

PERİFERİK STEM HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Orhan Seyfi Şardaş*

Önder Arslan**

Günhan Gürman**

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) konvansiyonel tedavilerin etkili olmadığı malign ve nonmalign hastalıklarda uzun süreli yaşamı sağlayan bir tedavi yaklaşımıdır. Ancak prosedüre bağlı mortalite oranlarındaki yükseklik nedeniyle yeni tedavi yaklaşımları aranmaktadır. Bu yöntemlerden bir tanesi de periferik stem hücre transplantasyonu (PSHT)'dur.

Periferde dolaşan progenitör hücreler ilk kez Mc Credie ve ark tarafından 1971 yılında gösterilmiştir. Periferik kanda yönlenmiş hematopoietik progenitor hücrelerin gösterilmesinden sonra pluripotent stem hücrelerinin de olabileceği düşünülmüştür. Koloni Forming Unit Granulosit-Makrofaj (CFU-GM) ve doğal olarak pluripotent stem hücreler kemik iliğinde olduklarının % 1 - 10 oranlarında periferik kanda bulunurlar. Normal periferik kanda 50 - 100 CFU-GM/ml ve 150/ml Burst Forming Unit Eritrosit (BFU-E) bulunur. Yaklaşık aynı sayıda hücrelere solid tümörlü (meme ca., over ca., küçük hücreli akciğer ca. vs) hastalarda da rastlanmaktadır.

Hematopoietik stem hücreleri insan da dahil olmak üzere çeşitli memeli cinslerinin periferik kanlarında bulunurlar. Ancak çabuk çoğalabilme ve diferansiye olabilme potansiyeline sahip bu hücrelerin kemik iliği ve periferik kanda ölçümlerini yapmak bugün için mümkün değildir. Ontogeni açısından CFU-Mix (CFU-GEMM) CFU-GM'dan daha çok pluripotent hücrelere yakın olmasına rağmen sağlıklı ölçüm yapılamaması nedeniyle bugün için bu amaçla kullanılmamaktadır. Bunların yerine indirekt olarak CFU-GM ve BFU-E gibi daha diferansiye ve ölçüm yapılabilinen hematopoietik stem hücrelerinden faydalanılmaktadır. Periferik hematopoietik stem hücreleri sağlıklı insanlarda ve remisyonadaki hastalarda düşük seviyelerdedir. Tek löka-

* A.Ü. Tıp Fakültesi, Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı Başkanı

** A.Ü. Tıp Fakültesi, Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

ferez seansı ile bu kişilerde $2-2,5 \times 10^5$ ya da yaklaşık $0.3 \times 10^4/\text{kg}$ hücre elde edilebilmektedir. KİT'nda transplante edilen hücre sayısına ulaşılabilmesi için 20-30 lökaferez yapılması gerekmektedir.

Periferik kanda CFU-GM / CFU-GEMM konsantrasyonunun kemik iliğindeki kadarından daha fazla olduğunu gösteren yayınlar vardır. Bunun sonucu olarak hematopoietik rekonstitüsyonun otolog ve allogeneik KİT'ndan daha erken olması açıklanmaktadır. Ayrıca periferik stem hücre transplantasyonu sırasında KİT'nda olduğu gibi kemik iliğinin stromal yapısının bozulmaması nedeniyle bu mikroçevrenin katkısı ile CFU-GM'ler daha kolay çoğalabilmektedirler. Bu mikroçevrenin fiziksel integrasyonunun bozulması nedeniyle KİT'nda engrafman gecikebilmektedir.

PSHT uygulanan hastaların çoğunda sağlanan hematopoietik rekonstitüsyon uzun süreli stabilite göstermektedir. Kararsız hematopoietik rekonstitüsyonun altında yatan en önemli neden transplante edilen pluripotent stem hücre sayısının az olmasıdır.

1974'de Richman ve ark. (13) kemoterapi alan hastaların periferik kanlarında CFU-GM konsantrasyonunda artma tesbit etmişlerdir. Bu çalışmada 9/14 hastada kemoterapiden 15-21 gün sonra (kemik iliği toparlanma zamanı) ortalama 4 kat olan artış tesbit edilmiştir. Sito-reduktif tedavi sonrası çeşitli çalışmalarda bu oran 3-20 kat arasında değişmektedir. Ancak bu artışın süresi ve amplitüdü değişkendir. Kemoterapiden hemen sonra erken dönemlerde ise bu hematopoietik stem hücrelerine periferik kanda rastlanmaz.

PSHT hematopoezin stabil olduğu dönemde yeterli sayıda hücre ile yapılırsa hematopoietik rekonstitüsyon KİT yapılan hastalarla aynı günlerde oluşmaktadır. Eğer aynı işlem kemoterapi sonrası toparlanma döneminde tekrarlanırsa engrafman KİT'ndan daha önce tanımlanmaktadır. Durağın faz ile toparlanma dönemi arasındaki bu farklılık periferdeki hematopoietik stem hücre/matür hücre oranları arasındaki farklılıktan ileri gelmektedir. Toparlanma döneminde kemik iliği periferdeki matür hücreleri tamamlayabilmek amacıyla faaliyetini arttırmakta ve bunun sonucu olarak periferik kanda progenitor hücreler çoğunluğu oluşturmakta ve bunların oranları artmaktadır.

