

Kanser immünoterapisi ile saçlarda görülen repigmentasyon

Repigmentation observed in hair due to cancer immunotherapy

Esra Nur Arslan¹, Oytun Erbaş²

¹Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, İstanbul, Türkiye

²Demirođlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye

ÖZ

Yaygınlığı her geçen gün artan kanserin tedavisinde son yıllarda geliştirilen yöntemler ile yeni ufuklar açıldı. Özellikle “konağın bağışıklık sistemini uyarak kansere karşı güdümlenme” anlamını taşıyan immünoterapinin kemoterapiden daha iyi etkinlik gösterirken daha az yan etkiye sahip olması ile gelecekte ilk sıra tedaviler arasında olması beklenmektedir. Ancak bu tedavilerin olumsuz etkileri henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Bu derlemede, özellikle akciğer kanserinin tedavisinde kullanılan anti-programlanmış ölüm reseptörü 1 ve anti-programlanmış ölüm ligandı 1 ajanlarının beklenmedik etkisi olarak ortaya çıkan saç repigmentasyonu tartışıldı.

Anahtar sözcükler: Anti-programlanmış ölüm ligandı 1, anti-programlanmış ölüm reseptörü 1, kanser, saç repigmentasyonu, immünoterapi.

ABSTRACT

New horizons have been opened in the treatment of cancer, of which its prevalence has been increasing day by day, with methods developed in recent years. Particularly immunotherapy, which means “stimulating the immune system of the host to manipulate it against cancer”, is expected to rank among the first-line treatments in the future by displaying superior efficiency than chemotherapy with lesser side effects. However, the adverse effects of these treatments have not been thoroughly defined yet. In this review, we discussed hair repigmentation appearing as an unexpected effect of anti-programmed death receptor 1 and anti-programmed death ligand 1 agents used particularly in the treatment of lung cancer.

Keywords: Anti-programmed death ligand 1, anti-programmed death receptor 1, cancer, hair repigmentation, immunotherapy.

İmmünoterapi, bir kişinin kendi bağışıklık sistemine ait belli bölümlerin kanseri de içeren bir grup hastalıkla mücadele etmek üzere kullanıldığı bir tedavi biçimidir. Amaç immün sisteme ait hücrelerin kanser hücrelerini hedef alarak onları yok etmelerini sağlamaktır. Kanser immünoterapisindeki temel amaç ise, tümör hücresi tarafından çeşitli yollarla susturulmuş olan immün sistemi yeniden aktive etmek ve tümör hücrelerini tanır hale getirmektir.^[1,2]

Bu konuda üç temel yaklaşım söz konusudur. Bunlardan ilki tümörle ilgili antijenlerin hedef alındığı monoklonal antikor aracılı hücre ölümü,

ikincisi non-antijen spesifik immün sistem modülasyonu yapan check point inhibitörleri ve üçüncüsü de tümör ilişkili antijenler aracılığıyla immün sistemin T helper, T sitotoksik hücrelerini uyarmayı ve uygun antikor oluşumunun tetiklenmesini hedefleyen terapötik kanser aşılardır.^[1]

Bağışıklık sistemini baskılayan sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA4), programlanmış ölüm reseptörü 1 (PD-1) veya programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) proteini kanserde immün sistem hücrelerini zayıflatmakta, kanser hücrelerini yok etmelerini engellemektedir. Bu proteinlerin

immün sistem hücreleri üzerine yaptıkları olumsuz etkileri engelleyen ve immünoterapi ilaçları olarak isimlendirilen pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, atezolizumab ve avelumab gibi ilaçlar geliştirilmiştir.^[3-5] Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), böbrek kanseri, melanom, mesane kanseri gibi kanserlerin tedavisinde Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde kullanılmaları onaylanmıştır. Bu ilaçların etkili kullanıldıkları hasta grubu, bütün kanser hastalarının %10-30 gibi az bir kısmını oluşturur.^[3]

