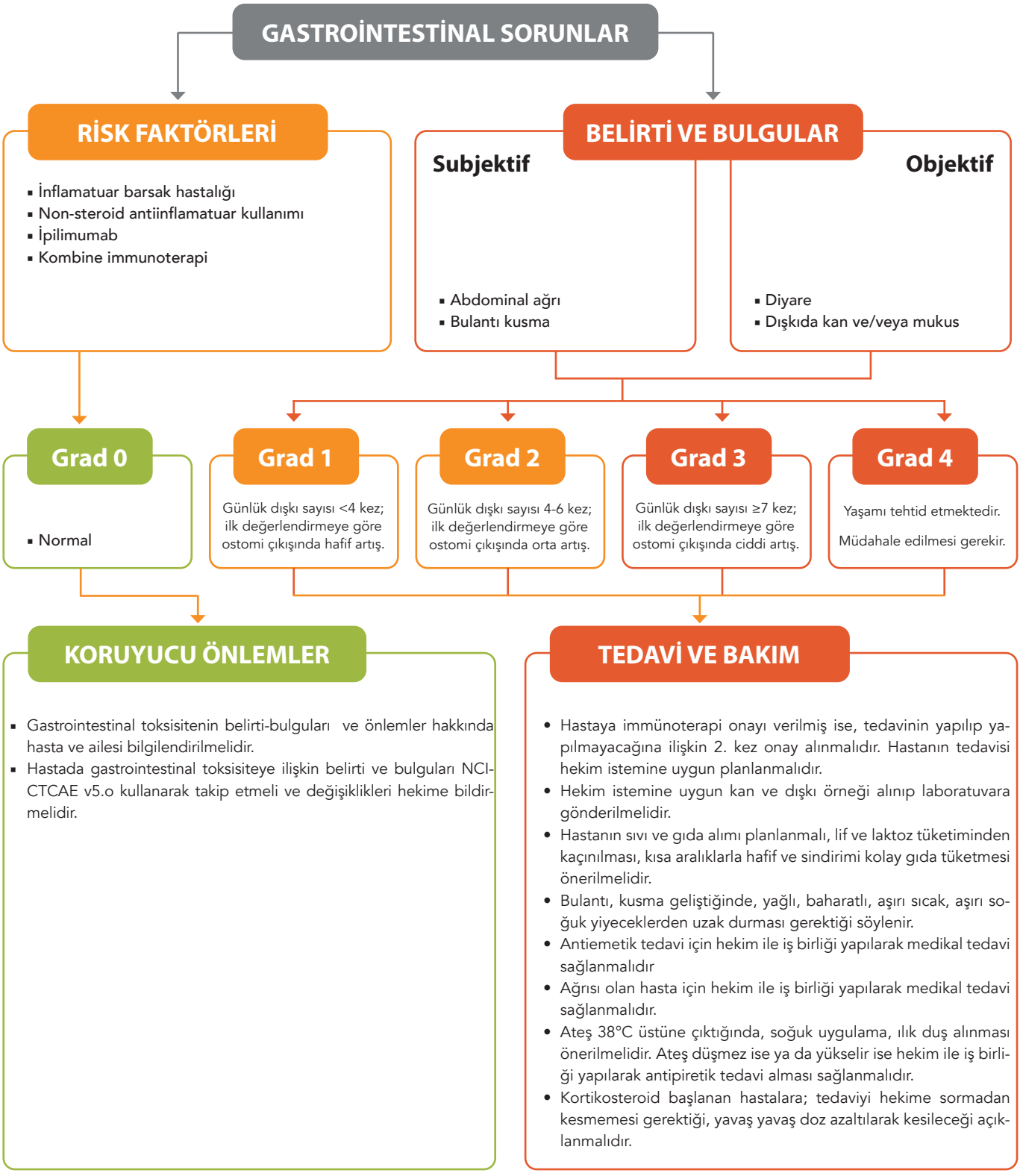
GASTROİNTESTİNAL TOKSİSİTENİN YÖNETİMİ

Grad 1 (Hafif)

