

Yüksek Doz Kemoterapi ve Radyoterapi Uygulaması

Fikret ARPACI

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

GİRİŞ

Yüksek doz kemoterapi (YDK) ve radyoterapi (RT) kan ve kemik iliği transplantasyonu (KKİT) öncesinde mevcut hastalığı yok etmek, yeni ürüne yer açmak ve immunosupresyon yapmak amacıyla yapılan hazırlama rejiminin (HR) birer parçasıdır. Bugüne kadar HR olarak değişik yoğunlukta YDK ve RT kullanılmasına karşın hastalıklara özgü ideal HR arayış çabaları devam etmektedir.(1). İdeal bir HR' de en yüksek tümör yıkımı yanında en düşük toksisite gözetilir.

RASYONEL

Otolog ve Allojeneik KKİT' larında HR' nin kullanım amaçları farklıdır. Otolog koşulda altta yatan hastalığın eradike edilmesi (maksimal sitoreduksiyon) ve dolayısıyla HR' nin yoğun olması önemlidir. Buna karşın allojeneik koşulda buna ek olarak hostun immunolojik bariyerini kırmak (immunosupresyon) ve yeni ürüne yer açmak da amaçlanmaktadır. Son dekada kadar malignitelerde kür elde etmek için HR' lerinin yoğunluğunu arttırmak amaçlanmıştır. Ancak yoğunluğu artırılan rejimler kürabiliteyi artırmadığı gibi tersine toksisiteyi davet etmiştir.

Diğer taraftan bir çok antineoplastik ajanın dozu - hematolojik ve nonhematolojik toksisiteilerinin birbirlerine çok yakın olması nedeniyle - yeterince artırılamamıştır. Bu nedenle son dekada düşük yoğunluklu rejimler allojeneik koşulda alternatif HR' leri olarak transplant merkezlerinde büyük ilgi görmeye başlamıştır. Bir başka alternatif HR'i ise radiolabeled monoklonal antikorların kullanıldığı targeted (hedeflenmiş) radyoterapidir. Bu şekilde hem yüksek doz RT vermek hem de toksisite-

yi minimal tutmak mümkün olabilmektedir.

YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ (YDK)

Tümörlerde ve antineoplastik ajanlarda doz-cevap ilişkisinin ortaya konmasıyla birlikte YDK ve KKİT 1980' li yıllardan sonra gittikçe artan bir şekilde uygulanmaktadır.

Tanım

Birim zamanda birim yüzeye verilen antineoplastik ilaç dozuna "doz yoğunluğu" adı verilir. Doz yoğunluğu mg / m² / hafta olarak belirtilir. Kombinasyon yapıldığında her ilaca ait değer ayrı ayrı hesaplanarak toplanır. Doz yoğunluğu, ya ilacın dozu artırılarak ya da verilme siklüsü kısaltılarak artırılabilir. İlaç dozunun % 25 -75 artırılması ile oluşan myelotoksisite kök hücre desteği olmaksızın sadece hematopoietik büyüme faktörleriyle önlenebilirken daha yüksek dozlarda kök hücre desteğine ihtiyaç vardır. YDK' nin kabul edilmiş tam bir tanımı olmamakla birlikte sıklıkla konvansiyonel dozun 3 katı veya fazlası kadar doz kastedilir (2). Bir başka tanıma göre de; kök hücre desteksiz olarak verildiğinde, nötrofil sayısını 3 hafta veya daha uzun süre < 1000 / mm³ olarak baskılayan doz yüksek dozdur. YDK' de ajanlar peak ilaç düzeyi elde etmek amacıyla pulsed olarak verilirler.

İlaç Seçimi

YDK' de kullanılacak antineoplastik ilaçların doz-cevap eğrileri dik yada dike yakın olmalıdır. Bu maksimum tolere edilen dozun (MTD) standart doza (SD) bölünmesiyle elde edilir. MTD / SD oranı tiotepa için 30, diğer alkilleyiciler için 4-10 ve mitomisin için 2 - 3' tür. Alkilleyici ajanların doz sınır-

layıcı etkilerinden myelotoksisite, nonmyelotoksik doz sınırlayıcı etkileycilerinden daha önce görüldüğü için alkilleyiciler YDK için ideal ajanlardır. Buna karşın cisplatin, 5FU gibi antineoplastikler, MTD / SD oranlarının <2 olması ve nonmyelotoksik doz sınırlayıcı etkilerinin ön planda olmaları nedeniyle YDK için uygun değildir.

