

Yoğun Kemoterapi Almış Refrakter Hematolojik Hastalıklarda Haploidentik Kök Hücre Naklinin Sağkalıma Etkisi

The Effect of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Long Term Survival in Refractory Heavily Pretreated Hematologic Diseases

Meltem KURT YÜKSEL¹, Klara DALVA¹, Uğur ŞAHİN¹, Mevlüde KURDAL OKCU², Özlem KÖKSAL², Ayla GÖKMEN², Gülay KILIÇ³, Ender SOYDAN², Önder ARSLAN¹, Osman İLHAN¹, Muhit ÖZCAN¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

³ Medicana International Ankara Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Allojeneik kök hücre nakli (KHN) sonrası nüks eden refrakter lösemi/lenfoma tanılı hastalarda sağkalım şansı çok düşüktür. Bu çalışmada, relaps/refrakter hematolojik maligniteli hastalara uygulanan haploidentik KHN sonuçları değerlendirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem: On dört hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 7 (%50)'sinde ikinci kez allojeneik KHN haploidentik KHN olarak uygulanmıştır. Hastaların tanılarını altı hastada akut miyelositer lösemi (AML), altı hastada akut lenfoblastik lösemi (ALL), bir hastada Pro-T lenfoblastik lenfoma ve bir hastada da Hodgkin lenfoma (HL) şeklindedir. Hastaların 8 (%57)'inde haploidentik KHN sırasında invaziv pulmoner aspergilloz mevcuttu. On hastaya ardışık tedavi uygulandı.

Bulgular: Haploidentik KHN'nin 100. gününde toplam sağkalım oranı %50 idi. Hastaların 4 (%28.5)'ünde akut graft versus host hastalığı (GVHH) gelişti ve bu hastaların 2 (%14.2)'si yaşamını kaybetti. Tedavinin altıncı ayında ve 12. ayında hastaliksiz, tam kimerizimli hasta sayısı sırasıyla 6 (%42.8) ve 3 (%21.4) idi. İki (%14.2) hasta tedaviden sonra 24. ayda ve 18. ayda halen hastaliksiz ve GVHH olmaksızın yaşamaktadır.

Sonuç: Uzun süreli yaşam şansları neredeyse hiç olmayan bu hastalık grubunda, haploidentik KHN ile iki yıl süren sağkalım gözardı edilemez bir başarıdır.

Anahtar Sözcükler: Relaps/refrakter hematolojik hastalık; Haploidentik kök hücre nakli; Sağkalım

ABSTRACT

Objective: To report the survival of the refractory leukemia/lymphoma patients especially relapsing after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Patients and Methods: In this study we report fourteen patients who had relaps/refractory diseases and of the 7 (50%) whom underwent haploidentical HSCT as the second transplantation. The diagnosis were acute myeloid leukemia (AML) 6, B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) 6, Pro-T lymphoblastic lymphoma 1, Hodgkin lymphoma (HL) 1. Eight (57%) of the patients had invasive pulmonary aspergillois at the time of transplantation. For the ten of the fourteen patients cytoreductive chemotherapy was given before conditioning regimen.

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Meltem KURT YÜKSEL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Cebeci, Ankara-Türkiye

Geliş: 24.05.2017 - Kabul: 06.10.2017

E-posta: meltemkurt@hotmail.com

Results: On the 30th day of transplantation seven of the 14 (50%) patients were alive. Overall survival (OS) on day 100 was 7 (50%). Acute graft versus host disease (GVHD) were seen in 4 (28.5%) of the patients and of the 2 (14.2%) died because of GVHD. The number of patients who were alive without disease with full chimerism at the 6th, 12th months were, 6 (42.8%), 3 (21.4%) respectively. Two (14.2%) patients are still alive at the 24th and 18th months without disease with full chimerism.

Conclusion: Long term survival can be achieved in heavily pretreated hematologic malignancies by the help of haploidentical HSCT.

Keywords: Relaps/refractory hematologic disease; Haploidentical stem cell transplantation; Survival

GİRİŞ

İlk haploidentik kök hücre nakli (KHN) 1981 yılında uygulanmıştır (1). Otuz altı yıl sonra haploidentik KHN uygulamaları, özellikle son on yılda, çığ gibi büyüyerek tam uyumlu allojeneik KHN'lerle karşılaştırılabilir sonuçlara ulaşmıştır. Günümüzde malign refrakter hematolojik hastalıkların tek küratif tedavisi allojeneik KHN'dir. Başarılı olmanın ana unsurları uygun kemik iliği vericisini belirleyerek zamanında KHN yapmaktır. Son yıllara kadar en iyi kemik iliği vericisinin doku tipi tam uyumlu akraba verici (AV) ya da akraba dışı verici (ADV) olduğu kabul edilmekteydi. Ancak zamana karşı yarışan bu hasta grubu için doku tipi tam uyumlu verici bulunamadığında, en kolay ulaşılabilen hematopoietik kök hücre vericisi haploidentik kök hücre vericileridir. Tam uyumlu ADV ve haploidentik KHN'ler karşılaştırıldığında akut lösemili hastalarda benzer klinik etki saptanırken, graft versus host hastalığı (GVHD) oranları ve enfeksiyon sıklığında artış saptanmamıştır (2). Allojeneik KHN sonrası en büyük sorun relapsdır. Eğer hastalık relapsı ilk altı ayda gelişmişse toplam sağkalım (TS) oranı sadece %22'dir (3). Aynı vericiden ya da başka bir vericiden yapılacak KHN kemoterapi seçenekleri yanında küratif olabilecek tek tedavi seçeneğidir (4-6).

