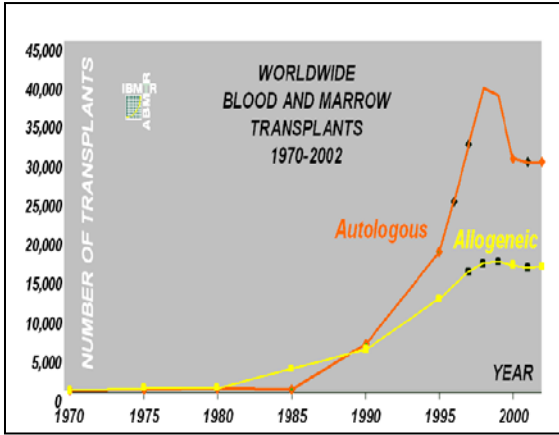


OTOLOG KÖK HÜCRE

TRANSPLANTASYONU: TÜRKİYE DENEYİMİ

Dr. Mustafa ÇETİN

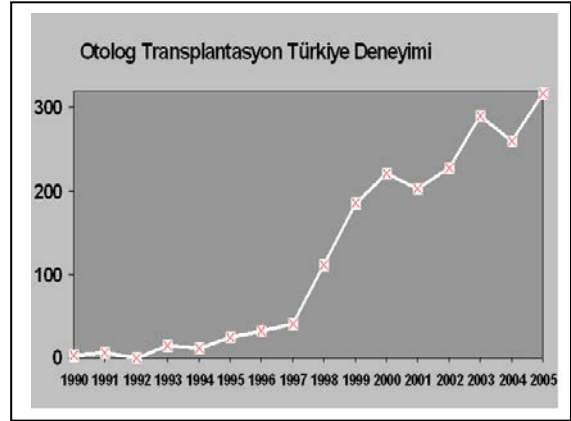
Otolog kök hücre ile yüksek doz kemoterapi malign hastalıkların büyük bir bölümüne karşı etkilidir. İlk başarılı otolog hematopoetik hücre nakli 1959'da rapor edilmiştir. Remisyonda iken elde edilen kemik iliği nüks bir çocuk ALL vakasına total vucut ışınlamasından sonra verilmiştir. Posttransplant remisyon elde edilen vaka binlerce transplant vakasının şifa ile sonuçlanan tedavilerinin ilk örneği olmuştur. Bu yaklaşım hematolojik malignesilerde ve seçilmiş solid tümörlerin tedavisinde artan bir oranda kullanılmaktadır. 1990'lardan bu yana otolog transplantasyonun sayısı allojenik transplantasyon sayısını aşmıştır (Şekil-1). Türkiye'de ilk otolog nakil 1994 yılında GATA'da bir Tiroid Ca vakasına yapılmıştır. Sonraki yıllarda başta Ankara Üniversitesi olmak üzere çok sayıda merkezde otolog transplantasyon yapılmıştır. 1998 yılında Erciyes Üniversitesinde ilk defa nonfrozen otolog kök hücre transplantasyonu non-hodgkin lenfomalı 5 hastaya uygulanmıştır. Bu metinde otolog transplantasyonun genel işlevine, kanser tedavisindeki rolüne ve bu alanda ülkemizdeki tecrübelerle değinilecektir.



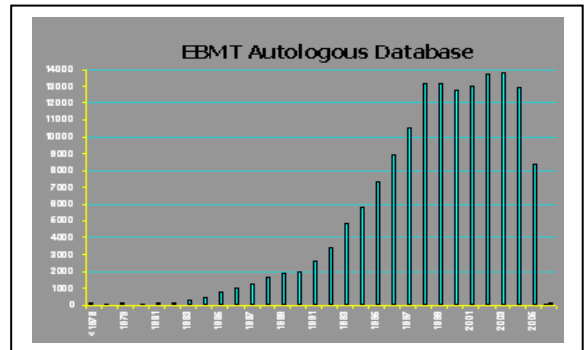
Otolog transplantasyon, hastalara yüksek doz kemoterapi verilmesine olanak sağlar. Otolog hematopoetik mononükleer hücreler myeloablatif tedaviyi takiben infüzyonu sonucu ilik fonksiyonlarını yeniden yapılandırabilme kapasitesine sahiptir. Bu hematopoetik mononükleer hücreler kanda matür eritrosit, lökosit ve trombosit gibi olgun hücrelere dönüşümü sağlayan kök hücreler içerir. Kök hücreler periferik kandan veya kemik iliğinden toplanabilir. Başlangıçta kemik iliği transplantasyonu için kök hücreler genel anestezi altında kemik iliğinden çoklu toplamalar ile elde edilmekteydi. Bu durum hastaneye yatışı gerektirme ve sıklıkla daha önceki radyasyon veya kemoterapi nedeniyle yetersiz hücre toplanmasına yol açmakta idi. Bugün kök hücreler, kemoterapili veya kemoterapisiz büyüme faktörü (granulosit koloni stimulan faktör) uygulanması sonrası periferik kandan elde edilir. Bu teknikle kök hücre toplanması daha kolay ve hastaya daha az ağrılıdır ayrıca hematopoetik engraftman ve hücrelerin olgunlaşması daha hızlıdır. Prospektif randomize yapılan klinik çalışmalarda mobilize periferik kan kök

