

ORIGINAL
INVESTIGATION
ÖZGÜN
ARAŞTIRMA

Factors That Affect Survival in Patients with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Sağkalım Üzerine Etkisi Olan Faktörlerin Değerlendirilmesi

Cem Şahin¹, Leylagül Kaynar², Fatih Kurnaz², Çiğdem Pala², Serdar Şıvgın², Bülent Eser², Fevzi Altuntaş³, Mustafa Çetin², Ali Ünal²

ABSTRACT ÖZET

Objective: It was aimed to evaluate factors contributing to mortality in the post-transplantation period and determine the relative risk of death caused by these factors in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Material and Methods: Outcomes of 184 patients who underwent stem cell transplantation were retrospectively assessed. The patients were classified by considering the factors such as diagnosis, health status at the time of transplantation, time of transplantation, time between diagnosis and transplantation, histocompatibility, donor-recipient gender compatibility, amount of CD34 stem cell which was given, preparation regimens and risk status at the time of diagnosis. Outcomes were analyzed statistically by Kaplan-Meier survival analysis, Cox regression test and multivariate regression test.

Results: When confounding factors of transplant-related mortality were assessed using multivariate regression analysis, recurrent disease development was shown to be the most significant factor affecting mortality (hazard rate: 3.12; 95% CI: 2.02-4.82; p<.001). The other factors affecting mortality were chronic graft versus host disease (hazard rate: 1.92; 95% CI: 1.19-3.09; p=.008), high-risk status of patients with acute leukemia at diagnosis (hazard rate: 2.47; 95% CI: 1.47-4.14; p<.001) and acute graft versus host disease (hazard rate: 1.78; 95% CI: 1.10-2.88; p=.019).

Conclusion: It is very important for each stem cell transplantation center to determine the risk groups for transplant-related mortality and morbidity and outcomes in their own patient groups.

Key words: Hematopoietic Stem Cell Transplantation, analysis, survival

Amaç: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda nakil başarısını etkileyebilecek faktörlerin sağkalım üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Kök hücre nakli yapılan 184 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalar tanı, nakil anındaki hastalık durumu, nakil zamanı, tanı ile nakil arasında geçen süre, doku uyumu, alıcı verici arasındaki cinsiyet uyumu, nakil sırasında verilen CD34 kök hücre miktarı, uygulanan hazırlık rejimleri ve akut lösemili hastalar için tanı anındaki risk durumlarına göre gruplara ayrıldı. Gruplar arasındaki sağkalım oranları Kaplan-Meier survival analiz yöntemiyle hesaplanırken mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesi ve göreceli risk tayininde cox regresyon testi ile çoklu değişkenli regresyon analizleri kullanıldı.

Bulgular: Çoklu değişkenli regresyon analizi sonucunda mortalite gelişimi üzerine en etkili faktörün nüks hastalık gelişimi olduğu gösterildi (risk oranı: 3,12; %95 CI: 2,02-4,82; p<.001). Mortaliteye katkı sağlayan diğer faktörler sırasıyla kronik graft versus host hastalığı gelişimi (risk oranı: 1,92; %95 CI: 1,19-3,09; p=.008), akut lösemili hastalarda tanı anındaki yüksek risk durumu (risk oranı: 2,47; %95 CI: 1,47-4,14; p<.001) ve akut graft versus host hastalığı gelişimi idi (risk oranı: 1,78; %95 CI: 1,10-2,88; p=.019).

Sonuç: Her nakil merkezinin nakil ilişkili mortalite risk gruplarını ve tedavi sonuçlarını belirlemesi; takip ve tedaviyle ilişkili yenilikleri yakından izleyip bunları uygulamaya geçirmeleri nakil başarısı üzerine olumlu yönde katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu, analiz, sağkalım

¹Muğla Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Submitted/Geliş Tarihi
30.01.2012

Accepted/Kabul Tarihi
10.09.2012

Correspondance/Yazışma
Dr. Cem Şahin
Muğla Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 48000 Muğla, Türkiye
Phone: +90 252 214 43 55
e.mail: cemsahindr@hotmail.com

©Copyright 2012
by Erciyes University School of Medicine - Available on-line at
www.erciyesmedicaljournal.com
©Telif Hakkı 2012
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Makale metnine
www.erciyesmedicaljournal.com
web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), hematopoetik maligniteler başta olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, solid organ tümörleri gibi birçok hastalığın tedavisinde ve özellikle son yıllarda diyabet mellitus gibi bazı hastalıklarda doku yenilenmesi amacıyla kullanılmaktadır (1).

