

## **Malign melanomlu hastaların tedavisinde nivolumabın etkinlik ve güvenliliğini değerlendiren retrospektif çalışma**

Mehmet Ali Nahit Şendur<sup>1</sup>, Nuri Karadurmuş<sup>2</sup>, Muhammet Ali Kaplan<sup>3</sup>, Ahmet Bilici<sup>4</sup>, Saadettin Kılıçkap<sup>5</sup>, Yüksel Ürün<sup>6</sup>, Umut Demirci<sup>7</sup>, Musa Barış Aykan<sup>1</sup>, Sabin Aydın<sup>4</sup>, Şaziye Burçak Karaca Yayla<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahili Klinikler, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

<sup>3</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Diyarbakır; Memorial Diyarbakır Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü, Diyarbakır

<sup>4</sup>Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Dahili Tıp Birimleri, Tıbbi Onkoloji Birimi, İstanbul

<sup>5</sup>Liv Hospital Ankara Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara; İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Medikal Onkoloji Bölümü, İstanbul

<sup>6</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bölümleri, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

<sup>7</sup>Memorial Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara; Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>8</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

**Amaç:** Çalışmanın birincil amacı, Türkiye'de birinci basamak (1L) tedavi standardının (SoC) temozolomid (TMZ) olduğu rutin klinik uygulamada, malign melanomlu (MM) hastaların ikinci basamak (2L) tedavisinde nivolumab ile genel sağkalımı (OS) değerlendirmektir. İkincil amaçlar nivolumabın 2. basamak tedavi olarak kullanımında progresyonsuz sağkalım (PFS) ve objektif yanıt oranını (ORR), BRAF mutasyon durumuna göre OS, PFS ve ORR'yi, nivolumab tedavisinin güvenliliğini, mevcut tanı ve tedavi modellerini değerlendirmek, nivolumab alan hastaların demografik ve klinik özelliklerini ve histopatolojik alt tipe göre numune dokuda BRAF mutasyon oranını belirlemektir.

**Gereç-Yöntem:** Ulusal, çok-merkezli, retrospektif, gözlemsel bu çalışmada hasta verileri Türkiye'nin 4 coğrafi bölgesindeki 8 merkezden toplanmıştır. MM tanısı 2015 veya daha sonra konulmuş, lokal ileri veya metastatik MM için tedavi alan ve tanı konulduğunda  $\geq 18$  yaşında olan hastaların verileri tıbbi kayıtlardan toplanarak analiz edilmiştir. Tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, gerekli yerlerde parametrik ve non-parametrik testler yapılmıştır. P değeri  $<0,05$  istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya ortalama yaşı 61 olan %62,1'i erkek toplam 161 hasta alındı. Ortanca takip süresi 22,92 (10,20-32,80) aydı (Tablo 1). Nivolumab tedavisi öncesi 148 hastadan %91,9'u Evre IV, %7,7'si Evre III'tü. 2. basamak nivolumab alanlarda ortalanca OS 31.38 (28.06 – 34.69) aydı. İkinci basamak nivolumab tedavisi alanlarda OS katkısı BRAF durumu, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi ve beyin metastazı varlığından bağımsız olarak gözlenmiş, ayrıca temozolamid sonrası OS ve PFS sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Objektif yanıt oranı 48.3%'tür. Nivolumab yanıt değerlendirmesi ve basamak bilgileri Tablo 3'te gösterilmiştir. Tüm derecelerdeki advers olay oranı 161 hastada %16,1'dir (Tablo 4).

**Sonuç:** Sonuçlarımız klinik çalışmalarla tutarlıdır ve nivolumabın etkililiği LDH düzeyinden, BRAF mutasyonundan ve beyin metastazı varlığından bağımsızdır. Klinik çalışmalarda da gösterildiği gibi nivolumabın 1L kullanımının sağkalım sonuçları, 2L kullanımına kıyasla daha iyidir. Diğer retrospektif ve gözlemsel çalışmalardaki gibi eksik veri ve bazı analizler için gerekli sayıya ulaşamaması bu çalışmanın ana sınırlamalarıdır.

