



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPLE MİYELOM VE REFRAKTER HODGKİN/NONHODGKİN
LENFOMALI OLGULARDA DÜŞÜK DOZ ETOPOSİD VE GCSF İLE KÖK
HÜCRE MOBİLİZASYONUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Filiz MERCAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2018



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MULTİPLE MİYELOM VE REFRAKTER HODGKİN/NONHODGKİN
LENFOMALI OLGULARDA DÜŞÜK DOZ ETOPOSİD VE GCSF İLE KÖK
HÜCRE MOBİLİZASYONUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Filiz MERCAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ

BURSA – 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY.....	iv
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
BULGULAR.....	57
TARTIŞMA VE SONUÇ	63
KAYNAKLAR	72
TEŞEKKÜR.....	85
ÖZGEÇMİŞ.....	86

ÖZET

Kırk sekiz multiple miyelom ve lenfoma tanılı olgunun alındığı bu çalışmadaki amacımız düşük doz etoposid (375 mcg/m²) ve GCSF'nin (granülosit koloni stimulan faktör) multiple miyelom (MM) ve refrakter Hodgkin (HL) ve Nonhodgkin lenfomalı (NHL) olgularda kök hücre mobilizasyonu üzerindeki etkinlik ve toksisitesini retrospektif olarak ortaya koymaktır.

Hastaların yaş, cinsiyet, tanıları, tanı, mobilizasyon ve otolog hematopoetik kök hücre nakil tarihleri, daha önce aldığı kemoterapi rejimleri ve sayıları, lenalidomid ve radyoterapi alma öyküleri, önceki mobilizasyon ve otolog hematopoetik kök hücre nakil hikayeleri, mobilizasyon anı hastalık durumu (aktif hastalık, remisyon), pleriksafor kullanımı, mobilizasyon anı lökosit ve trombosit sayıları, 1. gün ve toplam perifer CD34+ hücre miktarı, toplanan CD34+ ve infüze edilen CD34+ hücre miktarı, aferez sayıları, hücre toplama günleri, nötrofil ve trombosit engraftman günleri, eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu replasman ihtiyaçları, febril nötropeni ile komplike olma durumları, kemik iliği tutulum yüzdeleri ve kemik iliği sellülariteleri retrospektif olarak tarandı.

Hastaların median yaşı 56.5 (25-68) ve erkek/kadın oranı 2.2 idi. Otuz dördü MM, 8'i HL ve 6'sı NHL tanısına sahip idi. Otuz beş hasta iyi mobilize olan ve 13 hasta kötü mobilize olan grup olarak değerlendirildi. Başarılı mobilizasyon oranının %95 olduğu belirlendi (46/48 hasta). Univaryant analizde kötü mobilizasyonun aktif hastalık durumu, otolog hematopoetik kök hücre nakli hikayesi ve düşük perifer CD34+ hücre miktarı ile ilişkili olduğu görüldü. Multivaryant analiz sonucunda 1. gün perifer CD34 hücre miktarının düşüklüğü (HR;0.00 %95 CI 0.00-0.660) ve otolog hematopoetik kök hücre nakli hikayesinin (HR;1.206 %95 CI 1.009-1.442) kötü mobilizasyon için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Düşük febril nötropeni oranı (%18.8) ve kabul edilebilir eritrosit transfüzyon oranı (%16.7) ile güvenli bir mobilizasyon rejimi olduğu görüldü.

Sonuç olarak; düşük doz etoposid (375 mcg/m²) ve GCSF yoğun tedavi almış MM ve refrakter lenfomalı olgularda tolere edilebilir toksisitesi ile etkili bir mobilizasyon ajanıdır. Bu rejimin mobilizasyon başarısızlığı üzerinde etkili faktörlerin de üstesinden gelebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Etoposid, GCSF, Mobilizasyon, Multiple Miyelom, Lenfoma.



SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF STEM CELL MOBILIZATION WITH LOW DOSE ETOPOSID AND GCSF IN MULTIPLE MYELOMA AND HODGKIN/NONHODGKIN LYMPHOMA

Forty-eight patients with multiple myeloma and lymphoma were included in this study to evaluate the efficacy and toxicity of low dose etoposide (375mg/m²) and GCSF (granulocyte colony stimulating factor) retrospectively.

Age, gender, diagnosis, date of diagnosis, mobilization and transplantation, previous chemotherapy regimens and numbers, history of lenalidomide and radiotherapy, previous mobilization and autologous transplantation history, disease status (active disease, remission), plerixafor use, mobilization leukocyte and platelet counts, first day and total peripheral CD34+ cell counts, collected and infused CD34+ cell counts, number of apheresis, cell collection days, neutrophil and platelet engraftment days, erythrocyte suspension and thrombocyte suspension replacement needs, ratio of febrile neutropenia, bone marrow involvement and bone marrow cellularity were screened retrospectively.

The median age of the patients was 56.5 (25-68) and the male / female ratio was 2.2. Thirty four of them had MM, 8 had HL and 6 had NHL. Thirty-five patients were good mobilizer and 13 patients were poor mobilizer. The rate of successful mobilization was found to be 95% (46/48 patients). In univariate analysis, poor mobilization was associated with active disease status, autologous stem cell transplantation, and low peripheral CD34+ cell count. Multivariate analysis showed that the level of peripheral CD34 cells on the first day (HR; 0.00% 95 CI 0.00-0.660) and history of autologous stem cell transplantation (HR; 1.206 95% CI 1.009-1.442) were independent risk factors for poor mobilization. This regimen was safe with a low rate of febrile

neutropenia (18.8%) and acceptable rates of erythrocyte transfusions (16.7%).

As a result; low dose etoposide (375 mcg/m²) and GCSF is an effective mobilization agent with tolerable toxicity in patients with MM and refractory lymphoma. It is thought that this regime can overcome the factors affecting mobilization failure.

Keywords: Etoposide, GCSF, Mobilization, Multiple Myeloma, Lymphoma.



GİRİŞ

Otolog hematopoietik kök hücre nakli (OHKHN) 65 yaş altındaki multiple miyelomlu (MM) olgularda ya da kemosensitif relaps yüksek ya da orta dereceli Non hodgkin lenfoma (NHL) ve Hodgkin lenfomalı (HL) olgularda standart tedavi yaklaşımıdır. Aynı zamanda yüksek doz kemoterapi verilmesi ile gerekli olan hematopoietik desteğe de katkı sağlamaktadır (1,2).

MM inkürabl bir malignite olmasına rağmen yüksek doz kemoterapiyi takiben OHKHN uygulamasının surviyi uzattığı çalışmalarda gösterilmiştir (3-5). OHKHN yapılmayan MM'lu olgularda konvansiyonel kemoterapiler ile tam yanıt oranı %5-15 arasında değişmektedir (4,5). Yüksek doz kemoterapi ile kombine OHKHN tam yanıt oranlarını %20-44 arasına yükseltmektedir ve tedavi ilişkili mortalite riski çok düşüktür (1).

Diffüz büyük B hücreli lenfomalı (DBBHL) olgularda relaps sonrası uygulanan yüksek doz kemoterapi (YDK) ile birlikte OHKHN'nin remisyon süresini uzattığı ve hastalıksız sağ kalımda %45 fayda sağladığı görülmüştür (2). Yüksek doz myeloablatif tedaviyi takiben OHKHN foliküler lenfomada da kurtarma tedavisi olarak uygulanmaktadır. Foliküler lenfoma ve hodgkin lenfomada kurtarma tedavisi olarak OHKHN kullanımının 10 yıldan fazla hastalıksız sağ kalım sağlayabileceği belirtilmiştir (6). Buna ek olarak Mantle hücreli lenfomada özellikle birinci sıra tedavide OHKHN uygulanması prognozu olumlu etkilemektedir.

OHKHN başarısı birçok faktörden etkilenmektedir. Bunlardan en önemlisi reinfüze edilen kök hücre dozudur. Yüksek kök hücre dozu hızlı trombosit engraftmanı ($>20.000/mL$) ve hızlı nötrofil engraftmanı ($>500/mL$) (7-9) ve daha az eritrosit ve trombosit süspansiyonu transfüzyonu ve daha az profilaktik antibiyotik ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur (7,10).

Bazı çalışmalarda yüksek kök hücre dozu ile hastaların survisi arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (11,12). Mobilizasyon etkinliği ve OHKHN başarısının etkileyen diğer faktörler arasında hastanın yaşı, cinsiyeti, radyoterapi ve kemoterapi alma öyküsü, önceki mobilizasyon denemeleri ve kemik iliği

invazyonu yer almaktadır (12,13). OHKHN için periferik kök hücre mobilizasyonunda kullanılan mevcut rejimlerinin kök hücre verimleri, güvenlik sınırları, kullandıkları kaynaklar ve aferez ürünün tümör hücresi ile kontaminasyon oranı birbirinden farklıdır (2,13). En sık kullanılan iki mobilizasyon stratejisi tek başına sitokin ya da kemoterapi sonrası sitokin kullanımındır.

Food and Drugs Administration (FDA) önerisine göre tek başına sitokin hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir ancak özellikle çok sayıda intensif kemoterapi rejimi almış olan hastalarda başarı oranları düşük olmaktadır (11). Granülosit koloni stimulan faktör (GCSF) bazı hasta gruplarında oldukça başarılı iken başarısızlık oranları %1-40 arasında değişkenlik göstermektedir (14).

Geniş çaplı bir faz 3 çalışmada hastaların yalnızca %34'ünde 2 günde 6×10^6 /kg CD34 hücre toplanabilmiştir (15).

Buna karşın kemoterapi ile birlikte sitokin kullanımı sonrası daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (13). Tek başına GCSF'ye göre GCSF+siklofosfamidin birlikte kullanımının kök hücre nişini olumlu etkilediği ve başarısızlık oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir.

Sitokinle mobilizasyona myelosüpresif kemoterapötik bir ajan eklenmesinin toplanan ürün miktarını 2.5 kata kadar artırdığı ve gereken aferez seanslarının sayısını azalttığı gösterilmiştir (15,16).

Mobilizasyona kemoterapi eklenmesinin potansiyel dezavantajları arasında transfüzyon gerektiren sitopeniler, hospitalizasyon ve intravenöz antibiyotik gerektiren febril nötropeni atağı sayılabilir. Diğer bir dezavantajı ise kök hücre toplama gününün tahmin edilememesi ve engraftman günlerinin gecikmesidir (3,9,12,17).

Kemomobilizasyon ile karşılaştırıldığında büyüme faktörü ile mobilizasyon, düşük kök hücre nişi ile ilişkili iken (3,8,9,13,17) öte yandan daha düşük toksisiteye sahiptir ve hücre toplama gününün tahmin edilebilmesi avantajdır.

Yüksek doz etoposid kemoterapisinin mobilizasyonda etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (9,18,19).

Biz de çalışmamızda düşük doz etoposidin multiple miyelom ve lenfomalı olgularda kök hücre mobilizasyonu üzerine olan etki ve toksisitesini göstermeyi amaçladık.

1. Multiple Miyelom

Multiple myelom monoklonal immunglobulin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hematolojik malignitedir. Plazma hücreleri kemik iliğinde çoğalır ve genellikle osteolitik lezyonlar, osteopeni ve/veya patolojik fraktürlerle karakterize iskelet yıkımına neden olurlar.

MM'dan sıklıkla şu klinik tablolardan biri veya bir kaçı nedeniyle şüphelenilmektedir :

- a) Kemik ağrısı ile birlikte olan, rutin iskelet grafilerinde saptanan litik lezyonlar
- b) Artmış total serum protein konsantrasyonu ve/veya serum veya idrarda monoklonal protein saptanması
- c) Maligniteyi düşündüren sistemik belirti ve bulgular, örneğin; açıklanamayan anemi
- d) Semptomatik ya da tesadüfen saptanan anemi
- e) Akut böbrek yetmezliği ya da hafif zincir immunglobuline bağlı (AL) amiloidozla ilişkili nefrotik sendrom

Prognoz ve tedavideki farklılıklar nedeniyle MM'u diğer plazma hücre diskrazilerinden ayırmak önemlidir. Tanısındaki büyük gecikmeler hastalık seyrini olumsuz etkileyeceğinden MM şüphesi olan hastalarda zamanında tanı konulması önem arz etmektedir (20).

1.1. Multiple Miyelom Epidemiyolojisi

MM tüm malignitelerin %1-2 sini ve Amerika Birleşik Devletlerindeki (ABD) hematolojik malignitelerin %17 sini oluşturmaktadır (21). ABD'deki yıllık insidansı yaklaşık olarak 100.000'de 4-5'dir (22). Dünya genelinde yıllık 154.000 vaka ve 101.000 ölümün MM'a bağlı olduğu bildirilmiştir (23).

İnsidans stabil seyretmektedir (22,24). Bazı çalışmalarda insidansın arttığı bildirilmekte, ancak bu yaşlı insanların giderek daha fazla medikal olanaklardan faydalanmasına bağlı olabilmektedir.

MM tüm ırklarda ve jeografik lokalizasyonlarda görülebilmektedir (23). İnsidans etnik köken ile değişebilmektedir. Afrikalı Amerikalılar ve Afrika kökenli siyah ırkta beyaz ırka göre 2-3 kat fazla görülmektedir (25-27). Buna karşın Asya kökenlilerde Japon ve Meksikalılara göre daha düşük risk mevcuttur (26,28). MM erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla görülür (1.4:1). Vücut kitle indeksi arttıkça MM gelişme riski artış göstermektedir (29,30).

MM ileri yaş hastalığıdır. Tanıdaki medyan yaş 66 olarak bildirilmiştir, sadece %10 ve %2 si sırasıyla 50 ve 40 yaşından genç olarak bildirilmiştir (25,31).

Vakaların küçük bir kısmı ailesel özellik gösterebilmektedir. Birinci derece akrabalarda MM gelişme riski 3.7 kat artış göstermektedir (32). MM iki veya daha fazla birinci dereceden akraba, tek yumurta ikizleri ve bir ailede 3 kuşak kapsayan 4 üyede bildirilmiştir, 1000 myelom hastasında yaklaşık 3 ailesel olgu görülmektedir.

1.2. Multiple Miyelomda Klinik

MM'lu hastaların çoğu plazma hücrelerinin kemik iliği ya da diğer organları infiltrasyonuna ya da hafif zincire bağlı böbrek hasarına bağlı belirti ve bulgularla gelir. Örneğin 1027 hastalık retrospektif bir çalışmaya göre belirti ve bulguların dağılımı şöyledir (25);

Anemi %73

Kemik ağrısı %58

Kreatin yüksekliği %48

Halsizlik/Güçsüzlük %32

Hiperkalsemi %28

Kilo kaybı %24 (yarısından fazlası ≥ 9 kg kaybı)

%5 ve altında görülen semptomlar; hepatomegali (%4), splenomegali (%1), lenfadenopati (%1), ateş (%0.7). Plevral effüzyon ve plazma hücre infiltrasyonuna bağlı diffüz pulmoner tutulum nadirdir ve ileri hastalıkta görülür.

Rutin kan tetkiklerinin çalışılması yaygınlaştığından hastalara daha erken tanı konulabilmektedir.

Ekstramedüller plazmositom tanı anında %7 olarak saptanabilmektedir ve en iyi PET/BT (pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi) ile tanı konulmaktadır. Tanıda ekstramedüller plazmositom varlığı surviyi olumsuz etkilemektedir. Hastalık seyrinde %6 hastada ekstramedüller plazmositom gelişebilmektedir (30,33). Ekstramedüller plazmositom büyük morumsu subkutan kitleler halinde prezente olabilir (34). Avuç içi ve ayak tabanlarındaki ksantomlar paraneoplastik olarak görülebilmektedir.

Anemi: Hastaların %73'ünde normositik normokromik bir anemi mevcuttur (hemoglobın ≤ 12 g/dL), hastaların %97'sinde hastalığın herhangi bir döneminde gelişir (25). Bu anemi kemik iliği tutulumu, böbrek hasarı veya büyük bir M proteinin dilüsyonuna bağlı olabilir. Anemi halsizlik ve fizik muayenede solgun görünüme neden olur.

Makrositoz 1027 hastanın %9'unda görüldü (25). Bu çalışmada makrositozu olan hastaların %11'inde (53 hasta) vitamin B12 seviyesi < 200 ng/L olarak saptanmıştır. 664 hastalık plazma hücre diskrazili hastalardaki oranla benzerdir (%14) (35).

Kemik ağrısı: Hastaların %60'ında özellikle sırt ya da toraksta, daha az sıklıkla ekstremitelerde tanı anında mevcuttur (25). Ağrı genellikle hareketle artmaktadır. Vertebral ökme nedeni ile hastanın boyunda kısalma olabilmektedir. Plazmositomlar büyüyen kostal lezyonlar ya da yumuşak doku kitleleri olarak ortaya çıkabilir.

Böbrek tutulumu: Tanıda hastaların yarısında serum kreatinin yüksekliği mevcuttur (yaklaşık %20'sinde 2 mg/dL'den büyüktür), renal yetmezlik gelişebilmektedir (25,36). Renal yetmezliğin 2 major nedeni hafif zincire bağlı kast nefropatisi (myelom böbreği) ve hiperkalsemidir. Hafif zincir sekrete etmeyen hastalar myelom böbreği için risk altında değildir. Diğer renal yetmezlik sebepleri yokluğunda hafif zincir seviyesi > 1500 mg/L ise hafif zincir kast nefropatisi teşhisi konulabilmektedir. şüpheli durumlarda özellikle serum hafif zincir seviyesi < 500 mg/L ise böbrek biyopsisi yapılmalıdır (37).

Renal yetmezliğin diğere sebepleri arasında AL amiloidoz, hafif zincir depo hastalığı ve ilaç ilişkili böbrek hasarı yer almaktadır.

Hiperkalsemi: Tanı anında hastaların %28'inde bulunur ve %13'ünde kalsiyum seviyesi ≥ 11 mg/dL olup acil tedavi gerektirebilir (25). Yüksek serum kalsiyum seviyesine rağmen asemptomatik ise iyonize serum kalsiyum seviyesi ölçülmelidir. Kalsiyum ile monoklonal proteinin bağlanmasına bağlı yüksek ölçülebilir (38).

Nörolojik bulgular: Radikülopati en sık nörolojik tutulum şeklidir ve en sık torasik ve lumbosakral bölge tutulur. Paravertebral plazmositomun kompresyonuna ya da çökme fraktürüne bağlı olabilir.

Ekstrameduller plazmositoma bağlı kord kompresyonu ya da vertebral fraktür %5 civarında görülür, şiddetli sırt ağrısı ile birlikte alt ekstremitede güçsüzlük ve parestezi veya idrar ya da gaita inkontinansı durumunda akla gelmelidir. Bu semptomlar medikal acil bir duruma işaret eder ve tüm vertebral kolon manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme yapılarak kalıcı paraplejiyi önlemek için kemoterapi, radyoterapi veya nöroşirürjikal girişimden uygun olan yaklaşım seçilmelidir.

Periferik nöropati tanı anında sık değildir, genellikle amiloidoza sekonder gelişir. Bu genel kuralın bir istisnası hastaların yaklaşık %100'ünde nöropati görülen POEMS (polinöropati, organomegali, endokrinopati, M protein, cilt değişiklikleri) sendromlu hastaların seyrek alt grubu osteosklerotik myelomadır. Nöropatinin patogenezi açık değildir, paraneoplastik bir mekanizmaya bağlı olabilir.

Santral sinir sistemi tutulumu, intrakraniyal plazmositolar nadirdir ve neredeyse her zaman kafatasının klivusunu veya tabanını içeren kafatası veya plazmositoların myelomatöz lezyonlarının uzantıları şeklinde prezente olur. Anormal beyin omurilik sıvısı bulguları ile birlikte leptomeningeal myelomatöz nadirdir ancak özellikle hastalığın ileri evrelerinde daha sıklıkla tanınmaktadır (39-44). Saptandığında kötü prognozu gösterir (43). Genellikle yüksek riskli sitogenetik ile ilişkilidir, laktat dehidrogenaz seviyeleri yükselebilir. İmmünomodülatör ilaçların ve proteazom inhibitörlerinin birinci basamak

tedaviye dahil edilmesinden bu yana hayatta kalma oranı hafif artmış gibi gözükmemektedir (45,46).

İnfeksiyon: MM'li hastalar, immün sistem disfonksiyonu ve fiziksel faktörlerin kombinasyonu nedeni ile artmış enfeksiyon riski altındadır. İmmün disfonksiyon, lenfosit fonksiyonunun bozulması, normal plazma hücresi fonksiyonunun baskılanması ve hipogammaglobulinemiden kaynaklanır. Fiziksel faktörler; patolojik fraktürlere bağlı hipoventilasyon ve göğüs kafesi ve omurga ağrılarını içerir. Streptococcus pneumoniae ve gram negatif organizmalar en sık görülen patojenlerdir.

1.3. Multiple Miyelomda Patolojik Özellikler

Hastaların %97'sinde malign plazma hücreleri tarafından üretilen ve sekrete edilen bir monoklonal M protein üretilir. Serum ve idrarda protein elektroforezi (24 saatlik idrarda) ve serum ve idrar immunfiksasyonu ile saptanır (25).

M proteini dar tabanlı bir pik şeklindedir ve gama, beta ve alfa 2 bölgesinde olabilir. Nadiren 2 M proteini olabilir (biklonal gamopati).

Serum immunofiksasyonu, bir M proteininin varlığını teyit eder ve türünü belirler. Malign plazma hücreleri, immüoglobülin ağır zincirler ve hafif zincirler, tek başına hafif zincirler veya serum immünofiksasyonunda aşağıdaki sıklıklarda üretebilir (25):

Ig G %52

Ig A %21

Tek başına kappa veya lambda hafif zincir (Bence Jones) %16

Ig D %2

Biklonal %2

Ig M %0.5

Negatif %6.5

Kappa hafif zincir lambda'ya göre 2:1 oranında daha fazla görülür. Lambda hafif zincir Ig D myelom ve myelom ilişkili amiloidozda daha sıktır (47).

Tipik patern: Hastaların %82'sinde serum protein elektroforezinde lokalize bir band ya da pik mevcuttur (25). İmmunfiksasyonun eklenmesi ile birlikte sensitivite %93'e çıkar. Serum hafif zincir ölçümü ve idrar monoklonal

protein ölçümü ile (idrarda protein elektroforezi ya da idrarda immunfiksasyonu) sensitivite %97'ye yükselir. Bu testlerden herhangi biri ile M protein saptanamayan hastalar nonsekretuar myelom olarak adlandırılır. Serum protein elektroforezinde lokalize bant bulunmayan %20'lik kısmının %50'sinde hipogammaglobulinemi mevcuttur (normal gamma globulin yapımının supresyonuna bağlı).

