



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

**OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU
YAPILAN HASTALARDA RENAL YETMEZLİK İLE MELFELAN
TOKSİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ**

Dr. Fazıl Çağrı HUNUTLU

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2020



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

**OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU
YAPILAN HASTALARDA RENAL YETMEZLİK İLE MELFELAN
TOKSİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ**

Dr. Fazıl Çağrı HUNUTLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ

Bursa-2020

İÇİNDEKİLER

Özet	VII
İngilizce Özet.....	IX
Giriş ve Amaç.....	1
Gereç ve Yöntem.....	41
Bulgular	44
Tartışma ve Sonuç.....	52
Kaynaklar.....	58
Teşekkür	70
Özgeçmiş	72

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABVD: Adriamisin-Bleomisin-Vinblastin-Dakarbazin

Auto-HSCT: Autologous Hematopoetic Stem Cell Transplantation

BEACOPP: Bleomisin-Etoposid-Siklofosamid-Doksorubisin-Vinkristin-Prednizon-Prokarbazin

BEAM: Karmustin-Etoposid-Sitarabin-Melfelan

BeEAM: Bendamustin-Etoposid-Sitarabin-Melfelan

BOS: Beyin-Omurilik Sıvısı

BV: Brentixumab Vedotin

CRAB: Hiperkalsemi-Renal Yetmezlik-Anemi-Kemik Lezyonları

CRP: C-Reaktif Protein

DA-EPOCH: Doksorubisin-Etoposid-Prednizon-Vinkristin-Siklofosamid

DHAP: Yüksek Doz Sitarabin-Deksametazon-Cisplatin

DKK-1: Dick Kopf Aracılı Protein-1

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Epstein-Barr Virüs

EP: Ekstramedüller Plazmositom

EPO: Eritropoetin

FISH: Floresan İnsitu Hibridizasyon

FLC: Serbest Hafif Zincir

G-CSF: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör

GDP: Gemsitabin-Deksametazon-Cisplatin

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GVHD: Graft Versus Host Hastalığı

HKHN: Hematopoetik Kök Hücre Nakli

HL: Hodgkin Lenfoma

ICE: İfosfamid-Karboplatin-Etoposid

Ig: İmmunglobulin

Ig H: İmmunglobulin Ağır Zinciri

IL: İnterlökin
IMWG: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
IPS: Uluslararası Prognostik Sınıflama
ISS: Uluslararası Skorlama Sistemi
İMİD: İmmunmodölatör
K: Kappa Hafif Zincir
KRD: Karfilzomib-Lenalidomit-Deksametazon
KT: Kemoterapi
Λ: Lambda Hafif Zincir
LDH: Laktat Dehidrogenaz
MDE: Myelom Tanımlayıcı Olay
MGUS: Önemi Belirlenemeyen Monoklonal Gammopati
MM: Multipl Myelom
MRI: Magnetic Resonance Imaging
MZL: Marjinal Zon Lenfoma
NHL: Nonhodgkin Lenfoma
NK: Natural Killer
Nt-ProBNP: N-Terminal Pro Brain Natriüretik Peptit
OHKHN: Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli
PET-CT: Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
POEMS: Polinöropati- Organomegali- Endokrinopati-Monoklonal Gammopati-Cilt Değişiklikleri
R-CHOP: Rituksimab- Siklofosfamid-Doksorubisin-Vikristin-Prednizon
Rd: Lenalidomit-Deksametazon
R-DHAP: Rituksimab- Deksametazon-Yüksek Doz Sitarabin-Cisplatin
R-ICE: Rituksimab- İfosfamid-Karboplatin-Etoposit
RS: Reed Sternberg Hücresi
RT: Radyoterapi
SMM: Smoldering Multipl Myelom
TNF-a: Tümör Nekrozis Faktör –a
VAD: Vinkristin- Doxorubisin-Deksametazon
VCD: Bortezomib- Siklofosfamid-Deksametazon

VRD: Bortezomib- Lenalidomit- Deksametazon

WM: Waldenstrom Makroglobulinemisi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil - 1: MGUS-MM Gelişim Süreci

Şekil - 2: Serum Protein Elektroforezinde M Proteini

Şekil - 3: B- Hücreli NHL Gelişim Basamakları

TABLolar LİSTESİ

- Tablo - 1:** Myelomda Tekrarlayan Sitogenetik Değişiklikler
- Tablo - 2:** IMWG MM Ve Öncülü Durumların Tanı Kriterleri
- Tablo - 3:** Myelom Tanımlayıcı Olaylar
- Tablo - 4:** Uluslararası Skorum Sistemi (ISS) Ve Revize Hali
- Tablo - 5:** Multipl Myelomda Sitogenetik Anormallikler
- Tablo - 6:** Multipl Myelomda Yanıt Değerlendirme
- Tablo - 7:** DSÖ Lenfositik, Histiositik Ve Dendritik Neoplazmların Sınıflaması
- Tablo - 8:** Ann-Arbor Kriterleri Costworld Uyarlaması
- Tablo - 9:** Erken Evre Lenfomada Olumsuzluk Faktörleri
- Tablo - 10:** İleri Evre Lenfomada Prognostik Skorum
- Tablo - 11:** Dünya Sağlık Örgütü NHL Sınıflaması
- Tablo - 12:** Revize Ann Arbor Sınıflaması
- Tablo - 13:** Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)
- Tablo - 14:** Erişkin NHL Klinik Prognostik Sınıflama
- Tablo - 15:** Modifiye GELF Ve BNLI Kriterleri
- Tablo - 16:** WHO Foliküler Lenfoma Patolojik Sınıflaması
- Tablo - 17:** Mobilizasyon Ajanları Ve Etki Mekanizmaları
- Tablo - 18:** GFR Düzeyine Göre Hasta Karakteristikleri
- Tablo - 19:** MM Tanılı Hastaların Subgrup Analizi
- Tablo - 20:** MM Hastalarında Nakil Sırasında Gelişen Komplikasyonların Ve Engrafman Sürelerinin GFR Düzeyine Göre Değerlendirilmesi
- Tablo - 21:** Lenfoma Tanılı Hastalarda Nakil Sırasında Gelişen Komplikasyonların Ve Engrafman Sürelerinin GFR Düzeyine Göre Analizi
- Tablo - 22:** MM Tanılı Hastalarda Melfelan Dozuna Göre Yan Etki Ve Engrafman Sürelerinin Karşılaştırılması
- Tablo - 23:** GFR Düzeyi, Nakil Hazırlık Rejiminde Kullanılan Melfelan Dozunun MM Tanılı Hastalarda (N=107) Hastalısız Sağkalım Ve Genel Yaşam Süresi Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi

ÖZET

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN), 65 yaş altı multipl myelom (MM) tanılı hastalar ve relaps/refrakter lenfoma tanılı hastalarda uygulanan standart tedavi yöntemlerinin başında gelmektedir. Özellikle MM tanılı hastalarda hastalığın önemli bir komorbiditesi olan renal yetmezlik, tedavi seçimlerini önemli ölçüde etkilemektedir. 107 MM, 31 lenfoma tanılı toplam 138 hastadan oluşan bu çalışmanın amacı, renal yetmezliği olup OHKHN planlanan hastalardaki nakil hazırlık rejiminde kullanılan melfelan kemoterapisinin bu hasta grubu üzerindeki etkinliğini ve yan etki profilini retrospektif olarak ortaya koymaktır.

Çalışmaya Ocak 2010-Ocak 2019 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde OHKHN uygulanan 18 yaşından büyük 138 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları, kemik iliği nakil epikrizleri ve hastane bilgi işlem sistemi kullanılarak retrospektif olarak tarandı. Hastaların primer tanıları, nakil öncesinde alınan tedaviler, renal fonksiyonları, kök hücre toplama rejimleri, nakil hazırlık rejimleri, nakil sırasında gelişen komplikasyonlar, engrafman süreleri, nüks durumları ve toplam yaşam süreleri incelendi.

Hastalar GFR düzeyine göre iki gruba ayrıldı (GFR<60, GFR≥ 60). Her iki grupta da erkek cinsiyet ağırlıktayken düşük GFR'li grupta medyan yaş 58, normal GFR düzeyine sahip olan grupta medyan yaş 55 olarak saptandı. Toplam 138 hastanın 107'si MM, 31'i lenfoma tanılı olup, primer tanıya göre iki GFR düzeyi arasında fark saptanmadı. MM tanılı hastalarda lenalidomid kullanımı düşük GFR grubunda daha yüksek oranda saptandı (p:0,041). Kök hücre toplama rejimi açısından iki grup arasında fark saptanmazken melfelan 140mg/m² dozunun düşük GFR'li grupta nakil hazırlık rejimi olarak daha fazla tercih edildiği saptandı (p<0,001). MM tanılı hastalar arasında melfelan kemoterapisinin yan etkileri değerlendirildiğinde mukozit görülme sıklığı ve şiddeti düşük GFR'ye sahip hasta grubunda daha yüksek oranda saptandı (p:0,016). Medyan nötrofil ve trombosit>20.000/mm³

engrafman süreleri arasında iki grup arasında fark saptanmazken, trombosit $>50.000/mm^3$ engrafman süresi düşük GFR'ye sahip grupta daha uzun olarak saptandı. Nakil hazırlığında kullanılan melfelan dozuna göre yapılan karşılaştırma sonucunda her iki grup arasında yan etki, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım açısından fark saptanmadı. MM tanılı hastalar arasında GFR düzeyine göre yapılan yaşam analizlerinde hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım açısından iki grup arasında fark saptanmadı.

Sonuç olarak melfelan kemoterapisi renal yetmezliği olan hastalarda OHKHN için güvenle kullanılabilir etkin bir tedavi rejimidir. Melfelan $140mg/m^2$ ve $200mg/m^2$ dozları arasında yan etki ve yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Otolog hematopoetik kök hücre nakli, melfelan, renal yetmezlik, multipl myelom.

SUMMARY

Retrospectively Evaluation of Relevance Between Toxicity Of Melphalan And Renal Failure In The Patients Treated With Autologous Hematopoetic Stem Cell Transplantation

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto-HSCT) is the primary treatment modality for the patients who are diagnosed with multiple myeloma (MM) below 65 years old and relapsed/refractory lymphoma. Renal failure, which is the significant comorbidities of diagnosis with especially MM patients, affects the treatment modality significantly. The purpose of this study, which consists of 138 patients with 107 MM and 31 lymphomas, is to retrospectively determine the efficacy and side effect profile of melphalan chemotherapy used as a preparative regimen in patients who have renal failure and treatment plan for Auto-HSCT.

One hundred thirty-eight patients, who are above 18 years old and treated with Auto-HSCT in January 2010-January 2019 at Bursa Uludag University Department of Internal Medicine Stem Cell Transplantation Unit, were included in the study. The patients' electronic files are examined retrospectively by using the epicrisis of the stem cell transplantation unit and the data processing system of our center. Primary diagnosis of patients, treatment before transplantation, renal functions, the regimen of stem cell collection, the regimen of transplantation, complications during transplantation, engraftment duration, the existence of relapse, and overall survival were investigated.

Patients were divided into two groups, according to GFR (GFR<60, GFR≥ 60). Male patients were higher in both groups. Median age is defined as 58 years old for GFR below 60 and 55 for normal GFR. 107 MM and 31 lymphomas were diagnosed in 138 patients, and there were no significant differences between two GFR groups in terms of primary diagnosis.

Lenalidomide usage was defined as significantly higher for MM diagnosis patients in the lower GFR group ($p:0,041$). While there were no significant differences in two groups in terms of stem cell collection regime, it is determined that the $140\text{mg}/\text{m}^2$ dosage of melphalan was much more preferred for the lower GFR groups as transplantation regime ($p<0,001$). When the side effects of melphalan chemotherapy in patients with MM were evaluated, the prevalence of mucositis and grade is higher in the patients who have lower GFR ($p: 0,016$). While there were no differences between into two groups in terms of median neutrophile and platelet $>20.000/\text{mm}^3$ engraftment duration, it was determined that platelet $>50.000/\text{mm}^3$ engraftment duration is longer into the group lower GFR. After the comparison of the melphalan dosage during transplantation preparation, it was not defined significant differences in two groups about side effects, disease-free survival, and overall survival. Also, it was not identified significant differences in patients with MM according to GFR in terms of disease-free survival and overall survival in the survival analysis.