hücrelerinin, engraftman kinetiği, kan ürünleri transfüzyon gerekliliği ve özellikle hastanede yatış süresi açısından uyarılmamış kemik iliği hücrelerine göre üstünlüğü gösterilmiştir. Son 20 yılda yapılan otolog kök hücre transplantasyonu tüm dünyada yüz binlerle ifade edilen rakamlara ulaşmıştır. IBMTR'nin grafiği incelendiğinde 1990'lı yıllar boyunca gözlenen aritmetik artışın 2000'li yılların hemen öncesinde kesildiği görülmektedir. Bu negatif dalgalanma meme kanseri tedavisinde yaşanan hayal kırıklığının bir nedeni olduğu kadar periferik kök hücre devrinde gözlemlenen ve olumsuz sonuçlanan transplant tedavi gruplarının ayrılmasının sonucudur.

Ülkemizde 1990'lı yılların ortalarından itibaren başlayan otolog transplant aktivitesi başta akut lösemiler, lenfomalar ve myelomda olmak üzere çok sayıda hematolojik malignitenin tedavisinde kullanılmıştır (Şekil-2). Solid tümörlerde ilk zamanlarda meme kanserinde yapılan yoğun çabaların hayal kırıklığı ile sonuçlanmasının ardından over, germ hücreli tümörler, beyin tümörleri, akciğer ve çocukluk çağı tümörlerinde vaka bazlı uygulamalar rapor edilmiştir. 1998 yılından itibaren ülkemizde çok sayıda merkezde yoğun bir transplant aktivitesi gözlenmiş, 2003 yılından itibaren transplant uygulama aktivitesinde bir plato çizildiği görülmektedir. Literatüre dayalı endikasyonlar dikkate alındığında Türkiye'de yıllık gerçekleşmesi beklenen aktivitesinin mevcut rakamların 10 katından az olmaması gerektiği kabul edilmektedir (Şekil-3).

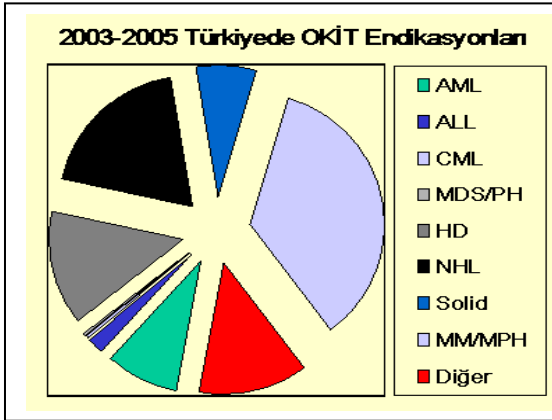


Ülkemizde yapılması otolog transplant sayısının gerekenden az olması, çok sayıda vakaya gereken tedavinin vermediği anlamına gelmektedir. Sadece lenfoma vakaları üzerinden yapılacak bir hesapta: Ülkemizde yaklaşık yılda 2000 lenfoma vakasına otolog transplant yapılması gerekmektedir. Diğer



endikasyonlarla bu rakam yıllık 4000 veya 5000 civarındadır. Aşağıdaki grafikde son 4 yılın otoplan vakaları endikasyona göre gruplandırılmıştır. Aşağıdaki grafik-1 ve Tablo-1'de 2003-2005 tarihleri arasında gerçekleştirilen transplant uygulamaları gösterilmektedir.

