

# Yeni Tanı Multiple Myeloma'lı hastalarda Lenalidomid İdame Tedavisinin Prognostik Değeri; Tek Merkez Deneyimi-Geriye Dönük Çalışma

## Prognostic Value of Lenalidomide Maintenance Therapy in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM); A Single Center Experience-A Retrospective Study

Ali Eser<sup>1\*</sup>, Ayşen Timurağaoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Hisar İntercontinental Hospital Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Multiple myeloma (MM) en yaygın görülen malign plazma hücre hastalığıdır. Son 10 yılda tedavideki gelişmeler daha uzun genel sağkalım ve ilerlemesiz sağ kalım sürelerine ulaşılmasını sağlamıştır. Tedavideki bu ilerlemelere rağmen otolog kök hücre nakli (OKHN) sonrasında da tedavisiz izlenen hastalar nüks etmektedir. Nüksü geciktirmek için idame tedavi stratejileri gündeme gelmiştir. Merkezimizde lenalidomid idame tedavisi uyguladığımız yeni tanı MM'li hastaların sonuçlarını paylaşmak istedik.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında MM tanısı ile OKHN yapılan 22 hasta ve OKHN'e elverişli olmayıp indüksiyon tedavisi sonrası lenalidomid idamesi başlanan üç hasta çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** Hastaların beşinde (%20) nötrojeni, üçünde (%12) trombositopeni, dokuzunda (%36) pnömoni gelişti. Hastaların sekizinde (%32) enfeksiyon, hastalık progresyonu ve toksisite nedeni ile idame tedavisi kesildi. Lenalidomid kesilen hastalara pomalidomid, karfilzomib veya ixazomib içeren dördüncü basamak tedavileri başlandı. Son durumda bir hasta (%4) progresif hastalık nedeniyle vefat etti. Bir hasta stabil hastalık, altı hasta tam yanıt, altı hasta kısmi yanıt, 11 hasta ise çok iyi kısmi yanıt mevcuttu. Hastalar en az iki ay en çok 44 ay (ortanca 12 ay) lenalidomid idamesi kullandılar.

**Sonuç:** Bu sonuçlar MM'li hastalarda hem genel sağkalım hem de ilerlemesiz sağkalım oranlarını artırmak için idame tedavisinin rolünü desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Multiple myeloma, Otolog kök hücre nakli, Lenalidomid

### ABSTRACT

**Objective:** Multiple Myeloma (MM) is the most common malign plasma cell disease. The developments in the treatment, in the last 10 years, have enabled longer survival. Despite these advances in treatment, patients who received no maintenance treatment relapsed, after autologous stem cell transplantation (ASCT). Maintenance treatment strategies have been introduced to delay relapse. We wanted to share the results of patients who were NDMM, for whom we received lenalidomide maintenance treatment, in our center.

**Material and methods:** Between January 2018-January 2020, 22 patients were included in the study, who were diagnosed with MM and received ASCT, and were ineligible for transplantation, started lenalidomide maintenance treatment after induction treatment.

**Results:** Five of the patients developed neutropenia (20%), three of them developed thrombocytopenia (12%), and nine of them developed pneumonia (36%). The maintenance treatment was discontinued in eight of the patients (32%), due to infection, progression of the disease and toxicity. Fourth line treatments was started in patients who discontinued lenalidomide. In the end, one patient died due to the progressive disease (4%). It was followed that one patient was stable disease, six were complete remission, the other six were partial remission, and 11 patients were very good partial remission to the treatment. Patients received lenalidomide maintenance treatment from two months the least, and 44 months (median 12 months) the most.

**Conclusion:** These results support the role of maintenance therapy to increase both overall survival and progression-free survival rates in patients with MM.

**Key Words:** Multiple myeloma, Autologous stem cell transplantation, Lenalidomide

\*Sorumlu Yazar: Ali Eser, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Hematoloji Kliniği, Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Cad.) P.K. 34093 Fatih / İstanbul