In conclusion, melphalan chemotherapy is an effective treatment regimen that can be used safely as a preparative regimen for Auto-HSCT in patients with renal insufficiency. It is not determined a significant difference between $140\text{mg}/\text{m}^2$ and $200\text{mg}/\text{m}^2$ dosage of melphalan in terms of side effects and survival rate.

Keywords: Autologous hematopoietic stem cell transplantation, melphalan, renal failure, multiple myeloma.

GİRİŞ VE AMAÇ

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) 65 yaş altı Multipl Myelom (MM) tanılı hastalar ve nüks ya da dirençli Non Hogkin Lenfoma (NHL), Hogkin Lenfoma (HL) tanılı hastalarda standart tedavi yaklaşımıdır (1,2).

MM inkürabl bir hastalık olmasına rağmen son yıllarda kullanıma giren yeni nesil ajanlarla sağlanan remisyonu takiben OHKHN uygulanmasının hem yaşam kalitesini hem de yaşam süresini uzattığı çalışmalar ile gösterilmiştir (1,3). MM hastalarında OHKHN adaylığı için yaşla birlikte önemli faktörlerden biri de renal fonksiyonlardır (1). Renal yetmezlik, yeni tanı MM hastalarının %20-30'unda görülürken %10'luk hasta grubunda hemodiyaliz ihtiyacı olabilmektedir(4). Güncel çalışmalarda Bortezomib-İmmunmodülatör ajan(İmid)-Dexametazon içeren remisyon indüksiyonu tedavilerini takiben uygulanan yüksek doz Melfelanla birlikte OHKHN ile yüksek oranda tedavi yanıtı elde edilmekle birlikte renal yetmezliği olan hasta gruplarında yüksek doz melfelan kullanımı ile ilgili yeterli konsensus yoktur (5,6).

Lenfomalar, lenforetiküler sistem kökenli olup lenfoid dokunun olduğu her organ ve sistemde görülebilirler. Hogkin Lenfoma ve Non Hogkin Lenfoma olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar (7).

HL'lı hastaların büyük çoğunluğu ilk basamakta uygulanan standart tedaviler ile remisyona girmekle birlikte Evre I-II olan olgularda %10-%20, Evre III-IV olan olgularda %30-40'lara varan oranlarda nüksler görülmektedir (8,9). Konvansiyonel kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) sonrası nüks eden ya da dirençli olan olgularda yüksek doz kemoterapi ile birlikte uygulanan OHKHN standart tedavi yaklaşımıdır (10).

NHL'lı tedaviye refrakter ya da nüks etmiş olgularda da yüksek doz kemoterapi ile birlikte uygulanan OHKHN'nin remisyon süresi ve hastaliksız sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir (2). Hem HL, hem de NHL tanılı hastalarda OHKHN için sıklıkla Karmustin-Siklofosamid-Etoposit-Melfelan (BEAM)

hazırlık rejimi kullanılmaktadır (11). Renal yetmezlik sıklıkla plazma hücre hastalıklarında görülse de, lenfomalı hastalarda da prerenal azotemi, tümör lizis sendromu, nefrotoksik ajan maruziyeti gibi sebeplere bağlı olarak renal yetmezlik görülebilmektedir (12).

Çalışmamızda; merkezimizde MM, NHL ve HL tanıları ile takipli OHKHN yapılan hastalarda nakil esnasında kullanılan melfelan kemoterapisinin renal yetmezliği olan ve olmayan hasta gruplarındaki oluşturduğu toksisiteler ve nakil sonuçları incelenerek literatürde tartışmalı ve sınırlı sayıda bilgi olan bir konuya ışık tutulması amaçlanmıştır.

1. Multipl Myelom

MM, plazma hücrelerinin klonal çoğalması sonucu oluşan habis bir hematolojik hastalıktır (1). Hastalık spektrumu içinde, tedavi gerektirmeyen önemi belirsiz monoklonal gammopati (MGUS) ve sessiz-sinsi myelom(smoldering Multipl Myelom-SMM) gibi bir grup varken bir tarafta da yoğun tedavi gereksinimi oluşturan semptomatik MM ve onun daha agresif formu olan plazma hücreli lösemi bulunmaktadır (13).

Myelomlu hastalarda klonal plazma hücrelerinin proliferasyonuna ek olarak bu hücrelerden salgılanan immunglobulin (Ig) ya da hafif zincirlerin varlığı da klinik bulgu oluşturmaktadır. Klonalite gösteren plazma hücrelerinden Ig M, Ig G, Ig A, Ig D, Ig E salgılanabilmekte ve üretilen Ig dışındaki diğer Ig tiplerinin düzeyi baskılanmaktadır. Bir grup hastada ise Ig'lerin sadece hafif zincirlerinin üretilmesi sonucu kappa (κ) ya da lambda (λ) MM hastalığı oluşmaktadır. Özellikle son yıllarda yüksek duyarlılıkla serbest hafif zincir düzeyi ölçülebilmesine karşın bir grup hastada herhangi bir paraprotein saptanamayabilir. Bu hasta grubu nonsekretuar multipl myelom olarak adlandırılmaktadır (13).

1.1. Multipl Myelom Epidemiyolojisi

Tüm kanser tipleri arasında %1, hematolojik kanserler içinde %10 oranında görülmektedir. Tanı anında ortanca yaş 66'dır, hastaların sadece %2'si 40 yaş altında tanı almaktadır (1). Amerika Birleşik Devletlerindeki

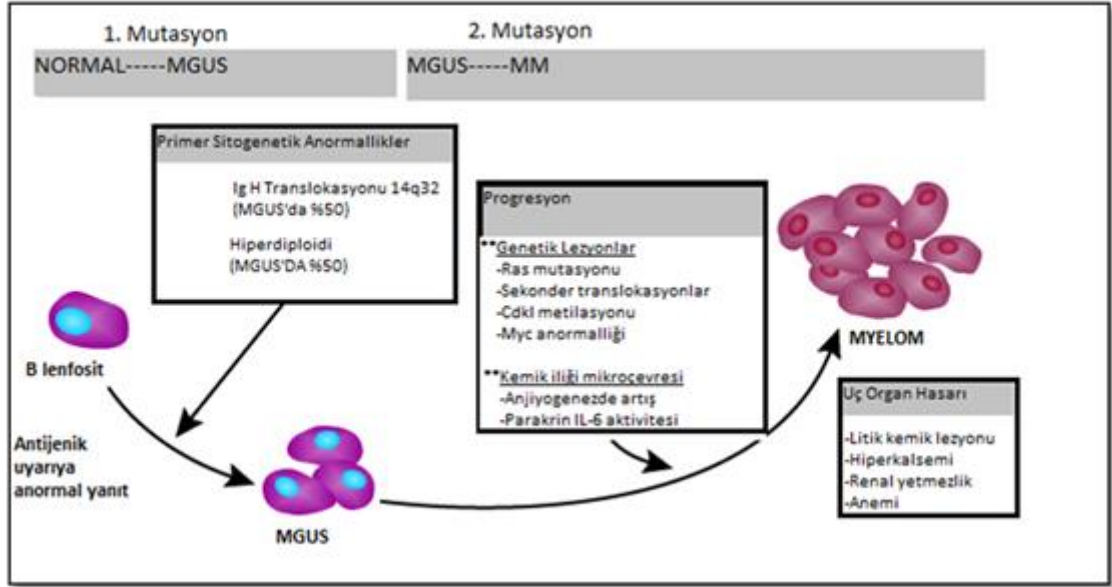
(ABD) yıllık insidansı 100.000'de 4-5 olup, dünya geneline bakıldığında yılda 154.000 yeni vaka tespit edildiği ve MM ilişkili 101.000 ölüm olduğu bildirilmiştir (14,15). Tüm coğrafik bölgeler ve her ırkta görülmesine rağmen insidansı ırklara göre değişmektedir (16). Siyahi ırkta beyaz ırka göre iki-üç kat daha sık görülmekle birlikte beyaz ırk içinde de Asyalı toplumlarda daha az sıklıkta görülmektedir (17). MM erkek cinsiyette kadın cinsiyete oranla daha fazla görülmektedir (18). Genellikle yaşlıların hastalığı olarak bilinmesine rağmen bazı ailesel vakaların olduğu da bilinmektedir. Ailesel olguların tarandığı bir çalışmada 1000 MM olgusundan üçünün ailesel olduğu tespit edilmiştir (19).

1.2. Multipl Myelom Patobiyojisi

MM diğer birçok malignite gibi, genomik düzeydeki değişimler sonucunda tümör hücrelerinin aşırı çoğalma imkanı bulması sonucu oluşan ve postgerminal merkez plazma hücrelerinden köken alan bir hastalıktır. Klonalite gösteren plazma hücrelerinde bakılan Ig değişken bölge mutasyonu, bu hücrelerin postgerminal merkez kökenli olduğunu ortaya koymaktadır. Aşık myelomun öncüsü kabul edilen MGUS bu hastalığın başlangıcını oluştururken zaman içinde gelişen sitogenetik anormallikler sonucu semptomatik MM'a kadar ilerlediği kabul edilmektedir (13,20). MGUS, 50 yaş üzeri populasyonda %3 oranında görülmekte ve aşık myeloma ilerleme oranı yıllık yaklaşık %1'dir (21).

MM patogenezi; MGUS oluşumu ve sonrasında aşık MM'a progresyon olarak iki aşamada ele alınabilir (13). MGUS oluşumunda çevresel faktörlerin etkisi olmakla birlikte primer sitogenetik anormallikler patogeneizde büyük rol oynamaktadır. Özellikle Ig ağır zincir (Ig H) bölgesinde meydana gelen mutasyonlar ve kromozomal hiperdiploidi MGUS'lı olguların %50'sinde görülmektedir (22,23). Primer immun yanıt sırasında oluşan Ig M tipindeki antikörlerin tekrar aynı antijenle karşılaşılması sonucunda tip değişikliğine uğrayarak Ig G ve Ig A yapısındaki antikörlere dönüşümünü sağlayan plazma hücrelerinde meydana gelen Ig H bölgesi mutasyonları, MGUS oluşumundaki kritik basamaktır (24).

MGUS oluşumu sonrası MM progresyon aşamasında meydana gelen 2. vuruş hipotezine; kemik iliği mikroçevresindeki değişiklikler, protoonkogen mutasyonları ve hücre siklus regülasyon bozuklukları sebep olmaktadır (25). MGUS'tan MM'a kadarki süreçte rol alan major genler ve translokasyonlar **Şekil - 1**'de gösterilmiştir.



Şekil - 1. MGUS-MM gelişim süreci (Rajkumar SV, 2009)

MM tanılı 542 hasta üzerinde yapılan geniş bir genetik analiz sonucu saptanan sitogenetik değişiklikler **Tablo - 1**'de özetlenmiştir (13).

1.3. Multipl Myelomda Klinik

Myelomlu hastalardaki klinik bulgular; plazma hücrelerinin kemik iliğini infiltre etmesi, uç organ hasarına bağlı böbrek fonksiyonlarının bozulması, kemik lezyonları, immun sistem disfonksiyonu gibi sebeplere bağlı olarak oluşur. Bunun yanında MM tanısı olan hastaların yaklaşık %20'sinde herhangi bir klinik bulgu olmayıp rutin tetkikler sırasında saptanan anormallikler sonucunda tanı koyulur (13).

1027 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada MM tanılı hastalardaki majör klinik ve laboratuvar bulguların dağılımı şu şekilde saptanmıştır;

- Anemi %73
- Kemik ağrısı %58

- Renal yetmezlik %48
- Halsizlik/Güçsüzlük %32
- Hiperkalsemi %28
- Kilo kaybı %24

%5'in altında görülebilen diğer semptomlar; hepatomegali (%4), splenomegali (%1), lenfadenopati (%1), ateş (%0.7) olarak saptanmıştır (18).

