

Kronik Lenfositik Lösemi'de Allojeneik Kök Hücre Nakli Deneyimi*

Allogeneic Stem Cell Transplantation Experience in Chronic Lymphocytic Leukemia

Erden Atilla¹, Gültekin Pekcan¹, Pınar Ataca Atilla¹, Sinem Civriz Bozdağ¹,
Meltem Kurt Yüksel¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Muhit Özcan¹,
Osman İlhan¹, Günhan Gürman¹, Önder Arslan¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

* Bu çalışma 2015 Ulusal Hematoloji Kongresinde sözlü olarak sunulmuştur.

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL) erişkinlerde en sık görülen lösemidir. Tedavi seçeneği kısıtlı kötü prognozu olan hastalarda, allojeneik kök hücre nakli (AKHN) tedavi alternatifidir. KLL'de allojeneik nakil; tedaviye yanıtızsız veya pürin analogları sonrasında erken nükste (12 aydan kısa), pürin analogları veya olog kök hücre nakli ile yanıtı ulaşmış hastalarda 24 ay içinde nüks gelişiminde veya p53 anomalisi olanlarda önerilmektedir. Bu çalışmada, allojeneik kök hücre nakli yapılan KLL hastalarımızın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2007-2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı alan ve sonrasında Kök Nakil Ünitemizde AKHN yapılmış yüksek riskli 7 KLL hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Nakil sonrası hastalık değerlendirmesinde; 4/7 hastada (%57) tam remisyon, 3/7 hastada (%43) yanıtızsızlık gözlenmiştir. Akut graft versus host hastalığı 2/7 (%29) hastada görülürken, 3/7 (%43) hasta kronik graft versus host hastalığı tanısı almıştır. Genel sağkalım 69 aydır (aralık, 19-121 ay).

Sonuç: Yüksek riskli KLL hastalarında AKHN ile uzun süreli ve sürdürülebilir yanıt oranlarına ulaşılabilmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Allojeneik Kök Hücre Nakli, Kronik Lenfositik Lösemi*

Objective: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukemia in adults. In patients with poor prognosis, allogeneic stem cell transplantation (ASCT) treatment is an alternative. ASCT indications in CLL: Patients with refractory disease or early relapse (shorter than 12 months) after treatment with purine analogues, relapse within 24 months after achieving response with purine analogues/autologous stem cell transplantation or in patients with p53 anomalies. However, the indications have been revised after novel therapies reached successful results in relapsed/refractory setting. In this study, we aimed to evaluate our CLL patients who underwent ASCT.

Materials and Methods: Seven high-risk patients with CLL who were diagnosed at Ankara University School of Medicine Department of Hematology between 2007-2015 and subsequently underwent ASCT at our Bone Marrow Transplantation Unit were evaluated retrospectively.

Results: In post-transplant disease evaluation, 4/7 patients (57%) achieved complete remission and 3/7 patients (43%) did not respond. Acute graft versus host disease was detected in 2/7 (29%) patients while 3/7 (43%) patients were diagnosed with chronic graft versus host disease. Overall survival was 69 months (range, 19-121 months).

Conclusion: Sustained response rates can be achieved with ASCT in high-risk CLL patients in long-term.

Key Words: *Allogeneic Stem Cell Transplantation, Chronic Lymphocytic Leukemia*

Geliş Tarihi: 09.08.2017 • Kabul Tarihi: 17.04.2018

İletişim

Erden Atilla, MD

E-posta: erden.atilla@bcm.edu, erdenatilla@gmail.com

Tel +1 (617) 396-0786

Postdoc Fellow, Research Scholar Baylor College of Medicine
Center for Gene and Cell Therapy Houston, TX 77030

