

# AL Amiloidozda Otolog Kök Hücre Nakli ile Daratumumab Tabanlı İndüksiyon ve İdame Tedavilerinin Sağkalıma Etkisi

## The Impact of Autologous Stem Cell Transplantation and Daratumumab-Based Induction and Maintenance Therapies on Survival in AL Amyloidosis

Selin Merih URLU<sup>1</sup>, Uğur ŞAHİN<sup>1</sup>, Ekin KIRCALI<sup>1</sup>, Ayla GÖKMEN<sup>2</sup>, Önder ARSLAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Medicana Bursa Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

<sup>3</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** İmmünooglobulin hafif zincir (AL) amiloidozda otolog kök hücre nakli (OKHN) önemli bir tedavi yöntemi olmakla birlikte özellikle kalp tutulumu olan hastalarda bildirilen yüksek transplant ilişkili mortalite ve daratumumab gibi hedefe yönelik tedavilerden elde edilen başarılı sonuçlar nedeniyle optimal konsolidasyon stratejisi kesin olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda, AL amiloidozda OKHN ile daratumumab tabanlı indüksiyon ve idame tedavilerinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Merkezimizde Eylül 2013-Aralık 2024 arasında AL amiloidoz tanısıyla OKHN yapılan tüm hastalar dahil edilerek retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, hastalık riski, daratumumab kullanımı için gruplar arası karşılaştırmalar parametrik olmayan testlerle, otolog nakil sonrası sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapıldı. Tüm istatistik analizler SPSS sürüm 25 kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  eşik değeri kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 14 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortanca tanı yaşları 61 (44-73), %57.1 (n=8)'i kadındı. Ortanca takip süresi 131 ay [%95 güven aralığı (GA): 98-164], amiloidoz tanısı ve otolog nakil arası süre ortanca 8.6 aydı (4.3-72.9). Hastaların yarısında daratumumab tabanlı indüksiyon, %64.3'ünde daratumumab tabanlı idame tedavileri kullanılmıştı. Tanıda hastaların %42.9'unda Mayo evre 3-4 hastalık, sırasıyla %28.6 ve %78.6'sında kardiyak ve renal tutulum mevcuttu. İndüksiyon tedavisi sonrasında tüm hastalarda hematolojik yanıt mevcuttu. Hastaların %42.9'unda azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi kullanıldı (Mel140). Hiçbir hastada transplant ilişkili mortalite izlenmedi. Genel sağkalım (OS) 12. ve 24. aylarda sırasıyla %85.0 (%95 GA: 65.4-100.0) ve %66.0 (%95 GA: 30.7-100.0); progresyonsuz sağkalım (PFS) 12. ve 24. aylarda sırasıyla %77.0 (%95 GA: 53.5-100.0) ve %77.0 (%95 GA: 53.5-100.0) idi. Mayo evresi ile OS arasında ilişki izlenmedi ( $p = 0.21$ , log rank). Ancak Mayo evre 1-2 olan grupta (n=8) OS, evre 3-4 olan gruba göre daha kötüydü ( $p = 0.02$ , log rank). Bu hasta grupları arasında demografik özellikler, kardiyak tutulum sıklığı ve daratumumab kullanımı benzerdi. Kardiyak tutulum ile OS ve PFS arasında ilişki izlenmedi (sırasıyla,  $p = 0.36$  ve  $p = 0.98$ , log rank). Daratumumab tabanlı indüksiyonun OS ve PFS üzerine ilişkisi gözlenmedi (sırasıyla,  $p = 0.96$  ve  $p = 0.87$ , log rank). Daratumumab tabanlı idamenin OS ve PFS üzerine ilişkisi gözlenmedi (sırasıyla,  $p = 0.61$  ve  $p = 0.58$ , log rank).

**Sonuç:** Otolog kök hücre nakli AL amiloidoz tedavisinde umut vadeden sağkalım sonuçlarıyla ilişkilidir. İndüksiyon ve idame tedavisinde daratumumab kullanımı tedavinin etkisini artırabilir. Bu sonuçların randomize kontrollü çalışmalar ile de doğrulanması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** AL amiloidoz; daratumumab; otolog kök hücre nakli

**Makale atfı:** Uurlu SM, Şahin U, Kırçalı E, Gökmen A, Arslan Ö. AL amiloidozda otolog kök hücre nakli ile daratumumab tabanlı indüksiyon ve idame tedavilerinin sağkalıma etkisi. LLM Dergi 2025;9(1):14-20.

