

# Solid Tümörlerin Tedavisinde Otolog Kemik İliği Transplantasyonu

Dr. Süleyman Büyükberber<sup>\*</sup>, Dr. N. Mehmet Büyükberber<sup>\*\*</sup>, Dr. Orhan Şencan<sup>\*</sup>, Dr. V. Akın Uysal<sup>\*\*\*</sup>

Son on yıldır, malign hastalıkların tedavisinde otolog kemik iliği transplantasyonu, giderek artan bir oranda kullanılmaktadır. HLA-ABC ve DR doku grubu uygunluğu olan kişileri bularak, allojenik kemik iliği transplantasyonu gerçekleştirmek % 20-25 oranı ile sınırlıdır. Bu nedenle klasik dozlardaki kemoterapilerin tam remisyona sağlayamadıkları olgularda, otolog kemik iliği transplantasyonu yardımıyla, daha yüksek dozlarda kemoterapi uygulamak giderek daha sık başvurulan bir tedavi yöntemi olmaktadır. Bu tedavi yöntemi son yıllarda lenfomalar, multiple myeloma, küçük hücreli akciğer kanserleri ve germ hücreli kanserlerle, neuroblastoma, malign melanoma, rhabdomyosarkom, Ewing sarkomu ve meme kanseri gibi birçok malignitede kullanılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kanser, kemoterapi, otolog kemik iliği transplantasyonu

## Bone marrow transplantation in the treatment of solid tumors

In the last ten years, autologous bone marrow transplantation in the treatment of malignant disease has been increasingly used. This procedure is limited to the 20-25 % of the cases where HLA-ABC and DR tissue groups are suitable for performing allogeneic bone marrow transplantation. Therefore, in the cases in whom conventional dose chemotherapies can not provide a complete remission, high-dose chemotherapies have often been used through autologous bone marrow transplantation. This therapy has been performed in malignancies such as lymphomas, multiple myelomas, small cell lung cancers, ovarian and germ cell cancers, neuroblastomas, malignant melanomas, rhabdomyosarcomas, Ewing sarcomas and breast cancers recently.

**Key words:** Cancer, chemotherapy, autologous bone marrow transplantation

Özellikle son 10 yıldır hematolojik ve nonhematolojik malignitelerin tedavisinde kemik iliği transplantasyonu sıklıkla kullanılmaktadır. Allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKİT) günümüzde Akut Myelositer Lösemi (AML), yüksek riskli Lenfoblastik Lenfoma ve Aplastik

Anemi tedavilerinde intensif kemoterapiyi (KT) takiben major tedavi şekli olarak kullanılmaktadır. Ancak HLA-A, B, C ve DR match'i uygun allograft sınırlıdır. Birch 1983'te ancak 5 kişiden birinde AKİT'in mümkün olabildiğini bildirmiştir (1). Diğer seçenek ise otolog kemik iliği transplantasyonu

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
\*\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

(OKİT)'dur. Günümüzde OKİT geçerli bir alternatif tedavi durumundadır.

OKİT desteği, intensive sitoredüktif yüksek doz kemoterapileri (YDKT) izleyen, primer doza bağımlı myelosüpresyonu kısmen önlemektedir. OKİT desteği ile verilecek olan maksimum dozun 3-5 kat fazlası verilebilir. Kemoterapötiklerin etkileri ile dozları arasında doğru bir ilişki olduğu gösterilmiştir (2-5). Bu nedenle daha az ağırsive kemoterapilerin kür sağlayamadığı malignitelerde, daha ağırsive tedavilerin ve radyoterapinin ortaya çıkaracağı ablatif kemik iliğinde iyileşme zamanını hızlandırmak amacıyla OKİT kullanılmaktadır.

OKİT ilk kez 1950'lerde uygulanmış ancak kemik iliği iyileşme zamanında hızlanma sağlayamadığı gerekçesiyle 1970'lere kadar unutulmuştur. Günümüzde özellikle son 10 yılda lenfomalarda sıklıkla ve başarıyla kullanılmaktadır. Bunun dışında erişkinlerde meme kanseri, multiple myeloma, küçük hücreli akciğer, over, germ hücreli kanserlerde, malign melanom ve kolorektal kanserlerde, pediatrik solid tümörlerden yine lenfomalarda (özellikle Burkitt lenfomada), neuroblastomada, rhabdomyosarkomda ve Ewing sarkomunda OKİT kullanılmaktadır.

Solid tümörlerde OKİT gibi büyük bir multidisipliner gayret ve mali yük gerektiren mortalite ve morbiditesi fazla (OKİT sonrası IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, gamma interferon yapımında defekt olduğu immün hemostazisin bozulduğu bildirilmiştir(6, 7)) bir tedavi modelinin kullanılmasının hedefi, daha uzun ortalama remisyon süresi ve daha yüksek survive oranı olmalıdır. Belirtilecek olan araştırma özetlerinden de anlaşılacağı gibi, bu hedef lösemiler ve lenfomalar için gerçekleştirilmiştir. Metastatik epitelial tümörlerde ve diğer malignitelerde, henüz bu hedefin gerçekleştirildiğini iddia etmek doğru olmaz.

## NON HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİNDE OKİT

Non Hodgkin Lenfomada (NHL) OKİT kullanımını sunarken, yöntemi hastalığın çeşitli evrelerinde ve farklı tedavi aşamalarında kullanımına göre ayırmak gereklidir.

### LOW GRADE NHL'DA OKİT

Low grade NHL indolent natürde bir hastalıktır. Etkatif şekilde tedavi edilmez ise yıllar içinde daha ağırsive şekillere transforme olabilir ve ilerlemiş vakaların çoğunda tedavi etkisiz hale gelir. İlerlemiş Low grade NHL genellikle fataldir. Bu hastaların çoğu standart tedavi rejimleri ile tam remisyona girse bile remisyon süresi ortalama 12-36 ay kadardır (8). Son çalışmalarda ilerlemiş evreli low grade NHL lı hastalar için 5 yıllık survive oranı % 20 olarak verilmektedir. Low grade lenfomalar relaps sonrası hala cevaplı kalabilir ancak bu cevap verebilirlik süreci zamanla hızla azalır ve % 15-70' i histolojik olarak high grade geçebilir. Ancak konvansiyonel tedavi modelleri denenmemiş hastalarda, YDKT+OKİT ile azami 7-8 yıllık hayat beklentisi ve %20 kadar olan mortalite riskini bu dönemde uygulamak zordur. Low grade NHL da YDKT+OKİT ile ilgili birçok çalışma mevcuttur.