- Dışkılama sayısı < 4/gün
- Başlangıca kıyasla ostomi çıkışında hafif artış var
- Abdominal ağrı, dışkıda kan/mukus yok

Değerlendirme

- Hastada diyareye eşlik eden semptomların (ateş, bulantı/kusma, karın ağrısı, halsizlik) varlığı değerlendirilmelidir.
- Günlük dışkı sayısı, süresi ve niteliği (kan/mukus) değerlendirilmelidir.
- Hastanın komorbid hastalıkları, eş zamanlı kullandığı ilaçlar, beslenme alışkanlığı sorgulanmalıdır.
- Değişiklikler açısından hasta 24-48 saat yakından takip edilmelidir.
- Sıvı ve elektrolit dengesi izlenmeli ve dehidratasyon yönünden deri/mukoza değerlendirilmelidir.



Şekil 6. Gastrointestinal toksisite'yi önleme ve yönetme algoritması

Yönetimi

Tıbbi yaklaşım (80)

- İmmunoterapiye geçici olarak ara verilmelir.
- Hasta yakın izleme alınır ve hidrasyonu sağlanır.
- Gereksinime göre hekim istemi ile loperamid / diphenoxylate / atropin başlanmalıdır.

İyileşme olmaz ise:

- Enfeksiyon kaynağını saptamak için laboratuvar parametreleri değerlendirilmelidir.

Hemşirenin sorumlulukları

- Hastada gastro-intestinal toksisiteye ilişkin belirti ve bulguları NCI-CTCAE v5.0 toksisite kriterleri kullanarak takip edilmeli ve değişiklikler hekime bildirilmelidir.
- Hastaya immünoterapi onayı verilmiş ise, tedavinin yapılıp yapılmayacağına ilişkin 2. kez onay alınmalıdır.
- Hastanın sıvı ve gıda alımı planlanmalıdır. Yüksek liften ve laktozdan kaçınılmalıdır. Kısa aralıklarla hafif ve sindirimi kolay yiyecekler tüketmesi önerilmelidir.
- Hekim istemine uygun dışkı örneği alınıp laboratuvara gönderilmelidir.
- Tedavi planında hekimin istemine uygun değişiklikler yapılmalı, tedavinin etkinliği hekime bildirilmelidir.
- Bulantı, kusma geliştiğinde, yağlı, baharatlı, aşırı sıcak, aşırı soğuk yiyeceklerden uzak durması gerektiği söylenmelidir. Antiemetik tedavi için hekim ile iş birliği yapılarak medikal tedavi sağlanmalıdır.
- Ağrısı olan hasta için hekim ile iş birliği yapılarak medikal tedavi sağlanmalıdır.
- Ateş 38°C üstüne çıktığında, soğuk uygulama, ılık duş alınması önerilmelidir. Ateş düşmez ise ya da yükselir ise hekim ile iş birliği yapılarak antipiretik tedavi alması sağlanmalıdır.
- Hastaya ve ailesine immünoterapi ilişkili gastrointestinal belirti ve bulguları takip etmesi ve önemli bulguları bildirmesi önerilmelidir.
- Hasta telefonla aranarak izlenmeli ve değerlendirilmelidir.

Grad 2 (Orta)

- Dışkılama sayısı 4-6 /gün
- Başlangıca kıyasla ostomi çıkışında orta düzeyde artış var
- Abdominal ağrısı, dışkıda mukus veya kan var.

Değerlendirme

- Hastada diyareye eşlik eden semptomların (ateş, bulantı/kusma, karın ağrısı, halsizlik) varlığı değerlendirilmelidir.
- Günlük dışkı sayısı, süresi ve niteliği (kan/mukus) değerlendirilmelidir.
- Hastanın komorbid hastalıkları, eş zamanlı kullandığı ilaçlar, beslenme alışkanlığı sorgulanmalıdır.
- Değişiklikler açısından hasta 24-48 saat yakından takip edilmelidir.
- Sıvı ve elektrolit dengesi izlenmeli ve dehidratasyon yönünden deri/mukoza değerlendirilmelidir.
- Enfeksiyon kaynağını saptamak için laboratuvar parametreleri değerlendirilir.