Ülkemizde resmi kayıtlı HKHN uygulamaları 1980'lerde başlamıştır. HKHN hızı 1998'e kadar yılda 200'ün altında seyrederken takip eden yıllarda nakil sayısında her yıl 100 artış izlenmiş ve 2008 yılında 1000'i aşan sayıda HKHN rapor edilmiştir. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Erciyes Transplant Merkezi'nde ilk allojenik HKHN (AHKHN) 1999 yılında akut lösemili bir hastaya gerçekleştirilmiştir.

Hematopoetik kök hücre nakli birçok ciddi hastalık için kür şansı sağlayan tek tedavi yöntemi olmasına karşın önemli oranda mortalite ve morbiditeyi de beraberinde taşımaktadır (1). Geriye dönük olarak yürütülen bu çalışmada AHKHN yapılan hastalarda tanı, nakil anındaki hastalık durumu, nakil zamanı, tanı ile nakil arasında geçen süre, doku uyumu, alıcı verici arasındaki cinsiyet uyumu, nakil sırasında verilen CD34 kök hücre miktarı, uygulanan hazırlık rejimleri ve akut lösemili hastalar için tanı anındaki risk durumu gibi nakil başarısını etkileyebilecek faktörlerin sağkalım üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Erciyes Transplant Merkezi'nde 1999 ile Ocak 2010 tarihleri arasında AHKHN yapılan 184 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Nakil sonrası dönemde en az 6 ay süre ile takip edilen olgular çalışmaya alındı. Nakil sonrası rutin takipleri yapılamayıp verilerine tam olarak ulaşılamayan ve %10'dan fazla blastik hücre ile nakil gerçekleştirilen hastaların sonuçları çalışmaya dahil edilmedi. Nakil öncesi dönemde hastalara nakile bağlı gelişebilecek erken ve geç dönem komplikasyonlar hakkında bilgi verildikten sonra tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam belgesi alındı.

Çalışmada graft versus host hastalığı (GVHH) evre 0-I (klinik olarak önemsiz GVHH) ve evre II-IV (klinik önemli GVHH) olarak evrelendirildi (2). Olguların %83,6'sının (n=146) vericisi, biri tek yumurta ikizi olmak üzere, HLA tam uyumlu kardeşleri idi. Kalan olguların beşinde (%2,9) HLA tam uyumlu akraba dışı vericilerden; 24'üne (%13,5) tek ya da iki antijen uyumsuz kardeş vericisinden allojenik nakil yapıldı. Olguların 131'inde (%71,2) allojenik nakil yapılan hastaların cinsiyeti vericisi ile uyumlu değildi.

Gruplama: Nakil yapılacak akut miyeloblastik lösemi, miyelodisplastik sendrom ve akut lenfoblastik lösemi hastalarının tanı ve sınıflandırılmasında FAB (French-American-British Cooperative Group) kriterleri kullanıldı. Lökosit sayısı, yaş, sitogenetik ve immünofenotipik özellikler, kemoterapiye yanıt ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu göz önüne alınarak akut lösemili hastalar, prognostik özelliklerine göre düşük ve yüksek riskli hastalar olarak sınıflandırıldı.

Akut lösemi, lenfoma ve miyelodisplastik sendrom tanı grubundaki hastalar nakil anındaki hastalık fazlarına göre birinci tam remisyon, ikinci tam remisyon ve ikinci tam remisyondan sonraki bir remisyon durumu ya da ileri hastalık fazı olmak üzere 3 grup altında değerlendirildi ve gruplar arası sağkalım oranları karşılaştırıldı.

Hazırlık rejiminin sağkalım üzerindeki etkisi, miyeloablative (olguların %66,9'una) ve indirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimi (%33,1) ile nakle alınan olgular olmak üzere iki grup altında değerlendirildi. En sık kullanılan miyeloablative hazırlama rejimi standart doz siklofosfamid busulfan idi (%55,4). Akut lenfoblastik lösemi tanılı hasta grubundan total vücut ışınlaması bazlı hazırlama rejimi ile nakle alınan olguların sağkalım oranları, total vücut ışınlaması bazlı rejim almayan diğer grupla karşılaştırıldı.

