

Akut Myelositik Lösemide Otolog Kemik İliği Transplantasyonu

Akın UYSAL*

Son yıllarda akut myelositik lösemili hastalarda kemoterapi ile sağlanan tam remisyon %60-80 oranına ulaşmıştır. Akut myelositik lösemili (AML) hastalarda sağlanan yüksek orandaki remisyon yeni ilaçların bulunmasından çok, eldeki ilaçların daha yüksek dozda kullanılması ve destekleyici tedavilerdeki başarılarla bağlanabilir (1,2,3). Hastalarda, erken ve geç intensifikasyon gibi daha agresif tedaviler remisyonu uzatmakla birlikte, erişkin hastalardaki nüks ve tedaviye bağlı ölümler önemli bir sorun olmaya devam etmektedirler (1,2).

Çocukluk çağındaki AML'lerde, yoğun kemoterapinin sonuçları erişkinlere göre daha farklıdır. Çocuklarda yapılan yüksek dozlardaki kemoterapinin, hastaların çoğunda lösemisiz yaşam süresini uzattıkları gösterilmiştir (1.5,18).

Thomas ve arkadaşları, total beden ışınlanması (TBI) izleyen allojenik kemik iliği transplantasyonunun (AKIT), geç dönemlerdeki AML'lerde fazla etkili olmadığını ve bu hastaların ancak %10'nun 5 yıl yaşayabildiğini göstermişlerdir (6). Remisyon dönemindeki AML'lerde yoğun, bir kemoradyoterapi lösemisinin %60-90 oranında tamamen iyi olmasını sağlayabilecektir (6,7,8). Bununla birlikte, allojenik kemik iliği transplantasyonunun oluşturduğu immünobiyo-lojik komplikasyonlar sonucunda bu hastalarda beş yıllık yaşam süresi %45 dolaylarında kalmaktadır (1).

Bu nedenle Foon ve Gale, allojenik kemik iliği transplantasyonunun yirmi yaşın altındaki AML'li hastalarda, klasik kemoterapiye üstün olabileceğini öne sürmektedirler (9). Ayrıca, allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKIT) için gerekli olan HLA yönünden tam uyum gösteren kardeşlerin oranı çoğunlukla %25'lerde bulunduğu için, allojenik kemik iliğini pratikte uygulamak güçleşmektedir (1).

Günümüzde birçok merkezde ortalama 55 yaşına kadar olan hastalarda, otolog kemik iliği transplantasyonu (OKIT) başarıyla uygulanmaktadır. Bu hasta-

larda Graft-Versus-Host Hastalığının (GVHD) olmaması önemli bir avantajdır. Bununla birlikte bu tür transplantasyonların olumlu ve olumsuz yönlerini iyi bilmek gerekmektedir (1,10).

Bu hastalarda otolog kemik iliği transplantasyonu ile ilgili en önemli sorun, remisyon sonrasında hastadan alınan kemik iliğinin içinde, lösemik hücrelerin yok edilmesi için değişik arıtma (purgıng) işlemleri gündeme gelmiştir.

Bu hastalarda otolog kemik iliği transplantasyonu bakımından ikinci teorik sakınca, Graft-Versus-Lösemi (GVL) etkisinin ortadan kalkmasıdır. Barnes ve Loutit'le 1957 yılından başlayarak bu konuda çok sayıda çalışmalar yapılmıştır (11). Graft-Versus-Host-Hastalığının (GVHD), lösemi nüksünü önlediğini genelde kabul edilmekle birlikte, son yıllarda bunun karşıtı görüşlerde öne sürülmektedir (10,12).

Yapılan çalışmalar AML'li hastalarda lösemik blastların heterojen olduğunu göstermektedir (1,10). Lösemik hücrelerin çoğu myeloid koloni oluşturan hücrelerin (GM-CFM) biraz daha olgunlarıdır. Blastik hücre popülasyonu içinde kolojenik yeteneğe sahip bazı hücreler bulunmaktadır.

Uygun kemoterapinin seçimi farmakolojik özelliklerle yakından ilgilidir. Hastalarda meylotoksisitenin ortadan kaldırılması, kanser tedavisi yönünden geniş ufaklar açabilmektedir. İlaçların kullanımları sadece kemik iliği toksisitesiyle sınırlı değildir. İlaçların non-myeloid toksisiteleri de kullanımlarını sınırlamaktadır. Örneğin, melfalan'ın barsak, adriyamisinin kalp, siklofosfamidin mesane ve akciğer toksisitelerinin kemoterapi kullanımını sınırladığı gibi. Bazı invitro çalışmalarda bazı solit tümörlerde dirençli tümör hücrelerini yoketmek için normal dozun 10.000 katı dozlarda ilaç kullanmak gerektiği gösterilmiştir.