Tablo - 1. Myelomda Tekrarlayan Sitogenetik Değişiklikler

Sık Görülen Sitogenetik Değişiklikler		
<i>Kromozom Anomalileri</i>	<i>Sıklık (% hasta)</i>	<i>İlgili Genler</i>
Hiperdiploidi	50-60	Belirsiz
Hipodiploidi	20	Belirsiz
Psödodiploidi	15	Belirsiz
Del(17p)	8	P53
t(4;14):	15	FGFR3, MMSET
t(11;14):	20	Cyclin D1
t(14;16):	3	c-maf
t(14;20)	1	maf-b
t(6p25 ya da 6p21;14)	1	IRF4 veya CCND3
t(8;14)	5	c-myc
t(9;14)	<1	PAX-5
del(13) veya (13q)	50	Belirsiz
<i>Son yıllarda tanımlanmış değişiklikler</i>		
1q+:	%35	
1p-:	%30	
5q+:	%50	
12p-:	%10	

Klinik ve labaratuvar bulguların dışında, tanı anında hastaların %7'sinde ekstramedüller bölgelerde plazmositom (EP) saptanabilmektedir. EP subkutan dokuda bulunan mor renkli kitleler olarak görülebileceği gibi parankimal organ ya da kemiklerde de saptanabilmektedir. EP tanısı

manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile koyulabilmekle birlikte pozitron emisyon tomografisi tanı için daha değerlidir ve EP varlığı surviyi olumsuz yönde etkilemektedir (26).

Böbrek tutulumu: MM hastalarında görülen renal yetmezliğin en önemli iki nedeni hafif zincir nefropatisi ve hiperkalsemi olmakla birlikte; hiperürisemi, nefrotoksik ajan maruziyeti, dehidratasyon, amiloidozis de bu sürece katıkıda bulunmaktadır (27). Tanı anında hastaların yaklaşık yarısında serum kreatinin yüksekliği saptanmakla birlikte, renal fonksiyonları normal olan hastalarda da hastalık seyri sırasında renal yetmezlik gelişebilmektedir (28). Hafif zincir sekresyonu olmayan hastalar renal yetmezlik açısından düşük riskli grupta yer almasına karşın klinik şüphe varlığında, hafif zincir seviyesi <500 mg/L ise hasta renal biyopsi için değerlendirilmelidir (29).

Anemi: Hastaların en sık başvuru nedenlerinden biridir. Anemi ilişkili halsizlik, solukluk, efor dispnesi gibi semptomlar sık görülür. Hastaların %97'sinde hastalık seyri esnasında anemi ortaya çıkar. Anemi çoğunlukla normokrom normositer özellikte olmakla birlikte hastaların %9'unda makrositoz görülebilir. Kemik iliği tutulumu, böbrek yetmezliğine bağlı eritropoetin (EPO) düzeyinde azalma, aşırı düzeyde artan Ig düzeyine bağlı dilüsyon hastalık seyrinde ortaya çıkan anemi sebeplerindedir (13,18).

Hiperkalsemi: Yapılan bir çalışmada, tanı koyulduğu anda hastaların %28'inde saptandığı ve %13'ünde ise ≥ 11 mg/dl olarak saptanıp ivedi tedavi gereksinimi ortaya çıktığı gösterilmiştir (18). Etiyolojide, litik kemik lezyonlarının varlığı ve salınan sitokinlere bağlı kemikten kalsiyumun serbestlenmesi yer almaktadır (13). Kalsiyumun monoklonal protein ile bağlanması sonucu bazı hastalar asemptomatik olmasına rağmen serum kalsiyum düzeyleri yüksek olarak saptanabilmektedir. Bu hasta gruplarında serum iyonize kalsiyum düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir (30).

Kemik hastalığı: Hastaların 2/3'lük kesiminin doktora başvurmasına kemik hastalığına bağlı bulgular sebep olmaktadır. Hareketle artan mekanik karakterde ağrılar, vertebral çökme fraktürlerine bağlı bası semptomları, ağrı sonucunda ortaya çıkan hareketsizlik nedeniyle oluşan tromboembolik

olaylar klinik bulguların başında gelmektedir. Kemik hastalığının oluşumu multifaktöryel olup osteoklastlardaki aktivite artışı patogenezdaki en önemli sebeplerden biridir. Osteoklastlardaki aktivite artışının en önemli nedeni MM hücreleri ile kemik iliği stromasında bulunan mikroçevre arasındaki etkileşim sonucu salınan İnterlökin-1(IL-1), IL-6, Tümör Nekrozis Faktör-a (TNF-a) gibi sitokinlerdir. Osteoklast aktivasyonuna ek olarak osteoblast aktivite baskılanması sonucunda yeni kemik yapımı azalmakta olup bu durumun en önemli nedenlerinin başında MM hücrelerinden salınan osteoblast aktivitesini baskılayan Dick Kopf aracılı protein-1 (DKK-1) gelmektedir (13).

Nörolojik bulgular: MM tanılı hastalarda sinir sisteminin direkt etkilenmesi ya da salgılanan sitokinlerin santral sinir sistemini etkilemesi sonucu çeşitli nörolojik bulgular görülebilmektedir. (13). Litik lezyonlar sonucu gelişen çökme fraktürleri ya da paravertebral alan yerleşimli plazmositomların basısına bağlı olarak görülen radikülopati en sık karşılaşılan nörolojik bulgudur. Fraktür ya da plazmositomun kitle etkisi sonucu spinal kord basısı gelişerek idrar ve gaita inkontinansı oluşması medikal bir acil olup MRI ya da bilgisayarlı tomografi ile ivedi olarak tanı koyulduktan sonra kemoterapi, radyoterapi ya da cerrahi seçeneklerinden en uygun olanı seçilerek hızlıca tedaviye başlanmalıdır.

Periferik nöropati genellikle tanı anında olmayıp talidomid, bortezomib gibi tedavilerin yan etkisi olarak ortaya çıkabilmektedir. Amiloidozis gelişmiş vakalar ve POEMS (polinöropati, organomegali, endokrinopati, M protein, cilt değişiklikleri) sendromlu hastalarda duysal ya da motor nöropatiler sıklıkla görülmektedir.

Çok nadiren bazı hastalarda intrakranial alan yerleşimli plazmositomlar ya da leptomeningeal myelomatoz görülebilmektedir. Bu olgularda beyin-omurilik sıvı (BOS) incelemeleri ve kranial alanın görüntülenmesi tanısal açıdan değerlidir (31–36). Santral sinir sistemi tutulumu genellikle yüksek riskli sitogenetik ile ilişkili olup kötü prognoz ile ilişkilidir (35,37).

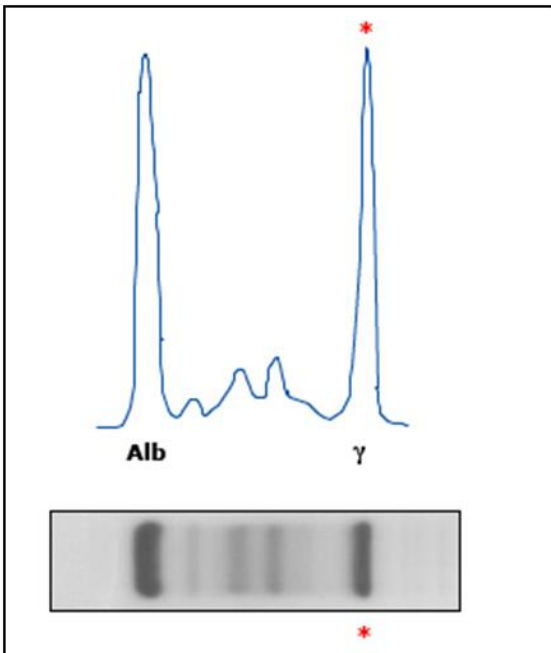
Enfeksiyon: MM'lu hastalarda; hipogammaglobulinemi, lenfosit disfonksiyonu, normal plazma hücre fonksiyon yetersizliği gibi sebepler

sonucunda sık tekrarlayan enfeksiyonlar görülmektedir. Özellikle kapsüllü bakteriler ve gram negatif enterik basiller ile oluşan enfeksiyonlar sıklıkla görülmektedir. Hastalığın kendi doğasının yanında tedavi rejimlerinde kullanılan steroid, proteozom inhibitörleri ve immunmodülatör ilaçlar da enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (13).

Koagülasyon Bozuklukları: MM'lu hastalarda hem kanama ile ilgili sorunlar hem de trombotik olaylar sıklıkla görülebilmektedir. Kemik iliği supresyonu, kazanılmış Faktör 8 eksikliği gibi durumlar kanamaya meyil yaratırken, hipervizkosite, aktive protein C rezistansı ve immunmodülatör ilaç yan etkisi olarak trombotik hadiseler görülebilmektedir. Artan IL-6 düzeyi sonucunda megakaryosit çoğalmasının uyarılmasıyla reaktif olarak trombosit sayısında artış da görülebilmektedir (13).

1.4. Multipl Myelomda Labaratuvar Bulguları

MM tanılı hastaların yaklaşık %97'sinde malign plazma hücreleri tarafından sentez edilen ve monoklonalite gösteren bir M proteini bulunur. Bu proteinin düzeyi serum ve 24 saatlik idrarda ölçülebileceği gibi monoklonalitesi de immunfiksasyon elektroforezi ve serum-idrar protein elektroforezi ile saptanabilmektedir. Monoklonalite protein elektroforezinde dar tabanlı pik şeklinde olup gama, beta ve alfa-2 bandında görülebilmektedir (**Şekil - 2**). Nadiren iki farklı bölgede dar tabanlı pik görülmekte ve biklonal gammopati olarak adlandırılmaktadır (18).



Şekil - 2. Serum protein elektroforezinde M proteini (Rajkumar SV, 2004)

Malign plazma hücrelerinden IG ya da tek başına hafif zincirler sentez edilebilir. M proteininin görülme oranları;

- Ig G %52
- Ig A %21
- Tek başına kappa veya lambda hafif zincir (Bence Jones proteini) %16
- Ig D %2
- Biklonal %2
- Ig M %0.5 şeklindedir.

Kappa hafif zincir sentezi lambdaya göre iki kat fazla oranda görülmekle birlikte lambda hafif zincir varlığı Ig D myelom ve amiloidozisle ilişkilidir (18,38). Myelomlu hastalarda üretimi artan Ig dışındaki diğer Ig düzeylerinde baskılanma meydana gelir. Serum Ig düzeylerinin hepsinde azalma görüldüğünde ise Ig D, Ig E ya da hafif zincir myelomdan şüphelenilmelidir (13).

MM'lu hastaların %3'lük kesiminde serum ya da idrar immunfiksasyon testleri ile M proteini saptanamaz (18). Bu hastaların %60'lık bir kesiminde immunfiksasyon ile serum ya da idrarda herhangi bir M proteini tespit edilememesine rağmen kantitatif serum hafif zincir düzey ölçümü ile hafif zincirlerde artış saptanabilir (39,40). Hafif zincir düzeylerindeki bu artış monoklonal bir zeminde geliştiği için kappa/lambda hafif zincir oranı bozulmuştur. Serum veya idrar immunfiksasyonda M proteini olmayan ancak anormal serbest hafif zincir oranı tespit edilen hastalar ölçülemez hafif zincir myelomlu vakalar olarak düşünülmektedir (41).

Saptanabilen M proteini olmayan ve kantitatif ölçümler sonucunda hafif zincir düzey oranları da normal olarak saptanan hastalar gerçek nonsekretuar myelom olarak değerlendirilmekte olup bu hastaların büyük çoğunluğunda, malign plazma hücrelerinin sitoplazmasında immunhistokimya ile tespit edilebilen M proteini olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda ölçülebilen bir protein olmadığı için takiplerinin görüntüleme yöntemleri ve kemik iliği incelemeleri ile yapılması önerilmektedir (41).