E-mail: dralieser@gmail.com, Tel: (0532) 246 41 05

ORCID ID: Ali Eser: 0000-0001-9423-928X, Ayşen Timurağaoğlu: 0000-0002-1789-0463

Geliş Tarihi: 10.08.2020, Kabul Tarihi: 13.01.2021

## Giriş

Multiple myeloma (MM) en yaygın görülen malign plazma hücre hastalığıdır (1). Son yıllarda tedavideki gelişmeler daha uzun genel sağkalım (GSK) ve ilerlemesiz sağ kalım (İSK) sürelerine ulaşılmasını sağlamıştır (2,3). Özellikle bortezomib, siklofosamid, deksametazon ve/veya lenalidomidin kombine edildiği indüksiyon tedavi rejimleri sonrasında yapılan otolog kök hücre nakli (OKHN) standart tedavi halini almıştır (4-7). Bu yaklaşımın GSK ve İSK'ı büyük oranda artırdığı randomize klinik çalışmalarla gösterilmiştir (5,6). Tedavideki bu ilerlemelere rağmen OKHN sonrasında tedavisiz izlenen hastaların nüks etmesi kaçınılmazdır. Nüksü geciktirmek için idame tedavileri stratejileri gündeme gelmiştir (8,9). Bu bağlamda lenalidomid idame tedavisi önemli bir stratejidir. OKHN'ni takiben lenalidomid idame tedavisinin GSK ve İSK'ı uzattığı ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (10-13). MM015 faz III çalışması ile yüksek doz tedavi sonrası OKHN uygun olmayan hastalarda Melfalan-Prednizolon-Lenalidomid tedavisinin ardından lenalidomid idamesinin idame almayan gruba göre İSK'ı önemli ölçüde artırdığı gösterildi (10). Şu anda Avrupa'da yeni tanı konulmuş MM hastalarında OKHN'ni takiben lenalidomid idame tedavisi onaylı tek tedavidir (12,13). ABD'de lenalidomid idame tedavisini plasebo ile karşılaştıran ve GSK ve İSK avantajlarını gösteren IFM 2205-02 ve CALGB 100404 iki faz III çalışma sonrası FDA onayı almıştır (11,14).

Biz de bu makalede merkezimizde lenalidomid idame tedavisi uyguladığımız MM tanılı hastaların sonuçlarını paylaşmak istedik.

## Gereç ve Yöntemler

Ocak 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında MM tanısı ile OKHN yapılan 22 hasta ve OKHN'e elverişli olmayıp indüksiyon tedavisi sonrası lenalidomid idamesi başlanan üç hasta çalışmaya dahil edildi. OKHN uygulanan hastalara nakil sonrası 90. günde, OKHN'e elverişli olmayan üç hastaya ise indüksiyon tedavisi sonrası lenalidomid idame tedavisi başlandı. Hastaların iki yıllık takipleri dosyalarından retrospektif olarak incelendi. Bezmailem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan çalışma onayı alındı.

**İstatistiksel Analiz:** Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, ortanca, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin

analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde, ki-kare testi kullanıldı. Ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanıldı.

**Sonuçlar:** OKHN yapılan 22 hastaya nakil sonrası 90. günde, OKHN'e elverişli olmayan üç hastaya ise indüksiyon tedavisi sonrası en az kısmi yanıt (KY) sağlandıktan sonra lenalidomid idame tedavisi başlandı. Bu hastaların ortanca yaşı 62 (37-77) olarak belirlendi. Hastaların 15 (%60)'i erkek, 10 (%40)'u kadındı. Hastaların tanı sırasındaki bulgular ve aldığı tedaviler tablo 1'de özetlendi.

OKHN yapılan hastaların nakil öncesi indüksiyon tedavisi sonrası yanıt durumu; bir (%4) hasta tam yanıt (TY), 14 hasta kısmi yanıt (KY), yedi hasta çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY) idi. Nakil sonrası 90. günde tekrar değerlendirildiğinde hastaların dördü TY, üçü KY, 15'i (%60) ÇİKY'lı olduğu görüldü. Lenalidomid 60 yaş üstü ve GFR<30 ml/dk olan hastalara 5 mg/gün, 60 yaş üstü hastalara ise 10 mg/gün olarak başlandı. Yan etki değerlendirmesine göre 10 mg'a çıkarıldı. İdame tedavisi sırasında stabil seyreden hastalara 25 mg'a kadar doz artırıldı. Ayrıca OKHN sonrası TY saptanamayan dört hastaya düşük doz deksametazon tedaviye eklendi. Hastaların beşinde (%20) nötropeni, üçünde (%12) trombositopeni, dokuzunda (%36) pnömoni gelişti. Hastaların birinde grade IV enfeksiyon, dördünde (%16) hastalık progresyonu, ikisinde (%8) grade III-IV toksisite ve bir hastada da ikincil malignite gelişimi nedeniyle sekiz hastada (%32) idame tedavisi kesildi. Progresyon ve toksisite nedeniyle lenalidomid kesilen hastalara pomalidomid, karfilzomib veya ixazomib içeren dördüncü basamak tedavileri başlandı. Son durumda bir hasta (%4) progresif hastalık nedeniyle kaybedildi. Bir hasta stabil hastalık, altı hasta TY, altı hasta KY, 11 hasta ise ÇİKY ile takip edilmekteydi. Hastalar en az iki ay en çok 44 ay (ortanca 12 ay) lenalidomid idamesi kullandılar. İdame tedavisi devam eden hastalar makale yazıldığı sırada tedaviye devam etmekteydiler. Yanıt oranları tablo 2'de özetlenmiştir. Lenalidomid kesilen grupta [27.2 ay] öngörülen hastaliksiz sağkalım süresi Lenalidomid kesilmeyen [45.2 ay] gruptan anlamlı (p=0.016) olarak daha düşüktü (Şekil 1).