Hafif Zincir Miyelom: Miyelom hastalarının %20'sini oluşturur ve serum veya idrarda bir hafif zincir saptanır, immunglobulin ağır zincir ekspres etmez. Bu hastalar serum serbest hafif zincir, idrarda protein elektroforezi ya da idrarda immunfiksasyonu ile tespit edilir. Renal yetmezlik insidansı daha yüksektir, hastaların üçte birinde tanı anında serum kreatinini > 2 mg/dL'dir.

Non-sekretuar Miyelom: Hastaların %3'ünde serum ya da idrarda immunfiksasyonda M proteini saptanamaz (25). Serum ya da idrarda immunfiksasyonu normal olan miyelom hastalarının %60'ında serum örneklerinde serbest hafif zincir saptanabilir (48,49). Serum kappa ya da lambda hafif zincir ölçümleri oran olarak da saptanabilir. Proliferatif plazma hücre ya da B hücre hastalığı olmayanlar normal serbest hafif zincir oranına sahiptir (50). Buna karşın plazma hücre hastalığı olanlar beklenenden daha fazla kappa ya da lambda hafif zincire sahiptir ve anormal oran elde edilmiştir. Serum veya idrarda immunfiksasyonda M proteinine sahip olmayan ancak anormal serbest hafif zincir oranına sahip hastalar ölçülemez hafif zincir miyelom olduğu düşünülmektedir (51).

Normal serum ya da idrarda immunfiksasyonu ile beraber normal serbest hafif zincir oranına sahip hastaların gerçek nonsekretuar miyelom olduğu düşünülmektedir (51). Bunların büyük çoğunluğu (yaklaşık %85) neoplastik plazma hücrelerinin sitoplazmasında immünokimya ile tespit edilebilen M proteinine sahiptir, ancak bu proteinin salınımında bozulma vardır. Diğer %15'inde plazma hücrelerinde saptanabilen immünoglobulin bulunmamaktadır (nonprocuder miyelom). Gerçek sekresyonsuz miyelomalı hastalar çoğunlukla görüntüleme testleri ve kemik iliği çalışmaları temelinde izlenmelidir.

Oligosekretuar miyelom: MM'li hastaların yaklaşık %5-10'unda tanı anında oligosekretuar miyelom mevcuttur.

Serum M protein < 1g/dL

İdrar M protein < 200 mg/24 saat

Bu hastaların izlenmesi, standart serum ve idrar elektroforez testleri ile zordur çünkü küçük varyasyonların gerçek olup olmadığı veya beklenen laboratuvar değişkenliğinden dolayı karar vermek zor olacaktır. Bu hastaların çoğunda, serum serbest hafif zincir (FLC) oranının anormal olması ve etkilenen FLC seviyesinin ≥ 10 mg/dL olması koşuluyla hastalığı izlemek için serum serbest hafif zincir (FLC) testi kullanılabilir (52). Non sekretuar myelomda olduğu gibi oligosekretuar myelomlu hastalar da özellikle başlangıçtaki FLC düzeyi ölçülemezse (< 10 g/dL) veya sonuçların güvenilirliğine ilişkin şüpheler mevcutsa görüntüleme yöntemleri ve kemik iliği çalışmaları ile izlenmelidir.

Düşük HDL kolesterol, yüksek bilirubin seviyesi ve değişik inorganik fosfat seviyeleri monoklonal proteinlerin ölçümünde yanlış sonuçlara sebep olabilir.

İdrar analizi: Daha önce bahsedildiği gibi MM kast nefropatisine bağlı renal yetmezlik ile prezente olabilir. Alternatif olarak amiloidoza bağlı ya da hafif zincir depo hastalığına bağlı renal yetmezlik de görülebilir. İdrar dipstik analizleri albümini saptar, ancak hafif zinciri saptayamaz. Hafif zincirler sulfosalisilik asit veya 24 saatlik idrar elektroforez ve immunfiksasyonu ile saptanabilir.

MM'daki idrar tetkikleriyle ilgili bulgular böbrek hasarının etyolojisine bağlıdır:

Miyelom kast nefropatisi distal ve toplayıcı kanallarda geniş mumsu silendirlere karakterizedir. Silendirler çökelmiş monoklonal proteinlerden oluşur. İdrar dipstik testinde tipik olarak protein negatiftir, proteinürinin büyük çoğunluğu albüminden çok idrar monoklonal proteinden (Bence Jones proteini) oluşur.

Miyelom kast nefropatisinin tersine AL amiloidoz ve hafif zincir depo hastalığındaki renal tutulum tipik olarak pozitif dipsitik testi ile prezente olur,

çünkü proteinürinin çoğunluğunu albümin oluşturur. Bence Jones proteinürisi minimaldir.

Periferik yayma: En sık bulgular rulo formasyonu (> %50), lökopeni (%20), trombositopeni (%5)'dir. Myelomlu hastalarda periferik yaymada monoklonal plazma hücreleri nadiren görülür, tespit edilebilir mutlak periferik kan plazma hücre sayımı ≥ 100 hücre/mikroL ($\geq 0.1 \times 10^9/L$) yaklaşık %10'dur. Dolaşan plazma hücreleri konvansiyonel tam kan sayımı değerlendirmesinde kolayca tespit edildiğinde, periferik kanda dolaşan plazma hücrelerinin yüksek seviyeleri ile karakterize nadir, ancak agresif bir MM formu olan plazma hücreli lösemi düşünülmelidir.

Kemik iliği incelemeleri: Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi tanıdaki anahtar noktalar. Biyopsideki plazma hücre yüzdesi dikkate alınmalıdır. Ancak aspirat ve biyopside farklı yüzdeler mevcut ise yüksek olan dikkate alınır.

Hastaların büyük çoğunluğunun kemik iliği %10 veya daha fazla klonal plazma hücresi içerir. Bununla birlikte, düzensiz kemik iliği tutulumu nedeniyle, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, hastaların yaklaşık %4'ünde %10'dan az plazma hücresi gösterebilir. Örnek olarak, Mayo Clinic serisinde, plazma hücreleri, hastaların %96'sında tüm çekirdekli hücrelerin %10'undan fazlasını oluşturdu, ancak bu değer %5'ten %100'e, medyan değeri ise %50'ye ulaştı (25).

Diğer tanı kriterleri yerine getirildiğinde ve yumuşak doku ya da kemik plazmositomunun histopatolojik olarak doğrulanmasından sonra, biyopside %10'dan az klonal plazma hücresi olan hastalarda MM tanısı konulabilir (28). Kemik iliği tutulumu diffüzen çok fokal görüldüğünden, bazı hastalarda birkaç farklı bölgeden kemik iliği aspirasyon/biyopsisi yapılabilir veya MRI (magnetik rezonans inceleme) veya PET/BT taraması ile teşhis edilen fokal lezyondan biyopsi gerekebilir.

Ayrıca, kemik iliğinde \geq %60 klonal plazma hücresine sahip olan asemptomatik hastaların, sonraki iki yıl içinde %80'den daha fazla olan organın hasar görmesi riski mevcuttur ve medyan progresyonsuz sağkalım bu hastalarda 7 ay olarak bildirilmiştir (53,54).

Günümüzde prognoz ve tedavi belirlenmesinde genetik özellikler önem kazanmaya başlamıştır. En önemli inceleme tekniği interfazda yapılan floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniğidir. Bu inceleme için miyelom hücrelerini ayırtmak gerekir (clg FISH veya hücre ayırımı). FISH, miyelom hücre popülasyonunda değil de tüm kemik iliği hücrelerinde yapılırsa yanlış negatif sonuçlara sebep olabilir. Del17p ve t(4;14) en önemli incelemeleri oluşturur. Del 13q anomalisi hastaya bortezomib verebilmek açısından önem taşımaktadır.

1.4. Multiple Miyelomda Tanı

MM tanısından aşağıdaki özelliklerin bir ya da bir kaçının olması durumunda şüphelenilmektedir:

- Rutin iskelet grafileri ya da görüntüleme yöntemlerinde kemik ağrısı ile birlikte olan litik kezyonların saptanması
- Artmış total serum protein konsantrasyonu ve/veya serum veya idrarda monoklonal bir protein saptanması
- Maligniteyi düşündüren belirti ve bulgular; örneğin anemi
- Semptomatik ya da tesadüfen saptanan hiperkalsemi
- Akut renal yetmezlik veya primer amiloidoza sekonder nefrotik sendrom

Değerlendirme: MM'dan şüphelenilen hastalarda geniş bir öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Hikayede kemik ağrısı, konstitusyonel semptomlar, nörolojik semptomlar ve enfeksiyonlar sorgulanmalıdır. Fizik muayene detaylı bir nörolojik muayeneyi içermelidir.

Ek olarak aşağıdaki labarotuvuar testleri yapılmalıdır (55-58):

- Tam kan sayımı ve periferik yayma
- Serum kalsiyum, kreatinin, albümin, laktat dehidrogenaz, beta-2 mikroglobulin ve c-reaktif protein
- Serum serbest monoklonal hafif zincir analizi
- İmmunfiksasyonla birlikte serum protein elektroforezi ve immunglobulinlerin ölçümü
- Rutin idrar analizi veya 24 saat idrar elektroforezi ve immunfiksasyonu. Serum FLC analizi, sadece tarama amaçlı SPEP (serum protein elektroforezi) ve immunfiksasyon ile birlikte 24 saatlik bir idrar yerine

kullanılabilir (59). Bununla birlikte, bir plazma hücresi proliferasyon bozukluğu saptanırsa, UPEP (idrar protein elektroforezi) ve immunofiksasyon gereklidir.

- M protein konsantrasyonu yüksekse (> 5 g/dL) veya hipervizkozite semptomları mevcutsa serum vizkozitesi ölçülmelidir.
- İmmünofenotiplendirme, konvansiyonel sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi. MM da tanı için tüm hastalarda kemik iliği değerlendirmesi endike olsa da MGUS (önemi bilinmeyen monoklonal gamopati) olduğundan klinik olarak şüphe edilen düşük monoklonal proteine sahip (1.5 g/100mL'den az) hastalar ile serum serbest hafif zincirde minimal anormallik olan ya da anormallik olmayan ve end organ hasarı olmayan hastalar da ertelenebilir.
- Kesitsel görüntülemeler kemik tutulumunun saptanması için düz grafilerden daha çok tercih edilmektedir.
- Amiloidoz düşünülen hastalarda troponin ve NT-proBNP (N terminal probrain natriüretik peptid) bakılabilir.
- Serum beta 2 mikroglobulin düzeyi ve albümin seviyesi ISS (uluslararası pronostik skorlama) prognostik değerlendirmesi için gereklidir.

Hastaların büyük çoğunluğunda tanı konulmadan önce asemptomatik bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gamopati olduğu (MGUS) olduğu kabul edilmektedir. MM, genellikle tedavi gerektirmeyen sessiz miyelom (smoldering multipl myeloma (SMM)) ve tedavi gerektiren aktif olmak üzere ikiye ayrılabilir. MM tanı kriterleri 2014 yılında revize edilmiştir.

Belli belirteçlere sahip SMM hastalarının 2 yıllık izlemde ortalama %80'inin tedavi gerektiren MM'a dönüşmesi bu kriterlerin IMWG (uluslararası myelom çalışma grubu) tarafından aktif myelomu tanımlayan olaylar olarak kabul edilmesine neden olmuştur. IMWG MM tanı kriterleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo-1: IMWG Multiple myelom tanı kriterleri

MULTİPLE MYELOM
Biyopside klonal kemik iliği plazma hücreleri \geq %10 veya ekstramedüller plazmositom ve myelom tanımlayıcı olaylardan biri
<u>Plazma hücre hastalığının kanıtı olabilecek end organ hasarı</u> <ul style="list-style-type: none">• Hiperkalsemi: serum kalsiyumu normalin üst sınırından > 0.25 mmol/L (> 1 mg/dL) veya > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL) olması• Böbrek yetmezliği: kreatinin klirensi < 40 mL/dk veya serum kreatinin > 177 μmol/L (> 2 mg/dL) olması• Anemi: hemoglobin değeri > 2 g/dL'nin alt sınırın altına düşmesi veya < 10 g/dL hemoglobin değeri olması• Kemik lezyonları: iskelet radyografisinde, BT'de veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyon
<u>Aşağıdaki malignite biyolojik belirteçlerinden herhangi biri veya daha fazlası:</u> <ul style="list-style-type: none">• Klonal kemik iliği plazma hücre yüzdesi \geq %60• Serbest hafif zincir oranı ≥ 100• MR incelemelerinde > 1 adet 5 mm veya daha büyük fokal lezyon
SMOLDERİNG MULTİPL MYELOM
<u>İki kriter de karşılanmalıdır:</u> Serum monoklonal protein (IgG veya IgA) ≥ 3 g/dL veya 24 saatte idrar monoklonal protein ≥ 500 mg ve/veya klonal kemik iliği plazma hücreleri %10-60 Myelom tanımlayıcı olayların veya amiloidozun yokluğu
MGUS
<u>Tüm 3 kriter de karşılanmalıdır:</u> Serum monoklonal protein < 3 g/dL Kemik iliği plazma hücreleri $< %10$ Myelom tanımlayıcı olaylar veya amiloidozun yokluğu (veya IgM MGUS durumunda Waldenström makroglobulinemi yokluğu)

BT:

Bilgisayarlı Tomografi, PET-BT: Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans İnceleme, MGUS: Onemi Belirsiz Monoklonal Gamopati

Tanısal kriterler: The International Myeloma Working Group tanıda uç organ hasarının önemini vurgulamaktadır (60).

MM tanısı aşağıdaki kriterlerin yerine getirilmesini gerektirir:

Klonal kemik iliği plazma hücreleri \geq %10 veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik veya ekstremiteler plazmositomu. Klonalite, flow sitometri, immünohistokimya veya immünofloresan üzerinde bir kappa/lambda hafif zincir kısıtlaması ile gösterilmelidir.

Ek olarak aşağıdakilerden biri:

İlgili organ veya doku bozukluğunun varlığı (genellikle CRAB (kalsiyum, renal yetmezlik, anemi, kemik lezyonları) kısaltması tarafından hatırlanır). Artan plazma kalsiyum seviyesi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonları nedeniyle organa zarar verir. Tanı kriterleri olarak dahil edilebilmesi için, bu faktörlerde meydana gelen değişikliklerin altta yatan plazma hücre çoğalması bozukluğuyla ilişkili olduğu düşünülmelidir.

Bu amaçlar için aşağıdaki tanımlar kullanılır:

Anemi: Normalden düşük hemoglobin < 10 g/dL (< 100 g/L) veya > 2 g/dL (> 20 g/L) düşüş

Hiperkalsemi: Serum kalsiyum > 11 mg/dL (> 2.75 mmol/L). Diğer hiperkalsemi nedenleri ekarte edilmelidir; (örn; hiperparatiroidizm).

Böbrek yetmezliği: Tahmini veya ölçülen kreatinin klirensi < 40 mL/dk veya serum kreatinin > 2 mg/dL (177 μ mol/L). Bunların arasından, böbrek yetmezliğinin tercih edilen ölçütü kreatinin klirensidir, çünkü normal serum kreatinin seviyeleri yaş, cinsiyet ve ırka göre değişir.

Kemik lezyonları: İskelet radyografisinde, MRI (manyetik rezonans inceleme)'de, BT (bilgisayarlı tomografi)'de veya PET/BT'de ≥ 5 mm boyutlarında bir veya daha fazla osteolitik lezyon. Osteolitik lezyonların yokluğunda, kemik lezyonlarının belirteçleri yeterli değildir: PET/BT'de FDG (florodeoksiglukoz) alımının artması, osteoporoz veya vertebral kompresyon kırığı. Tanıdan şüphelendiğinde, kemik lezyonunun biyopsisi düşünülmelidir.

CRAB dışı uç organ hasarının belirtileri (örn; hiperviskozite, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, AL amiloidoz, periferik nöropati) nonspesifiktir ve MM'yi teşhis etmez.

Uç organ hasarına yakın ilerleme ile ilişkili bir biyolojik belirteç varlığı: Kemik iliğinde \geq %60 klonal plazma, FLC oranı 100 veya daha fazla veya MRI'de kemik veya kemik iliğini içeren birden fazla fokal lezyon varlığı

Çoğu hastanın serum veya idrarında M proteini saptanır. Semptomatik MM'li hastaların yaklaşık %40'ında 3 g/dL'den daha düşük bir M proteini mevcuttur. Gerçek nonsekretuar MM'de (MM'nin yaklaşık %3'ünde) immünofiksasyonla serum veya idrarda bir M proteini saptanamaz.

Ayırıcı tanı: MM'yi benzer klinik bulgularla ortaya çıkabilen benign nedenlerden ve tedavi ve prognozdeki farklılıklar nedeni ile diğer plazma hücre diskrazilerinden ayırt etmek önemlidir.

MM'nin ayırıcı tanısında gözönünde bulundurulması gereken tanılar, önemi belirsiz monoklonal gammonopati (MGUS), smoldering multipl miyelom (SMM) (61), Waldenström makroglobülinemisi (WM), soliter plazmasitom, primer amiloidoz (AL), POEMS sendromu ve metastatik karsinomdur. Bu koşulların ayırt edici özellikleri aşağıda listelenmiştir.

Önemi belirsiz monoklonal gamopati

- Serum monoklonal proteini (IgA, IgG veya IgM) < 3 g/dL
- Klonal kemik iliği plazma hücreleri < %10
- Plazma hücre proliferatif bozukluğuna atfedilen litik lezyonlar, anemi, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliğinin (uç organ hasarı) yokluğu

MGUS, yılda yaklaşık %1 MM'a ilerleme riski taşır (62). MGUS'un MM'den ayrımı zor olabilir ve öncelikle ilgili uç organ hasarının varlığı veya yokluğuna dayanır. Aşık MM veya plazma hücreli lösemiye kıyasla, MGUS veya SMM'li hastaların çoğunda dolaşımdaki monoklonal plazma hücreleri sayısı az veya hiç yoktur.

1.5. Multiple Miyelom ve Risk Değerlendirilmesi:

Floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile spesifik translokasyonlar ve/veya delesyonlar veya konvansiyonel sitogenetik sonuçlarına dayanılarak, yüksek riskli, orta riskli veya standart riskli MM şeklinde ayrılır. Bu risk değerlendirmesi tedaviyi etkiler.

Miyelomda prognoz, konak faktörleri (yaş, performans durumu, eşlik eden hastalıklar), evre, tedaviye yanıt ve hastalık biyolojisi gibi çeşitli

değişkenlere bağlıdır. Hastalık biyolojisi, miyelom klonundaki temel sitogenetik anormalliklerle belirlenir. Sonuçlar için majör prediktördür ve tedavi seçimini de etkiler. Bu nedenle, tüm miyelom hastaları, başlangıç tanısında kemik iliğinden çalışılan FISH çalışmalarına dayanarak risk kategorisine ayrılmıştır (63,64). FISH kullanılamıyorsa, konvansiyonel sitogenetik alternatif olarak kullanılabilir, ancak çok daha az duyarlıdır.

Yeni tanı konmuş tüm hastalarda riski değerlendirmek için aşağıdaki testlerden en az birisinin, tercihen FISH'in uygulanması önerilmektedir (65,66):

t(14;16), t(14;20), del17p13, 1q+ ve tek sayılı kromozomların trizomilerinin saptanması için FISH kullanılır. Del1p32'nin FISH ile bakılması ek prognostik bilgi sağlayabilir.

Del13, monosomi 13 veya hipodiploidi tespiti için klasik sitogenetik (karyotipleme) kullanılır. MM'deki sitogenetik anomaliler Tablo 2'de ve uluslararası evreleme istemi ve güncellenmiş hali Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo-2: Uluslararası skorum sistemi (ISS) revize edilmiştir.

ULUSLARARASI EVRELEME SİSTEMİ (ISS)	GÜNCELLENMİŞ ULUSLARARASI EVRELEME SİSTEMİ (R-ISS)
<p>1-Serum beta 2 mikroglobulin < 3.5 mg/L ve serum albümin düzeyi ≥ 3.5 g/dL 2-ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması 3-serum beta 2 mikroglobulin düzeyi ≥ 5.5 mg/L</p> <p>ISS'ye göre ortanca genel sağkalım ISS evre 1: 62 ay ISS evre 2: 44 ay ISS evre 3: 29 ay</p>	<p>ISS evre gruplarına ek olarak; İnterfaz FISH ile kromazomal anomaliler: -yüksek risk: del17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı -standart risk: yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu LDH: -normal: laboratuvar üst limitinin altında -yüksek: laboratuvar üst limitnin üstünde R-ISS evresi: 1-ISS evre 1 ve iFISH ile standart risk kromazomal anomaliler ve normal LDH 2-R-ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması 3-ISS evre 3'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromazomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı</p> <p>R-ISS'ye göre ortanca genel sağ kalım: R-ISS evre 1: ortanca genel sağ kalıma erişilememiş R-ISS evre2: 83 ay R-ISS evre 3: 43ay</p>

FISH: Floresan İn Situ Hibridizasyon, LDH: Laktat Dehidrogenaz

Tablo-3: Multiple myelomda sitogenetik anomaliler

KÖTÜ PROGNOZİTİK ETKİSİ OLAN SİTOGENETİK ANOMALİLER	KÖTÜ PROGNOZİTİK ETKİSİ OLMAYAN SİTOGENETİK ANOMALİLER
<ul style="list-style-type: none">✓ Kompleks karyotipik anomali✓ t(4;14), t(14;16), t(14;20)✓ metafaz del13✓ del17p✓ 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı)✓ 1p delesyonları✓ Hipodiploidi	<ul style="list-style-type: none">✓ t(6;14)✓ t(11;14)✓ 5q amplifikasyonu✓ Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir)

1.6. Multiple Miyelomda Tedavi

Yeni tanı multipl miyelom ile genç hastalarda (70 yaşın altında), ilk tanı sırasında ya da nüks görülerek yapılan otolog hematopoietik kök hücre nakli standart olarak kabul edilir. Ne kemoterapi ne de OHKHN kür sağlamaz, tek başına konvansiyonel kemoterapiyle karşılaştırıldığında OHKHN takiben olaysız sağkalım ve genel sağkalım uzar.

MM'nin başlangıç tedavisine yeni kemoterapötik ajanlar (örn; bortezomib, talidomid, lenalidomid) dahil edildiğinde, tek başına kemoterapi ile ilişkili survi artmaktadır. Bu yeni ajanların tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmasının MM'li hastalarda kök hücre nakli (KHN) ihtiyacını erteleyip ertelemeyeceği veya ortadan kaldırıp kaldırmayacağı şu anda bilinmemektedir. Bu konuda yayınlanmış ve yayınlanacak bazı faz III çalışmaları, yüksek doz melfalan ve OHKHN'nin daha üstün olduğu yönünde sonuçlar vermiştir (67). Buna ek olarak, çift (tandem) OHKHN'nin eklenmesi ile bazı popülasyonlar için KHN ile sağkalım şansı artmaktadır.

