

Kök Hücre Nakli Sonrası İdame Tedavileri

Dr. Leylagül Kaynar

Erciyes Üniversitesi, Kayseri

1. Myelomda Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası İdame Tedavisi

Multiple myelomlu hasta gurubunda ortalama sağ kalım süresi yeni tedaviler ile 2000 öncesine göre ortalama 3-4 yıl uzamakla birlikte, hastaların sadece %10'u 10 yıldan daha fazla yaşamaktadır ve myelom halen karşımızda kür edilemez bir hastalık olarak durmaktadır.

Genetik anormallik ve diğer prognostik özelliklerle belirlenmiş riske dayanan bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı içinde hala uygun hastalarda indüksiyon tedavisini takiben otolog kök hücre nakli (OKHN) standart olarak uygulanır. Maalesef, hastaların nerede ise tamamında OKHN sonrası, relaps/refrakter hastalık kaçınılmazdır ve kötü prognostik özellikleri olan vakalarda ise daha kısa sürede oluşur.

OKHN sonrası elde edilmiş cevabın devam ettirilmesi önemli bir hedeftir. Relapslar, tedavi sonrası kalan minimal dahi olsa rezidüel hastalığın sonucudur. Elde edilen cevabın derinliğinin daha iyi uzun dönem sonuçlar ile birlikte olduğu gerçeği, konsolidasyon ve idame tedavilerinin önemini artırmaktadır.

Konsolidasyon tedavisi: Öncesinde indüksiyon tedavisi ile elde edilen cevap oranını ve cevabın derinliğini artıran, kısa dönem uygulanan ve genellikle kombinasyon tedavilerinden oluşan nispeten daha yoğun tedavilerdir.

İdame tedavisinin amacı indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri ile elde edilen cevabın sürdürülmesi (ve belki de kalan minimal rezidüel hastalığın muhtemel eliminasyonunu sağlayarak), gelişebilecek muhtemel genetik mutasyonların ve yeni klonların oluşumunu önleyerek cevap süresini nihai olarak hastalıksız ve toplam sağ kalım süresinin uzatılmasıdır. İdame tedavisi daha uzun dönemde, kabul edilebilir toksisite ile daha düşük dozlarda ilaç kullanılarak yapılır ve genellikle tek ilaç tercih edilir.

Daha iyi sağ kalım sürelerine ulaşmak için verilen konsolidasyon ve idame tedavilerinde, ilaç ilişkili yan etkiler, hastanın hayat kalitesinde düşme ve tedavi yorgunluğu, ileri tedavi seçeneklerinde kısıtlama ve ilaç maliyetleri karşımıza handikaplar olarak çıkar.

Konsolidasyon ve idame terimleri sıklıkla OKHN sonrası uygulamalar için kullanılmaktadır. Nakile uygun olmayan hastalarda myelom hastaları için sürekli tedavi teriminin kullanılması tercih edilmektedir.

Nüksler ile seyreden myelomda sürekli olarak ilaç tedavisinin sonuçları iyileştireceği düşüncesi ile son 50 yıldır steroid, interferon, sürekli düşük doz kemoteropatik ajanlar sürekli tedavi, idame ve/veya konsolidasyon amacı ile kullanıldı ve bu ajanlar ile progresyonsuz sağ kalımda (PFS) bazı iyileşmeler olsa da genel olarak toplam sağ kalımda belirgin bir fark gözlenmedi. Daha sonra yeni ajanların myelom tedavisinde etkinliğinin kullanıma başlaması ile birlikte immun modulator ilaçlar (İMİD) türevleri ve protezom inhibitörleri bu alanda çalışıldı.

1.1. Talidomid İdamesi

Talidomidin antianjiogenesis özelliklerinin myelomda önemli antitümör etkinliğine sahip olduğunun gösterilmesi ile İMİDler myelom tedavisinde yer almaya başlamış ve özellikle yeni İMİDler nerede ise myelom tedavisinin vazgeçilmez parçası olmuşlardır.

