



Pembrolizumab İlişkili Otoimmün Diabetes Mellitus: Olgu Serisi

Pembrolizumab Associated Autoimmune Diabetes Mellitus: Case Series

Öğuzcan ÖZKAN, Aslı GEÇGEL, Erhan GÖKMEN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Bu sık kullanım göz önüne alındığında bu tedavilere bağlı yan etkiler ve yönetimi zorlaşmaktadır. Nadir görülen bir tanesi otoimmün diyabettir. Bu derlemede kliniğimizde tedavi edilen pembrolizumab ilişkili iki diyabet olgusundan ve literatürde bildirilen olgulardan bahsedeceğiz. Bildirilen olguların çoğu diyabetik ketoasidoz ile başlamıştır ve insülin tedavisine ihtiyaç göstermektedir. Diyabet ile immün kontrol noktası inhibitörleri arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşturulmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün diyabet, intensif insülin tedavisi, immünoterapi ilişkili advers olaylar, kanser immünoterapisi, pembrolizumabın indüklediği diyabetes mellitus

ABSTRACT

The use of immune checkpoint inhibitors is increasing every day. With such frequent use, the side effects and management associated with these treatments are becoming difficult. One of rare side effects is autoimmune diabetes mellitus. In this review, we will discuss two cases of pembrolizumab-associated diabetes mellitus treated in our clinic and those reported in the literature. Most of the reported cases presented with diabetic ketoacidosis and they were on insulin therapy. The relationship between diabetes and immune checkpoint inhibitors needs to be clarified.

Keywords: Autoimmune diabetes, intensive insulin therapy, immunotherapy-related adverse events, cancer immunotherapy, pembrolizumab induced diabetes mellitus

GİRİŞ

Pembrolizumab ve diğer kontrol noktası inhibitörleri çeşitli kanserleri tedavi etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bir programlanmış hücre ölümü (PD-1) inhibitörü olan pembrolizumab, bağışıklık sistemini ve ligandını ifade eden çok sayıda hematopoetik hücre, makrofaj, dendritik hücre ve pankreas hücresini aşırı uyarma yeteneğine sahiptir^{1,2}. Bu nedenle, tedavi sırasında kanser olmayan diğer dokulardaki hücre işlevine müdahale edebilir. Bu durum, en yaygın olanı hipofiz, tiroid ve adrenal bezlerin hipofonksiyonu olan bir dizi bağışıklık ile ilişkili advers olayla (irAE) sonuçlanır.

Tip 1 diyabet (T1DM), adacık β hücre ölümüne bağlı mutlak insülin eksikliğinden kaynaklanan otoimmün bir hastalıktır³⁻⁵. PD-1 inhibitörleri, otoimmün sistemin aşırı aktivasyonu

yoluyla adacık β hücrelerine dolaylı olarak zarar verebilir ve T1DM gelişimine yol açabilir.

PNömoni, kolit, hepatit, hipofizit, hipertiroidizm, hipotiroidizm ve nefrit gibi pembrolizumab ile ilişkili nispeten yaygın otoimmün advers olaylar arasında diyabet, klinik çalışmalarda hastaların yalnızca %0,1-1,4'ünde nadiren gözlenmiştir. Kontrol noktası inhibitörü ile ilişkili T1DM'nin birkaç olgu raporunda, uygulanan döngü sayısı ile diyabet gelişimi arasında herhangi bir korelasyon belirtilmemiştir.

Bu olgu sunumunda, (neo) adjuvan pembrolizumab tedavisi aldıktan sonra kontrol noktası inhibitörü ile ilişkili otoimmün diyabet gelişen üçlü negatif meme kanserli iki hasta sunulmaktadır. Olguların sunumu için hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğuzcan ÖZKAN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 507 042 40 30 **E-posta:** droguzcano@yaho.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4075-7775

Geliş tarihi/Received: 12.04.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 16.07.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

OLGU SUNUMU

Hasta, talasemi minör öyküsü olan 25 yaşında premenopozal bir kadını ve meme MRG'sinde sağ memede 4 cm boyutunda kitle ile başvurdu. Sağ üst kadrındaki kitleden tru-cut biyopsi yapıldı ve metaplastik meme karsinomu ve duktal karsinoma in situ saptandı.