### Yazışma Adresi

Selin Merih URLU

Medicana International Ankara Hastanesi,  
Hematoloji Kliniği,  
Ankara, Türkiye

Geliş: 26.03.2025 - Kabul: 22.04.2025

E-posta: smerihoz@gmail.com

**ABSTRACT**

**Objective:** Autologous stem cell transplantation (ASCT) is an important treatment modality in primary (AL) amyloidosis. However, the optimal consolidation strategy remains uncertain, particularly due to the high transplant-related mortality reported in patients with cardiac involvement and the promising outcomes achieved with targeted therapies such as daratumumab. In our study, we aimed to evaluate the impact of ASCT and daratumumab-based induction and consolidation therapies on survival in primary amyloidosis.

**Patients and Methods:** All patients who underwent ASCT for primary amyloidosis at our center between September 2013 and December 2024 were retrospectively analyzed. Demographic characteristics at diagnosis, disease risk, and daratumumab usage were compared between groups using non-parametric tests. Post-transplant survival analyses were conducted using the Kaplan-Meier method. Statistical analyses were performed using SPSS version 25, with a significance threshold of  $p < 0.05$ .

**Results:** A total of 14 patients were included in the study. The median age at diagnosis was 61 years (range: 44-73), and 57.1% ( $n = 8$ ) were female. Median follow-up duration was 131 months [95% confidence interval (CI): 98-164], and the median time from amyloidosis diagnosis to ASCT was 8.6 months (range: 4.3-72.9). Daratumumab-based induction was administered in 50% of patients, and 64.3% received daratumumab-based maintenance therapy. At diagnosis, 42.9% of patients had Mayo stage 3-4 disease, while cardiac and renal involvement were present in 28.6% and 78.6% of patients, respectively. All patients exhibited a hematologic response following induction therapy. A reduced-intensity conditioning regimen (Mel140) was used in 42.9% of patients. No transplant-related mortality was observed. Overall survival (OS) at 12 and 24 months was 85.0% (95% CI: 65.4-100.0) and 66.0% (95% CI: 30.7-100.0), respectively. Progression-free survival (PFS) at 12 and 24 months was 77.0% (95% CI: 53.5-100.0) and 77.0% (95% CI: 53.5-100.0), respectively. No significant association was observed between Mayo stage and OS ( $p = 0.21$ , log-rank test); however, OS was worse in patients with Mayo stage 1-2 disease ( $n = 8$ ) compared to those with stage 3-4 ( $p = 0.02$ , log-rank test). Demographic characteristics, frequency of cardiac involvement, and daratumumab usage were similar between these groups. Cardiac involvement was not associated with OS or PFS ( $p = 0.36$  and  $p = 0.98$ , respectively, log-rank test). Daratumumab-based induction therapy was not associated with OS or PFS ( $p = 0.96$  and  $p = 0.87$ , respectively, log-rank test). Similarly, no association was observed between daratumumab-based maintenance therapy and OS or PFS ( $p = 0.61$  and  $p = 0.58$ , respectively, log-rank test).

**Conclusion:** ASCT is associated with promising survival outcomes in the treatment of primary amyloidosis. The use of daratumumab in induction and maintenance therapy may enhance treatment efficacy. These findings warrant validation through randomized controlled trials.

**Key Words:** AL amyloidosis; daratumumab; autologous stem cell transplantation

**GİRİŞ**

İmmüoglobulin hafif zincir (AL) amiloidozu, immü-noglobulin serbest hafif zincirlerinin üretimi ile karakterize klonal bir plazma hücresi hastalığıdır. Bu amiloidojenik serbest hafif zincir proteinleri,  $\alpha$ -helikal yapı yerine  $\beta$ -katlı tabaka şeklinde yanlış katlanarak çeşitli dokularda amiloid fibrilleri şeklinde birikerek hedef organ hasarına sebep olur (1). En sık karşılaşılan sistemik amiloidoz türü olmasına rağmen, AL amiloidoz nadir görülen bir hastalıktır ve tahmini insidansı yılda yaklaşık 1/100.000 olarak bildirilmektedir (2). Organ tutulumunu klinik bulguları belirler, ancak hastaların %37'sine semptomların başlamasından bir yıl sonra tanı konulmakta ve semptomlar genellikle geç fark edilmektedir.

Karşılaşılan birtakım zorluklar nedeniyle sıklıkla tanı ve tedavide gecikmeler yaşanmaktadır. Mevcut tedavi stratejileri, altta yatan klonal bozukluğun ortadan kaldırılmasına odaklanarak amiloidojenik hafif zincir üretimini azaltmayı amaçlamaktadır (3). Ancak diğer plazma hücresi diskrazilerinde olduğu gibi, AL amiloidoz da küratif olmayan bir hastalık olarak kabul edilir. Tedavi seçenekleri, son yıllarda proteozom inhibitörleri, immünomodülatörler, CD38 hedefli monoklonal antikorlar ve daha yakın zamanda venetoklaks gibi BCL2 inhibitörleri ile B hücresi maturasyon

antijeni hedefli tedavilerin kullanıma girmesiyle önemli ölçüde gelişmiştir (1).