*Rohatiner ve ark.* Folliküler lenfomalı daha önce yüksek doz siklofosamid ve Total Vücut Işınlanması (TVI) yapılmış, iki ve daha sonraki remisyonlarında olan 21 hastaya YDKT+OKİT uygulamışlar, tedavi öncesi 16 hasta tam remisyonunda ve 5 hasta minimal rezidüel hastalığa sahip iken, tedavi sonrası 17 hasta 42. aya kadar tam remisyonunda kalmış (%77), üç hasta 10, 20, 21. aylarda high grade geçmiş, bir hasta ise fungal sepsisle ölmüştür(9). *Colombat ve ark.* Birinci ve daha sonraki remisyonlarında olan 16 low grade folliküler lenfomalı hastaya YDKT+OKİT uygulamışlar, 11 hastada (%69) 40. ayda tam remisyon devam ederken 4 hastada 3-11 ay sonra

relaps ve 1 hastada tedaviye direnç bildirmişlerdir(10).

*Freedman ve ark.* Yirmi low grade lenfomalı hastayı siklofosamid+TVI+OKİT ile tedavi etmişler, 8 hastada 36 ay süreli tam remisyona, 12 hastada parsiyel remisyona sağlamışlardır. OKİT sonrası 20. günde 1 hastada toksik ölüm görülürken, 4 hasta 4-20. aylarda relaps göstermiştir. Onbeş hasta ortalama 1 yıl izlenmiştir(11).

*Bierman ve ark.* üçü tam, 14 ü parsiyel remisyonda ve 4 ü progressif hastalığa sahip olan toplam 21 low grade NHL'li hastanın 13'üne YDKT+Ototolog periferik stem cell, 1 hastaya syngeneik ve 7 hastaya OKİT uygulamışlardır. Onaltı hastada 28. ayda devam eden tam remisyona (%76) sağlanırken, tedavi öncesi tam remisyonda olan 2 hastada sepsisle 3 ve 4.5. aylarda bir hastada ise toksik nedenlerle erken ölüm ve iki vakada relaps bildirmişlerdir (12).

*Freedman ve ark.* 51'i low grade, 18'i high grade geçmiş sensitive-relaps veya birinci remisyonda kabul edilen toplam 69 vakalık B cell NHL'li hastaya YDKT+RT+Anti B Cell Monoklonal Ab ile purging yapılmış OKİT uygulamışlardır. OKİT öncesi low grade NHL'li 51 hastadan 20'si ve transforme olan 18 hastadan 10'u tam remisyonda iken, low grade lenfomalı 24 hastanın ve transforme gruptan 8 hastanın kemik iliğinde lenfoma hücreleri gösterilmiştir. OKİT sonrasında low grade NHL grubunda remisyona oranı 32 hastaya, transforme grupta ise 12 hastaya yükselmiştir. OKİT öncesi toplam 32 vakada kemik iliği tutulumu gösterilmişken OKİT sonrası toplam 8 hastada kemik iliği tutulumu gösterilmiş olup, bunun 6'sı harvest anında kemik iliği tutulumu olan hastalardır. Tedavi sonrası toksik ölüm 1 vakada bildirilmiştir. Hastaliksız survive yönünden low grade NHL grubuyla, transformasyon gösteren grup arasında anlamlı farklılık bulunmamış, ancak OKİT öncesi remisyonda olan low grade NHL'li hastalarda

hastaliksız survive anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Çalışma grubu low grade NHL'li hastalarda natürel olarak survive'in uzun olduğunu ve aggressive tedavilerle mortalite riskinin artırıldığını bildirmektedir. Low grade NHL da 1991 yılına kadar daha az çalışma yapılmasının ve bu çalışmalara alınan hastaların hepsinin konvansiyonel tedavilere dirençli vakalardan seçilmesinin aynı kaygıdan kaynaklandığı belirtilmektedir(13).

Bu özetlenen çalışmalarda ortalama tam remisyona oranı % 70-75 olup toksik ölüm oranı % 6-8 dir. Kırkikinci aya kadar izlenen vakaların olmasına rağmen ortalama izleme süresi sadece 1 yıldır. Sonuç olarak Low grade NHL'da YDKT+OKİT tedavide kullanılabilir, ancak daha uzun periyodlarla daha kalabalık hasta gruplarının takip edileceği ve daha optimal kemoterapi dozlarının araştırılacağı çalışmalar gereklidir.

## INTERMEDIATE VE HIGH GRADE NHL TEDAVİSİNDE YDKT+OKİT

Aggressive NHL'lerin prognozları son 10 yılda belirgin şekilde düzelmiştir. Bugün % 60-70 oranında kürabl'dir. European Bone Marrow Transplantation Group Registry, birinci tam remisyondaki hastalar için 2 yıllık hastaliksız yaşam oranını % 70, sensitive-relaps grubu için % 50, rezistan grup için % 20 olarak bildirmektedir(14). Prognostik birçok faktör survive'ı, relaps ihtimalini ve inisiyal cevapta yetersizliği etkilemektedir. Bu nedenle YDKT+OKİT tedavi modelini kötü risk faktörleri taşıyan intermediate veya high grade NHL'larda planlanmış bir çalışma ile değerlendirmek zordur. Ancak kabul edilen görüş bu hastalarda YDKT'nin gerektiği ve OKİT ile bu tedaviye bağlı toksisitenin minimale indirildiğidir. Çalışmalar YDKT+OKİT'nin intermediate ve high grade NHL tedavisinde küratif bir tedavi modeli olabileceğini göstermektedir. Bu düşünceyle aggressive NHL'nin tedavisinde çeşitli evrelerde kullanılmıştır. Farklı ve temkinli bir görüş olarak,

Vose ve ark. Intermediate ve high grade NHL tedavisinde YDKT+OKİT'in yüksek oranda relaps ve toksik ölüm oranları nedeniyle, araştırılmaya halen muhtaç olduğunu ve günümüzde allojenik KİT, otolog periferik stem cell graft'e üstünlüğünün karşılaştırılmalı çalışılması gerektiğini bildirmişlerdir(15). Richel ve ark. Solid tümörlü ve malign lenfomalı 35 hastada yaptıkları çalışmada YDKT+periferik stem cell transplantasyonunun, YDKT+OKİT'e üstün bir alternatif olduğunu bildirmişlerdir(16).