%5-10'luk bir MM hasta grubunda ise serum M protein düzeyi < 1g/dl, idrar M proteini < 200mg/24 saat olarak ölçülmekte olup bu grup

oligosekretuar myelom olarak adlandırılmaktadır. Bu hasta grubunun takibinde serum hafif zincir düzeyleri kullanılabilmeyle birlikte kantitatif olarak miktarları az olduğu için yeterli sonuç elde edilemezse nonsekretuar myelomlu hastalarda olduğu gibi görüntüleme yöntemleri ve kemik iliği incelemeleri ile hasta takibi önerilmektedir (42).

Kemik iliği incelemeleri sonucu soliter plazmositom hariç diğer tüm plazma hücre hastalıklarında kemik iliği klonal plazma hücre oranı %5'in üzerinde saptanır. Plazma hücre kantitasyonu en az 200 hücre üzerinden yapılmalı ve klonalite immunhistokimyasal boyama ya da flowsitometrik tetkikler ile doğrulanmalıdır. Kemik iliği aspirasyonu ile elde edilen örneklerden floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve sitogenetik analiz ile genetik çalışmalar yapılarak hastalık risk grupları belirlenmelidir (13).

MM labaratuvar bulgularında bir diğer önemli nokta uç organ hasarının saptanmasıdır. Bunun için serum kreatinin, serum kalsiyum, tam kan sayımı, tam idrar analizi, periferik yayma değerlendirmesi, beta-2 mikroglobulin, albumin, total protein ölçümü yapılması önerilmektedir. Periferik yaymada en sık saptanan bulgu rulo formasyonu, lökopeni ve trombositopeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Kemik hastalığının saptanmasında ise mutlaka MRI ya da PET-CT ile kemik taraması yapılması önerilmektedir (13). MRI spinal kord basısı, SMM tanısı için kullanılması önerilirken, PET-CT'nin ekstramedüller hastalığı gösterme konusundaki tanısal değeri yüksektir (43,44).

1.5. Multipl Myelomda Tanı

Aşağıdaki özelliklerden bir ya da birkaçını barındıran hastalarda MM tanısından şüphelenilmeli ve ileri tetkik yapılmalıdır:

- Kemik ağrısı ile birlikte görüntülemelerde saptanan litik lezyon varlığı
- Serum total protein seviyesinde artış ve/veya serum-idrarda monoklonal protein saptanması
- Hiperkalsemi
- Nutrisyonel eksiklik ile açıklanmayan anemi varlığı
- Akut böbrek yetmezliği ya da sekonder nefrotik sendrom varlığı

- MM düşündüren bulguların olduğu bir hastanın öyküsünde mutlaka kemik ağrısı, konstitüsyonel semptomların varlığı, sık enfeksiyon öyküsü ve koagülasyon bozuklukları sorgulanmalıdır. Detaylı öykü alımı ve fizik muayene sonrası aşağıdaki labaratuvar tetkikleri yapılmalıdır.
- Tam kan sayımı ve periferik yayma
- Serum kreatinin, kalsiyum, albümin, laktat dehidrogenaz (LDH), beta-2 mikroglobulin, c-reaktif protein (CRP)
- Serum protein elektroforezi, serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezi
- Serum ve 24 saatlik idrar hafif zincir düzeyi (FLC)
- M protein konstrasyonu > 5g/dl olan ya da hipervizkosite semptomları olan hastalarda plazma vizkosite ölçümü
- Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, alınan örneklerden flowsitometrik inceleme ile birlikte konvansiyonel sitogenetik ve FISH çalışılması
- MRI ya da PET-CT ile kemik hastalığı taraması
- Amiloidozis şüphesi olan hastalarda troponin ve N terminal probrain natriüretik peptid (NT- proBNP) (45–49).

Hastaların büyük çoğunluğu aşikar MM olarak prezente olmadan önce asemptomatik bir evre olan MGUS aşamasından geçerler. Hastalar bu evreden sonra tedavi gerektirmeyen SMM ve aşikar MM olmak üzere iki evreye ayrılırlar. Belli bulgulara sahip SMM hastalarının 2 yıllık izlemde %80 oranında aşikar MM'a dönüştüğünün saptanması üzerine uluslararası myelom çalışma grubu (IMWG) tarafından myelom tanımlayıcı bulgular 2014 yılında revize edilmiştir (**Tablo - 2**).

Bu reziyonda klasik myelom tanımlayıcı bulgulara [hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi, kemik hastalığı (CRAB)] ek olarak kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, FLC oranının 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MRI incelemede birden fazla 5mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı (SliM) getirilmiş ve hepsi birden myelom tanımlayıcı olaylar (MDE) olarak isimlendirilmiştir (**Tablo - 3**) (1).

Tablo - 2. IMWG MM ve öncülü durumların tanı kriterleri

MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamapati)	SMM (Smoldering Multipl Myelom)	MM (Multipl Myelom)
<u>IgM Dışı MGUS (IgG ve IgA)</u> <i>Bütün kriterler karşılanmalı</i> <ul style="list-style-type: none">• Serum M proteini <3 g/dL• Kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu <%10*	•Serum M proteini ≥3 g/dL veya • İdrar M proteini ≥500 mg/24 saat ve/veya	• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı ≥%10* veya • Biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmasitom
<u>IgM MGUS</u> <i>Bütün kriterler karşılanmalı</i> <ul style="list-style-type: none">• Serum M proteini <3 g/dL• Kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu <%10*	• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-60* ve • Amiloidozun eşlik etmemesi	ve • Myelom Tanımlayıcı Olay varlığı: >En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması veya >En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması
<u>Hafif zincir MGUS</u> <i>Bütün kriterler karşılanmalı</i> <ul style="list-style-type: none">• Anormal serum FLC oranı (<0,26 veya >1,65): Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (FLC oranı >1,65 ise artmış kappa düzeyi veya FLC oranı<0,26 ise artmış lambda düzeyi)• İmmündefiksasyonda Ig ağır zincir karşılığının bulunmaması• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı<%10*• İdrar M proteini <500 mg/24 saat ve• Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması	ve • Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması	

*Klonalite flowsitometri, immunhistokimyasal boyama veya immunfloresan yöntemler ile saptanabilir. Kemik iliği plazma hücre oranı aspirasyon ya da biyopsi ile değerlendirilebilir.

Tablo - 3. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (Türk Hematoloji Derneği MM Klavuzu 2020)

SLiM Kriterleri	CRAB Belirti ve Bulguları
(S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı >%60, (Li) Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı >100*, (M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı	(C) Serum kalsiyumun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması, (R) Kreatinin klirensinin 40 mL/dk'nın altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması, (A) Hemogloblin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/ dL altında olması veya hemogloblin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması, (B) Direk grafide, MR, tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması

*Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dl'nin üzerinde olmalıdır

MM ayırıcı tanısında MGUS, SMM,Waldenström makroglobülinemisi (WM), soliter plazmasitom, primer amiloidozis (AL), POEMS sendromu akılda bulundurulmalıdır (50).

1.6. Multipl Myelomda Risk Değerlendirmesi

MM'lu hastalarda prognoz; konak faktörleri (yaş, performans, komorbit hastalıklar), hastalığın evresi, tedaviye yanıt ve genetik mutasyonlara bağlıdır. Genetik mutasyonların FISH ve veya konvansiyonel sitogenetik ile ortaya konulması tedavi yanıtı için en önemli faktörlerden biridir. Bu yüzden yeni tanı koyulmuş tüm hastalar rutin tetkiklerin yanında genetik analizler de yapılarak risk kategorilerine ayrılmalıdır (51,52).

Genetik mutasyonların daha duyarlı olduğu için öncelikle FISH ile bakılması önerilmektedir ancak FISH kullanılamıyorsa konvansiyonel sitogenetik analiz yapılması önerilir. Yeni tanı koyulmuş hastalarda en

azından t(14;16), t(14;20), del17p13, 1q+ mutasyonlarının FISH inceleme ile değerlendirilmesi önerilmektedir (53,54).

MM'daki uluslararası evreleme sistemi ve revize hali **Tablo - 4**, sitogenetik anormallikler **Tablo - 5** 'de özetlenmiştir.

Tablo - 4. Uluslararası skorlama sistemi (ISS) ve revize hali

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

Tablo - 5. Multipl myelomda sitogenetik anormallikler (Türk Hematoloji Derneği MM Klavuzu 2020)

Kötü Prognositik Etkisi Olan Sitogenetik Anomaliler	Kötü Prognositik Etkisi Olmayan Sitogenetik Anomaliler
➤ Kompleks karyotipik anomali	➤ t(6;14)
➤ t(4;14), t(14;16), t(14;20)	➤ t(11;14)
➤ metafaz del13	➤ 5q amplifikasyonu
➤ del17p	➤ Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir)
➤ 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı)	
➤ 1p delesyonları	
➤ Hipodiploidi	

1.7. Multipl Myelomda Tedavi

Yeni tanı MM'lu bir hastanın tedavisine karar verirken en önemli nokta hastanın OHKHN adayı olup olmadığının belirlenmesidir. Nakil adaylığı için farklı ülkelerde farklı kriterler kullanılmakla birlikte performans durumu iyi olan genç hastalarda indüksiyon tedavisini takiben yapılan OHKHN standart tedavi durumundadır. "Genç hasta" terimi 65 yaşını geçmemiş hastalar için kullanılmakla birlikte 65 yaş üstünde olup komorbiditesi olmayan ve performans durumu iyi olan hastalar da nakil adayı olarak değerlendirilebilmektedir. Tanı anında aktif hastalık nedeniyle performansı kötü olan bazı hastaların indüksiyon tedavisi sonrası performanslarının düzeldiği ve nakil adayı olabildikleri gözlemlenmiştir. MM tedavisinde çok sayıda yeni ajan gündeme gelmesine karşın yapılan çalışmalar hala yüksek doz melfelan ile birlikte uygulanan OHKHN'nin hem yaşam süresi hem de hastalısız sağ kalım açısından üstünlüğünü koruduğunu göstermektedir. Nakil öncesi kök hücre mobilizasyonunu engellediği için, melfelan kullanımı ve geniş alana uygulanacak radyoterapiden kaçınılmalıdır (1,55).

OHKHN için uygunluk kararı verirken ve nakil için kullanılacak rejimi belirlerken dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta renal fonksiyonlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda OHKHN'nin diyaliz ihtiyacı dahil böbrek

yetmezliğinin her evresinde kullanılabileceği ve nakil sonrası engraftman yetersizliğine sebep olmadığı gösterilmiştir (6). Serum kreatinin düzeyi >2 mg/dl olan MM'lu hastalar üzerinde OHKHN ile ilgili yapılan bir çalışmada medyan toplam sağkalım sũresinin 53 ayın üstünde olduğu ve diyaliz bağımlı olan 38 hastadaki medyan sağkalım sũresinin ise 51 ayın üzerinde olduğu saptanmıştır (56). İleri evre bũbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalar kısıtlı ve retrospektif olmakla birlikte özellikle diyaliz bağımlı olan hastalarda melfelan doz ayarlaması yapılması gerektiği ve bu hastalardaki nakil ilişkili mortalite oranlarının yũksek olabileceğine dair yayınlar da bulunmaktadır (57).

Son yıllarda MM indũksiyon tedavisinde yeni bulunan ajanlarla birlikte bũyũk değişiklikler olmuştur. Yeni ilaçlardan önceki dũnemlerde en sık kullanılan tedavi rejimlerinden birisi Vinkristin-Doksorubisin-Deksametazın (VAD) kemoterapi rejimiydi. Proteozom ve immunmodũlatũr ilaçlarla yapılan çalışmalar sonucunda bu ilaçların VAD protokolũne gũre çok daha başarılı olması sebebiyle artık bu tedavi rejimi indũksiyon tedavisinde terk edilmiştir. Gũncel indũksiyon tedavisinde proteozom inhibitũrleri özellikle de bortezomib içeren ũlũ tedavi rejimleri standart protokol haline gelmiştir (58,59). Yapılan faz 3 çalışma sonuçlarında bortezomib içeren tedavi protokollerinin tam yanıt ve progresyonsuz sağ kalım oranlarını diğer tedavilere gũre arttırdığı gũsterilmiřtir (59).