Total Beden Işınlanması (TBI), kemik iliği transplantasyonunda antilösemik ve immünoşüpresif etkisi

nedeniyle kullanılmaktadır. Hastalarda total beden ışınlamasının, fraksiyone ya da tek doz şeklinde kullanılmasının nasıl bir etki yaratacağı tartışılmaktadır. Fraksiyone dozları hastalar daha iyi tolere edebilmektedirler. Bununla birlikte, sağlanacak etki bakımından her iki veriliş şeklinin birbirlerinden önemli bir farkları olmadığı gösterilmiştir. Doğal olarak tek doz uygulamasında hastalara verilecek radyasyon dozu değerine göre daha düşük olacaktır.

Hastalara uygulanacak yoğun kemoterapi protokolleri merkezlere göre değişmektedir. TACC (Tiyoguanin 400 mg/m²/gün, -6'dan -2'ye, ARA-C 400 mg/m²/gün, -6'dan -2'ye, CCNU 400 mg/m²/gün, -5, Siklofosfamid 60 mg/kg/gün, -3 ve -2) ve BAVC protokolleri bu konuda yaygın olarak kullanılan protokollerdir (1).

Seattle, Glaskovv, Rotterdam, Houston ve Paris başta olmak üzere bazı merkezlerde total beden ışınlaması (TBI) tercih edilmektedir. Baltimore grubu ise kombine busulfan+ siklofosfamid protokolünü kullanmaktadırlar (1). Ayrıca yüksek doz melfalan ve çift yüksek doz kemoterapi (BACCT) protokolleri de kullanılmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda, terminal dönemdeki AML'li hastalara uygulanan otolog kemik iliği transplantasyonlarıyla remisyon sağlanabileceği gösterilmiştir. Ancak, bu hastalarda sağlanan remisyonlar kısa olmaktadır. Bu hastalarda, yoğunluk separasyon teknikleriyle, kemik iliğini blastik hücrelerden arıtmak mümkün olamamıştır.

AML'li hastaların yaklaşık %20-25'i ortalama üç yıl remisyonunda kalabilmektedir. İlk remisyonundan sonra nüks eden hastalarda ikinci remisyon sağlansa bile bunun süresi ilkinde göre kısa olmaktadır. İkinci remisyonundan sonra yapılan kemik iliği transplantasyonlarında nüks oranı %50 dolaylarındadır (1). Bu hastalarda TBI ve sitostatiklerin etkisi lösemik hücrelerin direnç kazanması nedeniyle çok daha sınırlı kalmaktadır.

İlk remisyonundaki AML'li hastalarda allograftın etkinliği diğerlerine göre çok daha fazla olmaktadır. Bu hastalarda syngeneik transplantasyonlardan sonra en az %50 oranında nüks görüldüğü bildirilmektedir (1,14).

Otolog kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda ilk 6-9'uncu ayda nüks oranı %15-20'dir. Altı ile 12. aylarda otolog kemik iliği transplantasyonu yapılan AML'li hastalarda ise nüks oranı %15 olarak bildirilmektedir. Buna dayanılarak otolog kemik iliği transplantasyonu yapılan AML'lerde ilk 12 aydaki nüks oranı %20-25'dir. İlk 6 aydan sonra yapılan transplantasyonlarda başarı oranının yüksek olmasının bir nedeni de, hastalara uygulanan konsolidasyon

tedavileri olabilir. Çünkü konsolidasyon tedavisi lösemik hücrelerin azalmasına yol açmaktadır.

AML'li hastalarda otolog kemik iliği transplantasyonuna ait son derece ilginç bir yaklaşım da çift otograft uygulamasıdır. Çift otograft uygulamasında hastalara önce otolog kemik iliği transplantasyonu yapılmaktadır. Hastaya verilen kemik iliginin fonksiyon kazanmasından sonra bu kemik iliği alınarak saklanmakta ve ikinci kemoterapiden sonra yeniden hastaya geri verilmektedir. Böylece kemik iliğindeki blastik hücrelerin hastaya verilmesinin önüne geçilmek istenmektedir.

Akut myelositik lösemili hastalarda ilk rimesyonundan sonra uygulanan otolog kemik iliği transplantasyon işlemlerinde Avrupa'daki merkezlerin ölüm oranı %10 dolaylarındadır (1). Nüksten sonra yapılan transplantasyonlarda bu oran daha yüksektir.

Otolog kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda ortaya çıkan pansitopeni dönemi aliojenik transplantasyondakine göre daha uzun olmaktadır. Örneğin, Londra Üniversitesindeki çalışmalarda granülositlerin 0.5x10⁷/l'nin üzerine çıkması için geçen süre ortalama 21, trombositlerin 50x10⁷'nin üzerine çıkması için geçen süre ise ortalama 27 gündür. Siklofosfamid ve TBI kullanılan allograftlardaysa bu süre granülositler için 16, trombositler içinse 19 gün olarak bildirilmektedir. Çift otolog greft uygulamasındaysa bu süre granülositler için 16, trombositler içinse 19 gün olarak bildirilmektedir. Çift otolog greft uygulamasındaysa bu süre trombositler için 42 gündür. Yine kemik iliğinin blastik hücrelerden arıtılması işlemi yapılanlarda kemik iliğinin aplastik periyottan çıkması uzun sürmektedir (1).