Ayrıca hastalar nakil yılları, nakil anındaki yaşları ve uygulanan CD34 kök hücre miktarlarına göre de gruplara ayrıldı ve sağkalım oranları karşılaştırıldı. Hastaların ölüm sebebi belirlenirken; ölümcül gidişe zemin hazırlayan başlatıcı etken mortalite nedeni olarak kabul edildi.

İstatistik: Hasta verilerinin tespitinde hastaların nakil dosyalarının yanı sıra hastanemizde kullanılmakta olan hasta veri sisteminden de faydalanıldı. Tüm hasta popülasyonunda ve gruplar arasında genel sağkalım oranları hesaplandı. Veri analizleri Kaplan-Meier survival analiz yöntemiyle yapıldı. Mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesinde ve göreceli risk tayininde cox regresyon testi ile çoklu değişkenli regresyon analizleri kullanıldı.

Bulgular

AHKHN yapılan 184 hastanın 110'u erkek (%59,8), 74'ü (%40,2) kadın idi. Ortalama yaş 28,9 ortanca yaş ise 26 olarak hesaplandı (13-57). Kök hücre nakli yapılan hastaların tanı ve cinsiyet dağılımları Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre olguların %66,3'ünü (122) akut lösemiler oluşturuyordu.

Hastalara verilen CD34 hematopoetik kök hücre miktarı ortalama $6,97 \times 10^6$ /kg ortanca $6,69 \times 10^6$ /kg idi (en düşük $3,7 \times 10^6$ /kg en yüksek $14,7 \times 10^6$ /kg). İlk yüz gün içerisinde gerçekleşen ölümleri kapsayan erken nakil ilişkili mortalite (NİM) oranı 24 ölüm ile %13 iken, 30. güne kadar olan ölümleri içeren peritransplant mortalite oranı ise 6 ölüm ile %3,3 olarak hesaplandı. Genel hasta popülasyonunda takipte 1. yıl toplam sağkalım oranı %63,9 iken hastaların tahmini ortalama sağkalım süresi ise $47,6 \pm 4,8$ ay idi. AHKHN sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir. Gruplar arasındaki sağkalım oranları ile cox regresyon analiz sonuçları ise sırasıyla Tablo 3 ve Tablo 4'te verilmiştir.

Sağkalım üzerine anlamlı derecede katkı sağlayan faktörler çoklu değişkenli regresyon analizi ile değerlendirildiğinde mortalite gelişimi üzerine en anlamlı faktörün nüks hastalık gelişimi olduğu gösterildi (Tablo 5). Sağkalım üzerine etkili diğer faktörler sırasıyla, kronik GVHH gelişimi, akut lösemili hastalarda yüksek risk durumu ve akut GVHH gelişimi idi.

Tartışma

Çalışma bulgularımız, allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda nakil başarısını etkileyebilecek faktörlerden; nakil zamanı, nakil anındaki hastalık fazı, akut lösemili hastalar için tanı anındaki risk durumu, akut lenfoblastik lösemili olgularda uygulanan hazırlık rejimi ile nakil sonrası dönemde nüks hastalık, akut ve kronik GVHH gelişiminin sağkalım üzerine etkisinin olduğunu göstermiştir. Sağkalım üzerine anlamlı derecede katkı sağlayan faktörler çoklu değişkenli regresyon analizi ile değerlendirildiğinde mortaliteye katkı sağlayan en önemli faktörün nüks hastalık gelişimi olduğu gösterilmiştir. Çalışmada yaş, cinsiyet, doku uyumu, uygulanan hazırlık rejimi, verici cinsiyet uyumu ve verilen CD34 kök hücre miktarı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Akut lösemi hastalarında AHKHN kür vaat eden en etkin tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Bu hastalarda tanı anındaki risk durumu ve nakil öncesi hastalık fazı allojenik nakil başarısını öngörmede en önemli belirleyicilerdendir (3). Önceki yıllarda erişkin akut lösemili hastalarda özellikle de ALL vakalarında AHKHN ilk remisyondan ziyade daha ileri remisyonlar sırasında uygulanmaktayken; son yıllarda ileriye dönük çalışmaların değerlendirilmesi ve meta-analiz sonuçları, özellikle yüksek riskli hastalarda ilk remisyon sırasında yapılan AHKHN'nin, standart kemoterapi protokollerine ve ileri remisyonlar sırasında yapılan allojenik nakillere göre çok daha etkin olduğunu göstermektedir (4, 5).