### **Agressif NHL'nın İnisiyal Tedavisinde YDKT+OKİT**

Tura ve ark. High Grade histolojiye sahip, hızlı progresyon gösteren 13 hastada inisiyal tedavi olarak YDKT+OKİT uygulamışlar, tedaviye konsolidasyon olarak OKİT sonrası ikinci ayda 6 ay süreyle konvansiyonel tedavi+lokal RT eklemişler ve 9 hastada tam remisyona, 7 hastada ise 15-46. aylarda devam eden tam remisyona sağlamışlardır(17). Bu çalışmada yapılan konsolidasyon tedavileri nedeniyle YDKT+OKİT'i değerlendirmek zordur. Bu çalışma dışında modern tedavi rejimlerinde başlangıç tedavisi olarak OKİT pek kullanılmamıştır.

### **Agressif NHL'nın Konsolidasyon Tedavisinde YDKT+OKİT**

Gulati ve ark. Kötü prognostik özellikleri olan Large cell lenfomalı 14 hastaya konvansiyonel dozlarda 6 tam, 8 parsiyel remisyona sağladıkları remisyona induksiyon tedavisini hemen takiben daunomycin, cytarabine, thioguanine içeren 1 kür konsolidasyon+OKİT yapmışlar ve 11 hastayı +49 ay hastaliksiz izlemişlerdir. Bu oran, aynı çalışma grubunun sadece konvansiyonel kemoterapiyle izlenen, aynı özellikteki 74 hastalık serilerinde bildirilen ortalama 13.4 aylık survive oranına göre oldukça anlamlıdır(18).

Baro ve ark. 12'si 1. remisyonda, 6'sı 2. ve 3. remisyonda olan 18 hastaya siklofosfamid (60 mg/kg x 2) +TVI (1000-1200 cGy) +OKİT

uygulamışlar ve % 65 hastada ortalama 35 aylık survive bildirmişlerdir(19). Survive yönünden hastaların 1. remisyonda ya da 2. ve 3. remisyonda olmaları anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu çalışmada toksik ölüm oranı % 11 dir(19).

Bu çalışmalardan çıkartılan sonuç ise, konsolidasyon olarak YDKT+OKİT agresif NHL grubunda iyi sonuçlar vermektedir. İndüksiyon tedavisiyle hasta remisyona sokulduktan sonra remisyonda iken yapılacak YDKT+OKİT kombinasyonu, relaps ya da kemoterapiye duysuz hastaya yapılacak YDKT+OKİT tedavisinden daha iyi sonuçlar vermektedir.

### **First-Line KT sonrası parsiyel remisyondaki NHL da OKİT**

First-line KT sonrası kür şansı çok azdır. Ancak parsiyel remisyondaki hastaların prognozu da iyi değildir. Bu hastalar kemosensitiftir. Fakat kür şansları First-line sonrası remisyona girenlerden daha azdır. Bu hastalarda YDKT+OKİT ile iyi sonuçlar bildirilmektedir. First-line KT'e parsiyel cevap alındıktan sonra KT'e direnç gelişmeden erken dönemde YDKT+OKİT yapılması uygundur.

Philip ve ark. Diffüz NHL'lı 11'i çocuk, 6'sı erişkin toplam 17 hastada first-line induksiyon tedavisi ile parsiyel remisyona sağladıktan sonra YDKT+OKİT yapmışlar ve 13 hastada (%75) ortalama 2 yıllık hastaliksiz izleme süresi bildirmişlerdir. İki hastada toksik ölüm, 2 hastada progressive hastalığa bağlı ölüm görülmüştür(20).

### **Nüksetmiş NHL'da OKİT**

Refrakter hastalığa sahip veya konvansiyonel KT sonrası nüksetmiş NHL'lı hastalarda YDKT+OKİT ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Hastaların çoğu tedavi öncesi kötü durumda olan ve YDKT+OKİT öncesi yapılan salvage KT+RT' lere cevap vermeyen hastalardır.

YDKT+OKİT sonuçları nüksetmiş NHL'lı hastalarda prognostik özelliklerine göre değişmektedir.

*Armitage ve Philip*, daha önce remisyona girdikten sonra nüksetmiş, performans statusları iyi hastalarda YDKT+OKİT ile iyi sonuçlar bildirmişlerdir(21).

*Philip ve ark.* OKİT sonucunun, OKİT öncesi yapılan konvansiyonel salvage KT'e cevap ile tahmin edilebileceğini bildirmektedir(22). Salvage tedaviye rağmen progresyon gösteren rezistan-relaps grubuna nazaran parsiyel cevap vermiş sensitive-relaps grubunda OKİT'e cevap belirgin iyi olacaktır(22).

Aynı araştırmacıların dünyanın çeşitli kliniklerinden topladığı OKİT uygulanan nüksetmiş aggressive NHL'lı 100 vakalık seride, konvansiyonel tedavi sonrası geç dönemde nüksetmiş, sensitive-relaps grubunda %36 oranında tam remisyona sağlanırken, remisyona girdikten sonra çabuk nükseden rezistans-relaps grubunda % 14 oranında remisyona sağlanabildiği ve bunlarda survive'in kısa sürdüğü bildirilmiştir(23).

YDKT+OKİT, nüksetmiş NHL'lı hastalar selektif olarak gruplandırılırsa, bu tedavi bazı gruplarda daha etkili olabilmektedir.

