

Editöre Mektup

Otolog Periferik Kan Kök Hücre veya Kemik İliği Destekli Yüksek Doz Kemoterapi

Sayın Editör,

Periferik kök hücre (PKH) ve kemik iliği destekli yüksek doz kemoterapi (YDK) uygulamaları hematoloji-onkolojide son yılların en önemli gelişmelerinden biridir. Bu tedavi yaklaşımları ile konvansiyonel kemoterapi uygulamalarının tedavi edemediği bir grup hastada şifa elde edilebildiği bir gerçektir. Bir diğer gerçek ise bu yaklaşımlar ile “tüm kanserli hastalarının tedavi edilebileceği” izleniminin oluşması gereğidir. Konunun önemi nedeniyle hekimlerimizin sağlıklı bilgilendirilmelerinin gerekli olduğunu, dolayısı ile süreli tıp yayınlarının bu konunun ele alınmasında sorumluluk taşıdığına inanıyorum. Bu amaca hizmet düşüncesi ile PKH ve kemik iliği destekli YDK uygulamalarının teknik esasları ve klinik sonuçlarından ana hatları ile bahsetmek istedim.

Bilindiği gibi granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) kanser hastalarında uygulanan yüksek doz tedavilerde nötrofillerin olgunlaşım periferik çıkmasını hızlandırarak hastanın infeksiyon riskini azaltmaktadır. Bununla birlikte G-CSF ve GM-CSF'in farmakolojik dozları, erken kök hücrelerin kemik iliğinden periferik çıkmasına neden olmaktadır. Bu mobilizasyon stimulusu, kemoterapiden sonraki “recovery” fazında da görülmektedir.

YDK'dan sonra PKH verilerek yapılan destek kemik iliği verilerek yapılan hücre desteğinden daha çabuk hematolojik yapılanmayı sağlamaktadır. PKH toplama sırasında, yaklaşık 9-10 litre kan işleminden geçirilerek hücre ayırıcı (cell separator) yardımıyla PKH'lar toplanmaktadır (200-300 ml). Bu işlem hastadan aynı amaçla kemik iliği alınmasına göre noninvaziv ve daha kolay uygulanabilir bir yöntemdir (1).

1970'lerin sonunda ilk kez kronik myelositer lösemi (KML)'li hastalarda YDK'dan sonra dolaşımdaki mononükleer hücrelerin geri verilmesiyle hematopoetik engraftman olduğu gösterilmiştir. Daha sonra akut myeloblastik lösemi (AML), Burkitt lenfoma, Hodgkin hastalığı, meme kanseri ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) olan hastalarda da çabuk hematopoetik rekonstitusyon olacağı görülmüştür (2).

Ancak, otolog PKH destekli YDK uygulamalarında, hastadan hücre ayırıcı yardımıyla ayrılmış olan mononükleer hücre kolleksiyonu az sayıda da olsa malign hücre içermektedir. Tümör hücre kontaminasyonunu (mikroskopik hastalık) ölçülebilen ve rutin olarak kullanılan bir yöntem yoktur. Ancak, hastadan alınan PKH (veya kemik iliği) kolleksiyonu, özellikle kontamine tümör hücrelerini temizlemek için bir dizi ayıklayıcı (purging) işleme tabi tutulmaktadır. Bu amaçla çok sayıda kimyasal, fiziksel ve immünolojik yöntem kullanılmaktadır (3).

Kemik İliği Ayıklanması İşlemleri

Kimyasal ayıklama (chemical purging): 4-hidroperoksisiklofosfamid veya mafosfamid ile ayıklama sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ilaçların aktif olmaları için, (siklofosfamiddekinin tersine) karaciğerden geçmeleri gerekmektedir.

Ayıklanmış veya ayıklanmamış kemik iliğinin avantaj ve dezavantajları vardır. Ayıklama amacıyla kullanılan sitotoksik ilaçların etkileri selektif değildir. Antilösemik veya antisolid tümör etkileri de sınırlıdır. Ayıklama teknolojisiyle ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Antikor: Tümöre özgü antijenlere yönelik monoklonal antikorlar kullanılarak malign hücreler önemli ölçüde ortadan kaldırılabilir. Çocukluk akut lenfoblastik lösemisinde (ALL) lösemik hücreleri ayıklamak için anti-CALLA antikorları ve kompleman kullanılır (4). Benzer teknoloji, lenfoma ve diğer hastalıklarda da uygulanabilmektedir. Ayrıca, monoklonal antikorlara ricin veya pseudomonas toksini gibi zehirler bağlayarak ya da “immunomagnetic beads” ekleyerek tümör hücrelerini öldürme oranı artırılabilir (5). Ancak, tümör hücrelerinin antijenik heterojenitesinden dolayı bu yöntemin etkinliği kısıtlıdır.

Diğer yöntemler: “Immunorosetting”, “countercurrent elutriation”, “lymphokine activated” killer hücreler kullanımı gibi yöntemler bildirilmişse de pratikte pek kullanılmamaktadırlar.

Klinik Uygulamalar

Hematopoetik kök hücre toplanmasından sonra hastaya yüksek doz kemoterapi ve/veya tüm vücut ışınlanması uygulanır. Hematopoetik rekonstitusyon (nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkması) 15-19 gün sonra olur. Trombositopeni genellikle daha uzun sürer. Destekleyici tedavi kuralları merkezden merkeze değişmekle birlikte genellikle uygulananlar, hastanın izolasyonu, kan ve trombosit transfüzyonları yapılması, antibiyotik ve antifungal verilmesidir. Graft-versus-host hastalığından korumak için, hastaya uygulanacak kan ve kan ürünleri ışınlandıktan

sonra hastaya verilir. Şiddetli mukozit gelişen hastalarda total parenteral nütrisyon uygulanır.