Standart risk taşıyan ALL vakalarının önemli bir bölümünde hematolojik tam remisyona rağmen minimal rezidüel hastalığın devam etmesi ve bu durumun erken nükslere zemin hazırlaması, bu vakalarda ilk tam remisyon sırasında AHKHN yapılması görüşünü desteklemektedir. Standart veya kötü riskli AML hastalarında da birinci tam remisyonda AHKHN önerilirken (6); sitogenetik olarak iyi prognostik özelliklere sahip düşük riskli olgulara birinci tam re-

Tablo 1. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan olguların cinsiyetlerine göre tanı dağılımları

Tanı	Erkek		Kadın		Toplam*	
	n	%	n	%	n	%
Akut miyeloblastik lösemi	46	59	32	41	78	42,4
Akut lenfoblastik lösemi	26	59,1	18	40,9	44	23,9
Aplastik anemi	13	56,5	10	43,5	23	12,5
Lenfoma	12	66,7	6	33,3	18	9,8
Kronik miyeloid lösemi	3	50	3	50	6	3,3
Miyelodisplastik sendrom	3	60	2	40	5	2,7
Multiple miyelom	2	66,7	1	33,3	3	1,6
Ewing sarkom	2	66,7	1	33,3	3	1,6
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	1	50	1	50	2	1,09
Wiskott Aldrich sendromu	1	100	0	0,0	1	0,54
Renal hücreli karsinom	1	100	0	0,0	1	0,54
Toplam	110	59,8	74	40,2	184	100

*sattır toplamı

Tablo 2. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonuçları

	%	n
Akut GVHH	20,1	37
Kronik GVHH	35,9	66
Nüks	27,7	51
Peritransplant mortalite	3,3	6
Erken NİM	13	24
1. yıl toplam sağkalım	63,9	
2. yıl toplam sağkalım	55,9	
3. yıl toplam sağkalım	49,3	

GVHH: Graft Versus Host Hastalığı, NİM: Nakil ilişkili mortalite

misyon sırasında nakil önerilmemektedir (7). Bu hasta grubunda AHKHN, nüks hastalık gelişmesi halinde ikinci tam remisyon durumunda tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 122 akut lösemili hastadan 72'si düşük risk sınıflamasıyla allojenik nakle alınmıştır ve bu grubundaki akut lösemi hastalarında toplam sağkalım süreleri, yüksek risk grubundaki akut lösemi hastalarına kıyasla anlamlı derecede daha uzun olarak izlenmiştir. Ayrıca TR₁ durumunda nakle alınan hasta grubunda toplam sağkalım süresi TR₂ ve TR₂ sonrası hastalık fazlarında nakle alınan hasta gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olarak izlenirken; TR₂ ve TR₂ sonrası hastalık fazlarında nakle alınan hasta grupları arasında toplam sağkalım oranları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar akut lösemili hastalarda düşük risk sınıflamasıyla ve birinci tam remisyon durumunda nakil yapılmasının nakil başarısı ve sağkalımın artması yönünde önemli bir faktör olduğu bilgisini desteklemektedir.

Miyeloablatif rejimler nakil zamanında hastalık remisyonunun tam olarak sağlanmadığı veya klinik ve sitogenetik özellikleri nedeniyle agresif seyreden hastalıklarda tercih edilirken; ileri yaş (>50),

