

## Bölüm 13

# TRANSPLANT UYGUN HASTADA İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Müfide OKAY<sup>1</sup>

Multipl Myelom (MM)'da tanı ve risk sınıflandırmasından sonra hastaların otolog kök hücre nakline uygun olup olmadığı araştırılır. İndüksiyon rejimi seçiminde fikir birliği bulunmamaktadır. Eski görüşe göre, nakil yapılacak olan hastalarda melfalan bazlı rejimlerin kullanılması mobilizasyon başarısını etkileme riski olduğundan tercih edilmez. Fakat günümüzde genel kabul gören yaklaşım, risk sınıflandırması ve otolog kök hücre nakli için uygunluğa göre rejimlerin tercih edilmesidir (Tablo 1). Seçilen rejime bağlı olarak indüksiyon tedavisi tümör yükünü azaltmak, organ hasarını ve semptomları azaltmak amacıyla 3 veya 4 ay verilir. Kök hücre mobilizasyonu indüksiyon döneminde yapılmaktadır.

İndüksiyon tedavisinde 3 ajanla veya 2 ajanla olan rejimler mevcuttur. Bunlar arasında en sık kullanılan ve önerilen rejim **VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon)** rejimidir. Prospektif faz 2 çalışmalarda tolerabilite ve etkilitesi gösterilmiştir (1-3). Faz 3 bir çalışmada da, lenalidomid-deksametazona (Rd) karşın, VRd'nin sağkalımda uzama sağladığı gösterilmiştir (4). Tablo 2'de, rejimdeki ilaçlar ve kullanım şekli belirtilmiştir. Lenalidomidin majör yan etkileri periferik nöropati, geçici sitopeniler, halsizlik, gastrointestinal sistem yan etkileridir. Lenalidomid teratojeniktir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda lenalidomid ile nötropenin daha sık olduğu bildirilmiştir (5). Çok merkezli, faz 3 (SWOG S0777) çalışmada, 525 yeni tanı MM hastası, VRd ve Rd kollarına randomize edilmiştir (4). 6 ay indüksiyon rejiminden sonra her iki kola da progresyona veya toksisiteye kadar Rd idame tedavisi verilmiştir. Çalışmada hastaların %33'ünü yüksek riskli MM hastaları oluşturmuştur. Median izlem süresi olan 55 ay sonunda VRd kolunda daha fazla toksisite ve toksisite nedeniyle tedavinin kesilmesi görülmüştür. VRd kolunda genel yanıt oranı (%82'ye karşın %72) daha yüksek, tam yanıt oranı (%16'ya karşın %8) daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca VRd kolunda,

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara mufide\_okay@yahoo.com

randomize kontrollü çalışmalar olmadığından klinisyen kararına göre değişiklik gösterebilir. Standart riskli MM hastasında, VRd rejimi indüksiyon olarak önerilmektedir. Fakat lenalidomid toksisitesinden dolayı veya ülkemiz gibi lenalidomidin ilk basamakta ödemesi olmadığı durumda VCd de indüksiyon rejimi olarak kullanılmaktadır.

Yüksek riskli MM hastalarında ise, standart indüksiyon rejimlerine verilen yanıtlar yetersiz olduğundan klinik çalışmalara katılmaları teşvik edilmelidir. Klinik çalışmaya katılma durumunun olmaması durumunda, hasta transplanta uygun bir hasta ise 4 kür proteozom inhibitörü içeren bir rejim ile indüksiyon tedavisi önerilir.

Translokasyon t(4;14), t(14;16), t(14;20) veya 2'den fazla kromozomal anormalliği olan hastalarda indüksiyon rejimi olarak KRd önerilmektedir (tablo1). Diğer mutasyonlara sahip olan yüksek riskli MM hastalarında ise öncelikli olarak VRd rejimi önerilmektedir.

