

# Akut Myeioblastîk Lösemi Tedavi Planlamasında Allojeneik ve Otolog Kemik İliği Transplantasyonu ile İntensif Postremisyon Kemoterapilerinin Yeri

Doç.Dr.Haluk KOÇ\*

Son yıllarda akut lösemilerin tedavisinde kullanılan değişik ve yoğun kemoterapi protokolleri yanı sıra, allojeneik ve otolog kemik iliği transplantasyonu (KİT) uygulamaları oldukça olumlu tedavi sonuçları getirmektedir (1-10).

Bu tedavi protokollerinden beklenen amaç, daha uzun süreli hastalısız yaşam süreleri elde etmek, hatta mevcut hastalık karşısında kür sağlamaya yönelik stratejileri geliştirmektir. Standart kemoterapi ile remisyon sağlandıktan sonra, remisyon sonrası dönemde uygulanacak tedavi şeması hasta ve hastalıkla ilişkili çok değişik parametreler ölçüt alınarak tartışılmalıdır. Bu parametreler arasında; lösemnin hücre tipini, hastanın yaşını, hastalığın ilk ortaya çıkışındaki risk faktörlerini ve remisyonla ulaşırken uygulanan indüksiyon tedavisine alınan yanıtı en başta sayabiliriz.

Yeni tanı konulan bir akut myeloblastik lösemi (AML) olgusunda standart hücum tedavisi ile tam remisyon (TR) elde etme şansı yaklaşık %75 civarındadır (4). Bu hücum tedavisinde genellikle iki temel ilaç kullanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi sitozin arabinozid, diğeri de, bu ilaca kombine edilen antrasiklin grubu bir antibiyotiktir (Daunomisin, doksorubisin, mitoksantron, epirubisin veya idarubisin). Bu ikiliye 6-thioguanin veya etoposid eklenen hücum tedavi şemaları da vardır.

TR elde edildikten sonra amaç, kemik iliğinde morfolojik olarak belirlenmesi olanaksız olan rezidüel lösemik klon ürünlerini tam olarak ortadan kaldırmaktır. Bu şekilde, sağlanan TR halinin, devamlı olması hedeflenmelidir. Aksi takdirde rezidüel lösemik popülasyonun çoğalma hızı ve kontrolsüz mitoz dürtüsü, kısa bir süre sonra primer hastalığın aynı tablo içerisinde ortaya çıkmasını sağlayacaktır (11). Bu kaçınılmaz durumu önlemek amacıyla günümüzde, TR elde edilen AML olgularında remisyon sonrası dönemde değişik tedavi alternatifleri üzerinde, halen çeşitli merkezlerin katıldığı randomize çalışmalar sürdürülmektedir (8,11-13).

Remisyon sonrası dönemde, daha önceki yıllarda kullanılan pekiştirme ve idame tedavileri ile ortalama

elde edilebilen remisyonla kalma süresi 12-14 ay kadardır. Hastalık nüksünden sonra ise tekrar remisyon dönemine ulaşma şansı çok daha düşük oranlarda gerçekleşmekte, remisyon sağlansa da bu halin süresi yine çok kısa olmaktadır (4). Son 10 yılda AML tedavisinde, bu gerçekler oldukça öğretici olmuş ve remisyon sonrası dönemde uygulanacak tedavi şekilleri üzerinde yoğun çalışmalar planlanmıştır. Bunlar arasında intensif postremisyon kemoterapi şemaları (2,5,11) myeloablatif dozda kemoterapi ve radyoterapi uygulaması sonrası kullanılan allojeneik ve otolog kemik iliği transplantasyonları (6,8-10), ya da konağın rezidüel malign hücrelerle immün savaşımını destekleyecek değişik sitokinlerin kullanıldığı tedavi yöntemlerini sayabiliriz (14,15). intensif postremisyon kemoterapi protokollerinde genellikle remisyonun erken dönemlerinde yüksek doz sitozin arabinozid (2-4 gr/m<sup>2</sup>/12 saatte bir x 4 gün) içeren şemalar uygulanmaktadır (16).

Bu yaklaşımla çeşitli gruplarca, çocuklarda %45 civarında 3-5 yıllık (1), erişkinlerde ise (16-60 yaş) %25-35 oranında 3 yıllık hastalısız yaşam süreleri elde edilmiştir (2).

Sonuçlar, bu tedavi ile, idame şemaları kullanılmaksızın, AML'li hastalarda daha uzun süreli remisyonların elde edilebileceğini göstermektedir. Yalnız intensif kemoterapi protokollerinin toksisitesini ve ileri yaş grubu hastalarda tolere edilmesinin sınırlı olduğunu vurgulamak gerekir.