Nakil sonrası talidomid ile ilgili önemli 6 faz 3 çalışma ve 2 tane de metaanaliz yayınlanmıştır.

Bu 8 çalışmadan sadece 7 tanesinde progresyonsuz sağkalım (PFS) avantajı gösterilmiş iken 3 tanesinde de ayrıca toplam sağkalım (OS) avantajı tespit edilmiştir.

Morgan ve arkalarının metaanalizinde anlamlı OS avantajı gözlenir iken Kayogo ve arkalarının metaanalizinde talidomid idame kolunda belirgin PFS üstünlüğü, daha iyi ancak istatistiksel olarak anlamsız OS (HR 0.83, P=0.07) gözlemlendi. İdame tedavisi olarak talidomid ile birlikte steroid kullanan grupta bu fark istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiştir (HR 0.70, P=0.02).

Pratik kullanımda talidomidin yan etkileri uzun süre kullanımını sınırlamaktadır. Çalışmalarda da özellikle nörotoksisite ve derin ven trombozu nedeni ile %39'ları bulan ilacı bırakma oranları karşımıza çıkmaktadır. Yine İMİDlerin uzun süre kullanımı sonrası sekonder primer malignite riskinde artış ile ilgili bazı şüpheler talidomid için de bulunmaktadır.

Sonuç olarak talidomid idamesi PFS üzerine olumlu etki ile birlikte iken OS üzerine etkisi kesin değil. Talidomid idamesi sırasında hastanın hayat kalitesini etkileyecek yan etki profili de göz önünde bulundurulmalıdır.

1.2. Lenalidomid İdamesi

Lenalidomid, talidomide benzer şekilde immunomodulator etkisi olmakla birlikte onun daha az toksik ve daha potent derivativesidir. Hem yeni tanı hem de relaps/refrakter myelomda etkili olduğu gösterilmiştir. Talidomitten daha iyi tolere edildiği için idame tedavisinde tercih edilen İMİD olmuştur. Nakil sonrası etkinliği birkaç tane büyük çalışma ile ortaya konulmuştur.

OKHN sonrası idame lenalidomidin değerlendirildiği 3 temel çalışma ve bunların metaanalizi mevcuttur.

GIMEMA ve IFM çalışmalarında lenalidomid idamesinin PFS'a katkısı varken OS üzerine herhangi bir etkisi gösterilmemiştir. CALBG'nun çalışmasında ise hem PFS hem de OS avantajı ortaya konmuştur. Daha da ötesi bu çalışmaların meta analizinde lenalidomid idamesi alan grupta hem PFS hem de OS karşımıza istatistiksel anlamlı olarak daha uzun çıkmıştır. İdame almayan grupta median OS 86 ay iken idame alan grupta median sağkalıma ulaşamamıştır.

Bu çalışmalar değerlendirildiğinde lenalidomid yan etki nedeni ile ciddi doz kısıtlamaları olan talidomide göre daha iyi tolere ediliyor gibi görünmekte. En yaygın yan etkileri hematolojik (özellikle nötropeni) ve dermatolojik yan etkiler.

Bunların dışında sekonder primer malignite (SPM) gelişim riski ile ilgili şüpheler de mevcuttur. Hem IFM hem de CALBG çalışmalarında hematolojik ve non hematolojik sekonder kanserlerde risk artışı görülmekte (2 kat kadar; lenalidomid idame kolunda %4.2 iken plasebo kolunda %1.9). SPMler hematolojik olduğu kadar solid kanserler de olabilmektedir ancak baskın bir histolojik tip bulunmamaktadır. Ancak GIMEMA çalışmasında SPM açısından kontrol kolu ile idame kolu arasında bir fark mevcut değil. FDA analizinin nakil sonrası idame için lenalidomid kullanan hastalarda SPM gelişimi belirlediği risk faktörleri hematolojik kanserler için ISS III, erkek cinsiyet, artmış vücut kitle indeksi iken tüm kanserler için yaşın 55'den fazla olması ve ISS stage III hastalık olarak sıralanmaktadır.