Buna karşın, allogeneik KHN, tedaviye bağlı mortalitenin artmasına rağmen kür potansiyeline sahiptir.

Avrupa'da ve Amerika'da tedavide kök hücre transplantasyonunun en fazla kullanıldığı hastalık MM'dir. Genç hasta yaşı 65'i aşmamış hastalara denir, ancak performans olarak ve organ fonksiyonları olarak uygun olan 65 yaşı aşmış hastalara da OHKHN yapılabilir.

Nakil adayı olarak düşünülen hastalarda melfalanın kök hücre mobilizasyonu üzerine olumsuz etkilerinden dolayı vermekten kaçınılmalıdır.

Aynı sebeple radyoterapi (RT) de omurga ve kalça da geniş alanlara vermek yerine belli noktalara verilmelidir.

Tedavide önceleri en çok kullanılan vinkristin, doksorubisin ve deksametazon (VAD) idi. Vinkristinin MM üzerine etkinliğinin yeterli olmaması ve nörotoksisite yapmasından dolayı, ayrıca ilerleyen tedavilerde bortezomib ve talidomidin kullanımında kısıtlamalar yarattığından uluslararası myelom merkezleri artık kullanmamaktadır. Bortezomib içeren üçlü kombinasyon olan indüksiyon tedavisi standart olarak kullanılmaya başlanmıştır (68,69). Faz 3 çalışmalarda bortezomib içeren tedavilerin tam yanıt, progresyonsuz sağ kalım ve 3 yıllık sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (69).

Faz 3 çalışmasında VAD tedavisi ile VD (vinkristin, deksametazon) tedavisi karşılaştırılmış ve uzun süreli takipte VD'nin VAD'a üstün olmadığı kaydedilmiştir (70). Bu da etkin tedavi için bortezomibli üçlü tedavi gerektiğini göstermektedir. Bir çalışmada nakil öncesi verilen indüksiyon tedavisinde VCD (bortezomib, siklofosamid, deksametazon) ve PAD (bortezomib, doksorubisin, deksametazon) protokolleri karşılaştırılıp VCD'nin PAD'a göre yan etkilerinin az ancak PAD kadar etkili olduğu gösterilmiştir (71). Bortezomib ve deksametazona ek olarak immunmodulator ilaçlardan lenalidomid sitogenetik olarak yüksek riskli bireylerde kullanılması uygun bir seçenektir (72).

Renal yetmezliği olan vakalarda VAD tedavisi yerine bortezomibli indüksiyon tedavisi kullanılması hem yanıt oranını hem de surviyi olumlu yönde etkiler. Kreatinin klirensi 2 mg/dL üzerinde olan hastalarda VAD ile PAD tedavisini karşılaştıran bir çalışmada 3 yıllık sağ kalımın VAD'da %34 PAD'da %74 olduğu görülmüştür (73). Anlaşıldığı üzere renal yetmezliği olan vakalarda VAD yerine bortezomibli tedavi tercih etmek önem arz etmektedir.

İndüksiyon kemoterapisi 3 ila 6 kür arası ortalama 4 kür olarak verilir. Hücre toplaması için kemoterapi+GCSF tek başına GCSF ve bazı özel durumlarda plerixafor kullanılır. Çift transplantasyonun tek transplantasyona göre üstün olduğunu gösteren çalışmalar olduğundan genellikle çift nakillik hücre toplanmaya çalışılır (74). Çift transplantasyonun en çok yarar sağladığı

hasta grubu ilk transplantasyondan sonra tam yanıt elde edilemeyen hastalar ile del17p ve t(4;14) sitogenetige sahip hastalardır.

OHKHN sonrası ek tedavi verilmeyen hastaların çoğunda nüks gözlemlendiğinden bazı merkezler 2 ay sonra başlanmak üzere yanıt oranları ve kontrolü arttırılan konsolidasyon tedavileri vermektedir (75). Konsolidasyon tedavisi olarak kullanılan 2 kür VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) veya VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) moleküler veya akım sitometrik tam yanıt oranlarını arttırmaktadır.

t(4;14) translokasyonu olan hastalarda nakil sonrası bir süre daha bortezomib tedavisine devam etmek yüksek riskli ölçüde azaltır.

Lenalidomid ile yapılan idame tedavinin özellikle alkileyici tedavi alma öyküsü olan hasta grubunda sekonder maligniteleri önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (76). Renal yetmezliği olan hastalarda bortezomib, nöropatisi olan hastalarda ise lenalidomid tercih edilebilir. Tedavi süresi 1 yıl kadar olmalıdır.

Kast nefropatisi olan hastalarda hafif zincir yükünü azaltmak amacı ile kullanılan plazma değişimi yarar sağlayabilmektedir.

1.7. Multiple Miyelomda Tedavi Yanıtı Değerlendirme

Multiple miyelomda tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılan, 2010 yılında IMWG'nin yayınlamış olduğu tanımlamalar ve açıklamaları aşağıda belirtildiği gibidir;

Tam Yanıt:

- Serumda ve idrarda immünfiksasyon negatif
- Kemik iliğinde plazma hücreleri %5'in altında
- Yumuşak doku plazmositomları yok

Mükemmel Tam Yanıt:

Tam yanıt kriterlerine ek olarak :

- Normal serbest hafif zincir oranı
- Kemik iliğinde immunhistokimya veya immunfloresan yöntemi ile klonal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi

Çok İyi Kısmi Yanıt:

- Serum ve idrar M proteini elektroforezde yok ancak immünfiksasyonda saptanabilir veya
- Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalma ve idrar M proteinin > 100 mg/24 saat olması

Kısmi Yanıt:

- Serum M proteininde %50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin %90 azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi

Progresif hastalık:

- Serum M proteini ve idrar M proteininde bazale göre %25 artış
- Serbest hafif zincir düzeyinde bazale göre %25 artış
- Kemik iliği plazma hücresi yüzdesinde %10 artış
- Yeni kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmositomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarında ve yumuşak doku plazmositomlarının boyutlarında artış
- Sadece plazma hücre hastalığına bağlanabilen hiperkalsemi gelişmesi (\geq 11.5 g/dL)

Klinik Nüks:

Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir:

- Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt göstergelerin varlığı (CRAB)

2. Lenfoid Hücre Maligniteleri

Büyümüş lenf nodları ile karakterize, lenfositlerin malign heterojen bir grup hastalığıdır. En yavaş seyirliden en agresife kadar değişen malign bir hastalık seyri gösterir. Bu kanserler diferansiyasyonun farklı gelişimindeki immün sistem hücrelerinden meydana gelir, morfolojik, immünolojik ve klinik bulgu olarak geniş bir aralığa sahiptir.

Lenfoid hücre maligniteleri için DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflamasına Tablo 4'te yer verilmiştir.

Tablo-4: 2016 Lenfositik, histiositik ve dendritik neoplazmların DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması

MATÜR B HÜCRELİ NEOPLAZMLAR	
✓	Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
✓	Monoklonal B hürelî lenfositozis
✓	B hücreli prolenfositik lösemi
✓	Splenik marjinal zon lenfoma
✓	Saçlı hücreli lösemi
✓	Lenfoplazmositik lenfoma Waldenström makroglobulinemisi
✓	Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS), Ig M
✓	Mü ağır zincir hastalığı
✓	Gama ağır zincir hastalığı
✓	Alfa ağır zincir hastalığı
✓	MGUS, Ig G/A
✓	Plazma hücreli myelom
✓	Kemiğin soliter plazmositomu
✓	Ekstraosseöz plazmositom
✓	Monoklonal immunglobulin depo hastalıkları
✓	MALT lenfoma
✓	Nodal marjinal zon lenfoma
✓	Foliküler lenfoma İn situ foliküler neoplazi Duodenal tip foliküler lenfoma
✓	Pediyatrik tip foliküler lenfoma
✓	Primer kutanöz folikül merkezli lenfoma
✓	Mantle hücreli lenfoma İn situ mantle hücreli neoplazi
✓	Diffüz büyük B hücreli lenfoma Germinal merkezli b hücre tipi Aktive B hücre tipi
✓	T hücre/histiositten zengin büyük B hücreli lenfoma
✓	Santral sinir sisteminin primer DBBHL'si
✓	Lenfomatooid granulomatozis
✓	Primer mediastinel büyük B hücreli lenfoma
✓	İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
✓	ALK+ büyük B hücreli lenfoma
✓	Plazmoblastik lenfoma
✓	Primer effüzyon lenfoması
✓	Burkitt lenfoma
✓	Yüksek grade B hücreli lenfoma (MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 eksprese eden)
✓	Yüksek grade B hücreli lenfoma NOS
✓	DBBHL ile klasik hodgkin lenfoma arası klasifiye edilemeyen

MATÜR T VE NK NEOPLAZMLARI

- T hücreli prolenfositik lösemi
- T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
- Agresif NK hücreli lösemi
- Çocukluk çağının sistemik EBV+ T hücre lenfoması
- Hydroa vacciniiforme benzeri lenfoproliferatif bozukluk
- Yetişkin T hücre lösem /lenfoma
- Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tipi
- Enteropatiye bağlı T hücre lenfoması
- Monomorfik epitelyotropik intestinal T hücre lenfoması
- Hepatosplenik T hücre lenfoması
- Subkütan pannikülit benzeri T hücre lenfoması
- Mikozis fungoides
- Sézary sendromu
- Primer kutanöz CD30+ T hücre lenfoproliferatif bozuklukları
- Lenfomatoid papüloz
- Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
 - Lenfomatoid papulomatozis
 - Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
- Primer kutanöz $\gamma\delta$ T hücre lenfoması
- Periferik T hücreli lenfoma, NOS
- Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma
- Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK+
- Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK-

HODGKİN LENFOMA

- Nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma
- Klasik hodgkin lenfoma
 - Nodüler sklerozan klasik hodgkin lenfoma
 - Lenfositten zengin klasik hodgkin lenfoma
 - Mikst sellüler klasik hodgkin lenfoma
 - Lenfositten fakir klasik hodgkin lenfoma

POSTTRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF BOZUKLUKLAR

- Plazmositik hiperplazi PTLD
- İnfeksiyöz mononükleoz PTLD
- Florid foliküler hiperplazi PTLD
- Polimorfik PTLD
- Monomorfik PTLD (B ve T/NK hücre tipleri)
- Klasik hodgkin lenfoma PTLD

HİSTİOSİTİK VE DENDRİTİK HÜCRE NEOPLAZMLARI

- ❖ Histiositik sarkom
- ❖ Langerhans hücreli histiyositozis
- ❖ Langerhans hücre sarkomu
- ❖ Belirsiz dendritik hücre tümörü
- ❖ İnterdijitating dendritik hücre sarkomu
- ❖ Folliküler dendritik hücre sarkomu
- ❖ Fibroblastik retiküler hücre tümörü
- ❖ Yaygın juvenil ksantogranuloma
- ❖ Erdheim-Chester hastalığı

MALT: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku, NOS: Başka Şekilde Sınıflandırılmamış ,EBV: Ebstein Barr Virüs, PTLD: Periferik T hücreli Lenfoid Hastalık, DBBHL: Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz

2.1. Hodgkin Hastalığı

Hodgkin hastalığı B hücre kökenli bir malignitedir. En sık genç erişkinlerde 20-40 yaşları arasında görülmekle birlikte, 55 yaş sonrası görülme sıklığında ikinci bir artış olmaktadır. Toplumda 2.3/100.000 oranında görüldüğü bildirilmiştir. En sık görülen alt tipi klasik hodgkin lenfomadır (%95), daha az sıklıkla nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) alt tipi görülür (%5).

2.1.a. Hodgkin Lenfomada Klinik:

En sık prezentasyon şekli servikal lenfadenopatidir (ağrısız, lastik kıvamında, alkol alımı ile ağrı oluşabilmektedir). Yaygın lenfadenopati, splenomegali ve hepatomegali olabilir.

B semptomları (%25): periyodik ateş, kilo kaybı (%10), gece terlemeleri görülebilir. Vena kava süperior sendromu, portal bası gibi semptomlar görülebilir.

Laboratuvarında coombs pozitif hemolitik anemi, eozinofili görülebilir. Hemogramda genellikle anormallik olmamasına karşın anemi, lökopeni ve trombositopeni görülebilir. Tümör markerı olarak beta 2 mikroglobulin ve laktat dehidrogenaz kullanılmaktadır.

2.1.b. Hodgkin Lenfomada Tanı:

Eksizyonel lenf bezi biyopsisinde tipik Reed-Sternberg hücrelerinin görülmesi ile konulmaktadır. Patoloji preparatları güvenilirlik açısından deneyimli hematopatologlar tarafından Dünya Sağlık Örgütü son sınıflamasına göre değerlendirilmelidir (77).

DSÖ sınıflaması:

1. Klasik form (%84): 4 subtipi mevcuttur (CD30 ve CD15 pozitif)
 - Nodüler sklerozan (%70): En sık görülen subtip. Mediastinel tutulum sık, kadınlarda daha sık.
 - Lenfositten zengin (%3): İyi prognozlu
 - Mikst sellüler (%10): Ülkemizde sık, yaşlılarda en sık tip.
 - Lenfositen fakir tip (%1): En kötü prognoz, reed stenberg çok fazla.
2. Nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma (%7): CD 20 pozitif.
3. Sınıflandırılmayan hodgkin lenfoma (%9)

2.1.c. Hodgkin Lenfomada Evreleme :

Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi kullanılır (78). Evreleme amaçlı PET/BT öncelikli tercih edilmekle birlikte, bu imkanın olmadığı merkezlerde kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT yapılmalıdır. Kemik iliği biyopsisi PET/BT negatif ise ve hastanın tedavisini etkileyebilecek eşlik eden önemli histopatolojilerin (foliküler lenfoma gibi) saptanması için gerekli olabilir (78). Günümüzde kullanılan Ann Arbor evreleme sistemi Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo-5: Gözden Geçirilmiş Ann Arbor Evreleme Sistemi

EVRE I	Tek lenf düğümü bölgesi (I) ya da tek ekstralenfetik alan (IE)
EVRE II	Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (II) ya da diyafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfetik yayılımla birlikte bir ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (IIE)
EVRE III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf düğümü bölgeleri (III), lokal ekstralenfetik yayılım eşlik ediyorsa IIIE, dalak tutulumu varsa IIIS, lokal ekstralenfetik tutulumla dalak tutulumu eşlik ediyorsa IIISE
EVRE IV	Eşlik eden lenf düğümü tutulumu olsun ya da olmasın bir ya da daha fazla ekstralenfetik organın yaygın tutulumu

A: Sistemik semptom yok.

B: Son 6 ay içinde bazal vücut ağırlığının %10'undan daha fazlasının kaybı, yineleyen ve açıklanamayan 38°C'nin üzerindeki ateş, yineleyen gece terlemeleri.

Kitlesel bulky hastalık > 7cm

Dalak tutulmuşsa S, ekstralenfetik dokuların lokalize soliter tutulumu (karaciğer ve kemik iliği hariç) E ile gösterilir.

2.1.d. Hodgkin Lenfomada Prognoz:

İleri evre hastalar için Almanların geliştirdiği uluslararası prognostik skorlama (IPS-7) yanında bunun yeni basitleştirilmiş formu (IPS-3) prognostik açıdan kullanılabilir (79). IPS-7 ve IPS-3 prognostik skorlama sistemi Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo-6: Hodgkin Lenfomada Prognostik Skorlama

IPS-7	IPS-3
<ul style="list-style-type: none">• Albümin < 4 g/dL• Hb < 10.5 g/dL• Yaş ≥ 45• Evre 4 hastalık• Erkek cinsiyet• Lökosit sayısı ≥ 15.000/mm³• Lenfosit sayısı < 600/mm³ veya lökosit sayısının %8'inden az olması	<ul style="list-style-type: none">• Yaş ≥ 45• Hb < 10.5 g/dL• Evre 4 hastalık
*her kriter 1 puan	*her kriter 1 puan
0-2 puan düşük risk 3-4 puan orta risk 5-7 puan yüksek risk	0 puan düşük risk 1-2 puan orta risk 3 puan yüksek risk

Hb: hemoglobin

2.1.e. Hodgkin Lenfomada Tedavi

Erken evre iyi risk grubunda 2 kür adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) sonrası 20 Gy (gray) ile tutulu alan RT uygulanır (80).

Erken evre kötü risk grubu 60 yaş altı hastalarda standart tedavi 4 kür ABVD + 30 Gy RT'dir (81).

İleri evre hastalarda birinci tercih ABVD'dir. Özellikle IPS skoru 0-3 olan hastalarda tercih edilir. IPS skoru 4 ve üzerinde olan hastalarda BEACOPP ile siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon verilebilir (82). Bu kombinasyonda daha iyi yanıt oranları mevcuttur ancak 60 yaş üstü hastalarda toksisite nedeniyle önerilmemektedir (83,84).

Dirençli ve nüks olgularda yüksek doz sitozin arabinozid (ARA-C), deksametazon, sitarabin, sisplatin (DHAP), ifosfamid, karboplatin, etoposid (ICE), gemitabin, deksametazon, sisplatin (GDP) en sık kullanılan kurtarma rejimleridir (85,86). Remisyona giren hastalara OHKHN yapılır (87).

Nodüler lenfosit predominant HL evre IA ve IIA hastalığı olanlar dışında klasik HL gibi tedavi edilirler (88). Evre IA ve IIA hastalar 30-36 Gy RT

ile tedavi edilebilir (89). CD 20 pozitif olduğu için tedaviye rituksimab eklenmesi başarı oranlarını arttırır.

2.2. Non Hodgkin Lenfoma

Non hodgkin lenfomaların %85'i B hücre kökenli iken %15'i T hücre ya da NK (doğal öldürücü) hücre kökenlidir. Bunun dışında klinik ve patolojik özelliklerine göre de 2 gruba ayrılırlar; indolent (low grade) ve agresif (intermediate ve high grade).

Agresif lenfomalar akut ya da subakut olarak hızlı büyüyen bir kitle, sistemik B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) ve/veya artmış serum laktat dehidrogenaz ve ürik asit seviyeleri ile prezente olurlar. Örnek; diffüz büyük B hücreli lenfoma

İndolen lenfomalar ise yavaş büyüyen lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali veya sitopeniler ile gelebilir.

2.2.a. Non Hodgkin Lenfomada Klinik

Hastalığın en sık geliş şekli ağrısız lenfadenopatidir; en sık servikal lenfadenopati ile gelir. Agresif seyirli türlerinde Hodgkin lenfomada olduğu gibi gece terlemesi, kilo kaybı ve ateş olabilir. Ekstranodal tutulum (mide, barsak, beyin, akciğer, kemik) daha sıklıkla görölmektedir. En sık ekstranodal lenfoma MALT (mukoza ilişkili lenfoid doku) tipi lenfomadır ve en sık olarak mideye yerleşmektedir. En sık görölen non hodgkin lenfoma tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır. Bu tipi HIV'li hastalarda da en sık görölen tip olma özelliğini taşır.

2.2.b. Non Hodgkin Lenfomada Evreleme

Hodgkin hastalığında olduğu gibidir. Ancak burada tedavi ve prognoz açısından evreden çok tümörün derecesi (grade) önemlidir. Düşük dereceli lenfomaların prognozu iyi iken yüksek dereceli lenfomaların prognozu kötüdür. Yetişkin non hodgkin lenfoma klinik prognostik sınıflaması Tablo 7'de görölmektedir.

Tablo-7: Yetişkin Non Hodgkin Lenfomaların Klinik Prognostik Sınıflaması

DÜŞÜK DERECELİ/İNDOLENT NHL	SIKLIĞI (%)
Foliküler lenfoma	20-25
Küçük lenfositik lenfoma	7
MALT tipi marjinal zon lenfoma	7
Nodal tip marjinal zon lenfoma	< 2
Lenfoplazmositik lenfoma	
YÜKSEK DERECELİ/AGRESİF NHL	SIKLIĞI (%)
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	30 (en sık)
T hücreli lenfomalar	10-12
Mantle hücreli lenfoma	6
ProB lenfoplazmositik lenfoma	< 2
Burkitt lenfoma	< 1

MALT: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku, NHL: Non Hodgkin Lenfoma

2.2.d. Non Hodgkin Lenfomada Prognoz

Non Hodgkin Lenfomada Prognostik Faktörler (IPI skoru: International Prognostic Index) (90)

- ✓ 60 yaşından büyük olmak
- ✓ Serum LDH yüksekliği
- ✓ Performans durumunun ≥ 2 (ECOG) veya ≥ 70 (Karnofsky) olması
- ✓ Ann Arbor evre 3-4 olması
- ✓ Birden fazla ektranodal tutulum olması

2.2.e. Non Hodgkin Lenfomada Tedavi

En çok tercih edilen kemoterapi rejimi CHOP+Rituksimab'dır (CHOP: siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednison).

2.2.e.1. Diffüz büyük B hücreli lenfoma:

Tüm hodgkin dışı lenfomaların %30-58'ini oluşturur. Avrupa Birliği'nde yılda 3-4/100.000 yeni olgu görülmekte olup, insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir (35-59 yaş arasında 0.3/100.000/yıl, 80-84 yaş arasında 26.6/100.000/yıl) (91).

Biyopside germinal merkezli B hücre benzeri tip (GMB) ve aktive B hücre benzeri tip (ABH) olarak DBBHL (Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma) ayrımının immunohistokimyasal olarak yapılması önerilmektedir. Double-hit lenfomada MYC ve BCL2 pozitif iken, triple hit lenfomada MYC, BCL2 ve BCL6 pozitifdir ve kötü prognoz lehinedir. NHL'nin en sık görülen subtipidir ve agresif lenfomalar grubunda yer almaktadır. BCL6 gen mutasyonu görülebilmektedir ve iyi prognoz lehinedir, nadiren bcl2 mutasyonu görülebilmektedir ve kötü prognoz lehinedir. CD19, 20, 22 ve CD79a pozitifdir. Genellikle servikal lenf nodlarından başlar ve %30 olguda B semptomu görülebilmektedir. Genellikle tanı anında evre 4'tür ve kemik iliği tutulumu %15 oranında görülebilmektedir. Primer effüzyon lenfoması, diffüz büyük B hücreli lenfoma subtiplerinden birisidir, HHV-8 virusu ile ilişkilidir, immun sistemi basılanmış kişilerde HIV hastalığı olmayanlarda R-CHOP verilir, kitlesel hastalık olanlarda ve evre 3-4 hastalarda 6-8 kür R-CHOP ve radyoterapi yapılır (92). Tedaviye dirençli hastalarda veya nüks olan hastalarda 3 kür DHAP veya R-ICE protokolü verilir (93). Remisyona giren hastalara OHKHN yapılır.