Ki-67 %50 idi; immünohistokimya boyamasında östrojen reseptörü, progesteron ve Cerbb2 negatifti. Evreleme pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) taramasında uzak metastaz bulgusuna rastlanmadı. Aksiller lenf nodu tutulumuna dair bir bulgu kaydedilmedi. Hastaya 4 kür adriamisin artı siklofosamid (AC) ve ardından haftalık karboplatin artı paklitakselden oluşan toplam 12 haftalık neoadjuvan kemoterapi ile eş zamanlı olarak 21 günde bir uygulanan pembrolizumab tedavisi başlandı.

Neoadjuvan kemoterapiyi takiben hastaya bilateral subkutan mastektomi, sağ sentinel lenf nodu örnekleme ve hemen meme rekonstrüksiyonu uygulandı. Ameliyat sonrası patoloji tam patolojik yanıt gösterdi. Çıkarılan 2 sentinel lenf nodu da benigni. Pembrolizumab ile adjuvan tedaviye toplam 17 kür devam edildi. Ameliyattan 11 ay sonra yorgunluk şikayetiyle, adrenal yetmezlik ile uyumlu olan bir Adrenokortikotropik hormon stres testi yapıldı. Hidrokortizon ile tedaviye başlandı ve semptomlar neredeyse düzeldi. Üç ay boyunca hidrokortizon azaltıldı ve sonunda kesildi.

Hidrokortizon tedavisinin kesilmesinden yaklaşık 3 ay sonra ve adjuvan pembrolizumab tedavisinin bitiminden 8 ay sonra hasta bulantı şikayetiyle başvurdu. Rastgele plazma glukozu 500 mg/dL olarak bulundu (tanı sırasında bazal açlık plazma glukozu 84 mg/dL idi); idrarda keton ve arteriyel kan gazında asidoz yoktu. Diyabet etiolojisini belirlemek için istenen anti-GAD ve anti-insülin antikoları negatifti. C-peptid düzeyi düşük bulundu (HbA1c değeri %11,8 ve C-peptid değeri 0,2 ng/mL). T1DM ile yakından ilişkili olduğu gösterilen HLA haplotipleri doku tipi laboratuvarından istenmiş ve negatif çıkmıştır. Endokrinoloji kliniği ile yapılan konsültasyon sonrasında, hastanın diyabet başlangıç yaşının ileri olması, otoantikolarının negatif olması, HLA haplotiplerinin olmaması ve literatürde immünoterapilerin bitiminden sonra otoimmün diyabet geliştiğinin bildirilmesi nedeniyle klasik T1DM tanısı dışlandı. Kontrol noktası inhibitörüne bağlı otoimmün T1DM tanısı kondu ve yoğun insülin tedavisine başlandı. Diyabet, diyabetik beslenme ve yaşam tarzı hakkında eğitim verildi ve kan şekeri seviyeleri yakından takip edildi. Hasta 2 yıllık takibin ardından halen insülin tedavisine devam etmektedir.

İkinci hasta 56 yaşında postmenopozal bir kadını ve sağ memesinde 2,8 cm'lik bir kitle tespit edildikten sonra ileri değerlendirme ve testlere tabi tutuldu. Tru-cut biyopsi üçlü negatif invaziv duktal karsinom ile uyumlu bulundu. PET/BT'de uzak organlara metastaz saptanmadı. Tanı sırasında yapılan aksiller görüntüleme negatifti. Hasta Keynote 522 çalışması uyarınca neoadjuvan dört kür AC ve ardından 12

hafta boyunca haftalık karboplatin artı paklitaksel ile birlikte 21 günde bir pembrolizumab ile tedavi edildi. Neoadjuvan tedaviden sonra hastaya sentinel aksiller lenf nodu biyopsisi ve parsiyel mastektomi uygulandı. Patolojide 2 mm in situ duktal karsinom saptandı, ancak canlı invaziv tümör bulunmadı. Sentinel lenf nodu örneklerinde metastaz kanıtı yoktu.

Ameliyat sonrası 3. ayda, pembrolizumab tedavisi devam ederken, açlık kan şekeri 330 mg/dL (tedavi öncesi açlık plazma glukozu 97 mg/dL) ve HbA1c %7,7 olarak tespit edildi. Endokrinoloji kliniğine sevk edildikten sonra yapılan otoantikör testlerinde anti-GAD antikoları 0,70 IU/mL (10 IU/mL'den az) ve anti-insülin antikoları 2,30 U/ml (10 IU/mL'den az) bulundu. C-peptid 0,31 ng/mL (normal 0,9-1,8 ng/mL) idi. Hastaya kontrol noktası inhibitörüne bağlı T1DM tanısı konulduktan sonra yoğun insülin tedavisine başlandı ve diyabetik diyet uygulandı. Aralıklı insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanamadığından, kan şekeri yönetimini iyileştiren bir insülin pompası takıldı. Hasta 1 yıllık pembrolizumab kürünü tamamlamıştır ve insülin tedavisine devam etmektedir. Dört yıldır hastalısızdır.