2017 yılında FDA ve EMA tarafından yeni tanı myelom hastalarında OKHN sonrası idame tedavi olarak onaylanmış ve günlük literatürde idame tedavisi olarak verimesi kuvvetle önerilse de idame lenalidomid tedavisi verilecek bütün hastalar ile ikinci kanser riski tartışılmalıdır.

1.3. Bortezomib İdame

Bortezomib, protezom inhibitörü grubunun myelom etkinliği olduğu gösterilen ilk ajanıdır. Protezom inhibitörleri yeni tanı, relaps/refrakter ve yüksek riskli hastalarda tedavinin önemli bir parçası olmuşlardır.

OKHN sonrası bortezomib idamesi ile ilgili 2 prospektif çalışma mevcut. Rosinol ve ark. larının çalışmasında (PETHAMA) ve Sonneveld ve ark.larının yayınladığı HOVON- 65/

GMMG-HD4 çalışmasında anlamlı oranda PFS'da uzama gösterilmiştir ancak OS'da anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak HOVON çalışmasının subgrup analizlerinde böbrek yetmezliği olan hastalarda 5 yıllık sağkalım analizleri, böbrek yetmezliği olmayan hastalara benzer durumda idi. Daha da ötesi 17p delesyonu olan vakalarda tedaviye bortezomib idamesinin eklenmesinin 17p'nin PFS ve OS üzerine olan negatif etkisini de ortadan kaldırdığı görülmüştür.

Bortezomib transplant sonrası iyi tolere edilir ve böbrek yetmezliği ve 17 p del gibi yüksek risk özellikleri olan hastalarda tercih edilebilir. SPM için artmış risk yoktur. İnjektabel olması uzun dönem kullanımı için sınırlayıcı bir özellik olabilir. İken evde kendi kendine uygulama hastaların uyumunu ve kabulünü kolaylaştırabilir.

1.4. Myelomda İdame Tedavisinde Yeni Ajanlar

İkinci kuşak protozom inhibitörleri (ixazomib, carfilzomib), monoklonal antikörler (elotuzumab ve daratumumab) ve HDAC-I (vorinostat) özellikle tolere edilebilirlikleri ve SPM gibi yan etkilerinin olmaması nedeni ile nakil sonrası idame tedavilerinde kullanılması ile ilgili devam eden önemli çalışmalar mevcut.

Myelomda idame tedavisi elde edilen cevabın sürdürülmesi ve rezidüel hastalığın supresyonu rollerinden dolayı OKHN sonrası daha iyi sonuçlarla birliktedir.

OKHN yeni tanı uygun ve seçilmiş hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası standart olarak devam etmektedir.

FDA ve EMEA tarafından nakil sonrası idame tedavide standart bakım olarak onaylanan lenalidomidin, SPMde küçük risk artışı nedeni ile yaygın kullanımını bir miktar tartışılmalı da yakın bir zamanda metaanalizde önemli OS avantajı göstermiştir.

Benzer olarak özellikle yüksek riskli hastalarda OKHN sonrası idame olarak bortezomib kullanımını destekleyen önemli kanıtlar mevcut.

Uzun süre myelom ile yaşayan bu hasta gurubunda yaşam süresini uzatmak için çabalarırken hayat kalitesini de en üst seviye de tutmamız gerektiği de akıldan çıkarılmamalıdır.

2. Lenfomalarda Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası İdame Tedavisi

2.1. OKHN sonrası yüksek relaps riskine sahip Hodgkin lenfoma hastalarında idame tedavisi ile ilgili prospektif iki farklı faz 3 çalışma yapılmıştır. Ponabinostat idame çalışması yeterli hasta sayısına ulaşamadığı için erken sonlandırılmakla birlikte ponabinostatın idame tedavisinde iyi şekilde tolere edilebileceği gösterilmiştir. ATHERA çalışması ile bu grupta OKHN sonrası erken dönemde ortalama 15 kür brentixumab tedavisi uygulanmasının daha iyi PFS ile birlikte olduğu gösterilmiştir (42 aya 29 ay, $p=0.0013$).