Kemoterapi + radyoterapi + KİT sonrası hematopoietik rekonstitüsyonun 2 dönemi olup, bimodal bir eğri gösterir. İlk rekonstitüsyon daha matür progenitor hücreler tarafından oluşturulur (CFU -

GM, CFU-GEMM, CFU-E, CFU-Meg.). Erken rekonstitüsyonu sağlayan bu hücreler periferik kanda kemik iliğine nazaran daha düşük konsantrasyonlarda bulunurlar. İlk rekonstitüsyondan 3-8 hafta sonra hücre sayıları düşmeye başlar. İkinci ve uzun süreli dönemde ise hematopoietik rekonstitüsyonun primitif stem hücreleri tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi bugün için bunların tayinini yapmak mümkün değildir (6). Bazı hastalarda CFU-GM sayısı yeterli düzeylerde olmasına, myeloid engraftmanın gözlenmesine rağmen, hastaların eritrosit ve trombosit transfüzyonlarına ihtiyaçları devam edebilmektedir. Hatta trombosit toparlanma zamanı KİT yapılan vakalara göre daha da gecikebilmektedir. Trombosit toparlanma zamanının geç olması belki de kemik iliği ile periferik kan hematopoietik stem hücreleri arasındaki kalitatif farklılıklardan kaynaklanabilmektedir.

Kemik iliği stem hücreleri ile periferik kanda bulunan stem hücreleri arasında gerek kalitatif ve gerekse kantitatif farklar mevcuttur, ancak bu progenitor hücrelerin fiziksel özellikleri aynı olarak değerlendirilmiştir. Kantitatif açıdan periferik kanda bu hücreler kemik iliğine oranla daha az konsantrasyonlarda bulunurlar. PSHT'nda hematopoietik rekonstitüsyonun daha erken olması ve bazı çalışmalarda trombositler seri rekonstitüsyonunun KİT'na oranla gecikmesi ise aralarındaki kalitatif farklılık olarak yorumlanmaktadır.

Stem hücrelerini tanımlamada kullanılan markerlerden biri CD34 pozitifliği'dir. CD34 immatür hematopoietik prekürsör hücreleri işaretler ve diferansiye hücrelerden ayırımını sağlar. CD34 pozitif hücreler kemik iliğindeki mononükleer hücrelerin % 2'sini oluştururlar. Hücrelerdeki CD34+ popülasyonun azalması klonijenik yeterliliği azaltmaktadır. CD34 negatif hücreler olan monositler ise çeşitli uyarılarla (aktive T hücreleri, IL-3, GM-CSF) makrofajlara dönüşmekte ve CD34+ hücrelerin koloni formasyonlarını arttırmaktadır. Kemoterapi sonrası önce bir monosit piki oluşmakta daha sonra diğer hücreler ortaya çıkmaktadır. Sağlıklı Kİ'nde CD34 pozitifliği % 2.8 hücrede bulunmakla birlikte bunların % 1'i yalancı pozitif sonuca bağlıdır. Bu nedenle oran % 1.8 olarak bulunmuştur.

PSHT'nda KİT'nda olduğu gibi yaş kısıtlaması yoktur. Her türlü malignitede kullanılabilir. İlk defa 1979 yılında Goldman KML' de kronik fazda topladığı periferik stem hücrelerini blastik fazda ke-

moterapi sonrası hematopoitik rekonstitüsyonu sağlamak amacıyla vererek kronik fazı yeniden elde etmek amacıyla kullanmış ve başarılı olmuştur (4).

HARVEST ÖNCESİ UYGULANAN KEMOTERAPİ VE HARVEST ZAMANI

Dağa önce aynı malignite nedeniyle fazla miktarda kemoterapi ile birlikte radyoterapi almış hastalarda yeterli CFU-GM konsantrasyonu elde edilemez. Ayrıca CFU-GM konsantrasyonu konvansiyonel tedavilerle olduğundan daha çok intensif kemoterapi protokolleri ile artırılabilir. Başka bir deyişle kemoterapidaki intensiflik arttıkça elde edilen CFU-GM konsantrasyonu da artmaktadır, ancak daha önceden yüksek derecede tedavi almış olan hastalarda bu oran azalmaktadır (12). Örneğin aynı kemoterapi verilen ve 21 gün aplazide kalmış AML'li hastalardan ilk defa tedavi alanda CFU-GM konsantrasyonu 1969 hücre/ml bulunurken aynı değerler sırasıyla remisyonda olan hastada 1192, relaps hastada ise 702 olarak bulunmuştur. Bu veriler diğer maligniteler için de geçerlidir. Kemoterapi vermeden stabil fazda harvest yapılırsa yeterli hücre elde edilemez ve sonuç olarak hematopoitik rekonstitüsyon sağlanamaz.