Lenalidomid kesilen grupta [29.4 ay] öngörülen genel sağkalım süresi Lenalidomid kesilmeyen [46.0 ay] gruptan anlamlı (p=0.028) olarak daha düşüktü (Şekil 2).

**Tablo 1.** Hastaların demografik verileri

		Min-Mak	Ortanca	Ort.±s.s./n-%
Yaş		37,0 - 77,0	62,0	62,1 ± 8,9
Cinsiyet	Kadın			10 40,0%
	Erkek			15 60,0%
MM Alt Tipi	IgA Kappa			3 12,0%
	IgA Lambda			4 16,0%
	IgG Kappa			8 32,0%
	IgG Lambda			3 12,0%
	Kappa Hafif Zincir			4 16,0%
ISS Evre	Lambda Hafif Zincir			3 12,0%
	I			4 16,0%
	II			7 28,0%
Durie-Salmon Evrelemesi	III			14 56,0%
	I			2 8,0%
Plazma hücre oranı (%)	II			4 16,0%
	III			19 76,0%
Kreatinin düzeyi(mg/dl)		15,0 - 90,0	55	56,2 ± 22,7
CRAB+SLİM Kriterlerine göre tedavi endikasyonu	Anemi	0,4 - 5,5	0,8	1,3 ± 1,1
	Kemik Lezyonu			2 8,0%
	Anemi+Kemik lezyonu			3 12,0%
	Anemi+Kemik lezyonu+Renal yetmezlik			10 40,0%
	Anemi+Renal yetmezlik			5 20,0%
	Kemik+Renal yetmezlik			3 12,0%
	K/L >100			1 4,0%
İndüksiyon Tedavisi	VADX2+VCDX4			1 4,0%
	VADx4			7 28,0%
	VCDx4			1 4,0%
	VDX3			16 64,0%
				1 4,0%

MM: Multiple myeloma, ISS: İnternational scroing system, CRAB: hiperkalsemi, renal tutulum, anemi, bone lesion, SLİM: (S)Kemik iliği plazma hücre oranı>%60, (Li) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı> 100, (M) Tüm vücut MR'da birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı

## Tartışma

Multiple myeloma tanılı hastalarda bortezomib, siklofosfamid, lenalidomid, deksametazon gibi ilaçlarla iki veya üç ajan içeren indüksiyon rejimleri sonrasında OKHN standart tedavi olarak kabul edilmiştir (4-7). OKHN sonrası 90. günde yanıt durumuna bakılmaksızın lenalidomid idame tedavisi başlanması Avrupa ve ABD'de sağlık otoritelerince kabul edilmiştir (11-14). OKHN'e elverişli olmayan hastalarda ise indüksiyon tedavisi sonrası lenalidomid idamesinin GSK ve İSK'ı önemli oranda iyileştirdiği gösterilmiştir (10). Bu bağlamda merkezimizde tedavi ettiğimiz 25

hastaya indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri sonrası lenalidomid idame tedavisi başlandı. Toplam 44 aylık takip süresinde bir hasta kaybedildi. Dört hastada progresyon gelişti. İki hastada toksisite bir hastada da ikincil primer malignite (SPM) gelişmesi nedeniyle lenalidomid kesildi. Lenalidomid dozunu yaşlı ve GFR<30 ml/dk olan hastalarda 5 mg/gün diğer hastalarda 10 mg/gün olarak başlandı. Tolerabilite ve yanıt durumuna göre doz artırıldı. İdame tedavisi sırasında lenalidomide steroid eklenmesinin avantajı olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Gay F ve ark. yaptığı çalışmada OKHN yapılan genç hastalarda 41 aylık takipte saden lenalidomid