performans durumunun kötü olması ve eşlik eden hastalıkların varlığı miyeloablatif rejimlerin kullanılmasını sınırlayan nedenlerdendir. 1990'lı yıllarda tanımlanan indirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimleriyle (İYHR), yeterli immüsupresyonla engrafmanın oluşması sağlanırken aynı zamanda miyeloablasyon yapmadan daha az toksisite ile naklin gerçekleşmesi amaçlanmaktadır. İYHR ile tümörün eradikasyonu gerçekleşmezken genel olarak Graft Versus Tumor (GVT) etkisinin sağlanması ön plandadır. Özellikle malign olmayan hastalıklarda, kemik iliği yetmezliği sendromlarında, yaşlılarda ve eşlik eden alt hastalığı bulunan hastalarda kullanımı ön plana çıkmaktadır. İYHR nakil sonrası graft yetmezliği olasılığı ve nüks hastalık riski, miyeloablatif nakillere göre daha fazladır. Sonuçta, İYHR nakillerde nakil ilişkili ölüm oranları düşük olarak izlenirken, yüksek nüks oranları nedeniyle genellikle genel sağkalım oranları miyeloablatif nakillerle benzer şekilde çıkmaktadır (8). Çalışmamızda 119 (%66,9) hasta miyeloablatif hazırlık rejimi ile nakle alınırken rejimler arası sağkalım oranları arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Rezidüel lösemi hücrelerine karşı verici T hücrelerinin immün cevabı olarak tanımlanan GVT etkisi ALL hastalarında diğer hematopoetik malignitelere kıyasla daha zayıf olabilmektedir. Bu nedenle ALL hastalarında lösemik hücrelerin tamamen temizlenebilmesinde miyeloablatif hazırlama rejimlerinin kür sağlamadaki rolü GVT etkisine kıyasla daha ön plandadır. Özellikle yüksek riskli ve ileri hastalık fazındaki ALL olgularında TBI bazlı yoğun hazırlama rejimlerinin diğer rejimlere kıyasla daha düşük nüks riski ve daha uzun sağkalım oranları ile ilişkili olduğu bilinmektedir (9, 10).

Tüm vücut ışınlanması bazlı yoğun hazırlama rejimleri etkin immüsupresyon sağlar, merkezi sinir sistemi ve testisler gibi bölgelere kemoteropatik ilaçlara göre daha iyi penetre olur ve bu kısımlardan oluşacak nüklere karşı daha etkilidir. En sık kullanılan rejim TBI ile beraber siklofosamid (120 mg/kg) kullanılan rejimdir. Çalışmamızda 44 ALL hastasının 14'ü (%34,1) TBI-siklofosamid hazırlık rejimi ile allojenik nakle alınmıştır ve bu gruptaki hastala-

Tablo 3. Gruplar arası toplam sağkalım oranları

		Olgu sayısı		1. yıl toplam sağkalım	Ortalama yaşam süresi	p
		n	%	%	ay±ss	
Yaş	<40 yaş	152	82,6	62,2	48,5±5,1	0,888
	>40 yaş	32	17,4	60,1	31,5±4,3	
Nakil Zamanı	2007 öncesi	79	42,9	50,6	36,02±5,01	<0,001
	2007 sonrası	105	57,1	73,9	26,6±1,4	
Hastalık fazı	TR ₁	123	80,9	71,8	52,7±5,6	0,004
	TR ₂	11	7,2	21,8	15,5±5,3	
	TR ₂ sonrası	18	11,9	55,6	27,6±7,2	
Akut GVHH	Var	37	20,1	56,8	24,6±4,05	0,016
	Yok	147	79,9	65,6	51,4±5,44	
Kronik GVHH	Var	66	35,9	56,2	55,7±7,4	0,006
	yok	118	64,1	77,7	35,5±3,5	
Akut lösemi risk durumu	Düşük risk	72	59	76,1	50,2±4,02	<0,001
	Yüksek risk	50	41	48,8	26,8±4,3	
Tanı nakil arası süre	<12 ay	125	67,9	68	56,5±4,6	0,73
	>12 ay	59	32,1	55,3	34,2±4,4	
Hazırlık rejimi	Miyeloablatif	119	66,9	65,1	48±6,2	0,373
	İYHR	59	33,1	62,7	37,8±4,9	
ALL hazırlık rejimi	TBI bazlı	14	34,1	74,3	21±2,0	0,01
	TBI içermeyen	30	65,9	38,5	6±0,85	
Doku uyumu	Tam uyumlu	146	83,6	62,2	48,5±5,1	0,705
	Uyumsuz/unrelated	29	16,4	56,5	31,4±4,9	
Verilen kök hücre miktarı	<ortanca değer	79	50	70,6	42,2±3,9	0,725
	>ortanca değer	79	50	67,1	36,2±2,9	
Verici cinsiyet uyumu	Uyumlu	131	71,2	61,5	51,78±5,08	0,785
	Uyumsuz	53	28,8	69,8	39,85±4,67	