Yüksek doz melfalan ve otolog kök hücre nakli (OKHN), transplant için uygun hastalarda erken konsolidasyon tedavisinde standart yaklaşım olarak kalmaya devam etse de gerçek yaşam verileri AL amiloidozlu hastaların yalnızca %15-20'sinin nakil için uygun olduğunu göstermektedir (4). Organ tutulumları nedeniyle yüksek transplant ilişkili mortalite ve daratumumab gibi hedefe yönelik tedavilerden elde edilen derin hematolojik yanıtlarla birlikte optimal konsolidasyon stratejisi her zamankinden daha belirsiz hale gelmiştir.

Bu çalışmada, AL amiloidozda OKHN ile daratumumab tabanlı indüksiyon ve idame tedavilerinin sağkalıma etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

**HASTALAR ve YÖNTEM**

Merkezimizde Eylül 2013-Aralık 2024 arasında histopatolojik olarak kanıtlanmış AL amiloidoz tanısıyla OKHN yapılan 18 yaş ve üzerinde tüm hastalar dahil edilerek retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ait veriler elekttronik hasta dosyaları incelenerek toplandı.

Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, hastalık evresi, indüksiyon ve idame tedavileri, tedavilere hematolojik ve organ yanıtları, kök hücre mobilizasyon protokolleri, mobilize edilen kök hücre miktarı, nakil sonrası engraftman kinetikleri, transplant ilişkili mortalite, nakil yanıt durumları ve takip süreleri hasta dosyalarından kaydedildi. Hastaların evrelemesi revize edilmiş Mayo 2012 evreleme modeline göre yapıldı (5).

Çalışmamızın birincil sonlanım noktası AL amiloidoz hastalarında OKHN yapılan hastalarda ek olarak daratumumab tabanlı indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinin kullanımının genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerine etkilerini değerlendirmek; ikincil sonlanım noktaları ise transplant ilişkili mortalite, organ tutulum ve yanıtlarının OS ve PFS üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortalama, minimum ve maksimum değerler verildi. Genel sağkalım, tanıdan ölüm ya da son takip tarihine kadar olan süre olarak hesaplandı. Hastaların tanı anındaki demografik

özellikleri, hastalık riski, daratumumab kullanımı için gruplar arası karşılaştırmalar parametrik olmayan testlerle, otolog nakil sonrası sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapıldı. Tüm istatistik analizler SPSS sürüm 25 kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  eşik değeri kabul edildi.

Çalışmaya başlamadan önce hastanemiz yerel etik kurulundan onay alınmıştır (no: 2023/54). Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

## BULGULAR

Çalışmaya 2013-2024 tarihleri arasında dahil edilen AL amiloidozlu 14 hastanın verileri incelendi. Ortanca tanı yaşları 61 (44-73), %57.1 (n= 8)'i kadındı. Ortanca takip süresi 131 ay [%95 güven aralığı (GA): 98-164], amiloidoz tanısı ve otolog nakil arası süre ortalama 8.6 aydı (4.3-72.9). Tanı anında 14 hastaya 11'inde multipl miyelom, 1 hastaya ise Waldenstrom makroglobulinemisi eşlik etmekteydi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Hastaların genel özellikleri**

Tanı yaşı, ortalama (min-maks)	61 (44-73)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	6 (42.9)
Kadın	8 (57.1)
Diğer plazma hücre hastalıklarının birlikte bulunması (multipl miyelom ve Waldenstrom makroglobulinemisi), n (%)	12 (85.7)
Plazma hücre hastalığı tanısı ve amiloidoz tanısı arası süre, ay, ortalama (min-maks)	0 (0-67.0)
Amiloidoz tanısı ve otolog nakil arası süre, ay, ortalama (min-maks)	8,6 (4.3-72.9)
Daratumumab tabanlı indüksiyon, n (%)	7 (50.0)
Mayo 2012 evresi, n (%)	
Evre 1-2	8 (57.1)
Evre 3-4	6 (42.9)
Kardiyak tutulum, n (%)	4 (28.6)
Renal tutulum, n (%)	11 (78.6)
Kemik iliği tutulumu, n (%)	2 (14.3)
Tanıda proteinüri, mg/gün, ortalama (min-maks)	2.992 (128-23.500)
Nakil öncesi hematolojik yanıt, n (%)	
Tam yanıt	8 (57.1)
Kısmi yanıt	2 (14.3)
Çok iyi kısmi yanıt	4 (28.6)
Nakil öncesinde renal tutulum yanıtı, n (%)	
Tam yanıt	2 (18.2)
Kısmi yanıt	7 (63.6)
Yanıtız	2 (18.2)
Nakil öncesinde kardiyak tutulum yanıtı, n (%)	
Kısmi yanıt	1 (25.0)
Yanıtız	3 (75.8)
Hazırlama rejimi, n (%)	
Mel140	6 (42.9)
Mel200	8 (57.1)
Nakil sonrası +2. ayda hematolojik yanıt, n (%)	
Tam yanıt	11 (78.6)
Kısmi yanıt	1 (7.1)
Çok iyi kısmi yanıt	2 (14.3)

Min-maks: Minimum-maksimum.