*Değişik çalışmalarda konvansiyonel KT sonrası sensitive ve minimal hastalığa sahip NHL'lı vakalarda YDKT+OKİT ile minör toksisite ve yüksek oranda cevaplılık sağladıklarını bildirmişlerdir(24, 25). İlerlemiş ve dirençli NHL vakalarıyla karşılaştırıldığında bu çalışma sonuçlarının belirgin iyi olduğu görülmektedir(26).*

Nüksetmiş Total Vücut Işınlanmasının (TVI) tedavi rejimlerindeki değeri konusunda randomize bir çalışma yoktur.

Kemik iliği purging işleminin önemi de tam olarak tanımlanmamıştır. Sadece Burkitt lenfoma

için purging'in gerekli olduğunu gösteren bazı bilgiler mevcuttur(27). Sonuç olarak;

\*İntermediate ve High Grade olup, inisiyal KT ile parsiyel remisyona sağlanabilmiş, fakat tam remisyona sağlanamamış hastalar,

\*Nüksetmiş fakat ilaca duyarlı intermediate ve high grade NHL'lar,

\*İnisiyal KT ile remisyona girmiş fakat kötü prognostik özelliklere sahip intermediate ve high grade NHL'lar için YDKT+OKİT en iyi tedavi programı gibi görünmektedir. İlerlemiş, dirençli ve nüksetmiş vakalar için YDKT+OKİT daha az yararlıdır, ancak alternatif bir tedavi yaklaşımıdır.

## HODGKİN HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE OKİT

İlerlemiş Hodgkin hastalığında yaklaşık vakaların % 30'u inisiyal tedaviyle tam remisyona girmiş olmasına rağmen nüksedecektir. Bu vakaların çoğu salvage tedavilerle yeniden remisyona girebilse bile ancak % 20'sinde uzun süreli survive sağlanabilecektir(28, 29). Refrakter kabul edilen bu grupta konvansiyonel dozda salvage tedavi ile nadiren kür sağlanabilmektedir. Hodgkin'de sadece bu grupta YDKT+OKİT kullanılabilir. TVI genellikle başlangıç tedavisi olarak öncelikle kullanılmış olduğu için Hodgkinde yüksek doz tedavi içinde yeniden pek düşünülmez. Çünkü TVI'nı takiben fatal pulmoner toksisite ihtimali bu hastalarda daha yüksektir. En çok kullanılan YDKT kombinasyonu CBV (siklofosamid, carmustine, vepesid)'dir.

Hodgkin hastalığında OKİT ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur.

Sekiz serinin sonuçlarının değerlendirildiği Tablo 1'de toplam 373 hastaya YDKT+OKİT uygulanmış, hastalar 97.aya kadar izlenmiş, 195 hastada tam remisyona sağlanabilmiş ve bunların da 73'ünde daha sonra relaps görülmüştür(30).

*Jagannath ve ark.* CBV ile tedavi edilmiş ve tam remisyona ulaşamadığı, kötü risk faktörlerine sahip hastalarla, konvansiyonel KT'e cevaplı hastalara, YDKT+OKİT yapıldığında, kötü risk faktörlerine sahip grupta tam remisyona oranı %31 iken diğer grupta %63 bulunduğunu bildirmiştir(31). Yani ilaca direnç geliştikten sonra YDKT+OKİT in değeri azalmaktadır.

*Bierman ve ark.* Refrakter veya nüksetmiş Hodgkin'li 128 hastaya ortalama 2 kür CBV ve %71'ine ek olarak radyoterapi uygulamışlar, 55 hastada tam, 32 hastada parsiyel remisyona ulaşırken, 11 hastada toksik ölüm bildirmişlerdir. Otuzdokuz vaka 39. ayında remisyonda devam etmektedir. Yüzyirmisekiz vaka göz önüne alındığında hastaların yaklaşık % 50'sinde tam remisyona ulaşabilmiştir. Üç yıllık survive ise % 36.2'dir(32).

**Tablo I.** Hodgkin hastalığında YDKT+OKİT ile ilgili 8 serinin verileri

Seri No	Hasta sayısı	TVI	CBV	TR %	TR	Relaps
1	23	0	23	44	10	6
2	30	16	14	53	16	2
3	128	0	128	48	62	30
4	50	0	50	48	24	12
5	44	0	0	50	22	2
6	17	4	0	69	9	4
7	26	26	0	69	18	8
8	55	0	55	80	34	9

TVI: Total Vücut Işınlanması TR: Tam Remisyona CBV: siklofosfamid, camustine, vepesid

*Armitage ve ark.* Hepsine daha önce değişik KT'ler verilmiş, 34'üne ek olarak RT yapılmış toplam 55 hastaya CBV+OKİT uygulamışlar, 43 hastada tam remisyona, 31 hastada ortalama 15 aylık hastaliksız izleme süresi ve 3 yıllık %77 survive oranı bildirmişlerdir(33). Bu sonuçlar CBV+OKİT ile uzun süreli tam remisyona ulaşabildiğini, ancak toksik ölüm oranının yüksek olduğunu göstermektedir.

*Philips ve ark.* Daha önce yapılan konvansiyonel KT'e cevap vermemiş ve progresyon göstermiş, Hodgkin lenfomalı 26 hastaya yüksek doz siklofosfamid+TVI+OKİT

uygulamışlar, 19 hastada da ek olarak, tutulan alana RT yapmışlardır. Yirmibir hastada tam ve parsiyel remisyona ulaşırken, 6 vakada toksik ölüm bildirilmiştir. Altı hastada 3.5-7 yıllık hastaliksız survive ulaşmış ve OKİT sonrası 4.5. yılda vakaların %38'i canlı kalabilmiştir(34). Bu sonuçlar TVI'nın uygun hastalar için yararlı olabileceğini göstermektedir.