Daratumumab CD38'e karşı geliştirilen monoklonal bir antikordur. Daha önceden çalışmaları relaps/refrakter MM'da olmasına karşın, son zamanlarda MM'da indükasyonda kullanılabileceğine dair bilgiler mevcuttur. 1085 yeni tanı MM, transplant uygun hastada yapılan (CASSIOPEIA) çalışmasında, hastalar VTd ve daratumumab VTd (DVTd) kollarına randomize edilmiştir (25). Otolog nakil öncesi 4 kür indüksiyon, takibinde iki kola da otolog nakil yapılmıştır. Otolog nakil sonrası her iki kolda da 2 kür konsolidasyon kemoterapisi verilmiştir. Parsiyel yanıt ve daha iyisine ulaşıldığında 2 yıl boyunca daratumumab veya gözlem şeklinde hastalar yeniden randomize edilmiştir. Median izlem süresi 19 ay, daratumumab eklenen grupta daha derin yanıt oranı (tam yanıt veya daha iyisi %39'a karşın %26), daha iyi hastaliksız sağkalım (18 ay PFS: %93'e karşın %85) olduğu görülmüştür (25). Daratumumab kolunda kök hücre toplamasının daha zor olduğu görülmüş, fakat her iki kolda da %90 hastada otolog nakil yapılabilmektedir. Yüksek riskli hastalarda PFS faydası istatistiksel olarak kollar arasında farklı saptanmamıştır (HR 0.83; 95% CI 0.42-1.66). Çalışmada genel sağkalım sonuçları açıklanmamıştır. Daratumumab ile ilgili indüksiyon tedavisinde çalışmaları devam etmektedir.

### **Kaynaklar**

1. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, Avigan DE, Xie W, Ghobrial IM, Schlossman RL, Mazumder A, Munshi NC, Vesole DH, Joyce R, Kaufman JL, Doss D, Warren DL, Lunde LE, Kaster S, Delaney C, Hideshima T, Mitsiades CS, Knight R, Esseltine DL, Anderson KC. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:5679-86.
2. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, Stewart AK, Turturro F, Rifkin R, Wolf J, Esteveam J, Mulligan G, Shi H, Webb IJ, Rajkumar SV. Randomized, multicenter, pha-

- se 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012;119:194375-82..
3. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, Hulin C, Leleu X, Benboubker L, Marit G, Moreau P, Pegourie B, Caillot D, Fruchart C, Stoppa AM, Gentil C, Willeme S, Huynh A, Hebraud B, Corre J, Chretien ML, Facon T, Avet-Loiseau H, Attal M. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol* 2014;32:252712-7..
  4. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Sexton R, Orlowski RZ, Barlogie B, Dispenzieri A. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:10068519-27..
  5. Niesvizky R, Naib T, Christos PJ, Jayabalan D, Furst JR, Jalbrzikowski J, Zafar F, Mark T, Lent R, Pearse RN, Ely S, Leonard JP, Mazumdar M, Chen-Kiang S, Coleman M. Lenalidomide-induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: adverse events evaluation of treatment-naive patients undergoing front-line lenalidomide and dexamethasone therapy. *Br J Haematol* 2007;138:5640-3..
  6. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, Garderet L, Royer B, Brechignac S, Tiab M, Puyade M, Escoffre M, Stoppa AM, Facon T, Pegourie B, Chaoui D, Jaccard A, Slama B, Marit G, Laribi K, Godmer P, Luycx O, Eisenmann JC, Allangba O, Dib M, Araujo C, Fontan J, Belhadj K, Wetterwald M, Dorvaux V, Femand JP, Rodon P, Kolb B, Glaisner S, Malfuson JV, Lenain P, Biron L, Planche L, Caillon H, Avet-Loiseau H, Dejoie T, Attal M. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 2016;127:212569-74..
  7. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, Essell J, Gaffar Y, Warr T, Neuwirth R, Zhu Y, Elliott J, Esseltine DL, Niculescu L, Reeves J. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol* 2015;33:333921-9..
  8. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez-Jimenez J, de la Rubia J, Granell M, Besalduch J, Palomera L, Gonzalez Y, Etxebeste MA, Diaz-Mediavilla J, Hernandez MT, de Arriba F, Gutierrez NC, Martin-Ramos ML, Cibeira MT, Mateos MV, Martinez J, Alegre A, Lahuerta JJ, San Miguel J, Blade J. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120:81589-96..
  9. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, Crippa C, Boccardo M, Perrone G, Falcone A, Nozzoli C, Zambello R, Masini L, Furlan A, Brioli A, Derudas D, Ballanti S, Dessanti ML, De Stefano V, Carella AM, Marcatti M, Nozza A, Ferrara F, Callea V, Califano C, Pezzi A, Baraldi A, Grasso M, Musto P, Palumbo A. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012;120:19-19..
  10. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, Di Raimondo F, Crippa C, Zamagni E, Palumbo A, Offidani M, Corradini P, Narni F, Spadano A, Pescosta N, Delilliers GL, Ledda A, Cellini C, Caravita T, Tosi P, Baccarani M. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376:97582075-85..
  11. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, Doyen C, Garderet L, Randriamalala E, Araujo C, Lepeu G, Marit G, Caillot D, Escoffre M, Lioure B, Benboubker L, Pegourie B, Kolb B, Stoppa AM, Fuzibet JG, Decaux O, Dib M, Berthou C, Chaletteix C, Sebban C, Traulle C, Fontan J, Wetterwald M, Lenain P, Mathiot C, Harousseau JL. Bortezomib plus dexame-