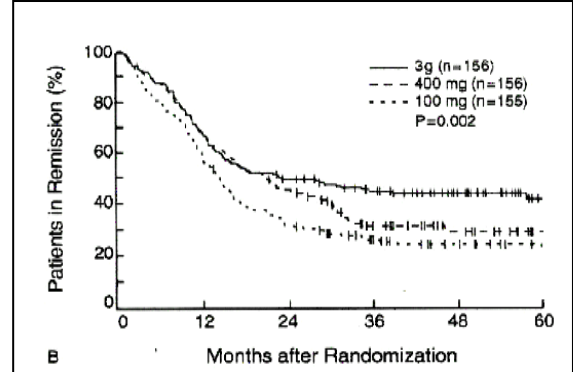
OTOLOG TRANSPLANTASYON TÜRKİYE DENEYİMİ 2003-2006					
ENDİKASYON	2003	2004	2005	2006	Σ
AML	33	26	30	37	126
ALL	3	5	5	8	26
CML	2	0	0	3	5
MDS/MPH	1	0	0	1	2
Hodgkin	37	45	58	61	201
NHL	66	53	72	79	270
KLL	1	1	0	2	4
MM/PHH	109	116	127	139	491
AA	0	0	2	0	2
Eritr. Hst.	0	0	0	0	0
Heredtr. Hst.	0	0	0	0	0
Otoimm. Hst.	1	0	0	0	1
Solid Tm	28	19	23	32	104
Diğer	8	0			8
TOPLAM	290	261	317	362	1230



Malig nitelerde Otoplan Transplantasyon Tedavileri : Türkiye Deneyimleri

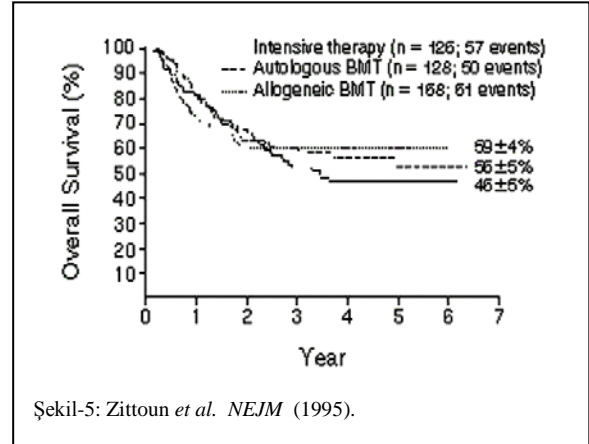
Akut Lösemiler

Mayer ve arkadaşları tarafından 1994 yılında NEJM'de rapor edilen çalışmalarında "Erişkin AML'de yoğun postremiyon kemoterapisi" sonrasında farklı doz sitozin arabinozid ile konsolide edilen vakalarda doz artırımıyla sağkalım avantajı gösterilmiştir¹ (Şekil-4).



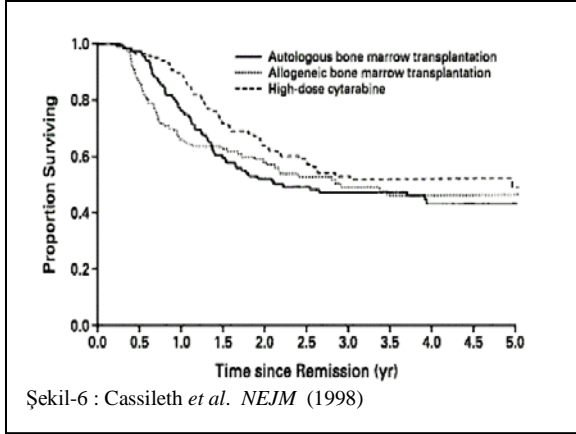
Şekil-4-Mayer RJ et al. NEJM (1994)

Bu aşamadan sonra 1990ların ortalarından itibaren hangi tip konsolidasyon tedavisinin en iyi olduğu konusunda araştırmalar başlamıştır. 1995 yılında Zittoun ve arkadaşları HLA uygun vericisi olmayan remisyondaki AML vakalarını iki kol ayırdılar. Bir kola yüksek doz Cy-TBI ile OKİT uygularken diğer kol yüksek doz Ara C-daunorubisin ile 2 kez konsolide edildi. Allogeneik vericisi olan vakalarda bir kenara bırakılırsa; otoplan destekli yüksek doz tedavi alan grupta sadece konsolidasyon alan grupta karşılaştırıldığında anlamlı bir sağkalım avantajı gösterdiği saptandı² (Şekil-5).