PSHT'nun en önemli noktalarından biri harvest zamanının tayinidir. Kemoterapiye bağlı aplazi sonrası kısa bir dönemde periferik kanda yüksek oranda stem hücreleri bulunmaktadır. İlk trombosit sayılarındaki yükselme stem hücre kolleksiyonunun başlaması için bir gösterge olabilir. Çünkü trombosit sayılarındaki bu yükselmenin başlamasından 8 gün sonra kolleksiyon efektif olabilmektedir. Bu konuda kemoterapi sonrası ortaya çıkan mononüklear hücrelerin periferik kanda CFU-GM ve dolayısıyla hematopoitik stem hücrelerini göstermede duyarlı bir marker olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Kemoterapi sonrası ortaya çıkan periferik hücrelerin % 30'dan fazlasının monosit olması da aferez için bir başlama zamanını kaba olarak gösterebilmektedir.

Hematopoitik stem hücrelere ontogenik bakımdan yakın hücrelerin tayininin yapılabilmesi, hematopoitik rekonstitüsyonun gerçekleşebilmesi için daha güvenilir bilgiler verecektir. Hematopoitik rekonstitüsyonun sağlanabilmesine etki eden en önemli parametre olan CFU-GM tayini laboratuvarları arasındaki standardizasyon farkı nedeniyle her laboratuvar tarafından kendine ait değerler olarak tarif edilmelidir. Lökaferiz yapılan hücrelerdeki CD34+'lığı ile CFU-GM ta-

yinleri arasında korelasyon bulunmuştur. CD34+ hücrelerin tayini aynı gün cevap alınabilmesi ve standardizasyon probleminin olmaması nedeniyle daha avantajlıdır. Bununla birlikte CFU-GEMM ile CFU-GM ve CD34 arasında korelasyon olmadığını belirten yayın da mevcuttur (15).

Hematopoitik rekonstitüsyonun sağlanabilmesi için gerekli olan çekirdekli hücre sayısı $1 - 4 \times 10^8/\text{kg}$ 'dır. Bu aynı zamanda otolog ve allojeneik KİT için gerekli olan hücre sayısıdır. Aynı amaç için gerekli olan CFU-GM ise çeşitli laboratuvarlar arasında farklılık göstermesine rağmen belirtilen değer $15 - 50 \times 10^4/\text{kg}$ hücredir (7). PSHT'nda engraftmanı kısa sürede sağlayabilmek amacıyla gerekli olan CFU-GM sayısı KİT'undakinden 10 - 30 kat daha fazladır. Daha yüksek sayıdaki CFU-GM ile yapılan PSHT'na ait çalışmalarda başarısız sonuçlar belirtilmezken, daha düşük sayıdaki hücrelerle yapılan yayınlarda hematopoitik rekonstitüsyon oranlarındaki başarısızlık yüzdeleri daha fazladır. Sınır seviyede CFU-GM ile yapılan PSHT'larında başarı sağlayan çalışmalar da vardır.

Bazı çalışmalarda ise hematopoitik rekonstitüsyonu sağlayabilmek amacıyla kullanılan parametrelerden bir diğeri BFU-E'dir. Gerekli olan hücre sayısı ise $0 - 15 \times 10^4/\text{kg}$ olarak belirtilmektedir.

Hematopoitik rekonstitüsyonun hızı doğrudan bu yukarıda bahsedilen parametrelerle korelasyon göstermektedir. Engraftman hızı yaşla, cinsiyetle, hazırlama rejimi (TBI veya TBI'sız) lösemi statusu ile ilişkili bulunmamıştır. Bu süre sadece infüzyonu yapılan CFU-GM hücre sayısı ile orantılıdır.

Bazı çalışmalarda ise hematopoitik rekonstitüsyonu daha hızlı temin edebilmek amacıyla otolog KİT ile birlikte kombine olarak PSHT uygulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada otolog KİT ile birlikte PSHT yapılanları sadece Otolog KİT yapılanlarla karşılaştırdıklarında kombine tedavi grubunda aplazi döneminde anlamlı olarak kısalma tesbit edilmiştir.

CFU-GM SAYISINI ARTTIRABİLMEK AMACIYLA GM-SCF KULLANIMI

Harvest öncesi tedavideki yetersizliğe bağlı olarak veya daha önceki intensif tedavilere bağlı olarak yeterli CFU-GM konsantrasyonu elde edilemeyenlerde büyüme faktörleri kullanılabilir, fakat bu sitokinlerle uyarılmış harvestin normale olan üstünlüğü bazı çalışma-