Kronik lenfositik lösemi (KLL), CD5 pozitif B hücrelerinin lenf nodları, kan, dalak ve kemik iliğinde artışıyla seyrederek ve lösemiler arasında en sık görülen subtüptür. İnsidansı ABD'de 4.65/100,000 kişi

olup en sık yaşlı popülasyonda (ortalama yaş, 72) görülür. Erkeklerde, kadınlara oranla iki kat fazla sıklıktadır (1). KLL'de düşük klinik yanıtla ilişkili olan durumlar

del(17p), del(11q), IgV_H immunoglobulin ağır zincirinin değişken kısmının mutasyonunun olmaması, 70 yaşından büyük olma, yüksek beta 2 mikroglobulin düzeyleridir (2). 1990'dan beri immünokemoterapideki yenilikler ve özellikle purin analoglarının tedavide kullanılması sayesinde hastaların prognozunda belirgin iyileşme kaydedilmiştir. KLL hastalarının büyük kısmı ilk sıra kemoterapiden sonra nüks eder (3). Son yıllarda ibrutinib, idelalisib ve venetoclax gibi hedefe yönelik tedaviler sayesinde nüks eden hastalarda uzun süreli hastalık kontrolü sağlanabilmektedir (4-6).

Allojeneik Kök Hücre Nakli (AKHN) birçok hematolojik hastalıkta kür sağlayıcı tedavi yöntemidir. AKHN tedavisinde verilen hazırlık rejiminin antikanser etkisi ve donör immün sistemin graft vs tümör etkisinden yararlanır. KLL'de AKHN pürin analoglarına yanıtız veya 12 aydan kısa sürede nüks gelişen hastalarda; pürin analoglarından veya otolog nakilden 24 aydan kısa sürede nüks gelişen olgularda veya 17p anomali görülen vakalarda önerilmektedir (7). Günümüzde hedefe yönelik tedavilerin gündeme gelmesiyle AKHN kriterleri güncellenmiştir (8). KLL'de, AKHN ile uzun progresyonsuz sağkalım gösterilmiştir (9). Fakat AKHN sonrasında ilk 2 yıl nüks olmaksızın mortalite, enfeksiyonlar ve graft vs host hastalığı nedeniyle yüksektir. İleri yaş, kötü performans durumu, komorbiditeler, HLA uyumsuz nakiller ve kadın cinsiyet nüks olmaksızın mortaliteyi etkileyen risk

faktörleri arasındadır (10). Bu çalışmada, kliniğimizde KLL tanısı konmuş ve AKHN uygulanmış hastalarımız sunulmuştur.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya 2007-2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı alan ve sonrasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Nakil Ünitemizde Allojeneik Kök Hücre Nakli yapılmış 7 KLL hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların nakil öncesi hastalık özelliklerine, tedavi yanıtlarına, nakil sırasında almış oldukları hazırlık rejimlerine, donör özelliklerine, kök hücre kaynaklarına, graft vs host hastalığı profilaksilerine ve tedavilerine, engraftman günlerine, AKHN yanıtlarına elektronik bilgisayar sistemi üzerinden ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Hastalık yanıtları International Working Group kriterlerine göre değerlendirilmiştir (11). Hazırlık rejimleri Bacigalupo ve ark. kriterlerine göre sınıflanmıştır (12). Çalışmaya katılan tüm hasta ve vericilerden AKHN öncesi işlem için ve sonrasında verilerinin kullanımına yönelik onamları alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların (5 erkek/2 kadın) ortalama yaşı 47'dir (aralık, 40-56).

