

Kan ve İlik Transplantasyon Endikasyonları ve Sınırlamaları

G. Hayri ÖZSAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Hematopoietik hücre transplantasyonu önemli oranda mortalite ve morbiditeyi beraberinde taşıyan buna karşın bir çok ciddi hastalıkta yüz güldürücü sonuçlara sahip olan bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavi seçeneği uygulanmadan önce bazı sorulara açıklık getirmek gereklidir.

Neden? (Neden Transplantasyon?, diğer alternatif tedavi seçenekleri neler?, hastanın bireysel özellikleri uygun mu?)

Nasıl? (transplantasyon işlemi nasıl uygulanacak?)

Ne zaman? (Zamanlama ne olmalı?)

Ne/neler? (Beklentiler neler?) (1) Tablo 1

Kanıtı dayalı tıp yaklaşımı günümüzde birçok hastalığın tedavi seçeneğinin değerlendirilmesinde önemli, objektif ve etik bir rehber oluşturmaktadır. Transplantasyon endikasyonlarının da bu çerçevede değerlendirilmesi önemli oranda objektivite ve pratikliği beraberinde getirecektir. Hastalıklara özgün transplantasyon endikasyonlarının kanıtı dayalı tıp çerçevesinde bilgilerine www.thd.org.tr/thd sayfasından ulaşılabilir. Böylece rutin transplantasyon uygulamaları yanı sıra klinik araştırma protokolleri, ve yeni endikasyonlarda gelişimsel transplantasyon yaklaşımları pratik bir şekilde oluşturulabilir.

Transplantasyon işleminde sınırlamalar sadece endikasyon bazında olamaz. Hasta kaynaklı bir çok faktör transplantasyon işleminin sonucuna önemli bir ölçüde etki eder. Transplantasyon işlemi bir çok merkezde, merkezin kendi takibinde olan hastalar yanı sıra bu işlemi uygulamayan hematoloji-onkoloji birimlerinden refere edilen hastalar ile yürütülmektedir. Başka bir merkezden refere edilen hastalara ait, başlangıç tanı süreçleri, al-

dığı tedaviler, bu tedavilere yanıt, hastanın psiko-sosyal durumu gibi birçok bilgi yeniden irdelenmelidir. Alternatif tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir.

Aşağıdaki bölümde hasta kaynaklı sınırlamalar gözden geçirilmiştir.

HASTALIK VE REMİSYON DURUMU

Altta yatan hastalığın durumu yaygınlığı ve tedaviye vereceği yanıt transplantasyon sonucunu önemli ölçüde etkilemektedir. Örneğin ekstremiteler tutulumu olan lösemili hastalarda uygulanan transplantasyon düşük başarı oranı ile birliktedir (2-4). Bu nedenle hastalarda uygun tanısal incelemeler uygulanmalıdır. Bu konuya ilişkin ayrıntılara yine www.thd.org/thd sayfasından ulaşılabilir.

DONÖR-ALICI UYGUNLUĞU

Bu konuya "HLA tiplendirilmesi ve değerlendirilmesi" ve "Haploidentik veya aile dışı uyumlu vericiden yapılan transplantasyon" bölümlerinde ayrıntılı değinilecektir.

PERFORMANS DURUMU

Total vücut ışınlaması ile olsun olmasın uygulanan yüksek doz kemoterapi tedavisi rejim ilişkili yaygın toksisiteyi beraberinde getirir. Bu nedenle transplant adayının uygulama esnasında iyi bir kondüsyona sahip olması büyük önem taşır. Karnofsky ve Buchenal tarafından önerilmiş olan performans skalası uzun süredir kullanılmakta olup halen geçerliliğini devam ettirmektedir (5). Transplant adayları için önerilen performans skoru %70 ve üzeridir. Bazı gruplar ise kendi performans ska-

Tablo 1. Transplant adayı ve ailesi ile yapılan görüşmede üzerinde durulması gereken konu ve sorular:

- I. Rasyonel (Transplantasyon neden düşünüldü?)
- II. Prensipler (Transplantasyon işlemi nasıl uygulanacak?)
 - A. Otolog mu Allojenik mi?
 - B. Hazırık Rejimi
 1. Yüksek doz tedavi seçimi
 2. Yüksek doza ilişkin riskler
 - a. Bulantı, kusma, diyare
 - b. Sıvı retansiyonu
 - c. Venoklüzif hastalık
 - d. Pansitopeni, immünosupresyon, ilişkili infeksiyon komplikasyonları
 - e. Oral kavitede mukozit ve ağrı
 - f. Siklofosfamid sonrası hemorajik sistit
 - g. Kardiomyopati (Siklofosfamid)
 - h. Dermatit (ctoposid)
 - i. Pnömonit (Nitrozürel)
 - j. Transfüzyon desteği gereksinimi
 - k. Alopesi
 - l. İnfertilite
 - m. Katarakt
 - n. İkincil neoplaziler
 - C. Hematopoietik hücre grafi
 1. Kemik iliği mi- periferik kan mı?
 2. İntüzyon ile ilişkili riskler
 - a. Alerjik reaksiyonlar
 - b. Kryoprotektan kaynaklı rahatsızlık
 - c. Graft yetmezliği ve rejeksiyonu
 - D. Graft-versus host hastalığı (GVHD) riski
 1. akut GVHD semptom ve prognozu
 2. Koruyucu ve tedavi edici ilaç gereksinimleri
 3. Steroid, siklosporin, metotroksat ve diğer ilaçların toksisite riskleri
 4. kronik GVHD için kullanılan ilaçlar
 5. immün yetersizlik
 - E. İşlem sonrası relaps riski
 - F. İşlem sonrası mortalite riski
- III. Transplantasyon zamanlaması
 - A. Hemen öm. akut lösemi
 - B. Haftalar aylar içinde öm. Kronik myeloid lösemi
 - C. Flektif
- IV. Transplantasyon beklentileri
 - A. Altta yatan hastalık ve remisyon durumu
 - B. Donör – alıcı doku uyumu
 - C. Adayın performans durumu
 - D. Komorbid durumlar
 - E. Önceki tedaviler
 - F. Nutrisyonel durum
 - G. Adayın yaşı
 - H. Önceki infeksiyonlar
 - I. Transfüzyon öyküsü
 - J. Diğer kişisel özellikler

la sistemlerini kullanmayı tercih etmektedirler. Örneğin "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) 0-3 skalasını kullanmakta olup 0 hastalık bulgusu olmayan asemptomatik hasta grubunu tanımlar.

Karnofsky skorlama sistemi Sullivan ve Siadak tarafından kemik iliği transplant hastalarına uyar-

lanmıştır (1).

Transplant merkezindeki uygulayıcılar hastanın daha önce aldığı tedavileri göz önünde bulundurmalı ve böylece kümülatif toksisite hakkında bilgi sahibi olarak myeloablatif rejime ait toksisiteyi önceden kestirebilmelidir.

KO-MORBİT DURUMLAR

Dikkatli bir öykü, fizik muayene ve testler hastanın kalp, karaciğer, akciğer ve böbrek fonksiyonlarına ait önemli bilgileri sağlar (Tablo 2).

Kardiak İnceleme

Yoğun antrasiklin tedavisine maruz kalmış 50 yaş üzerindeki hastalarda özellikle kondisyonel rejimde siklofosfamid uygulanacak ise ileride kardiak komplikasyonların gelişme olasılığı artar. Hayatı tehdit eden kardiotoksisite oranları % 2'lerde bildirilmiştir (1). İki boyutlu ekokardiografide saptanmış %50 altı ejeksiyon fraksiyonu konjestif kalp yetmezliği öyküsü kardiotoksisite için bağımsız risk faktörleridir (6).