Bu çalışmanın amaçlarından biri relaps refrakter hematolojik malignitelere haploidentik KHN'nin hastalık yanıtı, GVHD ve sağkalım açısından incelenmesi iken, diğeri KHN'lerde haploidentik verici seçiminin etkilerini değerlendirmektir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya, Kasım 2012–Mayıs 2015 tarihleri arasında, Özel Medicana International Ankara Hastanesine başvuran 18 yaş üzeri 14 hasta dahil edildi.

Lokal Etik Kurul onayından sonra hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların medyan yaşı 36 (19-58 yaş) ve 7 (%50)'si kadındı. Hastaların tümüne haploidentik KHN uygulandı. Haploidentik KHN > 2 HLA mismatch antijeni (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLADQDB1) uyumsuzluğu olarak tanımlandı. Haploidentik KHN sırasında hastaların tümünde refrakter hastalık mevcuttu. On dört hastanın 3 (%21.4)'ünde primer refrakter hastalık, kalan 11 (%78.6)'inde relaps refrakter hastalık mevcuttu. Hastaların

7 (%50)'sinde haploidentik KHN ikinci, 1 (%7.1) hastada üçüncü allojeneik KHN idi. Hasta ve verici özellikleri, hastalıktan birinci ve ikinci KHN'ye kadar geçen süre, HLA uyum özellikleri, NK alloreaktivitesi (Killer inhibitör KIR skoru), kan grup antijenleri ve anti-HLA antikor varlığı ile ilgili veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Komorbiditesi olan hasta sayısı 10 (%71.4)'du ve hastalardan 8 (%57)'i invaziv pulmoner aspergilloz nedeniyle antifungal tedavi almaktaydı.

HLA Tiplendirmesi

Tüm hasta ve vericilerde HLA DNA bazlı metotla belirlendi. HLA klas I (HLA-A*, -B*, -Cw*) ve klas II (DRB1*, DQB1*) moleküler tiplemesi için PCR-reverse sekans spesifik oligonükleotid prob (rSSOP) (Tepnel, UK) ve/veya SBT-sekans temelli tiplendirme (SSP) (Gen Dex, Netherland) ticari kitleri kullanıldı. Bu metotlar orta ve yüksek rezolüsyonlu tiplendirmeye olanak sağladığından aynı zamanda KIR ligandları da incelenebildi.

KIR Skoru Yorumlanması

Tüm hastalar inhibitör KIR skoru açısından incelendi. KIR skoru 1'den düşük olan hastaların, 1'den büyük olanlara göre tam verici kimerizmi (TVK) gelişme olasılığı düşük ve graft rejeksiyon riskinin yüksek olduğu yorumu yapıldı. Düşük inhibitör KIR skoru ise vericiye karşı immün efektör hücreler (NK ve T hücre alt tipleri) daha aktif olacağı şeklinde yorumlandı. Bu durumda verici kimerizminin düşük olacağı yorumu yapıldı. Tersine, inhibitör KIR skoru yüksek olanlarda NK ve T hücre grupları aktif olamayacak ve TVK sağlanabileceği yorumu yapıldı (7). Tüm hastalarda NK alloreaktivitesi www.ebi.uk adresindeki formül yardımıyla hesaplandı.

Panel Reaktif Antikor (PRA) Analizi

HLA spesifik antikorlar solid faz immunoassay kullanılarak Luminex platformda saptanmıştır.

Verici Kimerizm Analizi

Kimerizm analizi [Short Tandem Repeat (STR)] +28. günde kemik iliğinden, 60. ve 90. günlerde dolaşan kandan değerlendirilmiştir.