YDK' de seçilen antineoplastikler dışında tümörün kendisinin de önemi vardır. YDK' ye en uygun tümörler kemoterapiye sensitif, ilaç direncinin olmadığı yada en az olduğu ve tümör kitlesinin de az olduğu olgulardır.(3).

YDK' de antineoplastikler kombine edilirken şu noktalara dikkat etmelidir:

1. Antineoplastikler kullanılacak tümörde etkin olmalı.
2. Doz / cevap eğrileri dik olmalı
3. MTD / SD oranları büyük olmalı
4. Toksisiteleri additif olmamalı
5. Çapraz direnç olmamalıdır.

Tablo 1. YDK'de kullanılan antineoplastik ajanların doz yoğunlukları ve doz sınırlayıcı yan etkileri

Ajan	Doz Yoğunluğu	Toksisite
Siklofosfamid	x8	Kardiak, urotelyal
Melfelan	x6	Mukozit
Tiotepa	x10	Mukozit, MSS
Bisulfen	x8	VCIJ
PCNU	x3	Akciğer, VCIJ
Cisplatin	x3	Böbrek, Nöropati
Karboplatin	x5	Otoloksik, Böbrek
Etoposid	x6	Mukozit, Karaciğer
Doksorubicin	x4	Mukozit, Kardiak
Paklitaksel	x6	Nöropati, Mukozit
Siltazin Arabinosid	x9	MSS, Mukozit
Mitoksantron	x6	Kardiak
İfosfamid	x8	Böbrek, MSS

Yüksek Doz Kemoterapi Rejimleri

Sadece değişik antineoplastik ajanların kombine olarak kullanıldığı ve RT içermeyen HR'leri birkaç nedenle birçok merkezde tercih edilmektedir. Sebeplerin başında merkezlerin bir bölümünde RT olanaklarının bulunmaması yada yeterince gelişmemiş olması gelir. İkinci neden RT ile özellikle tüm beden ışınlanması ile birlikte akut ve kronik toksisitelerin daha fazla görülmesidir. Bir başka önemli bir neden de bir çok hastanın önceden RT almasıdır. En sık kullanılan YDK rejimleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastanın Hazırlanması ve YDK'nın Uygulanması

YDK alacak olan hastaların performanslarının iyi olması gerekmektedir.

Tablo 2. YDK'de sık olarak kullanılan kombinasyon rejimleri

Rejim	İlaçlar	Doz (mg/m ²)	Doz Sınırlayıcı Toksisite
BEAM	Karmustin	300	Mukozal
	Etoposid	800	Hepatik
	Arabinosid S.	800	Kardiak
	Melfelan	140	
BEAC	Karmustin	300	Mukozal
	Etoposid	800	Hepatik
	Arabinosid S.	800	Kardiak
	Siklofosfamid	5600	
CBV	Siklofosfamid	6000	Pulmoner
	Karmustin	300	Hepatik
	Etoposid	1000	
CBV-N	Siklofosfamid	600	Pulmoner
	Karmustin	300	Hepatik
	Etoposid	1000	
	Mitoksantron	60	Kardiak
ICF	İfosfamid	900	MSS
	Karboplatin	1500	Renal
	Etoposid	1500	