Respiratuar İnceleme

Solunum fonksiyon testlerinin transplant öncesi dönemde değerlendirilmesi önem taşımaktadır. 7-10 Bu testlerde transplantasyon öncesinde bozukluk, hem erişkinlerde hem de çocuklarda özellikle kronik GVHD varlığında post transplant respiratuar sorunların göstergesidir (11,12). Otolog transplantasyonda ise solunum fonksiyon testlerinin önemi açık değildir (12).

Hepatik Değerlendirme

Karaciğer fonksiyon testleri transplantasyon öncesi ve sonrası dönemde rutin olarak bakılmaktadır. Transplantasyon öncesi artmış transaminaz değerleri post transplant hepatik venoklüzif hastalık (VOD) ile yakın ilişki göstermektedir. Bu komplikasyonla ilişkili diğer durumlar vankomisin tedavisi, transplant öncesi asiklovir ve radyoterapidir (13). Transplantasyon sonrası VOD oranları transplantasyon merkezleri arasında büyük değişkenlik göstermekte olup %2'den azdan %50'den fazlaya kadar değişken oranlarda tanımlanmaktadır (13,14).

Renal Değerlendirme

Renal fonksiyonların transplant öncesi değerlendirilmesi tüm transplant merkezlerinde standarttır. Serum kreatinin değerlerinin %1.5mg altında olması ve kreatinin klirensinin 60ml/dk üzerinde olması transplant adayı için yeterlidir. Transplantasyon sonrası kullanılacak, siklos-

Tablo 2. Hematopoietik hücre transplantasyonu ideal kabul kriterleri (erişkin hasta)

Kriter	Allojenik	Otolog
Yaş	0-65	0-70
Karnofsky	70-100	70-100
HLA	tam veya 1 mismatch	-
PF-Is:FVC	≥ %60	≥ %60
DLCO	≥ %60	≥ %60
Serum kreatinin	≤ %1.5	≤ %1.5
Serum bilirübin	≤ %2	≤ %2
SGOT	1-2x normal	1-2x normal
SGPT	1-2x normal	1-2x normal

PF-Is: solunum fonksiyon testleri, FVC: zorlu vital kapasite, DLCO: difüzyon kapasitesi

porin, aminoglikozit, amfoterisin, asiklovir gibi bir çok nefrotoksik ilaç nedeni ile yeterli bir renal fonksiyon büyük önem taşır. Buna karşın yüksek doz melfalan ve hematopoietik hücre transplantasyonu uygulanan multipl myeloma hastalarında bozuk olan böbrek fonksiyonlarına karşın başarılı transplantasyon sonuçları söz konusudur (15).

Nütrisyonel Durum

Her transplant adayında diyet alışkanlıkları dikkate alınmalıdır. Bazal albümin düzeyleri incelemenin bir parçası olmalıdır. Kaşeksi, morbid obezite gibi sıra dışı durumlar özel ilgi ve dikkati gerektirir. Malnütrisyonlu hastalarda pretransplant dönemde genel kondüsyonu düzeltmek üzere enteral ve parenteral nütrisyon desteği gereklidir. Obez hastalarda kemoterapi doz ayarlamalarında mevcut kilonun hesaba katılması uygun olmayacaktır. Bu hastalarda aşağıdaki formülden yararlanılabilir:

Dikkate alınacak ağırlık= İdeal vücut ağırlığı + mevcut vücut ağırlığı/ideal ağırlık farkının % 40'

Örneğin İdeal ağırlığı 80 kilo olan ve 120 kilo mevcut ağırlığı olan hastada 96kg olarak dikkate alınmalıdır (1).