2.2. Mantle hücreli lenfomada Le Goull ve arkıları OKHN sonrası rituksimab idame tedavisinin daha iyi PFS (%83'e karşı %64, $p<0.001$) ve OS (4 yıl OS %89'a karşı %80, $p:0.04$) ile birlikte olduğu göstermişlerdir.

2.3. Relaps refrakter diffüz büyük B hücreli lenfomalı hastalarında OKHN sonrası rituksimab idamesi değerlendirilmiş ancak tüm popülasyonda olaysız sağ kalım açısından fark yok iken ikinci sıraya göre belirlenmiş IPI <1 ve erkek olan vakalarda anlamlı olarak daha iyi olaysız sağ kalım tespit edilmiştir.

2.4. Relaps folliküler lenfoma hastalarında da OKHN sonrası rituksimab idamesi EBMT'nin faz 3 çalışmasında değerlendirilmiştir. Rituksimab idamesi gurubunda daha iyi PFS'ye (10 yıllık PFS %54'e karşı %37, $p:0.012$) ulaşılmışken OSLar arasında fark gözlenmemiştir.

Bu sonuçlar ile birlikte lenfomalarda OKHN sonrası Hodgkin Lenfomada brentixumab ve mantle hücreli lenfomada rituksimab idamesi dışında diğer lenfomalarda kullanımı yaygın hale gelmiş bir yaklaşım henüz mevcut değildir. Hodgkin lenfomada nivolumab, T hücreli lenfomada romidepsin, diffüz büyük B hücreli lenfomada blinatumomab idamesi gibi yeni ajanlar ile lenfomalarda OKHN sonrası idamede çok sayıda çalışma devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Kagoya Y, Nannya Y, Kurokawa M. Thalidomide maintenance therapy for patients with multiple myeloma: meta-analysis, *Leuk Res*, 2012;36:1016-21.
2. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis, *Blood*, 2012;119:7-15

3. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma, *Blood*, 2006;108:3289-94.
4. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma, *N Eng J Med*, 2006;354:1021-30.
5. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities, *Blood*, 2008;112:3115-21.
6. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Long-term follow-up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment, *Clin Cancer Res*, 2013;19:6030-8.
7. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase III study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma, *Blood*, 2010;115:1113-20.
8. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al. A randomized phase III trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Myeloma 10 Trial, *Blood*, 2013;121:1517-23.
9. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure, *J Clin Onc*, 2009;27:1788-93.
10. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase III biological assignment trial, *Lancet Oncol*, 2011;12:1195-203.
11. Maiolino A, Hungria VT, Garnica M, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma, *Am J Hematol*, 2012;87:948-52.
12. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al., Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma, *N Eng J Med*, 2012;366:1782-91.
13. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al., Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma, *N Eng J Med*, 2012;366:1770-81.
14. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al., Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma, *N Eng J Med*, 2014;371:895-905
15. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10;35:3279-3289.
16. Pulte ED, Dmytrijuk A, Nie L et al. FDA Approval Summary: Lenalidomide as Maintenance Therapy After Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Oncologist*. 2018 Jun;23(6):734-739.
17. Sonneveld P, Salwender H-J, Van Der Holt B, el Jarari L, Bertsch U, Blau IW et al. Bortezomib induction and maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. *Blood* 2015; 126: 27-27.
18. Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica* 2014; 99: 148-154.
19. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 2012; 119: 940-948.
20. Younes A1, Sureda A, Ben-Yehuda D et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30:2197-2203.
21. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1853-62.
22. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 2013 May 1;31(13):1624-30.
23. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al, Rituximab Maintenance Therapy After Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Relapsed CD20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma *J Clin Oncol* 2012; 30: 4442-4462