Nakil için uygun olduğu dũřũnũlen hastalarda indũksiyon tedavisine başlamadan önce FISH analizi ile risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Risk değerlendirmesi sonrasında mutlaka hastanın tercihi, nũropati riski ve tromboz riski de değerlendirilerek indũksiyon tedavisi seçilmelidir (60,61).

FISH analiz sonucunda t(14;16), t(14;20), del17p13, t(4;14) negatif olan hastalar standart risk MM olarak değerlendirilmektedir. Bu hastalarda indũksiyon tedavisi olarak bortezomib-lenalidomid-deksametazon (VRd) rejimi ũnerilmektedir (62). Lenalidomid tedavisini başlangıç rejimi olarak kullanamayan ũlkelerde ya da lenalidomid ilişkili yan etki riski yũksek olan hasta gruplarında bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (VCd)'dan oluşan kemoterapi rejimi alternatif olarak kullanılabilmektedir (63). Performansı

düşük kırılğan hasta gruplarında ise başlangıç tedavisi olarak düşük dozda lenalidomid-deksametazon (Rd) iyi bir tedavi alternatifidir (64).

FISH analizi ile t(14;16), t(14;20), del17p13, t(4;14) mutasyonlarından herhangi biri saptanırsa bu hastalar yüksek riskli MM olarak kabul edilmektedir. Bu hastaların konvansiyonel tedavi seçeneklerine yanıtları kötü olduğu için proteozom inhibitörü içeren üçlü kombinasyonlar ile tedavi edilmeleri önerilmektedir. Özellikle t(14;16), t(14;20), t(4;14) mutasyonlarına ilaveten iki veya daha fazla yüksek riskli genetik bozukluk içeren hastalarda indüksiyon tedavisi olarak karfilzomib-lenalidomid-deksametazon (KRd) ön plana çıkmaktadır. Bu öneri KRd alan hastalarda yapılan çalışma sonuçlarının VRd alanlarla karşılaştırılması sonucunda daha yüksek oranda tam yanıt, minimal rezidüel hastalık negatifliği görülmesi sonucunda elde edilmiştir (52,65,66). Çoklu mutasyon içermeyen ve özellikle 17p delesyonu barındıran hastalarda ise indüksiyon tedavisi olarak VRd önerilmektedir (67,68).

OHKHN adayı olabilecek her iki hasta grubunda da indüksiyon kemoterapisi 3 ile 6 kür arasında ortalama 4 kür olarak verilmektedir. İndüksiyon tedavisi sonrası iyi bir yanıt elde edilen hastalarda tek başına granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF), kemoterapi+G-CSF ya da plerixafor seçeneklerinden bir ya da birkaçı sırasıyla kullanılarak kök hücre toplama işlemi gerçekleştirilir. Uzun dönemde çift nakil tekli nakile göre daha üstün olduğu için hücre toplama işlemi esnasında iki nakile yetecek kadar kök hücre toplanması hedeflenir (69).

OHKHN sonrasında idame ya da konsolidasyon tedavisi verilmeyen hastaların çoğunda belli bir zaman içinde nüks görüldüğü için bazı merkezlerde nakilden 2 ay sonra başlamak suretiyle konsolidasyon tedavisi uygulamaktadır. Bu uygulamanın yanıt oranları ve hastalık kontrolünü arttırdığı görülmüştür (70). Standart riskli hastalarda nakil sonrası lenalidomid ile idame tedavi önerilmektedir ancak özellikle daha önce alkilleyici alan hastalarda sekonder maligniteler açısından dikkatli olunması önerilmektedir (71,72). Yüksek riskli hasta grubunda ise bortezomib ile idame tedavisi önerilmektedir (73).

OHKHN adayı olmayan yüksek riskli hastalarda başlangıç tedavisi olarak VRd ya da VCd rejiminin seçilmesi önerilmektedir. Remisyon sağlanan hastalarda bortezomib tedavisi ile idame yapılması önerilmekle birlikte bu hasta grubunda sınırlı deneyim olduğu için karfilzomib tedavisi tercih edilmemelidir (52,74).

1.8. Multipl Myelomda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Multipl myelomda tedavi yanıtı değerlendirmede kullanılan tanımlamalar **Tablo - 6**'da gösterilmiştir.

Tablo - 6. Multipl Myelomda Yanıt Değerlendirme (Türk Hematoloji Derneği MM Klavuzu 2020)

Yanıt	Hastalık Progresyonu veya Nüks
<p>Tam Yanıt (TY):</p> <ul style="list-style-type: none"> Serumda ve idrarda immunfiksasyon negatif Kemik iliğinde plazma hücreleri %5'in altında Yumuşak doku plazmositomları yok <p>Mükemmel Tam Yanıt (MTY): Tam yanıt kriterlerine ek olarak;</p> <ul style="list-style-type: none"> Normal serbest hafif zincir oranı Kemik iliğinde immunhistokimya veya immünofloresan yöntemi ile klonal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi <p>Çok İyi Kısmi Yanıt (ÇİKY):</p> <ul style="list-style-type: none"> Serum ve idrar M proteini elektroforezde yok ancak immünofiksasyonda saptanabiliyor veya Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalma ve idrar M proteinin < 100mg/24 saat olması 	<p>İlerleyici (Progresif) Hastalık:</p> <p>Elde edilmiş en derin yanıtla kıyasla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 artış varlığı;</p> <ul style="list-style-type: none"> Serum M komponenti ve/veya (mutlak artış $\geq 0,5$g/dl) İdrar M komponenti ve/veya (mutlak artış ≥ 200mg/24 saat) Sadece ölçülebilir serum ve idrar M protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark: Mutlak artış 10mg/dl üzerinde olmalı Kemik iliği plazma hücre yüzdesi: Mutlak > 10 olmalıdır Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmositomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmositomlarının boyutlarında artış olması Sadece proliferatif plazma hücre hastalığına bağlanabilen hiperkalsemi gelişmesi (düzeltilmiş serum kalsiyumu $> 11,5$ mg/dl)

<p>Kısmi Yanıt (KY):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum M proteininde %50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin %90 azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi • Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa ve serum hafif zincir de ölçülemiyorsa • M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücre oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması • Başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositomlarında %50 azalma 	<p>Klinik Nüks:</p> <p>Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt göstergelerin varlığı • Yeni yumuşak doku plazmositomları veya kemik lezyonlarının gelişmesi • Var olan plazmositom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları toplamında en az %50 (ve az 1 cm) artış olarak tanımlanır • Hiperkalsemi (>11,5 mg/dl) • Hemoglobinde ≥ 2g/dl azalma • Serum kreatininde 2mg/dl veya fazla artış
<p>Durağan (Stabil) Hastalık (DH):</p> <p>Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık</p>	<p>Tam Yanıtlı Hastada Nüks</p> <p>Aşağıdakilerden herhangi birisi</p> <ul style="list-style-type: none"> • İmmunfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması • Kemik iliğinde %5 plazma hücresinin saptanması • Herhangi bir diğer progresyon belirtisinin (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi

2. Lenfoid Maligniteler

Lenfomalar, malign lenfositlerin kontrolsüz çoğalması sonucu büyümüş lenf nodları ile prezente olan heterojen bir grup hastalıktır. Lenfosit diferansiyasyonunun farklı aşamalarındaki hücrelerden köken almakta ve klinik seyir olarak en yavaş seyirli den en agresif seyirli forma kadar değişen geniş bir hastalık grubudur. Temel olarak HL ve NHL olarak 2 grupta

incelenirler. NHL'lar da kendi arasında T, B, NK hücreli olmak üzere alt gruplara ayrılırlar (75). Lenfoid hücre maligniteleri için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması **Tablo - 7**'de gösterilmiştir.

2.1. Hodgkin Lenfoma

HL, ilk kez 1832 yılında Sir Thomas Hodgkin tarafından kadavralar üzerinde yapılan 7 olguluk bir seride tanımlanmakla birlikte özel bir isim koyulmamıştır (76). Sonraki yıllarda Carl Sternberg ve Dorothy Reed adlı iki bilim adamı birbirinden bağımsız olarak 1898 ve 1902 yıllarında Reed-Sternberg (RS) hücrelerini tanımlamışlardır. RS hücrelerinin tanımlanmasıyla birlikte HL diğer lenfoma alt tiplerinden 20. yüzyılın başlarında ayrılmıştır (77,78).

HL B hücre kökenli hematolojik bir malignite olup, toplumda 2.3/100.000 oranında görülmektedir. En sık 20-40 yaşları arasında görülmekle birlikte 55 yaş sonrası da sıklığında ikinci bir artış olmaktadır. Erkek/kadın oranı 1.4:1 olarak bildirilmektedir. Etiyolojisinde genetik faktörler, immunsupresyon yaratan ilaç ve sendromlar, otoimmün hastalıkları ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonu (EBV) başta olmak üzere viral enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır (79,80).

2.1.1. Hodgkin Lenfomada Klinik

Hastalar en sık boyun bölgesinde ele gelen ağrısız şişlik ile prezente olurlar. Lenf nodları lastik kıvamında olup alkol alımı sonrası ağrı oluşması karakteristik özelliklerindedir. Hastaların bir kısmında lenf nodları tüm vücutta yaygın olup hepatomegali, splenomegali klinik tabloya eşlik edebilir. Evrelemede kullanılan kriterlerden olan periyodik ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi B septomları olarak adlandırılmaktadır.

Tablo - 7. DSÖ Lenfositik, Histiositik ve Dendritik Neoplazmların Sınıflaması

MATÜR B HÜCRELİ NEOPLAZMLAR

- Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
- Monoklonal B hücreli 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
- Pediatrik tip foliküler lenfoma
- Mantle hücreli lenfoma
 - ✓ İn situ mantle hücreli neoplazi
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma
 - ✓ Germinal merkezli b hücre tipi
 - ✓ Aktive B hücre tipi
- Primer kutanöz folikül merkezli lenfoma
- 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 γδ 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 (PTLD)

- 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 ilişkili Lenfoid Doku, NOS: Başka Şekilde Sınıflandırılmamış, EBV: Epstein Barr Virüs, PTLD: Periferik T hücreli Lenfoid Hastalık, DBBHL: Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz

Labaratuvar incelemelerinde hemogram tablosu genellikle normal olmakla birlikte anemi, lökopeni, trombositopeni, eozinofili görülebilir. Bazı hastalarda hemolitik anemi gelişebilir. Tümör markeri olarak beta-2 mikroglobulin ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi kullanılmaktadır (75,81).

2.1.2. Hodgkin Lenfomada Tanı ve Evreleme

Eksizyonel lenf nodu biyopsi sonucunda tipik RS hücrelerinin saptanması ile tanı koyulur. Biyopsi yapılırken eksizyonel ya da insizyonel yöntem tercih edilebilir ancak iğne biyopsi ile yeterli materyal elde edilemediği için tanı amaçlı kullanılması önerilmemektedir. Patoloji preparatları incelenirken DSÖ sınıflamasına göre değerlendirilmelidir (82).