Transplant Adayının Yaşı

Yaklaşık son 10 yıldır allojenik transplantasyonda erken mortalite ve kronik GVHD nedeni ile üst yaş sınırı 50 olarak kabul edilmektedir. Ancak bazı yayınlarda daha ileri yaş grupları için başarılı transplantasyon sonuçları bildirilmiştir (16-18). 60'lı yaşlardaki hastalara yönelik prospektif çalışmalar halen devam etmektedir (1).

Otolog transplantasyonda ise yine bir çok çalışmada yaşın önemi araştırılmıştır (19). Yaşlı hastalarda non-relaps mortalite kısmen artmış gözükmele birlikte hastaliksız sağkalım süreleri benzer

gözükmektedir ve bu grupta ileri yaşlar kesin bir dışlama kriteri oluşturmaz.

ÖNCEKİ İNFEKSİYONLAR

Fungal İnfeksiyon Öyküsü

Sınırlı sayıda literatür Aspergilloz geçmişi olan hastalarda başarılı transplantasyon tanımlamaktadır (20,21). Ancak yine de literatüre yansımayan başarısız sonuçlar söz konusu olabilir. Otolog transplantta ise takip eden süreçte immunosüpresif tedavi kullanılmadığından dolayı uygulamada sorun yaşanmayabilir (22). Eğer mümkün ise transplantasyon işlemi şüpheli aspergilloz lezyonunun tedavisinden sonra uygulanmalıdır.

Amfoterisin tedavisi alan hepatosplenik kandidiyazis olguları kesin bir kontrendikasyon oluşturmaz (23).

Viral İnfeksiyon Öyküsü

Hastaların Hepatit A, B, C durumlarının değerlendirilmesi transplantasyon öncesi işlemlerin bir parçası olmalıdır. Hepatit A geçirilmiş olması transplantasyon için bir engel oluşturmamakla birlikte aktif Hepatit A'ya bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu hepatik komplikasyonlar için bir risk oluşturur (1).

Transplant döneminde hastanın Hepatit B statusunun önemi çok açıklık kazanmamıştır.

Elbetteki akut infeksiyon tablosu KC fonksiyonları düzeline kadar takip edilmelidir. Buna karşın kronik hepatit tablosu komplike bir durumdur ve daha önce immünitesi gelişmiş hastalarda (anti HBsAg +) transplantasyon sonrası reaktivasyon gözlenebilir. Daha önce Hepatit B'ye maruz kalmış kişilerde transplantasyon sonrası ciddi karaciğer hasarı ve ölüm nadir tanımlanmıştır (24,25). Bazı kronik Hepatit B hastalarında Hepatit B immünize donörden yapılan transplantasyon sonrası adoptif immünoterapiye bağlı olarak infeksiyon temizlenebilir (26). Bu konunun daha iyi aydınlatılabilmesi için uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hepatit C pozitif transplant alıcılarında post transplant dönemde artmış oranda anormal karaciğer fonksiyon testleri ve kronik hepatit tablosu gözlenmektedir. Buna karşın siroza dönüşüm nadirdir (27).

Günümüzde HIV hastaları transplantasyon için uygun aday değildirlir. Bu alanda çalışmalar devam etmektedir (1).

Transplantasyon adaylarında transfüzyon öyküsü, psikososyal faktörleri ve kültürel düzeyleri de dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak hematopoietik hücre nakli yapıla-