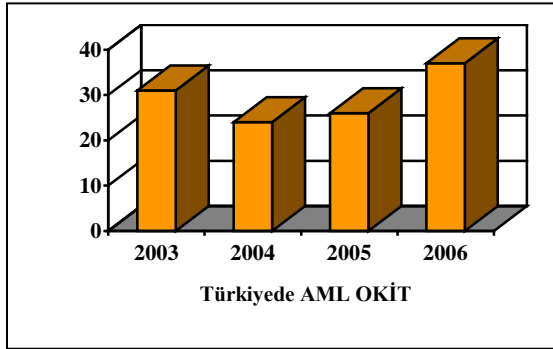


Şekil-5: Zittoun et al. NEJM (1995).

Burnet ve arkadaşları MRC-AML10 çalışmasında remisyonda vakaları tedavisiz takip ve otoplan kök hücre nakli ile karşılaştırdılar. Bu çalışma OKİT tedavisiyle belirgin bir sağkalım avantajı göstermiştir. Ancak sonraki gelen çalışmalarda bu kadar aşikar OKİT lehine sonuçlar rapor edilmemiştir. Cassileth ve arkadaşları başarılı remiyon tedavisinden sonra vericisi olmayan vakaları OKİT ve yüksek doz ARA-C konsolidasyonu karşılaştırdıkları çalışmalarında gruplar arasında fark bulunmamıştır.^{3,4,5} (Şekil-6)



Bugünlerde; iyi ve orta risk grubunda OKİT' tedavisinin faydalı olabileceği rapor edilmektedir. Ancak şurası unutulmamalıdır ki gelişen destek tedavi yöntemleri, hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanımı ve en önemlisi periferik kök hücrenin avantajları OKİT lehine değerlendirilebilir. Ülkemizde HLA uygun vericisi bulunmayan vakalarda OKİT uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak gözükmektedir. Sadece konsolidasyon tedavisi yeterli görülen olgularda ise en azından saklı (back-up) kök hücrenin sıvı azot tanklarda saklamak suretiyle kurtarma tedavilerinde kullanılması da imkan dahilindedir. Aşağıda grafik de gösterildiği gibi AML vakalarında yapılan transplantasyon uygulamaları oldukça yetersiz sayıdadır.

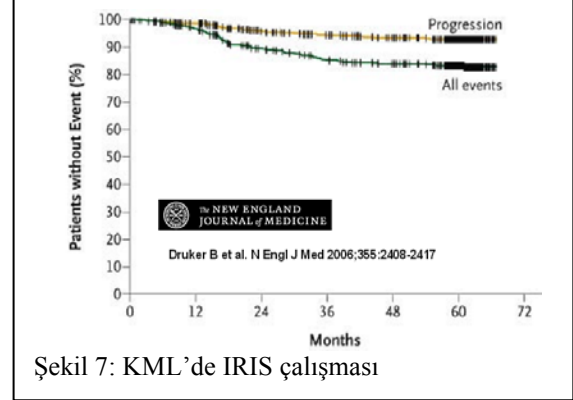


Akut lenfositik lösemi: Bu hastaların tedavisinde transplantasyon halen araştırılmaktadır. Sadece indüksiyon ve konsolidasyon tedavileriyle başarısız sonuçların alındığı yüksek risk gruplarda (özellikle : Ph kromozomu pozitif) HLA uygun verici yoksa OKİT mutlaka denenmelidir. Ancak bu yaklaşımın avantajı konusunda henüz yeterli bilgi yoktur, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kronik Lösemiler