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

Olgu	Cinsiyet/ Yaş	Tanı	Haplo-HKHN anında hastalık durumu	HKHN sayısı ve önceki KHN türü	Verici	Tamdan ilk HKHN'ye kadar geçen süre (ay)	İlk HKHN'den haplo-HKHN'ye kadar geçen süre (ay)	Kan grubu uyuşmazlığı	HLA uyumu	KIR skoru	Eşlik eden durumlar	PRA
1	E/37	ALL	Nüks/refrakter	1	Erkek kardeş	17	-	Minör	5/8	-1	Yok	-
2	K/19	ALL	Nüks/refrakter	2 (AV)	Baba	3	6	Majör/Rh	4/6	-1	Yok	-
3	E/30	Pro-T- lenfoblastik lenfoma	Nüks/refrakter	2 (UADV)	Erkek kardeş	3	12	Rh	4/6	-1	İPA	-
4	E/40	AML	Nüks/refrakter	2 (AV)	Baba	6	12	Rh	4/6	-1	İPA, sigara	+
5	K/47	ALL	Primer refrakter	1	Oğul	19	-	Yok	4/6	1	İPA	-
6	K/42	AML	Nüks/refrakter	1	Oğul	35	-	Yok	5/8	1	İPA, perianal apse	-
7	K/46	ALL	Nüks/refrakter	2 (AV)	Kız kardeş	7	7	Minör/Rh	4/6	NE	Kütanöz aspergilloz	-
8	E/41	AML	Nüks/refrakter	3 (AV)	Anne	5	76	Yok	3/6	NE	İPA	-
9	E/34	Hodgkin hastalığı	Primer refrakter	2 (Otolog)	Anne	90	6	Rh	6/8	-1	Nöropati	-
10	K/33	AML	Nüks/refrakter	2 (UADV)	Anne	19	12	Yok	5/10	1	İPA	-
11	E/28	ALL	Nüks/refrakter	1	Anne	8	-	Majör/Rh	5/8	2	Yok	-
12	E/30	ALL	Nüks/refrakter	2 (AV)	Anne	10	9	Yok	3/6	NE	İPA	-
13	K/35	AML	Nüks/refrakter	1	Erkek kardeş	4	NA	Yok	5/10	2	Yok	-
14	K/58	AML	Nüks/refrakter	1	Kız	18	NA	Yok	5/8	NE	İPA	-

ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut miyeloblastik lösemi, AV: Akraba verici, HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, UADV: Uyumlu akraba dışı verici, PRA: Panel reaktif antikor, İPA: İnvaziv pulmoner aspergilloz.

Kök Hücre Kaynağı

Tüm hastalarda granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) ile mobilize edilen dolaşan kan kök hücreleri kullanılmıştır. Üç (%21.4) hastada dolaşan kan kök hücresine ek olarak, kemik iliği kök hücresi de kullanılmıştır (8). Graft manipülasyonu yapılmamıştır ve 5×10^6 CD34+ hücre/kg hedeflenmiştir. Dört gün boyunca vericilere 10 mikrogram/kg/gün bölünmüş dozda G-CSF uygulanmıştır. Üç hastada dördüncü günde dolaşan kan, beşinci günde kemik iliği kök hücresi toplanmıştır.

Hematolojik Düzeltme (Engraftman)

Transplantasyondan sonra 28. günde, nötrofil sayısının ardışık üç gün $0.5 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısının desteksiz ardışık üç gün $20 \times 10^9/L$ olması hematolojik düzeltme olarak tanımlanmıştır. Primer graft yetmezliği transplantasyon sonrası 28. günde mutlak nötrofil sayısı (MNS)'nin $< 0.5 \times 10^9/L$ olmasıdır. Sekonder graft yetmezliği engraftman sonrası beş günden daha uzun süre MNS $< 0.5 \times 10^9/L$ olmasıdır.

İnfeksiyon Profilaksisi

Tüm hastalara flukonazol, asiklovir ve KHN gününe kadar trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) profilaksisi uygulandı.

Sitomegalovirüs (CMV) Durumu

Tüm hastalar ve vericiler CMV seropozitif. CMV reaktivasyonu CMV-DNA kopya sayısı ile takip edildi. CMV-DNA kopya sayısı > 500 kopya ise preemtif gansiklovir uygulandı.

Sitoredüktif Tedavi ve Hazırlama Rejimi

Sitoredüktif tedavi rejimi yedi hastada, fludarabin 40 mg/m^2 , ARA-C 2 gm/m^2 , amsakrin 100 mg/m^2 ardışık dört gün uygulanan FLAMSA idi. Bir hastada sitoredüksiyon amacıyla klofarabin 20 mg/m^2 (1-5 gün) uygulandı.

Sekansiyel tedavi uygulanan hastaların hazırlama rejimleri: Melfalan (Mel) $200 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (1 gün); Mel $50 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (2 gün) ve tüm vücut ışınlaması (TVI) 4 Gy/gün (3 gün); busulfan (Bu) 3.2 mg/kg/gün (4 gün) ve Mel $140 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (1 gün) şeklindeydi. Dört (%28.6) hastaya sitoredüktif tedavi uygulanmadı.

Hazırlama rejimleri: Busulfan $110 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (4 gün), siklofosfamid (Cy) 14.5 mg/kg/gün (2 gün); Cy 60 mg/kg/gün (2 gün), TVI 4 Gy/gün (3 gün); Bu $105 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (4 gün), gempitabin $2775 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (2 gün), Mel 60 mg/m^2 (2 gün) şeklindeydi.

GVHH profilaksisi: Siklofosfamid 50 mg/kg/gün (+3 ve +4. gün), takrolimus 0.03 mg/kg/gün +5 ve MMF $3 \times 15 \text{ mg/kg/gün}$ +6. günde başlandı. GVHH gelişmeyen hasta-

larda +30. günde MMF kullanımı sonlandırıldı, takrolimus doz azaltımı +60 ve 100. günler arasında başlandı.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS v17 programı kullanılarak yapılmıştır. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmıştır.