cak hastalarda hastalığa ait endikasyon dışında bireysel faktörler dikkatle incelenmeli, her aday var olan koşulları çerçevesinde sorgulanmalı ve işleme bağlı olası komplikasyonlar dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Blume KG, Amylon MD. The evaluation and counseling of candidates for hematopoietic cell transplantation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ eds. Hematopoietic cell transplantation. 2nd edition. USA, 1999 pp:371-380
2. Harrison DT, Flournoy N, Ranberg R, et al. Relaps following marrow transplantation for acute leukemia. *Am J Hematol* 1978; 5: 191-202.
3. Spruce WE, Forman SJ, Krance RA, et al. Outcome of bone marrow transplantation in patients with extramedullary involvement of acute leukemia. *Blut* 1983; 48: 75-79.
4. Thompson CB, Sanders JE, Flournoy N, Bucker CD, Thomas ED. The risks of central nervous system relaps and leukoencephalopathy in patients receiving marrow transplantation for acute leukemia. *Blood* 1986; 67: 195-199.
5. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod CM, ed. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press. 1949: 191-205.
6. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: A prospective evaluation of new drug regimens. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1215-1223.
7. Depledge MH, Barrett A, Powles RL. Lung function after bone marrow grafting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 145-151.
8. Clark JG, Schwartz DA, Flournoy N, et al. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1987; 107: 648-656.
9. Prince DS, Wingard JR, Saral R, Santos GW, Wise RA. Longitudinal changes in pulmonary function following bone marrow transplantation. *Chest* 1989; 96: 301-306.
10. Crawford SW, Fisher L. Predictive value of pulmonary function tests before marrow transplantation. *Chest* 1992; 101: 1257-1264.
11. Clark JG, Crawford SW, Madtes DK, Sullivan KM. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1989; 111: 368-376.
12. Jain B, Floreani AA, Anderson JR., et al. Cardiopulmonary function and autologous bone marrow transplantation: Results and predictive value for respiratory failure and mortality. *Bone Marrow Trans* 1996; 17: 561-568.
13. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 353 patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 255-267.
14. Locasciulli A, Bacigalupo A, Alberti A, et al. Predictability before transplantation of hepatic complications following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1989; 48: 68-72.
15. Jagannath S, Barlogie B, Vesole D, Bracy S. Autotransplantation (AT) can be performed safely in multiple myeloma (MM) patients with renal insufficiency. *Blood* 1995; 86: (suppl 1): 205a (abstract).
16. Blume KG, Forman SJ, Nademanee AP, et al. Bone marrow transplantation for hematologic malignancies in patients aged 30 years or older. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1489-1492.
17. Klingemann HG, Storb R, Fefer A, et al. Bone marrow transplantation in patients aged 45 years or older. *Blood* 1986; 67: 770-776.
18. Clift RA, Appelbaum FR, Thomas ED. Treatment of chronic myeloid leukemia by marrow transplantation. *Blood* 1993; 82: 1954-1956.
19. Miller CB, Piantadosi S, Vogelsang GB, et al. Impact of age on outcome of patients with cancer undergoing autologous bone marrow transplant. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1327-1332.
20. Wingard JR, Beals S, Santos GW, et al. Aspergillus infection in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1987; 2: 175-181.
21. Meyers JD. Fungal infections in bone marrow transplant patients. *Semin Oncol*. 1990; 17: (suppl 6): 10-13.
22. Michailov G, Laporte JP, Lesage S, et al. Autologous bone marrow transplantation is feasible in patients with a prior history of invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 569-572.
23. Bjerke JW, Meters JD, Bowden RA. Hepatosplenic candidiasis-a contrindication to marrow transplantation? *Blood* 1994; 84: 2811-2814.
24. Mertens T, Kock J, Hampl W, et al. Reactivated fulminant hepatitis B virus replication after bone marrow transplantation: Clinical course and possible treatment with ganciclovir. *J Hepatol* 1996; 25: 968-971.
25. Chen PM, Fan S, Liu JH, et al. Reactivation of hepatitis B virus in two chronic GVHD patients after transplantation. *Int J Hematol* 1993; 58:183-188.
26. Ilan Y, Nagler A, Adler R, Tur-Kaspa R, Slaviv S, Shouval D. Ablation of persistent hepatitis B by bone marrow transplantation from a hepatitis B-immune donor. *Gastroenterology* 1993; 104: 1818-1821.
27. Ribas A, Gale RP. Should people with hepatitis C virus infection receive a bone marrow transplant? *Bone Marrow Transplant* 1997; 19:97-99.