*Carella ve ark.* MOPP/ABVD protokolu sonrası 1. remisyona giren yüksek riskli 15 Hodgkin hastasında adjuvant tedavi olarak YDKT+OKİT uygulamışlar ve 13 hastada (% 86.6) posttransplant ortalama 36 ay idamesiz remisyona ulaşmışlardır. İki hastada toksik ölüm görülmüştür. Bu hastalar benzer kötü prognostik özelliklere sahip MOPP/ABVD ile remisyona girmiş, ancak YDKT+OKİT yapılmamış 24 hastalık grupta karşılaştırıldığında sadece 8 hastanın canlı kaldığı ve idamesiz ortalama 42 aylık survive oranının % 33 olduğu bildirilmiştir(35). Hodgkinde ilk uzun süreli survive'i sağlayan KT protokolu MOPP iken daha sonraları non-cross rezistan olan ABVD veya ABV ve CAP ile daha uzun survive oranları elde edilmiştir. Ancak kötü prognoz kriterleri olan Hodgkin vakalarında bu başarılı tedavilere rağmen hastaların 1/3 de remisyona ulaşamamaktadır. Bu hastalarda OKİT alternatif tedavi modeli olarak kullanılmaktadır.

Kötü prognoz kriteri bulunmayan Hodgkin hastalarında survive kesinlikle 5 yılın üzerinde iken 1 kötü prognoz bulgusu olanlarda % 94.4, 2 kötü prognoz bulgusu olanlarda % 60.5, 3 ve daha fazla kötü prognoz bulgusu olanlarda survive % 20.5 ve daha altına inmektedir(35).

İtalyada 3'ten fazla kötü prognoza sahip MOPP/ABVD verilmiş 386 hastada 4 yıllık survive ortalama %30 bulunmuştur(35).

Sonuç olarak;

İlerlemiş hastalığı olan ve konvansiyonel MOPP veya MOPP/ABVD ya da benzeri rejimlerle

sadece parsiyel remisyon sağlanabilmiş hastalarda,

Kemoterapiyle remisyon sağlandığı halde erken nükseden vakalarda,

İlerlemiş Hodgkinli fakat performans statusu iyi ve tümör kitlesi az olan vakalarda YDKT+OKİT, halen en efektif tedavi rejimi olarak görünmektedir.

## MULTİPLE MYELOMDA OKİT

Multiple Myelom (MM) ortalama 3 yılı aşmayan survive'ı ile halen fatal seyirli bir malignitedir. Yaklaşık 25 yıldır. Kullanılan Melphalan+Prednisolone tedavisi bugün de geçerliliğini korumaktadır. Adriamycine, nitrozürelere ve son zamanlarda kullanıma giren alfa interferon ile cevap oranı, uzun süreli remisyon ve survive artmış gibi görünmektedir. MM'lu hastalar yaşlı ve enfeksiyonlara çok açık olmaları nedeniyle YDKT protokolleri pek düşünülmez. Ancak OKİT desteği yapılırsa YDKT, hatta TVI bile güvenilir şekilde verilebilir(36). MM'da YDKT+OKİT ile iyi sonuçlar bildirilmiştir(36, 37).

*Barlogie ve ark.* İlerlemiş MM'lı VAD+alkilleyici ajan tedavisine dirençli 7 hastaya yüksek doz Melphalan+TVI+OKİT uygulamışlar, 6 hastada tümör kitlesinde hızlı bir şekilde % 90'dan fazla küçülme sağlamışlar, 5 hastada tedavisiz ortalama 9 aylık tam remisyon, 1 hastada toksik ölüm bildirmişlerdir. Bu gruba göre dirençli, kötü prognozlu, ilerlemiş MM vakalarında YDKT+OKİT hastalığın kontrol altına alınmasını sağlayabilmektedir(37).

*Jagannath ve ark.* yirmibiri standart melphalan+prednisone tedavisine dirençli, 34'ü 4-6 siklus VAD ile remisyona girmiş toplam 55 hastaya TVI+Thiotepa veya melphalan+Unpurged OKİT uygulamışlar,% 75 sitedüksiyon sağlanmasına rağmen tedaviye dirençli 21

hastalık grupta survive oranını belirgin düşük ve kısa bulmuşlardır. Özellikle standart tedaviyle relaps göstermiş hiçbir vakada tam remisyon sağlanamamış ve bu vakaların 1/3 ü OKİT sonrası 2 ay içinde ölmüşlerdir(36). Bu çalışma grubu standart tedaviye dirençli, relaps gösteren MM'lu hastalarda YDKT+OKİT'in anlamlı olmadığını bildirmektedir. Başka bir çalışmada yeni teşhis edilmiş 28 MM vakasında VAMP+Unpurged OKİT+Yüksek doz Melphalan uygulamışlar, ortalama % 50 survive oranı ve kemik iliğinde plazmositlerde % 30 azalma bildirmişlerdir(37). Purging yapılmış OKİT ile 1989'da yapılmış 2 çalışmada yüksek cevap oranı sağlanmasına rağmen 1 yıl içinde erken relaps oranı da yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi periferik kanda aneuploid plazma hücrelerinin ve daha erken progenitörlerinin varlığı ile açıklanmaktadır. Tümör stem cell kompartmanları daha erken diferansiyasyon evrelerinde bulunduğu için OKİT sırasında nakledilen otograft'teki plazma hücrelerinin önemli olmadığı bildirilmektedir. Bu nedenle purging gereklidir demek kadar, infiltre kemik iliği için de OKİT sonrası relaps nedenidir demek zordur(37).

Son yıllarda 200'den fazla MM'lu hastaya YDKT+OKİT ve/veya periferik stem cell desteği yapılmıştır.

## METASTATİK MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE OKİT

Metastatik meme kanserinde inisiyal tedavi olarak konvansiyonel dozlarda KT verilen hastalarda cevap oranı % 10'u geçmemektedir. Yüksek doz alkilleyici ajanların OKİT desteğinde verilmesiyle bu oran %41'e kadar çıkarken, yüksek doz kombine tedaviler+OKİT ile % 73'e kadar artabilmektedir(38, 39). *Bowers ve ark.* Metastatik meme kanseri olan 44 hastada YDKT(mitoxantrone+thiotepa) +OKİT ile daha az

toksosite ve daha çok etkinlik sağladıklarının bildirmişlerdir(40).