BULGULAR

Tüm hastalar için haploidentik KHN öncesi ADV taraması yapıldı ancak dört ay zarfında tam uyumlu veya doku tipi bir uyumsuz verici bulunamadı. Tanıdan birinci KHN'ye kadar geçen süre medyan 9 ay (4-96 ay) idi. İkinci kez KHN yapılan 7 (%50) hastada haploidentik nakile kadar geçen süre medyan 9 ay (6-76 ay) idi. Refrakter Hodgkin lenfomalı bir hastaya olog KHN sonrası haploidentik KHN uygulandı. Relaps refrakter akut miyelositer lösemi (AML) tanılı bir hastaya annesinden haploidentik KHN uygulandı.

Sitoredüktif tedavi 10 (%71.4) hastaya uygulanırken, 4 (%28.6) hastaya uygulanmadı. Dokuz (%64.3) hastaya FLAMSA, 1 (%7.1) hastaya klofarabin ardından haploidentik KHN yapıldı. Hazırlama rejimleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bir (%7.1) hasta haploidentik KHN günü kandidemi nedeniyle kaybedilmiştir. Bu nedenle 13 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 4 (%30.7)'ü +28 günden önce aplazik dönemde ölmüştür. Geriye kalan dokuz hastanın 2 (%14.2)'sinde primer egraftman yetmezliği gelişmiş ve hastalar +30 ve +33. günlerde kaybedilmişlerdir. Kalan 7 (%50) hastada +30. günde nötrofil ve trombosit engraftmanı gelişmiş, tam kimerizm elde edilmiştir (Tablo 2). Değerlendirilen yedi hastanın 3 (%21.4)'ünde yetersiz graft fonksiyonu saptanırken, 3 (%21.4) hastada sekonder engraftman yetmezliği gelişmiştir. Bir (%7.1) hasta sorunsuz izlenmiştir. Engraftman yetmezliği gelişen hastaların ikisine dördüncü ayda, birine üçüncü ayda iki gün fludarabin 25 mg/m^2 uygulandıktan sonra aynı vericilerden ikinci kez kök hücre infüzyonu yapılmıştır. Tüm hastalarda nötrofil engraftmanı sağlansa da, trombosit sayısı hiçbir zaman 100×10^9 'un üzerine ulaşmamıştır. Ancak hastaların transfüzyon ihtiyacı ortadan kalkmıştır.

GVHH

Dört hastada akut GVHH gelişmiştir. Bu hastaların ikisi, engraftman yetmezliği nedeniyle ek kök hücre alan hastalardır. Bu iki hasta grade IV gastrointestinal ve karaciğer GVHH nedeniyle +5 ve +9 ayda kaybedilmişlerdir. Diğer hastalardan birinde immünsüpresif tedaviyi takiben grade II akut GVHH gelişmiş, 1 mg/kg/gün metilprednizolon başlanmasıyla kontrol altına alınmıştır. Ancak metilprednizolonun kesilmesinden kısa bir süre sonra relaps gelişmiştir. Dördüncü hasta yetersiz graft fonksiyonu ile takip edilirken grade II akut GVHH gelişmiş ve sirolimus ile kontrol altına alınmıştır.