larda kanıtlanmamıştır. Bunlar içerisinde klinikte en çok kullanılanı GM-CSF'dir. Diğerleri ise G-CSF, IL-1, IL-3 ve IL-6'dır. Ancak periferik hematopoietik stem hücrelerinin GM-CSF ile çoğalabilmelerinin mekanizması kesin olarak belli değildir. Growth faktörler kemoterapi sonrası toparlanma döneminde verilirse etkileri daha dramatik olmaktadır. Önerilen doz 2.3 - 5.5 ug/kg/gün veya 250 ug/m²'dir. Tedavi bitiminden 1 hafta sonra elde edilen CFU-GM değerleri normale dönmektedir. Melphalan veya radyoterapi gibi kemik iliği üzerine aşırı toksik ajanlar kullanılıyorsa verilme süresi 10 - 14 gündür. Eğer siklofosamid gibi diğer ajanlar kullanılıyorsa 5 - 7 gün kullanılması önerilmektedir. Yan etki olarak bazı hastalarda yüksek dozlarda inflamasyon belirtileri görülürken bazı hastaların trombosit sayılarında ise ortalama % 21 (7 - 37) düşme görülebilmektedir.

GM-CSF kemoterapi ile birlikte kullanıldığında tek başına kullanıldığından daha fazla hücre sayılarında artış sağlamaktadır. Socinski ve ark. (14), yaptıkları bir çalışmada tek başına GM-CSF kullanarak 18 kat, kemoterapi ile birlikte kullandıklarında 62.5 kat fazla CFU-GM sayıları elde etmişlerdir. Subkutan kullandıklarında cevap intravenöz kullanımlarına göre 1 gün sonra başlamakta ancak daha uzun sürmektedir.

GM-CSF kullanılması periferik hematopoietik stem hücreleri ile kemik iliği stem hücreleri üzerinde aynı etkiyi göstermemektedir. Yapılan kontrollü bir çalışmada GM-CSF uygulaması sonrası kemik iliği CFU-GM ve BFU-E değerlerinde bir değişiklik saptanmamışken, kemik iliği sellülaritesi % 50'den % 60'a çıkmış ve E/M oranı ise 1/9'a yükselmiştir. Aynı çalışmada periferik kan CFU-GM düzeyleri hastaların % 75'inde yaklaşık 18 (12-200). BFU-E düzeyleri ise 8 (5 - 26) kat artmış ve bu artış hastaların % 66'sında uygulama sonunda 1 hafta sonrasına kadar devam etmiştir. CFU-GM hücrelerinin S fazına giriş oranları bu uygulama ile artmıştır. Kullanılan GM-CSF dozu ve süresi ile periferik kan hematopoietik stem hücrelerindeki artış arasında korelasyon tesbit edilememiştir. Aynı çalışmada kemik iliğindeki değişikliklerle periferik kan hematopoietik stem hücre arasında da bir ilişki gösterilememiştir. Aynı çalışmada ilk kez kemoterapi alan hastalarda GM-CSF uygulaması ile birlikte olan CFU-GM düzeyleri, 2. kez kemoterapi alanlara göre daha yüksek bulunmuştur ve ayrıca pik konsantrasyon değerine ulaşması için geçen süre de daha kısa olarak tesbit edilmiştir (14).

G-CSF daha matür hücreler üzerine etkili olduğundan hematopoietik rekonstitüsyonu sağlayacak olan progenitor hücreler etkilenmeye-

bilir ve bunun sonucu olarak erken evrede hematopoitik rekonstitüsyon sağlanırken bu sürekli olmayabilir ve geç evrede greft yetersizliği gelişebilir.

GM-CSF ve G-CSF aynı zamanda PSHT'nda infüzyon sonrası özellikle yeterli sayıda hücre harvesti yapılamayan hastalarda nötropeni dönemini kısaltmak için de kullanılabilir, ancak nötropeni dönemini kısaltmasına rağmen 7-14 günün altına indiremez.

LÖKAFEREZ

Lökaferez için yaş ve vücut oranları engelleyici parametreler değildir. Her aferez sırasında yaklaşık 10 lt kadar kan 20-80 ml/dk hızında işlem görmektedir. Genç hastalarda arteriyel kan alınarak işlem hızlandırılabilir. Uygulamalar sırasında antikoagulan kullanımı merkezler arasında farklılık gösterse de genellikle kullanılan asit sitrat dekstroz solüsyonudur. Yeterli hücre sayısını elde edebilmek amacıyla uygun zaman seçilmişse 2 kez leukopheresis uygulanması yeterli olmaktadır, ancak 2-12 kez uygulamalar tekrarlanabilmektedir. Uygulamalar arasındaki zaman dilimleri değişmekle birlikte 24-48 saat aralıklı seanslar önerilmektedir. Aferez başlama zamanı ise son kemoterapiden sonra 3 gün ile 78 hafta arasında değişebilmektedir. Elde edilen toplam materyal yaklaşık 1 lt dolaylarındadır. Aferez işlemi sırasında kullanılan aletler genellikle Cobe Spectra (continuous flow) ve Hemonetics V30 veya 50 (intermittent işlem görür ve her seans yaklaşık 4'er saattir)'dir. Sitopeni dışında işleme bağlanabilen sitratlı kanın hastaya geri verilmesi ile oluşabilen baş dönmesi haricinde önemli bir yan etkisi yoktur. Bunu önlemek için işlem yavaşlatılabilir (5).

