



Solid Tümörlerde Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Solid Tumors

Serhan Küpeli¹

¹Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Adana, Turkey

ABSTRACT

Children suffering from lymphomas and solid tumors have acceptable outcome with current risk adapted multimodality treatment. Especially, in lymphomas overall survival rates have reached the 90% level or higher. Because of the rarity of randomized prospective trials on hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors the EBMT registry remains an important source of information. Decisions for hematopoietic stem cell transplantation should ideally be based on prospective trials like in high-risk neuroblastoma. In this study, indications and results of the hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors was reviewed shortly in light of current literature.

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation, lymphomas, solid tumors, children.

ÖZET

Güncel, riske dayalı multimodal tedavi şemalarıyla çocukluk çağı lenfomaları ve solid tümörlerinde kabul edilebilir sonuçlar alınmaktadır. Özellikle lenfomalarda genel sağkalım % 90 ve üzerine çıkmıştır. Çocukluk çağında solid tümörlü hastalarda hematopoetik kök hücre nakli ile ilgili prospektif randomize çalışmaların bulunmaması nedeniyle EBMT kayıtları önemli bir kaynak oluşturmaktadır. İdeal olarak, kök hücre nakli ile ilgili kararların yüksek riskli nöroblastomda olduğu gibi prospektif çalışmalara dayandırılması gerekmektedir. Bu çalışmada, güncel literatür bilgileri esas alınarak çocukluk çağında solid tümörlü hastalarda kök hücre nakli ile ilgili endikasyon ve sonuçlar kısaca gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: hematopoetik kök hücre nakli, lenfomalar, solid tümörler, çocuklar.



Giriş

Çocukluk çağında solid tümörlü hastalarda kök hücre nakli ile ilgili prospektif randomize çalışmaların bulunmaması nedeniyle endikasyonlar, risk faktörleri ve sonuçlar konusunda EBMT kayıtları önemli bir kaynak oluşturmaktadır. 2011 yılı kayıtlarında yüksek riskli solid tümör nedeniyle nakil yapılan 14581 pediatrik hasta bulunmakta, bunlardan 446'sının allojenik nakil olduğu anlaşılmaktadır¹. Yıllar içerisinde transplant ilişkili mortalitede azalma olduğu, nakil öncesi hastalık durumunun sonuç üzerinde önemli bir belirleyici etken olduğu, adolesan yaş grubunda sonuçların iyi olmadığı, tekrarlayan nakillerin, total vücut ışınlamasının ve allojenik nakillerin sağkalımı arttırmadığı, periferik kök hücre kullanımının giderek arttığı ve yüksek doz tedavide esas olarak busulfan+melfalan kombinasyonunun kullanıldığı saptanmıştır¹. Bu yazıda, güncel literatür bilgileri ışığında çocukluk çağında solid tümörlü hastalarda kök hücre nakli ile ilgili endikasyon, risk faktörleri ve sonuçların özetlenmesi amaçlanmıştır.

Non-Hodgkin Lenfoma

Son yıllarda Non-Hodgkin Lenfomada (NHL) sağkalım oranları risk faktörlerine bağlı olarak bazı tiplerde % 90'lara ulaşmış olsa da birinci sıra tedavide başarısız olunan vakalar önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu relapsların önemli bir kısmı tedavi sırasında veya tedavi tamamlandıktan sonraki ilk yıl içinde olmaktadır². Tekrar eden NHL'de hem otolog hem de allojenik kök hücre nakli etkili bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Allojenik nakil yapılan NHL hastalarında otolog nakil yapılanlara oranla daha az relaps görülmesi graft-versus lenfoma etkisi lehine kanıt olarak kabul edilmektedir. Buna karşın Peniket ve ark.'nın serisinde otolog nakil yapılan hastalarda genel sağkalımın daha fazla ve relaps-dışı mortalitenin allojenik nakil yapılanlardan daha az olduğu belirtilmiştir³. Gross ve ark. sağkalımın esas olarak nakil sırasındaki hastalık durumu ile ilişkili olduğunu, transplant tipi ile korelasyon göstermediğini bulmuştur⁴.