**Tablo 1. Hastaların genel özellikleri (devamı)**

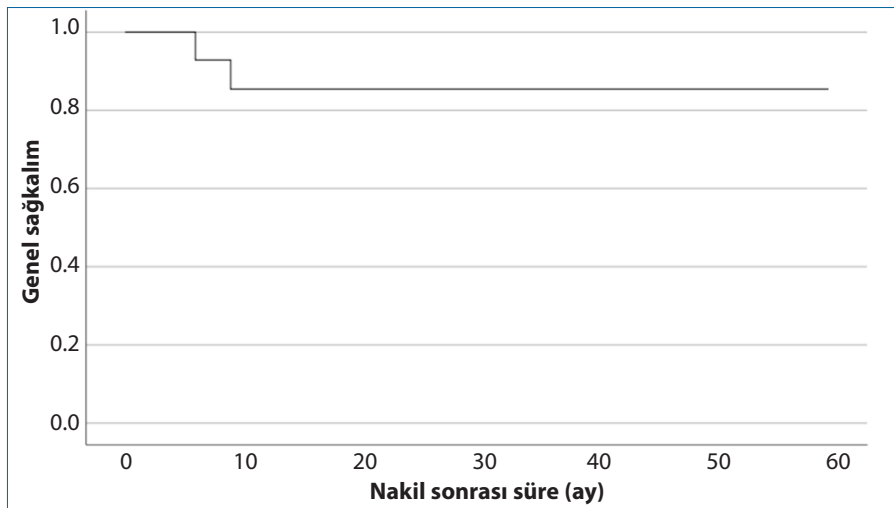
Nakil sonrası +2. ayda renal tutulum yanıtı, n (%)	
Tam yanıt	2 (18.2)
Çok iyi kısmi yanıt	1 (9.1)
Kısmi yanıt	4 (36.4)
Stabil hastalık	3 (27.2)
Progresyon	1 (9.1)
Nakil sonrası +2. ayda kardiyak tutulum yanıtı, n (%)	
Çok iyi kısmi yanıt	1 (25.0)
Kısmi yanıt	1 (25.0)
Yanıtız	2 (50.0)
Daratumumab bazlı idame tedavisi, n (%)	9 (64.3)

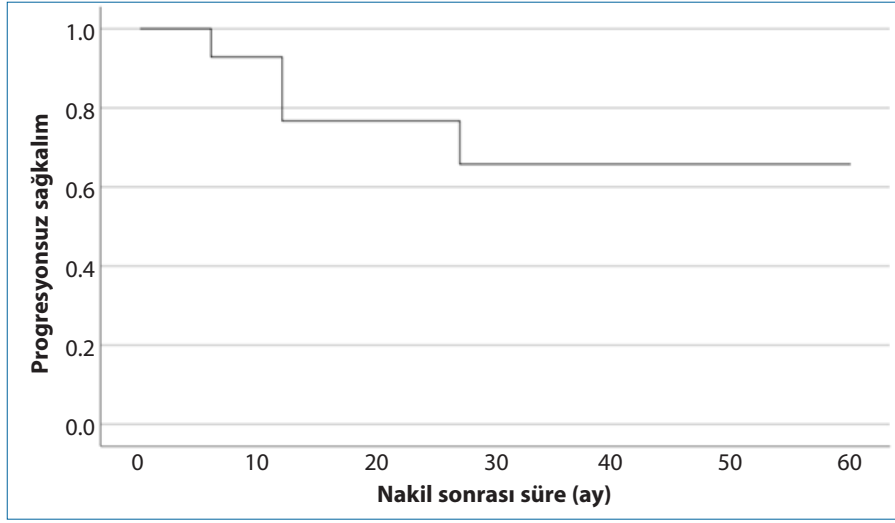
Hastaların yarısında ilk sıra daratumumab tabanlı indüksiyon, %64.3'ünde daratumumab tabanlı idame tedavileri kullanılmıştı. Diğer yarısında VCD (bortezomib, siklofosamid, deksametazon) ve VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) indüksiyon tedavileri kullanıldı. Daratumumab idamesi verilmeyen beş hasta OKHN sonrası ilaçsız takibe alındı. Daratumumab tabanlı indüksiyon tedavisi alan hastaların hepsi bortezomib, siklofosamid ve deksametazon ile kombine tedavi edildi. Daratumumab tabanlı indüksiyon tedavisi süresi ortalama 19.5 hafta (12-28) iken, idame tedavisi ortalama 20.2 hafta (10-46) idi. Tanıda hastaların %42.9'unda Mayo evre 3-4 hastalık, sırasıyla %28.6 ve %78.6'sında kardiyak ve renal tutulum mevcuttu. İndüksiyon tedavisi sonrasında tüm hastalarda (sekiz hastada tam yanıt, dört hastada çok iyi kısmi yanıt, iki hastada kısmi yanıt) hematolojik yanıt mevcuttu. Organ yanıtlarında ise %81.8 hastada renal yanıt, %20 hastada kardiyak yanıt mevcuttu. Daratumumab tabanlı indüksiyon tedavisi alan yedi hastanın hepsinde renal tutulum mevcut olup nakil öncesi ortalama 19.5 haftalık indüksiyon tedavisi sonrası %71.4'ünde renal yanıt elde edildi. Tanı anında kardiyak tutulumu olan ve daratumumab tabanlı indüksiyon tedavisi alan iki hastada nakil öncesinde kardiyak yanıt elde edilemezken, nakil sonrası bir hastada çok iyi kısmi yanıt elde

