

# LENFOMADA ERKEN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Leylagül Kaynar

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri

Lenfoma ve myeloma tüm dünyada en sık otolog kök hücre nakli (oto-KHN) endikasyonudur. Lenfoma çok geniş bir grup hastalıktan oluşmakla birlikte genel olarak tedavinin ana çerçevesini kemoterapi rejimleri oluşturmaktadır. Özellikle B hücreli Lenfomalarda rituksimab kullanımını ile tedavi sonuçları dramatik olarak iyileşmekle birlikte özellikle yüksek riskli ve agresif lenfomalarda tedavi başarısızlığı veya tedavi sonrası nüksler karşımıza çıkmaktadır. Kemosensitif relapsların tedavisinde oto-KHN önemli bir tedavi yaklaşımı olarak karşımıza çıkmaktadır. Tablo 1’de lenfomalarda otolog kök hücre nakillerinin güncel endikasyonları yer almaktadır. Yüksek riskli hastalar başta olmak üzere tedavi başarısızlığı ve relaps oranlarını azaltmak amacı ile ileri basamaklarda kullanılan yüksek doz tedavi desteğinde oto-KHN tedavisinin erken dönemde kullanılmasının yanıtlara katlısı merak konusu olmuştur.

**Tablo 1.** Lenfomalarda otolog kök hücre nakil endikasyonları \*

| Hastalık                               | Lenfomanın klinik durumu |                     |                      |
|--|--------------------------|---------------------|----------------------|
|  | 1. Tam Yanıt             | Kemosensitif relaps | Dirençli             |
| Foliküler lenfoma                      | Klinik Seçenek / I       | Standart / I        | Genellikle Önerilmez |
| Diffüz büyük B hücreli lenfoma         | Klinik Seçenek / I       | Standart / I        | Genellikle Önerilmez |
| Mantle hücreli lenfoma                 | Standart / II            | Standart / II       | Genellikle Önerilmez |
| Burkit lenfoma<br>Lenfoblastik lenfoma | Klinik Seçenek /II       | Klinik Seçenek /II  | Genellikle Önerilmez |
| T- hücreli NHL                         | Klinik Seçenek /II       | Gelişimsel /II      | Genellikle Önerilmez |
| Hodgkin lenfoma                        | Genellikle Önerilmez/I   | Standart / I        | Klinik Seçenek /II   |

\*Klinik seçenek: Dikkatli bir şekilde risk ve faydalar değerlendirildikten sonra yapılabilir

## Hodgkin lenfomada birinci sıra tedavide oto-KHN

1992’de Canenolos ve arkadaşlarının ileri ve yüksek riskli Hodgkin lenfoma (HL) hastalarında ABVD temelli rejimlerinin etkinliği gösteren çalış-

masından sonra bu hasta grubunda primer tedavi ABVD veya ABVD benzeri rejimleri içeren kemoterapiler olarak kabul görmüştür. Bununla birlikte bu tedavi rejimleri ile hastaların %15-20’sinde bu tedaviler ile yeterli yanıt alınmaz ve yine bu kadarlık kısmında hastalık nüksü meydana gelir.

HL için de ilk remisyonda oto-KHN’nin etkinliği merak edilmekle birlikte bu alanda ancak birkaç tane prospektif çalışma mevcut. Tarihi kontrol çalışmaları umut verici olsa da, prospektif kontrollü çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymuştur.

HD01 çalışmasına tam veya kısmi remisyonda olan kötü risk faktörlerine sahip 163 hasta dahil edilmiş. Yüksek LDH seviyeleri, büyük mediastinal kitle, birden daha fazla ektranodal bölgenin tutulumu, düşük hematokrit veya inguinal tutulumun varlığı kriterlerinden ikisinin bulunması kötü risk faktörü olarak tanımlanmış. Hastalar iki gruba randomize edilir: oto-KHN veya 4 tane daha ilave klasik kemoterapi verilmek üzere iki gruba ayrılmış. Sonuç olarak tam remisyon oranlarında ve 5 yıllık tedavi başarısızlığı oranında, toplam yaşam süresinde (%88’e karşılık %88) ve hastaliksız yaşam süresinde fark gözlenmemiştir. Benzer olarak son zamanlarda bu çalışmanın 10 yıllık sonuçları yayınlanmış ve takipte de toplam yaşam süresi ve hastaliksız yaşam süresi arasında gruplar arasında fark görülmemiştir. HD01 çalışması sonuç olarak antrasiklin temelli tedaviye yanıt veren HL hastaları birinci sıra tedavide oto-KHN’den fayda görmemiştir.

