

[Abstract:0212][EP-068]

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü Kullanan Hastalarda Serum Sodyum Düzeyinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Beliz Bahar Karaoğlu¹, Emre Yekedüz², Satı Coşkun Yazgan¹, Eda Eylemer Mocan¹, Elif Berna Köksoy¹, Hatime Arzu Yaşar¹, Filiz Çay Şenler¹, Güngör Utkan¹, Ahmet Demirkazık¹, Hakan Akbulut¹, Yüksel Ürün¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

²Dana-Farber Cancer Institute, Department of Medical Oncology, Boston, MA, USA

Giriş&Amaç: Son yıllarda immün kontrol noktası inhibitörlerinin (İKNİ) kullanımının yaygınlaşmasıyla hasta seçimi konusunda moleküler ve klinik belirteç arayışı önem kazanmıştır. Hiponatremi, kanser hastalarında kötü prognostik olduğu gösterilen ve kemoterapi veya tirozin kinaz inhibitörü alan hastalarda sağkalımı olumsuz etkileyen bir elektrolit bozukluğudur. İKNİ kullanan hastalarda hiponatreminin prognoz üzerine etkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, İKNİ tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası serum sodyum düzeyinin sağkalım sonuçları üzerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Ocak 2012 ile Aralık 2023 tarihleri arasında merkezimizde İKNİ tedavisi alan hastalar retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların demografik ve klinik verileri ile, tedavi başlangıcında ve tedaviden dört hafta sonraki serum sodyum seviyeleri değerlendirildi. Düşük serum sodyum düzeyi <140 mEq/L olarak tanımlandı. Primer sonlanım noktası genel sağkalım (OS) idi.

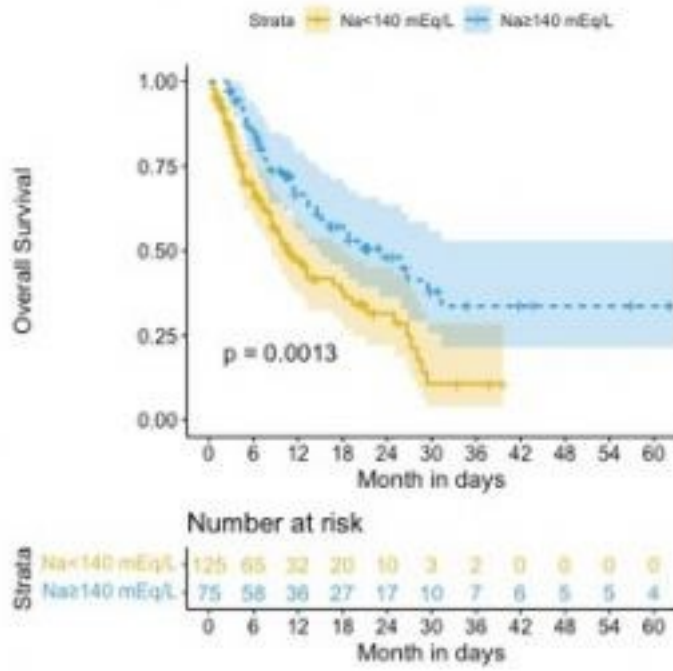
Bulgular: Çalışmaya toplamda 200 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 60 (IQR:15) ve %69'u erkekti. 44 (%22) hasta renal hücreli karsinom (RCC), 44 (%22) hasta malign melanom, 68 (%34) hasta küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), 16 (%8) hasta küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), 10 (%5) hasta ürettelyal karsinom tanılıydı. İKNİ tedavisi öncesi 125 hastada ve İKNİ tedavisi sonrası 119 hastada serum sodyumu düşük saptandı. İKNİ öncesi serum sodyum düzeyi düşük olan hastalarda OS anlamlı olarak kısaydı (10.6 aya karşılık 22.9 ay, P=0.001). Benzer şekilde, İKNİ sonrası serum sodyum düzeyi düşük olanlarda da OS anlamlı olarak kısaydı (11.6 aya karşılık 27.2 ay, P=0.009). Çok değişkenli analizler, İKNİ tedavisi öncesi düşük serum sodyumunun, daha kötü OS için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdi (HR:1.685, %95 CI: 1.050-2.705, P=0.031) ancak İKNİ tedavisi sonrası düşük serum sodyumu, OS ile ilişkilendirilmedi.

Sonuçlar: Çalışmamız, İKNİ ile tedavi edilen kanser hastalarında tedavi öncesi düşük serum sodyum değerinin (<140 mEq/L) kötü OS için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdi.