Avrupa Transplantasyon Grubunda, septisemi oranı %42, viral ve mantar enfeksiyonları oranı %15 olarak bildirilmektedir. Otolog kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda, transplantasyonu izleyen süreçte ağır kombine immün yetmezlik oluşmaktadır. Bu hastalarda hücrel ve humoral immünite en az bir yıllık süre için bozulduğundan yüksek oranda enfeksiyon tehlikesi bulunmaktadır (16).

Özetle, akut myelositik lösemili (AML) hastalarda otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) uygulaması oldukça sağlıklı ve emin bir yaklaşım olup 55 yaş yada ileri yaşlarda uygulanabilmektedir. Otolog kemik iliği transplantasyonunun ilk remisyonundaki AML'lere uygulanmasına ait sonuçlar yüzgüldürücüdür.

Bununla birlikte benzer hasta gruplarında, daha ileri karşılaştırmalı çalışmaların yapılması bu konuyu daha iyi aydınlayabilecektir. Kemik iliğinin blastik hücrelerden arıtılması işleminin önemi (purping), henüz tartışılmaya açık bir konu olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Linch DC, Burnett AK: Clinical studies of ABMT in acute myeloid leukemia. Clinics in Haematology 15: 167-186, 1986.
2. Preisler ID, Rustum Y ve ark: Treatment of acute non-lymphocytic leukaemia. Blood 53:455-464, 1979.
3. Gale RP, Foon KA ve ark: Intensive chemotherapy for acute myelogenous leukaemia. Annals of Internal Medicine 94: 753-757, 1981.
4. Rees Jkh, Hlayhoe FGC: DAT in acute myeloid leukaemia. Lancet i: 1360-1361, 1978.
5. Weinstein II], Mayer RJ ve ark: Chemotherapy for acute myelogenous leukaemia in children and adults. Blood 62:315-319, 1983.
6. Thomas ED, Buckner CD ve ark: One hundred patients with acute leukaemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. Blood 49: 511-533, 1977.
7. Powles RI, Morgenstern G ve ark: The place of bone marrow transplantation in acute myelogenous leukaemia. Lancet i: 1047-1050, 1980.
8. Blume KG, Beutler E ve ark: Bone Marrow aplation and allogeneic marrow transplantation in acute leukaemia. New England Journal of Medicine 302:1041-1046, 1980.
9. FOON KA, Gale RP: Acute myelogenous leukaemia: Current status of therapy in adults. Resent Results in Cancer Research 93:216-239, 1984.
10. Linch DC, Allen C ve ark: Monoclonal antibodies differentiating between monocytic and non-monocytic variants of AML, Blood 63:556-573, 1984.
11. Barnes DWII, Loutit JF: Treatment of murine leukaemia with x-rays and homologous bone marrow. British Journal of Haematology 3:241-252, 1957.
12. Weiss L, Morecki S ve ark: Supresão and elimination of BCLj leukaemia by allogeneic bone marrow transplantation. Journal of Immunology 130:2442-2455, 1983.
13. Griffin JD, Larcom P ve ark: Use of surface markers to identify a subset of acute myelomonocytic leukaemia cells with progenitor cell properties. Blood 62:1300-1313, 1983.
14. Gale RP, Champlin RE: How does bone marrow transplantation cure leukaemia? Lancet ii: 28-30, 1984.
15. Burnett AK, Tansey P ve ark: Haematological reconstitution following high dose and supralethal chemoradiotherapy using stored, noncryopreserved autologous bone marrow. British Journal of Haematology 54: 309-316, 1983.
16. Witterspoon RP, Lum LG ve ark: Immunological reconstitution after human marrow grafting. Seminars in Hematology. 21:2-10, 1984.
17. Cahn JY, Hervé P ve ark: Autologous bone marrow transplantation (ABMT) for acute leukemia in complete remission: a pilot study of 33 cases. British Journal of Haematology 63:457-470, 1986.
18. Pui CH, Kalwinsky DK ve ark: Acute nonlymphoblastic leukemia in infants: Clinical presentation and outcome. Journal of Clinical Oncology 6: 1008-1013, 1988.
19. Riddel S, Ferederick R ve ark: High-dose cytarabine and total body irradiation with or without cyclophosphamide as a preparative regimen for marrow transplantation for acute leukemia. Journal of Clinical Oncology 6: 576-582, 1988.