Kemik iliği transplantasyonu da, hücre orijini olarak ister allojeneik, ister otolog kaynakla gerçekleştirilsin bir çeşit intensif postremisyon tedavi şeklidir.

Allojeneik KİT, genellikle 40 yaş altında uygun vericisi bulunan hasta grubunda uygulanabilmektedir. Allojeneik KİT'nun başarısı hastanın yaşına, hastalığın transplantasyon yapıldığı andaki durumuna, alıcı-vericinin cinsine (eğer kadınsa gebelik sayısına) gibi birçok etkene bağlıdır. Uluslararası ve Avrupa Kemik iliği Transplantasyon Birlikleri (IBMTR ve EBMT) kayıtları-

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Hematoloji BD, ANKARA

na ve Seattle gibi büyük transplan merkezlerinin verilerine göre, birinci TR'da, 20 yaş altındaki hasta grubunda 5 yıllık hastaliksız yaşam sağlama oranı %60, 20 yaş üstünde ise yaklaşık %40 civarındadır. Bu oran 40 yaş üzerindeki hasta grubunda %20-25'e düşmektedir (17). Allojeneik KİT'nun erken ve geç dönemlerinde görülen, akut ve kronik graft versus host hastalığı, interstisyel pnömonitis, veno-oklüziv hastalık, uzun süreli immünsüpresyonun konağa getirdiği yük yaşla orantılı olarak artmaktadır. Graft versus host hastalığını önlemek amacıyla kullanılan ve verici iliğindeki T-lenfositlerin arındırılması ile uygulanan yöntemler, bu amaca ulaşmayı sağlamakla birlikte, primer hastalığın nüksünü arttırmaktadır (6,17,18).

T-hücre arındırılması yapılmamış allojeneik KİT'u ile elde edilen verici kaynaklı sağlıklı hematoimmüno-poetik çevre hastada lösemik relapsa karşı da efektif olabilecek bir savunma sisteminin kurulmasını kolaylaştırmaktadır. Bu etki ise literatürde "Graft versus leukemia" ismiyle geçmektedir.

Çalışma ve hasta standardizasyonu farklılıklarından doğan yorumlama güçlükleri çıkmasına karşın birçok çok merkezli randomize çalışmada birinci TR'da uygulanan allojeneik KİT'nunun intensif postremisyon kemoterapi uygulamasına göre daha iyi sonuçlar verdiği görülmektedir (7,11 -13).

Otolog KİT'u, allojeneik uygulamada karşılaşılan yaş sınırını ve immünolojik komplikasyonları ortadan kaldıran, hastanın kendi hematopoetik hücre kaynakları kullanılarak uygulanan myeloablantif bir tedavi şeklidir. Buradaki handikaplardan bir tanesi, graft olarak kullanılan otolog hücre kaynağında bulunabilecek lösemik hücrelerin hastaya reinokülasyonudur. Bunu giderebilmek amacıyla da değişik arıtma (purging) sistemleri geliştirilmiştir. Otolog KİT'nunun allojeneik KİT'e göre olumsuz yanlarından bir tanesi de yukarıda vurguladığımız "graft versus leukemia" etkisinin bulunmayışıdır (8-11,13). Otolog KİT'nunun AML'deki sonuçları hakkında en geniş sonuçlar EBMTR'ın kayıtlarında mevcut olup, birinci tam remisyonunda 6 yıllık hastaliksız yaşam süresi

%35 dolaylarında bildirilmektedir. Son yayınlarda yine bu grubun mafosfamid ile uygulanan arıtma işlemi sonrası yapılan otolog KİT'lerde daha iyi istatistikî sonuçlar verdiği dikkati çekmektedir (10). İkinci ve daha sonraki remisyonlarda yapılan allojeneik veya otolog KİT'nda sonuçlar birinci remisyonunda yapılanlara göre daha kötü olarak gerçekleşmektedir.

Bütün bu verilerle AML'de güncel tedavi stratejisini kemoterapi+KİT'dan oluşan bir bütün şeklinde planlayabiliriz. KİT'in cinsi ve zamanının tesbiti en önemli noktalardan birisidir. Özet olarak;

1. Eğer hastanın yaşı 40 yaş altında ise, ve HLA uygunluğu taşıyan bir kardeşi varsa en uygun yol, birinci TR'da gerçekleştirilecek allojeneik KİT'udur.

2. İlk indüksiyon kemoterapisi sonrası relaps gösteren genç hastalarda, bu relaps fazında, uygun vericisi varsa uygulanacak allojeneik KİT'u sonuçları ikinci TR'da yapılanla aynı sonucu vermektedir. Buradan hareketle tekrar yaş grubuna göre bir tedavi sınırlaması getirilebilir. 30 yaş altındaki tüm hastalarda birinci TR'da uygun verici mevcutsa allojeneik KİT, 30 yaş üzerinde ise birinci TR sonrası intensif postremisyon kemoterapisi uygulaması; takipte, gelişecek relaps fazında allojeneik KİT yapılması önerilebilir.