Yönetimi

Tıbbi yaklaşım (80)

- İmmunoterapi sonlandırılır.
- Günlük 1–2 mg/kg prednisone başlanır.
- Tedaviye 2-3 günde yanıt alınamaz ise kortikosteroid başlanır.
- Tedaviye 2 haftada yanıt alınamaz ise Infliximab/ vedolizumab eklenerek tedaviye devam edilir.

- Grad 2-4 kolit var ise kontrastlı abdominal BT istenir.
- Kolonoskopi ± özefagogastroduedonoskopi eşliğinde biyopsi alınır.
- Grad 3'te anti CTLA-4 tedavisi sonlandırılır, toksisitenin çözümlenmesinden sonra anti-PD-1/PD-L1 tedavisi ile devam edilir.
- Grad 4'te immünoterapi kalıcı olarak sonlandırılır. Hastanın yatışı yapılır ve destekleyici tedavi ve bakımı planlanlanır.

Hemşirenin sorumlulukları

- Hastada gastro-intestinal toksisiteye ilişkin belirti ve bulguları NCI-CTCAE v5.0 toksisite kriterleri kullanarak takip edilmeli ve değişiklikler hekime bildirilmelidir.
- Hekim istemine uygun laboratuvar örneği alınıp laboratuvara gönderilmelidir.
- Kontrastlı abdominal/pelvik BT taraması için hastanın randevusu planlanmalıdır.
- Kolonoskopi±özefagogastroduedonoskopi eşliğinde biyopsi yapılacak ise işlem öncesi hastanın hazırlığı tamamlanmalıdır.
- Hastanın tedavisi hekim istemine uygun planlanmalıdır.
- Gastrointestinal toksisitenin yönetimine yönelik başlanan yeni tedavi yaklaşımının kullanımına yönelik hasta ve yakınına eğitim verilmelidir.
- Tedavinin etkinliği izlenmelidir.
- Hastanın sıvı ve gıda alımı planlanmalıdır. Gerektiğinde sıvı replasmanı yapılmalıdır. Gıda alımı hastanın genel durumuna göre parenteral yoldan devam edilebilir.
- Bulantı, kusma geliştiğinde, yağlı, baharatlı, aşırı sıcak, aşırı soğuk yiyeceklerden uzak durması gerektiği söylenir. Gekim ile iş birliği yaparak antiemetik tedavi planlanmalıdır.
- Ağrısı olan hasta için hekim ile iş birliği yapılarak medikal tedavi sağlanmalıdır.
- Ateş 38°C üstüne çıktığında, soğuk uygulama, ılık duş alınması önerilmelidir. Ateş düşmez ise hekim ile istemi ile antipiretik tedavi planlanmalıdır.
- Günlük 1-2 mg/kg kortikosteroid başlanan hastalara; tedaviyi hekime sormadan kesmemesi gerektiği, yavaş yavaş doz azaltılarak kesileceği açıklanmalıdır.
- Hekim isteği doğrultusunda hastanın hastaneye yatışı yapılmalıdır.
- Hekim isteği doğrultusunda gastro-hepatoloji bölümünden konsültasyon istenmelidir.

HASTA EĞİTİMİ

Hastaların tedavi ile ilişkili yan etkileri kendi kendine nasıl yöneteceğini anlaması önemlidir (64). İlk tanı aşamasında verilen eğitim tedavide kaygıyı azaltmakta ve öz bakımı iyileştirmektedir (65). Ayrıca, ilk tedavide verilen hasta eğitiminin yan etkileri azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (66). İmmünoterapi sonrası bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, dışkıda mukus/kan, konstipasyon gelişir ise hastaya hekime başvurmasının önemi açıklanmalıdır. Yazılı eğitim materyali verilmeli, online eğitim modülünden nasıl yararlanacağı açıklanmalıdır. Şiddetli karın ağrısına eşlik eden ateş bulgusu varsa günün hangi saatinde olursa olsun hemen hastaneye başvurması gerektiği açıklanmalıdır.

Diyare ve konstipasyonun yönetiminde önerilen diyet değişikliklerine uymak gastrointestinal şikayetleri hafifletebileceği hastalara bildirilmelidir. Bağırsak hareketlerini azaltan ve arttıran gıdaların listesi hastaya verilmelidir.