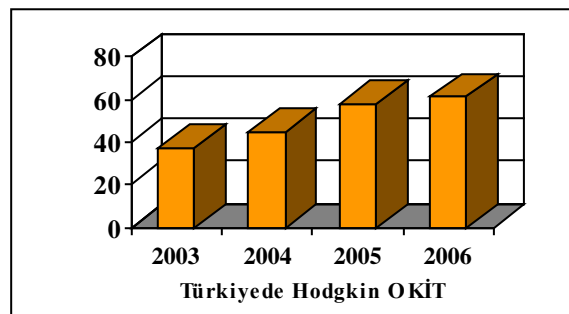
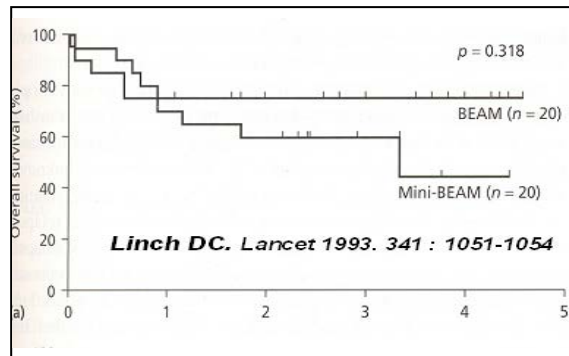
Kronik Myeloid Lösemideki yeni tedavilerden biri olan STI-571 (GLİVEC) kullanımı ile çok yüksek cevap oranı ortaya çıkmış ve transplant tedavisini sorgulanan hale gelmiştir (Şekil 7). Ancak hastada

anormal kromozoma ait hücreler saptanamazsa otolog transplantasyon için hücre toplanıp kullanılabilir. Bu konuda da çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır. Ülkemizde bu endikasyonda vaka bazlı çalışmalar yapılmaktadır.



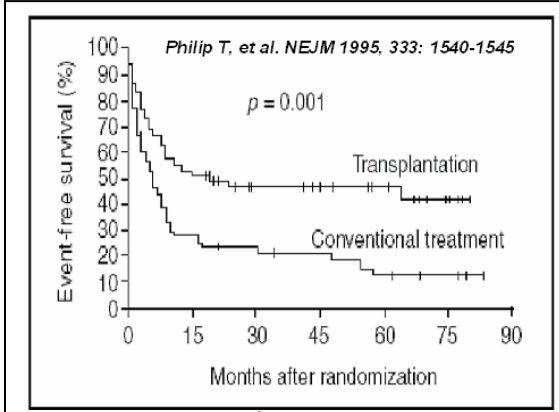
Hodgkin Hastalığı

Otolog transplantasyonun standart başlangıç kemoterapisi (frontline) ile başarısız olunan veya tedaviyi takiben erken dönemde relaps olan hodgkin hastalığının tedavisinde üstünlüğü gösterilmiştir Frontline tedavi başarısında (primer refrakter) en önemli başarı göstergesi kurtarma tedavisine cevap olduğu bilinmektedir. Relaps vakalarda Linch ve schmitz çalışmaları sonucunda tam doz kurtarma protokolleri OKİT ile karşılaştırıldığında; OKİT lehine anlamlı hastaliksız yaşam ve progresyonsuz yaşam elde edilmiş iken grafik eğrilerde toplam sağkalım avantajı istatistiksel düzeye ulaşmamıştır^{6,7,8,9} (Şekil-8) .



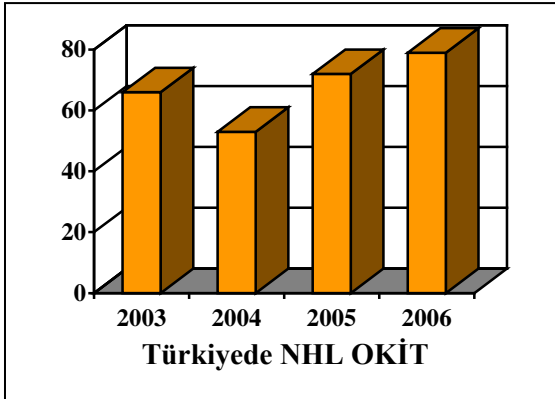
Non-Hodgkin's Lenfoma (NHL):

Başlangıç tedavisine dirençli yada nüks olmuş hastalarda en iyi yanıt alınan tedavinin yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu olduğu gösterilmiştir (Şekil-9). Bu tedavi yalnızca kemosensitif hastalığı olanlarda başarı sağladığı için hasta seçimi iyi yapılmak zorundadır¹⁰.