Aferez sırasında radyoterapiye deva edilmesi olumsuz sonuç verir. Aferez sırasında kullanılan hücre separatörleri çeşitli prosedürlere göre programlanabilmektedir. Çoğu yayınlarda tercih edilen trombosit kolleksiyonu esasına dayanan prosedürlerdir. Otomatik kolleksiyon sağlaması, hastanın hematokrit değerine göre temel programın değiştirilebilmesi, daha konsantre mononükleer hücre elde edilmesi, eritrosit kontaminasyonunun düşük olması ve bunun sonucu olarak Ficoll kullanımının gerekmemesi ve trombosit fazlalığının sorun yaratmaması programın üstün yanlarıdır (3,9).

KRİYOPREZERVASYON

Kolleksiyon işlemi tamamlandıktan sonra mononükleer hücrelerden zengin materyal önce DMSO ilavesi ile 100 ml'lik gambro tor-

balalarında toplanır. Üzerlerine ABO kompatibl serum ilave edilerek % 10 DMSO içeriği sağlanır. Daha sonra bu torbalar kademeli olarak -90°C 'ye dondurulduktan sonra likit nitrojen içerisinde -196°C 'de saklanmaktadır. Bizim de kullandığımız bu metod uzun süreli saklamalarda başarılı olmuştur (9,10,16,17).

İNFÜZYON

Transplantasyon günü hücreler $+40^{\circ}\text{C}$ 'lik su banyosunda çözülür ve otolog plazma ile veya tuz, albumin, asit sitrat dekstroz solüsyonundan oluşan bir karışımla yıkandıktan sonra santral kateter vasıtasıyla hızlı İ.V. infüzyon ile hastalara geri verilir. İnfüzyon öncesi viabilite testi tripan mavisi ve ethidyum bromid kullanılarak iki aşamalı olarak yapılmalıdır. Bazıları infüzyonu birkaç saatte yaparken, bazıları ise yarısını 1. gün, kalan yarısını ise takip eden günde yaparlar. Bazı araştırmacılar infüzyon sırasında filtrasyon uygulamaktadırlar.

İnfüzyon sırasında otolog KİT'dan daha az yan etkiye rastlanmaktadır. DMSO ve kırmızı hücre içerikleri ile verilen total kitle de otolog KİT'dan daha az oranlardadır. Özellikle fazla sayıda hücre içeren ve total volümü yüksek olan transplantlarla, eritrosit ve DMSO içeriği fazla olan transplantlarda infüzyon sonrası ortaya çıkan toksisite daha fazla oranlardadır. Kırmızı hücre fazlalığı ateş, yüksek tansiyon, titreme ve bulantı, total volüm fazlalığı baş ağrısı semptomları ile birlikte görülür. Bu bulguların hep beraber olduğu transplantlarda ise bilirubin ve kreatinin yüksekliği ile birlikte taşipne gözlenir.

PSHT SONRASI İMMUN REKONSTİTÜSYON

İnvivo ve invitro yapılan çalışmalarda gerek allogeneik ve gerekse otolog KİT'larından sonra hastalarda immun rekonstitüsyona ait defektler görülmektedir. Bu hastalarda helper T hücre (T4) oranları düşmekte, supresor T hücre (T8) oranları yükselmekte, sonuçta T4/T8 oranları azalmakta, aktive T lenfosit hücrelerinde ve doğal öldürücü hücrelerde (NK) 3 yıla kadar sürebilen artışlar görülebilmektedir. T lenfositlerinin proliferatif yeteneklerinde, interlökin-2 (IL-2) salgılamalarında, mikst lenfosit kültür cevaplarında da defektler görülebilmektedir. Bu hastalar nötrofil sayıları normale dönmüş olsa da fırsatçı enfeksiyonlara yakalanırlar ve bu olaylardan sitomegalovirus enfeksiyonları ve miyeloablatif tedavi sorumlu tutulmaktadır. PSHT sonrası ise yapılan çalışmalarda T lenfosit hücrelerinin KİT'ndan farklı olarak IL-2 ve fitohemaglutinin gibi stimulan ajanlara proliferatif cevabı normal olarak bulunmuştur. IL-2 sekresyonları erken ve geç evre-

lerde normal olarak bulunmuştur. Mikst lenfosit kültür reaksiyonlarında da değişiklik tesbit edilmemiştir. Ayrıca allogeneik KİT'ndan farklı olarak T hücre deplesyonu yapılmamış olması nedeniyle engraftman daha hızlı olabilmekte ve tümorosidal etkinlik artmaktadır. Sonuçta hematopoietik rekonstitüsyonda olduğu gibi immun rekonstitüsyon da KİT'ndan daha çabuk ve stabil olarak elde edilmektedir (10).