GOELAMS Grubu’nun (Groupe Ouest Est d’E-tude des Leucémies et Autres Maladies du Sang) randomize faz 2 çalışması olan H97-HR’de yüksek riskli hastalarda iki yoğun kemoterapi rejim karşı-

laştırılmıştır. Evre IIB – IV HL'lı yüksek risk faktörleri olan 158 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yüksek risk olarak 5'den fazla lenf nodu bölgesinin etkilenmesi ve/veya mediastinal kitle oranı >0.45 ve/veya 2'den fazla ekstralenfatik organ tutulumu olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada bir gruba erken yoğun kemoterapi diğer gruba ise 4 siklus ABVD'yi takiben gecikmiş myeloablatif tedavi uygulanmış. İlk gruptaki hastalar 3 kür vindesin, doksorubisin, karmustin, etoposid ve metilprednizolon (VABEM) kombinasyonunu takiben düşük doz lenf nodu ışınlanması yapılmış. Diğer gruba ise 4 kür ABVD'yi takiben karmustin, etoposid, sitarabin ve melfalan içeren myeloablatif hazırlama rejimini takiben oto-KHN yapılmıştır. Tedavi tamamlanmasından sonra her iki grupta da tam remisyon oranları, 5 yıllık tedavi başarısızlığı ve toplam yaşam süresi benzer idi.

Sonuç olarak, yüksek riskli HL'lı hastalarda klasik kemoterapi rejimleri tercih edilen tedavi seçeneği olmalıdır.

Bütün çalışma sonuçları göz önünde bulundurulduğunda HL'da yüksek riskli hastalar da dahi oto-KHN birinci sıra tedavide yer almaması gerektiği görülmektedir.

#### **Foliküler lenfomada birinci sıra tedavide oto-KHN**

Indolen NHL'lar içinde en yaygın görülen tip folliküler lenfomadır (FL). FL tedavideki gelişmelere rağmen hala kür elde edilememektedir ve klinik gidiş hastalar arasında belirgin değişiklik gösterir. Hastaların %15 kadarı ilk 2 yıl içinde progresif veya transforme hastalık nedeni ile kaybedilir iken bir kısım hastada tedavi gerektirmeksizin takip edilir.

Erken faz çalışmaların teşvik edici sonuçları nedeni ile birinci sıra tedavinin parçası olarak oto-KHN tedavisi 4 prospektif çalışmada değerlendirilmiştir.

3 büyük çalışmada konsolidasyon tedavisi olarak interferon ve oto-KHN karşılaştırılmış. 3 çalışmanın ikisinde progresyon free survival oto-KHN grubunda daha iyi olmakla birlikte 3 çalışmada da toplam yaşam süresi açısından fark görülmemiştir. Bu çalışmalar rituksimab dönemi öncesi sonuçları yansıtmakta olup Ladetto ve arkadaşlarının çalışması klasik rituksimab-CHOP tedavisi ile rituksimab içeren yoğun kemoterapi sonrası oto-KHN tedavisi karşılaştırılmış. Sonuç olarak oto-KHN yapılan grupta daha iyi hastalık kontrolü ve moleküler yanıt elde edilir iken sağ kalım açısından fark izlenmemiştir.

Bu çalışma sonuçları birlikte ele alındığında birinci sırada oto-KHN PFS'ı uzatır iken OS üzerine etkisi gösterilememiştir. Bu nedenle FL'lı hastalarda birinci sıra tedavisinde kondalidasyon amaçlı oto-KHN standart tedavi değildir.