AKHN öncesi 7 hastadan 2'si (%29) kemorefrakter, 5 hasta ise (%71) tam remisyondadır. Tüm hastalar yüksek risklidir: 2 hastada (%29) del (17p), 1 hastada (%14) del (11q) pozitifliği, 2 hasta (%29) primer refrakter, 2 hasta (%29) ise pürin analogu tedavisiyle kısa sürede nüks etmiştir. Tanıdan AKHN'ne kadar geçen ortalama süre 46 aydır (aralık, 7-82). Bir hasta dışında tüm hastalar indirgenmiş yoğunluklu hazırlık rejimi almışlardır. 6/7 hasta (%86) tam uyumlu akraba donörlerden kök hücre alırken 1 hasta (%14) 1 HLA antijeni uyumsuz akrabadışı donörden nakil olmuştur. AKHN sırasındaki verilen ortalama CD34 sayısı $5,38 \times 10^6/\text{kg}$ 'dur. Periferik kan, hastaların 6/7'sinde (%86) kök hücre kaynağıdır. Hastalara graft versus host hastalığı profilaksisi için siklosporin ve metotreksat verilmiştir. Hastalarda engraftman süresi ortalama 16 gündür (aralık, 6-28). Hastalık yanıtları sırasıyla; 4/7 (%57) tam remisyona, 3/7 (%43) yanıtız. 2/7 (%29) hastada akut graft versus host hastalığı görülürken 3/7 (%43) hasta kronik graft versus host hastalığı tanısı almıştır. Hastaların 4'ü AKHN sonrası exitus olmuştur. 3 hasta ise nüks ettikten sonra farklı tedavi modaliteleriyle stabil durumdadır (1 hasta yüksek doz metilprednizolon ve rituksimab, 1 hasta ibrutinib, 1 hasta rituksimab ve bendamustin almıştır). Genel sağkalım 69 aydır (aralık, 19-121). Hasta özellikleri tabloda sunulmuştur.

Tablo. Hasta özellikleri (BU: Busulfan, CY: Siklofosamid, FLU:Fludarabin, GVHH: Graft vs Host Hastalığı, GS: Genel Sağkalım, TBI: Total Vücut Işınlama, TY: Tam Yanıt)

Hasta	Yaş/Cinsiyet	Nakil Öncesi Hastalık Durumu	Hastalık risk durumu	Hazırlık Rejimi	HLA uyumu/kök hücre kaynağı	CD34 sayısı ($\times 10^6/\text{kg}$)	Engraftman (gün)	AkutGVHH/KronikGVHH	Ex/relaps	GS (ay)
1	41/E	TY	Yüksek, del(17p)+	FLU+TBI	Tam uyumlu akraba/Periferik	7,1	17	-/-	+/-	48
2	40/K	Refrakter	Yüksek, tedavi refrakter	CY+TBI	Tam uyumlu akraba/Periferik	4,07	22	-/+	-/+	116
3	53/E	TY	Yüksek, tedavi altında nüks	FLU+BU+CY+ATG	1 HLA uyumsuz akrabadışı/Periferik	6,98	13	+/+	+/-	57
4	56/E	Refrakter	Yüksek, tedavi refrakter	FLU+BU+CY	Tam uyumlu akraba/Periferik	2,5	16	+/-	+/-	19
5	44/K	TY	Yüksek, del (17p)+	FLU+CY+TBI	Tam uyumlu akraba/kemik iliği	3,8	6	-/-	-/+	60
6	46/E	TY	Yüksek, del (11q)+	FLU+TBI	Tam uyumlu akraba/Periferik	7,42	13	-/+	+/-	65
7	52/E	TY	Yüksek, tedavi altında nüks	FLU+TBI	Tam uyumlu akraba/Periferik	6	28	-/-	-/+	121

