

# Mini Transplantasyon

Günhan GÜRMAN

Ankara Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, İbni-Sina Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

## Transplantasyon

Vücudun bir kısmından veya başka birisinden alınan doku parçası veya organın implante edilmesi, transplantasyon kelimesinin tıp sözlüklerindeki tariflerindedir. Transplantasyonu yapılacak, bağlantısız organ veya dokuya da "graft" adı verilir. Kornea, kalp, böbrek, pankreas, tendon, akciğer ve kemik iliği, transplantasyonları yapılabilen organ ve dokulara örneklerdir. Kemik iliği, kemiklerin medüller boşlukları ve süngersi epifizlerini dolduran, yaşla birlikte özellikle kol ve bacak kemiklerindeki kısımlarında yağ oranı artan, fazla sayıda hücreye sahip hematopoietik bağ dokusudur (1). Transplantasyonu yapılabilen diğer organ ve dokulara göre farklı özelliklere sahiptir. Burada nakledilen, sınırları belirli bir yapıdan ziyade, belirli fonksiyonları üstlenmiş olan ve kişinin lenfohematopoietik sistemini oluşturabilme potansiyeline sahip hücre topluluğudur. Barınacakları yer ise alıcının kemiğindeki boşluklar, dokuları ve kanıdır. Bu özelliklere sahip hücrelerin sadece kemik iliğinde değil, periferik kan, kordon kanı ve bazı organlarda da var olduğu zaman içinde ortaya çıkmıştır. Kemik iliği, kan ve kordon kanındaki hematopoietik hücrelerin transplantasyonu (HHT) bir çok hastalık için tedavi seçeneğidir. Kemik iliği nakli uygulamaları radyasyondan korunmanın araştırıldığı hayvan çalışmaları ile 1930'ların sonu ve 1940'larda başlamıştır (2). İnsanlarda 1950'ler ve 1960'larda çoğu başarısız olan allojeneik graft denemeleri yapılmıştır (3). Doku uyumu ve immünoşüpresyon ile ilgili gelişmeler transplantasyon uygulamasında önemli ilerlemeleri sağlamıştır. Daha etkili antikanser ilaç-

lar ile antibiyotiklerin ortaya çıkışı ve gelişen kan ürünleri transfüzyon desteği başarılı denemelerin ve sonra da serilerin önünü açmıştır

## Uygulama ve Etki Şekli

Allojeneik hematopoietik hücre transplantasyonu alışlagelmiş uygulama şeklini 1960'ların sonunda almıştır. İlk başlarda, allojeneik transplantasyon uygulamalarının günümüzde temel olarak sürmekte olan standart modelinin etki şeklinin malign hastalıkların tedavisinde "hematopoietik hücre desteğinde toksik yüksek doz kemoradyasyon tedavisi ile hastalık eradikasyonu", malin olmayan veya kemik iliğinden kaynaklanan malin hastalıkların tedavisinde ise "hematopoietik hücre desteğinde toksik yüksek doz kemoradyasyon tedavisi ile kemik iliğinin yenisi ile değiştirilmesi" olduğu düşünülmüştür.

Yüksek doz sitotoksik kemo ve/veya radyoterapi ile kemik iliğinin ortadan kaldırılması (myeloablasyon), sonrasında immün sistemi de baskılanmış olan alıcıya HLA uyumlu vericiden alınan hematopoietik hücrelerin verilmesi bu uygulamanın en önemli kısımlarıdır. Günümüzde büyük ölçüde bu şekilde yapılan allojeneik HHT işlemine ait komplikasyonlar, transplant alternatifinin; malin hastalıklar için hastalık progresyonundan ölüm olması, malin olmayan hastalıklar için yaşam kalitesinde kabul edilemeyecek ölçüde bozulma olması dışında, ayrıca genel olarak da 60 yaş sınırı dışında kullanımını kısıtlamıştır.