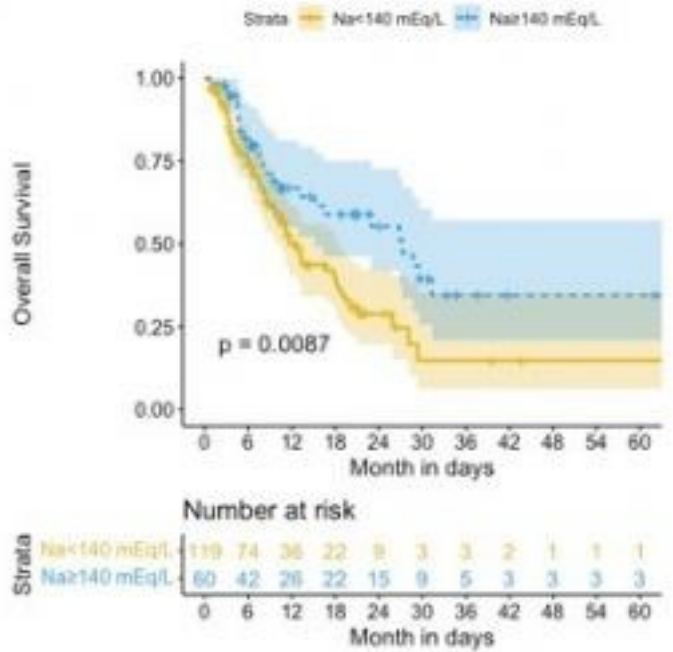
Anahtar Kelimeler: immünoterapi, hiponatremi, tümör

Şekil 1. İmmün kontrol noktası inhibitörü öncesi (A) ve sonrası (B) serum sodyum değerlerine göre Kaplan-Meier analizi

A)



B)



Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

	Tüm hastalar, n(%)	İKNI öncesi Na, n(%)			İKNI sonrası Na, n(%)		
--	--------------------	----------------------	--	--	-----------------------	--	--

	n=200	Düşük, n=125	Normal , n=75	P değeri	Düşük, n=119	Normal , n=60	P değeri
Yaş, yıl, ortanca (IQR)	60 (24-86)	59 (24-86)	61 (28-78)	0.752	59 (24-82)	60 (31-86)	0.264
Cinsiyet				0.581			0.271
Erkek	138 (69)	88 (70.4)	50 (66.7)		85 (71.4)	38 (63.3)	
Kadın	62 (31)	37 (29.6)	25 (33.3)		34 (28.6)	22 (36.7)	
Komorbidite							
Hipertansiyon	83 (41.5)	52 (41.6)	31 (41.3)	0.882	43 (36.1)	26 (43.3)	0.349
Diyabet	38 (19)	27 (21.6)	11 (14.7)	0.204	22 (18.5)	8 (13.3)	0.384
KVH	32 (16)	18 (14.4)	14 (18.7)	0.461	17 (14.3)	7 (11.7)	0.628
KOAH	19 (9.5)	11 (8.8)	8 (10.7)	0.695	8 (6.7)	7 (11.7)	0.261
Kanser Tanısı				0.363			0.085
Renal hücreli karsinom	44 (22)	28 (22.4)	16 (21.3)		31 (26.4)	11 (18.3)	
Malign melanom	44 (22)	24 (19.2)	20 (26.7)		26 (21.8)	11 (18.3)	
KHDAK	68 (34)	43 (34.4)	25 (33.3)		41 (34.5)	19 (31.7)	
KHAK	16 (8)	9 (7.2)	7 (9.3)		5 (4.2)	9 (15)	
Ürotelyal karsinom	10 (5)	6 (4.8)	4 (5.3)		3 (2.5)	5 (8.3)	
Diğer*	18 (9)	15 (12)	3 (4)		13 (10.9)	5 (8.3)	
Evre				0.602			0.715
Non-metastatik	4 (2)	3 (2.4)	1 (1.3)		3 (2.5)	1 (1.7)	
Metastatik	196 (98)	122 (97.6)	74 (98.7)		116 (97.5)	59 (98.3)	
İKNİ Öncesi Kemoterapi				0.258			0.142
Var	74 (37)	50 (40)	24 (32)		47 (39.5)	17 (28.3)	