Tartışma

KLL, AKHN için seyrek bir endikasyondur. KLL'de AKHN pürin analoglarına yanıtız veya 12 aydan kısa sürede nüks gelişen hastalarda önerilse de günümüzde hedefe yönelik tedavilerin kullanımına girmesiyle beraber dirençli veya nüks KLL tedavisi yeniden şekillenmiştir (13). Ibrutinib (BTK inhibitörü) ve rituksimabın kullanıldığı tek kollu faz II çalışmada del (17p) ve/veya TP53 mutasyonu olan hastalarda 18 aylık progresyonsuz sağkalm %72.4 olarak bulunmuştur (14). Relaps/refrakter KLL hastalarının dahil edildiği RESONATE çalışmasında ibrutinib ofatumumabtan istatistiksel olarak anlamlı yüksek genel yanıt oranına ulaşmıştır (%42.6 ile %4.1, $p < 0.001$) (4). Idelalisib (PI3K inhibitörü) ile rituksimabın kombinasyon tedavisinin rituksimab-placebo ile karşılaştırıldığı faz III çalışmada 24. haftada idelalisib-rituksimab kombinasyonu alan hastaların %93'ünde tedavi yanıtı mevcutken placebo-rituksimab grubunda %46 hastada tedavi yanıtı alınmıştır (5). Venetoclax (BCL-2 inhibitörü) ile relaps refrakter yüksek riskli del (17p) pozitif olan vakalarda genel sağkalm %79.4 olarak saptanmıştır (15). Son güncellenen kılavuza göre pürin analogu tedavisine yanıtız veya erken dönemde nüks eden hastalarda yüksek risk kriterleri yoksa AKHN yerine hedefe yönelik tedavilerin başlanması önerilmektedir (8). Fakat özellikle yüksek risk göstergeleri olan del (17p) veya del (11q) pozitifliğinde veya Richter transformasyonunda hedefe yönelik tedaviler ile direnç gelişmekte ve tam kür sağlanamamaktadır (16). Ayrıca,

hedefe yönelik tedaviler oldukça maliyetlidir ve hastalık progresyonu veya toksisite gelişinceye kadar kullanılmaları önerilmektedir (17). MD Anderson Kanseri Merkezinde ibrutinib tedavisini çeşitli nedenlerle bırakan hastalarda yüksek risk göstergeleri olan IgV_H gen rearanjmanı %94, del (17p) %58 ve kompleks karyotip %54 hastada tespit edilmiştir (18). Günümüzde KLL'de AKHN endikasyonları: standart-risk KLL'de tedaviye yanıtızlık veya BCR inhibitörleri altında hastalık progresyonu; yüksek risk KLL'de iki sıra tedaviye yanıtızlık ve BCR inhibitör tedavisine objektif yanıt veya BCR inhibitörüyle progresyon ve yanıt durumuna bakılmaksızın BCL-2 inhibitörü tedavisi; antrasiklin tedavisine objektif yanıt veren richter transformasyonu şeklinde özetlenebilir (8,19).

AKHN'nin dirençli veya nüks KLL'de tedavide etkinliğini gösteren çalışmalar genellikle retrospektiftir. Randomize olmayan çalışmalara göre uzun dönem takiplerde sağkalm düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri kullanıldığında artmaktadır (20,21). Sorrow ve arkadaşları 82 hastalık çalışmalarında fludarabin refrakter KLL'de TBI 200cGy ve fludarabin'in kullanıldığı nonmyeloablative hazırlık rejimiyle 52 hastaya akraba, 30 akrabadışı AKHN gerçekleştirilmiştir. Genel sağkalm oranı, hastaliksız sağkalm, relapssız mortalite ve relaps oranları sırayla %70, %39, %23 ve %38 olarak saptanmıştır (9). MD Anderson Kanseri grubunun 86 dirençli/nüks KLL vakasında düşük yoğunluklu hazırlık rejimiyle (fludarabin, siklofosfamid, yüksek doz rituksimab)

43 akraba 43 akrabadışı nakilde 20 hasta (%47) nakil sonrası tam yanıtı ulaşmıştır. 5 yıllık hastaliksız sağkalm ve genel sağkalm %36 ile %51 olarak saptanmıştır (22). İki çalışmada, akut graft versus host hastalığı (GVHH) yüzdesi derece II ile IV arasında %37 ile %59 olarak değişmektedir. Yanıt ve GVHH oranları açısından bakıldığında bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar tespit edilmiştir.