Genellikle performans skorlarının ECOG 0,1,2 olması YDK' yi iyi tolere etmeleri açısından önemlidir. Hastaların yaşları da önem verilmesi gereken bir diğer noktadır. Otolog nakiller için genellikle ≤ 60 yaş, allojeneik nakiller için ise ≤ 50 yaş sınır olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda düşük yoğunlukta (Non myeloablantif) HR' lerinin uygulanmasıyla daha ileri yaşlardaki hastalara nakil yapmak mümkün hale gelmiştir. YDK alacak hastaların organ fonksiyonlarının iyi olması gereklidir. Karaciğer fonksiyonları açısından total bilirubin < 2mg, GOT, GPT ve alkalin fosfataz değerlerinin ≤ 3x Normal değer olması, kardiyovasküler sistem açısından ejeksiyon fraksiyonunun > % 45 ve pulmoner fonksiyonlar açısından da DLCO > % 60 ve FEV1 FVC > % 75 olması zorunludur. YDK alacak hastaların hayat beklentilerinin en az 6 ay olması gerekir. Aktif enfeksiyonlu olgulara da YDK uygulanmaz. Transplant öncesi organ fonksiyonları tam olarak değerlendirilen hastalara uygun YDK rejimi seçilir. YDK'de antineoplastik ilaçlar 1 ya da 6-8 gün içinde kısa süreli, uzun süreli ya da 24 saatlik infüzyonlar şeklinde hastaya verilir. İnfüzyondan 1 gün önce başlayan ve 1-2 gün sonra da devam edecek şekilde hastaya hidrasyon yapılır. Hidrasyona gerektiği kadar K⁺, MgSO₄, HCO₃⁻ eklenebilir. Forse diürez için furosemid verilir. YDK' den 30 dakika önce ve 2 saat sonra antiemetik+steroid + antihistaminik + diazepam ile bulantıya karşı premedikasyon yapılır. Eğer YDK rejiminde siklofosfamid

ya da ifosfamid kullanılıyorsa üreepitelyal toksik etkiyi önlemek için kullanılan günlük dozun % 120-160 ' ı kadar ürometeksan (Mesna) günlük tedaviye eklenir. Mesna'nın % 25' i IV puşe, kalan % 75' i ise devamlı infüzyonla verilir ve son siklofosfamid ya da ifosfamid dozundan 1 gün sonra da Mesna infüzyonuna devam edilir. YDK bittikten sonra 1 ya da 2 gün boyunca hasta istirahat eder. Bu sürede hidrasyon devam eder ancak hastaya kemoterapi yapılmaz. İstirahat süresi genellikle 1 gündür. Ancak son gün etoposid gibi yarılanma süresi 36-48 saati bulan bir antineoplastik ilaç verildiyse istirahat süresinin 2 gün olması daha uygundur.

RADYOTERAPİ

HR'nin bir parçası olarak sıklıkla tüm beden ışınlanması (TBI) kullanılmaktadır. RT bazen de HR'den bağımsız olarak nakilden sonra tutulmuş alan RT'si şeklinde lokal olarak da yapılabilir.

Tüm Beden Işınlanması (TBI)

TBI eksternal ışın kullanılarak malignitenin sistemik tedavisidir. TBI' nın sistemik ilaç tedavisinden farkı; tedaviye dirençli vücut sığınaklarının (testis ve beyin gibi) olmaması, dirençli hücrel mutanların yani klonal direncin ortaya çıkışının ilaçlara göre daha seyrek olması, hipoksi ve repopulasyonun daha az problem çıkarması ve kantitatif radyasyon dozimetrenin yüksek güvenilirliği'dir. KKİT için uygulanan TBI' daki amaç; malign hücreleri ortadan kaldırmak, hastanın kendi kemik iliği hücrelerini ortadan kaldırmak, verilecek donör kaynaklı kemik iliği hücrelerine yer açmak ve transplante edilen kemik iliği greftinin tutmasını sağlamak için gerekli olan immunosupresyonu gerçekleştirmektir. Son 30 yıl içinde immunosupresyon ve tümör eradikasyonu temel alınarak değişik TBI teknikleri geliştirilmiştir. Klinik kullanımda TBI ile verilebilecek maksimum radyasyon dozu 14-15 Gy' i geçmez.(4). TBI uygulamasında kullanılan cihaz, doz-fraksiyon ve ışınlama pozisyonları ile teknikleri değişik merkezlere göre farklılıklar göstermektedir. Işınlama cihazı olarak Co-60 (1,25 Mev), çift Co-60 (4-6 Mev) veya 10-25 Mev x ışını gücünde lineer akseleratör kullanılabilir. Co-60 , in en önemli avantajı çok homojen radyasyon verebilmesi bazı hasta hareketlerine izin verebilmesidir. Ancak düşük hızda 8cGy / dakika radyasyon vermesi ve organlara shield yapmayı zorlaştırması dezavantajlarıdır. Birçok merkez lineer akseleratör kullanarak TBI yapmaktadır. Bu şekilde 40cGy / dak. veya daha yüksek dozda radyasyon vermek