## **KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE OKİT**

Küçük hücreli Akciğer kanseri, göğüs RT'si yapılsın veya yapılmıyın, kombine KT'e yüksek oranda cevap vermektedir. Ancak 5 yılın üzerindeki survive, ilerlemiş vakaların ancak % 3-8'inde görülmektedir. Agressif inisiyal ve indüksiyon tedavileri artan toksisiteye rağmen survive'de fazlaca düzelleme sağlamamaktadır. Relaps veya rezistan küçük hücreli akciğer kanserinde YDKT+OKİT remisyona sağlayabilir, ancak bu remisyona süresi genellikle kısa olmaktadır. Bu gözlemler nedeniyle geç intensive tedavi adıyla, konvansiyonel tedavilere maksimum cevap sağlandıktan sonra YDKT+OKİT uygulamaları denenmiş, ancak uygun bir tedavi modeli olarak kabul edilmemiştir(41, 42).

## **MALİGN MELANOM TEDAVİSİNDE OKİT**

Metastatik malign melanom KT ve RT'e dirençli ve kontrolü zor bir tümördür. Tek etkin ilaç olarak kullanılan dacarbazin'e cevap oranı % 20 olarak bildirilmektedir. Thiotepa+OKİT tedavi rejimi ile % 41'e varan cevap oranı bildirilmesine rağmen ortalama cevap süresi 3 ay gibi kısa olmaktadır(43).

## **REFRAKTER OVER KANSERİNİN TEDAVİSİNDE OKİT**

First-line KT sonrası relaps gösteren epitelial over kanserleri standart tedavi rejimleriyle kürabl değildirler. Second-line tedavide de siklofosamid ve sisplatin sınırlı bir değere sahiptir. Özellikle over kanserinde doz ile cevap arasında doğru ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu amaçla YDKT+OKİT

over kanseri tedavisinde son yıllarda sıklıkla kullanılmıştır. Değişik çalışmalarda persistan over kanserinde YDKT+OKİT'in 15-20 aylık % 55-60 oranında cevap sağladığı ve hemopoetik recovery'i hızlandırdığı bildirilmiştir(44, 45, 46).

## **REFRAKTER GERM HÜCRELİ KANSER TEDAVİSİNDE OKİT**

Germ hücreli kanserler kötü prognozlu olup, inisiyal KT sonrası genellikle erken nüksederler. Sisplatin'in onkolojiye girmesiyle prognoz daha düzelmesine rağmen, Sisplatin'e direnç gelişen vakalarda ölüm kaçınılmazdır. Özellikle son yıllarda Karboplatin+Etoposid+OKİT ile, Cisplatin'e dayalı konvansiyonel KT'lere dirençli vakalarda % 40-45'e varan kısa süreli cevap oranları bildirilmiştir(46). *Rosti ve ark.* Nüksemiş germ hücreli tümörü olan 28 hastada YDKT+OKİT'in iyi bir alternatif olduğunu bildirmişlerdir(47). Aksi bir görüş olarak; *Chevreau ve ark.* kötü risk özellikleri taşıyan non-seminomatöz germ hücreli tümörü olan 115 hastayı 2 gruba ayırmışlar ve erken yoğun kemoterapi ve +OKİT in sadece KT yapılan gruba göre hiçbir ek yarar sağlamadığını bildirmişlerdir(48).

Pediyatrik popülasyonda da OKİT'ten en iyi yararlanan grup NHL, özellikle Burkitt lenfomadır. İkinci sırada yine Hodgkin hastalığı gelir. Diğer solid tümörler ise şunlardır.

## **NEUROBLASTOMA'DA OKİT**

Neuroblastoma 0-5 yaş grubunda en sık görülen tümördür. Evre 4'te % 90, fatal seyredir. Bugün Cerrahi+TVI+OKİT özellikle konsolidasyon tedavisinde kullanılmaktadır. TVI ve OKİT in tedavi protokollerine eklenmesi hala tartışılan bir konudur. Ancak çalışmaların hemen hepsi 1 yaş üzerindeki stage 4 Neuroblastomda erken konsolidasyon olarak YDKT+OKİT'in daha yüksek oranda tam ve parsiyel remisyona sağladığı



konusunda hemfikirdir(49). *Rill ve ark.* YDKT+OKİT'in tüm solid tümörlerde olduğu gibi neuroblastomada da gittikçe artan bir oranda kullanılmakla birlikte OKİT sırasında kalan rezidüel malign hücrelerin relapsa neden olduğunu bildirerek purging tekniklerinin yetersizliğini vurgulamışlardır(50).

*Hartman ve ark.* 14 hastada Asta Z ile purging yapılmış OKİT+KT uygulamışlar, 11 hastada OKİT sonrası 4-20 aylık tam remisyona, 1 hastada erken relaps ve 2 hastada toksik ölüm bildirmişlerdir(51).

*Philip ve ark.* Stage 4 neuroblastomalı 56 çocuğa cerrahi+RT+KT+OKİT içeren çok agresive bir tedavi protokolu uygulamışlar, 23 hastada parsiyel remisyona, 14 hastada çok iyi parsiyel remisyona veya tam remisyona, % 19 toksik ölüm, % 32 relaps, % 19 hastalıkta progresyona bildirmişlerdir. Tam veya çok iyi parsiyel remisyona grubunda progresyonsuz survive teşhis sonrası 32. ayda % 44, PR grubunda 32. ayda % 13, toplam survive 24. ayda % 39 olarak bildirilmiştir. Aynı grubun daha önce konvansiyonel tedavi uyguladıkları grupta ise, 24 aylık survive oranı % 12'dir(52).

*Dini ve ark.* kötü prognozlu 34 neuroblastomalı hastaya un-purged OKİT+Myeloablative tedavi uygulamışlar, tam remisyona sağlanan 17 hastada ortalama 20 ay, çok iyi parsiyel remisyona sağlanan 5 hastada 16 ay, parsiyel remisyona sağlanan 10 hastada 12 ay, progresyonsuz survive sağlanırken, %2.9 toksik ölüm bildirmişlerdir(53).