Yok	126 (63)	75 (60)	51 (68)		72 (60.5)	43 (71.7)	
ECOG Performans Skoru				0.022			0.013
0-1	173 (86.5)	102(81.6)	71 (94.7)		99 (83.2)	58 (96.7)	
>=2	24 (12)	20 (16)	4 (5.3)		19 (16)	2 (3.3)	
İKNİ Tedavi				0.607			0.626
Nivolumab	125 (62.5)	81 (64.8)	44 (58.7)		82 (68.9)	33 (55)	
İpilimumab	18 (9)	12 (9.6)	6 (8)		11 (9.2)	3 (5)	
Pembrolizumab	37 (18.5)	22 (17.6)	15 (20)		17 (14.3)	14 (23.3)	
Atezolizumab	17 (8.5)	9 (7.2)	8 (10.7)		7 (5.9)	9 (15)	
Nivolumab+İpilimuma b	3 (1.5)	1 (0.8)	2 (2.7)		2 (1.7)	1 (1.7)	
İKNİ Tedavi Sırası				0.357			0.007
1.sıra tedavi	46 (23)	26 (20.8)	20 (26.7)		20 (16.8)	21 (35)	
>=2. sıra tedavi	153 (76.5)	98 (78.4)	55 (73.3)		98 (82.4)	39 (65)	
İKNİ ile Kemoterapinin Birlikte Kullanımı				0.737			0.002
Evet	35 (17.5)	21 (16.8)	14 (18.7)		15 (12.6)	19 (31.7)	
Hayır	165 (82.5)	104 (83.2)	61 (81.3)		104(87.4)	41 (68.3)	
İKNİ Toksisitesi				0.030			0.611
Yok	182 (91)	118 (94.4)	64 (85.3)		108 (90.8)	53 (88.3)	
Var	18 (9)	7 (5.6)	11 (14.7)		11 (9.2)	7 (11.7)	
İKNİ Öncesi Sodyum, mEq/L, ortanca (IQR)	139 (129- 145)	137 (129- 139)	141 (140- 145)	<0.00 1	138 (129- 144)	140 (132- 145)	<0.00 1

İKNİ Sonrası Sodyum, mEq/L, ortanca (IQR)	138 (125-152)	137 (125-152)	140 (132-146)	<0.001	137 (125-139)	142 (140-152)	<0.001
İKNİ Sonrası Hiponatremi Gelişimi				<0.001			
Var	28 (14)	91 (80.5)	28 (42.4)		28 (23.5)		
Yok	172 (86)	22 (19.5)	38 (57.6)		91 (76.5)		

*ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, İKNİ: İmmün kontrol noktası inhibitörü, KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri, KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KVH: Kardiyovasküler hastalık *Baş-boyun kanseri (n=3), kolanjiyosellüler karsinom (n=2), kolon kanseri (n=3), gastrik kanser (n=2), serviks kanseri (n=2), prostat kanseri (n=1), meme kanseri (n=1) ve malign melanom (n=4)*

Tablo 2. Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizi

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz	
	OS (ay)	P değeri	Hazard Ratio	%95 CI	P değeri
Yaş, yıl		0.358			
<65	17.8				
>=65	11.6				
Cinsiyet		0.572			
Erkek	13.2				
Kadın	18.3				
Kanser Tanısı		0.081			
Renal hücreli karsinom	21.3				
Malign melanom	8.4				
KHDAK	17.8				
KHAK	20.1				
Ürotelyal karsinom	NA				
Diğer*	28.7				
Evre		0.659			

Non-metastatik	8.3				
Metastatik	14.4				
ECOG Performans Skoru		0.001			0.031
0-1	15.5		1	1.062-3.593	
>=2	4.6		1.954		
İKNİ Tedavi Sırası		0.405			
1. sıra tedavi	19.3				
>=2. sıra tedavi	12.7				
İKNİ Öncesi Kemoterapi		0.068			
Yok	11.6				
Var	26.7				
İKNİ ile Kemoterapinin Birlikte Kullanımı		0.088			
Hayır	13.1				
Evet	20.1				
İKNİ Toksisitesi		0.097			
Yok	12.9				
Var	29.5				
İKNİ Öncesi Sodyum, mEq/L		0.001			0.031
<140	10.6		1.685	1.050-2.705	
>=140	22.9		1		
İKNİ Sonrası Sodyum, mEq/L		0.009			0.195
<140	11.6		1.399	0.842-2.323	
>=140	27.2		1		
İKNİ Sonrası Hiponatremi Gelişimi		0.430			
Yok	14.5				
Var	18.1				

CI: Güven aralığı, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, İKNİ: İmmün kontrol noktası inhibitörü, KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri, KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KVH:

*Kardiyovasküler hastalık, OS: Genel sağkalım *Baş-boyun kanseri (n=3),
kolanjiosellüler karsinom (n=2), kolon kanseri (n=3), gastrik kanser (n=2), serviks
kanseri (n=2), prostat kanseri (n=1), meme kanseri (n=1) ve malign melanom
(n=4)*