**Anahtar Kelimeler:** melanom, metastatik melanom, sağkalım, nivolumab

tablo1

Table 1. Demografik bilgiler

|                                                                             |                         | N   |                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----|-----------------------------------------|
| Cinsiyet, n (%)                                                             | Erkek                   | 161 | 100 (62,1)                              |
|                                                                             | Kadın                   | 161 | 61 (37,9)                               |
| Yaş, Ort±SD                                                                 |                         | 161 | 61±13                                   |
| Yaş, Ortanca (Q1-Q3) (Min.-Maks.)                                           |                         | 161 | 62 (50-72) (24-89)                      |
| Tanı Yaşı, Ort±SD                                                           |                         | 161 | 57±14                                   |
| Tanı Yaşı, Ortanca (Q1-Q3) (Min.-Maks.)                                     |                         | 161 | 58 (47-69) (19-88)                      |
| Sigara Kullanım Öyküsü*, n (%)                                              | Hiç içmemiş             | 91* | 66 (72,5)                               |
|                                                                             | İçmiş-bırakmış          | 91* | 12 (13,2)                               |
|                                                                             | Kullanmaya devam ediyor | 91* | 13 (14,3)                               |
|                                                                             |                         |     |                                         |
| Birinci Basamak Tedavi Sırasında LDH Değeri**, Ort±SD                       |                         | 99  | 297,02±251,94                           |
| Birinci Basamak Tedavi Sırasında LDH Değeri**, Ortanca (Q1-Q3) (Min.-Maks.) |                         | 99  | 217,80 (173,00-330,00) (119,00-1775,00) |
| Takip Süresi***, Ort±SD                                                     |                         | 160 | 23,65±15,27                             |
| Takip Süresi***, Ortanca (Q1-Q3) (Min.-Maks.)                               |                         | 160 | 22,92 (10,20-32,80) (0,59-67,22)        |

SD: Standart sapma; Q1: Birinci dörttebirlik; Q3: Üçüncü dörttebirlik; LDH: Laktat dehidrogenaz

\*Sigara kullanımı bilgisi olmayan 70 hasta vardır.

\*\*Birinci basamak tedavi sırasında LDH değeri bilgisi olmayan 62 hasta vardır.

\*\*\*Takip süresi bilgisi olmayan 1 hasta vardır.

tablo2



**Tablo 2.** İkinci basamak nivolumab tedavisi alanlarda BRAF mutasyonu, LDH değerleri, beyin metastazı varlığı ve temozolomid kullanımında genel ve progresyonsuz sağkalım

|                                                       | n   | Genel sağkalım (ay)   | Progresyonsuz sağkalım (ay) |
|-------------------------------------------------------|-----|-----------------------|-----------------------------|
| Ortanca (Q1-Q3) /ay                                   |     |                       |                             |
| İkinci basamak nivolumab tedavisi                     | 116 | 31.38 (28.06 – 34.69) | 9.66 (5.96- 13.36)          |
| • BRAF mutasyonu olanlarda                            | 30  | 38.74 (18.91 – 58.56) | 4.27 (0.00- 8.73)           |
| • BRAF mutasyonu olmayanlarda                         | 83  | 31.38 (27.35- 35.40)  | 10.25 (4.01- 16.49)         |
| • LDH $\geq$ ULN* olanlarda                           | 19  | 25.73 (17.84 – 33.61) | 5.52 (2.96 – 8.08)          |
| • LDH<ULN olanlarda                                   | 67  | 32.79 (29.44 – 36.14) | 11.47 (4.58 – 18.35)        |
| • Beyin metastazı olanlarda                           | 17  | 29.57 (18.36- 40.78)  | 6.21 (3.52- 8.90)           |
| • Beyin metastazı olmayanlarda                        | 95  | 32.66 (27.94- 37.38)  | 11.43 (5.32- 17.55)         |
| Temozolamid sonrası ikinci basamak nivolumab tedavisi | 94  | 30.13 (26.63 – 33.63) | 12.09 (6.02 – 18.16)        |