NHL alt grupları arasındaki biyolojik farklılıkların daha iyi anlaşılmasına paralel olarak sonraki nakil çalışma ve karşılaştırmalarının alt gruplar göz önünde bulundurularak yapılması daha uygun olacaktır. Genel olarak matür B-hücreli ve relapsta kemoterapiye duyarlı NHL hastalarında otolog nakil önerilirken, tekrarlayan veya refrakter lenfoblastik lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfomada veya önceki otolog kök hücre naklinin başarısız olduğu durumda allojenik nakil önerilmektedir⁵.

Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma (HL) nedeniyle tedavi edilen ancak tekrarlama gösteren hastaların yeniden tedavi sonrası iyileşme şansı yüksektir. Genellikle birinci sıra tedavisinden 12 ay sonra meydana gelen relapslarda konvansiyonel kemoradyoterapi ile daha kolay kür sağlanmakta ancak progresif hastalığı olan vakalarda sonuç her zaman iyi olmamaktadır². Tekrar eden HL'de hem otolog hem de allojenik kök hücre nakli etkili bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Otolog kök hücre naklinin etkinliği refrakter vakalarda azalırken nakil sırasındaki hastalık durumunun en önemli prognostik faktör olduğu göze çarpmaktadır. Diğer bazı çalışmalarda da LDH düzeyi, hastalık durumu, nakile kadar geçen süre, ektranodal hastalık varlığı, indüksiyon tedavisine yanıt gibi faktörlerin sonuç üzerinde etkili olduğu bulunmuştur⁵.

Sureda ve arkadaşlarının serisinde düşük yoğunluklu hazırlama rejimi verilerek yapılan allojenik nakillerde relaps dışı mortalitenin azaldığı, genel sağkalımın arttığı ve daha iyi bir progresyonsuz sağkalım elde edildiği belirtilmiştir⁶. Kronik GVHD gelişen hastalarda da daha az relapsa rastlanmıştır. Allojenik nakillerde de nakil sırasındaki hastalık durumunun sonucu belirleyen en önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan EBMT çalışmasında allojenik nakil sonrası 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %54 ve 45 olarak belirtilmiş ve düşük yoğunluklu hazırlama rejimi verilenlerde relaps oranlarının daha fazla ve progresyonsuz sağkalımın daha düşük olduğu bulunmuştur⁷.

Beyin Tümörleri

2011 yılı EBMT kayıtlarında pediatrik yaş grubuna ait 1311 hasta bulunmaktadır. Bunlar arasında az sayıda astrositom, glioblastom ve ependimom tanılı hasta bulunurken medulloblastom en sık rastlanan tanı olmuştur. Medulloblastom hastalarında kök hücre naklinin ilk remisyonda ve erken yaşta (23 yaş öncesi) yapılmasıyla sonuçların daha iyi olduğu bildirilmektedir. Üç yaş üzerindeki yüksek riskli hastalarda radyoterapi ile kombine edilerek, daha küçük hastalarda ise radyoterapiyi ertelemek veya radyasyon sahasını küçültmek amacıyla kök hücre nakli yapılabilmektedir. Tanı anında metastatik olan veya tam olarak rezeke edilemeyen PNET hastaları ve malign beyin tümörü olan erken yaş grubundaki hastalar da kök hücre nakli adayı olabilmektedir. Yüksek dereceli gliomlarda nakil tartışmalı iken, ependimom, beyin sapı gliomu ve pineoblastomda önerilmemektedir¹.