2.2.e.2. Foliküler Lenfoma:

İkinci sıklıkta görülür ve 5-7/100.000 oranında saptanmaktadır (94). İndolen (ılımlı) gidebilir. En önemli sitogenetik anomali BCL2 proteini yapımına yol açan t(14;18)'dir. Lenf nodlarının germinal merkez B hücrelerinin malign proliferasyonu sonucu oluşur. Bu malign hücrelerin çevresinde makrofajlar, folikül dendritik hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri ve T lenfositler heterojen bir hücre grubu oluştururlar. Tanı eksizyonel lenf nodu biyopsisi ile konur. Büyük büyütme alanındaki sentroblast (büyük çentiksiz folikül hücresi) sayısına göre sınıflandırılır. Sınıflandırmaya Tablo 8'de yer verilmiştir. Grade 1, 2 ve 3 olarak ayrılır. Grade 3 kendi içinde 3A ve 3B olarak ikiye ayrılır. Grade 1, 2, 3A benzer histolojik ve moleküler özellikler taşır ve yavaş bir seyir izler. Grade 3B ise histolojik olarak diffüz büyük B hücreli lenfomaya benzerdir.

Tablo-8: Foliküler Lenfoma Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

GRADE 1	1-5 sentroblast
GRADE 2	6-15 sentroblast
GRADE 3	> 15 sentroblast
GRADE 3A	sentroblast+sentrosit
GRADE 3B	solid sentroblast

Tablo-9: Modifiye GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) ve BNLI (British National Lymphoma Investigation) kriterleri

MODİFİYE GELF KRİTERLERİ	BNLI KRİTERLERİ
1.Yüksek tümör yüküne bağlı bulgular: 7 cm nodal veya ektranodal kitle Her biri > 3 cm olacak şekilde >3 bölgede tutulum Semptomatik splenomegali Organ basısı Plevral effüzyon veya peritonda asit 2.B semptomları 3.ECOG performansı > 1 4.Yüksek LDH düzeyleri veya beta 2 mikroglobulin \geq 3 g/Dl	1.Takip eden son 3 ayda hastalık progresyonu 2.Hayati organ tutulumu 3.Böbrek veya mikroskopik karaciğer tutulumu 4.Kemik lezyonları 5.B semptomları veya kaşıntı 6.Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler (lökosit < 3000, Hb < 10 g/dL, trombosit < 100.000/mm³)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Hb: Hemoglobin

Tedaviye başlamada Tablo 9'da görülen modifiye GELF kriterleri veya BNLI kriterleri kullanılır.

Grade1, 2, 3a tedavisi: Evre 1 ve 2 de küratif radyoterapi veya asemptomatik hastalarda izlem yapılır. Asemptomatik ve düşük tümör yükü olan erken evre hastalarda tutulu alan RT'si (24-36 Gy) küratif potansiyele sahiptir ve yüksek dozların (40-45 Gy) üstünlüğü gösterilememiştir (95). Evre 3 ve 4 veya semptomatik hastalarda tümör yükü değerlendirilir. Tümör yükü düşük olanlar takip edilir. Semptomatik veya tümör yükü yüksek hastalarda rituksimab bendamustin veya R-CHOP veya R-CVP (rituksimab, siklofosamid, vinkristin, prednizon) kombinasyonlarından biri uygulanır. R-bendamustin ile progresyonsuz sağ kalım R-CHOP'a göre daha uzun bulunmuştur (96). İdame

tedavide 2 yıl süreyle 3 ayda bir rituksimab tedavisine devam edilir. Bu tedavi progresyonsuz sağ kalımı iyileştirirken genel sağkalıma etkisi gösterilmemiştir (97).Tekrarlayan hastalıkta ikinci veya üçüncü sıra tedavisi sonrası pekiştirme tedavisi olarak OHKHN uygulanabilir.

2.2.e.3. Marjinal Zon Lenfoma:

Marjinal zon lenfoma (MZL) NHL arasında 3. en sık görülen lenfoma alt tipidir. Mukoza ilişkili lefoid doku (MALT) tipi NHL'lerin %7'sini oluşturmaktadır. Median görülme yaşı 60'dır ve kadınlarda daha sık görülmektedir (82).

3 ana alt tipe ayrılmaktadır (77):

1-MALT tipi ektranodal MZL

2-Splenik MZL

3-Nodal MZL

MALT tipi ektranodal MZL en sık görülen alt tipidir. 60 yaş kadınlarda sıktır. En sık midede görülür.

Tanı daha çok mide biyopsisi ile konur. CD20, CD10, CD5, siklin D1 pozitifdir. Helicobacter pylori (HP) pozitifliği mevcuttur. Genetik olarak t(11;18) (p21;p21) pozitif olabilir ve genetik olarak antibiyotik tedavisine cevap vermeyecek hastaları öngörmede faydalı olabilir (98). Tedavi öncesi evrelemede Lugano gastrointestinal evreleme sistemi kullanılır.

Gastrik malt lenfoma tedavisinde evre 1 ve 2 hastalarda HP eradikasyon tedavisi yapılır. 3 ay sonra HP pozitif ise tedavi tekrarlanır (98). 3-6 aylık aralıklarla kontrol edilir. Tedavi sonrası lenfoma negatif ise 6 ayda bir mide biyopsisi yapılır. Lenfoma pozitif asemptomatik hastalarda 3-6 ayda bir biyopsi yapılır. Lenfoma pozitif ve semptomatik hastalarda radyoterapi, alkilleyici ajanlar ve/veya rituksimab verilebilir.

2.2.e.4. Mantle Hücreli Lenfoma

Batı toplumlarında tüm lenfomaların %6-9'unu oluşturmaktadır ve yıllık görülme sıklığı 1-2/100.000'dir. Erkeklerde 3 kat daha sık görülmektedir (99). En sık kemik iliği, karaciğer, dalak, Waldeyer halkası ve gastrointestinal kanal tutulumu görülür.

Morfolojik olarak klasik, pleomorfik ve blastoid tip olmak üzere 3 tipi mevcuttur (77).

Klasik tip: dar sitoplazmalı, küçük, çentikli, düzensiz çekirdeğe sahip monoton hücrelerin genişlemiş folikül mantle zon alanlarında nodüler veya diffüz tutulumu izlenir.

Pleomorfik tip: geniş sitoplazma, farklı şekil ve boyutta çekirdek morfolojisi bulunur.

Blastoid tip: dar sitoplazma, küçük düzensiz çekirdek, ince granüler kromatin ve sık mitoz içeren hücreler izlenir.

65 yaşından küçük hastalarda birinci basamak tedavi R-CHOP/R-DHAP, NORDIC rejimi (intensif doz R-maxiCHOP ile yüksek doz sitarabin alterne edilerek kullanılan rejim) sonrası OKHN uygulanmasıdır (100-102).

65 yaşından büyük hastalarda R-CHOP sonrası rituksimab idame tedavisi uygulanır (103).

2.2.e.5. T Hücreli Lenfoma:

Lenfoid malignitelerin %10-12'sini oluşturmaktadır. Etyolojide EBV (Ebstein Bar Virüsü) ve HTLV-1 (İnsan T hücre Lenfotropik Virüsü) ile ilişkisi vardır. Tanı eksizyonel tümör doku biyopsisi ile konur. Periferik T hücreli lenfomalar heterojen bir grup olup 20 den fazla alt tipi mevcuttur (77). 4 alt tipi bu grubun %60'ını oluşturmaktadır:

1-Periferik T hücreli lenfoma başka türlü sınıflandırılmayan

2-Anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma

3-Anaplastik büyük hücreli lenfoma–anaplastik lenfoma kinaz (ALK) negatif

4-Anaplastik büyük hücreli lenfoma-ALK pozitif

Tedavide 6 kür CHOP veya etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosamid, doksorubisin (DA-EPOCH) protokolü önerilmektedir. Remisyona giren hastalarda OHKHN uygulanmaktadır (104-107).

3. Mobilizasyon

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) ileri hematolojik kanserlerde ve kemik iliği bozukluklarında küratif olma özelliği taşıyan tek tedavi seçeneğidir. Diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırıldığında HKHN'nin MM'de, ileri evre lenfomalarda ve nüks akut lösemilerde sağ kalım üstünlüğü bildirilmiştir.

Kemik iliği kaynaklı hematopoietik kök hücreler hem allojenik hem de hematopoietik kök hücre naklinde uzun yıllar kullanılmıştır. Bu konuda en kapsamlı ilk kemik iliği kaynaklı OHKHN 1978'de Appelbaum ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu tarihten itibaren özellikle nüks lenfoma olgularında yaygın olarak kullanılsa da kemik iliği graftındaki düşük hematopoietik kapasite ve nakil sonrası hematopoietik iyileşmenin uzaması nedeni ile farklı kök hücre kaynakları araştırılmaya başlanmıştır.

Hematopoietik kök hücreler (HKH) periferik kanda ilk defa 1962 yılında saptanmış olup daha sonra kemoterapi sonrası iyileşme döneminde periferik kanda daha fazla miktarda HKH bulunduğu saptanmıştır (95). Periferik HKH'lerin, miyeloablatif tedavi sonrası tam hematopoietik düzelmeyi sağladığının 1980'lerde gösterilmesi kök hücre çalışmalarında büyük ölçüde yol gösterici olmuştur. Başlangıçta sadece kemoterapi HKH mobilizasyonu için kullanılırken hematopoietik büyüme faktörlerinin mobilizasyonu arttırdığının gösterilmesinin ardından tek başına büyüme faktörü ya da büyüme faktörü ve kemoterapi kombinasyonları da kullanılmaya başlanmıştır. HKH mobilizasyonu için sadece GCSF ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) kullanılabilir. Kasım 2008'de geri dönüşümlü CXCR4 (kemokin reseptör tip 4) antagonisti pleriksfor, NHL ve MM'li olgularda GCSF ile birlikte mobilizasyonda kullanılmak için onay almıştır.

Dünyada 1985-86 yılları arasında dört ekip tarafından eş zamanlı olarak otolog periferik kök hücre nakli gerçekleştirilmiştir. İlk allogeneik periferik kök hücre nakli ise Keissenger tarafından akut lenfoblastik lösemili bir hastaya uygulanmıştır.

Center for International Blood and Marrow Transplant Research verilerine göre 2002-2006 ve 2007-2011 yılları arası dönem karşılaştırıldığında

uygulanan kök hücre nakillerinde 20 yaş üstü grupta kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanımı belirgin artmıştır. Erişkinlerde uygulanan allojeneik nakillerin %80'ini, olog nakillerin ise %99'unu periferik kök hücre oluşturmaktadır.

Periferik kök hücre içeriğinin kemik iliğine göre 10 kat daha fazla T lenfosit içeriyor olması graft versus host hastalığı şiddet ve sıklığının artabileceğini düşündürse de akut GVHD (graft versus host hastalığı) oluşumunda anlamlı etkisi olmadığı ancak kronik GVHD sıklığının arttığı çalışmalarda gösterilmiştir.

Bir mobilizasyon rejiminin optimal olabilmesi için hematopoietik yeniden yapılanmanın desteklenmesi, nakil sonrası iyileşmenin hızlı ve süregelen olması için en az sayıda aferez işlemi ile yeterli miktarda kök hücre toplanmasına olanak sağlamalıdır.

Klinik uygulamalarda hematopoeitik kök hücre belirteci olarak CD34 kullanılmakta ve akım sitometri ile ölçülmektedir.

Toplanan ürünün yeterliliğinin değerlendirilmesinde hedeflenen CD34+ hücre sayısı önem taşımaktadır. İnfüze edilen CD34+ hücre miktarı arttıkça nötrofil ve trombosit engraftman zamanının iyileştiği ve transfüzyon ihtiyacı ve antibiyotik profilaksi ihtiyacının azaldığı görülmüştür.

Bensinger ve arkadaşlarının 243 hasta içeren çalışmalarında 2.5×10^6 CD34+hücre/kg alan hastalarda bu rakamın altında alan hastalara göre engraftmanın daha hızlı olduğu ve 2.5×10^6 CD34+hücre/kg alan hastaların %60-65'inde nötrofil ve trombosit engraftmanlarının başarı ile gerçekleştiği ve bu sayının 5×10^6 /kg'in üzerine çıkması durumunda başarının %95'lere ulaştığı bildirilmiştir (108).

Amerika ve Avrupa'da başarılı bir OHKHN için minimum sayı 2.0×10^6 CD34+hücre/kg olarak kabul edilmekte ideal değer ise $> 5 \times 10^6$ CD34+hücre/kg kabul edilmektedir.

3.1. Kök hücre mobilizasyon biyolojisi

Stromal hücreler, endotelial hücreler, osteoblastlar ve diğer matriks bileşenlerinden (kollagen, proteoglikanlar, fibronektin gibi) oluşan kemik iliği

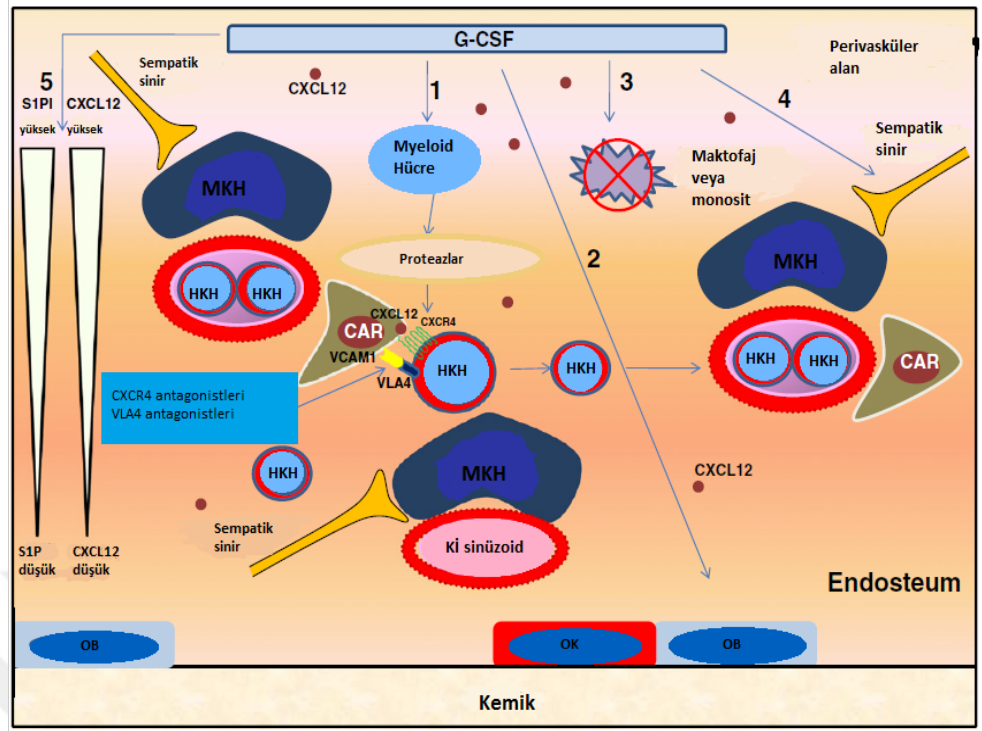
mikroçevresi ile hematopoietik kök hücre sürekli etkileşim içinde bulunmaktadır.

Hematopoietik kök hücrelerin yüzeyinde lenfosit fonksiyon ile ilişkili antijen, çok geç antijen (very late antigen-4=VLA-4) ve makrofaj-1 (Mac-1) olarak isimlendirilen adezyon moleküllerini; CXCR4 ve CXCR2 kemokin reseptörlerini, CD44 ve CD62L gibi hücre yüzey glikoproteinlerini ve tirozin kinaz reseptör c-kit'i ifade ederler.

Kemik iliği stromasında stromal hücre kökenli faktör-1 (stromal cell derived factor-1=SDF-1), CXC kemokinlerinden GRO beta, damar hücresi adezyon molekülü (vascular cell adhesion molecule-1=VCAM-1), kit ligand (KL), P selektin glikoprotein ligand-1 (PSGL) ve hyaluronik asit de kök hücre adezyon molekülleri için ligand görevi görürler.

Kök hücre, kemik iliği matriksi ve osteoklast arası reseptör-ligand önemlidir. Bu önemli reseptör ligand etkileşimlerine CXCR4/SDF-1, VLA-4/VCAM-1, CD44/HA, CD62/PSLG ve c-kit/KL örnek verilebilir. Birçok prelinik çalışmada da reseptör ligand etkileşiminin inhibisyonu hedef alınmaktadır. En önemlileri CXC kemokin ailesinin üyelerinden SDF-1 ve GRO betadır. Tek başlarına ya da birlikte inhibisyonları mobilizasyon mekanizmalarının güçlenmesini sağlamaktadır. Mobilizasyon sırasında kemik iliği mikroçevresindeki bu değişiklikler Şekil 1'de görülmektedir.

Kemik iliği nişi, kemik iliği dolaşım sistemi, adezyon ve kemotaktik faktörleri ve sempatik sistemin daha iyi anlaşılması ile çalışmalar bu faktörler üzerinde yoğunlaşmaktadır.



Şekil-1: Mobilizasyon sırasındaki kemik iliği mikroçevre değişiklikleri (Motabi IH, DiPersio JF. ve ark. 2012'den uyarlanmıştır)

3.2. Periferik Kök Hücre Mobilizasyonu

Mobilizasyon, periferik kandaki kök hücre içeriğini arttırmak için kullanılan yöntemdir. Bunun için kullanılan ilaçlara mobilizasyon rejimi adı verilir. İyi bir mobilizasyon rejimi, yeterli sayıda kök hücreyi periferik kana mobilize edip toplama yeteneğini arttırmalı, hızlı ve süregelen engraftmana neden olmalı, kök hücre toplama günü tahmin edilebilmeli, en az sayıda aferez işlemi gerektirmeli, başarısızlık oranı düşük olmalı, maliyet etkin olmalı ve tümör kontaminasyon riski düşük olmalıdır. Ancak şu ana kadar ideal bir mobilizasyon rejiminden bahsetmek mümkün değildir.

Normal koşullarda periferik kanda CD34+ hücre miktarı lökositlerin %0.05'inden daha az iken, kemik iliğinde mononükleer hücrelerin %1-4'ünü oluşturur. Başarılı mobilizasyon için bu hücrelerin kemik iliğinden kana geçmesini sağlamak gerekir. Toplanan CD34+ hücre sayısı kullanılan mobilizasyon rejimi ile yakından ilişkilidir.

Kullanılan ve yeni kullanıma giren mobilizasyon ajanları Tablo 10 ve Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo-10: Mobilizasyon ajanları ve etki mekanizmaları

MOBİLİZASYON AJANI	MEKANİZMA
SİTOKİNLER	
GM-CSF	Kİ'de granülosit ve makrofaj üretiminin uyarılması, proteazaktivasyonu ve Kİ'de reseptör ligand ilişkisinin bozulması
GCSF	Kİ'de granülosit aktivasyonu, proteaz salınımı ve Kİ'de reseptör ligand ilişkisinin bozulması
KEMOTERAPİ	
Mobilizasyon kemoterapisi: <ul style="list-style-type: none">• Siklofosamid• Paklitaksel• Etoposid vb.	Kİ supresyonu sonrası granülosit aktivasyonu ve Kİ stromasına direk toksik etki
Hastalık spesifik kemoterapi: <ul style="list-style-type: none">• Myeloma: DTPACE, VDT-PACE, VAD• Lenfoma: ABVD, BEACOPP, R-CHOP, R-DHAP	Kİ granülositik proteaz salınımı, adezyon molekülleri ekspresyonunda azalma, Kİ stroması ile adezyon molekülleri arasındaki ilişkinin bozulması ve Kİ stromasına direk toksik etki

GM-CSF: granülosit makrofaj koloni stimulan faktör, GCSF: granülosit koloni stimulan faktör

DTPACE: deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosamid, etoposid

VDT-PACE: bortezomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosamid, etoposid

VAD: vinkristin, doksorubisin ve deksametazon

ABVD: adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin

BEACOPP: siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon

R-CHOP: rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon

R-DHAP: rituksimab, deksametazon, sitarabin, sisplatin

Tablo-11: Yeni mobilizasyon ajanları ve etki mekanizmaları

MOBİLİZASYON AJANI	MEKANİZMA
Pegile GCSF	Granülosit aktivasyonu, proteaz salınımı ve Kİ'de reseptör ligand ilişkisinin bozulması
Kök hücre faktörü (SCF)	GCSF etkisini artırır
Pleriksafor	CXCR4/SDF-1alfa ilişkisinin inhibisyonu
SB-251353	Kök hücre ve lökositlerin direkt hareketi ile ilişkili GRO-beta analogu
Trombopoietin (TPO)	Megakaryosit gelişiminin düzenlenmesi, GCSF sinerjizmi
Paratiroid hormon (PTH)	Kök hücre nişinde hematopoietik büyüme faktörlerinin üreten osteoblastların aktivasyonu
Eritropoietin (EPO)	GCSF/GMCSF'nin etkisinin potansiyalize eder
Büyüme hormonu (GH)	İnsan CFU-GM ve BFU-E gibi progenitör hücre koloni oluşumunu artırır
CXCR4 inhibitörleri (POL6326, BKT140, TG-0054)	Kİ reseptör ligand ilişkisinin bozulması
VLA4 inhibitörleri (BIO5192)	Kİ reseptör ligand ilişkisinin bozulması
İntegrin inhibitörü (Natalizumab)	Kİ reseptör ligand ilişkisinin bozulması
Bortezomib	GCSF etkisini arttırmak

CXCR4: kemokin reseptör tip 4, VLA4: very late antijen 4, SDF-1: stromal cell derived factor 1 GM-CSF: granülosit makrofaj koloni stimulan faktör, GCSF: granülosit koloni stimulan faktör

Periferik kök hücre mobilizasyonunda en sık kullanılan ajanlar GCSF (filgrastim/lenograstim), kemoterapi+GCSF ve GCSF+pleriksafordur.

Granülosit koloni stimulan faktör (GCSF) ve granulosit makrofaj koloni stimulan faktör (GMCSF) tek başına ya da kemoterapi ile birlikte veya diğer stimulan ajanlar (örneğin; pleriksaför) kök hücreleri kemik iliğinden periferik kana mobilize etmek için kullanılabilir. Genel yaklaşımda GCSF tek başına genellikle allojenik mobilizasyon için kullanılırken siklofosamid+GCSF olog mobilizasyon için kullanılmaktadır. Pleriksaför tek başına GCSF ya da GCSF+kemoterapi ile yeterli CD34+ hücre toplanması sağlanamayan olgularda tercih edilmektedir.

3.2.a. GCSF ile mobilizasyon:

GCSF 25 kDa ağırlığında ve 177 aminoasitten oluşan bir proteindir. Diğer sitokinlere göre etkinliği daha fazla ve toksisitesinin az olması nedeni ile daha fazla kullanılmaktadır. Biyolojik aktiviteleri birbirine benzer olan filgrastim ve lenograstim olmak üzere iki formu vardır.