PERİFERİK HEMATOPOİETİK STEM HÜCRELERİNİN MALİGN HÜCRELERLE KONTAMİNASYON OLASILIĞI

PSHT'nda KİT'na oranla malign hücre nakli şansı nedir? Malign tümörlerde kemik iliği tutulumunu etkileyen en önemli faktör malignitenin evresi, bir diğeri ise tümörün biyolojik davranışıdır. Örneğin testiküler ve ovarian kanserlerde evre ne olursa olsun kemik iliği tutulumuna rastlanmazken, düşük gradeli lenfomalarda ve küçük hücreli akciğer kanserlerinde evre ne olursa olsun kemik iliği tutulumu olabilir. Bu nedenle transplantın şeklinin seçiminde tümör biyolojisi önemlidir.

Periferik kan ve kemik iliğinde bulunan malign hücreler arasındaki kalitatif ve kantitatif özellikler de önemlidir. Kantitatif açıdan KİT daha fazla potansiyel risk taşımaktadır. Burada önemli olan nokta transplante olan stem hücre/malign hücre oranıdır. Ayrıca harvest yapılan zamanın kemoterapi ile olan yakınlığı da önemlidir. Kalitatif özellikler ise tümörün cinsine göre değişmektedir. Hematojen yolla metastaz yapan tümörlerde periferde de malign hücreler bulunmaktadır.

Tüm bunların yanında lösemik hücreler kemoterapiye hematopoietik hücrelerden daha duyarlıdır, daha yavaş çoğalırlar. Bu nedenle kemoterapi sonrası erken toparlanma dönemlerinde malign kontaminasyon gözlenmemektedir (1). PSHT ile allogeneik KİT relaps oranları birbirine yakındır (2). Bu veride görülen relapslardan kontaminasyondan çok lösemik klonun eradike edilememesinin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Örneğin AML'de erken remisyon döneminde harvest yapılması daha düşük oranlarda lösemik kontaminasyon içereceğinden, bu hastalarda PSHT ilk remisyonunda önerilmektedir. AML'li hastalarda hematopoietik rekonstitüsyonu sağlamak amacıyla gerekli olan CFU-GM sayısı non-AML'li hastalara göre daha yüksektir.

Tüm bu nedenler göz önüne alındığında bu malign hücrelerin nakli ile olabilecek rekürrens KİT'nda daha fazla potansiyel taşınmasına

rağmen kesin olarak ispatlanmış değildir. Buna karşın kemik iliği normal olan maligniteli kişilerin uzun süreli ilik kültürlerinde virülen tümör hücreleri elde edilmiştir. Ancak periferik kan kaynaklı stem hücreleri kemik iliğine göre daha az tümör hücresi içermesi nedeniyle avantajlıdır, buna rağmen sitotoksik hazırlama rejimleri ve sitokin infüzyonları hematopoitik rekonstitüsyonu bozduğu gibi klonojenik tümör hücrelerini de uyarabilmektedir. PSHT uygulanan vakalarda rastlanan erken relaps genellikle tümör kontaminasyonuna, geç relaps ise hastalık progresyonuna bağlıdır. Ayrıca tümörün daha önce belirlenen tutulum yerleri dışında nüks etmesi yine tümör kontaminasyonuna bağlıdır. Dolaşımda bulunan bu malign hücreler genellikle metastaz oluşturmazlar ve özellikle akciğerler tarafından tutularak ekstravaze edilirler. PSHT'nda periferik kanda tümör hücrelerinin olup olmadığı hücre kültürleri, sitogenetik ve morfolojik analizler kullanılarak anlaşılır. Daha detaylı incelemeler için ise polimeraz zincir reaksiyonundan yararlanılır.

PSHT'nun KLİNİK KULLANIMI

PSHT'u klinikte gerek hematolojik malignitelere ve gerekse solid tümörlerde aplazi dönemini kısaltmak amacıyla uygulanmaktadır. Miyeloablative tedavi sonrası hematopoitik rekonstitüsyonun yeniden oluşturulmasındaki başarısı, çabukluğu ve stabilitesi nedeniyle üzerinde önemle durulan bir tedavi yaklaşımıdır. Burada amaç :

- 1 — Hematopoitik rekonstitüsyonun tam olması,
- 2 — Sağlanan bu hematopoitik rekonstitüsyonun devam ettirilmesi.

PSHT özellikle remisyonunda olan iyi performans statuslu hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

PSHT'nun diğer transplantasyonlara avantajları (8).

- 1 — Her yaşta uygulanabilmesi,
- 2 — Donör riskini azaltması : Genel anestezi, epidural veya lokal anestezi kullanmadan bunlara bağlı gelişebilecek pulmoner, kardiyak komplikasyonları önlemesi,
- 3 — İliak krestin kullanılmaması : Ovarian karsinoma veya Hodgkin Hastalığı gibi hastalıklarda pelvik radyoterapi uygulanması ve bu nedenle bu bölgenin harvest için uygun olmaması,

4 — Erken hematopoietik rekonstitüsyon sağlaması nedeniyle diğer transplantasyon tekniklerinde görülen prosedüre bağlı mortalite oranlarının ve komplikasyonlarının gözlenmemesi,

5 — İmmun rekonstitüsyonun daha çabuk ve stabil olarak elde edilmesi,

6 — KİT'nun diğer tekniklerine nazaran relatif olarak daha ucuz olması,

7 — Hospitalizasyon süresinin kısa olması,

8 — Kemik iliği tutulumu olan vakalarda da uygulanabilmesi.