Nöroblastom

Nöroblastom, çocukluk çağında yüksek doz tedavi ve kök hücre naklinin yararlı olduğu randomize çalışmalarla gösterilmiş tek hastalık grubudur⁸. Günümüzde yüksek riskli nöroblastom hastalarında 4-6 siklüs indüksiyon kemoterapisi, periferik kandan kök hücre toplanması, primer tümörün rezeksiyonu, yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre nakli, lokal radyoterapi ve diferansiye edici bir ajanla idame tedavisi uygulanmaktadır. Bazı yayınlarda allojenik kök hücre naklinin nöroblastomlu hastalarda graft-versus tümör etkisi gösterdiğinden bahsedilmekle birlikte EBMT verilerinde klasik yöntemlerle yapılan allojenik nakillerde böyle bir etkinin varlığı bildirilmemiştir. 2011 EBMT kayıtlarında 105'i allojenik olmak üzere 4644 nöroblastom vakası bulunmaktadır. Onsekiz aydan büyük yüksek riskli nöroblastom hastaları, metastatik hastalığı olan veya herhangi bir yaştaki myc-n amplifikasyonu gösteren evre 2-4 vakalar ile 18 aydan büyük ve myc-n amplifikasyonu olan relaps hastaların kök hücre nakli için aday olduğu belirtilmektedir¹.

Wilms' Tümörü

Wilms' tümörü TPOG çalışmasında rapor edildiği gibi kemoradyoterapi uygulamalarıyla sağkalımın ülkemizde de % 90'ların üzerinde olduğu bildirilen bir hastalıktır⁹. EBMT kayıtlarında 223'ü relaps sonrası, diğerleri primer tedavinin bir parçası olarak otolog kök hücre naklinin yapıldığı 335 hasta bulunmaktadır. Sadece melfalan verilen hastalarda sonuçların daha iyi olduğu görülmüştür. Kötü histolojiye sahip olanlarla metastatik hastalığı olan vakalar yüksek riskli grupta kabul edilmektedir. Tedaviden sonra ilk yıl içinde tekrarlama gösteren, akciğer dışında relapsı olan, abdominal radyoterapi almış olan veya ikiden fazla ilaç kullanılarak tedavi edildikten sonra tekrarlama gösteren vakalar da bu grupta değerlendirilmektedir. Belirtilen yüksek risk kriterlerini taşıyan hastaların ikinci sıra tedaviye yanıt vermeleri durumunda yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli için aday oldukları düşünülmektedir¹.

Yumuşak Doku Sarkomları

2011 yılı EBMT kayıtlarında pediatrik yaş grubuna ait 49'u allojenik nakil yapılan toplam 940 yumuşak doku sarkomu hastası bulunmaktadır. Kök hücre nakli için aday olan hastalar; 10 yaş üzerinde olan primer metastatik vakalar, kemik ve/veya kemik iliği tutulumu olanlar ve metastatik relaps ile prezente olan hastalar olarak sıralanmaktadır. Özellikle alveolar

rabdomiyosarkom gibi yüksek riskli patolojik alt grupların eşlik etmesi durumunda endikasyon derecesi daha da artmaktadır¹.

Osteosarkom

2011 yılı EBMT kayıtlarında pediatrik yaş grubuna ait 116 osteosarkom hastası bulunmaktadır. Literatürde osteosarkom ve kök hücre nakli ile ilişkili kesin endikasyonları içeren bir çalışma bulunmamaktadır. Kök hücre nakli için aday olabilecek durumlar; neoadjuvan tedavi sonrası yanıt alınamaması veya kötü histolojik cevap alınması, opere edilemeyen, aksiyel yerleşimli, tanı anında dissemine hastalık varlığı ve relapsta akciğer dışında metastaz varlığı olarak belirtilmektedir¹.