Hastanın tedavisine kortikosteroid eklendiğinde, tedaviyi hekime sormadan kesmemesi gerektiği, yavaş yavaş doz azaltılarak kesileceği açıklanmalıdır.

2021

GÜNCEL DENEYİM VE KONSENSUS KARARLARI

PANEL BAŞKANLARI

Hekim : Arife Ulaş

Klinik Alan Hemşire : Betül Yücelkan

Akademik Alan Hemşire : Sevgisun Kapucu

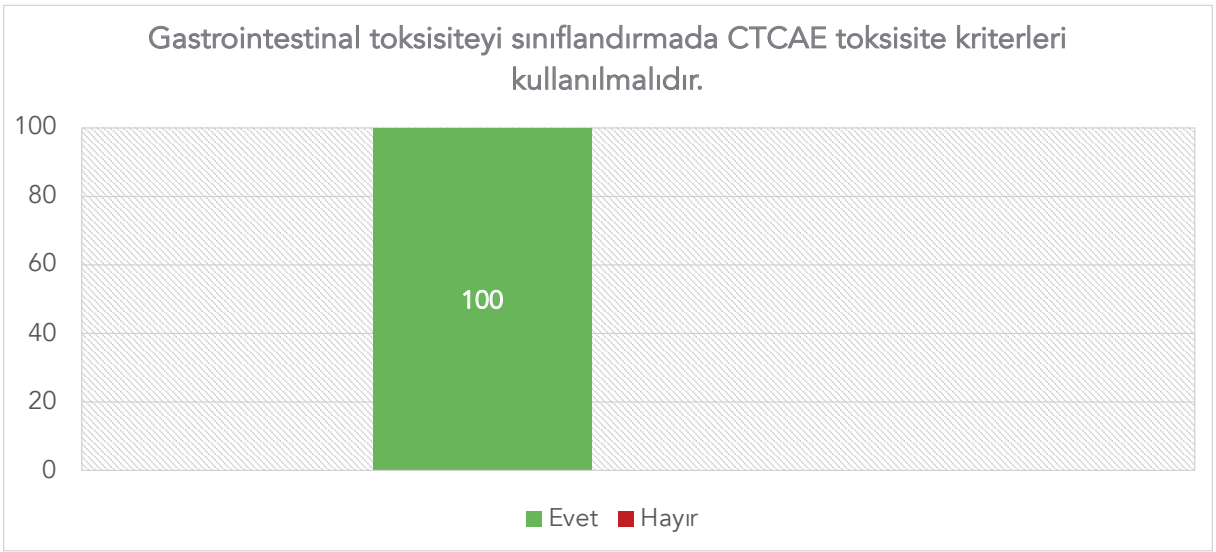
TARTIŞMACILAR

Evet : Canan Pürücü

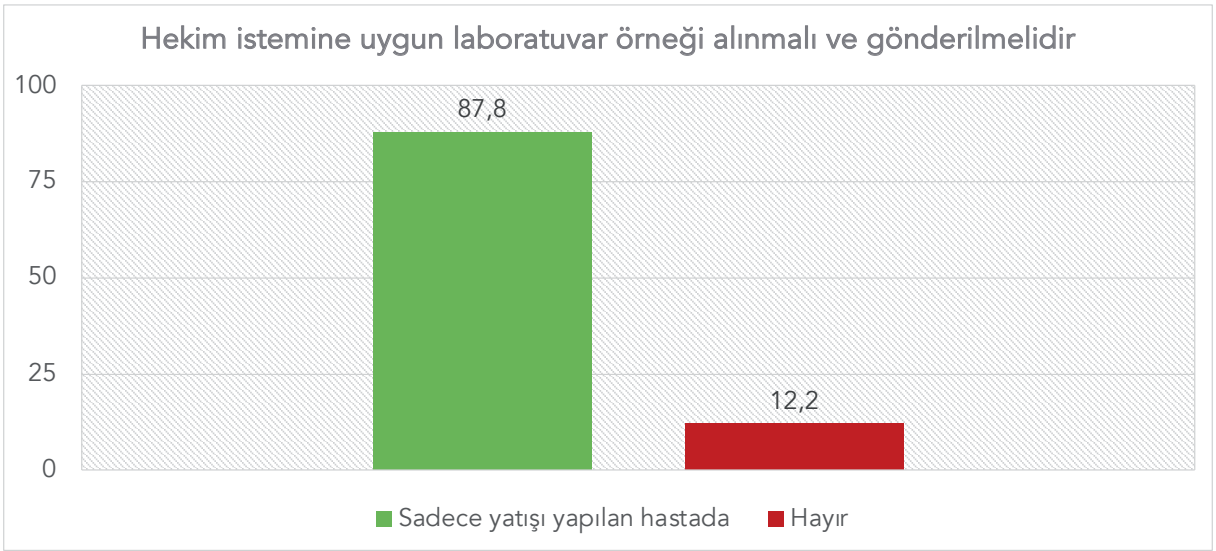
Hayır : İncihan Tuna

GÜNCEL DURUM - KLİNİKLERİN GASTROİNTESTİNAL TOKSİSİTE DENEYİMİ