mümkün olabilmektedir. Ayrıca bu cihazda akciğere shielding yapmak daha kolay olmakta bu da pulmoner toksisiteyi azaltmaktadır. Hasta pozisyonu olarak arka - ön / ön - arka, arka-ön / ön arka/ ve her iki yan, her iki yan yatar ayakta veya oturur şekilde uygulamalar yapılabilir.(5). Sıklıkla 600, 750, 800, 1000, 1320 cGy'lik total dozlar; 1,3,4,6,11 fraksiyonda ve 1,3,4,6 günde verilebilir. Günde bir uygulama yanında iki uygulamanın yapıldığı hiperfraksiyone uygulamalar daha fazla tercih edilmektedir. Tümör hücre popülasyonları hipoksiktir ve bu nedenle radyorezistandır. Hiperfraksiyone TBI' da hedef, normal doku ve organlara en az zararı vererek tümör eradikasyonunu sağlayacak maksimal dozu vermektir. Fraksiyonlar arasındaki sürede hipoksik hücreler reoksijone olur ve radyasyona daha duyarlı hale gelirler. Böylece maksimal sitoredüksiyon ve immunosupresyon yapılarak HR' ne katkıda bulunulur. TBI' da merkezlere göre dakikada verilen doz oranları 2,5,7,8,12,26,42,45 cGy arasında değişiklikler gösterebilir. Bazı merkezlerde kompansatuar filtreler, boluslar kullanılabilir. Transplantasyon TBI' dan genellikle 24-72 saat sonra yapılır. TBI' nın kritik organlara ve dokulara verdiği radyasyon hasarı oldukça önemlidir. TBI toksisiteleri hayatı tehdit edici olabilir (pnömoni, nefrit, VOD gibi) veya uzun vadeli hasarlara (gelişme geriliği, kardiyak hasar) yol açabilir. TBI' nın yan etkileri genellikle "geç oluşan" tipte olup fraksiyon büyüklüğüyle ve doz hızıyla yakın ilişkilidir.

TBI İçin Hastanın Hazırlanması

TBI gününde 2 gün önce in vivo doz ölçümleri için hasta RT merkezine gelir. Burada total doz, fraksiyon, doz hızı gibi hesaplamalar yapılır. TBI günü hastanın damar yolu açılır ve tedaviden 30 dakika önce antiemetik ve antiödem (deksametazan) ile premedikasyon yapılır. TBI için deneyimli Radyasyon onkoloğu, Radyasyon bioloğu ve fizikçisi olan ve sofistike imkanları bulunan bir merkez gereklidir. Oda, materyal ve ilgili kişilerin maksimum temizlik ve sterilizasyon koşullarına uygun olması zorunludur.

Lokal RT

TBI ile verilebilecek maksimum radyasyon dozu 14-15 Gy' i geçemez. Fraksiyone TBI dozunu 12 Gy' in üzerine çıkarmak relaps hızını azaltmakta ancak toksisiteyi artırarak hastaliksız yada toplam sürvide bir uzama yapmamaktadır.(6). Dolayısıyla TBI' nın yalnız başına sadece sınırlı sayıda radyosensitif kanser hücrelerini sterilize etmesi beklenir.