Allogeneik nakil ile birlikte kötü prognoz göstergeleri ZAP-70, del (17p) ve richter transformasyonu olan hastalarda benzer sağkalm oranlarına erişilmiştir (23-25). AKHN sonrasında nüks olmaksızın mortalite gençlerde düşüktür (26). Gelder ve ark çalışmasına göre AKHN sırasında aktif hastalık ve HLA uyumsuz nakiller daha düşük 8-yıllık progresyonsuz sağkalm ile ilişkilidir (27). Diğer bir çalışmada ileri yaş, düşük performans durumu ve akrabadışı donör 2-yıllık nüks olmaksızın mortalitede kötü prognostik gösterge olarak tespit edilmiştir (28). Çalışmamıza dahil olan 7 hasta da iyi performans durumunda, yüksek riskli, komorbiditesi olmayan genç hastalardan oluşmaktadır ve büyük çoğunluğuna remisyonda iken HLA uyumlu donörlerinden nakil yapılmıştır.

Sonuç olarak, AKHN uzun süreli hastaliksız sağkalm oranlarına ulaştırdığından özellikle yüksek riskli ve dirençli/nüks hastalıkta etkilidir. Dirençli KLL'de iyi performans durumu olan, komorbiditesi olmayan HLA uyumlu donörü olan hastalarda AKHN düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Cancer Statistics Review: 1975-2010, November 21, 2013.
2. Bazargan A, Tam CS, Keating MJ. Predicting survival in chronic lymphocytic leukemia. Expert Rev Anticancer Ther. 2012; 12:393-403.
3. Chao MP. Treatment challenges in the management of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma - novel and emerging therapies. Cancer Manag Res. 2013;5:251-269.
4. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014;371:213-223.
5. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2014; 370:997-1007.
6. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2016;374:311-322.

7. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:481-488.
8. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, et al. Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the guidelines Committee of the American Society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22:2117-2125.
9. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008; 26:4912-4920.
10. Gratwohl A, Stern M, Brand R, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer*. 2009;115: 4715-4726.
11. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111:5446-5456.
12. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood and Marrow Transplant*. 2009;15: 1628-1633.
13. Shustik C, Bruckler IB, Delage R, et al. Advances in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2017;96:1185-1196.
14. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2014;15:1090-1099.
15. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17:768-778.
16. Jones J, Choi MY, Mato AR, et al. Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib. *Blood* 2016; 128:637.
17. Shanafelt TD, Borah BJ, Finnes HD, et al. Impact of ibrutinib and idelalisib on the pharmaceutical cost of treating chronic lymphocytic leukemia at the individual and societal levels. *J Oncol Pract* 2015 ;11:252-258.
18. Jain P, Keating M, Wierda W, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood*. 2015;125:2062-2067.
19. Kharfan-Dabaja MA, El-Asmar J., Awan FT, et al. Current state of hematopoietic cell transplantation in CLL as smart therapies emerge. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2016;29:54-66.
20. Brown JR, Kim HT, Armand P, et al. Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome. *Leukemia*. 2013 ;27:362-369.
21. Kharfan-Dabaja MA, Moukalled N, Reljic T, et al. Reduced intensity is preferred over myeloablative conditioning allogeneic HCT in chronic lymphocytic leukemia whenever indicated: A systemic review/meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017 Nov 26.
22. Khouri IF, Bassett R, Poindexter N, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome. *Cancer*. 2011;117:4679-4688.
23. Schetelig J, van Biezen A, Brand R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26:5094-5100.
24. Khouri IF, Saliba RM, Admirand J, et al. Graft-versus-leukaemia effect after nonmyeloablative haematopoietic transplantation can overcome the unfavourable expression of ZAP-70 in refractory chronic lymphocyte leukaemia. *Br J Haematol*. 2007;137:355-363.
25. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): a retrospective analysis from the Chronic Lymphocytic Leukemia Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30: 2211-2217.
26. van Gelder M, de Wreede LC, Bornhauser M, et al. Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52:372-380.
27. Van Gelder M, Ziagkos D, Wreede L, et al. Baseline Characteristics Predicting Very Good Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Young Patients With High Cytogenetic Risk Chronic Lymphocytic Leukemia-A Retrospective Analysis From the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17:667-675.
28. Schetelig J, Wreede LC, Gelder van M et al. Risk factors for treatment failure after allogeneic transplantation of patients with CLL: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52: 552-560.