Neuroblastoma'da OKİT'e muhalif tek çalışma 1991 de yayınlanan 1984-87 yıllarında 2.pediyatrik onkolojik grubun yapmış olduğu, geniş, randomize ve kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada 1.grup hastalara cerrahi+konvansiyonel KT, 2. grup hastalara ek olarak OKİT uygulanmış, ve çalışma başından itibaren OKİT in prognostik değerini konu almıştır, 116 vakalık geniş çalışmanın sonucunda, OKİT gibi pahalı ve yoğun bir tedavinin neuroblastoma'da prognostik olarak

daha anlamlı olmadığı bildirilmiştir(54). Yine *Dominici ve ark.* Periferik stem cell transplantasyonunun daha uygun bir seçenek olabileceğini bildirmişlerdir(55).

## DİĞER PEDIATRİK SOLİD TÜMÖRLERDE OKİT

Osteosarkom, Wilms tümörü, çocukluk çağı malign germ hücreli tümörü, glioma, ve retinoblastomada YDKT+OKİT kullanılmaktadır. Rekürrent veya dirençli tüm pediyatrik solid tümörlerde YDKT+OKİT yeni bir seçenek gibi görünmektedir(56, 57).

## KAYNAKLAR

1. Birch JM. Epidemiology of paediatric cancer. In Duncan J (ed) Recent Results in Cancer Research, Vol 88: Paediatric Oncology, pp 1-10. Heidelberg: Springer-Verlag, 1983.
2. Philip T, Herve P, Racadot E, et al. Intensive cytoreductive regimen and autologous bone marrow transplantation in leukemias and solid tumours (a review). Transplantation and Clinical Immunology, 14: 86-109, 1982.
3. Shpall EJ, Stemmer SM, Bearman SI, Jones RB. Role of autotransplantation in treatment of other solid tumors. Hematol Oncol Clin North Am. 7(3): 663-686, 1993.
4. Frei E & Canellos GP. Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. Am J Med. 69: 585-594, 1979.
5. Adkins DR, Irvin R, Kuhn J, et al. A phase I clinical and pharmacological profile of dacarbazine with autolog bone marrow transplantation in patients with solid tumors. Invest New Drugs. 11(2-3):169-179, 1993.
6. Bosly A, Guillaume T, Brice P, et al. Effects of escalating doses of recombinant human IL-2 in correcting functional T cell defects following autologous bone marrow transplantation for lymphomas and solid tumors. Exp Hematol. 20(8): 962-968, 1992.
7. Guillaume T, Sekhvat M, Rubinstein DB, et al. Defective cytokine production following autologous stem cell transplantation for solid tumors and hematologic malignancies regardless of bone marrow or peripheral origin and lack of evidence for a role for IL-10 in delayed immune reconstitution. Cancer Res. 54(14): 3800-3807, 1994.
8. Gallagher CJ, Gregory VM, Jones AE, Stansfeld AG, Richards MA, et al. Follicular Lymphoma:

- Prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 4: 1470, 1986.
9. Rohatiner AZS, Cotter FE, Price CCA, et al. Ablative therapy supported by autologous bone marrow transplantation (ABMT) as consolidation of remission in patients with follicular lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 8:266, 1989.
  10. Colombat P, Desbois I, Biron P, et al. Results of high dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in 16 cases of follicular lymphomas. *Exp Hematol* 17:585, 1989.
  11. Freedman AS, Takvorian T, Ritz J, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation. Proceedings of the Fourth International Symposium. Houston, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, p 327, 1989.
  12. Bierman PJ, Vose JM, Kessinger A, et al. High dose therapy with hemopoietic rescue for low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Exp Hematol* 17:585, 1989.
  13. Freedman SA, Ritz J, Neuberg D, et al. Autologous bone marrow transplantation in 69 patients with a history of low grade B-Cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 77:2524, 1991.
  14. Goldstone AH, Gribben JG, McMillan AK, Taghipour G. The sixth report of the EBMTG registry of ABMT in lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 4 (suppl. 2): 53, 1989 (abstr).
  15. Vose JM, Armitage JO. Role of autologous bone marrow transplantation in non-Hodgkin lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 7(3):577-590, 1993
  16. Richel DJ, Van der Wall E, Slaper J, et al. Peripheral blood stem cell mobilization and transplantation in patients with malignant lymphomas and solid tumors. *Int J Artif Organs* 16(suppl 5):71-75, 1993.
  17. Tura S, Mazza P, Charlizoni F, et al. High dose therapy followed by autologous bone marrow transplantation (ABMT) in previously untreated non-Hodgkin's lymphoma. *Scand J Hematol* 37:317, 1986.
  18. Gulati SC, Shank B, Black P, et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with poor prognosis lymphoma. *J Clin Oncol* 6:1303, 1988.
  19. Baro J, Richard C, Calavia JD, et al. Autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy for non-Hodgkin's lymphoma patients with poor prognostic features. *Bone Marrow Transplant* 8:283, 1991.
  20. Philip T, Hartmann O, Biron P, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in partial remission after first-line induction therapy for diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 6:1118, 1988.
  21. Armitage JO, Gingrich RD, Klassen LW, et al. Trial of high dose cytarabine, cyclophosphamide, total body irradiation and autologous bone marrow transplantation for refractory lymphoma. *Cancer Treat Rep* 70:871, 1986.
  22. Philip T, Biron P, Maraninchi D, et al. Massive chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in 50 cases of bad prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 60:599, 1985,
  23. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 316:1493, 1987.
  24. Wilson WH, Jain V, Bryant G, et al. Phase I and II study of high dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous bone marrow rescue in lymphomas and solid tumors. *J Clin Oncol* 10(11): 1712-1722, 1992.
  25. Nachbaur D, Schwaighofer H, Thaler J, et al. Innsbruck results of bone marrow transplantation in treatment of hematologic neoplasms and solid tumors. *Wien Klin Wochenschr* 106(7): 201-207, 1994.
  26. Takvorian T, Canellos CP, Ritz J, et al. Prolonged disease free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma with a poor prognosis. *N Engl J Med* 316:1499, 1987.
  27. Philip T, Biron P, Philip I, et al. Massive Therapy and autologous bone marrow transplantation in paediatric and young adult Burkitt's lymphoma (30 courses on 28 patients: a 5 year experience). *Eur J Cancer Clin Oncol* 22:1015, 1986.
  28. Santaro A, Bonnadonna V, Bonnadonna G. Salvage chemotherapy with ABVD in MOPP resistant Hodgkin's disease *Ann Intern Med* 96:139, 1982.
  29. Reece D, Barnett M, Connors J, et al. Augmented cyclophosphamide, BCNU, and etoposide = CBV and autologous bone marrow transplantation for progressive Hodgkin's disease. *Blood* 72(suppl 1):402 a, 1988.
  30. Kessinger A, Nademanee A, Forman SJ, et al. Autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol / Oncol Clin North Am* 4(3) :577-585, 1990.
  31. Jagannath S, Armitage JO, Dicke KA, et al. Prognostic factors for response and survival after high-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 7:179, 1989.
  32. Bierman PJ, Jagannath S, Dicke KA, et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide (CBV) in 128 patients with Hodgkin's disease. *Blood* 72 (suppl 1):239 a, 1988.
  33. Armitage JO. Bone marrow transplantation in the treatment of patients with lymphoma. *Blood* 73:1749, 1989.
  34. Phillips GL, Wolff SN, Herzig RH, et al. Treatment of progressive Hodgkin's disease with intensive chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Blood* 73:2086, 1989.
  35. Carella AM, Carlier P, Congiu D, et al. Autologous bone marrow transplantation as adjuvant treatment for high-risk Hodgkin's disease in first complete remission after MOPP/ABVD protocol. *Bone Marrow Transplant* 8:99, 1991.
  36. Jagannath S, Barlogie B, Dicke K, et al. Autologous bone marrow transplantation in multiple myeloma: Identification of prognostic factors. *Blood* 76:1860, 1990.
  37. Barlogie B, Alexanian R, Dicke K, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood* 70:869, 1987.