#### **Diffüz büyük B hücreli lenfomada (DBHL) birinci sıra tedavide oto-KHN**

DBHL'da ikinci sıra tedavide oto-KHN ile elde edilen başarılı sonuçlar yüksek riskli hastalarda birinci sıra tedavi sonrası oto-KHN'e karşı ilgi uyandırdı. Randomize GELA LNH87-2 çalışmasında, indüksiyon tedavisi sonrası ilk tam remisyondaki DBHL hastalarında ardışık tedavi veya oto-KHN olarak konsolidasyon tedavisi verildi. Çalışmanın prospektif sonuçlarında fark olmamakla birlikte, retrospektif olarak yaşa göre uyarlanmış IPI'ye göre yüksek/orta veya yüksek riskli hastalığı olan (n=236) alt grubu analizinde; yüksek-orta-orta/yüksek alt grubunda oto-KHN hem 8 yıllık hastaliksız sağ kalım oranında (%55'e karşı %39, P=0.02) ve 8 yıllık OS (%64'e karşı %49, P=0.02) olarak bulunmuştur. Bu çalışma rituksimab içeren rejimlerin kullanılmasından önce gerçekleştirilmiş olduğu akılda tutulmalıdır. Rituksimab tedavisinin bu hasta grubunda rutin olarak kullanılması ve sonuçlar üzerindeki önemli etkileri nedeni ile çeşitli randomize çalışmalarda prospektif olarak rituksimab içeren birinci sıra kemoterapi sonrası oto-KHN'nin rolü değerlendirilmesi hedeflendi. French GOELAMS 075 çalışmasında DBHL'li 60 ve daha küçük hastalar (n=286) 8 siklus R-CHOP-14 veya rituksimablı KHN'ni takiben oto-KHN için randomize edildi. 3 yıllık PFS oranı ve OS %76 ve %83 sırası ile oranları ile tedavi kolları arasında fark yoktu.

German High-Grade NHL Study Group'nun randomize çalışmasında ≤60 yaş agresif lenfomalı hastalar 6 kür rituksimab ile combine edilen 8 kür CHOEP-14 veya kür rituksimab ile kombine edilen 4 siklus MegaCHOEP ve takiben oto-KHN yapıldı. R-CHOEP-14 ve R- MegaCHOEP kolları arasında PFS (3-yıllık oran: %74'e karşın %70) ve OS (3-yıllık oran: %85'e karşın %77,) açısından fark gözlenmedi, yüksek/orta yaşa göre uyarlanmış IPI'li hastalar arasında OS oranı oto-KHN grubu ile karşılaştırıldığında R-CHEOP-14 kollundan önemli derecede daha yüksek idi.

Italian Lymphoma Foundation'ın randomize DLCL04 çalışmasında DLBCL'li ≤65 yaş hastalar (375'i değerlendirilebilir) sonrasında oto-KHN olsun ya da olmasın rituksimab içeren birinci

sıra rejimler (8 siklus R-CHOP-14 veya 6 siklus R-MegaCHOP-14) için randomize edildi. 2 yıllık PFS oranı oto-KHN kolunda daha yüksek idi (72% vs. 59%; P=0.008), fakat OS oranı %83 ve gruplar arasında fark yoktu.

SWOG 9704 çalışmasında yüksek-orta/yüksek IPI'li DBHL'li hastalar randomize edildi (n=253); 5 siklus CHOP veya R-CHOP'u takiben 3 siklus R-CHOP veya oto-KHN tedavisi aldılar. 2 yıllık PFS oto-KHN kolunda tek başına kemoimmunoterapi ile karşılaştırıldığında önemli derece yüksek (%69 karşın %56; P=0.005) iken 2 yıllık OS arasında fark yok idi (%74'e karşın %71). Retrospektif alt grup analizinde yüksek IPI'li hastalarda daha iyi 2 yıllık PFS ve OS oranları elde edildi (OS oranı %82'ye %64).

Yukarıdaki çalışmalar değerlendirildiğinde genelde birinci sıra rituksimab bazlı kemoimmunoterapi ile karşılaştırıldığında erken oto-KHN'nin faydası görülmez iken yüksek IPI riskli hastalarda daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

Günümüzde agresif diffüz B cell Lenfomalarda erken oto-KHN sadece seçilmiş yüksek riskli vakalarda tercih edilebilir.