GCSF, SDF-1 adezyon moleküllerini azaltıp SDF-1/CXCR4 sinyalizasyonunu keserek mobilizasyona sebep olmaktadır.

Allojenik donörlerin çoğunda periferik kök hücre mobilizasyonu için yalnızca GCSF kullanılır. Genel yaklaşım vericinin günde 10 ila 16 mcg/kg dozunda GCSF ile tedavi edilmesidir; hematopoietik kök hücre mobilizasyonu genellikle dört ila altı gün arasında gerçekleşir (3,109-111). Çoğu donörden tek bir aferez oturumunda toplanabilir, ancak vücut ağırlığının kilogramı başına en az 2×10^6 CD34+ hücrenin istenilen dozunun elde edilmesi için bazen çok sayıda aferez prosedürüne ihtiyaç duyulabilir.

Kök hücre mobilizasyonunda kullanılan GCSF'nin dozu ile toplanan CD34+ hücre sayısı arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Nademanee ve arkadaşları GCSF'nin dozunu 5 mcg/kg/gün'den 10 mcg/kg/gün'e çıkarılmasıyla periferik kanda dolaşan CD34+ hücre sayısının 28 kat arttığını göstermiştir (112).

Periferik kan hücrelerini mobilize etmek için en uygun metodoloji henüz tanımlanmamıştır ve birçok farklı yaklaşım kullanılmıştır (113-115). Bir randomize çalışmada, GCSF sonrasında allojeneik transplantasyonda kullanılmak üzere normal donörlere günlük olarak 10 mcg/kg'lık tek bir dozda veya günde iki kez 5 mcg/kg bölünmüş dozlarda verilmiştir (116). Bu strateji, daha yüksek bir CD34+ kök hücre verimine yol açmıştır ve toksisite ya da maliyeti arttırmadan daha az aferez prosedürü gerektirmiştir. Daha az doz sıklığı gereken, daha uzun etkili rekombinant GCSF (pegile rekombinant GCSF, pegfilgrastim) kullanımı da başarılı bir mobilizasyon sağlar, ancak bu amaçla erişkinlerde yaygın olarak kullanılmamaktadır (117-119). Diğer iki çalışmada, günde 20 ila 50 mcg/kg arasındaki dozlar, CD34+ hücre verimini geliştirmiş ve böylece 2.5 veya 5×10^6 CD34+ hücre/kg'dan fazla toplayabilmek için gereken aferez gün sayısını azaltmıştır (120,121).

Mobilizasyonda tek başına GCSF kullanımının etkinliği Schmitz ve arkadaşları tarafından yapılan 58 hastalık faz 3 çalışmada gösterilmiştir. Elli sekiz NHL ve HL'lı olgunun 27'sine 10 mcg/kg/gün 6 gün süresince mobilize ettikleri periferik kök hücreler ve geriye kalan 31'ine de kemik iliği nakli uygulanmıştır. GCSF mobilizasyonu ile ortalama 2.8×10^6 CD34+hücre/kg elde edilmiştir. Kemik iliği periferik kök hücre nakli ile karşılaştırıldığında PKHN'de trombosit transfüzyon ihtiyacının anlamlı olarak daha düşük ve nötrofil engraftman süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir (122).

GCSF tipinin mobilizasyon üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Ataergin ve arkadaşlarının çalışmasında lenograstim (7.5 mcg/kg/gün) filgrastim (10 mcg/kg/gün) kadar etkin olduğunu ve mobilize edilen CD34+ hücre sayısı, aferez sayısı, lökosit ve trombosit engraftman süresi, parenteral antibiyotik ve transfüzyon gereksinimleri açısından anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (123).

Lefrere ve arkadaşlarının 126 hastalık serisinde lenograstim ve filgrastim karşılaştırılmış ve CD34+ hücre miktarında anlamlı fark saptanmamıştır (124).

3.2.b. Kemoterapi+GCSF ile mobilizasyon:

Sitotoksik kemoterapi sonrası da periferik kök hücre mobilizasyonu sağlanabilir. GCSF ile birlikte kullanımı sinerjistik etki yaratır (108,125-128). Bu fenomene göre çeşitli mobilizasyon şemaları geliştirilmiştir, standart yaklaşım siklofosfamid (3-4 g/m²) ve GCSF 10 mcg/kg'dır. Bu yaklaşım güvenlidir ve daha az toksisite ile başarılı hücre toplama sağlanabilmektedir. Ancak kemoterapi eklenmesi malignitesi olan hastalarda daha derin sitopenilere neden olabilir, febril nötropeni ve hemorajik sistit gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Kemoterapi+GCSF kombinasyonun kullanımı olog transplantasyon için uygundur.

Kemoterapinin mobilizasyona etki süresi oldukça farklılıklar göstermektedir. Mobilizasyon pik etkisi çoğunlukla kemoterapi uygulandıktan sonra 10-18. günlerde ortaya çıkmaktadır. Bu durumda başlıca kullanılan ajan (siklofosfamid, etoposid vb.) ve hastalık (lenfoma, MM) olmak üzere birçok faktör rol oynamaktadır. Kemoterapi ve GCSF ile mobilizasyonun kemik

iliğinde proteaz salınımında sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu ajanların her biri ayrı olarak uygulandığında granülositik proteaz salınımını arttırmakta ve kemik iliği stroması ile adezyon molekülleri arası ilişkiyi bozarak mobilizasyonu sağlamaktadır. Ek olarak kemoterapi kemik iliği stromasına toksik etki göstererek kök hücreyi harekete geçirmekte ve mobilizasyonu sağlamaktadır.

Kemoterapi ile birlikte büyüme faktörlerinin kullanımı tek başına büyüme faktörlerinin kullanımına göre üstün bulunmuştur.

Kırk yedi yoğun tedavi almış relaps ve refrakter lenfoma hastasına tek başına GCSF ya da siklofosfamid+GCSF verilmiş ve sonrasında periferik kök hücre mobilizasyonu işlemi yapılmıştır. Kemoterapi eklenmesini takiben kök hücre mobilizasyonu sonrası daha yüksek doz CD34+ hücre toplanması ile sonuçlansa da nötrofil ve trombosit median engraftman zamanı, tümör hücresi kontaminasyonu, genel ve progresyonsuz sağ kalım ve iki kol arasında toksisite açısından anlamlı fark bulunmamıştır (126).

Dingli ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif analizde 74 miyelomlu hasta yalnızca GCSF ile mobilize edilmiş, 127 miyelomlu hastada da siklofosfamid+GCSF uygulanmıştır ve sonuçta toplanan hücre sayısında fark bulunmamış ancak siklofosfamid+GCSF ile mobilize edilen hastalarda gereken aferez işlem sayısı anlamlı olarak daha az bulunmuştur (16).

Periferik kana kök hücre mobilizasyonunda kullanılan kemoterapi rejimlerinin seçimi mobilizasyonun başarısında rol oynamaktadır. Demire ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda siklofosfamid+etoposid, siklofosfamid+etoposid+sisplatin ve siklofosfamid+paklitaksel rejimlerinin otolog kök hücre toplanmasında yalnız başına siklofosfamid rejiminden daha etkili olduğunu göstermişlerdir (108).

Pavone ve arkadaşları NHL hastalarında siklofosfamid+GCSF ve DHAP+GCSF mobilizasyonunu karşılaştırmış ve iki rejimin sonuçlarını benzer olarak bulmuştur (129).

Lefrere ve arkadaşlarının 82 miyelom hastasının 51'inde mobilizasyon rejimi olarak yüksek doz siklofosfamid+GCSF, 31'inde VAD+GCSF kullanmışlar ve VAD kullanılan kolda daha yüksek periferik kan ve ürün CD34+ hücre sayısına eriştiklerini ve daha az toksisite olduğunu belirtmişlerdir (130).

Kemoterapi+GCSF ile mobilizasyonda kullanılan GCSF dozu ile elde edilen CD34+ hücre sayısı arasında pozitif korelasyon görülmekte ancak GCSF'nin 10 mcg/kg/gün'den fazla kullanımının ilave yarar sağlamadığı görülmektedir. Demirer ve arkadaşlarının 8 ve 16 mcg/kg/günlük dozları karşılaştırdığı çalışmada 16 mcg/kg/gün verilen kolda toplanan CD34+ hücre sayısının daha fazla olduğu ancak trombosit engraftmanı, transfüzyon ve antibiyotik gereksinimi açısından fark olmadığı gösterilmiştir (131).

Otolog kök hücre mobilizasyonu için kullanılacak kemoterapik ajanların hem altta yatan hastalığa karşı etkili hem de kök hücre mobilizasyonunu sağlayıcı etkileri olması gerekmektedir. Böylece hem nakil öncesi sitoredüksiyon hem de mobilizasyon birlikte sağlanmış olur. Siklofosamid, etoposid, sisplatin, ARA-C, mitoksantron, ifosfamid ve paklitaksel gibi ajanlar GCSF ile birlikte hem sitoredüksiyon hem de mobilizasyon amacı ile kullanılmaktadır.

3.3. Mobilizasyon başarısızlığı

Mobilizasyon başarısızlığı otolog nakil için 10 mcg/kg/gün GCSF kullanımına rağmen 4-5 aferez işleminde $< 2 \times 10^6$ CD34+hücre/kg toplanması, allojenik nakil için ise 10 mcg/kg/gün GCSF kullanımına rağmen $< 3 \times 10^6$ CD34+hücre/kg hücre toplanması olarak tanımlanır.

Tek başına GCSF kullanımı, hastaların çoğunda periferik kan progenitör hücrelerinin başarılı bir şekilde mobilizasyonu ile sonuçlanır. Bununla birlikte, bazı hastaların yeterince mobilize edilmesi zordur (132). Bu durum nedeni bilinmemektedir, ancak kemoterapiye veya radyoterapiye veya altta yatan tanıya maruz kalma süresi önemli olabilir (121,133). Örnek olarak, dört ila altı aydan fazla lenalidomid tedavisi almış olan multiple miyelomalı hastaların GCSF ile mobilize edilmeleri zordur ancak GCSF+kemoterapi ile bu durum aşılabılır (134). Tüm bu gözlemlere rağmen, mobilizasyon prosedürünü başlatmadan önce hangi hastaların zor mobilize olacağını tahmin etmek son derece zordur.

Mobilizasyon başarısızlığında yaş, hastalık, cinsiyet, mobilizasyon ajanının cinsi ve dozu, daha önce aldığı kemoterapi rejimleri (fludarabin, lenalidomid, melfalan), daha önce aldığı kemoterapi rejimlerinin sayısı ve

radasyona maruziyet gibi bir çok faktör yer almaktadır. Ayrıca NHL, sessiz lenfoproliferatif hastalıklar ve akut lösemi bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (135).

Özkurt ve arkadaşlarının 118 hastalık çalışmasında mobilizasyon başarısızlığı olan olguların en fazla lenfomalı hastalar olduğunu ve mobilizasyon başarısızlığı olan olgularda perifer CD34+ hücre sayısı, kemik iliği sellülaritesi ve retikülin fibrozisin anlamlı olarak düşük olduğu serum ferritin düzeyinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (136).

Popat ve arkadaşlarının 302 miyelom hastası üzerinde yaptığı çalışmada %9 mobilizasyon başarısızlığı bildirilmiş ve bu oran lenalidomid alan hastalarda %25 iken diğer indüksiyon tedavilerini alanlarda %4 olarak saptanmıştır ($p < 0.001$) (134).

Mobilizasyon başarısızlığı genellikle 60 yaş üzeri hastalarda gözlemlendiği bilinmektedir (137). Bu durum ilerleyen yaşla birlikte telomer kısalması nedeniyle yaş ilişkili hematopoietik kök hücre (HKH) sayısının azalması ile açıklanabilmektedir (138). Bir diğer neden yaşla birlikte kemik yapımı ve endosteal yüzeylerdeki osteoblast sayısının azalması ile nişlerde bulunan HKH'lerin sayısının azalmasıdır. 3 hafta boyunca günlük olarak uygulanan paratiroid hormon enjeksiyonunun farelerde HKH sayısını arttırdığı gösterilmiştir (139).

Verimi arttırmak ve böylece aferez prosedürlerinin sayısını azaltmak için bir dizi strateji tasarlanmıştır:

- GCSF'nin kemoterapi ile kombinasyonu
- CXCR4 inhibitörü pleriksafor ile GCSF kombinasyonu
- Kök hücre faktörü (140-143)

Pleriksafor, stromal hücre türevli faktör 1 (SDF-1) ve onun reseptörü CXCR4 arasındaki etkileşimi inhibe eder (113,114). Bu ve diğer etkileşimlerin kesintiye uğraması, son derece işlevsel periferik kan progenitör hücrelerin dolaşımında serbest bırakılmasına (yani mobilizasyona) neden olur (144-146). Pleriksafor yüksek maliyeti nedeni ile çoğu zaman GCSF veya GCSF+kemoterapi ile yeterli sayıda CD34+ hücrenin mobilize edilemediği hastalar için ayrılmıştır. Hastaya en az dört gün boyunca GCSF aldıktan sonra

pleriksafor başlanmalıdır. Subkutan pleriksafor (240 mcg/kg) ve GCSF (10 mcg/kg) akşam uygulandıktan sonra ardından ertesi gün hücre toplanır. Pleriksafor günde bir kez, en fazla dört güne kadar yeterli hücre toplanması sağlanana kadar uygulanabilir.

Başlangıç faz 1 çalışmalarında multiple miyelom ve non hodgkin lenfomalı hastalara 160-240 mg/kg arasında verilmiştir. Enjeksiyondan 4 ila 6 saat sonra periferik kan CD34 hücrelerinde hızlı bir artış kaydedilmiştir (147). İlaç genellikle sadece minimal yan etkilerle iyi tolere edilmiştir.

Faz 3 randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, 298 non hodgkin lenfomalı hastada GCSF'nin tek başına kullanımına göre GCSF ve pleriksaforun birlikte kullanımında optimal CD34 hücre hedefine daha az sayıda aferez gününde ulaşılabildiği saptanmıştır (141).

Kök hücre faktörü (SCF, Steel factor, c-kit ligandı) hematopoetik kök hücre mobilizasyonu amacıyla yaygın olarak değerlendirilmiştir (148). SCF ayrıca mast hücrelerini de aktive eder, ancak belirgin fakat yönetilebilir yan etkilere neden olur. Her ne kadar SCF'nin tek başına nispeten sınırlı bir aktivitesi olsa da, GCSF ile kombinasyon tedavisi, başarılı bir mobilizasyonu tanımlamak için $5 \times 10^6/\text{kg}$ eşik CD34+ hücre dozu kullanılarak başarıyla mobilize edilen hastaların yüzdesinde anlamlı bir artışa neden olmaktadır (140).

Biyolojik fonksiyon olarak SCF'ye benzer bir büyüme faktörü olan flt3 ligandı klinik çalışmalarda araştırılmıştır (148). Bu büyüme faktörü, önemli ölçüde dendritik hücre mobilizasyonunu da indüklemektedir (149,150). Flt3 ligandı mast hücrelerini aktive etmez.

Çoğu laboratuvarında kullanılan standart yöntem, CD34+ hücre içeriğini floresanla aktive edilmiş hücre sınıflandırması (FACS) ile ölçmektir. Bu süreci farklı laboratuvarlar arasında standartlaştırmak ve onaylamak için büyük çaba sarf edilmiştir (151).

Mobilize olmuş periferik progenitor kan hücrelerinin infüzyonunu takiben, nötrofil engraftmanı için yaklaşık 8 ila 10 gün ve trombosit engraftmanı 10 ila 12 günde gerçekleşecek kadar hızlı olmaktadır. CD34+ hücre dozu/kg'ın yararlı bir değer olduğu kanıtlanmıştır, çünkü 2×10^6 'dan fazla CD34+ hücre/kg'ı

alan hastalar genellikle hızlı ve sürekli hematopoietik iyileşmeye sahiptir (3,110,152). Bu nedenle, bu hücre dozu, genellikle hızlı bir şekilde ve yeterli sayıda periferel kan progenitör hücre toplanmasını sağlar. Optimum CD34+ hücre dozu henüz tanımlanmamıştır ve muhtemelen nakil tipine bağlı olarak farklılık göstermektedir. OHKHN için 2×10^6 CD34+hücre/kg'lık bir doz yeterli gibi görünmektedir. Buna karşılık, HLA özdeş kardeş donörlerinden (2 ila 5×10^6 CD34+hücre/kg) greft alan veya allojenik olmayan miyeloablative veya haploidentikal transplantasyon geçiren hastalarda (10 ila 20×10^6 CD34+hücre/kg) daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulmaktadır. Daha yüksek dozlarda CD34+hücre/kg verilmesi, hematopoetik kök hücre naklini takiben biraz daha hızlı trombosit engraftmanı ile sonuçlanabilir, nötrofil engraftmanı üzerinde minimal bir etkiye ve genel sağkalım üzerinde muhtemelen olumlu bir etkiye sahip olabilir (3,110,152).

Bir çalışmada, OHKHN'i takiben non hodgkin lenfoma hastalarında infüze edilen CD34+ hücre sayısı ile mutlak lenfosit sayısının $> 500/\mu\text{l}$ engraftmanı arasında ters korelasyon olduğu ancak olaysız sağ kalım ve genel sağkalım üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (153).

Başka bir çalışmada, CD34+ hücre dozu $> 8 \times 10^6$ hücre/kg, allojenik transplantasyon sonrası klinik olarak kapsamlı kronik GVHD riski ile ilişkili bulunmuştur (154). Ancak, bu gözlemler diğer nakil grupları tarafından yapılmamıştır.

Kemik iliği ya da periferel kan progenitör hücrelerinin infüzyonu, yatak başında gerçekleştirilen nispeten basit bir işlemdir. Kemik iliği ürünü genellikle taze olarak kullanılır ve birkaç saatlik bir süre boyunca santral bir ven yoluyla verilir. Otolog ürünler neredeyse her zaman dondurularak saklanır (155). Yatak başında çözümler ve birkaç dakika içinde hızla infüze edilirler.

Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), heparan sülfat ve stromal hücre kaynaklı faktör-1 ve reseptörünün (CXCR4) bu süreçte rol oynadığı görülmektedir (156-159).

Olguların çoğunda minimal toksisite gözlenmiştir. Kemik iliği infüzyonları ile arada sırada ateş olabilir, ancak çoğu hasta kan transfüzyonuna benzer şekilde tolere edebilir. ABO uyumsuz kemik iliğinin

infüze edildiği durumlarda, sıvı ve diüretikler uygulanarak standart tarzda tedavi edilen hemolitik reaksiyonlar meydana gelebilir.

Kriyoprezervasyon ile korunan periferik kan kök hücrelerinin infüzyonu ile ateş, öksürük, bulantı, kusma, kızarma, baş ağrısı ve ara sıra bronkospazm gibi küçük toksisiteler nispeten yaygın ve kendi kendini sınırlandırır. Bu tür reaksiyonlar, aferez ürününde bulunan granülositlerin veya mononükleer olmayan hücrelerin miktarı ile ilişkili olabilir (160). İnfüzyonun tamamlanmasının ardından çoğu reaksiyon hızla kaybolur. Koruyucu DMSO (dimetil sülfoksit), bazı insanların kremalı mısırla karıştırdığı bir koku verir. Hipotansiyon, kardiyak aritmiler ve elektrolit bozuklukları gibi önemli infüzyonel toksisite nadirdir (161).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniveristesi Tıp Fakültesi 26 Aralık 2017 tarih ve 2017-19/40 nolu etik kurul izni ile yürütüldü.

Çalışmaya Mart 2013 ve Eylül 2017 tarihleri arasında Uludağ Üniveristesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kemik İliği Nakil Ünitesinde otolog kök hücre nakli için düşük doz etoposid kemoterapisi ve GCSF uygulaması ile kök hücre mobilizasyonu yapılmış multiple miyelom ve hodgkin ve non hodgkin lenfomalı 48 hasta alındı.

Hastanemizde hücre toplama işlemi gerçekleştirilmiş, 18 yaşından büyük olan, multiple miyelom ve hodgkin ve non hodgkin lenfoma tanılı etoposid ve GCSF rejimi kullanılan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Miyelom ve lenfoma tanısı dışındaki akut lösemi olguları, mobilizasyon rejiminde yalnızca GCSF, DHAP+GCSF ya da siklofosamid+GCSF rejimi ile mobilize edilen ve araştırma verileri eksik olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hasta bilgilerine hastane sistemindeki dosyalar ve nakil ünitesinde hazırlanmış olan dosyaları incelenerek ulaşıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, tanıları, tanı, mobilizasyon ve nakil tarihleri, daha önce aldığı kemoterapi rejimleri ve sayıları, lenalidomid ve radyoterapi alma öyküleri, önceki mobilizasyon ve otolog nakil hikayeleri, mobilizasyon anı hastalık durumu (aktif hastalık, remisyon), pleriksafor kullanımı, mobilizasyon anı lökosit ve trombosit sayıları, 1. gün ve toplam perifer CD34+ hücre miktarı, toplanan CD34+ ve infüze edilen CD34+ hücre miktarı, aferez sayıları, hücre toplama günleri, nötrofil ve trombosit engraftman günleri, eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu replasman ihtiyaçları, febril nötropeni ile komplike olma durumları, kemik iliği tutulum yüzdeleri ve kemik iliği sellülariteleri retrospektif olarak tarandı.

Mobilizasyon rejiminin verilebilmesi için santral venöz kateter kullanıldı. Etoposid 1. ve 2. günler 375 mg/m² 0.4 mg/mL olacak şekilde izotonik içinde 4 saat sürede intravenöz olarak ve GCSF 3. günden sonra 10-15 mcg/kg 2 doza bölünerek intravenöz olarak uygulandı. Granisetron ve

deksametazon 20 mg oral olarak künden 30 dakika önce verildi. Antimikrobiyal profilaksi olarak ciprofloksasin 500 mg 1x1 olarak +5. günden sonra verildi.

Tam kan sayımına günlük olarak bakıldı. Periferik CD34+ hücre miktarına kan sayımındaki lökosit sayısı $\geq 1000/\mu\text{l}$ olduğunda bakıldı. Afereze periferik CD34+ hücre miktarı $> 20/\mu\text{l}$ olduğunda başlandı. Bunun için immünoloji laboratuvarına CD34 hücre sayımı için periferik kan gönderildi. CD34 sayımı akım sitometri ile yapıldı. Aferez öncesi son GCSF dozu saat 06 00'da yapıldı, 2 saat sonra CD34 sayımı yapıldı. 1 saat sonra sonuç öğrenilerek işleme başlanıp, başlanamayacağına nakilden sorumlu hekim karar verdi. Yeterli sayıda kök hücre periferik kana çıkmamışsa GCSF uygulamasına devam edilip, hekimin kararına göre CD34 sayımlarına günlük bakılmaya devam edildi. Hastaya femoral çift lümenli kateter 2-3 gün kullanım amacıyla takıldı.