## Değişen Görüşler

Malin hücrelerin öldürülmesinde yüksek doz tedavinin esas olduğu düşüncesi, zaman içinde allojeneik transplantın malinite eradikasyonundaki asıl etkisinin verici T hücrelerine ait olduğu (graft versus tümör -GVT- etkisi) şeklinde değişikliğe uğramıştır. Graft versus host hastalığı (GVHH) olanlarda lösemi relapsı insidansının daha az olması, sinjeneik transplantlardaki veya T hücre arındırılması yapılanlardaki yüksek relaps oranı, posttransplant relapsta donör lökosit infüzyonları ile sitotoksik kemoterapi olmaksızın remisyon sağlanması bu değişikliğe yol açan klinik gözlemlerin en önemlileridir (4). Bu durumda beklenti, verilen hematopoietik hücrelerle oluşan yeni immün sistemin kür sağlamasıdır. Verici T hücreleri alıcı lenfoid hücrelerini hedef alarak verici T hücre tam kimerizmini ve ilik hücrelerini hedef alarak boşluk açılmasını da sağlamaktadırlar. Bu buluşlar, transplantın uygulama şeklinin sorgulanmasına yol açmıştır. Kür sağlayan gerçek etkinin yüksek doz tedaviye ait olmaması, verici hücrelerine yer açmak için kemik iliğinin ortadan kaldırılmasının gerekmediğinin anlaşılması transplant öncesi hazırlama rejimlerinde önemli değişikliklerin yapılmasını sağlamıştır. Çok daha az toksik, yeterli immüno-supresyonu ve graftı içeren uygulamalarla GVT etkisini sağlayan başarılı transplantlar yapılmaya başlanılmıştır (5,6). Bu farklı hazırlama anlayışı "non-myeloablative" (NMA); diğer bir ifade ile, myeloablasyon yapmayan hazırlama rejimi şeklinde isimlendirilmiştir. Uygulamayı yapan veya ilgilenen insanlar tarafından, içeriği ve yoğunluğunu da yansıtabilecek şekilde; "submyeloablative", "azalmış doz yoğunluklu", "lenfoablative", "mini transplant", "transplant-lite" şeklinde de isimlendirilebilmektedir. Allojeneik transplantasyondan beklenen etkiyi, alıcıyı yıpratmadan sağlayabilmesi, alloHHT uygulamasının yaş ve organ toksisite sınırlamalarını genişleterek, sunulabildiği hasta sayısını da artırmıştır.

## Farklı Özellikler

Bu tür rejimlerle, eski rejimlerdekine göre minimal lökopeni ve azalmış enfeksiyon riski, trombosit ve eritrosit desteği gereksiniminde azalma, mukozit ve diğer toksik semptomlarda azalma, immün toleransın daha kolay oluşturulması ve doku yıkımının daha az olması ile GVHH'da azalma, ayrıca

yüksek doza bağlı geç etkilerde azalma beklentileri ortaya çıkmıştır. Eski standart rejimlerdeki myeloablative potansiyel belirli bir etki düzeyini yansıtsa da, NMA isimlendirilmesi, myeloablative özelliği çok değişik olan pek çok uygulamayı kapsamaktadır. Sadece etkili bir immüno-supresyondan, submyeloablative denilebilecek, hematopoietik hücre desteği olmaksızın ancak toparlanabilecek derecede bir kemik iliği supresyonuna yol açan rejimlere kadar değişen farklı uygulamalar mevcuttur (Tablo 1)(7). Tam olmayan myeloablasyon, yeterli bir immüno-supresyonun varlığında, miks kimerizmin oluşumunu kolaylaştırır. Miks kimerik yapı, zaman içinde vericiye ait unsurların artışı ile tam kimerik hale gelebileceği gibi, ortadan kaybolması ile tamamen alıcı orijinine dönebilir. Bazan miks kimerik yapı sürekliliğini korur. Bu durum belirli düzeyde bir graft versus host toleransının sürmesini sağlar. Bu özellik, malin olmayan, diğer bir deyişle GVT etkisinin aranmadığı pek çok hastalıkta transplantla bağlı immüno-lojik yan etkilerin azalmasını sağlayan önemli bir kazanımdır. Sürekli miks kimerik yapı, GVT etkisinin arandığı hastalıklarda ise, host orijinli maliniteye de tolerans oluşturarak bir dezavantaj yaratabilir. Bu durumda posttransplant GVHH profilaksisinin kesilmesi, gerekirse donör lenfosit infüzyonları (DLI) verilmesi, tam verici kimerizmini sağlamayı kolaylaştırırken, GVT etkisini de artırabilir (7-10).