DSÖ sınıflaması:

1. Klasik form (%84): CD30 ve CD15 pozitifliği gösterir, 4 subtipi vardır.
 - Nodüler Sklerozan (%70): En sık görülen subtiptir. Mediastinel tutulum daha sık görülür ve kadın dominansı gösterir.
 - Mikst Sellüler (%10): Ülkemizde sık görülen subtiptir, yaşlı popülasyonda daha sık görülür.
 - Lenfositten Zengin (%3): İyi prognozlu subtiptir.
 - Lenfositten Fakir (%1): En kötü prognozlu subtiptir, RS hücreleri sayıca fazladır .
2. Nodüler Lenfosit Predominant HL (%7): CD15 ve CD30 negatif, CD20 pozitifdir, iyi prognozludur.
3. Sınıflandırılmayan HL (%9)

HL evrelemesi için Ann-Arbor kriterlerinin Costworld uyarlaması kullanılmaktadır. Evreleme amaçlı PET-CT öncelikle kullanılmakla birlikte, PET-CT ile görüntüleme yapılamayan merkezlerde kontrastlı boyun, torakal ve abdominopelvik kesitleri içeren tomografi de kullanılabilir. Kemik iliği biyopsisi, ayırıcı tanı amaçlı ve tedavi planını etkileyebilecek önemli histopatolojik kanıtların gerekli olduğu durumlarda yapılabilir (83). Modifiye Ann-Arbor kriterleri **Tablo - 8**'de gösterilmiştir.

Tablo - 8. Ann-Arbor Kriterleri Costworld Uyarlaması

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

➤ Tüm hastalar A ve B evresi olarak ikiye ayrılırlar

A; B semptomları yok

B; Aşağıdakilerden en az birinin varlığı

- ✓ Evreleme öncesi son 6 ay içerisinde bazale göre %10'dan fazla kilo kaybı
- ✓ Tekrarlayan >38 °C ateş yüksekliği
- ✓ Tekrarlayan gece terlemesi

➤ Ekstralatenfatik dokuların lokalize soliter tutulumu (Karaciğer ve kemik iliği hariç) E ile gösterilir

➤ Dalak tutulumu S ile gösterilir

➤ Bulky Hastalık: En büyük çapı 10 cm'in üzerinde olan kitle varlığı

2.1.3. Hodgkin Lenfomada Prognostik Faktörler

Erken evre hastalar için (evre I-II) çeşitli çalışma gruplarınca önerilen skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Erken evre risk skorlama sistemleri **Tablo - 9**'da gösterilmiştir (84).

Tablo - 9. Erken Evre Lenfomada Olumsuzluk Faktörleri

Risk Faktörü	NCCN	GHSG	EORTC
Yaş			≥50
<i>ESH ve B semptomları</i>	ESH≥50 veya B semptom varlığı	B semptomu negatif, ESH >50 veya B semptom varlığı ve ESH>30	B semptom negatif, ESH>50 veya B semptom varlığı ve ESH>30
<i>Mediastinal Kitle (MTO)</i>	>0.33	>0.33	0.35
<i>Lenf düğümü alan sayısı</i>	>3	>2	>3
<i>Ekstranodal hastalık</i>	>1	Herhangi bir	
<i>Kitleli hastalık</i>	>10 cm		

NCCN: National Comprehensive Cancer Network; GHSG: German Hodgkin Study Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment for Cancer

İleri evre hastalar için Almanların geliştirdiği uluslararası prognostik skorlama (IPS-7) ve sadeleştirilmiş hali (IPS-3) kullanılabilir (85). IPS-7 ve IPS-3 prognostik skorlama sistemi **Tablo - 10**'da gösterilmiştir.

Tablo - 10. İleri evre 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 <p>***Her kriter 1 puan</p>
***Her kriter 1 puan	
0-2 puan düşük risk	0 puan düşük risk
3-4 puan orta risk	1-2 puan orta risk
5-7 puan yüksek risk	3 puan yüksek risk

Hb: Hemoglobin

2.1.4. Hodgkin Lenfomada Tedavi

Günümüzde HL hastaları çoklu tedavi seçenekleri ve kombinasyon tedavileri sayesinde başarılı bir şekilde tedavi edilmekte ve hastaların yaklaşık %80'inde uzun süreli bir sağkalım ve kür sağlanabilmektedir. Tedavide hem kemoterapi hem de radyoterapi tekli kullanılabildiği gibi kombine olarak da kullanılmaktadır (86).

Hodgkin lenfomalı hastalarda başlangıç tedavisi ile yüksek oranda remisyon elde edilmesine karşın erken evre olan hasta gruplarında (Evre I-II) %10-20, ileri evre olan olgularda (Evre III-IV) ise %30-40 oranında nüks görülmektedir. %10-15'lik bir grup ise başlangıç tedavileri ile remisyona girmeyip refrakter hastalık olarak tanımlanmaktadır (8,9). Hastalarda tedavi protokolü ve kür sayısı belirlenirken histolojik tip, klinik evre, prognostik faktörler ve hastanın fizyolojik durumu değerlendirilmelidir. Nüks ya da refrakter hastalarda tedavi seçiminde ise hastanın önceki aldığı tedaviler ve tedavi yanıtları göz önünde bulundurularak karar verilmelidir (87).

Konvansiyonel kemoradyoterapi sonrası nüks etmiş hastalarda ya da dirençli olgularda otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi standart yaklaşımı oluşturmaktadır (10).

Erken evre klasik tip iyi prognozlu HL'lı olgularda başlangıç tedavisinde kısa süreli 2-4 siklus adriamisin-bleomisin-vinblastin-dakarbazin (ABVD) sonrası tutulu alana 20 gray (Gy) ile radyoterapi önerilmektedir (88).

Erken evre klasik tip kötü prognozlu olgularda 4-6 kür ABVD sonrası 30 Gy RT önerilmektedir (89).

İleri evre klasik tip HL'lı hastalarda IPS skoru 0-3 olan grupta ilk tercih ABVD kemoterapisidir. IPS skoru 4 ve üzerinde olan grupta ise ABVD veya bleomisin-etoposid-siklofosamid-doksorubisin-vinkristin-prednizon-prokarbazin (BEACOPP) tercih edilebilir. BEACOPP ile tedavi yanıtları daha iyi olmakla birlikte toksisitesi daha fazla olduğu için hasta seçimi dikkatli yapılmalıdır (90,91).

Nodüler lenfosit predominant HL evre IA ve IIA olan hasta gruplarında izole 30-36 Gy RT ile tedavi önerilmekle birlikte CD20 pozitifliği olması sebebiyle tedaviye rituksimab eklenmesi başarı oranlarını arttırmaktadır (92). Daha ileri evre olan olguların tedavisi klasik tip HL grubundaki gibidir (93).

Refrakter /nüks hasta grubunda yüksek doz sitozin arabinosid-deksametazon-sisplatin (DHAP), ifosfamid-karboplatin-etoposid (ICE), gemitabin-deksametazon-sisplatin (GDP) rejimlerinden biri kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir (94,95). Kurtarma rejimleri ile remisyona giren hastalarda yüksek doz kemoterapi ile birlikte uygulanan OHKHN standart tedavi yaklaşımıdır. Yüksek riskli hastalarda tandem OHKHN uygulanması tedavi başarısını arttırabilmektedir (96–98). Yüksek riskli hastalarda OHKHN sonrası Brentuksimab vedotin (BV) ile konsolidasyon tedavisi önerilmektedir. Konvansiyonel rejimler ile kurtarma tedavisi başarılı olmazsa nakil öncesi BV ile remisyon sağlanabilmektedir (99,100). İmmunoterapi ajanı olarak kullanılan Nivolumab, Pembrolizumab nakil sonrası nüks olan olgularda ya da refrakter hastalıkta kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir (101–103).

Tedavi sırasında ve tedavisi biten hastalarda akciğer toksisitesi açısından yakından izlem yapılmalıdır. Tedavi tamamlandıktan sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, ardından yılda bir izlem yapılmalıdır. Rutin takiplerin öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeler ile yapılması klinik şüphe oluşması halinde PET-CT, kontrastlı tomografi ile görüntüleme önerilmektedir (83,104).

2.2. Non Hodgkin Lenfoma

NHL; klinik, histopatolojik, immünolojik ve hastalık seyri açısından birbirinden çok farklı hastalık gruplarını barındıran heterojen bir grup hastalıktır. Lenfomaların %60'ını, tüm malignitelerin %4'nü oluşturmaktadır (105).

NHL'ların %85'i B hücre kökenli iken %15'i T hücre veya doğal öldürücü (NK) hücre kökenlidir. Görülme sıklığının son yıllarda yapılan yayınlarda artış gösterdiği ve bu artışın AIDS, çevresel maruziyet, toplumun yaşlanması ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. İnsidans yaşla birlikte artmakta olup tanı sırasında ortalama yaş 55-60'tır (76,106).

2.2.1. Non Hodgkin Lenfomada Klinik

Hastaların en sık başvuru sebebi servikal, supraklaviküler ağrısız lenf nodu büyümesidir. Lenf nodlarının bulunduğu bölgeye göre göğüs ağrısı, karın ağrısı, öksürük, obstrüktif üropati gibi bulgular gelişebilir. HL'da olduğu gibi B semptomları görülebilir, B semptomları olan hastalar ileri evre ve kötü prognozludur. Ekstranodal tutulum HL'ya göre daha siktir ve mide, barsak, beyin ve akciğer tutulumu görülebilir (81).

En sık görülen NHL tipi diffüz büyük B hücreli lenfoma olup, en sık ekstranodal lenfoma mukoza ilişkili lenfoid doku (MALTOMA) olup mide yerleşimlidir (107,108).

2.2.2. NHL Sınıflandırması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2001 yılında NHL hastalarını köken aldığı lenfosit tipi ve gelişim basamağına göre sınıflandırmıştır. WHO sınıflaması **Tablo - 11**'de, lenfosit gelişim basamaklarına göre lenfoma tipleri **Şekil - 3**'de gösterilmiştir.

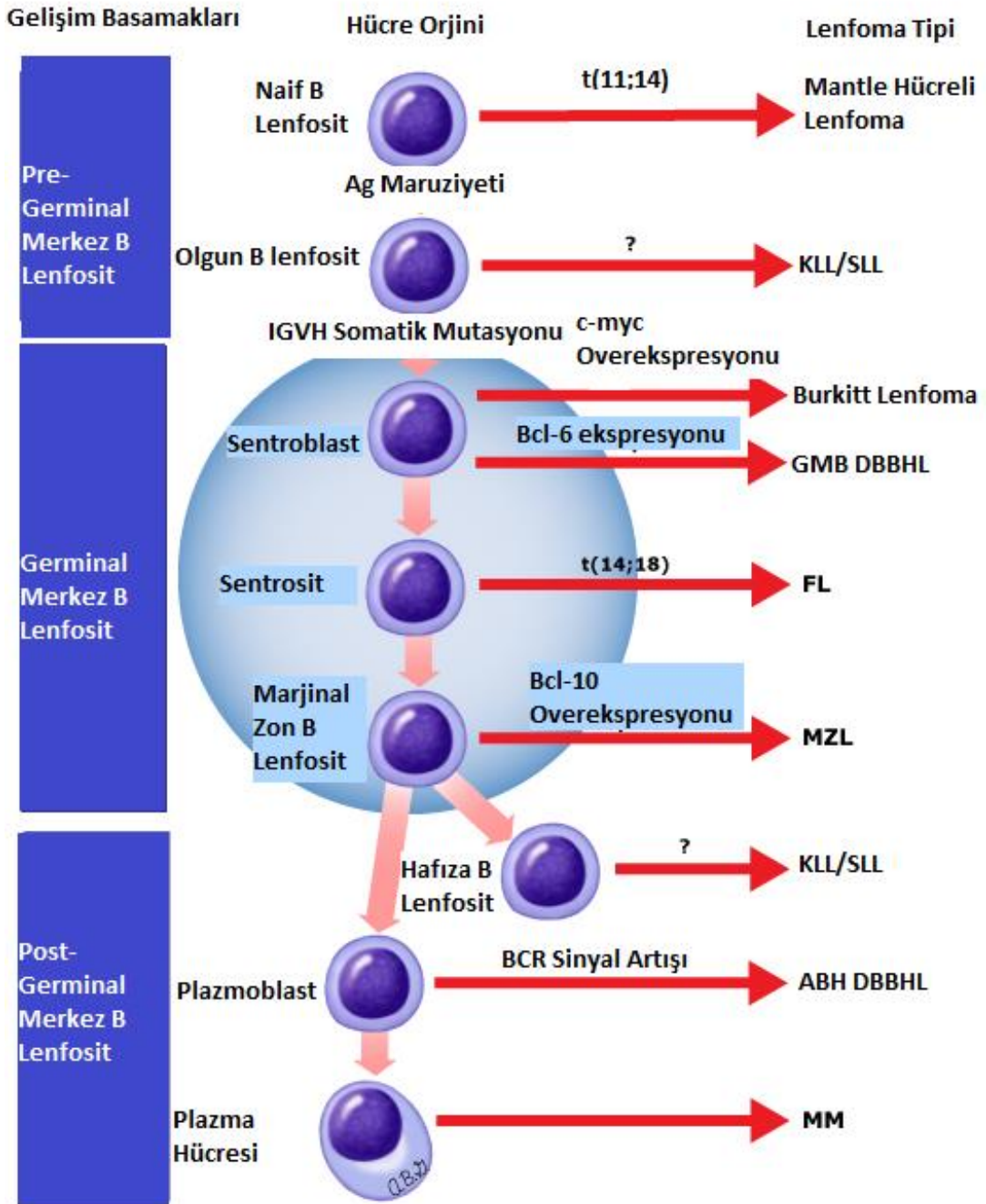
Tablo - 11. Dünya Sağlık Örgütü NHL Sınıflaması