Tablo 2. HKHN ilişkili özellikler

Olgu	Kök hücre kaynağı	CD34 sayısı (10 ³ /kg)	Sito-reduksiyon	Hazırlama rejimi	+30, +60, +100. günlerdeki kimerizm	Engrafman yetmezliği	Ek kök hücre infüzyonu	Akut GVHH	Kronik GVHH	Hastaliksız sağkalım (ay)	Ölüm sebebi
1	PK	3.6	FLAMSA	MelTVI Mel 50 mg/m ² /gün (2 gün), TVI 4 Gy/gün (3 gün)	Tam verici	Sekonder	3. ay	GIS	Yok	7	GVHH
2	PK	6.9	Yok	Flu-Bu-Cy Flu 25 mg/m ² /gün (5 gün), Bu 110 mg/m ² /gün (4 gün), Cy 14.5 mg/kg/gün (2 gün)	Tam verici	Sekonder	4. ay	Karaciğer	Seroza, GIS	12	GVHH
3	PK	5.2	Yok	Bu-Gem-Mel Bu 105 mg/m ² /gün (4 gün), Gem 2775 mg/m ² /gün (2 gün), Mel 160 mg/m ² (2 gün)	-	-	Yok	-	-	-	+17. hazırlama rejimi toksisitesi
4	PK	4.5	Yok	Flu-Bu-Cy Flu 25 mg/m ² /gün (5 gün), Bu 110 mg/m ² /gün (4 gün), Cy 14.5 mg/kg/gün (2 gün)	Tam verici	Zayıf greft işlevi	Yok	GIS	Karaciğer	25	Sağ
5	PK	3.9	FLAMSA	MelTVI Mel 50 mg/m ² /gün (2 gün), TVI 4 Gy/gün (3 gün)	Tam verici	Zayıf greft işlevi	Yok	Yok	Yok	12	Geç enfeksiyon, pnömoni
6	PK	7.4	FLAMSA	Mel 200 mg/m ² /gün (1 gün)	-	-	Yok	-	-	-	+11, sepsis
7	PK	?	FLAMSA	Bu-Mel Bu 3.2 mg/kg/gün (4 gün), Mel 140 mg/m ² /gün (1 gün)	-	-	Yok	-	-	-	0, kandidemi
8	PK	9.4	FLAMSA	Bu-Mel Bu 3.2 mg/kg/gün (4 gün), Mel 140 mg/m ² /gün (1 gün)	-	-	Yok	-	-	-	+15, bakteriyel sepsis
9	PK	11	Yok	Cy-TVI	Tam verici	Zayıf greft işlevi	Yok	Yok	Yok	19	Sağ
10	PK	6.8	FLAMSA	Mel 200 mg/m ² /gün (1 gün)	Tam verici	Sekonder	4. ay	Yok	Yok	8	9. ayda nöls
11	PK	7	FLAMSA	MelTVI Mel 50 mg/m ² /gün (2 gün), TVI 4 Gy/gün (3 gün)	Tam verici	Yok	Yok	Clit	Yok	7	9. ayda nöls
12	PK + KI	6.4 + 0.8	Klofarabin	Bu-Mel Bu 3.2 mg/kg/gün (4 gün), Mel 140 mg/m ² /gün (1 gün)	-	-	Yok	-	-	-	+14, bakteriyel sepsis
13	PK + KI	5.3 + 0.4	FLAMSA	Bu-Mel Bu 3.2 mg/kg/gün (4 gün), Mel 140 mg/m ² /gün (1 gün)	-	Primer	Yok	-	-	-	+30, polimikrobiyal sepsis
14	PK + KI	4.6 + 0.8	FLAMSA	Mel 200 mg/m ² /gün (1 gün)	Tam verici	Primer	Yok	-	-	-	+33, bakteriyel sepsis

ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut miyeloblastik lösemi, AV: Akaraba verici, HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli, UADV: Uyumlu akraba dışı verici, PRA: Panel reaktif antikor, IPA: İnvasiv pulmoner aspergilloz, PK: Periferik kan, KI: Kemik iliği, FLAMSA: Fludarabin, amsakrin, ARA-C: Mel, Melfalan, TVI: Total vücut ışınlaması, Flu: Fludarabin, Bu: Busulfan, Cy: Siklofosamid, Gem: Gemtastatin, GVHH: Graft versus host hastalığı, GIS: Gastrointestinal sistem.

Relaps

Altı aydan uzun yaşayan hastaların yedisinden 2 (%14.2)'sinde yedi ve sekizinci ayda hastalık relapsı gelişmiştir. Relapslar kemorefrakterdir ve her iki hasta da kaybedilmiştir.

Ölüm Nedenleri

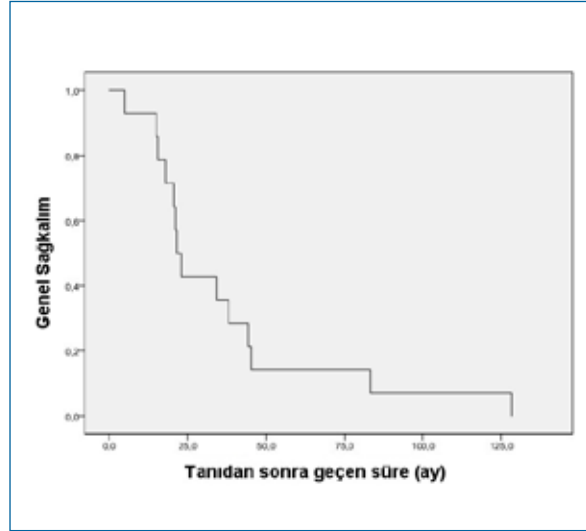
Tüm hastaların 8 (%57.1)'inde ölüm nedeni enfeksiyondu. Hastaların 5 (%35.7)'i aplazik dönemde, 2 (%14.2)'si +28'den sonra primer engraftman yetmezliği ve 1 (%7.1) hasta +12. ayda etyolojisi saptanamayan pnömoni nedeniyle remisyonda GVHH olmaksızın kaybedildi. Sadece bir hastada hazırlama rejimi ile ilişkili, gemsitabin kullanımına bağlı akciğer ve cilt toksisitesi gelişti. İki (%14.2) hasta steroid refrakter grade IV akut gastrointestinal sistem ve karaciğer GVHH nedeniyle +5. ve +9. ayda kaybedildi.