edildi. Tanı anında kardiyak tutulumu olan toplam dört hastaya nakil sonrası ortalama 36.5 hafta (21-55) daratumumab tabanlı idame tedavisi verildi. İdame tedavisi sonrasında %75 hastada (iki hastada kısmi yanıt, bir hasta çok iyi kısmi yanıt) kardiyak yanıt elde edildi.

İndüksiyon tedavisi sonrası 10 hastada G-CSF, iki hastada G-CSF+ Pleriksafor, iki hastada kemo-mobilizasyon ile toplam ortalama 5.77 (3.08-9.60)  $\times 10^6$  CD34/kg periferik kök hücre mobilize edildi, herhangi bir komplikasyon izlenmedi. Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalara melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> (Me1140) dozunda hazırlama rejimi verildi. Hastaların %42.9'unda azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi kullanıldı. Ortalama 12. günde nötrofil (10-15), 13. günde trombosit engraftmanı (10-19) gerçekleşti. Hiçbir hastada transplant ilişkili mortalite izlenmedi. Otolog kök hücre nakli sonrası 10 hastada hematolojik tam yanıt, bir hastada kısmi yanıt, üç hastada çok iyi kısmi yanıt elde edildi. Kardiyak tutulumu olan dört hastanın birinde çok iyi kısmi yanıt elde edilirken diğer üç hastada yanıt izlenmedi.

Genel sağkalım 12. ve 24. aylarda sırasıyla %85.0 (%95 GA: 65.4-100.0) ve %66.0 (%95 GA: 30.7-100.0); PFS 12. ve 24. aylarda sırasıyla %77.0 (%95 GA: 53.5-100.0) ve %77.0 (%95 GA: 53.5-100.0) idi (Şekil 1,2). Mortalite gelişen üç

**Şekil 1.** Genel sağkalım eğrisi.



Şekil 2. Progresyonsuz sağkalım eğrisi.

hastanın biri ilerleyici hastalıktan, bir hasta enfeksiyöz komplikasyondan, bir diğer hasta ise daratumumab ilişkili olduğu düşünülen lökoensefalopati tablosu ile kaybedildi. Mayo evresi ile OS arasında ilişki izlenmedi ( $p=0.21$ , log rank). Ancak Mayo evre 1-2 olan grupta ( $n=8$ ) OS, evre 3-4 olan gruba göre daha kötüydü ( $p=0.02$ , log rank). Bu hasta grupları arasında demografik özellikler, kardiyak tutulum sıklığı ve daratumumab kullanımı benzerdi. Kardiyak tutulum ile OS ve PFS arasında ilişki izlenmedi (sırasıyla,  $p=0.36$  ve  $p=0.98$ , log rank). Otolog kök hücre nakli sonrası renal yanıt elde edilen ve edilmeyen grup arasında OS, PFS ( $p=0.27$ ,  $p=0.88$ ) farkı izlenmedi. Otolog kök hücre nakli sonrası daratumumab tabanlı idame alan hastalarda renal yanıt elde edilen ve edilmeyen grup arasında OS, PFS ( $p=0.25$ ,  $p=1.0$ ) farkı izlenmedi. Daratumumab tabanlı indüksiyonun OS ve PFS üzerine ilişkisi gözlenmedi (sırasıyla,  $p=0.96$  ve  $p=0.87$ , log rank). Daratumumab tabanlı idamenin OS ve PFS üzerine ilişkisi gözlenmedi (sırasıyla,  $p=0.61$  ve  $p=0.58$ , log rank).