B Hücreli Neoplazmlar

- Prekürsör B Hücre Neoplazileri
 - ✓ Prekürsör B-Lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Olgun (Periferal) B Hücre Neoplazileri
 - ✓ Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma
 - ✓ Prolenfositik Lösemi
 - ✓ Lenfoplazmositik Lenfoma
 - ✓ Mantle Hücreli Lenfoma
 - ✓ Foliküler Lenfoma
 - ✓ Ekstranodal Marjinal Zon B hücreli Lenfoma
 - ✓ Nodal Marjinal Zon Lenfoma
 - ✓ Splenik Marjinal Zon Lenfoma
 - ✓ Saçlı Hücreli Lösemi
 - ✓ Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
 - ✓ Burkitt Lösemi/Lenfoma

T ve NK Hücre Neoplazileri

- Prekürsör T Hücre Neoplazileri
 - ✓ Prekürsör T Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
 - Olgun (Periferal) T Hücre Neoplazileri
 - ✓ T Hücreli Prolenfositik Lösemi
 - ✓ T Hücreli Büyük Granüler Lenfositik Lösemi
 - ✓ NK Hücreli Lösemi
 - ✓ Mikozis Fungoides/Sezary Sendromu
 - ✓ Periferal T Hücreli Lenfoma
 - ✓ Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma
 - ✓ Enteropatik Tip T Hücreli Lenfoma
 - ✓ Hepatosplenik Tip T Hücreli Lenfoma
 - ✓ Subkutan Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma
 - ✓ Erişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma
 - ✓ Anaplastik T Hücreli Lenfoma
-



Şekil - 3. B Hücreli NHL Gelişim Basamakları (Uptodate, Grafik 51396, 2020)

Ag: Antijen, KLL/SLL: Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Hücreli Lenfoma, GMB DBBHL: Germinal Merkez B Lenfosit Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, FL: Folliküler Lenfoma, MZL: Marjinal Zon Lenfoma, ABH DBBHL: Aktive B Hücreli Diffüz Büyük Hücreli Lenfoma, MM: Multipl Myelom

2.2.3. NHL Tanı ve Evrelemesi

Doku tanısı için eksizyonel lenf nodu biyopsisi tercih edilir. Biyopsi ile NHL tanısı alan her hasta sistemik tutulum için PET-CT/kontrastlı BT ile değerlendirilmeli, tam kan sayımı, serum LDH düzeyi, beta-2 mikroglobulin

düzeyi bakılmalı ve kemik iliği biyopsisi yapılarak hastalar evrelendirilmelidir. Akım sitometrik inceleme ile B-T/NK hücreli lenfoma ayırımı yapılabilir. Genetik tetkiklerden; t(14;18) FL'da, t(8;14) Burkitt Lenfomada, t(11;14) Mantle Hücreli Lenfomada görülebilmektedir (109–111).

NHL'da evreleme Hodgkin Lenfomalı hastalardaki gibidir. HL'dan farklı olan yanı tedavi yanıtı ve prognoz tayininde hastalığın evresinden ziyade tümör derecesi (grade) daha önemlidir. Düşük dereceli lenfomaların prognozu daha iyi iken, yüksek dereceli lenfomalarda surviy daha kısadır (112–114).

NHL evrelemesinde kullanılan revize Ann Arbor (Lugano sınıflaması) sınıflaması **Tablo - 12'**de gösterilmiştir.

Tablo-12. Revize Ann Arbor Sınıflaması

Evre	Tutulum	Ekstranodal (E) Tutulum
Erken Evre		
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyon
II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II modal yayımlı sınırlı ekstranodal tutulum
II Kitlesele*	Yukarıdaki gibi kitlesele lezyonla evre II hastalık	Uygulanamaz
İleri Evre		
III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz

*Kitlesele Hastalık: Büyük çapı 10 cm'in üzerinde olan kitle lezyonu

2.2.4. NHL Prognostik Faktörler

NHL grubun hastalarda prognostik faktörlerin başında histopatolojik sınıflama gelmektedir. Revize Ann Arbor sınıflamasının bazı lenfoma alt grupları için prognostik öngöründe yetersiz kalması nedeniyle agresif lenfoma grubu için Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir (115). IPI prognostik indeksi **Tablo - 13**'de, NHL'ların biyolojik davranışına göre sınıflaması **Tablo - 14**'de gösterilmiştir (116).

Tablo - 13. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

Kötü prognostik faktörler	Yaş>60 Serum LDH >Normal Performans durumu 2-4 (ECOG ölçütleri) Evre III- IV Ekstranodal tutulum >1 bölge
IPI	Her risk faktörü 1 puan olarak değerlendirilir
Düşük	0-1
Düşük-orta	2
Orta-yüksek	3
Yüksek	4-5

Tablo - 14. Erişkin NHL Klinik Prognostik Sınıflama

Düşük Dereceli/ İndolent NHL	Yüksek Dereceli/ Agresif NHL
Foliküler lenfoma	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Küçük lenfositik lenfoma	T hücreli lenfomalar
MALT tipi marjinal zon lenfoma	Mantle hücreli lenfoma
Nodal tip marjinal zon lenfoma	Pro-B lenfoplazmositik lenfoma
Lenfoplazmositik lenfoma	Burkitt lenfoma

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

2.2.5. NHL Tedavisi

NHL hasta gruplarında tedavi patolojik alt tiplere göre değişiklik göstermektedir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma en sık görülen NHL

tiplerinden olup agresif seyirli bir alt tiptir. Genellikle tanı anı evresi 4 olup kemik iliği tutulumu %15 oranında görülmektedir. Başlangıç tedavisi olarak rituksimab-siklofosfamid- doksorubisin- vinkristin- prednison (R-CHOP) kemoterapisi tercih edilmekle birlikte kitlesel hastalığı olan gruplarda RT ile kombinasyon önerilir (117,118). Başlangıç tedavisine dirençli ya da nüks etmiş hastalarda Rituksimab-DHAP (R-DHAP), Rituksimab-ICE (R-ICE) rejimleri ile remisyon sağlandıktan sonra OHKHN önerilmektedir (119).

2.sıklıkta görülen NHL tipi foliküler lenfoma olup genellikle indolent seyir gösterir (120). Tedavi kararı verilirken WHO'nün patolojik sınıflaması ve klinik, radyolojik bulguların da yer aldığı Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF), British National Lymphoma Investigation (BNLI) kriterleri kullanılır. GELF ve BNLI kriterleri **Tablo – 15**, WHO patolojik sınıflaması **Tablo – 16'da** gösterilmiştir.

Tablo - 15. Modifiye GELF ve BNLI Kriterleri

Modifiye GELF Kriterleri	BNLI Kriterleri
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

Tablo - 16. WHO Foliküler Lenfoma Patolojik Sınıflaması

Grad 1	1-5 sentroblast
Grad 2	6-15 sentroblast
Grad 3	> 15 sentroblast
➤ Grad 3A	➤ Sentroblast + sentrosit
➤ Grad 3B	➤ Solid sentroblast

Patolojik sınıflamadaki Grade 1, 2, 3A yavaş seyir gösterirken, Grade 3B diffüz büyük B hücreli lenfoma gibi agresif seyirlidir. Evre 1-2 olan hasta gruplarında asemptomatik aşamada izlem önerilirken, 24-36 Gy ile küratif radyoterapi de bir diğer seçenektir (121). Evre 3-4 ancak tümör yükü düşük olan hastalarda bir süre izlem yapılabilirken, semptomatik veya tümör yükü yüksek hastalarda R-CHOP, Rituksimab-Bendamustin veya rituksimab-sikfosamid- vinkristin- prednizon (R-CVP) kombinasyonlarından birisi önerilir. Yapılan bir çalışmada R-Bendamustin R-CHOP'a göre daha uzun progresyonsuz sağ kalım avantajı sağlamıştır (122). Nüks hastalarda ikinci veya üçüncü sıra tedavi sonrası OHKHN önerilmektedir (123).

Batılı toplumlarda tüm lenfoma olgularının %6-9'luk kısmını oluşturan mantle hücreli lenfoma agresif seyirli bir lenfoma alt grubu olup birinci basamak tedavide R-CHOP, R-DHAP ile remisyon sağlandıktan sonra OHKHN önerilmektedir (124–127).

NHL grubu hastalar içinde 3. sıklıkta görülen alt grup marjinal zon lenfomadır (MZL) (128). MALTOMA, Splenik MZL, Nodal MZL olmak üzere 3 alt gruba ayrılmaktadır (129). En sık görülen MZL subtipi MALTOMA olup en çok midede yerleşim göstermektedir. Etyolojide *Helicobacter Pylori* pozitifliği önemli rol oynamakla birlikte t(11;18) varlığı genetik yatkınlık ve antibiyoterapiye direnç ile ilişkilidir. Erken evre MALTOMA tedavisinde ana strateji *Helicobacter Pylori* eradikasyonudur (130).

Lenfoid malignitiler içinde %10-12'lik oranı bulunan T hücreli lenfomaların etyolojisinde Epstein Bar virüs ve İnsan T hücre lenfotropik virüs (HTLV-1) rol almaktadır. Heterojen ve yirmiden fazla subtipi olan bir hastalık olmasına rağmen Periferik T hücreli lenfoma, Anjiyoimmunoblastik T hücreli

lenfoma, Anaplastik büyük hücreli lenfoma en sık görülen subtipleridir. Tedavide CHOP ya da etoposid- prednizon- vinkristin- siklofosamid- doksorubisin (DA-EPOCH) rejimleri önerilmektedir. Başlangıç rejimleri ile remisyona sağlanan hastalarda OHKHN uygulanması önerilmektedir (131–134).

3. Kök Hücre Nakli

Kök hücre; bölünme yeteğini uzun süre koruyabilen bu sayede kendini yenileyip farklılaşarak çeşitli tipte hücreler oluşturma yeteğine sahip hücrelerdir. Kök hücreler farklılaşma yeteneklerine göre; totipotent, pluripotent ve multipotent olarak 3 gruba ayrılırlar. Totipotent kök hücre grupları embriyodan oluşan her türlü hücre ve dokuyu oluşturma yeteneğine sahip olan hücrelerdir. Pluripotent kök hücrelerden her 3 germ tabakası ve onu oluşturan hücreler oluşabilmektedir. Multipotent kök hücreler ise tek bir germ tabakasına farklılaşabilen hücre gruplarıdır (135,136).

Günümüzde hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan kök hücre tipi ana kaynağı kemik iliği olan hematopoetik kök hücrelerdir (137).