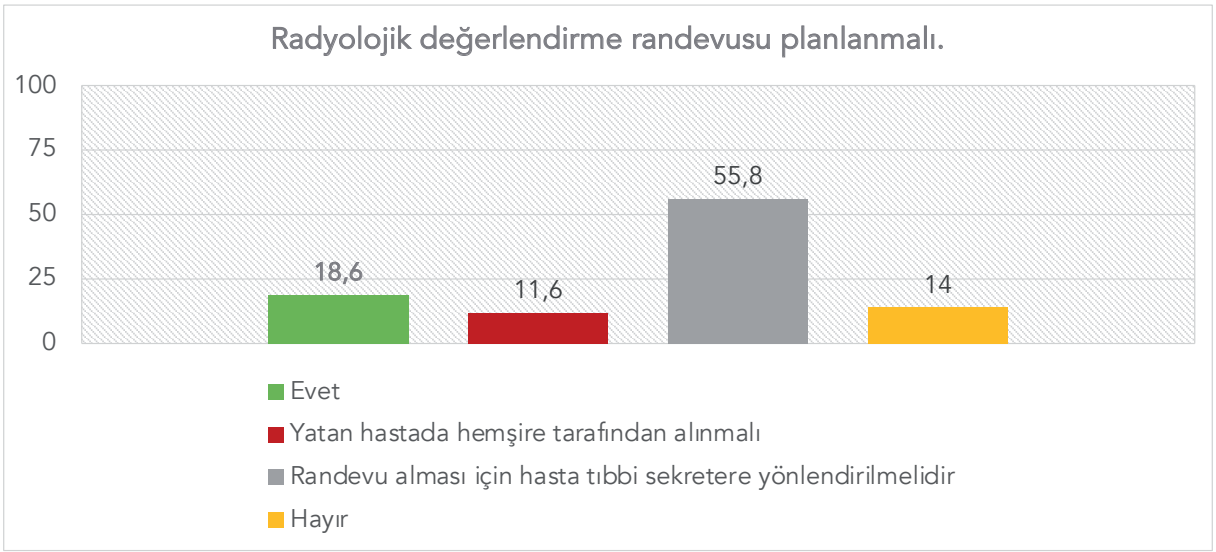
	İpilimumab [Yervoy] n=70		**Pembrolizumab** [Keytruda] n=69		**Nivolumab** [Opdivo] n=95		**Atezolizumab** [Tecentriq] n=69		**Durvalumab** [Imfinzi] n=19		**Avelumab** [Bavencio] n=16	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Karın ağrısı	8	11,3	3	4,2	1	1,1	3	4,2				
İshal	8	11,4	8	11,5	11	11,7	3	4,2				
Melena	5	7,1			1	1,1						
Bulantı kusma	6	8,5	2	2,9	1	1,1	5	7,1			1	6,3
İştahsızlık	7	10	6	8,5	6	6,4	5	7,1				
Ağızda yara	2	2,8	2	2,9	3	3,2	1	1,4				



