Multipl Myelom Tedavisinde Yeni Antikor İlaç Konjugatları ve Bispesifik Antikorlar

Dr. Hakkı Onur KIRKIZLAR
Trakya Üniversitesi, Edirne

Multiple miyelom (MM) günümüzde hematolojik kanserler arasında ikinci en sık görülen kanser tipi olup yıllık görülme insidansı %2'dir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü istatistiklerine göre; 2000 yılında 5 yıllık beklenen sağkalım %34 iken 2012 yılında bu beklenti %54'e yükselmiştir. Avrupa kaynaklı verilerde de benzer sonuçlar izlenmektedir. Günümüzde halen kür sağlanamayan bir hastalık olarak kabul edilse de özellikle son 15 yıl içerisinde tedavisinde meydana gelen gelişmelerin etkisi ile beklenen yaşam süresi artmıştır.

Yeni tanı bir MM hastasının halen tedavisinde standart yaklaşımlar, hastanın otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKN) destekli yüksek doz kemoterapi adayı olma durumuna göre planlanmaktadır. Uygun hastalarda halen OHKN standart tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, nakle aday olsun ya da olmasın hastaların tedavisinde kullanılabilecek ana tedavi seçenekleri; proteozom inhibitörleri, immunmodulatör ajanlar, monoklonal antikor tedavileri, alkilleyici ajanlar ve steroidlerdir.

Bu tedavilerin kombine şekilde verilmesi ile hastaların sağkalımlarında iyileşme elde edilse de MM kronik bir yapıya sahip küratif bir hastalık olmadığı için progrese olmaktadır. Bu nedenle hastalığın ilk tedavisi ile elde edilen, ilk nükse kadar geçen süreyi uzatacak etkin tedaviler verilmesi çok önemlidir. Her nüks sonrasında progresyonsuz sağkalım süresi giderek kısalmaktadır. Günlük tedavi pratiğimize 2000'li yılların başında dahil olmasına rağmen halen yenilikçi/novel tedavi olarak isimlendirilen bortezomib gibi proteozom inhibitörleri (PI) ile talidomid veya lenalidomid gibi immunmodulatör (İMİD) ilaçların steroid ile birlikte ikili/üçlü kombinasyonlar halinde kullanımı ve uygun hastada otolog nakil ile sağkalımda belirgin bir iyileşme sağlansa da halen MM'da kür ve uzun süreli sağ kalım elde edilememiştir. Yeni kullanıma giren monoklonal antikorlarda (MoAb) mevcut kombinasyonlarda tedaviye eklenmektedir.

Bütün bu tedavi protokollerine ek olarak halen MM'de yenilikçi birçok tedavi yöntemi üzerinde preklinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Öncelikle PI, İMİD ve/veya MoAb tedavilerine direnç geliştiren relaps/refrakter hasta grubu bu çalışmalarda önemli yer tutmaktadır.

Günümüzde özellikle yeni antikor ilaç konjugatları, bispesifik antikorlar ve kimerik T hücre antijen reseptörü kaynaklı tedaviler ilgi uyandırmaktadır. Bu konuda antikor konjugatları ve bispesifik antikor tedavileri ile ilgili gelişmeleri yakından incelediğimizde;

Antikor ilaç konjugatları (AİK) temelde 3 ana parçadan oluşan bir moleküller topluluğudur. Sağlıklı dokularda hiç ya da nadir bulunan ancak hedef tümör dokusunda yoğun seviyede bulunan bir antijenik yapıyı hedef alan monoklonal bir antikor, hedef hücre içine girdiğinde sitotoksik etki yaratacak olan bir kemoteröpatik ajan ve bu iki moleküle bağlanarak hedef doku/hücreye ulaşana kadar bir arada durmalarını sağlayacak kimyasal bir bağlayıcı molekülden oluşur. Tedavinin temel prensibi; bu üç molekülün, sağlıklı dokuya zarar vermeden hedef hücresinin antijenik yapısına antikor aracılığı ile bağlanması, hücre içine

girmesi ve sitotoksik ajanın hücre içinde serbest kalarak hedef hücresini apopitozise uğratmasıdır.