3. Otolog KİT'u HLA-uygun vericisi olmayan genç hasta grubunda ve 50 yaşa kadar olan hastalarda postremisyon intensifikasyon tedavisi olarak uygulanabilir (tercihan purping'li).

4. Bu şans kullanılmayan hastalarda, veya sadece kemoterapi ile tedavisi sürdürülenlerde, ya da çeşitli şekillerde uygulanan KİT'u tiplerinden sonra oluşabilecek lösemik relapsları önlemek için, konağın bağışıklık sistemini aktive ederek güçlendirecek ve malign klonların konağın kendisi tarafından sitotoksik aktivite ile uzaklaştırılmasını sağlamak amacıyla, son yıllarda IL-2 veya IL-2 ile inkübe edilmiş aktifleştirilmiş lenfositlerin (IL-2, veya IL-2 + otolog LAK hücreleri) tedavide kullanıldığı ve sonuçları için umutvar yayınların yapıldığı çalışmalar da mevcuttur (14,15).

## KAYNAKLAR

1. Amadori S, Ceci A, Comelli A, et al. Treatment of acute myelogenous leukemia in children. Results of the Italian Cooperative Study AIEOP/LAM 8204. J Clin Oncol 1987; 5:1356-63.
2. Buchner T, Urbanitz D, Hiddeman W, et al. Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative group. J Clin Oncol 1985; 3: 1583-89.
3. Rees JKH, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FGJ. Principal results of the Medical Research Council's 8th acute myeloid leukemia trial. Lancet, ii, 1986; 1236-41.
4. Mandelli F, Petti MC, Spiriti MA. Acute non lymphoid leukemia treatment: an update. Haematologica 1988; 73:1-6.
5. Ranson MR, Scarffe JH, Morgenstern GR, et al. Postconsolidation therapy for adult patients with acute myeloid leukemia. Br J Haematol 1991; 79:162-9.
6. Weisdorf DJ, McGlave PB, Ramsay NKC, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia; Cooperative outcomes for adults and children. Br J Haematol 1988; 69:351.
7. Appelbaum FR, Dahlberg S, Thomas ED, et al. Bone marrow transplantation or chemotherapy after remission induction for adults with acute nonlymphoblastic leukemia. Ann Intern Med 1984; 101:581.

8. Ferrant A, Doyen C, Delannay A, et al. Allogeneic or autologous bone marrow transplantation for acute non-lymphocytic leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7:303-9.
9. Gratwohl A. Bone marrow transplantation activity in Europe 1990. Report from the European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1991; 8:197-201.
10. Gluckman E, Labopin M, Gorin NC. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation in acute leukemia in Europe. A comparative retrospective analysis of the EBMT leukemia working party. 18<sup>th</sup> Annual Meeting of the EBMT, abstracts book Stockholm 1992; 108.
11. Bernasconi C, Lazzarino M, Canevari A, et al. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation versus intensive postremission chemotherapy in acute leukemias. *Bone Marrow Transplant* 4(suppl 4):1989; 65-8.
12. Champlin RE, Ho WG, Gale RP, et al. Treatment of acute myelogenous leukemia. A prospectively controlled trial of bone marrow transplantation versus consolidation chemotherapy. *Ann Int Med* 1985; 102:285-92.
13. Reiffers J, Gaspard MH, Maraninchi D, et al. Comparison of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. A prospective controlled trial. *Br J Haematol* 1989; 72:57-63.
14. Kuentz M, Heffre F, Bernaudin H, et al. IL-2 treatment of patients whose acute leukemia has recurred after allogeneic bone marrow transplantation (BMT). 18th Annual Meeting of the EBMT, abstracts book Stockholm 1992; 118.
15. Foa R, Meloni G, Tosti S, et al. Treatment of acute myeloid leukemia patients with recombinant interleukin-2: A pilot study. *Br J Haematol* 1991; 77:491-6.
16. Urabe A, Mizoguchi H, Hoshino T, et al. High-dose cytosine arabinoside as consolidation chemotherapy for acute non-lymphocytic leukemia in remission. *Int J Haematol* 1991; 54(1):75-8.
17. Forman JS, Blume KG. Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia. *Clin N Am Haematol-Oncol* 1990; 4(3):517-33.
18. Prentice HG, Blacklock HA, Janossy G, et al. Depletion of T-lymphocytes in donor marrow prevents significant graft versus host disease in matched allogeneic leukemia marrow transplant recipients. *Lancet* 1984; 1:472-6.