**Tablo 2.** Lenalidomid idamesi yanıt oranları

		Min-Mak	Ortanca	Ort.±s.s./n-%
	(-)			3 12,0%
OKHN	(+)			22 88,0%
OKHN Öncesi	TY			1 4,0%
Yanıt Düzeyi	KY			14 56,0%
	ÇİKY			7 28,0%
OKHN	TY			4 16,0%
SonrasıYanıt	KY			3 12,0%
Düzeyi	ÇİKY			15 60,0%
Lenalidomid kullanım süresi		2,0 - 44,0	12,0	12,7 ± 8,3
	5			15 60,0%
Lenalidomid dozu	10			7 28,0%
	25			3 12,0%
Yan etki				
Nötropeni	(-)			20 80,0%
	(+)			5 20,0%
Trombositopeni	(-)			22 88,0%
	(+)			3 12,0%
Pnömoni	(-)			16 64,0%
	(+)			9 36,0%
Lenalidomid	Kesilmedi			17 68,0%
	Kesildi			8 32,0%
	Enfeksiyon			1 4,0%
	SPM			1 4,0%
Kesilme Nedeni	progresyon			4 16,0%
	Toksisite			2 8,0%
Nüks Zamanı		90,0 - 310,0	90,0	130,3 ± 71,2
Progresyon	(-)			20 80,0%
	(+)			5 20,0%

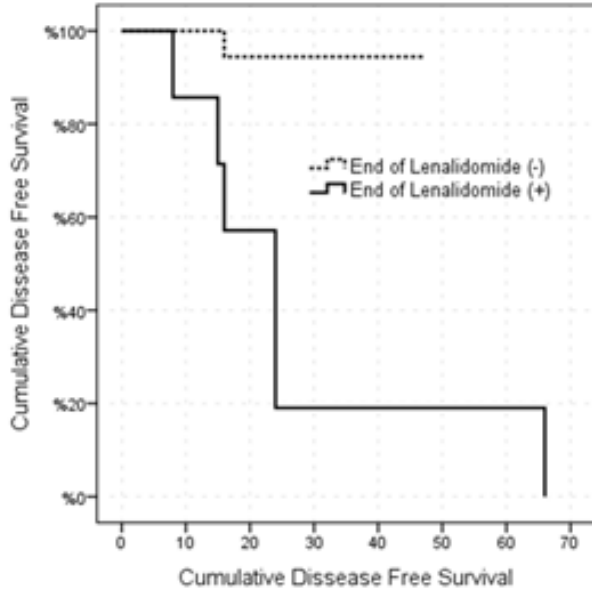
OKHN: Otolog kök hücre nakli, TY: Tam yanıt, KS: Kısmi yanıt, ÇİKY: Çok iyi kısmi yanıt, SPM: Sekonder primer malignite

ile lenalidomide prednizolon eklenmesinin ortanca GSK ve İSK avantajı gösterilememiştir (15). Yaşlı hastalarda ise yeterli veri yoktur. Hastalarımızda OKHN sonrası 90. günde yapılan kontrolde kalıntı hastalığı olanlara ve TY sağlanamayan hastalara lenalidomide ek olarak düşük doz deksametazon (20 mg/hafta) başlandı. Len-dex tedavisi alan hastalarda 2-4 kür sonra yapılan yanıt değerlendirmesinde biyokimyasal bulgularında gerileme saptandı. Ancak hastaların dokuzunda (%36) pnömoni gelişti. Bu durum deksametazon ile ilişkilendirilebilir. Tedaviye yanıtı hastalarımızda progresyona kadar lenalidomid idamesinin devam edilmesini planlandı. Richardson ve ark. Sekonder primer malignite (SPM) riskindeki artışa rağmen lenalidomid idame tedavisinin progresyona kadar devam etmesini savunmuşlar ve dördüncü basamak tedaviye kadar