Korbling ve ark. (11) 43 standart risk AML'li hasta grubunun 23'üne PSHT, 20'sine ise otolog KİT uygulamışlardır. Otolog KİT yapılan grupta ayrıca purging tekniği uygulanmıştır. PSHT yapılan grupta vücut ağırlığının kilogramı başına 10 kat daha fazla mononükleer hücre transfüzyonu yapılmıştır. Myeloid engraftman PSHT uygulanan grupta belirgin olarak daha kısa bulunurken, trombosit rekonstitüsyonu açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. PSHT uygulanan grupta hospitalizasyon zamanı daha kısa olarak bulunmuştur. Otolog KİT uygulanan grupta 1 hasta prosedüre bağlı komplikasyon nedeniyle ölürken PSHT uygulanan grupta ölüm görülmemiştir. Otolog KİT uygulanan grupta sürvi daha iyi bulunurken istatistiki olarak anlamlı fark elde edilmemiştir. Bu çalışmada sonuç olarak PSHT hızlı hematopoietik rekonstitüsyon sağlaması, hospitalizasyon süresinin kısa olması ve harvest kolaylığı nedeniyle otolog KİT'na tercih edilme-
lidir denmektedir.

Çoğunluğu lösemi olan 72 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise sadece 2 hastada hematopoietik rekonstitüsyon sağlanamamış, diğer hastalarda granülosit, trombosit, retikülosit engraftmanı sırasıyla 14., 13. ve 35. günlerde sağlanmıştır.

Yapılan başka bir çalışmada da 22 multipl hematolojik maligniteli hasta grubuna PSHT uygulanması sonrası 30 aylık sürvi olasılığı % 75 ve 24 ay remisyonda kalma oranı ise % 50 olarak bulunmuştur.

Kessinger ve ark. (8) ise 24 Hodgkin ve 16 non-Hodgkin lenfomalı toplam 40 hastaya çeşitli nedenlerden dolayı (Kemik iliği metastazi olması, pelvik radyoterapi uygulanmış olması, teknik yetersizlikler) otolog KİT yapılmaması nedeniyle PSHT uygulamışlardır. Bu hastalardan 23'ünde tam remisyon elde edilmiştir. 2 yıllık hastaliksız sürvi tüm hastalar için % 24, non-Hodgkin lenfomalı grup için % 49 olarak bulunmuştur. Hodgkin lenfoma grubu için ise bu oran 18 ay için % 15'dir. 2 yıllık yaşam ise non Hodgkin grubunda % 29, Hodgkin grubun-

da ise % 61'dir. Kemik iliği tutulumu olanlarda engraftman 5 gün daha geç olmuştur. Yaklaşık aynı özellikleri taşıyan 61 hastalık Hodgkin lenfomalı grupta otolog KİT sonrası 2 yıllık hastaliksız yaşam oranları Kessinger ve ark.'ın yaptığı çalışma ile aynı bulunmuştur.

Multiple Myeloma'da standart tedaviler ile % 60 cevap oranı elde edilir ve ortalama yaşam süresi 3 yıldır. Yüksek doz melphalan ile % 25 tam remisyon elde edilirken ortalama remisyon süresi 19 aydır. Hastaların büyük bir çoğunluğu allogeneik KİT için yaşları nedeniyle aday olamazlar. Bu nedenle bu hastalarda otolog KİT'na daha çok önem verilmektedir. %30 oranında plazmositoid hücreleri içeren kemik iliğinde engraftmanın başarılı olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenlerden dolayı PSHT bu hastalar için bir tedavi alternatifidir. Yüksek tümör yükü göstergesi olan dolaşımda bulunan malign plazma hücreleri PSHT sonrası kaybolmaktadır. Özellikle intensif tedavi sonrası yapılan harvestlerde tümör hücrelerinin kontaminasyon olasılığı azalmaktadır. İntensif kemoterapi rejimleri olarak yüksek doz melphalan, yüksek doz sitozin arabinozid, CAVMPV en çok kullanılan ve etkinlikleri ispatlanmış kombinasyonlardır. Ayrıca multiple myelomada CFU-GM hücrelerinin sayıları üzerinde daha önce alınan kemoterapi rejimlerinin ve sayılarının etkisiz olduğu gösterilmiştir.

Yukarıda sayılan hematolojik maligniteler dışında solid tümörlerde de (neuroblastoma, germ hücreli tümör, sarkoma v.s.) PSHT kullanılan tedavi yaklaşımları arasındadır (18).