Şekil 9: NHL'de OKİT & standart tedavi

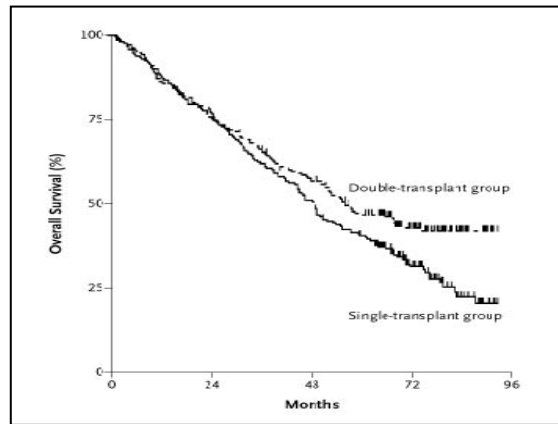
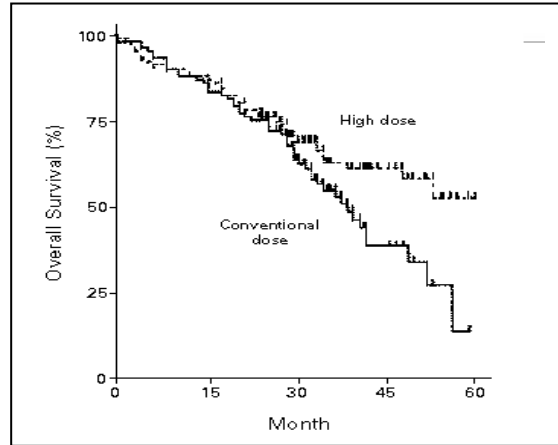
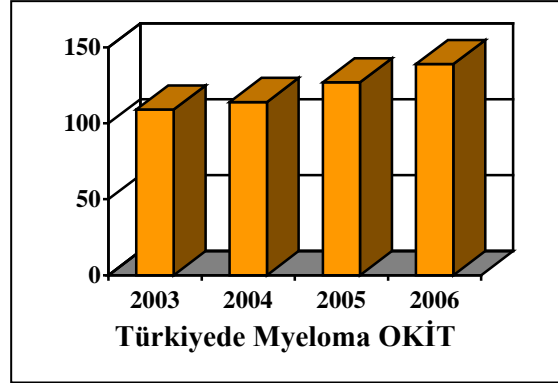
Yeni tanı yüksek riskli agresif lenfomalarda OKİT tedavisi ile yapılan çalışmalarda rapor edilen sonuçlar olumlu sonuçlar çıkarmamıştır. Aşağıdaki grafikte NHL Türkiye OKİT deneyimi gösterilmiştir. Türkiye de lenfoma prevalansı ve insidansı göz önüne alındığında her yıl OKİT yapılması gereken binlerce hastanın bu tedavi modalitesinden yararlanamadığı görülmektedir.



Multiple Myeloma

Multiple myeloma inkürabl bir hastalıktır. Bu hastalar yıllarca palyatif şekilde tedavi edilmiştir. 1990'li yıllarda rutin kemoterapi ve yüksek doz kemoterapi arasında randomize yapılan bir çalışmada Attal ve arkadaşları yüksek doz kemoterapi ve otolog transplantasyonun hastalıksız sağ kalım ve tüm sağ kalıma olan katkıları gösterilmiştir. Bu çalışma multiple myelomalı hastalarda kök hücre transplantasyonu ve yüksek doz kemoterapi kullanımı ile ilgili yol gösterici olmuştur. İleride dializ yapılacak yada dializ yapılan

ve hastalığından dolayı böbrek yetersizliği olan hastalar adaydır. IFM 94 çalışmasında ise tandem otolog transplantın single uygulamaya göre avantajlı olduğu gösterilmiştir. Otolog transplantasyonun mortalite ve morbiditesi düşük olmakla birlikte 65 yaş üzeri hastalarda otolog transplantasyon öncesi tıbbi bakım yapılarak desteklenmelidir. Ülkemizde grafikte de görüldüğü gibi en çok OKİT yapılan endikasyon olmasına rağmen diğer endikasyon gruplarında olduğu gibi oldukça yetersiz düzeydedir^{11,12}.



Meme Kanseri

Nadir de olsa klinik tedaviden yararlanmayan vakalarda kök hücre transplantasyonu ve yüksek doz kemoterapi kullanımı tartışmalıdır. Bu konu

randomize klinik çalışmaların yetersizliğinden bu tedavi şekli mahrum kalmalarına neden olan sigortacılık sektörüne karşı başlatılan birçok davanın başlamasına kaynak teşkil eder. Mevcut tedavi sonuçlarından faydalanarak günümüzde ilerlemiş meme kanserli hastalarda yüksek doz kemoterapi ile kök hücre transplantasyonunun faydasının olup olmadığı ile ilgili yürütülen bazı randomize klinik çalışmaların tamamlanmadığı görülmektedir. Verilerin yorumlanmasındaki problemler; analizlerin yetersizliği, sonuca ulaşmak için hasta sayısının yeterli olmadığı ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için elde edilen verilerin hatalı olmasını içerir.