Tablo 3. TBI + YDK Rejimleri

Kombinasyon	Total Dozlar
TBI + Cy	12000 cGy 120 mg / kg
TBI + VP-16	1320 cGy 60 mg / kg
TBI + VP-16 + CY	1320 cGy 60mg/kg 60-100mg / kg
TBI + Mel	1200 cGy 200 mg / kg

Buna karşın lokal RT ile 60 Gy'in üzerine bile çıkmak mümkündür. TBI lösemiler gibi kemik iliğini diffüz / homojen tutmuş maligniteler için uygunken, non-homojen dağılmış ve lokalize bulky kitli maligniteler için uygun değildir. Bulky hastalığı olan hastalara HR' nin bir parçası olarak değil de, nakil sonrası dönemde total lenfatik ışınlama, yama RT' si veya lokal radyasyon boostları eklenebilir.

Hedeflenmiş RT

Radyoaktif işaretli antikolar ve diğer tümör spesifik moloküller kullanan hedeflenmiş RT; normal dokulara toksisiteyi azaltır, hedef dokulara da maksimum radyasyon vererek tümör eradikasyonunu sağlar. Tek başına veya TBI ile birlikte kullanılabilir. Holmium 166, anti - CD33 + Iyot ¹³¹, anti CD45+Iyot ¹³¹ veya yalnız başına Iyot ¹³¹ M.Myelomada, AML'de ve lenfomalarda HR'nin bir parçası olarak kullanılmaktadır.(4).

YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ + TÜM BEDEN İŞİNLAMASI

TBI sıklıkla siklofosamid ile (TBI + CY), Siklofosamid + etoposid ile (TBI + CY+E) Siklofosamid + ara - c (TBI + Cy + ara-C) veya melfelanla (TBI + Mel) kombine edilerek kullanılır. CY orijinal olarak TBI öncesinde verilir. Tablo 3) sonrasında kullanılan merkezler de vardır. Bu rejim akut ve kronik lösemilerde standart HR' i olarak kabul edilmektedir. (Cy:120 mg / kg, TBI:12 Gy, 6 fraksiyon)

NONMYELOABLATİF REJİMLER

Son 5 yıldır allojeneik KKİT'de HR'nin dozunu artırarak maksimum tümör eradikasyonu yapmak yerine strateji değişikliği yapılarak hostun hücrelerinin bir kısmının kalması sağlanarak bu hücrelerin graft için uyarıcı bir hedef olması amaçlanmıştır.

tır (7). Bu şekilde geçici ya da kalıcı chimerizm oluşturularak greftin antitümör etkisi canlı tutularak (adoptif immunoterapi) tümör relapsı azaltılmaya çalışılmaktadır. Diğer taraftan HR'nin yoğunluğu az olduğu için toksisite azalmakta veya trasplantla ilişkili mortalite düşmektedir. Bu yöntemle daha ileri yaşlı (>50) ve genel durumu ablatif HR' lerini kaldıramayacak hastalara nakil yapmak mümkün olabilmektedir. Nonmyeloablatif HR' lerinde TBI dozu ve YDK subablatif dozlarda ayrı ayrı ya da kombine olarak verilir. Kemoterapi rejimlerinin çoğu fludarabin esaslı rejimlerdir.

KAYNAKLAR

1. Appelbawn FR. Is there a best transplant conditioning regimen for acute
2. myeloid leukemia? *Leukemia* 2000; 14:497-50,
3. Doroshow JD. Pharmacological basis for high - dose chemotherapy. *Hematopoietic Cell Transplantation*. Eds: Thomas D, Blume KG, Forman SJ. Second edition. Blackwell science. 1999; 103-115
4. Arpacı F. Meme kanserlerinde yüksek doz kemoterapi ve olog kök hücre nakli. *Klinik Gelişim*. 1999; 12: 744-747.
5. Bensinger WI, Buckner CD. Preparative regimens. *Hematopoietic Cell Transplantation*. Eds: Thomas D, Blume KG, Forman SJ. Second edition Blackwell Science. 1999; 123-131
6. Beyzadeoğlu M. Terapötik tüm beden ışınlamasının radyobiolojik analizi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2001; 43 (1):98-10.
7. Champlin R. Preparative regimens for autologous bone marrow transplantation. *Blood*. 1993; 81 (2): 277-280,.
8. Anagnostopoulos A, Giralt S. Critical review on non-myeloablative stem cell transplantation. *Critic Rev Oncol / Hematol* 2002; 44:175-190.