### TARTIŞMA ve SONUÇ

Multipl miyelomun aksine, AL amiloidozda yeni tedavi ilaçlarının geliştirilmesi ve rutin klinik uygulamalara entegrasyonu, hastalığın çoklu organ tutulumuna dayanan patolojik yapısı nedeniyle daha yavaş bir şekilde ilerlemiştir. Melfalana yanıt bildirilen ilk çalışmalar 1972 yılında literatürde yer almaya başlamış, yanıt oranları düşük olsa da sağkalım üzerine etkileri nedeniyle yüksek doz melfalan ve OKHN uygulamalarının erken dönemde araştırılmasına yol açmıştır (1,6). Ancak Mayo Klinik, Toronto, Intergroupe Francophone du Myélome ve Uluslararası Kan ve Kemik İliği Nakli Araştırma Merkezi raporları, AL amiloidoz hastalarında OKHN ile ilişkili yüksek transplantasyona bağlı mortalite oranlarını ortaya koymuştur (7). Bu oran deneyimli merkezlerde yapıldığında ve doğru hasta seçimi ile

daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle OKHN'nin yılda >4 AL amiloidoz nakli yapan tecrübeli merkezlerde yapılması önem taşımaktadır (8). Merkezimizde 14 hastanın hiçbirinde transplant ilişkili mortalite izlenmemiştir.

Otolog kök hücre nakli hazırlama rejiminde kullanılan melfalan dozu için çeşitli merkezler ve gruplar bu konuda belirli kriterler geliştirmiştir. Boston Üniversitesi grubu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40-45 olanlar, kötü fonksiyonel durumu olanlar (ECOG performans skoru >2 veya altı dakikalık yürüme testi/merdiven çıkma testine göre), ya da toplanan kök hücre ürünü  $2.0-2.5 \times 10^6$  CD34+ hücre olanlarda doz azaltımı önermektedir (9). Mayo kliniğin risk belirleme ve uygun melfalan dozunu saptamaya yönelik mSMART puanlama sistemine göre kreatinin klirensi (CrCl) <30 ml/dk olan hastalarda melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> doz önerilmektedir. >2 organ tutulumu, yaş >65 yıl, alkalin fosfataz değeri normal üst sınırın dört katından fazla (1 puan), EF <%50, serum kreatinin >176 mmol/L, New York Kalp Derneği sınıf III (2 puan); melfalan dozu, 0-2 puan: 200 mg/m<sup>2</sup>, 3 puan 140 gm/m<sup>2</sup>, >3 puan 100 mg/m<sup>2</sup> önermektedir (10). Kliniğimizde CrCl <30 mL/dk olan hastalarda melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> dozunda planlanmaktadır.

Nakil dışı tedavilerdeki gelişmelerle birlikte, indüksiyon tedavisi olmaksızın doğrudan OKHN uygulaması giderek daha az tercih edilir hale gelmiştir (11). İndüksiyon tedavisinin uygulanması, plazma hücrelerine yönelik tedavinin gecikmeden başlamasını sağlamakta ve tedaviye başladıktan sonra toksik serbest hafif zincirlerin azaltılması ile elde edilen hematolojik ve organ yanıtları ile hastanın nakil için uygun aday olup olmadığının daha net anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca, plazma hücresi yükünden bağımsız olarak, indüksiyon tedavisi uygulanmasının daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu da gösterilmiştir (1,12,13).

Son on yıl içerisinde proteazom inhibitörlerinin ve daha yakın zamanda CD38 monoklonal antikorlarının standart indüksiyon tedavisine dahil edilmesiyle AL amiloidoz hastalarının tedavi sonuçları belirgin ölçüde iyileşmiştir. Andromeda çalışması, daratumumabın siklofosamid, bortezomib ve deksametazon (Dara-VCD) ile kombinasyonunu değerlendirmiş ve AL amiloidozda evre I-IIIa hastalar için ilk kez Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) onaylı indüksiyon tedavisi olarak yerini almıştır.