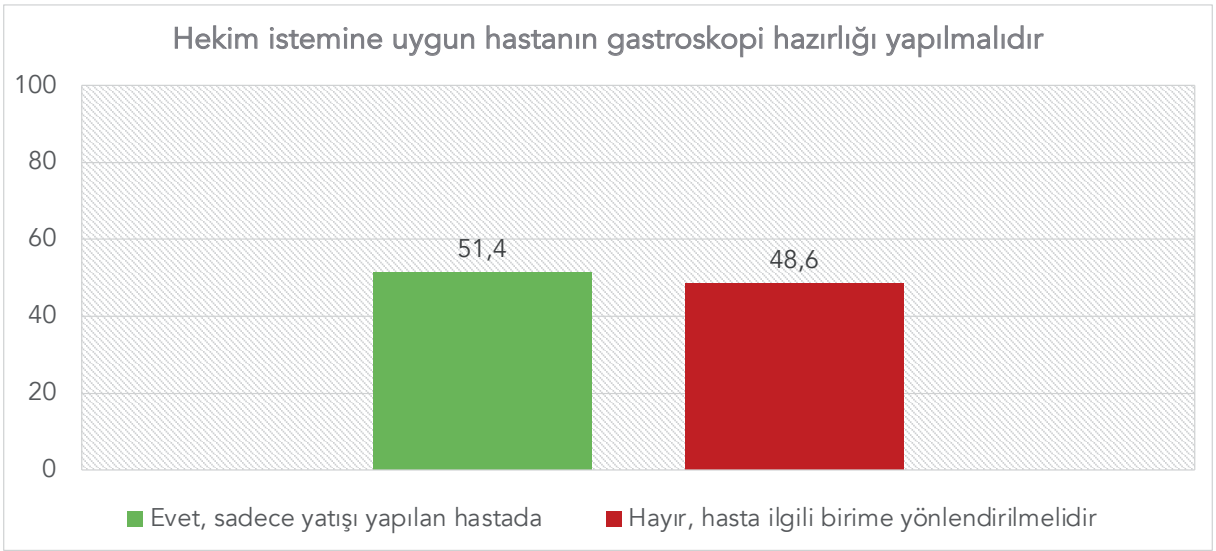
Karar 4-1. Yapılan oylama sonucunda, gastrointestinal toksisitenin varlığının CTCAE v5.0 toksisite kriterlerine göre saptanmasına oy birliği (%100) ile karar verildi.



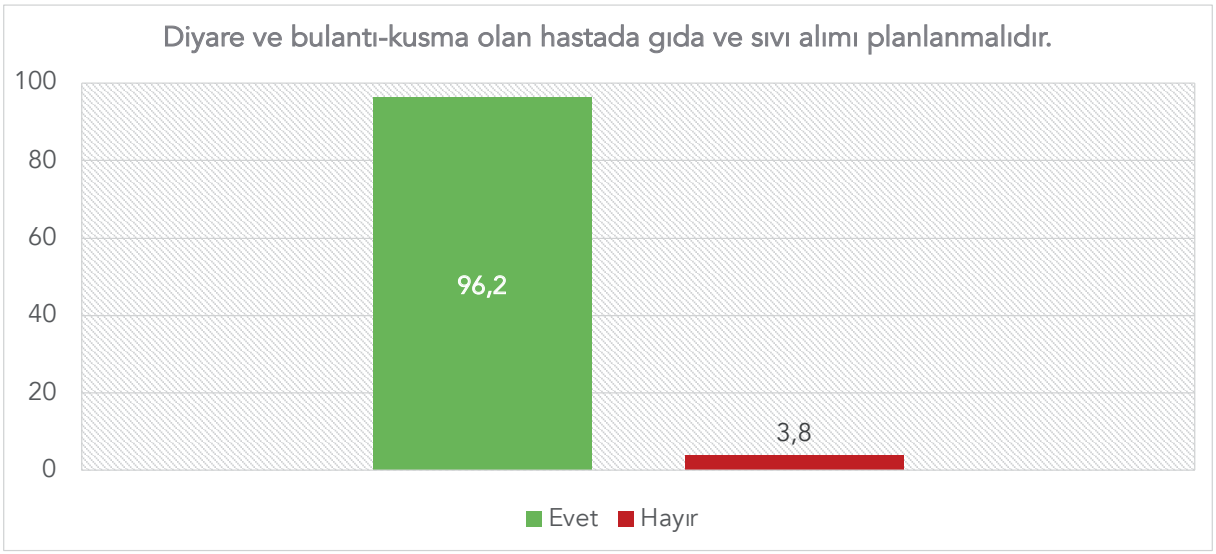
Karar 4-2. Yapılan oylama sonucunda, sadece yatışı yapılan hastalardan gastrointestinal toksisite riskinin değerlendirilmesi için laboratuvar örneği alınmasına ve gönderilmesine oy çokluğu (%87.8) ile karar verildi