38. Frei E, Antman K, Teicher B, et al. Bone marrow autotransplantation for solid tumors-prospects. *J Clin Oncol* 7:515, 1989.
39. Shpall EJ, Jones RB, Bearman S. High-dose therapy with autologous bone marrow transplantation for the treatment of solid tumors. *Curr Opin Oncol.* 6(2): 135-138, 1994.
40. Bowers C, Adkins D, Dunphy F, et al. Dose escalation of mitoxantrone given with thiotepa and autologous bone marrow transplantation for metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant.* 12(5): 525-530, 1993.
41. Pico JL, Beaujean F, Debre M, et al. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in small cell carcinoma of the lung in relapse. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2:206, 1983 (abstr).
42. Rushing DA, Baldauf MC, Gehlsen JA, et al. High-dose BCNU and autologous bone marrow reinfusion in the treatment of refractory or relapsed small cell carcinoma of the lung. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 3:217, 1984 (abstr).
43. Wolff SN, Herzig RH, Fay JW, et al. High-dose thiotepa with autologous bone marrow transplantation for metastatic malignant melanoma: results of phase I and II studies of the North American Bone Marrow Transplantation Group. *J Clin Oncol.* 7:245, 1989.
44. Mulder POM, Willemse PHB, Aalders JG, et al. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in patients with refractory ovarian cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25:645, 1989.
45. Menichella G, Pierelli L, Foddai ML, et al. Autologous blood stem cell harvesting and transplantation in patients with advanced ovarian cancer. *Br J Haematol.* 79:444, 1991.
46. Nichols CR, Tricot G, Williams SD, et al. Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer - A phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 7:932, 1989.
47. Rosti G, Albertazzi L, Tienghi A, et al. An Italian experience of high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in germ cell tumors. Suggestions for future direction. *Leuk Lymphoma.* 7 Suppl: 59-63, 1992.
48. Chevreau C, Droz JP, Pico JL, et al. Early intensified chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in first line treatment of poor risk non-seminomatous germ-cell tumors. Preliminary result of a French randomized trial. *Eur Urol.* 23(1): 213-218, 1993.
49. Pinkerton R, Philip T, Bouffet E, et al. Autologous bone marrow transplantation in paediatric solid tumours. *Clin Haematol* 15:187, 1986.
50. Rill DR, Santana VM, Roberts WM, et al. Direct demonstration that autologous bone marrow transplantation for solid tumors can return a multiplicity of tumorigenic cells. *Blood.* 84(2): 380-383, 1994.
51. Hartmann O, Kalifa C, Beaujean F, et al. Treatment of advanced neuroblastoma with two consecutive high-dose chemotherapy regimens and ABMT. In Evans AE, D'Angio GJ & Seeger RC (eds) *Advances in Neuroblastoma Research.* New York: Alan R. Liss, pp:565-568, 1985.
52. Philip T, Bernard JL, Zucker JM, et al. High-dose chemoradiotherapy with bone marrow transplantation as consolidation treatment in neuroblastoma: An unselected group of stage IV patients over 1 year of age. *J Clin Oncol* 5:266, 1987.
53. Dini G, Lonino E, Garaventa A, et al. Myeloablative Therapy and unpurged autologous bone marrow transplantation for poor-prognosis neuroblastoma: Report of 34 cases. *J Clin Oncol* 9:962, 1991.
54. Shuster JJ, Cantor AB, McWilliams N, et al. The prognostic significance of autologous bone marrow transplant in advanced neuroblastoma. *J Clin Oncol* 9:1045, 1991.
55. Dominici C, Deb G, Angioni A, et al. Peripheral blood stem cells in children with solid tumors. Part II. Immunocytologic detection of tumor cells in bone marrow and peripheral blood stem cell harvests. *Anticancer Res.* 13(6B): 2573-2575, 1993.
56. Graham ML, Yeager AM, Leventhal BG, et al. Treatment of recurrent and refractory pediatric solid tumors with high-dose busulfan and cyclophosphamide followed by autologous bone marrow rescue. *J Clin Oncol.* 10(12): 1857-1864, 1992.
57. Laws HJ, Dilloo D, Hanenberg H, et al. Immune stimulation with IL-2 after autologous stem cell transplantation in children and adolescents with solid tumors. *Klin Padiatr.* 205(4): 257-263, 1993.

**Yazışma Adresi:**

Yard. Doç. Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı.  
Turgut Özal Tıp Merkezi  
MALATYA