Sağkalım

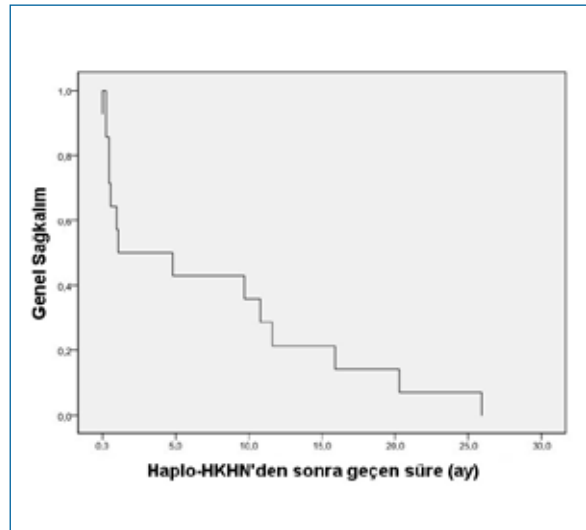
Toplam sağkalım alıcı-verici cinsiyeti, haploidentik kök hücre öncesi allojeneik kök hücre sayısı ve invaziv pulmoner aspergilloz varlığına göre gruplar değerlendirildiğinde benzerdi (Log-rank testine göre sırasıyla $p=0.46$, $p=0.87$, $p=0.88$, $p=0.64$). Hastaların tanıdan sonra genel sağkalımı Şekil 1'de, haploidentik KHN sonrası genel sağkalımı Şekil 2'de gösterilmiştir. On dört hastanın ikisi hastaliksız ve GVHH olmaksızın tam kimerik +24. ay (%7.14) ve +18. ay (%14.3) yaşamaktadır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmanın amacı çok yüksek riskli, relaps refrakter lösemi lenfoma hastalarında uygulanan haploidentik KHN sonuçlarını belirlemektir. Haploidentik vericiler tam uyumlu AV ya da ADV'si olmayan hastalar için, en hızlı ulaşılabilen ve en ekonomik seçenektir. Doku tipi tam uyumlu AV bulnamayan hastalarda, tam uyumlu ADV bulana kadar geçen süre 4-6 ayı bulmaktadır. Bu süre zarfında, yüksek riskli bu hasta grubu kaybedilebilmekte ve haploidentik KHN şansını da kaybetmektedir. Haploidentik KHN'de yüksek oranda graft yetmezliği ve GVHH görülmektedir (9). Geçmişte bu iki yönlü alloreaksiyonu önlemenin tek yolu, T hücre depleksiyonu olarak görülmekteydi (10). Ancak, in vitro T hücre depleksiyonu yapmaksızın engraftman yetmezliği olmadan, GVHH riskini artırmadan düşük mortalite oranlarıyla uzun süreli sağkalım sağlanabileceği gösterildi (11). İmmünsüpresif olarak kullanılan en eski ilaçlardan birisi olan siklofosfamid (Cy) sayesinde bu hedefe ulaşıldı. Başlangıçta, sadece düşük yoğunlukta hazırlama rejimleri ile kemik iliğinden yapılan haploidentik KHN'de GVHH profilaksisinde kullanılmaktaydı (12). Bugün ise dolaşan kandan elde edilen KHN'lerde ve miyeloblatif KHN'lerde sonra da kullanılmaktadır (13,14). Hatta, kök hücre kayağını dolaşan kan kök hücre ve kemik iliği kök hücrelerinin kombinasyonu ile uygulanan KHN'ler



Şekil 1. Tanıdan sonra genel sağkalım.



Şekil 2. Haploidentik KHN sonrası genel sağkalım.

mevcuttur. Bu çalışmada sitoredüksiyon ile birlikte hem ablativ hem de düşük yoğunlukta hazırlama rejimleri kullanılmıştır. Refrakter lösemilerde, doku tipi tam uyumlu verici kullanılarak yapılan sitoredüktif ardışık allojeneik nakillerin başarılı sonuçları bilinmektedir (15,16). Günümüzde tam uyumlu ya da haploidentik nakillerde uygulanabilecek farklı sitoredüksiyon rejimleri mevcuttur (17,18). Bu çalışma, sitoredüksiyonu takiben ikinci kez allojeneik nakil haploidentik vericiden uygulayan çok az çalışmadan biridir (3,6).

Bu çalışmada nakil ile ilişkili mortalite (NİM), haploidentik KHN'nin birinci nakil olduğu ya da ikinci nakil olduğu relaps refrakter lösemi hastalarıyla karşılaştırıldığında daha yüksektir (2,3,6,19). Bu durum hastalarda özellikle fungal enfeksiyona bağlı komorbiditeler ve CMV seropozitifliği ile

açıklanabilir. Hazırlama rejimi ile ilişkili toksisite bir hastada gemsitabine bağlı saptandı. Gemsitabin dozu azaltılmasına rağmen grade IV cilt ve akciğer toksisitesi nedeniyle hasta kaybedildi (20). Gemsitabin içeren bu rejimin diğer rejimlerden daha toksik olduğu saptandı. Haploidentik KHN planlanan hastalarda en iyi donör seçimi için standart kriterler yoktur (21). Cinsiyet, yaş, HLA durumu, KIR durumu, NIMA NIPA durumu, anti-HLA antikor varlığı, kan grubu uyumu, kök hücre ürünündeki optimal lenfosit sayısı, optimal CD34 sayısı KHN sonuçlarını etkileyen faktörlerdir. Ayrıca haploidentik KHN'den en fazla yarar sağlayacak hastalık grubu, en iyi GVHH profilaksisi hala haploidentik KHN'nin bilinmezleridir. Ancak yine de son yıllarda yapılan çalışmalardan bazı verilere ulaşılmıştır. KIR-GVL ilişkisi, kan grupları, annenin tercih edilmesi, NIMA uyumsuzluğu ve Hodgkin lenfomada daha başarılı sonuçlar elde edilmesi bunlardan bazılarıdır (22-27).