TARTIŞMA

PD-1 inhibitörlerinin neden olduğu T1DM oldukça nadirdir. Diyabetik ketoasidoz (DKA), literatürde bildirilen çoğu olguda en sık görülen prezentasyon şeklidir^{6,7}. Genel olarak T1DM AE'ler arasında yaygın olmasa da, PD-1 inhibitörüyle ilişkili T1DM, zamanında tespit edilip tedavi edilmezse hastaların hayatta kalamayacağı noktaya kadar hızla kötüleşebilir⁸. Hekimler, kontrol noktası inhibitörleri alan hastaları tedaviye bağlı diyabet olasılığı hakkında bilgilendirmeli ve ilgili klinik semptomlar konusunda eğitmelidir. Bir başka immün kontrol noktası inhibitörü olan Nivolumab, çalışmalarda daha yüksek T1DM riski ile ilişkilendirilmiştir⁹. Önerilen patogenezele ilgili birincil süreçler şunlardır: T hücresi aktivasyonu ve pankreatik beta adacık hücrelerinde proliferasyona bağlı hasar; insüline karşı artan otoantikörler; HLA genotipine bağlı yatkınlık; ve proenflamatuvar sitokinlerde artış.

Çalışmalar, kombinasyon immünoterapisi (anti-PD-1, anti-CTLA-4) ile otoimmün diyabet insidansının arttığını göstermektedir¹⁰. Özellikle kombinasyon tedavisi ortamlarında fulminan seyirli ve DKA tablolu diabetes mellitus (DM) olguları bildirilmiştir¹¹. Önceki olgu raporları^{12,13} gözden geçirilerek, PD-1 inhibitörleriyle ilişkili diyabetin özellikleri şu şekilde özetlenebilir: geç başlangıçlı diyabet (İncelenen literatüre göre, immünonkoloji (IO) uygulamasından hiperglisemiye kadar geçen süre 5 gün ile 23 ay arasında değişmektedir), hızlı adacık hücresi yıkımı ve başlangıçta düşük C-peptid seviyeleri. Literatürde bildirilen olgularda sık görülen şikayetler arasında polidipsi, poliüri, bulantı, kusma, baş dönmesi, yorgunluk, mide rahatsızlığı, ishal, komaya ilerleme ve endokrin bezlerin diğer hastalıkları yer almaktadır. Tablo 1, IO ile ilişkili DM hastaları ile geleneksel T1DM hastaları arasındaki önemli klinik farklılıkları özetlemektedir.

Tablo 1: T1DM ve IO ile ilişkili DM'nin karşılaştırılması

	IO ile ilgili otoimmün DM	Tip 1 DM
Risk faktörleri	*Anti PD-1/PDL-1 kontrol noktası inhibitörleri	*Net değil
Bulgular	*Daha sık DKA	*DKA çoğunlukla çocukluk çağında
Klinik seyir	*IO tedavisi sonrası medyan 12 hafta *C-peptid çoğunlukla düşük.	*İyi seyirli
Atoantikörler	*Genellikle negatif (%60)	*% 90'da mevcut.
Genetik	*Nadir	*Yaklaşık 90% haplotip.
Ekzokrin pankreas tutulumu	*Amilaz lipaz aynı anda yüksek	*Azalmış pankreas hacmi, ancak enzimler genellikle normal.

T1DM: Tip 1 diyabet, IO: İmmünoterapi, PD-1: Programlanmış hücre ölümü, PDL-1: Programlanmış hücre ölümü ligandı, DKA: Diyabetik ketoasidoz, DM: Şeker hastalığı