Diğer Hastalıklar

Yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonunu ile ilgili çalışmalarda hematolojik hastalıklar yada malignensiler ile ilişkili olmayan hastalıklarda da etkili olduğu görülmüştür. Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonunu hastaların bağışıklık sistemini baskılamak için kullanılabilir. Bu çalışmalar özellikle Avrupa da yapılmış ve başlangıçtan sonra dirençli immün trombositopeni gibi immünolojik rahatsızlıklar ve multipl skleroz, progresif sistemik skleroz gibi immünolojik hastalıkları olan vakalarda düzelmeye görülmüştür. Amiloidoz ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

Türkiye Otolog Nakil Geleceği

Beklentiler ve sorunlar

Otolog kök hücre transplantasyonu hematolojik maligniteler, solid tümörler ve immunolojik-romatolojik hastalıklarda ümit olmaya devam etmektedir. Çoğu konvansiyonel metotlarla tedavi edilemeyen bu grup hastalarda otolog kök hücre nakli tüm gelişmiş ülkelerde yoğun olarak kullanılmaktadır. Aşağıdaki grafik de görüldüğü gibi Türkiye de otolog transplantasyon pratiği oldukça sınırlıdır. Bu konuda üniversiteler ve merkezi sağlık otoritesinin işbirliği gerektiği açıktır. Transplant Merkezlerinin kapasitelerini artırmalarının önündeki en önemli engel yardımcı personel eksikliğidir. Özellikle hemşire sıkıntısı had safhalara ulaşmış, bazı merkezler hemşire eksikliği nedeniyle faaliyetlerini durdurmak zorunda kalmıştır. Kayıt ve dökümantasyon da önemli bir sorun olarak ortaya çıkmakta, bu konuda eğitilmiş bir grubun olmaması, özel eğitim verilen ve yetiştirilen kimi personelin geçici statüde çalıştırılması ve kısa sürede ayrılması sorunlara yol açmaktadır. Kapasite kısıtlayan bir diğer sorunda fizik alanın yetersizliği ve/veya transplanta uygun steril iklimlendirme koşullarını taşınamamasıdır.

KAYNAKLAR:

1. Stein AS, Forman SJ: Autologous hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. In Thomas ED, Blume KG, forman SJ (eds): Hematopoietic Cell Transplant, 2nd ed. Boston, Blackwell Science, 1999, pp 963-977.
2. Zittoun R, Mandelli F, Willemze R et al: Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. N Engl J med 322:217,1995.
3. Burnett AK et alia. "Randomised Comparison of the Addition of Autologous Bone Marrow Transplantation to Intensive Chemotherapy for acute myeloid Leukaemia in First Remission: Results of the MRC AML 10 Trial." Lancet 351 (1998) pp. 700-708.
4. Kantarjian HM, Smith TL, McCredie KB, et al: Chronic myelogenous leukemia: A multivariate analysis of the associations of patient characteristics and therapy with survival. Blood 66:1326-1335,1985.
5. Cassileth et al. "Chemotherapy Compared with Autologous or Allogeneic Bone Marrow Transplantation in the Management of Acute Myeloid Leukemia in First Remission." NEJM 339 (1998) pp. 1649-1656.
6. Scmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al: Aggressive conventional chemotherapy compared with high dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin disease: A randomised trial. Lancet 359:2065-2071,2002.
7. Linch D, Winfield D, Goldstone A, et al: Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin disease: Results of a BLNI randomised trial. Lancet 341:1051-1054,1993
8. Yuen AR, et al. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. Blood 1997, 89: 814-822
9. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al: Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate - grade and high-grade non-Hodgkin lymphoma in first complete remission: A study of 464 patients. Groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte. J Clin Oncol 12:2543-2551,1994
10. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, et al: Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma in patients never achieving remission: A report from the Autologous blood and Marrow Transplant Registry. J Clin Oncol 19:406-413,2001.
11. Barlogie B, Hall R, Zander A, et al: High dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. Blood 67:1298-1301,1986.
12. Attal M, Harousseau J, Facon T, et al: Double autologous transplantation improves survival of multiple myeloma patients: Final analysis of a prospective randomized study of the "Intergrupe Francophone du Myelome." Blood 100:6a,2002.