ÖZET

PSHT'u konvansiyonel tedavilerin etkili olmadığı malign ve non-malign birçok hematolojik hastalıklarda kullanılan bir tedavi yaklaşımıdır. Her yaşta uygulanabilmesi, donör riskinin az olması, erken hematolojik rekonstitüsyon sağlaması, immun rekonstitüsyonun çabuk ve stabil olması, relatif olarak ucuz bir tedavi seçeneği olması, hospitalizasyon süresinin kısa olması ve kemik iliği tutulumu olan vakalarda da uygulanabilmesi diğer transplantasyon şekillerine olan avantajlarıdır.

Anahtar kelimeler : periferik stem hücre, kemik iliği transplantasyonu

SUMMARY

Peripheral Blood Stem Cell Transplantation

Peripheral blood stem cell transplantation is a new therapeutic option in most of the malign and nonmalign hematological disorders. Appliability to all age groups, obtaining an early hematological recovery, achieving a prompt and stable immune reconstitution, being relatively cheap, having short hospitalization time and particularly its appliability in the cases of bone marrow involvement are its advantages when compared to other forms of transplantations.

Key words : peripheral stem cells, bone marrow transplantation

KAYNAKLAR

1. Appelbaum FR Thomas ED : Treatment of acute leukemia in adults with chemoradiotherapy and bone marrow transplantation. *Cancer* 55 : 2203-2209, 1985.
2. Arlin ZA Fried J Clarkson BD et al : Therapeutic role of cell kinetics in acute leukemia. *Clin Haem* 7 : 339-362, 1978.
3. Espigado I Rodriguez JM Carmona M et al : Peripheral blood stem cell collection : Comparision of two protocols. *Bone Marrow Transplant* 5 (Suppl 1) : 32, 1990.
4. Goldman JM : Autogrefiting cryopreserved buffy coat cells for chronic granulocytic leukemia in transformation. *Exp Haem* 7 (Suppl 5) : 389-393, 1979.
5. Iacone A Dragani A Quagliette AM et al : Collection of blood derived hematopoietic stem cells with a CS 3000 blood cell separator. *Bone Marrow Transplant* 5 (Suppl 1) : 70, 1990.
6. Jones RJ Celano P Sharkis SJ et al : Two phases of engraftment established by serial bone marrow transplantation. *Blood* 73 (2) : 397-401, 1989.
7. Juttner CA To LB Haylock DN et al : Circulating autologous stem cells collected in very early remission from ANLL produce prompt but incomplete hematological reconstitution after high dose melphalan and supralethal chemoradiotherapy. *Br J Haem* 61 : 739-746, 1985.
8. Kessinger A Armitage JO Smith DM et al : High-dose therapy and autologous peripheral stem cell transplantation for patients with lymphoma. *Blood* 74 (4) : 1260-1265, 1989.
9. Kessinger A Schmit-Pokorny K Smith D et al : Cryopreservation and infusion of autologous peripheral stem cells. *Bone Marrow Transplant* 5 (Suppl 1) : 25-27, 1990.

10. Kiessel S Pezutto A Korbling M et al : Autologous peripheral blood stem cell transplantation. Analysis of autografted cells and lymphocyte recovery. *Transplant Proc* 21 (1) : 3084-3088, 1989.
11. Korbling M Haas R Knauf W et al : Therapeutic efficacy of autologous blood stem cell transplantation (ABSCT) : the role of cytotoxic/cytokine stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 5 (Suppl 1) : 39-40, 1990.
12. Reiffers J Bernard PH Marit G et al : Collection of blood derived hematopoietic stem cells and application for autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1 (Suppl 1) : 371-372, 1986.
13. Richman GM Weiner RS Yankee RA et al : Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 47 : 1031-1035, 1976.
14. Socinski MA Elias A Lowell S et al : Granulocyte-Macrophage colony stimulating factor expands the circulating hemapoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 28 : 1194-1198, 1988.
15. Schultze W Richter E Matthes H et al : Processing and quality control of peripheral stem cell grafts. *Bone Marrow Transplant* 10 (Suppl 2) : 44, 1992.
16. Şardaş OS Uysal VA Koç H ve ark ; Konvansiyonel tedavilerin etkili olmadığı solid tümörlerde yüksek doz kemoterapi ile birlikte kryoprezerve otolog kemik iliği transplantasyonu. *Cer. Tıp Fak. Derg.* 20 : 441-448, 1989.
17. Şardaş OS Uysal VA Koç H İlhan O : Küçük hücreli akciğer kanserlerinde yüksek doz kemoterapi ve otolog kemik iliği transplantasyonu. *Ege Üniv. Tıp Fak. Dergisi* 28 (4) : 1763-1772, 1989.
18. Proceedings of the Symposium on high Dose Chemotherapy and Stem Cell Transplantation in Solid Tumors. May 4-6, 1992, Berlin Germany, *Bone Marrow Transp* 10 (Suppl 2) : 1-62, 1992.