Bu tedavi prensibi ile üretilen çeşitli AİK'lar MM dışı hematolojik malignitelerde günümüzde artan bir sıklıkta kullanılmaktadırlar. Buna örnek olarak; Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan anti-CD30 ilişkili brentuksimab vedotin, non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan anti-CD79 ilişkili polatuzumab vedotin, akut miyeloid lösemi tedavisinde kullanılan anti-CD33 ilişkili gemtuzumab ozogamisin ve akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılan anti-CD22 ilişkili inotuzumab ozogamisini düşünebiliriz.

Multiple miyelomda kullanılan AİK'ları antikorlarına göre sınıflandırabiliriz.

B hücre maturasyon antijeni (BCMA) ilişkili AİK: Belantamab mafodotin, AMG224, MEDI2228, CC99712

CD38 ilişkili AİK: TAK-169, TAK-573,

CD74 ilişkili AİK: STRO-001,

CD46 ilişkili AİK: Saporin/MMAF, FOR46.

Multiple miyelom tedavisinde ise AİK tedavisinin ilk başarılı örneği belantamab mafoditini gösterebiliriz. BCMA ilişkili bir tedavi metodu olarak Ağustos 2020'de AİK sınıfı ilaçların MM'de ilk başarılı örneği olarak Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından 4 sıra tedavi almış ve daha önce PI, İMİD ve MoAb kullanmış hastalar için onay verilmiştir. En sık görülen yan etkileri ise trombositopeni ve keratopatidir.

Bispesifik antikorların hematolojide MM dışı kullanımında daha fazla klinik tecrübe mevcuttur. Örneğin akut lenfoblastik lösemi de blinatumomab (CD19xCD3) ve hemofilide emicizumab (FIXxX) halen ülkemizde de kullanılan bispesifik antikor teknolojisi ile üretilen tedavilerdir. Multiple miyelomda klinik çalışmaları devam eden bispesifik antikor tedavisinin temelinde hedef tümör hücresi üzerinde bağlanacağı bir antijenik yapı (BCMA, CD38, CD138 gibi) ve etkin hücreye (T hücreleri için CD3 ve natürel killer hücreleri için NKG2D gibi) bağlanacağı bir antijenik yapı bulunmaktadır.

İdeal olarak kullanılan tümör yüzey belirteci olan antijenik yapılar; toksik olmamaları için malign hücrelerde yüksek miktarda eksprese edilmeli ancak diğer fizyolojik hücrelerde ise ya hiç olmamalı ya da düşük miktarda eksprese edilmelidir. Ek olarak bu antijenik yapının tedavi altında down regule olmasının önüne geçilebilmesi için malign hücrenin sağkalımı ve proliferasyonu için önemli olması gereklidir.

BCMA ilişkili bispesifik antikor tedavileri: AMG-420, AMG-701, CC-93269, PF-06863135, REGN5458, Teclistamab, TNB-382b

CD38 ilişkili bispesifik antikor tedavileri: AMG-424, GBR1342

CD138 ilişkili bispesifik antikor tedavileri: ST001, STL002

Bispesifik antikorlar; hem yapısal özelliklerine, bağlanma noktalarına, etkilediği hücre tipine ve etki mekanizmasına göre birçok alt tipi bulunmaktadır. Bu tedavilerin kimerik antijen reseptör T hücre tedavilerine göre; daha kolay ulaşımları, daha az toksik etkileri olmaları daha avantajlı yönleri olsa da tedavinin uzun süreli etkili olmaması, belli aralıklar ile tekrar edilme zorunluluğu ise dezavantajlarını oluşturmaktadır.

Günümüzde özellikle son 15 yılda MM tedavisinde meydana gelen gelişmeler sonrası sağkalımda belirgin iyileşmeler olmasına rağmen halen kür olamayan hastalıklar arasında yer almaktadır. Hücresel tedaviler, AİK ve bispesifik antikor tedavileri relaps/refrakter hastalarda klinik çalışmalarda kullanılmakla birlikte daha erken evre özellikle yüksek riskli hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca bu tedavilerin konvansiyonel tedaviler ile kombine kullanım çalışmalarının kısa ve uzun dönem sonuçları MM tedavisinin geleceği için yol gösterici olacaktır.