NMA hazırlama yapılan transplantlar önceleri standart allojeneik transplant uygulamalarının yaş ve performans durumu gibi sınırlarının dışında kalan, toksisiteden kaçınılan hastalarda gerçekleştirilmiştir (5). Zaman içinde, standart uygulamalara iyi bir alternatif olabileceği, hatta allojeneik transplant uygulamalarının endikasyon sınırlarını da genişletebileceği anlaşılmıştır. Kalıcı miks kimerizmin verici hücrelerinin immün toleransla birlikte konakçıda ikamesini sağlamasının aranılan bir özellik olduğu malin olmayan hastalıklar buna örnektir (Tablo 2). Konakçının antijenik özelliklerini verici T hücrelerine sunan hücrelerin NMA hazırlama ile elimine edilmemesi, GVT etkisini artırabilecek bir durumdur. Miks kimerizmin sağladığı immün toleransın ve doku yıkımının azlığının, GVHH sıklığında azalma sağlayabileceği, GVT etkisinin gerektiğinde DLI ile kuvvetlendirilebileceği öngörüsü, allojeneik HHT'nin daha rahat bir şekilde, daha geniş endikasyon dilimindeki maliniteli hastalara sunulabilmesini sağlayacak uygulama ve proje-

**Tablo 1.** Farklı yoğunluklardaki hazırlama rejimi örnekleri

*TBI	200 cGy	
*FAMP	125 mg/m <sup>2</sup>	
CY	120 mg/kg	
*FAMP	90-120 mg/m <sup>2</sup>	
IDA	36 mg/m <sup>2</sup>	
ARA-C	8 g/m <sup>2</sup>	
*FAMP	90-120 mg/m <sup>2</sup>	
CY	900-2000 mg/m <sup>2</sup>	
veya MEL	140 mg/m <sup>2</sup>	
*FAMP	180 mg/m <sup>2</sup>	
BU	8 mg/kg	
ATG	40 mg/kg	
-----		
*CY	200 mg/kg	Tolere edilebilen maksimal yüksek doz sınırı (hematopoietik hücre desteği mutlak gereksinimi)
*CY	200 mg/kg	
ATG	90 mg/kg	
*BU	16 mg/kg	
CY	120-200 mg/kg	
*CY	120-200 mg/kg	
TBI	1000-1440 cGy	
*MEL	140 mg/m <sup>2</sup>	
TBI	1200 cGy	

lerin temelini oluşturmuştur (11,12).

Yapılan uygulamaların değerlendirilmesi, malinitenin antijen sunan hücreleri de kapsadığı malinitelerde (lenfoid malinitelerde B hücreleri, kronik myeloid lösemide dendritik hücreler gibi) GVT etkisinin daha çok görüldüğünü ortaya çıkarmıştır. Ancak örneğin kostimülatör moleküllerin bulunmadığı malin lenfoblastların varlığında bu etki aynı şekilde gözlenememektir.

Malinitenin immünolojik özelliklerinin yanısıra hızlı ilerleyen ve/veya transplant sırasında tümör yükünün fazla olduğu malinitelerde de sonuçlar genellikle başarılı değildir (7). Böyle durumlarda, GVT etkisinin ortaya çıkması için gereken iki üç aylık süre zarfında maliniteyi sınırlı tutabilecek, tümör kitlesinin en aza indirilmesini hedefleyen, yüksek dozlu, hatta olog HHT destekli ön uygulamalar, toksisite ile ilgili toparlanma sağlandıktan sonra NMA hazırlamalı allojeneik transplant yapmak suretiyle yararlı olabilir (11).

### Çözülmesi Gereken Konular

Sağlam bilimsel dayanakları olan bu yeni allojeneik transplantasyon uygulama şeklinin, beklenildiği üzere konvansiyonel myeloablatif hazırlama ile gerçekleştirilen transplantasyonların yerini alabilmesi için her bir endikasyonda karşılaştırılmalı olarak kontrolü gerekmektedir. Bunları yaparken çözülmesi gereken konuların en başında, submye-

**Tablo 2.** Miks kimerizmin sağladığı immün toleranstan yararlanabilecek malin olmayan hastalık ve durum örnekleri.

HEMOGLOBİNOPATİLER
GENETİK KÖKENLİ ENZİM YETERSİZLİKLERİ
İMMÜN YETMEZLİKLER
CİDDİ OTOİMMÜN HASTALIKLAR
ORGAN TRANSPLANTASYONUNDA GRAFTA TOLERANS