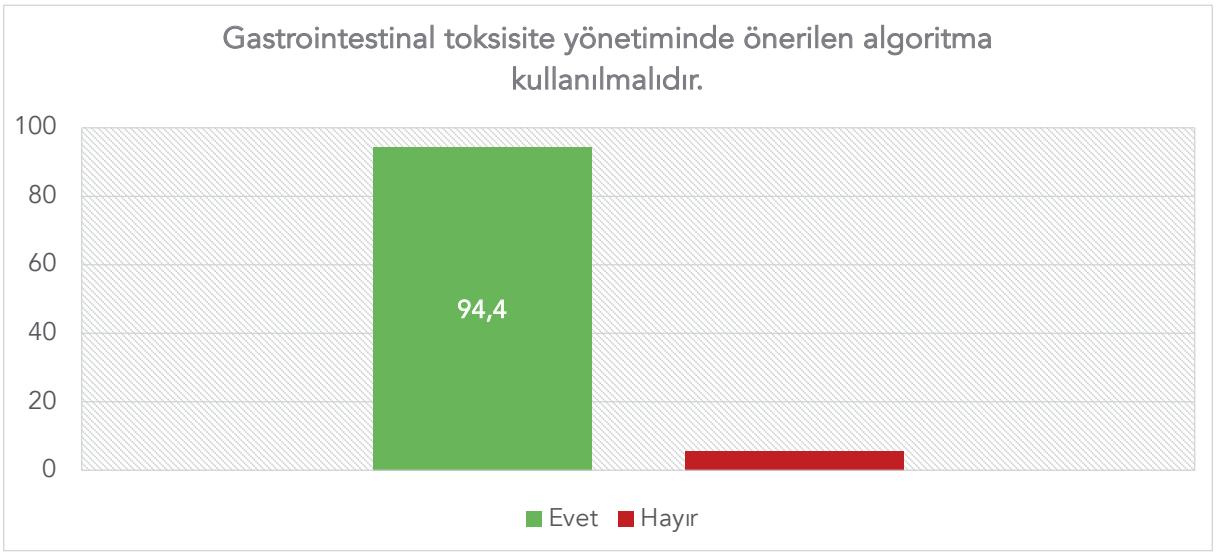
Karar 4-3. Yapılan oylama sonucunda, gastrointestinal toksisite şüphesi olan hastaların radyolojik değerlendirme randevusu alması için tıbbi sekretere yönlendirilmesine oy çokluğu (%55.8) ile karar verildi.



Karar 4-4. Yapılan oylama sonucunda, katılımcıların %51,4'ü sadece yatış yapılan hastalarda gastroskopi hazırlığının hemşire tarafından yapılmasının ve %46.8'i gastroskopi hazırlığı için hastaların ilgili birime yönlendirilmesinin uygun olacağını bidirdi. Bu konuda bir karara varılamadı.



Karar 4-5. Yapılan oylama sonucunda, diyare ve bulantı-kusma gelişen hastaların izlenmesine, gıda ve sıvı alımının düzenlenmesine oy çokluğu (%96.2) ile karar verildi.



Karar 4-6. Yapılan oylama sonucunda, immünoterapi ilişkili gastrointestinal toksisitenin yönetiminde önerilen bakım algoritmasının kullanılmasına oy çokluğu (%94.4) ile karar verildi.