Sonuçlarımız, hastaların %50'sinin IO tedavisine başladıktan sonraki 12 hafta içinde ortaya çıkacağını ve IO ile ilişkili DM'nin neredeyse yalnızca anti-PD1 ve anti-PD-L1 ilaçlarıyla bağlantılı olduğunu gösteren olgu serilerindeki önceki korelasyonları doğrulamaktadır. Her iki hastamızda da ailede DM öyküsü yoktu ve DM yatkınlık yaratabilecek ek risk faktörleri bulunmamaktaydı. Literatürde eşlik eden yüksek amilaz lipaz düzeyleri bildirilmiş olsa da, hastalarımızın amilaz lipaz düzeyleri normal aralıkta bulunmuştur. Yüksek DKA insidansı ve endojen insülin sentezinde hızlı bir azalma ile hastalık sadece daha hızlı değil, aynı zamanda daha fulminan bir şekilde kendini gösterir. Bunun aksine, klasik T1DM'de genel olarak herhangi bir tetikleyici faktör tanımlanmaz ve hastalık tipik olarak çok daha yavaş başlar, DKA prevalansı daha düşüktür ve otoantikörler klinik semptomların başlamasından yıllar önce ortaya çıkar^{14,15}. Pembrolizumab kullanıcılarını otoimmün diyabet riski altına sokan kesin kriterler günümüz koşullarında bilinmemektedir.

SONUÇ

IO ile ilişkili T1DM nadir görülse de ölümcül sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, hastaları ve ailelerini DKA ve hipergliseminin bulguları ve semptomları konusunda eğitmek önemlidir. Pankreatik β -hücre fonksiyonunun hızlı kaybı ve önemli DKA riski nedeniyle, klinik onkologlar ve endokrinologlar bu durumun farkında olmalı ve uygun tedaviyi sunmalıdır. Ayrıca, IO ile ilişkili T1DM'nin altında yatan kesin mekanizmayı belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Diyabet tedavisi için yeni stratejilerin veya adacık hücresi ve insülin nanoformülasyonlarının araştırılması da faydalı olacaktır. Bu nadir advers olayı en iyi şekilde izlemek ve yönetmek için, olası predispozan değişkenlerin belirlenmesi ve mevcut kılavuzların güncellenmesi gerekmektedir.

Etik

Hasta Onayı: Olguların sunumu için hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.Ö., A.G., E.G., Konsept: O.Ö., A.G., E.G., Dizayn: O.Ö., A.G., E.G., Veri Toplama veya İşleme: O.Ö., A.G., E.G., Analiz veya Yorumlama: O.Ö., A.G., E.G., Literatür Arama: O.Ö., A.G., E.G., Yazan: O.Ö., A.G., E.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Falcone M, Fusteri G. Role of the PD-1/PD-L1 Dyad in the Maintenance of Pancreatic Immune Tolerance for Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:569.
- Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med*. 2006;203:883-95.
- Araki K, Youngblood B, Ahmed R. Programmed cell death 1-directed immunotherapy for enhancing T-cell function. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2013;78:239-47.
- Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:195-207.
- Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, Hoffecker L, Murad MH, Michels AW. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2019;36:1075-81.
- Gaudy C, Clévy C, Monestier S, Dubois N, Préau Y, Mallet S, et al. Anti-PD1 Pembrolizumab Can Induce Exceptional Fulminant Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:e182-3.
- Capitao R, Bello C, Fonseca R, Saraiva C. New onset diabetes after nivolumab treatment. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017220999.
- Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5:1008-19.
- Kumagai R, Muramatsu A, Nakajima R, Fujii M, Kaino K, Katakura Y, et al. Acute-onset type 1 diabetes mellitus caused by nivolumab in a patient with advanced pulmonary adenocarcinoma. *J Diabetes Investig*. 2017;8:798-99.
- Lowe JR, Perry DJ, Salama AK, Mathews CE, Moss LG, Hanks BA. Genetic risk analysis of a patient with fulminant autoimmune type 1 diabetes mellitus secondary to combination ipilimumab and nivolumab immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:89.

11. Chae YK, Chiec L, Mohindra N, Gentzler R, Patel J, Giles F. A case of pembrolizumab-induced type-1 diabetes mellitus and discussion of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66:25-32.
12. Crusz SM, Radunovic A, Shepherd S, Shah S, Newey V, Phillips M, et al. Rituximab in the treatment of pembrolizumab-induced myasthenia gravis. *Eur J Cancer.* 2018;102:49-51.
13. Urbinati F, Zamorano Martín F, Rachwani Anil R, Gutiérrez Castaño P, García Lorente M, Mataix B, et al. Permanent bilateral mydriasis after treatment with nivolumab/ipilimumab for cutaneous melanoma. *J Fr Ophtalmol.* 2022;45:e205-7.
14. Wright JJ, Salem JE, Johnson DB, Lebrun-Vignes B, Stamatouli A, Thomas JW, et al. Increased Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41:e150-1.
15. Leiter A, Carroll E, Brooks D, Ben Shimol J, Eisenberg E, Wisnivesky JP, et al. Characterization of hyperglycemia in patients receiving immune checkpoint inhibitors: Beyond autoimmune insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108633.