Toplam 388 hastanın randomize edildiği çalışmada hematolojik tam yanıt oranı, daratumumab grubunda (Dara-VCD'ye karşı VCD) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%53.3'e karşı %18.1). Özellikle hematolojik yanıtı ek olarak majör organ disfonksiyonu PFS (MOD-PFS) açısından daratumumab grubunda kontrol grubuna kıyasla daha iyi olup, altıncı ayda, daratumumab grubunda kardiyak yanıt (%41.5'e karşı %22.2) ve renal yanıt (%53.0'a karşı %23.9) oranları kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (14,15). Kliniğimizde daratumumab tabanlı dördütlü (Dara-VCD) indüksiyon tedavisi alan yedi hastanın hepsinde renal tutulum mevcut olup ortalama 19.5 haftalık indüksiyon tedavisi sonrası hepsinde hematolojik yanıt elde edilirken, %71.4'ünde renal yanıt elde edildi. Daratumumab tabanlı indüksiyon alan kardiyak tutulumu olan iki hastada nakil öncesinde kardiyak yanıt elde edilemezken, nakil sonrası bir hastada çok iyi kısmi yanıt elde edildi. Toplam dört kardiyak tutulumu olan hastaya nakil sonrası ortalama 36.5 hafta (21-55) daratumumab tabanlı idame tedavisi verildi. Yüzde yetmiş beş hastada kardiyak yanıt elde edildi. Ancak elde edilen hematolojik ve organ yanıtlarına rağmen daratumumab indüksiyon ve idame tedavisi alan ve almayanlar arasında OS ve PFS arasında ilişkili gözlenmedi. Amerikan Hematoloji Topluluğu 2024 bildiri özetleri, Andromeda son analiz sonuçlarında 61.4 aylık takipte MOD-PFS ve OS klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak güçlü bir iyileşme göstermiş olup, özellikle %40.7 oranında kardiyak tam yanıt elde edilmesi dikkat çekmiştir (15). Güncel sonuçlarla amiloidozda yanıtın uzun dönem takipte sonuçlara yansımaları, AL amiloidoz için önemli bir sonlanım noktası olan MOD-PFS'nin değerlendirmesinin önemi de böylelikle ortaya konmuştur. Görece toplam sağkalıma daha az yansıyan yanıt oranları, amiloidoza özel MOD-PFS ile daha doğru sonuçları ortaya koyacaktır.

İmmüno globulin hafif zincir amiloidozda Mayo risk gruplaması, hastalığın özellikle kardiyak tutulum düzeyine göre prognoz tahmini yapmak amacıyla kullanılan, biyobelirteç temelli bir evreleme sistemidir. Dinamik bir risk gruplaması olmayıp bireyselleştirilmiş tedavi planlamasında bu skorlama mutlaka klinik ve fonksiyonel testlerle desteklenmeli ve yeni tedavilerin ışığında tekrardan gözden geçirilmelidir. Khwaja ve arkadaşlarının 1275 hastayı değerlendirdikleri çalışmada Mayo 2012 evreleme sisteminin ileri evre

kardiyak AL amiloidozlu hastalarda risk sınıflandırmasında yetersiz kaldığını belirtmişlerdir (16). Bizim çalışmamızda da her ne kadar hasta sayısı az da olsa Mayo 2012 risk evre 1-2 olan grup, evre 3-4 olan gruba göre daha düşük sağkalım ile ilişkili olması risk grubunun yalnızca kardiyak fonksiyonlara göre planlanmasının sağkalım sonuçlarını öngöremeyeceğini düşündürmüştür.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kemik iliğinde ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH) negatifliği, özellikle yeni nesil akım sitometri (NGF) yöntemiyle değerlendirildiğinde, AL amiloidoz hastalarında tam yanıt elde edilmiş olsa bile daha derin organ yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (17,18). Pavia Üniversitesi çalışmasında, tam yanıt elde eden 92 AL hastasında NGF ile ÖKH negatif hastalarda, renal yanıt oranı: %90'a karşı %62, kardiyak yanıt oranı: %95'e karşı %75, hematolojik PFS anlamlı düzeyde daha iyi bulunmuştur (19). Boston Üniversitesi grubunun yaptığı retrospektif çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup tam yanıt elde etmenin yeterli olmadığı daha derin ÖKH negatif sonuçların derin organ yanıtı için kritik bir hedef olduğu gösterilmiştir (20).

CD38 monoklonal antikor temelli indüksiyon sonrası elde edilen derin yanıtı takiben uygulanacak iki konsolidasyon yaklaşımı ön plana çıkmaktadır: Dara-VCD ile devam eden konsolidasyon ve ardından idame daratumumab tedavisi ya da yüksek doz kemoterapi ve OKHN. Ancak, bu seçeneklerden hangisinin daha derin bir yanıt sağlayarak MOD-PFS ve uzun dönem sağkalımı daha fazla iyileştireceği henüz net olarak bilinmemektedir. Hedef daha derin yanıt, ÖKH takibi ve multidisipliner yaklaşım ile AL amiloidoz tedavi algoritmalarının netleşmesidir.

Sonuç olarak çalışmamızda AL amiloidozlu hastalarda daratumumab tabanlı indüksiyon tedavisi sonrası OKHN ile konsolidasyon ile transplant ilişkili mortalite izlenmeden sonuçlanmıştır. Optimal konsolidasyon tedavisi daratumumab ile elde edilen derin hematolojik yanıtlarla birlikte belirsiz hale gelse de yüksek doz melfalan ve OKHN transplant için uygun hastalarda erken konsolidasyon tedavisinde standart yaklaşım olarak kalmaya devam etmektedir. Çalışmanın retrospektif oluşu, seçilmiş hastalarda OKHN uygulanmış olması, vaka sayısının az olması, ÖKH takibinin yapılamaması çalışmanın sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Bu çalışmanın sınırlılıklarına karşın, geniş hasta popülasyonlarını içerecek ve standardize edilmiş prospektif çalışmalarla daratumumab tabanlı tedavilerin, konsolidasyonun ve idame tedavilerin etkinliği ve süreleri hakkında daha yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

## ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Medicana International Ankara Hastanesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 30.12.2023, Karar no: 2023-54).