HLA uyumsuzluğunun derecesi KHN başarısını etkilemektedir. İki ve daha fazla antijen uyumsuzluğu haploidentik uyumsuzluk olarak adlandırılrsa da, bu çalışmada gerçek HLA haplotipleri tanımlanmamıştır. Son yıllarda yapılan bir faz II, artmış HLA-uyumsuzluğunun GVHH riskini artırmadığı ve olaysız sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir (28). NK alloreaktivitesi yani inhibitör KIR genlerindeki uyumsuzluğun toplam sağkalımı artırdığı, relaps dışı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (29). Bu çalışmada NK alloreaktivitesi www.ebi.uc.ak ligand hesaplayıcısıyla hesaplanmıştır. Ancak, hasta sayısının azlığı bu konuda yorum yapmayı imkansız kılmaktadır. Tam uyumlu AV'den ikinci kez KHN uygulaması, anti-HLA antikorları ve NK alloreaktivitesi üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmadaki hastaların yarısına ikinci kez KHN uygulandı, sadece bir hastada anti-HLA antikor tespit edildi. Bu hastaya immün adsorbsiyon sonrası düşük yoğunlukta hazırlama rejimi ile haploidentik KHN uygulandı. +30 günde yetersiz graft fonksiyonu gelişen hastada da daha sonrasında GVHH gelişti. Ancak, GVHH ve CMV reaktivasyonu nedeniyle, sekonder yetersiz graft fonksiyonu hiçbir zaman gösterilemedi (30). Hastalık ve GVHH olmaksızın, tam kan kimerik, hemogram değerleri normal iki yılın üzerinde yaşayan tek hasta oldu.

Bizim çalışmamızda ölüm riski çok yüksek olan refrakter hematolojik hasta grubunda, haploidentik KHN ile bunun önüne geçilebileceği diğer çalışmalardakine benzer şekilde gösterilmiştir (31).

Sonuç olarak, bu çalışmada hasta sayısının azlığı kesin bir sonuca ulaşmayı engelse de allojeneik KHN'nin bu hastalık grubunda küratif tek tedavi seçeneği olduğuna şüphe yoktur. Refrakter hasta grubunda, sitoredüksiyon tedavisinin ardından 3-4 günlük boşluk ardından hazırlama rejimi uygulanarak yapılan allojeneik KHN'nin etkili bir tedavi şekli olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, bu uygulamanın hap-

loidentik KHN'de de uygulanabileceği, hatta invaziv fungal enfeksiyon gibi eşlik eden çok ağır komorbidite varlığında bile etkili olabileceği gösterilmiştir. Allojeneik doku tipi tam uyumlu vericisi bulunamayan hastalara, haploidentik vericilerinden zaman kaybetmeden yapılacak KHN uzun süreli sağkalım sağlayabilir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Verilerinin tolanması: MKO, ÖK, AG, GK, ES, ÖA, Öİ, MÖ; İstatistik: US; Makale yazımı: MKY, KD

KAYNAKLAR

1. Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick D, Pollack MS, Dupont B, Good RA, et al. Transplantation for acute leukaemia with HLA-A and B non-identical parental marrow cells fractionated with soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Lancet* 1981;2:327-31.
2. Yang K, Si Y, Chen H, He X, Lou J, Bai X, et al. Comparative study of the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from human leukocyte antigen-haploidentical related and unrelated donors in the treatment of leukemia. *ActaHaematol* 2014;131:37-44.
3. Tischer J, Engel N, Fritsch S, Prevalsek D, Hubmann M, Schulz C, et al. Second haematopoietic SCT using HLA-haploidentical donors in patients with relapse of acute leukaemia after a first allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:895-901.
4. Bosi A, Laszlo D, Labopin M, Reffeys J, Michallet M, Gluckman E, et al. Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: results of a survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19:3675-84.
5. Shaw BE, Russel NH. Treatment options for the management of acute leukemia relapsing following an allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:769-77.
6. Shimizu H, Hatsumi N, Takada S, Sakura T. Haploidentical stem cell transplantation for acute leukemia patients who experienced early relapse within one year after the first transplantation. *Transplant Proc* 2014;46:3611-5.
7. Sobecks RM, Ball EJ, Askar M, Theil KS, Rybicki LA, Thomas D, et al. Influence of killer immunoglobulin-like receptor/HLA ligand matching on achievement of T-cell complete donor chimerism in related donor nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2008;41:709-14.
8. Zhao XY, Chang YJ, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Huang XJ. Association of natural killer cells in allografts with transplant outcomes in patients receiving G-CSF mobilized PBSC grafts and G-CSF primed BM grafts from HLA-haploidentical donors. *Bone Marrow Transplantation* 2009;44:721-8.
9. Schwartz E, Lapidot T, Gozes D, Singer TS, Reisner Y. Abrogation of bone marrow allograft resistance in mice by increased total body