## **Mantle Cell Lenfomada (MCL) birinci sıra tedavide oto-KHN**

MCL'de çok sayıda çalışma oto-KHN'inin konsolidasyon tedavisi olarak birinci sıra tedavide umut vadeci sonuçlar göstermiştir. M.D. Anderson Cancer Center tarafından yürütülen bir çalışmada, hiperkvad tedavisi ile ilk remisyonu takiben oto-KHN yapılan (N=33) MCL hastalarında 5 yıllık survival %42 ve OS %77 idi. Özellikle düşük beta2 mikroglobulin seviyesi olan hastalar 5 yıllık %100 OS ile en fazla görmüş grup olarak görünmekte (yüksek beta2 mikroglobulin seviyeleri olan hastalarda %22). Bu 33 hastasında dahil edildiği bir çalışmanın (n=50) uzun dönem sağ kalım analizlerinde primer olarak hiperkvad ile tedavi edilen (rituksimablı veya rituksimabsız) ve takibinde otoKHN yapılan ilk remisyondaki hastalar PFS 42 ay ve median OS 93 ay olarak gösterilmiş. İlk sıra oto-KHN ile konsolidasyon için prospektif randomize olmasa da çok sayıda çalışma oto-KHN'nin avantajını göstermiştir. Bu nedenle nakil uygun hastalarda konsolidasyon amaçlı oto-KHN tercih edilebilir. Konsolidasyon amaçlı rituksimab idamesinde benzer sonuçlar gösterse de şu an için karşılaştırmalı çalışma mevcut değil.

## **Kaynaklar**

1. Nademanee A, Molina A, Fung H, et al. High-dose chemo/radiotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation for poor-risk advanced-stage Hodgkin's disease during first partial or complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1999;5(5):292-8.
2. Federico M, Bellei M, Brice P, et al; EBMT/GISL/ANZLG/SFGM/GELA Intergroup HD01 Trial. *J Clin Oncol.* 2003 Jun 15;21(12):2320-5.
3. Carella AM, Bellei M, Brice P, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. *Haematologica.* 2009 Jan;94(1):146-8.
4. Arakelyan N, Berthou C, Desablens B, et al. Early versus late intensification for patients with high-risk Hodgkin lymphoma—3 cycles of intensive chemotherapy plus low-dose lymph node radiation therapy versus 4 cycles of combined doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus myeloablative chemotherapy with autologous stem cell transplantation: five-year results of a randomized trial on behalf of the GOELAMS Group. *Cancer.* 2008;113:3323-30.
5. Arakelyan N, Berthou C, Desablens B, et al. Early versus late intensification for patients with high-risk Hodgkin lymphoma—3 cycles of intensive chemotherapy plus low-dose lymph node radiation therapy versus 4 cycles of combined doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus myeloablative chemotherapy with autologous stem cell transplantation: five-year results of a randomized trial on behalf of the GOELAMS Group. *Cancer.* 2008;113:3323-30.
6. Sebban C, Mounier N, Brousse N, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 2006;108:2540-2544.
7. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2004;104:2667-2674.

- 
8. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood*. 2009;113:995-1001.
  9. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood*. 2008;111:4004-4013.
  10. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000;18:3025-3030.
  11. Le Gouill S, Milpied NJ, Lamy T, et al. First-line rituximab (R) high-dose therapy (R-HDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma: Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29:Abstract 8003.
  12. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemoimmunotherapy (R-CHOEP-14) or high-dose therapy (R-Mega-CHOEP) for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: Final results of the randomized Mega-CHOEP trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL) [abstract 8002]. *J Clin Oncol* 2011;29
  13. Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E, et al. A randomized multicentre phase III study for first-line treatment of young patients with high risk (IPI 2-3) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Rituximab (R) plus dose-dense chemotherapy CHOP14/MegaCHOP14 with or without intensified high-dose chemotherapy (HDC) and autologous stem cell transplantation (ASCT). Results of DLCL04 trial of Italian Lymphoma Foundation (FIL) [Abstract 72] *Ann Oncol* 2011;22 (Supple 4).
  14. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al: Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 369:1681-1690, 2013.
  15. Khouri IF, Saliba RM, Okoroji GJ, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta2-microglobulin and the tumor score. *Cancer* 2003;98:2630-2635.
  16. The ebmt handbook 2008 revised edition
  17. Non-Hodgkin's Lymphoma NCCN Guidelines, Version 1.1