Kemoterapiden daha iyi etkinlik gösterirken daha az yan etki ile gelecekte ilk sıra tedaviler arasında olmaları beklenmektedir.^[6]

PD1/PD-L1 YOLAĞI VE KLİNİK YANSIMALARI

Programlanmış ölüm reseptörü 1, immün sistemin T hücreleri üzerinde bulunan bir kontrol proteindir.^[7]

Programlanmış ölüm reseptörü 1'in ligandı olan PD-L1 ve PD-L2 ise genellikle dendritik hücreler ve makrofajların üzerinde bulunur.^[8] PD-1 ve PD-L1 proteinleri, T hücre gelişimini kısıtlayabilen veya durdurabilen immün kontrol noktası proteinleri ailesine aittirler. PD-1/PD-L1 etkileşimi, kronik otoimmün enflamasyon olasılığını en aza indirmek için immün sistemin uygun zamanda aktive olmasını sağlar. Normal şartlarda immün sistem, "kansere bağışıklık döngüsü" adıyla bilinen kanser hücrelerinin öldürülmesi ve antikanser immün yanıtın oluşmasını sağlayan bir dizi olay icra eder. Bu döngü sırasıyla aşağıdaki şekilde gerçekleşir;^[9]

1. Tümör hücrelerinin ürettiği mutasyonik antijenler, dendritik hücreler tarafından yakalanır.
2. Dendritik hücreler sitotoksik T hücrelerin aktivasyonunu uyarır.
3. Aktive olan T hücreleri tümöre doğru göç eder ve tümör çevresine sızar.
4. Aktif T hücreleri kanser hücrelerini tanırlar ve onlara bağlanırlar.
5. Bağlanan T hücre, hedef kanser hücrelerine apoptozise neden olan sitokinleri salgılar.^[9]

PD-1/PD-L1 yolağı, endojen immün anti-tümör aktivitesine yanıt olarak tümör hücreleri tarafından uygulanan adaptif bir immün direnç

mekanizmasını temsil eder. PD-L1 genellikle tümör hücrelerinde veya tümör mikroçevresindeki dönüştürülmemiş hücrelerde aşırı eksprese edilir. Tümör hücreleri üzerinde eksprese edilen PD-L1, aktif T hücreleri üzerindeki PD-1 reseptörlerine bağlanır ve bu olay sitotoksik T hücrelerinin inhibisyonuna yol açar. Bu devre dışı bırakılmış T hücreleri, tümör mikroçevresinde inhibe olarak kalır.^[8]

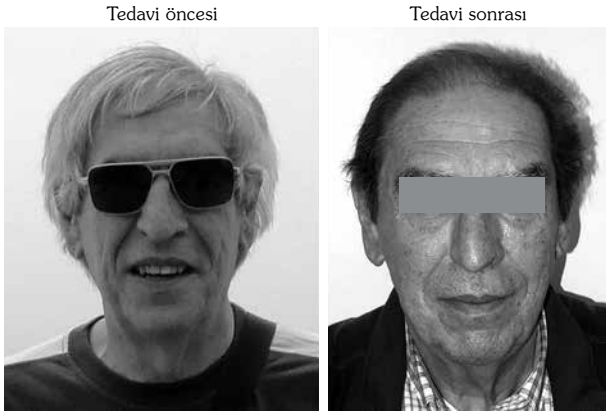
ANTI PD-1/ANTI PD-L1 AJANLARIYLA TEDAVİDE SAÇ REPİGMENTASYONU

Programlanmış ölüm reseptörü-1 ve PD-L1, bağışıklık sisteminin hastanın kendi dokularına karşı etki etmesini önleyen immün kontrol noktalarıdır, bu nedenle bu mediatörleri bloke ederek tümörlerin bağışıklık sistemi yanıtından kaçmasını önlemek mümkündür. Günümüzde 2 anti-PD-1 (nivolumab ve pembrolizumab) ve 1 anti-PD-L1 (atezolizumab) ilacı, KHDAK için onaylanmıştır.^[4,5] Otoimmüniteyi önleyen bir immün kontrol noktasının bloke edilmesi nedeniyle, immün ile ilişkili birkaç yan etki olay tanımlanmıştır.