- sone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011;118:225752-8; quiz 982..
12. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, Facon T, Ludwig H, Oriol A, Goldschmidt H, Rosinol L, Straub J, Suvorov A, Araujo C, Rimashevskaya E, Pika T, Gaidano G, Weisel K, Goranova-Marinova V, Schwarzer A, Minuk L, Masszi T, Karamanesht I, Offidani M, Hungria V, Spencer A, Orlowski RZ, Gillenwater HH, Mohamed N, Feng S, Chng WJ. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:127-38..
  13. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R, Rosinol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos MV, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:2142-52..
  14. Jakubowiak AJ, Dytfield D, Griffith KA, Lebovic D, Vesole DH, Jagannath S, Al-Zoubi A, Anderson T, Nordgren B, Detweiler-Short K, Stockerl-Goldstein K, Ahmed A, Jobkar T, Durecki DE, McDonnell K, Mietzel M, Couriel D, Kaminski M, Vij R. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* 2012;120:91801-9..
  15. Bringhen S, Petrucci MT, Larocca A, Conticello C, Rossi D, Magarotto V, Musto P, Boccadi-fuoco L, Offidani M, Omede P, Gentilini F, Ciccone G, Benevolo G, Genuardi M, Montefusco V, Oliva S, Caravita T, Tacchetti P, Boccadoro M, Sonneveld P, Palumbo A. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood* 2014;124:163-9..
  16. Facon T, Lee JH, Moreau P, Niesvizky R, Dimopoulos M, Hajek R, Pour L, Jurczyszyn A, Qiu L, Klippel Z, Zahlten-Kumeli A, Osman M, Paiva B, San-Miguel J. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2019;133:181953-63..
  17. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, Bolejack V, Moore DF, Sr., Whittenberger BF, Abidi MH, Durie BG, Barlogie B. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood* 2010;116:265838-41..
  18. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonour R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:129-37..
  19. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86:157-65..
  20. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Geraldès C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Femand JP, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, Van Oostendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:10906-17..
  21. Hulin C, Belch A, Shustik C, Petrucci MT, Duhrsen U, Lu J, Song K, Rodon P, Pegourie B, Garderet L, Hunter H, Azais I, Eek R, Gisslinger H, Macro M, Dakhil S, Goncalves C, LeBlanc R, Romeril K, Royer B, Doyen C, Leleu X, Offner F, Leupin N, Houck V, Chen G, Ervin-Haynes A, Dimopoulos MA, Facon T. Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:303609-17..

22. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis NJ, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh JD, Gerales C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, De La Rubia J, White D, Binder D, Lu J, Anderson KC, Moreau P, Attal M, Perrot A, Arnulf B, Qiu L, Roussel M, Boyle E, Manier S, Mohty M, Avet-Loiseau H, Leleu X, Ervin-Haynes A, Chen G, Houck V, Benboubker L, Hulin C. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 2018;131:3301-10..
23. Rosinol L, Oriol A, Mateos MV, Sureda A, Garcia-Sanchez P, Gutierrez N, Alegre A, Lahuerta JJ, de la Rubia J, Herrero C, Liu X, Van de Velde H, San Miguel J, Blade J. Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. *J Clin Oncol* 2007;25:284452-8..
24. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisel F, Petillon MO, Webb I, Mathiot C, Moreau P. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:304621-9..
25. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, Bene MC, Broijl A, Caillon H, Caillot D, Corre J, Delforge M, Dejoie T, Doyen C, Facon T, Sonntag C, Fontan J, Garderet L, Jie KS, Karlin L, Kuhnowski F, Lambert J, Leleu X, Lenain P, Macro M, Mathiot C, Orsini-Picelle F, Perrot A, Stoppa AM, van de Donk NW, Wuilleme S, Zweegman S, Kolb B, Touzeau C, Roussel M, Tiab M, Marolleau JP, Meuleman N, Vekemans MC, Westerman M, Klein SK, Levin MD, Femand JP, Escoffre-Barbe M, Eveillard JR, Garidi R, Ahmadi T, Zhuang S, Chiu C, Pei L, de Boer C, Smith E, Deraedt W, Kampfenkel T, Schecter J, Vermeulen J, Avet-Loiseau H, Sonneveld P. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019..