KAYNAKLAR

1. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. Immunotargets Ther. 2017 Aug 24;6:57–71.
2. Weber J, Hamid O, Amin A, O'Day S, Masson E, Goldberg SM, et al. Randomized phase I pharmacokinetic study of ipilimumab with or without one of two different chemotherapy regimens in patients with untreated advanced melanoma. Cancer Immun. 2013;13 (2):1–7.
3. Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ, Schneider CP, Mella PFG, Barlesi F, et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2017 Oct 20;35 (30):3449–57.
4. Patel SP, Kim DW, Bassett RL, Cain S, Washington E, Hwu WJ, et al. A phase II study of ipilimumab plus temozolomide in patients with metastatic melanoma. Cancer Immunol Immunother. 2017 Oct 1;66 (10):1358–66.
5. Kelly RJ, Lee J, Bang YJ, Almhanna K, Blum-Murphy M, Catenacci DVT, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab and Tremelimumab Alone or in Combination in Patients with Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2020 Feb 15;26 (4):846–54.
6. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, Chaft JE, Sanborn RE, Gupta A, et al. Safety and antitumour activity in a phase 1b study of combined checkpoint blockade with anti-PD-L1 (durvalumab) and anti-CTLA4 (tremelimumab) in non-small cell lung cancer. Lancet Oncol. 2016 Mar 1;17 (3):299–308.
7. Siu LL, Even C, Mesía R, Remenar E, Daste A, Delord JP, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Patients With PD-L1–Low/Negative Recurrent or Metastatic HNSCC: The Phase 2 CONDOR Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Feb 1;5 (2):195–203.
8. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2018 Oct 1;36 (28):2836–44.
9. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Nov 1;19 (11):1480–92.
10. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: The checkmate 016 study. Journal of Clinical Oncology. 2017 Dec 1;35 (34):3851–8.
11. Schadendorf D, Wolchok JD, Stephen Hodi F, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. Journal of Clinical Oncology. 2017 Dec 1;35 (34):3807–14.
12. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373 (1):23–34.
13. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015 May 21;372 (21):2006–17.
14. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Nov 1;17 (11):1558–68.
15. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol. 2010 Feb 1;11 (2):155–64.
16. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36 (17):1714–68.
17. de Felice KM, Gupta A, Rakshit S, Khanna S, Kottschade LA, Finnes HD, et al. Ipilimumab-induced colitis in patients with metastatic melanoma. Melanoma Res. 2015 Jul 11;25 (4):321–7.
18. Mitchell KA, Kluger H, Sznol M, Hartman DJ. Ipilimumab-induced Perforating Colitis. J Clin Gastroenterol. 2013 Oct;47 (9):781–5.
19. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer. 2017;5 (95):1–28.
20. Gelberg H. Pathophysiological Mechanisms of Gastrointestinal Toxicity. In: McQueen CA, editor. Comprehensive Toxicology [Internet]. University of Arizona, Tucson, AZ, United States: Elsevier; 2018 [cited 2022 Mar 27]. p. 178. Available from: /pmc/articles/PMC7173509/
21. Grover S, Rahma OE, Hashemi N, Lim RM. Gastrointestinal and Hepatic Toxicities of Checkpoint Inhibitors: Algorithms for Management. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2018 May 23; (38):13–9.
22. Yang W, Men P, Xue H, Jiang M, Luo Q. Risk of Gastrointestinal Adverse Events in Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Plus Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2020 Mar 10;10 (197):1–13.
23. Samaan MA, Pavlidis P, Papa S, Powell N, Irving PM. Gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors: from mechanisms to management. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2018 15:4. 2018 Mar 7;15 (4):222–34.
24. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016 Apr 1;10 (4):395–401.
25. Gupta A, de Felice KM, Loftus E v., Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Aug 1;42 (4):406–17.
26. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet ME, Schaeverbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: Systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2015;13 (1):211.
27. Robert C, Schachter J, Long G v., Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. New England Journal of Medicine. 2015 Jun 25;372 (26):2521–32.
28. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 May 1;16 (5):522–30.
29. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Ha-





www.nobeltip.com

ISBN 978-605-335-???