- irradiation correlates with eradication of host clonable T cells and alloreactive cytotoxic precursors. *J Immunol* 1987;138:460-5.
10. Ciurea SO, Saliba R, Rondon G, Pessoa S, Cano P, Fernandez-Vina M, et al. Reduced-intensity conditioning using fludarabine, melphelan and thiotepa for adult patients undergoing haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:429-36.
 11. Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, Bayraktar UD, Jiang Y, Bassett R, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1835-44.
 12. Luznik L, O'Donnell PV, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical BMT. *Semin Oncol* 2012;39:683-93.
 13. Symons H, Chen AR, Luznik L, Kasamon YL, Meade JB, Jones RJ, et al. Myeloablative haploidentical bone marrow transplantation using T-cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Blood* 2011;118:4151.
 14. Lu RN, Miao KR, Zhang R, Hong M, Xu J, Zhu Y, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation following myeloablative conditioning regimens in hematologic diseases with G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells grafts without T cell depletion: a single center report of 38 cases. *Med Oncol* 2014;31:81
 15. Saure C, Schroeder T, Zohren F, Groten A, Bruns I, Czibere A, et al. Upfront allogeneic blood stem cell transplantation for patients with high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia using a FLAMSA-based high-dose sequential conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:466-72.
 16. Zohren F, Czibere A, Bruns I, Fenk R, Schroeder T, Graf T, et al. Fludarabine, amsacrine, high-dose cytarabine and 12 Gy total body irradiation followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is effective in patients with relapsed or high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 2009;44:785-92.
 17. Eom KS, Min WS, Kim HJ, Cho BS, Choi SM, Lee DG, et al. FLANG salvage chemotherapy is an effective regimen that offers a safe bridge to transplantation for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Med Oncol* 2011;28(Suppl 1):S462-70.
 18. Tischer J, Stemmler HJ, Engel N, Hubmann M, Fritsch S, Prevalsek D, et al. Feasibility of clofarabine cytoreduction followed by haploidentical stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory advanced acute leukemia. *Ann Hematol* 2013;92:1379-88.
 19. Bartolomeo P, Santarone S, De Angelis G, Picardi A, Cudillo L, Cerretti R, et al. Haploidentical unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high risk hematologic malignancies. *Blood* 2013;121:849-57.
 20. Nieto Y, Thall P, Valdez B, Andersson B, Popat U, Anderlini P, et al. High-dose infusional gemcitabine combined with busulfan and melphelan with autologous stem cell transplantation in patients with refractory lymphoid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1677-86.
 21. Bayraktar UD, Ciurea SO. Strategies in haploidentical stem cell transplantation in adults. *Turk J Hematol* 2013;30:342-50.
 22. Cooley S, Trachtenberg E, Bergemann TL, Saeteurn K, Klein J, Le CT, et al. Donors with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2009;113:726-32.
 23. Stringaris K, Adams S, Uribe M, Eniafe R, Wu CO, Savani BN, et al. Donor KIR genes 2DL5A, 2DS1 and 3DS1 are associated with a reduced rate of leukemia relapse after HLA-identical sibling stem cell transplantation for acute myeloid leukemia but not other hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1257-64.
 24. Blin N, Traineau R, Houssin S, Peffault de Latour R, Petropoulou A, Robin M, et al. Impact of donor-recipient major ABO mismatch on allogeneic transplantation outcome according to stem cell source. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1315-23.
 25. Patriarca F, Luznik L, Medeot M, Zecca M, Bacigalupo A, Di Bartolomeo P, et al. Experts' considerations on HLA-haploidentical stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2014;93:187-97.
 26. Wang Y, Chang YJ, Xu LP, Liu KY, Liu DH, Zhang XH, et al. Who is the best donor for a related HLA-haplotype-mismatched transplant? *Blood* 2014;124:843-50.
 27. Raiola A, Dominietto A, Valardo R, Ghiso A, Galaverna F, Bramanti S. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2014;49:190-4.
 28. Munchel AT, Kasamon YL, Fuchs EJ. Treatment of hematological malignancies with non-myeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation and high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011;24:359-68.
 29. Symons HJ, Leffell MS, Rossiter ND, Zahurak M, Jones RJ, Fuchs EJ. Improved survival with inhibitory killer immunoglobulin receptor (KIR) gene mismatches and KIR haplotype B donors after non-myeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:533-42.
 30. Askaa B, Fischer-Nielsen A, Vindelov L, Haastrup EK, Sengelov H. Treatment of poor graft function after allogeneic hematopoietic cell transplantation with a booster of CD34-selected cells infused without conditioning. *Bone Marrow Transplantation* 2014;49:720-72.
 31. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplantation* 2015;50:476-82.