Deri en sık etkilenen organdır.^[10] Hastaların sadece %5'i şiddetli reaksiyonlar geliştirse de, yaklaşık yarısında hafif ila orta dereceli kütanöz yan etkiler görülecektir.^[10] Bunlar arasında kütanöz erüpsiyon, vitiligo ve pruritus bulunur, ancak aşağıda bahsedilecek olan olgu sunumuna kadar hiçbir saç repigmentasyonu olgusu bildirilmemiştir.^[10,11]

Anti PD-1/anti PD-L1 tedavisi alan hastalarda görülen kütanöz yan etkileri saptamak amacıyla Eylül - Aralık 2016 tarihleri arasında İspanya'daki Badalona Üniversitesi, Germans Trias i Pujol Hastanesi'ndeki dermatoloji bölümünde bir olgu serisi çalışması yapıldı.^[11]

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri için anti-PD-1 veya anti-PD-L1 tedavisi alan 14 hastanın (13 erkek, 1 kadın; ort. yaş, 64.9 yıl) saçlarında takip sırasında repigmentasyon gözlemlenmiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri için anti-PD-1 ve anti-PD-L1 tedavisi sırasında saç repigmentasyonunun klinik olarak gözlemlenmesi, hastalar tarafından sağlanan eski fotoğraflar ve takip sırasında çekilen son fotoğraflar karşılaştırılarak kanıtlanmıştır (Şekil 1).^[11]



Şekil 1. Anti-PD-1/anti-PD-L1 terapisi uygulanan akciğer kanserli hastada beyaz saçların repigmentasyonu.

Bu saç repigmentasyonu 14 hastanın 13'ünde saçın dağınık bir şekilde koyulaşması veya birinde beyaz saçlar arasında siyah lekelerden oluşmaktaydı. On dört hastanın 13'ü, en azından stabil bir hastalığı olan tedaviye iyi bir klinik tepki vermiş diğer biri, hastalığın yaşamı tehdit eden ilerlemesi nedeniyle sadece dört tedavi döngüsünden sonra tedaviyi durdurmak zorunda kalmıştır.^[11]

Saçların beyazlaması, etnik kökenler arasındaki bazı farklılıklar ile birlikte yaşlanma ile ilişkili fizyolojik bir süreçtir.^[12] Saçların repigmentasyonu ise nadirdir ve sadece talidomid, lenalidomid, erlotinib, adalimumab veya etretinat gibi çoklu ilaçlarla ilgili yayınlarda bildirilmiştir.^[13-17] Bu konuda bazı hipotezler önerilmiş olmasına rağmen, mekanizmalar hala net değildir. Bazı yazarlar, farklı ilaçların, melanogenezin negatif düzenleyicileri olarak işlev gören proenflamatuvar sitokinleri (tümör nekroz faktörü-alfa, tümör nekroz faktörü-β, interlökin 1 ve interlökin 6) inhibe edebileceğini önermektedir.^[11]

Anti-PD-1 tedavileri alan melanomalı hastalarda saçlarını içeren vitiligo gelişebilir.^[18] Bununla birlikte, anti-PD-1/anti-PD-L1'den sonra melanomalı hastalarda saç repigmentasyonu tanımlanmamıştır.^[11,18] Saç repigmentasyonu gelişen tüm hastaların akciğer kanseri tedavisi gördükleri unutulmamalıdır.