Akut lösemiler ve lenfomalar bu tedavinin etkili olduğu ispatlanmış olan ve en çok uygulandığı hastalıklardır. Ayrıca meme kanserli hastalarda PHK destekli YDK tedavileri ümit verici görünmektedir.

AML: İlk veya ikinci tam remisyonda ayıklanmış ve ya ayıklanmamış ilik veya PKH'larla konsolidasyon amaçlı uygulanır. Üç yıllık hastaliksız yaşam süresi %39 bulunmuştur.

ALL: ALL'li hastalarda otolog kemik iliği transplantasyonu sonuçları beklenenin altında kalmıştır. Uzun süreli hastaliksız yaşam %20 kadar olmaktadır. Klasik kemoterapiye dirençli olan yüksek riskli ALL'lerde tedavi başarısı AML'den de düşük olmaktadır (3).

Non-Hodgkin Lenfoma: Primer tedaviden sonra nüks ortaya çıkan ve ikinci grup kemoterapiye yanıt veren hastalara yüksek doz tedavi verilirse, hastaliksız yaşam ve sağkalım şansları artmaktadır. Tam remisyon oranları %47-80 arasındadır (6).

Hodgkin Hastalığı: Tedaviye dirençli Hodgkin hastalarında siklofosamid, BCNU ve VP-16 tedavisiyle 6 yıldan uzun sağkalım oranının %45 olduğu görülmüştür (7). Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır.

Meme Kanseri: Metastatik hastalarda yüksek doz tedavi sonuçlarını değerlendirmek zor olmaktadır (çalışmalarda az sayıda ve heterojen hasta popülasyonu olması nedeniyle). On taneden fazla aksiller lenf nodu metastazı bulunan meme kanserli hastalarda da bu tedavi adjuvan amaçlı uygulanmaktadır. Henüz randomize çalışmaların kesin sonuçları alınmamış olmakla birlikte klasik doz adjuvan tedavilere göre yüksek doz tedavi alanların hastaliksız yaşam ve sağkalım sürelerinde uzama gözlenmektedir (8).

Diğer Tümörler: Küçük hücreli akciğer, over, kolon, testis, germ hücreli kanserlerde, multipl myeloma, KML, melanoma, glial tümörler, nöroblastoma ve Ewing sarkomunda yapılmış çalışmalar vardır. Ancak henüz bu tümörlerde KHD yüksek doz kemoterapinin standart tedavilere üstünlüğü kanıtlanamamıştır (9).

Kanser tedavisinde son 10-15 yıl içinde hastaların sağkalımını önemli ölçüde uzatacak tedavi yöntemleri geliştirilememiştir. Sağkalımı uzatma beklentileri ilaç tedavilerine yönelmiştir. Bu nedenle PKH ve kemik iliği destekli YDK uygulamaları gelişmiş ülkelerde hızla artmaktadır. Avrupa'da 1995 yılında 8000'den fazla ototransplant yapıldığı, bu rakamın 1990 yılındakinin 4 katından fazla olduğu, 1980'lerin başlarında ise yılda 200'den az vaka olduğu bildi-

rilmektedir (10). Türkiye'de ise bugüne kadar ototransplant yapılan toplam hasta sayısı ancak birkaç yüz tanedir. Bu konudaki prelinik araştırmalar ise klinik uygulamalarımızın da gerisinde kalmıştır. Ancak bu konuda ülkemizde yapılan çalışmalar da büyük bir hızla artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kensing A, Armitage JO. Harvesting marrow for autologous transplantation from patients with malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2: 15.
2. Korbling M, Dorken B, Ho AD, et al. Autologous transplantation of blood-derived hematopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood* 1986; 67: 529.
3. Peters WP. Autologous bone marrow transplantation. In *Cancer Medicine*. Holland JF, et al (eds). 4th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1997: 1279.
4. Ritz J, Sallan SE, Bast RC Jr, et al. Autologous bone marrow transplantation in CALLA-positive acute lymphoblastic leukemia after in-vitro treatment with J5 monoclonal antibody and complement. *Lancet* 1982; 11: 60.
5. Schimidberger H, King L, Lasky LC, Vallera DA. Antitumor activity of L6-ricin immunotoxin against the H2981-T3 lung adenocarcinoma cell line in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1990; 50: 3249.
6. Armitage JO, Bierman PJ. Is there an optimal conditioning regimen for patients with lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation? In: *Autologous Bone Marrow Transplantation: Proceedings of the Fourth International Symposium: Dicke, et al (eds)*. Houston, MD Anderson Hospital, 1988: 299-303.
7. Jaganath S, Armitage JO, Dicke KA, et al. Timing of high dose CBV autologous bone marrow transplantation in the management of relapsed or refractory Hodgkin's disease. In: *Autologous Bone Marrow Transplantation. Proceedings of the Fourth International Symposium: Dicke, et al (eds)*. Houston, MD Anderson Hospital, 1988: 299-303.
8. Antoine EC, Khayat D. Dose intensification and breast cancer: Current results and future perspectives. *Ann Oncol* 1996; 7(Suppl 2): 31-40.
9. Humblet Y, Symami M, Bosly A, et al. Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small cell carcinoma of the lung: a randomized study. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1864.
10. Gianni AM. High-dose chemotherapy and autotransplants: A time for guidelines. *Ann Oncol* 1997; 8: 933-935.

Dr. Ahmet DEMİRKAZIK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Medikal Onkoloji Bilim Dalı
Sıhhiye, ANKARA