**ÇIKAR ÇATIŞMASI**

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**MALİ AÇIKLAMA**

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

**YAZAR KATKISI**

Literatür taranması: SMU, UŞ; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: SMU, EK, UŞ, AG; Verilerin toplanması: SMU; Makalenin yazımı: SMU; Onaylama: SMU, UŞ, ÖA.

**KAYNAKLAR**

- Hagen P, D'Souza A. Autologous stem cell transplantation in AL amyloidosis: Muddy waters. *Blood Rev* 2024;68:101228. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2024.101228>
- Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Thorneau TM, et al. Incidence of AL amyloidosis in olmsted county, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin Proc* 2019;94(3):465-71. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.041>
- Bomsztyk J, Khwaja J, Wechalekar AD. Recent guidelines for high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant for systemic AL amyloidosis: A practitioner's perspective. *Expert Rev Hematol* 2022;15(9):781-8. <https://doi.org/10.1080/17474086.2022.2115353>
- Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood* 2020;136(23):2620-7. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006913>
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30(9):989-95. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724>
- Gertz MA, Lacy MQ, Gastineau DA, Inwards DJ, Chen MG, Tefferi A, et al. Blood stem cell transplantation as therapy for primary systemic amyloidosis (AL). *Bone Marrow Transplant* 2000;26(9):963-9. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702643>
- Saba N, Sutton D, Ross H, Siu S, Crump R, Keating A, et al. High treatment-related mortality in cardiac amyloid patients undergoing autologous stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(8):853-5. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702005>
- Türk Hematoloji Derneği. AL amiloidoz tanı ve tedavi kılavuzu. Erişim adresi: <https://www.thd.org.tr/yayinlar/49/kilavuzlar>.
- Nguyen VP, Landau H, Quillen K, Brauneis D, Shelton AC, Mendelson L, et al. Modified high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(9):1823-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.06.018>
- Muchtar E, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, Buadi FK, Leung N, et al. Treatment of AL amyloidosis: Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus statement 2020 update. *Mayo Clin Proc* 2021;96(6):1546-77. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.03.012>
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Gastineau DA, Chen MG, Ansell SM, et al. Stem cell transplantation for the management of primary systemic amyloidosis. *Am J Med* 2002;113(7):549-55. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01208-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01208-1)
- Cornell RF, Zhong X, Arce-Lara C, Atallah E, Blust L, Drobyski WR, et al. Bortezomib-based induction for transplant ineligible AL amyloidosis and feasibility of later transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(7):914-7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.73>
- Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385(1):46-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631>
- Minnema MC, Dispenzieri A, Merlini G, Comenzo RL, Kastritis E, Wechalekar AD, et al. Outcomes by cardiac stage in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: Phase 3 ANDROMEDA trial. *JACC CardioOncol* 2022;4(4):474-87. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.011>
- Kastritis E, Palladini GO, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Subcutaneous daratumumab (DARA)+ bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCD) in Patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis: Overall survival and final major organ deterioration progression-free survival results from the phase 3 andromeda study. *Blood* 2024;144:891. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-205077>
- Khwaja J, Ravichandran S, Bomsztyk J, Cohen O, Foard D, Martinez-Naharro A, et al. Limited utility of Mayo 2012 cardiac staging system for risk stratification of patients with advanced cardiac AL amyloidosis-analysis of a uniformly treated cohort of 1,275 patients. *Haematologica* 2024;109(5):1598-602. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284348>
- Chakraborty R, Hopson M, Bhutani D, Vlad G, Maurer MS, Griffin JM, et al. Impact of bone marrow minimal residual disease status on quality of organ response in systemic AL amyloidosis. *Am J Hematol* 2022;97(7):E244-6. <https://doi.org/10.1002/ajh.26562>
- Sidana S, Muchtar E, Sidiqi MH, Jevremovic D, Dispenzieri A, Gonsalves W, et al. Impact of minimal residual negativity using next generation flow cytometry on outcomes in light chain amyloidosis. *Am J Hematol* 2020;95(5):497-502. <https://doi.org/10.1002/ajh.25746>
- Palladini G, Paiva B, Wechalekar A, Massa M, Milani P, Lasa M, et al. Minimal residual disease negativity by next-generation flow cytometry is associated with improved organ response in AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2021;11(2):34. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00428-0>
- Staron A, Burks EJ, Lee JC, Sarosiek S, Sloan JM, Santhorawala V. Assessment of minimal residual disease using multiparametric flow cytometry in patients with AL amyloidosis. *Blood Adv* 2020;4(5):880-4. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001331>