Aferez işlemi için Fresenius Com.tec (Almanya) veya Spectra Optia (Japonya) marka aferez cihazları kullanıldı. Aferez cihazı ile uyumlu olan kök hücre toplama seti ile hastanın takılan santral venöz kateterinden aferez işlemine başlandı. İşlem kök hücre toplama işleminden sorumlu aferez teknisyeni tarafından uygulandı. İşlem süresi hastanın kilosuna, işlenen kan hacmine göre değişiklik gösterebilmekte idi ve 3-6 saat arası sürdü. Hedef CD34 sayımı $> 4 \times 10^6/\text{kg}$ hücre olarak belirlendi.

Aferez işlemi sonrası üründen 2 hemogram tüpüne örnek alınarak birinden lökosit sayımı yapıldı. Lökosit sayımı sonucu ile birlikte diğer ürün örneği içeren tüpten akım sitometri cihazında CD34 sayımı immünoloji laboratuvarında yapıldı. Hastanın kilosu başına toplanan üründeki CD34 sayısı hesaplandı. Sonuca göre hedef sayıya ulaşılmışsa aferez işlemi sonlandırıldı, hedef sayıya ulaşılmadı ise aferez işlemi tekrarlanacağından hastaya GCSF uygulanmasına devam edildi.

Kemoterapi ile mobilizasyona rağmen başarısızlık durumunda 2-3 hafta aradan sonra pleriksafor+GCSF uygulandı. Pleriksafor 0.24 mg/kg, 4 günlük olarak uygulandı ve 40 mg/gün'den fazla kullanılmadı.

Laminer akım altında kök hücre dondurma torbalarına (750 ml, 500 ml, 250 ml boyutlarında), ürün parçalara bölünerek kasetler hazırlandı ve ürün ve

dondurma solüsyonu %10'luk DMSO ile otolog plazma karışımı ile hazırlandı. Dondurulmuş örnekleri saklamak amacı ile mekanik dondurucu (-80°C) kullanıldı.

Altta yatan hastalığa göre yüksek doz kemoterapi hazırlık rejimini takiben nakil işlemi gerçekleştirildi. Hazırlık rejimi ilaçları tam olduğu kontrol edilen hasta kemik iliği nakil ünitesine yatırıldı.

Juguler vene çift lümenli geçici santral venöz kateter girişimsel radyolojide ultrason eşliğinde takıldı. Kontrol posteroanterior akciğer grafisi görüldü. Kateter yerinde ise infüzyon kemoterapisi başlatıldı. Rejimin şemasına göre hareket edildi. Multiple miyelomlu hastalarda yüksek doz melfalan ve lenfomalı hastalarda BeAM nakil rejimi olarak kullanıldı; 500 cc izotonik NaCl içinde -2. gün melfalan 2 saatlik infüzyon şeklinde verildi. -1. gün aynı doz tekrarlandı. İntravenöz hidrasyon 0. gün (nakil günü)'den 24 saat önce başlatıldı. Son 12 saatte 2000 cc olarak hidrasyon artırıldı. Son melfalan dozundan en az 24 saat geçmesine dikkat edilerek nakil saati belirlendi. Premedikasyon olarak granisetron, antihistaminik, deksametazon ve parasetamol otolog hematopoetik kök hücre infüzyonundan 30-45 dakika önce uygulandı. Antifungal flukonazol profilaksisi ve antiviral profilaksi asiklovir 200 mg 3x1 hazırlık rejimi ile birlikte başlatıldı. BeAM için ise karmustin -6. gün 300 mg/m² %5 dextroz 500 cc içinde 3 saatlik infüzyon, etoposid -5 ve -2. günler arası 200 mg/m² izotonik NaCl 1000 cc içinde 2 saatte iv infüzyon, sitarabin -5 ve -2. günler arası 200 mg/m² izotonik NaCl 500 cc içinde 4 saatte iv infüzyon 2x1 ve melfalan -2. gün 140 mg/m² izotonik NaCl 500 cc içinde 2 saatte iv infüzyon şeklinde uygulandı.

Dondurularak saklanmış hücreler, kullanılmadan önce oda ısısına gelecek şekilde ısıtıldı. İlık bir su banyosunun içinde (37°C) steril su veya %0.9'luk serum fizyolojik ile dolu küvette sallayarak çözündürme işlemi yapıldı. Viyabilite akridin oranj boyası ile floresan mikroskopunda değerlendirildi.

Hasta infüzyondan önce kardiyak monitorize edilerek ritim ve nabız kontrolü yapıldı. İnfüzyonun başlangıcında ve infüzyonun başlangıcından 5 dakika sonra, infüzyon boyunca her 10-15 dakikada bir ve infüzyon bittikten sonra ateş, nabız ve tansiyon arteryel takip edildi. Her bir ürün kaseti 10-15

dakikada infüze edildi. İnfüzyonlar arasında hidrasyona devam edildi. Ürün infüzyonu santral kateterden ve en geniş lümeninden verildi. Verilen ürünün toplam hacmi de kaydedildi ve yan etki kayıtları tutuldu.

İşlemden sonraki 2 saat 15 dakika ara ile, 3. saat 30 dakika ara ile, 4. saatten sonra saat başı izlemler sürdürüldü. Aldığı ve çıkardığı izlemi ilk 8 saat 4 saatte bir, daha sonra 8 saatte bir yapıldı. 0. gün (nakil günü) sabahı hemogram ve biyokimyasal parametreler başlangıç değerleri görüldü. Nakilden 6 saat sonra hemogram rutin biyokimya (üre, kreatinin, Na (sodyum), K (potasyum), Ca (kalsiyum), AST (aspartat transaminaz), ALT (alanin transaminaz), LDH (laktat dehidrogenaz) ve bilirubinler) ve tam idrar tetkiki istendi.

Nakil sonrası erken dönemde hasta kemik iliği aplazik dönemine ait febril nötropeni yaklaşımı ile izlendi. Nakil sonrası +5. günde rutin bir yaklaşım olarak GCSF 5 mcg/kg/gün subkutan, trombositopenik olgularda intravenöz infüzyon uygulandı. Nötropeniden çıkana kadar devam edildi.

Nötrofil ve trombosit engraftmanı gerçekleştirildikten, ateş ve enfeksiyon bulguları kaybolduktan sonra ortalama 2-3 hafta sonunda hastalar kemik iliği nakil ünitesinden taburcu edildi. Nakil hastalarına özgü hazırlanan epikriz formu dolduruldu.

Trombositler 100.000'in üzerine çıktığında trimetoprim sulfometaksazol 2x1 oral profilaksi haftada iki gün olarak başlandı. Antifungal ve antiviral oral profilaksi ve trimetoprim sulfometaksazol profilaksisi 3 aya tamamlandı.

Kemik iliği nakli poliklinik izlemleri kemik iliği nakli hasta takip formuna kaydedilerek izlendi.

Nötrofil engraftmanı: Ardışık 3 gün boyunca desteksiz mutlak nötrofil sayısının $> 500/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıktığı veya $1000/\text{mm}^3$ gün olduğu ilk gün olarak kaydedildi.

Trombosit engraftmanı: Ardışık 3 gün boyunca desteksiz trombositlerin $> 20.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıktığı veya 7 gün boyunca replasman ihtiyacı olmaması olarak tanımlandı.

Febril nötropeni: Oral ölçülen ateşin $> 38.3^\circ\text{C}$ olan veya 1 saat boyunca $>38^\circ\text{C}$ olan bir hastada absolut nötrofil sayısının < 500 hücre/ μL

olması ya da 48 saat içinde < 500 hücre/ μL altına düşeceğinin beklenmesi olarak tanımlanır.

Başarılı mobilizasyon; mobilizasyon işlemi sonunda $> 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34 hücre toplanması olarak tanımlandı.

Hastalar toplanan CD34 hücre miktarında göre iyi mobilize olan grup (good mobilizer) ve kötü mobilize olan grup (poor mobilizer) olarak 2 gruba ayrıldı.

İki ve daha az aferezde $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ CD34 hücre toplanan hastalar iyi mobilize olan grup ve bunun dışındaki hastalar kötü mobilize olan grup olarak kabul edildi.

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu Hb (hemoglobin) < 8 g/dL olduğunda ya da hasta semptomatik ise uygulandı.

Trombosit süspansiyonu transfüzyonu trombosit değeri $< 10.000/\mu\text{L}$ ya da $10.000-20.000/\mu\text{L}$ arasında olan hastalarda ateş ya da kanama varlığında uygulandı.

Tüm kan ürünleri lökosit filtre edilmiş ve 2500 cGy ile ışınlandı.

Kategorize değişkenleri analiz etmek için Fisher's exact test, sürekli değişkenleri analiz etmek amacı ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Multivaryant lojistik regresyon analizi ise kötü mobilize olan hastalar üzerindeki etkili faktörlerin analizi amacı ile kullanıldı. Yaş, cinsiyet, tanı, radyoterapi öyküsü, lenalidomide öyküsü, otolog nakil hikayesi, hastalık durumu, tanı ile mobilizasyon arası geçen süre, alınan kemoterapi sayısı ve 1. gün periferik CD34 hücre sayısı bu amaçla değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizi; bilgisayarda The Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) for Windows Ver.21.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) modülünden elde edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Mart 2013 ve Eylül 2017 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde otolog hematopoetik kök hücre nakli için düşük doz etoposid kemoterapisi ve GCSF uygulaması ile kök hücre mobilizasyonu yapılmış multiple miyelom ve refrakter hodgkin ve nonhodgkin lenfomalı hastalar alındı. Bu tarih aralığındaki toplam mobilizasyon sayısı 148 olup 48 tanesi etoposid+GCSF rejimi ile yapıldı. Bir hastaya aynı rejim ile 2 farklı tarihte iki kez kök hücre mobilizasyonu yapıldı.

Hastaların yaş aralığı 25-68 olup median yaş 56.5 idi. Hastaların 33'ü erkek, 15'i kadındı, 34'ü MM, 8'i HL ve 6'sı NHL tanısına sahip idi.

Hastaların %35.4'ü en az 2 kemoterapi rejimi almış olup median kemoterapi rejim sayısı 3 (1-5) olarak belirlendi. Hastaların 7 tanesinin (%14.6) daha önce radyoterapi alma öyküsü mevcuttu.

%18,8'inde (9 hasta) daha önce otolog nakil olma hikayesi vardı ve 17 hastanın (%35) GCSF, GCSF+pleriksafor veya DHAP rejimi ile başarısız mobilizasyon öyküleri vardı. Hastaların %66.7'si (32 hasta) tanı anında remisyonda idi. %33.3'ünde aktif ya da rezidüel hastalık mevcut idi ve 23 hasta (%47.9) lenalidomid tedavisi almış idi. Mobilizasyon işlemine başlanan hastalardan sadece 2 tanesinde (%4.2) yetersiz CD34 hücre sayısı nedeni ile hücre toplama işlemine başlanamadı ve bu 2 hasta dışındaki hastaların hepsine otolog nakil işlemi uygulanabildi. Başarılı mobilizasyon oranı %95 olarak saptandı. Sadece 3 hastada (%6.3) pleriksafor kullanımına ihtiyaç duyuldu. Hasta karakteristiklerine Tablo 12'de yer verilmiştir.

Tablo-12: Hasta karakteristikleri

Değişken	Tüm hastalar (n:48)	İyi mobilize olan (n:35)	Kötü mobilize olan (n:13)	P değeri	
Median yaş (yaş aralığı)	56.5 (25-68)	56 (25-68)	61 (44-68)	0.170	
Erkek cinsiyet (%)	33 (68.8)	22 (62.9)	11 (84.6)	0.182	
Primer tanı (%)	MM	34 (70.8)	27 (77.1)	7 (53.8)	0.078
	HL	8 (16.7)	6 (17.1)	2 (15.4)	
	NHL	6 (12.5)	2 (5.7)	4 (30.8)	
Hastalık durumu (%)	32 (66.7)	19 (54.3)	13 (100)	0.002	
Remisyon					
Median KT sayısı (aralık)	3 (1-5)	3 (2-5)	3 (1-5)	0.343	
RT öyküsü (%)	7 (14.6)	3 (8.6)	4 (30.8)	0.075	
Lenalidomid öyküsü (%)	23 (47.9)	17 (48.6)	6 (46.2)	0.882	
OKHN öyküsü (%)	9 (18.8)	4 (11.4)	5 (38.5)	0.048	
Tanı-mobilizasyon arası median süre (ay)	14 (4-60)	13 (4-60)	14 (5-43)	0.658	

MM: Multiple Miyelom, NHL: Non Hodgkin Lenfoma, HL: Hodgkin Lenfoma

KT: kemoterapi, RT: radyoterapi, OKHN: otolog kök hücre nakli

Gereken median aferez sayısı 1 olup en az 1 ve en fazla 3 aferezde hücre toplama işlemi gerçekleştirildi.

Tüm bu süreç boyunca 8 hastada (%16.7) eritrosit süspansiyonu replasmanına ve 25 hastada (%52.1) trombosit süspansiyonu replasmanına ihtiyaç duyuldu. 9 hasta (%18.8) febril nötropeni ile komplike oldu.

Mobilizasyon anında hastaların çoğunun %68.8 (33 hasta) normosellüler olduğu görüldü ve MM tanılı hastalardaki median kemik iliği tutulum yüzdesi 0.02 (%0-%40) olduğu saptandı.

Hastalarda mobilizasyon anındaki median lökosit sayısı 9015/mL (1840-83900) ve median trombosit sayısı 48000/mL (15200-137000) idi.

1. gün perifer CD34 hücre sayısının median değeri 58/mL (14-1180) olup toplam perifer CD34 hücre sayısının median değeri 95.25/mL (14-1180) idi.

Toplanan CD34 hücre sayısı median değeri 9.165×10^6 /kg (2,6-49.76 $\times 10^6$ /kg) ve infüze edilen CD34 median değeri 6.205×10^6 /kg (2,6-33.48 $\times 10^6$ /kg) olarak saptandı.

Hastaların median nötrofil 500 engraftman günü 11 (9-40) ve median trombosit 20000 engraftman günü 14 (6-54) idi.

Tanı ile mobilizasyon arasında geçen median süre 14 (4-60) ay olup mobilizasyon ile otolog nakil arasındaki median süre 34.5 (16-190) gün idi.

Verilen kemoterapi ile afereze başlama zamanı arası median süre 12 gün olup 8 ila 17 gün arasında değişmekteydi.

Hastaların %41.7'sinde (20 hasta) 10×10^6 /kg ve üzerinde CD34+ hücre toplama işlemi gerçekleştirildi.

35 hasta iyi mobilize olan ve 13 hasta kötü mobilize olan grup olarak değerlendirildi.

46 hastada (%95.8) median aferez sayısı 1 (1-3) olacak şekilde başarılı mobilizasyon yapılabildi. Median hücre toplama günü 12 olup 8 ila 17 arasında değişmekte idi. Tüm hastalardaki median perifer CD34 hücre sayısı 95,25 hücre/ μ l (14-1180) olup iyi mobilize olan grupta 130 (54-1180) ve kötü mobilize olan grupta 35 (14-71) hücre/ μ l olarak saptandı (p: 0.000). Kırkaltı hastada lökofereze başlanabildi. Median toplanan CD34 hücre miktarı 9.165×10^6 /kg (2.6-49.76) olarak saptandı. Hastaların %72.9'u iyi mobilize olan (35 hasta) ve %27.1 (13 hasta) kötü mobilize olan hastalar idi. İyi mobilize olan hastalardaki median toplanan CD34 hücre sayısı 11.7×10^6 /kg (5.4-49.76), kötü mobilize olan hastalardaki median toplanan CD34 hücre sayısı 3.98×10^6 /kg (2.6-4.75) idi (p: 0.000). Hem iyi mobilize olan hem de kötü mobilize olan

hastalardaki median aferez sayısı 1 olup iyi mobilize olan grupta maksimum 2 günde toplanırken kötü mobilize olan hastalarda 3 güne kadar uzadı (p:1.000). İyi mobilize olan hastalardaki median afereze başlama günü 12 iken kötü mobilize olan hastalarda 11 olarak belirlendi (p: 0.175). Mobilizasyon etkinliğini gösteren bu parametreler Tablo 13'te görülmektedir.

Tablo-13: Mobilizasyon etkinliği

Değişken	Tüm hastalar	İyi mobilize olan	Kötü mobilize olan	P değeri
Hasta sayısı	48	35 (72.9)	13 (27.1)	
Başarılı toplama	46 (95.8)	35 (100)	11 (84.6)	0.069
Aferez günü	1 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-3)	1.000
1.gün perifer CD34 hücre sayısı	58 (14-1180)	109 (17-1180)	19 (14-71)	0.000
Toplanan CD34 hücre sayısı	9.165 (2.6-49.76)	11.7 (5.4-49.76)	3.98 (2.6-4.75)	0.000
İnfüze edilen CD34 hücre sayısı	6.20 (2.6-33.48)	7.16 (4.03-33.48)	3.98 (2.6-4.75)	0.000
Mobilizasyon aferez arası süre (gün)	12 (8-17)	12 (9-15)	11 (8-17)	0.175

8 hastanın (%16.7) en az 1 kez eritrosit süspansiyonu transfüzyon ihtiyacı oldu (iyi mobilize olanların %14.3'ü ve kötü mobilize olanların %23.1). 25 hastanın (%52.1) en az 1 kez trombosit süspansiyonu ihtiyacı oldu (iyi mobilize olanların %42.9'u ve kötü mobilize olanların %76.9'u). Kötü mobilize olanlarda anlamlı olarak trombosit süspansiyonu replasman ihtiyacının arttığı görüldü (p: 0.036). Dokuz hasta febril nötropeni ile komplike oldu (5 hasta kötü mobilize olan ve 4 hasta iyi mobilize olan olmak üzere) ve kötü mobilize olan hastalarda febril nötropeni ile komplike olma riskinin anlamlı olarak arttığı görüldü (p:0.048). Median infüze edilen CD34 hücre sayısı kötü mobilize

olanlarda $3.98 \times 10^6/\text{kg}$ olup iyi mobilize olanlarda bu sayı belirgin olarak fazla olup $7.16 \times 10^6/\text{kg}$ idi (p: 0.000).

Eritrosit transfüzyon ihtiyacı olan hastaların 6'sı MM, 2'si lenfoma ve trombosit transfüzyon ihtiyacı olan hastaların 17'si MM, 8'i lenfoma tanısına sahip idi. 8 MM ve 1 lenfoma hastası febril nötropeni ile komplike oldu.

İyi ve kötü mobilize olan hastalar karşılaştırıldığında nötrofil engraftman zamanında anlamlı fark saptanmaz iken (11 vs 12, p: 0.632), trombosit engraftman zamanında anlamlı farklılık bulundu (12 vs 18.5, p: 0.041). Mobilizasyondan nakile kadar geçen süre median süre 34.5 gün idi. Mobilizasyon güvenliğini gösteren bu parametreler Tablo 14'te açıklanmıştır.

Tablo-14: Mobilizasyon güvenliği

Değişken	Tüm hastalar	İyi mobilize olan	Kötü mobilize olan	P değeri
Hasta sayısı	48	35	13	
ES transfüzyonu	8 (%16.7)	5 (%14.3)	3 (%23.1)	0.664
TS transfüzyonu	25 (%52.1)	15 (%42.9)	10 (%76.9)	0.036
Febril nötropeni	9 (%18.8)	4 (%11.4)	5 (%38.5)	0.048
Nötrofil engraftman günü	11 (9-40)	11 (9-40)	12 (10-15)	0.632
Trombosit engraftman günü	14 (6-54)	12 (6-54)	18.5 (9-37)	0.041

ES: eritrosit süspansiyonu, TS: trombosit süspansiyonu

Univaryant analizde kötü mobilizasyonun aktif hastalık durumu, otolog hematopoetik kök hücre nakli hikayesi ve düşük perifer CD34 hücre miktarı ile ilişkili olduğu görüldü. Multivaryant analiz sonucunda 1. gün perifer CD34 hücre miktarının düşüklüğü (HR;000 %95 CI 0.00-0.660) ve otolog kök hücre nakli hikayesinin (HR;1.206 %95 CI 1.009-1.442) kötü mobilizasyon için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Univaryant ve multivaryant analiz sonuçlarına Tablo 15'te yer verilmiştir.

Tablo-15: İy ve kötü mobilizasyon için univaryant ve multivaryant analiz

DEĞİŞKEN	UNİVARYANT	MULTİVARYANT	HR
Yaş	0.170		
Cinsiyet	0.182		
Primer tanı	0.078		
Hastalık durumu	0.002		
KT sayısı	0.343		
RT öyküsü	0.075		
Lenalidomid öyküsü	0.882		
OKHN öyküsü	0.048	0.043	0.00 (0.00-0.660)
Tanı-mobilizasyon arası süre (ay)	0.658		
1.Gün perifer CD34 hücre sayısı	0.000	0.040	1.206 (1.009-1.442)

HR: hazard ratio, KT: kemoterapi, RT: radyoterapi, OKHN: otolog kök hücre nakli

TARTIŞMA VE SONUÇ

MM ve nüks lenfomalı olgularda yüksek doz kemoterapi sonrası otolog kök hücre nakli uygulaması standart tedavi olarak kabul görmüştür (162,163). Ancak halen bu olgularda otolog nakil öncesi seçilecek optimal mobilizasyon rejimi için ortak bir konsensusa varılabilmemiş değildir.

Özellikli hasta gruplarında tek başına GCSF ile mobilizasyon işleminde başarı sağlamak güçtür (164). İki bin dokuz yılında yayınlanan tek başına GCSF ile GCSF yanına pleriksafor eklenmesini karşılaştıran bir faz 3 çalışma sonunda tek başına GCSF verilen grupta hastaların %20'sinde 5 günde 5×10^6 /kg hücre toplanabilmiş iken pleriksafor eklenen kolda bu oran %59'a yükselmiştir. Ancak pleriksafor kullanımı pahalı bir yöntemdir ve hala önemli bir hasta grubunda yetersiz CD34 hücre sayısı ile sonuçlanmaktadır (165).

Çalışmamızda düşük doz etoposid (375 mg/m^2) ve GCSF (10-15 mcg/kg 2 doza bölünerek) rejiminin kabul edilebilir bir toksisite ile yoğun tedavi almış multiple miyelom ve lenfomalı hastalar üzerinde etkili bir mobilizasyon ajanı olduğu ortaya konulmuştur. Buna ek olarak 1. gün perifer CD34+ hücre sayısı ve daha önce otolog kök hücre nakli hikayesi olmasının kötü mobilize olan hastalar üzerinde bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca düşük doz etoposid ve GCSF ile periferik kök hücre mobilizasyonunun mobilizasyon başarısızlığı üzerinde rol oynayan diğer faktörler (yaş, lenalidomid öyküsü, radyoterapi öyküsü gibi) ve mobilizasyon başarısızlığı hikayesi olan hasta grupları üzerinde de etkili olabileceği düşünülmektedir.

