

Bölüm 15

MULTİPL MYELOM HASTALARINDA YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ VE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ

Mehmet Sezgin PEPELER

GİRİŞ

Multipl Myelom (MM) tedavisinde ilk yıllarda Melfalan ve Prednizolon kombinasyonu standart tedaviyken kür sağlanamayan malign bir tümör olarak biliniyordu ve ortalama yaşam süresi 3 yılı geçmiyordu (Sporn&McIntyre, 1986).1983'de Mc Elwain ve arkadaşları yüksek doz Melfalanın konvansiyonel tedaviye refrakter hastalarda yüksek yanıt oranlarının sağlandığını gösterdiler(Bergsagel,1989) (McElwain& Powles,1983).Tedavinin dezavantajı mielosupresyonun uzun sürmesiydi. 1987'de Barlogie ve arkadaşları Ototolog kök hücre nakli (OKHN) olanlarda bu toksisitenin azaldığını gösterdiler (Barlogie&ark.,1987) (Barlogie&ark.,1986). Bu raporun sonucu ile OKHN ile yüksek doz Melfalan uygulanabilirliği gündeme gelmiştir (Barlogie&ark. ,1991).

OKHN İLE İLGİLİ ÖNEMLİ ÇALIŞMALAR

OKHN 'nin 1987'de gündeme gelmesiyle konvansiyonel kemoterapi ile yüksek doz kemoterapi(KT)-OKHN'ni karşılaştıran prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyuldu. İlk olarak 1990'da Intergroupe Francais du Myeloma(İFM) bu soruya yanıt olarak prospektif randomize çalışmaları başlattı. Yüksek doz KT-OKHN 'nin yanıt oranını, olaysız sağkalımı, tüm yaşam süresini artırdığı saptandı. Çalışmada melfalan dozu 140 mg/m² kullanılmıştı. 2. büyük prospektif çalışma UK Medical Research Council (MRC)'den geldi. Sonuç OKHN -yüksek doz KT lehine sonuçlandı. Medyan genel sağkalımda elde edilen kazanç 1 yıl civarında oldu. Buna karşın diğer randomize çalışmalarda tüm yaşam süresi (TYS) ve hastalısız sağ kalım (HSK) avantajı sağlanamadı.

Nakil sonrası bakım:

KT rejimi bittikten 24 saat sonra progentiör hücreler infüze edilmektedir. Ta-kipte pansitopenik bir dönem olmaktadır. Nötrofil engrafmanı genelde 12. günde olurken trombosit engrafmanı (>20 000) 16. günde olmaktadır (Schmitz,1996). Eritrosit süspansiyonuna genelde nadir ihtiyaç duyulmaktadır . OKHN olanlarda bakteriyel, viral, fungal enfeksiyon posttransplant periyotta immun yetmezlik ve sitopeni derecesine göre görülebilmektedir %40 oranında OKHN sırasında febril nötropenik atak gelişebilmektedir. Antiviral ve antifungal, antibakteriyel profilaksi tedavisi hazırlık rejimi ile başlanmalı ve engrafman olana kadar verilmelidir.

Kaynaklar:

1. Attal M, et al. [1996] A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 335(2):91-97.
2. Attal M, et al. [2003] Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma.[see comment]. *N Engl J Med*, 349(26):2495-2502.
3. Attal M, et al. [2017] Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 376(14):1311-1320
4. Barlogie B, et al.[1986] High dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 67:1298-1301
5. Barlogie B, et al. [1987] High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*, 70:869-872
6. Barlogie B, Gahtron G. [1991] Bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 7:71-79
7. Badros A, et al. [2001] Results of autologous stem cell trnasplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol*, 114:822
8. Bergsagel DE. [1989] Is aggressive chemotherapy more effective in the treatment of plasma cell myeloma? *Eur J Cancer Clin Oncol*, 25:159-161
9. Bjorkstrand B, [1996] Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myelom, a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantaiton. *Blood*. 88(12):4711-8
10. Bruno B,et al. [2015] Stem cell transplantation in multiple myeloma and other plasma cell disorders (report from an EBMT preceptorship meeting). *Leukemia &Lymphoma*, 57:6,12561268, DOI:10.3109/10428194.2015.1131278
11. Cavo M, et al. [2007] Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*, 25(17):2434-2441
12. Cavo M,et al. [2017]Double Autologous Stem Cell Transplantation Significantly Prolongs Progression-Free Survival and Overall Survival in Comparison with Single Autotransplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Analysis of Phase 3 EMN02/HO95 Study. *Blood*, 130:401
13. Child J.A, et al. [2003] High-dose chemotherapy with Hematopoietic stem-cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 348:1875-1883 DOI:10.1056/NEJMoa022340
14. Desikan KR, [2001] Preceding chemotherapy, tumour load and age influence engraftment in multiple myeloma patients mobilized with granulocyte colony-stimulating factor alone. *Br J Haematol* 112(1):242
15. Durie BGM,et al. [2017] Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone induction followed by lenalidomide and dexamethasone maintenance in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem cell

transplant: results of the randomised phase III SWOG Trial S0777. *Lancet*, 389(10068):519-527.

16. Fermand JP, et al. [2003] Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM). *Hematol J*, 4(Suppl 1): S59
17. Goldschmidt H, et al. [2018] Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*, 32(2);383.
18. McElwain TJ, Powles RL. [1983] High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*, 2:822-824
19. Moreau P, et al. [2002] Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood*, volume 99, Number 3
20. Palumbo A, et al. [2014] Autologous Transplantation and Maintenance Therapy Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* , 371:895-905, DOI:10.1056/NEJMoa1402888
21. Paguin A, et al. [2017] Overall survival of transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: Comparative effectiveness analysis of modern induction regimens on outcome. *Blood*, 130:3138
22. Rajkumar S.V. [2018] Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Annual clinical updates in hematological malignancies : A continuing medical education series. *American Journal of Hematology* , DOI: 10.1002/ajh.25117
23. Shmitz N, [1996] Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 347(8998):353.
24. Sporn JR, McIntyre OR. [1986] Chemotherapy of previously untreated multiple myeloma patients: an analysis of recent treatment results. *Semin Oncol*, 13:318-325
25. Naumann, [2012] First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systemic review of controlled studies. *Cochrane database of systemic review*.10:CD004626
26. Stadtmayer, [2016] Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone (RVD) consolidation with len maintenance (ACM), Tandem autohct with len maintenance (TAM) and autohct with len maintenance (AM) for up-front treatment of patients with multiple myeloma (MM): primary results from the randomized phase iii trial of the blood and marrow transplant Clinical trials network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). *Blood*. 128:LBA-1-LBA
27. Krishnan A, [2011] Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients multiple myeloma (BMT CTN0102): a phase 3 biological assignment trial. *The lancet oncology*. 12(13):1195-203.