Ewing Sarkom

Bazı yayınlarda özellikle Busulfan ve Melfalan uygulaması sonrası yapılan kök hücre nakli ile Ewing sarkomlu hastalarda iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Total vücut ışınlamasının ise olumlu bir katkısından söz edilmemektedir. Euro-Ewing 99 Çalışma Grubunca yapılan araştırmada 281 hastaya Busulfan ve Melfalan verilerek kök hücre nakli yapılmış ve 3 yıllık sağkalım % 34 olarak bulunmuştur¹⁰. Bazı çalışmalarda allojenik kök hücre nakli sonrasında graft-versus tümör etkisi bildirilirken son yayınlarda böyle bir etkiye rastlanmamıştır. EBMT kayıtlarında 1976 Ewing sarkom hastası bulunmakta olup 38 hastaya allojenik nakil uygulanmıştır. EBMT verilerine göre de Busulfan ve Melfalan uygulaması daha başarılı bulunurken total vücut ışınlaması yapılanlarda sonuçlar daha kötü bulunmuştur. İndüksiyon tedavisi sonrasında kötü histolojik cevabı olanlar (% 10 ve üzerinde canlı tümör varlığı), tümör hacmi 200 ml ve üzerinde olanlar ve tanı anında akciğer metastazı olan vakalar yüksek riskli olup kök hücre nakli adaydırlar¹.

Retinoblastom

2011 yılı EBMT kayıtlarında pediatrik yaş grubuna ait 54 retinoblastom hastası bulunmaktadır. Yüksek riskli olup kök hücre nakline aday hastaların optik sinir cerrahi sınırında veya subaraknoid boşlukta tutulumu olan, orbital yayılım gösteren, uzak metastazı olan veya santral sinir sistemi tutulumu olan vakalar olduğu belirtilmektedir¹.

Germ Hücreli Tümörler

Ekstrakraniyal yerleşimli germ hücreli tümörlerde konvansiyonel kemoterapi yaklaşımlarıyla sonuçların çok iyi olduğu bilinmekte ve kök hücre nakli için standart bir endikasyon bulunmamaktadır. EBMT kayıtlarında pediatrik yaş grubuna ait 300 germ hücreli tümör hastası bulunmaktadır. Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ve relaps sonrası kemoterapiye yanıtları iyi olan hastaların kök hücre nakli için aday oldukları düşünülmektedir¹.

Sonuç

Çocukluk çağında solid tümörlü hastalarda hematopoetik kök hücre nakli ile ilgili prospektif randomize çalışmaların bulunmayışı nedeniyle EBMT kayıtları önemli bir kaynak oluşturmaktadır. İdeal olarak, kök hücre nakli ile ilgili kararların yüksek riskli nöroblastomda olduğu gibi prospektif çalışmalara dayandırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Ladenstein R, Pötscheger U. High-dose chemotherapy and HSCT in children and adolescents with solid tumors in Europe In Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th Edition (Eds FR Appelbaum, SJ Forman, RS Negrin, KG Blume):599-611. West Sussex, UK, Wiley-Blackwell, 2009.
2. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G et al. Allogeneic and autologous transplantation for hematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant. 2010; 45:219-34.
3. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, Cordonnier C, Gluckman E et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003; 31:667-78.
4. Gross TG, Hale GA, He W, Camitta BM, Sanders JE, Cairo MS et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16:223-30.
5. Claviez A. HSCT for lymphomas in children and adolescents. In In Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th Edition (Eds FR Appelbaum, SJ Forman, RS Negrin, KG Blume):531-42. West Sussex, UK, Wiley-Blackwell, 2009.

6. Sureda A, Arranz R, Iriondo A, Carreras E, Lahuerta JJ, García-Conde J et al. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2001; 19:1395-404.
7. Claviez A, Canals C, Dierickx D, Stein J, Badell I, Pession A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2009; 114:2060-7.
8. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, Adkins ES, Haas-Kogan D et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2009; 27:1007-13.
9. Akyüz C, Yalçın B, Yildiz I, Hazar V, Yörük A, Tokuç G et al. Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG). *Pediatr Hematol Oncol.* 2010; 27:161-78.
10. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3284-91.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Serhan Küpeli
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi,
Adana, Turkey
e-mail: serkupeli@yahoo.com