ss: Standart sapma, TR1: Birinci tam remisyon, TR2: İkinci tam remisyon, TBI: Tüm vücut ışınlaması. İYHR: İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimleri, GVHH: Graft Versus Host Hastalığı, ALL: Akut Lenfoblastik Lenfoma

rın toplam sağkalım oranları diğer hazırlık rejimleriyle nakle alınan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak izlenmiştir.

Potansiyel olarak ölümcül seyredabilen ve nakil sonrası dönemde sık olarak görülen komplikasyonların başında GVHH, enfeksiyonlar ve çoklu organ yetmezlikleri gelmektedir. GVHH hastaların uzun dönem sonuçlarını ve yaşam kalitesini belirleyen ana etkenlerin başında gelmektedir. GVHH profilaksisine rağmen HLA tam uyumlu AHKHN yapılan hastaların, %9-50'sinde (~%30-50) akut GVHH gelişmektedir (11). AHKHN sonrası görülen en sık komplikasyon olan kronik GVHH genellikle AHKHN'den 3-12 ay sonra ortaya çıkmaktadır. GVHH sistemik immünsupresyon ile birlikte olduğundan dolayı GVHH'na bağlı ölümlerin çoğu enfeksiyonlara sekonder gelişmektedir. HLA uyumsuzluğu, graft T lenfosit sayı fazlalığı, ağır immünsupresyon, periferik kök hücre kullanımı, veri-

cide hamilelik düzeyi, ileri yaş, kadın vericiden erkek alıcıya nakil, hazırlık rejiminin ağırlığı GVHH gelişimini arttıran faktörler olarak bilinmektedir. Çalışmamızda hem akut hem de kronik GVHH gelişiminin mortaliteyi anlamlı derecede arttıran bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle nakil başarısı ve hasta yaşam kalitesinin artırılması amacıyla her nakil merkezi GVHH için predispozan olan faktörleri ayrı ayrı belirlemeli ve bu bilgiler nakil kararının alınmasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Kadın vericilerinden erkek hastalara yapılan allojenik kök hücre nakli uygulamaları spesifik bir hasta grubunu temsil etmektedir. Bu tür nakillerde alıcı Y kromozom genleri tarafından kodlanan minör histokompatibilite antijenlerine karşı, verici spesifik T hücrelerinin GVT etkisinin oluşumu ve GVHH gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu nakillerde GVHH ve geç nakil ilişkili mortalite oranları yüksek olarak izlenirken nüks hastalık ve sağkalım

Tablo 4. Herhangi bir nedene bağlı ölümlerin göreceli riskleri

	Herhangi bir nedene bağlı ölüm göreceli risk (%95 CI)	p
Yaş	0,997 (0,997-1,017)	0,75
Cins		
Erkek*	1	
Kadın	1,16 (0,75-1,79)	0,517
Nakil zamanı		
2007 sonrası*	1	
2007 öncesi	2,37 (1,51-3,74)	<0,001
Hastalık fazı		
TR ₁ *	1	
TR ₂	2,67 (1,25-5,70)	0,011
TR ₂ sonrası	2,18 (1,12-4,20)	0,021
Akut lösemilerde		
Risk durumu		
Düşük risk*	1	
Yüksek risk	2,47 (1,47-4,14)	<0,001
Akut GVHH		
Yok*	1	
Var	1,78 (1,10-2,88)	0,019
Kronik GVHH		
Yok*	1	
Var	1,92 (1,19-3,09)	0,008
Nüks		
Yok*	1	
Var	3,12 (2,02-4,82)	<0,001
Tanı nakil arası		
Geçen süre		
< 12 ay*	1	
>12 ay	1,48 (0,95-2,30)	0,08
Hazırlık rejimi		
Miyeloablatif*	1	
İYHR	1,23 (0,78-1,94)	0,381
Doku uyumu		
Tam uyumlu akraba*	1	
Uyumsuz	1,12 (0,62-2,03)	0,709
Verici cinsiyet uyumu		
Uyumlu*	1	
Kadın verici-erkek alıcı	1,07 (0,67-1,70)	0,788
Verilen kök hücre miktarı	0,97 (0,85-1,11)	0,667
ALL hazırlık rejimi	1	
TBI bazlı rejimler	1	
Diğer rejimler	3,63 (1,23-10,66)	0,019