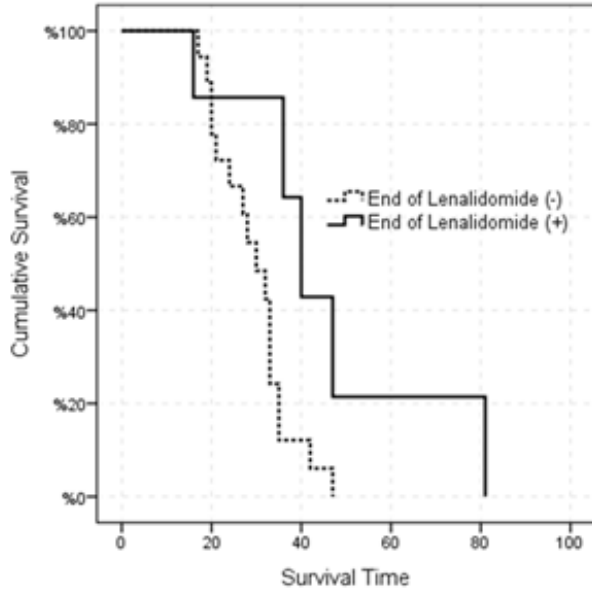
geçen süre lenalidomid idame kolunda idame almayan gruba göre önemli derecede daha uzun saptanmıştır (HR:0.43; 95% CI:0.31-0.60; p<0.0001) (16). Jones ve ark. Lenalidomid ilişkili SPM'lere dikkat çekmişlerdir (17). Bir hastamızda SPM nedeniyle tedavi kesildi ve dördüncü basamak tedavi başlandı.

Lenalidomid idame tedavisinin GSK ve İSK avantajı olduğu artık tartışılmaz bir gerçektir. Aynı zamanda idame tedavisinin tedavi maliyetlerini de azalttığı gösterilmiştir. Nüks MM hastaları için yapılan analizler hastalık progresyonu ve tedavi aralıklarını uzatan tedavilerin maliyetleri ve hastaların bakımı için kaynak kullanımını azalttığını göstermiştir (18-20).

İster OKHN elverişli olsun ister olmasın MM hastalarında indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri sonrasında lenalidomid idame



Şekil 1. Hastaliksız sağkalım grafiği



Şekil 2. Genel Sağkalım grafiği

tedavisinin hem genel sağkalımı hem de bir sonraki tedaviye kadar geçen süreyi uzattığı uzmanlarca kabul edilmektedir. Bununla birlikte hastanede yatış süresini kısalttığı ve tedavi maliyetlerini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle biz indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri sonrasında hastalar tolere ettikleri ve hastalık belirtilerinde bir progresyon saptanmadığı sürece idame tedavisinin devam edilmesini öneriyoruz.

## Kaynaklar

1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17046.

2. Gozzetti A, Candi V, Papini G, Bocchia M. Therapeutic advancements in multiple myeloma. *Front Oncol* 2014; 4: 241.
3. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516-2520.
4. Engelhart M, Kleber M, Udi J et al. Consensus statement from European experts on the diagnosis, management and therapy to novel approaches. *Leuk Lymphoma* 2010; 51(8): 1424-1443.
5. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875-1883.
6. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med* 1996; 335: 91-97.
7. Biran N, Jacobus S, Vesole DH et al. Outcome with lenalidomide plus dexamethasone followed by early autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma on the ECOG-ACRIN E4A03 randomized clinical trial: long-term follow up, *Blood Cancer Journal* 2016; 6, e466.
8. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma, version 3. 2019 (2019).
9. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol* 2017; 28: 52-61.
10. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1759-1769.
11. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1782-1791.
12. Lipe B, Vukas R, Mikhael J. The role of maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2016; 6: e485.
13. Sengsayadeth S, Malard F, Savani BN, Garderet L, Mohty M. Posttransplant maintenance therapy in multiple myeloma: the changing landscape. *Blood Cancer J* 2017; 7: e545.
14. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med* 2012; .366(19): 1770-1781.
15. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(16): 1617-1629.

16. Richardson PG, Holstein SA, Schlossman RL, Anderson KC, Attal M, McCarthy PL. Lenalidomide in combination or alone as maintenance therapy following autologous stem cell transplant in patients with multiple myeloma: a review of options for and against. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(18): 1975-1985.
17. Jones JR, Cairns D A, Gregory WM et al. Second malignancies in the context of lenalidomide treatment: an analysis of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial *Blood Cancer J.* 2016; 6(12): e506.
18. MacEwan JP, Batt K, Yin W et al. Economic impact of disease progression in Medicare patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2015; 126(23): 2116.
19. Arikian SR. Patterns of total cost and economic consequences of progression for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(6): 1105-1115.
20. Hari P, Ung B, Abouzaid S et al. Lenalidomide maintenance post-transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: real-world outcomes and costs, *Future Oncol* 2019; 15(35): 4045-4056.