Melanosit yaşlanmasının mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Yaşlandıkça, melanositler cilt ve saç ve gözdeki retinal pigment epitelinden aşamalı olarak kaybedilir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada gri saç foliküler ünitelerinin, normal pigmentli saç foliküllerine kıyasla apoptoz ve oksidatif stres ile melanosit ölümü artışı gösterdiği bildirilmiştir. "Yaşlı beyaz" foliküllerin aksine, gri saç foliküllerinin hala saç ampulünde bulunan farklılaşmış ve işlevsel melanositlerin sayısını koruduğu belirtilmiştir. Bu azalan melanosit sayısı, uygun koşullar altında saç repigmentasyonu olasılığını açıklayabilir.^[11]

Sonuç olarak, kanserde immün sistemin büyük bir önem taşımasının ortaya çıkması nedeniyle günümüzde bağışıklık sistemini kuvvetlendiren "immünoterapi" adı verilen tedaviler geliştirilmiştir. Immünoterapi tedavileri esnasında çoğu hastada çeşitli kütanöz yan etkilere rastlanmıştır. Ancak akciğer kanseri için anti PD-1 ve anti PD-L1 ajanları ile immünoterapi alan hastaların saçlarında görülen repigmentasyon oldukça dikkat çekmiştir. Folikül yaşlanması fizyopatolojisi ve saç repigmentasyonu mekanizması hakkında henüz yeterli bilgi sahibi olunmamasına rağmen repigmentasyonun akciğer kanseri için anti PD-1/PD-L1 tedavisi alan hastalarda iyi bir klinik yanıt olduğu düşünülebilir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansman

Yazar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Özlük AA, Oytun MG, Güneç D. Kanser immünoterapisi. FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi 2017;2:22.
2. Barbaros B, Dikmen D, Kanser immünoterapisi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2015;31:177-81.
3. Weber J. Immune checkpoint proteins: a new therapeutic paradigm for cancer-preclinical background: CTLA-4 and PD-1 blockade. Semin Oncol 2010;37:430-9.
4. Wayteck L, Breckpot K, Demeester J, De Smedt SC, Raemdonck K. A personalized view on cancer immunotherapy. Cancer Lett 2014;352:113-25.
5. Lin G, Fan X, Zhu W, Huang C, Zhuang W, Xu H, et al. Prognostic significance of PD-L1 expression and tumor infiltrating lymphocyte in surgically resectable non-small cell lung cancer. Oncotarget 2017;8:83986-94.

6. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39:1-10.
7. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64.
8. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016;60:12-25.
9. Hwang SJ, Carlos G, Wakade D, Byth K, Kong BY, Chou S, et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: A single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:455-61.
10. Tobin DJ. Aging of the hair follicle pigmentation system. *Int J Trichology* 2009;1:83-93.
11. Rivera N, Boada A, Bielsa MI, Fernández-Figueras MT, Carcereny E, Moran MT, et al. Hair repigmentation during immunotherapy treatment with an anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 agent for lung cancer. *JAMA Dermatol* 2017;153:1162-5.
12. Rivera N, Boada A, Bielsa MI, Fernández-Figueras MT, Carcereny E, Moran MT, et al. Hair Repigmentation During Immunotherapy Treatment With an Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Agent for Lung Cancer. *JAMA Dermatol* 2017;153:1162-5.
13. Dasanu CA, Mitsis D, Alexandrescu DT. Hair repigmentation associated with the use of lenalidomide: graying may not be an irreversible process! *J Oncol Pharm Pract* 2013;19:165-9.
14. Cheng YP, Chen HJ, Chiu HC. Erlotinib-induced hair repigmentation. *Int J Dermatol* 2014;53:55-7.
15. Tintle SJ, Dabade TS, Kalish RA, Rosmarin DM. Repigmentation of hair following adalimumab therapy. *Dermatol Online J* 2015;21. pii: 13030/qt6fn0t1xz.
16. Nagase K, Inoue T, Narisawa Y. Manifest hair repigmentation associated with etretinate therapy. *J Dermatol* 2017;44:34-5.
17. Arck PC, Overall R, Spatz K, Liezman C, Handjiski B, Klapp BF, et al. Towards a "free radical theory of graying": melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage. *FASEB J* 2006;20:1567-9.
18. Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-8.