Cox Regresyon Analizi. *İşaretili parametreler referans grubu temsil etmektedir. CI güven aralığını simgelemektedir. TR₁: Birinci tam remisyon, TR₂: İkinci tam remisyon, TBI: Tüm vücut ışınlanması. İYHR: İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimleri, GVHH: Graft Versus Host Hastalığı, ALL: Akut Lenfoblastik Lenfoma

Tablo 5. Çoklu değişkenli regresyon analizi

	Göreceli risk (%95 CI)	Wald değeri	p değeri
Nüks	2,677 (1,498-4,785)	11,044	0,001
Kronik GVHH	2,465 (1,379-4,408)	9,266	0,002
Risk Durumu	2,236 (1,267-3,949)	7,70	0,006
Akut GVHH	2,018 (1,074-3,790)	4,763	0,029

GVHH: Graft Versus Host Hastalığı

oranlarının ise düşük olduğu bilinmektedir (12). Çalışmamızda 131 (%71,2) hasta verici cinsiyet uyumlu olarak nakle alınır iken literatürden farklı olarak nakil ilişkili mortalite ve sağkalım oranları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Yüksek doz uygulanan hematopoetik kök hücrelerin nötrofil ve trombosit engraftman sürelerini kısalttığı, GVHH insidansında artışa neden olduğu ve özellikle kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin kullanıldığı allojenik nakillerde sağkalım üzerine olumlu katkı sağladığı bilinmektedir. Buna karşın yüksek doz kök hücre uygulanmasının sağkalım üzerine olumlu etkisi periferik kök hücre kaynaklı allojenik nakillerde belirgin olmadığına dair çalışmalar mevcuttur (13, 14). Düşük doz kök hücre infüzyonu engraftman sürelerini uzatmak suretiyle hastaların nakil sonrası nötropenik dönemlerini uzatmakta ve enfeksiyöz komplikasyon olasılığını artırarak mortalite olumsuz katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda kök hücre kaynağı olarak tüm hastalarda periferik hematopoetik kök hücreler kullanılırken, kök hücre miktarı ile sağkalım arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli birçok hematolojik malignite için tek küratif tedavi seçeneği olmasına rağmen ileri yaş grubundaki hastalar, miyeloablatif hazırlama rejimlerin toksik etkilerinden dolayı bu seçenekten çoğu zaman faydalanamayabilmektedir. İleri yaş, allojenik nakil komplikasyonları ve nakil ilişkili mortalite için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda hastaların %82,6'sı 40 yaş altında nakle alınırken, yaşın mortalite ve sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir. 40 yaş üstü nakle alınan hasta sayısının az olması nedeniyle gruplar arası homojenitenin tam olarak sağlanamaması; ayrıca tanı, alt hastalık varlığı, hazırlık rejimi, nakil ilişkili komplikasyon varlığı, GVHH gelişimi, verilen hücre miktarı gibi etkenlerden bağımsız şekilde analizin gerçekleştirilmesi, yaş ile sağkalım arasındaki sonuçları tam olarak yansıtmamış olabilir.

Nakil merkezimizin kuruluşundan bu yana nakil ekibinin tecrübesi artmış, fiziksel şartlar ve laboratuvar imkânları daha da iyileşmiştir. Tedavi ve takiplerde oluşan değişikliklerle birlikte nakil sonrası dönemde hasta takipleri daha sıkı ve objektif olarak yapılabilmektedir. Hastanemizdeki oluşan mevcut değişikliklerle birlikte 2007 yılı sonrası gerçekleştirilen allojenik nakil olgularında toplam sağkalım oranları anlamlı derecede daha yüksek olarak izlenmiştir.