GCSF yanına düşük ya da yüksek doz ($> 1200 \text{ mg/m}^2$) etoposid eklenmesi başarı ile kullanılan bir yaklaşım şeklidir (128). Literatürde 200 mg/m^2 ile 2.4 g/m^2 arasında değişen geniş bir doz aralığı mevcuttur (6,166-168). İki bin on altı yılında yayımlanan Güner ve arkadaşlarının 200 mg/m^2 etoposid kullanılarak yaptıkları çalışmada hastaların %83.52'sinde başarılı mobilizasyon sağlanabilmişken 2014'de Özkan ve arkadaşlarının 1.6 g/m^2 etoposid kullandığı çalışmada bu oranın %82.3 olduğu görülmüştür (19,168).

Retrospektif çok merkezli bir çalışma olan Mahindra ve arkadaşlarının çalışmasında NHL ve HL'lı hastalar üzerinde yüksek doz etoposid (2 g/m²)+ GCSF ve tek başına GCSF'nin etkisi karşılaştırılmış ve yüksek doz etoposid+GCSF kolunda median toplanan CD34 hücre sayısı 9.34x10⁶/kg ve yeterli (> 2x10⁶/kg) hücre toplanan hasta yüzdesi %42 olarak saptanmıştır. Nötropenik ateş nedeniyle hastaneye yatış oranının %27 olduğu görülmüştür (166). Etoposidin 2 dozunu (1 g/m² ve 1.5 g/m²) karşılaştıran bir başka çalışmada etkinlik ve toksisite açısından 2 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (169). Geniş çok merkezli retrospektif bir çalışma olan Hyun ve arkadaşlarının CHOP bazlı kemoterapiler ile tedavi edilmiş NHL'lı hastalar üzerinde yapılmış olan çalışmasında yüksek doz etoposid (1.5 g/m²)+GCSF'nin yüksek doz siklofosamid veya platinum bazlı diğer kemomobilizasyon rejimleri ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğu görülmüştür (18).

Mobilizasyon başarısızlığının genellikle 60 yaş üzeri hastalarda gözleendiği bilinmekte ve bu durumun ilerleyen yaşla birlikte telomer kısalması nedeniyle yaş ilişkili hematopoietik kök hücre (HKH) sayısının azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (137,138). Çalışmamızda hastalar demografik özellikleri açısından incelendiğinde literatürle uyumlu olarak 25-68 yaş aralığında idi (17-19,168,170). Kırk sekiz hastanın 35'i iyi mobilize olan 13'ü kötü mobilize olan grupta idi. İyi mobilize olan hastalardaki median yaş 56 iken kötü mobilize olan hastalardaki median yaşın 61 olduğu saptandı ve literatürde yaşın mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkinliğini araştıran etoposidle yapılan diğer iki çalışmada olduğu gibi yaşın mobilizasyon etkinliği üzerine istatistiksel anlamlı etkisi saptanmadı (p: 0.170) (19,170). Çalışmamızda literatürdeki diğer 3 çalışmaya benzer şekilde erkek yüzdesi fazla bulundu (18,19,168) ancak Wood ve arkadaşlarının miyelomlu hastalar üzerinde yaptığı çalışmada farklı olarak kadın yüzdesi daha fazla olduğu görüldü (17). Çalışmamızda literatürde bu konuda yapılan diğer iki çalışmaya benzer şekilde cinsiyet ile iyi ve kötü mobilize olan grup arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0.182) (19,170).

Non hodgkin lenfomalı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada foliküler lenfoma, mantle hücreli lenfoma, lenfoplazmositoid lenfoma ve küçük lenfositik

lenfoma ve kadın cinsiyetin mobilizasyon başarısızlığı ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (135). Bir başka çalışmada 50 DBBHL, 16 mantle hücreli lenfoma, 16 foliküler lenfoma ve 15 diğer NHL tipleri incelenmiş primer tanı ve histolojik tip ile mobilizasyon başarısızlığı arasında korelasyon bulunamamıştır (171). Çalışmamızda hastaların 34'ü MM, 8'i HL ve 6'sı NHL tanısına sahip idi. İyi mobilize olan grupta hastaların %77.1'i MM, %17.1'i HL, %5.7'si NHL ve kötü mobilize olan grupta hastaların %53.8'i MM, %15.4'ü HL, %30.8'i NHL olarak saptandı. İyi ve kötü mobilize olan grup ile primer tanı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p: 0.78). Etoposidle mobilizasyon çalışmaları literatürde tarandığında bu parametreyi karşılaştıran yalnızca bir çalışmaya rastlandı ve 79 hastalık NHL ve HL tanılı hastaları karşılaştıran bu çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde primer tanı ile iyi ve kötü mobilizasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı (19).

Alınan kemoterapi tipi ve sayısı ve radyoterapi sayısı mobilizasyon başarısını etkileyen diğer faktörlerdir (17,172). Platin bazlı ve alkilleyici kemoterapötiklerin mobilizasyon başarısızlığı üzerinde etkisi olduğu çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (173,174). Multiple myelom tedavisindeki yeniliklerle otolog nakil planlanan hastalarda daha az melfalan kullanılmaya başlanmıştır ancak lenalidomidin de kök hücre toplanması üzerinde olumsuz etkileri olabileceği ileri sürülmüştür (175). Bu bağlamda 3-4 siklus kemoterapi sonrası erken hücre toplanmasının ya da 4 siklustan fazla kemoterapi alan yüksek risk grubundaki hastalarda ya da 65 yaş üstü hastalarda ek mobilizasyon ajanlarının eklenmesinin faydalı olacağı belirtilmiştir (176). Bu bağlamda çalışmamızdaki kemoterapi rejim sayısı, lenalidomid ve radyoterapi sayısı parametreleri incelendiğinde; tüm hasta grupları göz önüne alındığında median kemoterapi rejim sayısı 3 olup 1 ve 5 arasında değişmekte idi. Kötü mobilize olan grupta hastaların %46.2 si 4 ve üzerinde kemoterapi rejimi almış idi. Bu oran iyi mobilize olan grupta %37.1 ile daha az idi ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: 0.343). Çalışmamızdan farklı olarak Wood ve arkadaşlarının MM tanılı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada hastaların büyük çoğunluğu (%68) yalnızca bir kemoterapi rejimi almış ve maksimum alınan kemoterapi rejim sayısının 3 olduğu görüldü (17). Bu farklılık çalışmamızda

lenfomalı ve multiple miyelomlu hastaların birlikte değerlendirilmiş olması ve bu iki hastalığın tedavisinde kullanılan kemoterapi türleri ve rejim sayılarının farklı olması ile ilişkili olabilir. Literatür tarandığında iyi ve kötü mobilize olan gruplar ile alınan kemoterapi rejim sayısını karşılaştıran iki çalışmanın bir tanesinde kemoterapi rejim sayısı ile mobilizasyon etkinliği arasında anlamlı ilişki saptanırken diğerinde çalışmamıza benzer şekilde saptanmadığı görüldü (19,170). Bu farklılığın mobilizasyon başarısını etkileyen diğer faktörler olan yaş, radyoterapi hikayesi ve CD34 hücre miktarı gibi faktörlerle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda lenalidomid alan hasta yüzdesi literatüre göre belirgin olarak fazla bulunmasına karşın literatürle uyumlu olarak iyi ve kötü mobilize olan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (17,19). Çalışmamızdaki lenalidomid alan hasta yüzdesinin farklı olarak fazla çıkması hasta sayımızın azlığı ve oran olarak refrakter hasta sayının ve dolayısı ile lenalidomid ihtiyacı olan hasta sayısının fazla olması ile ilişkilendirildi.

Çalışmamızda hastaların radyoterapi alma oranları literatürdeki 3 çalışmaya göre daha az oranda olduğu (17,19,168), Hyun ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında ise daha fazla olduğu görüldü (%7 vs %14.6) (18). Bunun sebebi çalışmamızın çoğunluğunu multiple miyelom tanılı hastaların oluşturması, lenfoma tanılı olguların görece daha az olması ve radyoterapinin lenfomalı hastalarda daha çok tercih edilen bir tedavi yöntemi olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda kötü mobilize olan grupta radyoterapi alma oranının arttığı görüldü ancak literatürle benzer şekilde bu artış anlamlı istatistiksel sonuç vermedi (19).

Çalışmamızda hastaların literatüre oranla daha fazla otolog nakil hikayesi olduğu görüldü (19) ve otolog nakil hikayesi olanların anlamlı olarak daha kötü mobilize olduğu saptandı (p: 0.048). Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında çalışmamızdan farklı olarak iyi ve kötü mobilize olan grup ile otolog nakil hikayesi arasında anlamlı ilişki saptanmadığı görüldü. Bu durum bu çalışmadaki otolog nakil hikayesi oranının çalışmamıza göre belirgin az olması ile açıklanabilir (%2 vs %18.8) (19).

Kırk sekiz hastanın 17'sinde (%35.4) daha önce GCSF, DHAP ya da GCS+pleriksafor ile başarısız mobilizasyon öyküsü olmasına rağmen başarılı mobilizasyon oranımızın %95.8 olması düşük doz etoposid+GCSF'nin daha önce mobilizasyon başarısızlığı olan multiple miyelom ve refrakter lenfomalı hastalarda etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Benzer sonuçlar yüksek doz etoposid+GCSF ile yapılan başka bir çalışmada da elde edilmiştir (167). Yüksek doz etoposid kullanımının sekonder malignite gelişimini arttırabileceği yönünde çalışmalar olması nedeniyle çalışmamızda düşük doz etoposid tercih edilerek, düşük doz etoposid kullanımının önemi vurgulanmıştır.

Mobilizasyon anında hastaların çoğunluğunun remisyonda olduğu görüldü. Univaryant analizde remisyonda olmama durumunun kötü mobilizasyon üzerinde anlamlı olduğu saptanır iken multivaryant analiz yapıldığında anlamlı p değeri saptanmadı. Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde hastalık durumu (aktif hastalık, remisyon) ile iyi ve kötü mobilizasyon arasında ilişki saptanmadığı görüldü (19).

Başarılı mobilizasyon için mobilizasyon anında kemik iliğinin durumu da önemli bir prediktif faktördür. Lenfoma hastalarında kemik iliği tutulumu, MM'lu hastalarda kemik iliğinin plazma hücreleri ile infiltrasyonu kök hücre mobilizasyonu üzerine negatif etkiye sahiptir (108,125,131). Çalışmamızda MM'li olgularda median kemik iliği tutulum yüzdesi %2 olup %0 ile %40 arasında değişmekte iken lenfomalı hastalarda kemik iliği tutulumu gözlenmedi. Literatürde lenfomalı olgularda yapılan bir çalışmada kemik iliği tutulumu %3 saptanırken (177), miyelomlu olgularla yapılan iki çalışmada %5 saptanmıştır (17,168). İyi ve kötü mobilize olan grup arasında kemik iliği tutulum yüzdesi açısından fark saptanmadı (p: 0.061). Etoposidle yapılan çalışmalar tarandığında bu parametreyi iyi ve kötü mobilize olan gruplar arasında karşılaştıran literatürde başka çalışmaya rastlanmadı.

Hosing ve arkadaşları ayrıca kemik iliği sellüleritesinin < %30 olmasının da mobilizasyon başarısızlığında rol oynadığını bildirmişlerdir (178). Çalışmamızda kemik iliği sellüleritesi yüzdesi yerine, hastalar hiposellüler, normosellüler ve hipersellüler şeklinde 3 gruba ayrıldı ve tüm hasta grupları

incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunun normosellüler olduğu görüldü ve etoposidle yapılan çalışmalara bakıldığında literatürle uyumlu olarak kemik iliği sellülaritesinin düşük olmasının kötü mobilizasyon üzerinde anlamlı risk faktörü olmadığı saptandı (p: 0.084) (17,168).

Bir mobilizasyon rejiminin optimal olabilmesi için hematopoietik yeniden yapılanmanın desteklenmesi, nakil sonrası iyileşmenin hızlı ve süreğen olması için en az sayıda aferez işlemi ile yeterli miktarda kök hücre toplanmasına olanak sağlamalıdır. Çalışmamızda median aferez sayısı 1 saptandı ve hastaların %62.5'inde tek aferezde başarılı hücre toplama işlemi gerçekleştirilebildi. İyi ve kötü mobilize olan grup arasında fark saptanmadı. Güner ve arkadaşlarının MM ve lenfomalı olgular üzerinde yaptığı çalışmasında hastaların %76'sında tek bir aferezde başarılı hücre toplama yapılabildiği Wood ve arkadaşlarının lenfomalı olgularla yapılan çalışmasında median aferez sayısı 2 olup iyi mobilize olan grupta median aferez sayısı 1 iken kötü mobilize olan grupta 4 olduğu görüldü (168,170). Yetmiş dokuz refrakter NHL ve HL'lı hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada çalışmamızdan farklı olarak iyi ve kötü mobilize olan grubun median aferez sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandığı görüldü (19).

Median afereze başlama günü Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi 12 saptanmış ancak bu çalışmada kötü mobilize olan grupta afereze başlama süresinin uzadığı saptanırken çalışmamızda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0.175) (19).

Toplanan ürünün yeterliliğinin değerlendirilmesinde hedeflenen CD34+ hücre sayısı önem taşımaktadır (179). Hedeflenen CD34+ hücre miktarı için geniş bir aralık vardır. Hızlı ve kalıcı hematopoietik toparlanma için $> 5 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre dozunun optimal olduğu düşünülmektedir (180,181). Amerikan Kemik İliği Transplantasyon Derneği $3-5 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ kök hücre toplanmasını önermektedir (182). IMWG miyelomlu hastalarda minimum $4 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre eğer mümkünse çift nakillik olabilmesi için $8-10 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre toplanmasını önermektedir. Çalışmamızda median toplanan CD34+ hücre sayısı $9.165 \times 10^6/\text{hücre/kg}$ olup literatürde 5,6 ile $33.73 \times 10^6/\text{hücre/kg}$ arasında değişmektedir (18,19,166,168,170). Literatürle

uyumlu olarak iyi mobilize olan grupta median toplanan CD34 hücre sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (p: 0.00) (18,19). Çalışmamızda 46 hastanın 20'sinde (%43.5) tandem transplant için yeterli olan $> 10 \times 10^6/\text{kg}$ hücre toplanabilmiştir.

Wood ve arkadaşlarının çalışmasında 1. gün perifer CD34 cut off değeri $27/\mu\text{L}$ olarak belirlenmiş ve başarılı mobilizasyon için 1.gün perifer CD34 miktarının prediktif bir değer olduğu belirtilmiştir (170). Çalışmamızda tüm hasta grupları incelendiğinde median 1.gün perifer CD34+ hücre sayısı 58 (14-1180) saptandı ve literatüre benzer şekilde iyi mobilize olan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p: 0.000) (18,19,170).

Mobilize olmuş periferal progenitör kan hücrelerinin infüzyonunu takiben, nötrofil engraftmanı için yaklaşık 8 ila 10 gün ve trombosit engraftmanı 10 ila 12 günde gerçekleşecek kadar hızlı olmaktadır. CD34+hücre dozu/kg'ın yararlı bir değer olduğu kanıtlanmıştır, çünkü 2×10^6 'dan fazla CD34+hücre/kg'ı alan hastalar genellikle hızlı ve sürekli hematopoetik iyileşmeye sahiptir (3,110,152). Bu nedenle, bu hücre dozu, genellikle hızlı bir şekilde ve yeterli sayıda periferal kan progenitör hücre toplanmasını sağlar. Daha yüksek dozlarda CD34+hücre/kg verilmesi, hematopoetik kök hücre naklini takiben biraz daha hızlı trombosit engraftmanı ile sonuçlanabilir, nötrofil engraftmanı üzerinde minimal bir etkiye ve genel sağkalım üzerinde muhtemelen olumlu bir etkiye sahip olabilir (3,110,152). Çalışmamızda median infüze edilen CD34 hücre sayısı $6.205 \times 10^6/\text{hücre/kg}$ olup literatürde 5.7 ile $9.15 \times 10^6/\text{hücre/kg}$ arasında değişmektedir (17-19,128). Literatüre benzer şekilde iyi mobilize olan grupta infüze edilen CD34 hücre sayısı daha yüksek bulundu (p:0.00) (19). Çalışmamızda median nötrofil 500 engraftman günü 11 olup literatürde 9-11 arasında değiştiği bildirilmiş (18,19,128,166,177) ve çalışmamızda iyi ve kötü mobilize olan grup arasında nötrofil engraftman günü açısından fark saptanmazken Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında çalışmamızla uyumsuz olarak kötü mobilize olan grupta nötrofil engraftman gününün uzadığı bildirilmiştir (19). Nötrofil engraftman zamanının geniş bir aralıkta değişmesi ve infüze edilen CD34 hücre sayımı yüksekliğinin bu sonucu doğurabileceği düşünüldü. Median trombosit engraftman günü literatürde 10-17 arasında

değişmekle birlikte çalışmamızda 14 gün olarak saptandı ve literatürle uyumlu olarak kötü mobilize olan grupta trombosit engraftman gününün uzadığı görüldü (p: 0.041) (17-19,128,166,168,177). İnfüze edilen CD34 hücre miktarı yüksek olan hastalarda median nötrofil 500 ve trombosit 20000 engraftman günlerinin anlamlı olarak kısaldığı görüldü (p: 0.000).

Kemomobilizasyonun kısa ve uzun dönemde bazı dezavantaj ve kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlar arasında tedavi ilişkili miyelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi gelişme riski, artmış eritrosit ve trombosit transfüzyon süspansiyonu ihtiyacı ve febril nötropeni ile komplike olma riski sayılabilir. Krishnan ve arkadaşlarının çalışmasında 62 hastanın 51'ine 2 g/m² ve kalan 9 hastaya 1 g/m² ya da 1.5 g/m² etoposid verilmiş ve yüksek doz etoposidin 12.3 kat artmış akut myeloid lösemi riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (183).

Çalışmamızda eritrosit transfüzyon ihtiyacı literatüre göre daha az bulundu ve literatürle uyumlu olarak iyi ve kötü mobilize olan grup arasında eritrosit transfüzyon ihtiyacı açısından fark bulunmadı (p: 0.664) (19,170). Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında çalışmamızdan farklı olarak eritrosit süspansiyonu transfüzyon ihtiyacının fazla olmasının nedeni bu çalışmada yüksek doz etoposid kullanılması (1.6 g/m²) ancak çalışmamızda düşük doz etoposid (375 mg/m²) kullanılması ve buna bağlı çalışmamızın toksisitesinin de daha az olması ile açıklanabilir (19). Trombosit transfüzyon ihtiyacı çalışmamızda %52.1 olarak saptandı. Wood ve arkadaşlarının çalışması ile benzer oranda olduğu görülürken Özkan ve arkadaşlarının çalışmasına göre belirgin fazla olduğu saptandı. Ayrıca çalışmamızda kötü mobilize olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha fazla trombosit ihtiyacı olduğu görüldü (p: 0.036). Literatürdeki iki çalışmada çalışmamıza benzer şekilde kötü mobilize olan grupta trombosit transfüzyon ihtiyacının daha fazla olduğu saptanır iken (18,170), Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadığı görüldü (19).

Çalışmamızdaki hastaların %18.8'i febril nötropeni ile komplike oldu ve kötü mobilize olan grupta bu oranın anlamlı olarak fazla olduğu görüldü. Febril nötropeni oranının literatürde %6-67 arasında değiştiği görülmektedir

(18,19,166,168). Literatür incelendiğinde Hyun ve arkadaşlarının yüksek doz etoposid+GCSF ile lenfomalı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada kötü mobilize olan grupta febril nötropeni oranı anlamlı olarak fazla bulunurken Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında ise iki grup arasında fark saptanmadığı görüldü (18,19).

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında retrospektif olarak dizayn edilmiş olması ve bu durumun bazı dataların kaybına yol açmış olması, hasta sayısının az ve MM ve lenfomalı hasta gruplarının heterojen dağılmış olması, çalışmanın tek merkezli olması ve tedavi ilişkili miyelodiplastik sendrom ve akut lösemi gibi uzun süreli yan etkiler ve mortalitenin araştırmaya alınmamış olması sayılabilir.

Sonuç olarak; düşük doz etoposid (375 mg/m²) ve GCSF yoğun tedavi almış MM ve refrakter lenfomalı olgularda tolere edilebilir toksisitesi ile etkili bir mobilizasyon ajanıdır. Bu rejimin mobilizasyon başarısızlığı üzerinde etkili faktörlerin de üstesinden gelebileceği düşünülmektedir. Uzun süreli yan etkilerin araştırıldığı ve yeni mobilizasyon ajanları üzerinde çalışılan geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Pettengell R, Morgenstern GR, Woll PJ, et al. Peripheral blood progenitor cell transplantation in lymphoma and leukemia using a single apheresis. *Blood* 1993;82(12):3770–7.
2. Weaver CH, Hazelton B, Birch R, et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood* 1995;86(10):3961–9.
3. Tricot G, Jagannath S, Vesole D, et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 1995;85(2):588–96.
4. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(19):1875–83.
5. Hari P, Pasquini MC, Vesole DH. Cure of multiple myeloma -- more hype, less reality. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(1):1–18.
6. Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet Lond Engl* 1989;2(8663):580–5.
7. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2000;18(6):1360–77.
8. Pavone V, Gaudio F, Console G, et al. Poor mobilization is an independent prognostic factor in patients with malignant lymphomas treated by peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(8):719–24.
9. Bolwell BJ, Pohlman B, Rybicki L, et al. Patients mobilizing large numbers of CD34+ cells ('super mobilizers') have improved survival in autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(5):437–41.
10. Solá C, Maroto P, Salazar R, et al. Bone Marrow Transplantation: Prognostic Factors of Peripheral Blood Stem Cell Mobilization with Cyclophosphamide and Filgrastim (r-metHuG-CSF): The CD34+ Cell Dose Positively Affects the Time to Hematopoietic Recovery and Supportive Requirements after High-Dose Chemotherapy. *Hematol Amst Neth* 1999;4(3):195–209.
11. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333(23):1540–5.
12. Toor AA, Ayers J, Strupeck J, et al. Favourable results with a single autologous stem cell transplant following conditioning with busulphan and cyclophosphamide in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004;124(6):769–76.
13. Alegre A, Tomás JF, Martínez-Chamorro C, et al. Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high-dose

- cyclophosphamide plus GM-CSF vs G-CSF alone. *Bone Marrow Transplant* 1997;20(3):211–7.
14. Ford CD, Greenwood J, Anderson J, Snow G, Petersen FB. CD34+ cell adhesion molecule profiles differ between patients mobilized with granulocyte-colony-stimulating factor alone and chemotherapy followed by granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion (Paris)* 2006;46(2):193–8.
 15. Hiwase DK, Bollard G, Hiwase S, Bailey M, Muirhead J, Schwarer AP. Intermediate-dose CY and G-CSF more efficiently mobilize adequate numbers of PBSC for tandem autologous PBSC transplantation compared with low-dose CY in patients with multiple myeloma. *Cytotherapy* 2007;9(6):539–47.
 16. Dingli D, Nowakowski GS, Dispenzieri A, et al. Cyclophosphamide mobilization does not improve outcome in patients receiving stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6(5):384–8.
 17. Wood WA, Whitley J, Moore D, et al. Chemomobilization with Etoposide is Highly Effective in Patients with Multiple Myeloma and Overcomes the Effects of Age and Prior Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(1):141–6.
 18. Hyun SY, Cheong J-W, Kim S-J, et al. High-Dose Etoposide Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor as an Effective Chemomobilization Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma Previously Treated with CHOP-based Chemotherapy: A Study from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(1):73–9.
 19. Ozkan HA, Bal C, Gulbas Z. Chemomobilization with high-dose etoposide and G-CSF results in effective and safe stem cell collection in heavily pretreated lymphoma patients: report from a single institution study and review. *Eur J Haematol* 2014;92(5):390–7.
 20. Kariyawan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2007;100(10):635–40.
 21. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30.
 22. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer* 2004;101(11):2667–74.
 23. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017;3(4):524–48.
 24. Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. *Mayo Clin Proc* 2010;85(3):225–30.
 25. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):21–33.
 26. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010;116(25):5501–6.

27. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol* 2013;163(4):465-77.
28. Huang S-Y, Yao M, Tang J-L, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years. *Cancer* 2007;110(4):896-905.
29. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375(8):794-8.
30. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017;356:j477.
31. Bladé J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma* 1998;30(5-6):493-501.
32. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(19):1479-83.
33. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2010;21(2):325-30.
34. Malysz J, Talamo G, Zhu J, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma (MM): A case series with clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):878-84.
35. Baz R, Alemany C, Green R, Hussein MA. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias: a retrospective review. *Cancer* 2004;101(4):790-5.
36. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995;48(4):1347-61.
37. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011;8(1):43-51.
38. Annesley TM, Burritt MF, Kyle RA. Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 1982;57(9):572-5.
39. Petersen SL, Wagner A, Gimsing P. Cerebral and meningeal multiple myeloma after autologous stem cell transplantation. A case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1999;62(4):228-33.
40. Fassas AB-T, Muwalla F, Berryman T, et al. Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. *Br J Haematol* 2002;117(1):103-8.
41. Schluterman KO, Fassas AB-T, Van Hemert RL, Harik SI. Multiple myeloma invasion of the central nervous system. *Arch Neurol* 2004;61(9):1423-9.
42. Chang H, Sloan S, Li D, Keith Stewart A. Multiple myeloma involving central nervous system: high frequency of chromosome 17p13.1 (p53) deletions. *Br J Haematol* 2004;127(3):280-4.
43. Chamberlain MC, Glantz M. Myelomatous meningitis. *Cancer* 2008;112(7):1562-7.
44. Lee D, Kalff A, Low M, et al. Central nervous system multiple myeloma--potential roles for intrathecal therapy and measurement of cerebrospinal fluid light chains. *Br J Haematol* 2013;162(3):371-5.

45. Gozzetti A, Cerase A, Lotti F, et al. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients. *Cancer* 2012;118(6):1574–84.
46. Chen CI, Masih-Khan E, Jiang H, et al. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2013;162(4):483–8.
47. Bladé J, Lust JA, Kyle RA. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1994;12(11):2398–404.
48. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001;97(9):2900–2.
49. Singhal S, Vickrey E, Krishnamurthy J, Singh V, Allen S, Mehta J. The relationship between the serum free light chain assay and serum immunofixation electrophoresis, and the definition of concordant and discordant free light chain ratios. *Blood* 2009;114(1):38–9.
50. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem* 2005;51(5):878–81.
51. Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E. Non-secretory myeloma: one, two, or more entities? *Oncol Williston Park N* 2013;27(9):930–2.
52. Larson D, Kyle RA, Rajkumar SV. Prevalence and monitoring of oligosecretory myeloma. *N Engl J Med* 2012;367(6):580–1.
53. Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF. Haematological cancer: Redefining myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(9):494–6.
54. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;365(5):474–5.
55. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand J-P, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011;117(18):4701–5.
56. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23(1):3–9.
57. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121(5):749–57.
58. Smith A, Wisloff F, Samson D, UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006;132(4):410–51.
59. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23(2):215–24.
60. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538-548.

61. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980;302(24):1347–9.
62. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346(8):564–9.
63. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87(1):78–88.
64. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(8):479–91.
65. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007;82(3):323–41.
66. Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* 2007;21(3):529–34.
67. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142–52.
68. Moreau P, Mary J-Y, Attal M. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone versus bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2015;168(4):605–6.
69. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31(26):3279–87.
70. Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28(30):4621–9.
71. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2015;29(8):1721–9.
72. Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood* 2015;126(13):1536–43.
73. Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica* 2014;99(1):148–54.
74. Terragna C, Renzulli M, Remondini D, et al. Correlation between eight-gene expression profiling and response to therapy of newly diagnosed multiple myeloma patients treated with thalidomide-dexamethasone incorporated into double autologous transplantation. *Ann Hematol* 2013;92(9):1271–80.

75. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012;120(1):9–19.
76. Palumbo A, Brinchen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014;15(3):333–42.
77. Sabattini E, Bacci F, Sagrmoso C, Pileri SA. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica* 2010;102(3):83–7.
78. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32(27):3059–68.
79. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339(21):1506–14.
80. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363(7):640–52.
81. Papac RJ. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2008;358(7):742–3; author reply 743.
82. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89(11):3909–18.
83. Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27(5):805–11.
84. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011;365(3):203–12.
85. Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2002;13(10):1628–35.
86. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001;97(3):616–23.
87. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet Lond Engl* 1993;341(8852):1051–4.
88. Nogová L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26(3):434–9.
89. Nogová L, Reineke T, Eich HT, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from

- the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2005;16(10):1683–7.
90. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987–94.
 91. Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 1997;8 Suppl 2:49–54.
 92. *Hematological Oncology*. 31():137, JUN 2013 Issn Print: 0278-0232 Publication Date: 2013/06/01.
 93. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28(27):4184–90.
 94. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28(12):3109.
 95. Tsang RW, Gospodarowicz MK. Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol* 2005;23(1):10–7.
 96. Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, et al. Bendamustine plus rituximab versus R-CHOP as first-line treatment for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: evidence from a multicenter, retrospective study. *Ann Hematol* 2016;95(7):1107–14.
 97. Schneider T, Rosta A, Losonczy H, et al. Efficacy and Tolerability of a 2-Year Rituximab Maintenance Therapy in Patients with Advanced Follicular Lymphoma after Induction of Response with Rituximab-Containing First Line-Regimens (HUSOM Study). *Pathol Oncol Res POR* 2017;
 98. Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BMP, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011;60(6):747–58.
 99. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28(suppl_4):iv62–71.
 100. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112(7):2687–93.
 101. Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2010;21(1):133–9.
 102. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27(36):6101–8.
 103. Pease DF, Morrison VA. Treatment of mantle cell lymphoma in older adults. *J Geriatr Oncol* 2018;9(4):308-14

- 104.Mehta N, Maragulia JC, Moskowitz A, et al. A retrospective analysis of peripheral T-cell lymphoma treated with the intention to transplant in the first remission. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13(6):664–70.
- 105.Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27(1):106–13.
- 106.d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30(25):3093–9.
- 107.Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20(9):1533–8.
- 108.Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1995;13(10):2547–55.
- 109.Chao NJ, Schriber JR, Grimes K, et al. Granulocyte colony-stimulating factor “mobilized” peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood* 1993;81(8):2031–5.
- 110.Bensinger WI, Longin K, Appelbaum F, et al. Peripheral blood stem cells (PBSCs) collected after recombinant granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF): an analysis of factors correlating with the tempo of engraftment after transplantation. *Br J Haematol* 1994;87(4):825–31.
- 111.de Fabritiis P, Iori AP, Mengarelli A, et al. CD34+ cell mobilization for allogeneic progenitor cell transplantation: efficacy of a short course of G-CSF. *Transfusion (Paris)* 2001;41(2):190–5.
- 112.Nademanee A, Sniecinski I, Schmidt GM, et al. High-dose therapy followed by autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma using unprimed and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1994;12(10):2176–86.
- 113.Fruehauf S, Seggewiss R. It's moving day: factors affecting peripheral blood stem cell mobilization and strategies for improvement [corrected]. *Br J Haematol* 2003;122(3):360–75.
- 114.Papayannopoulou T. Current mechanistic scenarios in hematopoietic stem/progenitor cell mobilization. *Blood* 2004;103(5):1580–5.
- 115.Gertz MA. Current status of stem cell mobilization. *Br J Haematol* 2010;150(6):647–62.
- 116.Kröger N, Renges H, Krüger W, et al. A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 2000;111(3):761–5.
- 117.Simona B, Cristina R, Luca N, et al. A single dose of Pegfilgrastim versus daily Filgrastim to evaluate the mobilization and the engraftment of autologous peripheral hematopoietic progenitors in malignant lymphoma patients candidate for high-dose chemotherapy. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis* 2010;43(3):321–6.

118. Isidori A, Tani M, Bonifazi F, et al. Phase II study of a single pegfilgrastim injection as an adjunct to chemotherapy to mobilize stem cells into the peripheral blood of pretreated lymphoma patients. *Haematologica* 2005;90(2):225–31.
119. Kroschinsky F, Hölig K, Poppe-Thiede K, et al. Single-dose pegfilgrastim for the mobilization of allogeneic CD34+ peripheral blood progenitor cells in healthy family and unrelated donors. *Haematologica* 2005;90(12):1665–71.
120. Weaver CH, Birch R, Greco FA, et al. Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells: randomized evaluations of different doses of filgrastim. *Br J Haematol* 1998;100(2):338–47.
121. Koenigsmann M, Jentsch-Ullrich K, Mohren M, Becker E, Heim M, Franke A. The role of diagnosis in patients failing peripheral blood progenitor cell mobilization. *Transfusion (Paris)* 2004;44(5):777–84.
122. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet Lond Engl* 1996;347(8998):353–7.
123. Ataergin S, Arpaci F, Turan M, et al. Reduced dose of lenograstim is as efficacious as standard dose of filgrastim for peripheral blood stem cell mobilization and transplantation: a randomized study in patients undergoing autologous peripheral stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2008;83(8):644–8.
124. Lefrère F, Bernard M, Audat F, et al. Comparison of lenograstim vs filgrastim administration following chemotherapy for peripheral blood stem cell (PBSC) collection: a retrospective study of 126 patients. *Leuk Lymphoma* 1999;35(5–6):501–5.
125. Ameen RM, Alshemmari SH, Alqallaf D. Factors associated with successful mobilization of progenitor hematopoietic stem cells among patients with lymphoid malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8(2):106–10.
126. Narayanasami U, Kanteti R, Morelli J, et al. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. *Blood* 2001;98(7):2059–64.
127. Koç ON, Gerson SL, Cooper BW, et al. Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: high-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus G-CSF. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2000;18(9):1824–30.
128. Copelan EA, Ceselski SK, Ezzone SA, et al. Mobilization of peripheral-blood progenitor cells with high-dose etoposide and granulocyte colony-stimulating factor in patients with breast cancer, non-Hodgkin's lymphoma, and Hodgkin's disease. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1997;15(2):759–65.
129. Pavone V, Gaudio F, Guarini A, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with high-dose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(4):285–90.
130. Lefrère F, Zohar S, Ghez D, et al. The VAD chemotherapy regimen plus a G-CSF dose of 10 microg/kg is as effective and less toxic than high-dose cyclophosphamide plus a G-CSF dose of 5 microg/kg for progenitor cell

- mobilization: results from a monocentric study of 82 patients. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(8):725–9.
131. Demirer T, Ayli M, Ozcan M, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): a randomized evaluation of different doses of rhG-CSF. *Br J Haematol* 2002;116(2):468–74.
 132. To LB, Levesque J-P, Herbert KE. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood* 2011;118(17):4530–40.
 133. Visani G, Lemoli RM, Tosi P, et al. Fludarabine-containing regimens severely impair peripheral blood stem cells mobilization and collection in acute myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol* 1999;105(3):775–9.
 134. Popat U, Saliba R, Thandi R, et al. Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2009;15(6):718–23.
 135. Micallef IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, et al. Factors which predict unsuccessful mobilisation of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc* 2000;1(6):367–73.
 136. Ozkurt ZN, Yegin ZA, Suyani E, et al. Factors affecting stem cell mobilization for autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Apheresis* 2010;25(5):280–6.
 137. Stiff PJ. Management strategies for the hard-to-mobilize patient. *Bone Marrow Transplant* 1999;23 Suppl 2:S29-33.
 138. Mayack SR, Shadrach JL, Kim FS, Wagers AJ. Systemic signals regulate ageing and rejuvenation of blood stem cell niches. *Nature* 2010;463(7280):495–500.
 139. Ballen KK, Shpall EJ, Avigan D, et al. Phase I trial of parathyroid hormone to facilitate stem cell mobilization. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2007;13(7):838–43.
 140. Glaspy JA, Shpall EJ, LeMaistre CF, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization using stem cell factor in combination with filgrastim in breast cancer patients. *Blood* 1997;90(8):2939–51.
 141. Moskowitz CH, Stiff P, Gordon MS, et al. Recombinant methionyl human stem cell factor and filgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilization and transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients--results of a phase I/II trial. *Blood* 1997;89(9):3136–47.
 142. Weaver A, Ryder D, Crowther D, Dexter TM, Testa NG. Increased numbers of long-term culture-initiating cells in the apheresis product of patients randomized to receive increasing doses of stem cell factor administered in combination with chemotherapy and a standard dose of granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1996;88(9):3323–8.
 143. Begley CG, Basser R, Mansfield R, et al. Enhanced levels and enhanced clonogenic capacity of blood progenitor cells following administration of stem cell factor plus granulocyte colony-stimulating factor to humans. *Blood* 1997;90(9):3378–89.
 144. Pelus LM, Fukuda S. Chemokine-mobilized adult stem cells; defining a better hematopoietic graft. *Leukemia* 2008;22(3):466–73.

145. Ramirez P, Rettig MP, Uy GL, et al. BIO5192, a small molecule inhibitor of VLA-4, mobilizes hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 2009;114(7):1340–3.
146. Vose JM, Ho AD, Coiffier B, et al. Advances in mobilization for the optimization of autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2009;50(9):1412–21.
147. Broxmeyer HE, Orschell CM, Clapp DW, et al. Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. *J Exp Med* 2005;201(8):1307–18.
148. Lyman SD, Jacobsen SE. c-kit ligand and Flt3 ligand: stem/progenitor cell factors with overlapping yet distinct activities. *Blood* 1998;91(4):1101–34.
149. Sudo Y, Shimazaki C, Ashihara E, et al. Synergistic effect of FLT-3 ligand on the granulocyte colony-stimulating factor-induced mobilization of hematopoietic stem cells and progenitor cells into blood in mice. *Blood* 1997;89(9):3186–91.
150. Molineux G, McCrea C, Yan XQ, Kerzic P, McNiece I. Flt-3 ligand synergizes with granulocyte colony-stimulating factor to increase neutrophil numbers and to mobilize peripheral blood stem cells with long-term repopulating potential. *Blood* 1997;89(11):3998–4004.
151. Dzik W, Sniecinski I, Fischer J. Toward standardization of CD34+ cell enumeration: an international study. Biomedical Excellence for Safer Transfusion Working Party. *Transfusion (Paris)* 1999;39(8):856–63.
152. Negrin RS, Kusnierz-Glaz CR, Still BJ, et al. Transplantation of enriched and purged peripheral blood progenitor cells from a single apheresis product in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995;85(11):3334–41.
153. Yoon DH, Sohn BS, Jang G, et al. Higher infused CD34+ hematopoietic stem cell dose correlates with earlier lymphocyte recovery and better clinical outcome after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Transfusion (Paris)* 2009;49(9):1890–900.
154. Zaucha JM, Gooley T, Bensinger WI, et al. CD34 cell dose in granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cell grafts affects engraftment kinetics and development of extensive chronic graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplantation. *Blood* 2001;98(12):3221–7.
155. Berz D, McCormack EM, Winer ES, Colvin GA, Quesenberry PJ. Cryopreservation of hematopoietic stem cells. *Am J Hematol* 2007;82(6):463–72.
156. Peled A, Petit I, Kollet O, et al. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. *Science* 1999;283(5403):845–8.
157. Simmons PJ, Masinovsky B, Longenecker BM, Berenson R, Torok-Storb B, Gallatin WM. Vascular cell adhesion molecule-1 expressed by bone marrow stromal cells mediates the binding of hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1992;80(2):388–95.
158. Siczkowski M, Clarke D, Gordon MY. Binding of primitive hematopoietic progenitor cells to marrow stromal cells involves heparan sulfate. *Blood* 1992;80(4):912–9.

- 159.Papayannopoulou T, Priestley GV, Nakamoto B, Zafiropoulos V, Scott LM. Molecular pathways in bone marrow homing: dominant role of alpha(4)beta(1) over beta(2)-integrins and selectins. *Blood* 2001;98(8):2403–11.
- 160.Calmels B, Lemarié C, Esterni B, et al. Occurrence and severity of adverse events after autologous hematopoietic progenitor cell infusion are related to the amount of granulocytes in the apheresis product. *Transfusion (Paris)* 2007;47(7):1268–75.
- 161.Shpall EJ, LeMaistre CF, Holland K, et al. A prospective randomized trial of buffy coat versus CD34-selected autologous bone marrow support in high-risk breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy. *Blood* 1997;90(11):4313–20.
- 162.Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, et al. National comprehensive cancer network: clinical practice guidelines in oncology: non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:288-334.
- 163.Johnston A, Coiffier B. HSCT for highgrade non-Hodgkin's lymphoma in adults. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, et al, eds. *The EBMT handbook: haematopoietic stem cell transplantation*. Paris: European School of Haematology; 2008. pp 435-440.
- 164.Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(3):181–95.
- 165.DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27(28):4767–73.
- 166.Mahindra A, Bolwell BJ, Rybicki L, et al. Etoposide plus G-CSF priming compared with G-CSF alone in patients with lymphoma improves mobilization without an increased risk of secondary myelodysplasia and leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(2):231–5.
- 167.Kanfer EJ, McGuigan D, Samson D, et al. High-dose etoposide with granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of peripheral blood progenitor cells: efficacy and toxicity at three dose levels. *Br J Cancer* 1998;78(7):928–32.
- 168.Izmir Güner Şebnem, Yanmaz MT, Selvi A, Usul C. The high effect of chemomobilization with high-dose etoposide + granulocyte-colony stimulating factor in autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation: a single center experience. *Hematology Reports* 2016; 8:6319.
- 169.Li B, Yang JL, Shi YK, et al. Etoposide 1.0 g/m² or 1.5 g/m² combined with granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of peripheral blood stem cells in patients with malignancy: efficacy and toxicity. *Cytotherapy* 2009;11(3):362–71.
- 170.Wood WA, Whitley J, Goyal R, et al. Effectiveness of etoposide chemomobilization in lymphoma patients undergoing auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(6):771–6.
- 171.Kuittinen T, Nousiainen T, Halonen P, Mahlamäki E, Jantunen E. Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(9):907–12.

172. Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25(18):2554–9.
173. Ford CD, Green W, Warenski S, Petersen FB. Effect of prior chemotherapy on hematopoietic stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(9):901–5.
174. Ketterer N, Salles G, Moullet I, et al. Factors associated with successful mobilization of peripheral blood progenitor cells in 200 patients with lymphoid malignancies. *Br J Haematol* 1998;103(1):235–42.
175. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007;21(9):2035–42.
176. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009;114(9):1729–35.
177. Mollee P, Pereira D, Nagy T, et al. Cyclophosphamide, etoposide and G-CSF to mobilize peripheral blood stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(5):273–8.
178. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: A single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol* 2009;84(6):335–7.
179. Jillella AP, Ustun C. What is the optimum number of CD34+ peripheral blood stem cells for an autologous transplant *Stem Cells Dev* 2004;13(6):598–606.
180. Hopman RK, DiPersio JF. Advances in stem cell mobilization. *Blood Rev* 2014;28(1):31–40.
181. Haas R, Möhle R, Frühauf S, et al. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood* 1994;83(12):3787–94.
182. Giralt S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2014;20(3):295–308.
183. Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, et al. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood* 2000;95(5):1588–93.

TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalışma sürecim boyunca ilgi, bilgi ve desteğini benden esirgemeyen, tecrbesi ile bana yol gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ'a,

Tez hazırlama sürecimdeki yardımlarıyla destek olan ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrbelerinden faydalandığım sevgili hocam Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN'a,

Hekimlik sanatını bana öğreten, klinik bilgi ve becerilerimde büyük emeği olan ve eğitimime destek olan tüm diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı ğretim yelerine,

Tez alışma sürecimde yardımını esirgemeyen aferez teknisyenimiz sayın Ali GL'e,

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim boyunca her türlü fedakarlığı yaparak yanımda olan, bana g veren canım annem Ayşe MERCAN ve canım babam Musa MERCAN'a, en büyük destekçilerim olan biricik kardeşlerim mran MERCAN ve İrem MERCAN'a,

Her zaman yanımda olan, yanımda olamadığı zamanlarda da desteğini hep hissettiğim sevgili nişanlım Dr. Furkan SARIDAŐ'a

Zorlu asistanlık sürecinde sırsırta vererek beraber yürüdüğüm can dostlarım Dr. Eda EYLEMER ve Dr. şirin Zelal TIRNOVA'ya,

Tıp fakültesinden bu yana beni hiç yalnız bırakmayan, desteğini her zaman hissettiren, adeta bir kardeş olan can dostum Dr. Elif ERKMEN'e

Temmuz 2014 tarihinden itibaren bir ferdi olmaktan gurur duyduğum Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına,

Sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

20 Temmuz 1989 tarihinde Balıkesir’de doğdum. Annem Ayşe Mercan ve babam Musa Mercan’ın ilk çocuğuyum. Ümran Mercan ve İrem Mercan isminde iki kız kardeşim var. İlköğrenimimi Balıkesir Zağnos Paşa İlköğretim Okulu’nda tamamladıktan sonra 2003 yılında Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi’ni kazandım ve 2007 yılında okul ikincisi olarak mezun oldum. 2007-2013 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimimi tamamladım. 4 ay kadar Balıkesir’de İvrindi İlçe Hastanesi Acil Servisi’nde zorunlu hizmetimi yaptıktan sonra 2014 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı’nı kazanarak Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda iç hastalıkları uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu kurumda görevime devam etmekteyim.