Q1: Birinci çeyrek; Q3: Üçüncü çeyrek; LDH: Laktat dehidrojenaz; ULN: Normalin üst sınırı

\*LDH ULN 337,5 U/L olarak kabul edilmiştir.

tablo3

**Tablo 3.** Nivolumab yanıt değerlendirmesi ve tedavi basamak bilgisi

|                                     |                 | Toplam hasta sayısı | n [yüzde(%)] |
|-------------------------------------|-----------------|---------------------|--------------|
| RECIST yanıt değerlendirmesi, n (%) | SD              | 120                 | 22 (18.3)    |
|                                     | PD              | 120                 | 40 (33.3)    |
|                                     | ORR (CR + PR)   | 120                 | 58 (48.3)    |
| Basamak bilgisi, n (%)              | 2. basamak      | 144 <sup>a</sup>    | 118 (81.9)   |
|                                     | Üçüncü ve üzeri | 144 <sup>a</sup>    | 26 (18.1)    |

*SD: Stabil hastalık; PD = Progresif hastalık; ORR: Objektif yanıt oranı; TY: Tam yanıt; PR: Kısmi*

*yanıt*

<sup>a</sup>*Herhangi bir basamakta sadece nivolumab kullanan hasta bilgisi baz alınmıştır.*

tablo4



Tablo 4. Advers olaylar

|                                                   |                                         | N   |           |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----|-----------|
| Advers olay varlığı*, n (%)                       |                                         | 161 | 26 (16,1) |
| Advers olaylar**, n                               | Amilaz-lipaz yüksekliği                 | 34  | 1         |
|                                                   | Ciltte alerji alevlenmesi               | 34  | 1         |
|                                                   | Daktilit                                | 34  | 1         |
|                                                   | Dermatit                                | 34  | 2         |
|                                                   | İshal                                   | 34  | 1         |
|                                                   | Grade 2 AO (testosteron, FSH düşüklüğü) | 34  | 1         |
|                                                   | Grade 2 AO (hipotirodi)                 | 34  | 1         |
|                                                   | Grade 2 AO (ishal)                      | 34  | 1         |
|                                                   | Grade 2 AO (KCFT yüksekliği)            | 34  | 1         |
|                                                   | Hipertirodi                             | 34  | 1         |
|                                                   | Hipofizit                               | 34  | 1         |
|                                                   | İmmün artrit                            | 34  | 1         |
|                                                   | İmmün hepatit                           | 34  | 1         |
|                                                   | İmmün ilişkili kolit                    | 34  | 1         |
|                                                   | İmmün kolit                             | 34  | 4         |
|                                                   | KCFT yüksekliği                         | 34  | 2         |
|                                                   | Myokardit                               | 34  | 1         |
|                                                   | Nöropatik ağrı                          | 34  | 1         |
|                                                   | Panositopeni                            | 34  | 1         |
|                                                   | Pulmonit                                | 34  | 2         |
|                                                   | Transaminit                             | 34  | 1         |
|                                                   | Vitiligo                                | 34  | 8         |
| Advers reaksiyon sonucunda tedavi durumu**, n**** | Tedaviye devam ediyor                   | 34  | 20        |
|                                                   | Tedavi kesildi                          | 34  | 9         |
|                                                   | Diğer***                                | 34  | 3         |
|                                                   | Dox azaltıldı                           | 34  | 1         |
|                                                   | Ölüm                                    | 34  | 1         |
| Kullanılan ilaç ile ilişkili olma***, n           |                                         |     | 34        |

AO: Advers olay; FSH: Folikül uyarıcı hormon; KCFT: Karaciğer fonksiyon testi

\* Hasta hazırda. \*\* Olay hazırda. \*\*\* İla verildi 2. Ertesi 1. \*\*\*\* Advers reaksiyon sonucunda tedavi durumu bilgisi olmayan 127 hasta vardır.