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonuçları genel hasta popülasyonunda değerlendirildiğinde, nakil sonrası dönemde hastalarının %45,1'i (83) hayatlarını kaybetmiştir. Hastaların %54,9'u ise (101 hasta) halen hayattadır. Hayatta olan hastaların 91'i minimal rezidüel hastalık ya da nüks olmaksızın tam remisyonda takip

edilirken, 10 hasta nüks veya rezidü hastalık ile takip edilmektedir. Ancak hastaların tüm takibi boyunca sağkalım durumunu tam ve doğru bir şekilde yansıtmak amacıyla, çalışmamızda hastaların sağkalım analizi SPSS programı Kaplan Meier Survival analizi yöntemiyle yapılmıştır. Birinci yıl toplam sağkalım oranı literatür bilgileriyle uyumlu olarak %63,9, olarak izlenirken 2.yıl ve 3.yıl toplam sağkalım oranları ise sırasıyla %55,9 ve %49,3 olarak izlenmiştir.

Sonuç

Her kök hücre nakli merkezinin kendi hasta gruplarında nakil ilişkili mortalite ve morbidite risk gruplarını ve tedavi sonuçlarını belirlemesi büyük önem taşımaktadır. Merkezlerin takip ve tedavi ile ilişkili yenilikleri yakından izleyip bunları uygulamaya geçirmeleri, nakil başarısı üzerine olumlu yönde katkı sağlayacaktır. Değerlendirmelerin zaman dilimi içerisinde bütün ve kesitsel olarak yapılması nakil sonuçları ve nakil başarısı üzerindeki etkin faktörlerin belirlenmesi adına anlamlıdır. Kendi iç değerlendirme akabinde sonuçların ulusal ve uluslararası sonuçlar ile çok yönlü olarak karşılaştırılması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazarlık katkıları: Çalışmanın tasarımı ve planlanması: CŞ, LK, MÇ. Olguların takibi ve değerlendirilmesi: BE, ÇP, FA, AÜ. İstatistiksel değerlendirme: FK, SŞ, Makale yazımı: CŞ.

Kaynaklar

1. Apperley, E. Carreas, E. Gluckman, editors. The EBMT Handbook on Hematopoietic stem cell transplantation. 5th ed. paris: ESH; 2008.
2. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant 1995; 15(6): 825-8.
3. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group Français de Cytogénétique Hématologique. Blood 1996; 87(8): 3135-42.
4. Horowitz MM, Messerer D, Hoelzer D, Gale RP, Neiss A, Atkinson K, et al. Chemotherapy compared with bone marrow transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. Ann Intern Med 1991; 115(1): 13-8.
5. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood 2006; 107(3): 1116-23. [\[CrossRef\]](#)
6. British Committee for Standards in Haematology, Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. Br J Haematol 2006; 135(4): 450-74. [\[CrossRef\]](#)
7. Sorror ML, Giral S, Sandmaier BM, De Lima M, Shahjahan M, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. Blood 2007; 110(13): 4606-13. [\[CrossRef\]](#)
8. Parikh CR, Schrier RW, Storer B, Diaconescu R, Sorror ML, Maris MB, et al. Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. Am J Kidney Dis 2005; 45(3): 502-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Davies SM, Ramsay NK, Klein JP, Weisdorf DJ, Bolwell B, Cahn JY, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2000; 18(2): 340-7.
10. Sato N, Furukawa T, Kuroha T, Hashimoto S, Masuko M, Takahashi H, et al. High-dose cytosine arabinoside and etoposide with total body irradiation as a preparatory regimen for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplant 2004; 34(4): 299-303. [\[CrossRef\]](#)
11. Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. Br J Haematol 2007; 137(2): 87-98. [\[CrossRef\]](#)
12. Stern M, Brand R, de Witte T, Sureda A, Rocha V, Passweg J, et al. Female-versus-male alloreactivity as a model for minor histocompatibility antigens in hematopoietic stem cell transplantation. Am J Transplant 2008; 8(10): 2149-57. [\[CrossRef\]](#)
13. Heimfeld S. HLA-identical stem cell transplantation: Is there an optimal CD34 cell dose? Bone Marrow Transplant 2003; 31(10): 839-45. [\[CrossRef\]](#)
14. Heimfeld S. Bone marrow transplantation: how important is CD34 cell dose in HLA-identical stem cell transplantation? Leukemia 2003; 17(5): 856-8. [\[CrossRef\]](#)