loablatif seviyede ajan ve doz optimizasyonu gelmektedir. Standart myeloablatif rejimlerindeki sınırlı ajanlarla yapılan uygulamalar, yerini hastalığın ve graftın özelliklerine göre belirlenebilecek hazırlama rejimi zenginliğine bırakabilir. Yine de sınıflandırarak da olsa bir standardizasyon gerekmektedir. İkinci önemli konu, kalıcı miks kimerizm ve GVH-GVHH dengelerini hastalık ve graftın özellikleri bazında ele alarak optimize edilmesi gereken GVHH profilaksisidir. Genellikle geçmişteki NMA uygulamalarında kısa süreli ve tek ajanlı profilaksiler yapıldığı görülmektedir. Sonuçların farklılığı, bu yaklaşımın doğruluğunun sorgulanmasını gerektirmektedir (13). Hücre serilerinin kimerizmini ayrı ayrı, yakından takip etmek suretiyle GVT-GVHH dengesini öngörmek ve buna göre DLI uygulamasını ayarlamak daha hassas bir şekilde mümkün olabilecektir (tam veya miks T hücre kimerizmine karşılık tam veya miks dendritik hücre kimerizmi gibi) (14).

### Beklentiler

Kemo ve/veya radyoterapidaki doz değişikliği ile birlikte komplikasyonlarda da azalmanın ortaya çıkması ile, en başta maliyet etkinlik dengesinde daha olumlu bir tablo oluşacağı en büyük beklentidir. Yaşam kalitesinde iyileşme görülmesi beklentisi de yüksektir. Yayınlanmış olan NMA allojeneik nakil serilerinde hastanede kalış süreleri, antibiyotik ve kan ürünü kullanımı anlamlı olarak standart rejime göre düşük bulunmuştur. Bu durum maliyet etkinlik analizleri açısından NMA lehine değerlendirilebilir. Transplantla ilişkili ölüm oranı ve transplantın etkinliğinde olumlu yönde olacağı öngörülen etkileri, incelenmesi gereken diğer özelliklerdir. Etki ve yan etkilerde uzun dönemdeki durumun da görülmesi gerekmektedir. NMA uygulaması, akraba dışı veya doku grubu uyumu tam olmayan transplantların kullanım sıklığı ve sahasının genişlemesini sağlayabilir. Kısaca NMA hazırlama bakış açısı, graft elde etme ve işleme tekniklerindeki gelişmelerin yanı sıra, kontrol altına alınması gereken bir devrim niteliğindedir.

**KAYNAKLAR**

1. Stedman's Medical Dictionary, Version 1.5, 1994 William & Wilkins.
2. Thomas ED: Bone Marrow Transplantation: A Review. *Semin Hematol* 1999; 36(suppl 7):95-103.
3. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, et al: Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; 257:491-496.
4. Horowitz MM: Clinical observations of graft-versus-tumor effects after conventional transplantation: What do they teach us? ASCO, 2002.
5. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al: Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89:12-20.
6. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al: Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91:756-763.
7. Gürman G, Arat M, İlhan O, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation without myeloablative conditioning for patients with advanced hematological malignancies. *Cytotherapy* 2001; 3(4):253-260.
8. Collins RH, Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giralt S, Champlin R, Goodman SA, Wolff SN, Hu W, Verfaillie C, List A, Dalton W, Ognoskie N, Chetrit A, Antin JH, Nemunaitis J: Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1997; 15(2):433-44.
9. Porter DL, Roth MS, Lee SJ, McGarigle C, Ferrara JLM, Antin JH: Adoptive immunotherapy with donor mononuclear cell infusions to treat relapse of acute leukemia or myelodysplasia after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:975-80.
10. Dazzi F, Sztdio RM, Craddock C, Cross NCP, Kaeda J, Chase A, Olavria E, van Rhee F, Kanfer E, Apperley JF, Goldman JM: Comparison of single dose and escalating dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 95:67-71.
11. Carella AM, Beltrami G, Lerma E, et al: Combined use of autografting and non-myeloablative allografting for the treatment of hematologic malignancies and metastatic breast cancer. *Cancer Treat Res* 2002; 110:101-12.
12. Childs RW, Igarashi T: The identification of renal cell carcinoma as a target for allogeneic based cancer immunotherapy. *Exp Nephrol* 2002; 10(3):227-34.
13. Millan MT, Shizuru JA, Hoffmann P, Dejbakhsh-Jones S, Scandling JD, Grumet FC, Tan JC, Salvatierra O, Hoppe RT, Strober S: Mixed chimerism and immunosuppressive drug withdrawal after HLA-mismatched kidney and hematopoietic progenitor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 73(9):1386-1391.
14. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, Giralt S, Mackinnon S, Spitzer T, Weisdorf D.: Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7(9):473-85.