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), immun sistem ve veya kemik iliği doğuştan ya da malign hastalıklar sonucu harap olmuş hastalarda hematopoetik sistemi yeniden yapılandırmak amacıyla elde edilen pluripotent kök hücrenin alıcıya verilmesidir (138,139). HKHN'de amaç yüksek dozda kemoterapi, radyoterapi ile vücuttaki malign hücreleri yok ettikten sonra daha önceden elde edilen otolog ya da allojeneik kök hücrelerin hastaya verilerek kemik iliğinin yeniden restore edilmesidir. Kök hücrenin temin edilmiş şekline göre otolog, allojeneik, singeneik olmak üzere 3 farklı HKHN uygulaması vardır (140).

3.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Tarihçesi

20. yüzyılın başlarında özellikle 2. Dünya Savaşı sonrası hematopoetik kök hücreler tanımlanmaya başlanmıştır. İnsanlar üzerindeki ilk uygulamalar 1957 yılında Thomas ve Ferrebee tarafından yapılmış ancak

başarılı sonuç alınamamıştır. İlk kez 1959 yılında identik ikizden başarı ile yapılan kemik iliği nakli bildirilmiştir (141). 1971 yılında kök hücrelerin periferik kanda varlığının gösterilmesi ve aferez cihazlarının geliştirilmeye başlanması sonucu 1979 yılında Goldman ve arkadaşları tarafından periferik kök hücre ile yapılan 6 adet otolog nakil vaka serisi olarak ilk kez bildirilmiştir. 1989 yılında ise periferik kaynaklı kök hücre kullanılan ilk allojeneik nakil bildirilmiştir (142,143).

3.2. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

HLA doku grubu uyumlu vericiden toplanan kök hücrelerin nakil hazırlık rejimi ile kemik iliği baskılanmış alıcıya verilme işlemidir. Akut lösemiler başta olmak üzere, aplastik anemi, orak hücreli anemi, lenfomalar, ciddi immun yetmezlikler gibi bir çok hastalık grubunda kullanılmaktadır (144,145).

Nakil aşamaları; verici seçimi, hasta ve vericinin hazırlanması, alıcıya nakil hazırlık rejimi uygulanması, alıcıdan kök hücre mobilizasyonu ve toplanması, graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi, destek tedavi ve engraftman takibinden oluşmaktadır (146).

Allojeneik HKHN'de asıl hedef kemik iliği toparlanmasını sağlamak ve GVHD gelişmesini önlemektir. Lösemi gibi malign hematolojik hastalıkları olan gruplarda bir diğer hedef de nüks gelişmesini önleyen graft versus lösemi (GVL) etkisini sağlamaktır. GVL ile GVHD arasındaki dengenin sağlanarak hastaların takip edilmesi nakilden istenen başarının yakalanma şansını arttıracaktır (147).

3.3. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Otolog hematopoetik kök hücre nakli, hastadan kök hücre uyarıcı yöntemler ile elde edilip dondurulan kök hücrelerin yüksek doz kemoterapi sonrasında tekrar aynı hastaya uygulanması işlemidir. Bu işlem sayesinde kemosensitif olan tümörlere yüksek dozlarda kemoradyoterapi uygulanabilmektedir (148). MM, NHL, HL, akut myeloid lösemi, nöroblastom, germ hücreli tümörler, otoimmün hastalıklar ve amiloidozis OHKHN endikasyonlarındandır (149,150).

OHKHN birbirini takip eden 4 aşamadan oluşmaktadır;

1. Kök hücrelerin toplanması, işlenmesi ve sıfırın altındaki sıcaklıkta dondurularak saklanması
2. Yüksek dozda kemoterapi ve veya radyoterapi uygulanması
3. Daha önceden saklanmış olan otolog kök hücrenin infüzyonu
4. Yeni kemik iliği hücre üretimine başlayana kadar destek tedavi

Yüksek dozda tedavi sonrasında kemik iliğinin tekrardan hücre üretimine başlayabilmesi için yeterli dozda kök hücre gerekmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda 2.5×10^6 /kg hücre'nin üzerindeki infüzyonların yeterli kemik iliği rezervini oluşturduğu gösterilmiştir (151).

Önceki dönemlerde kök hücre toplamanması için ameliyathane şartlarında kemik iliğinden elde edilen kök hücreler kullanılmakta iken günümüzde özellikle erişkinlerde tek başına G-CSF ya da kemoterapi ile birlikte G-CSF uygulanması sonrası aferez yöntemiyle periferden kök hücre eldesi daha çok tercih edilen yöntem olmuştur (149). Günümüzde periferden kök hücre mobilizasyonu için en çok kullanılan yöntemler G-CSF, kemoterapi ile birlikte G-CSF ve G-CSF pleriksafor kombinasyonudur (152,153). Mobilizasyonda kullanılan diğer ajanlar **Tablo - 17**'de gösterilmiştir.

Nakil hazırlığında kullanılan yüksek doz kemoradyoterapi sonrası daha önceden elde edilen kök hücrelerin infüzyonla verilmesini takiben kemik iliğine yerleşerek dışardan destek gerekmeksizin kan elemanlarını üretebilir hale gelmesine engrafman adı verilmektedir. Ardışık 3 gün boyunca desteksiz nötrofil sayısının $> 0.5 \times 10^9/L$ olması nötrofil engrafmanı, ardışık 3 gün boyunca desteksiz trombosit sayısının $> 20 \times 10^9/L$ olması trombosit engrafmanı olarak adlandırılmaktadır. Nakil hazırlık rejimi, nakil esnasında destek amaçlı kullanılan antibakteriyel ilaçlar, infüzyonla verilen kök hücre sayısı gibi bir çok faktör engrafman gelişme süresini etkilemektedir (154).

3.3.1. Multipl Myelomda Otolog Kök Hücre Nakli

Performansı iyi olan genç hasta grubunda indüksiyon tedavisi sonrasında tercih edilen temel tedavi yöntemidir. 65 yaş altı hastalarda standart olarak uygulanmakla birlikte 65 yaş üstü performansı iyi olan komorbit hastalığı olmayan hasta gruplarında da kullanılmaktadır. G-CSF ya da kemoterapi+G-CSF ile mobilizasyon sağlandıktan sonra renal yetmezliği

olmayan hastalarda 200 mg/m² dozunda melfelan kemoterapisi verilerek otolog kemik iliği nakli gerçekleştirilir (1).

Tablo - 17. Mobilizasyon Ajanları ve Etki Mekanizmaları

MOBİLİZASYON AJANI	MEKANİZMA
Sitokinler	
<i>GM-CSF</i>	Kİ'de granülosit ve makrofaj üretiminin uyarılması, proteazaktivasyonu ve Kİ'de reseptör ligand ilişkisinin bozulması
<i>GCSF</i>	Kİ'de granülosit aktivasyonu, proteaz salınımı ve Kİ'de reseptör ligand ilişkisinin bozulması
Kemoterapi	
<i>Mobilizasyon kemoterapisi:</i>	Kİ supresyonu sonrası granülosit aktivasyonu ve Kİ stromasına direk toksik etki
➤ Siklofosfamid	
➤ Paklitaksel	
➤ Etoposid vb.	
<i>Hastalık spesifik kemoterapi:</i>	Kİ granülositik proteaz salınımı, adezyon molekülleri ekspresyonunda azalma, Kİ stroması ile adezyon molekülleri arasındaki ilişkinin bozulması ve Kİ stromasına direk toksik etki
➤ Myeloma: DTPACE, VDT-PACE, VAD	
➤ Lenfoma: ABVD, BEACOPP, R-CHOP, R-DHAP	
<i>Pleriksafor</i>	CXCR4/SDF-1alfa ilişkisinin inhibisyonu

GM-CSF: granülosit makrofaj koloni stimulan faktör, GCSF: granülosit koloni stimulan faktör
DTPACE: deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, etoposid
VDT-PACE: bortezomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, etoposid

VAD: vinkristin, doksorubisin ve deksametazon

ABVD: adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin

BEACOPP: siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon

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

R-DHAP: rituksimab, deksametazon, sitarabin, sisplatin

MM'lu hastalarda otolog nakil için kullanılan melfelan bifonksiyonel alkilleyici bir ajan olup genellikle myeloablatif doz olan 200 mg/m² nakil için

kullanılmaktadır (155,156). Melfelanın vücuttan eliminasyonunda en önemli aşama spontan yıkım olmakla birlikte bir miktar renal atılım da eliminasyonda rol oynamaktadır (157–159). Renal atılım oranı düşük olmakla birlikte renal yetmezliği olanlarda melfelan farmakokinetiğinin etkilendiği bilinmektedir (160). Genellikle ileri evre renal yetmezliği olan otolog nakil adaylığından dışlansa da renal yetmezliği olan hastalarda melfelan kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Tricot ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada renal yetmezliği olan ve olmayan gruplar arasında nakil sonrası hematolojik toparlanma, transfüzyon destek ihtiyacı, grade 3 ve üzeri mukozit görülmeye oranı arasında fark bulunmamıştır, sadece trombosit $> 50.000 \times 10^9$ engrafman süresinin ve mukozit iyileşme süresinin uzadığı tespit edilmiştir (161).

Renal yetmezliği olan hasta gruplarında bazı merkezler tarafından melfelan dozu 140 mg/m^2 olarak azaltılarak toksisitenin önlenmesi amaçlanmıştır. Bu konuda Holger ve arkadaşları tarafından yapılan melfelan 200 mg/m^2 dozu ile 140 mg/m^2 dozunu karşılaştıran bir çalışmada iki grup arasında toplam yaşam süresi açısından bir fark saptanmamış olup, toksisite değerlendirmesinde mortalite oranları, hematolojik toparlanma süreleri benzer olarak bulunmuştur (162).

3.3.2. Lenfomalarda Kök Hücre Nakli

Hodgkin lenfomalı hastalarda genellikle birinci sıra tedaviler ile remisyona sağlanabilmekle birlikte tam remisyona sağlanamayan ya da nüks etmiş hastalarda standart tedavi kurtarma kemoterapisi ile birlikte OHKHN uygulamasıdır. Nakil öncesi yapılan değerlendirmede rezidü hastalık bulgusunun olmaması nakil şansını arttıran bir faktördür (163). HL hastalarında otolog nakil ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda başlangıç tedavisine yanıt veren hastalarda erken OHKHN uygulamasının standart konsolidasyon tedavilerine üstünlüğü gösterilememiştir (164). Hodgkin lenfomalı hastalarda nakil hazırlık rejimi olarak genellikle BEAM rejimi tercih edilmekle birlikte özellikle relaps/refrakter hastalarda konsolidasyon olarak otolog nakil planlanırsa karmustin ilişkili pulmoner toksisiteyi azaltabilmek için

fotemustin içeren rejimler ya da gemitabinli rejimler de kullanılabilir (165–167).

Kök hücre nakli sonrası nüks etmiş ya da nüks açısından yüksek riskli hastalarda BV ya da Nivolumab, Pembrolizumab kullanılabilir (99,101,102).

OHKHN'nin en sık uygulandığı endikasyonlardan birisi Nonhodgkin lenfomalı hastalardır. Nakil başarısını belirleyen en önemli faktör hastalığın kemosensitif olup olmadığıdır. Kemoterapiye duyarlı hastalarda hastalıksız sağkalım %36 olarak saptanmışken bu oran refrakter hastalıkta %0'a kadar düşmektedir (168). NHL'lı hastalarda yapılan PARMA çalışmasında kemosensitif relaps olan hastalarda OHKHN ile birlikte yüksek doz kemoterapi diğer tedavilerden üstün bulunmuş olup otolog nakli relaps hastalıkta standart haline getirmiştir (169).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul başkanlığından 25 Mart 2019 tarih ve 2019-6/39 no'lu karar ile izin alınmıştır.

Çalışmaya Ocak 2010 ve Ocak 2019 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kemik İliği Nakil Ünitesinde OHKHN yapılan 18 yaşından büyük multipl myelom, non hodgkin lenfoma ve hodgkin lenfoma tanılı 138 hasta dahil edilmiştir. Hastaların bilgilerine hastane sistemindeki dosyalar ve nakil ünitesinde hazırlanmış olan dosyalar üzerinden retrospektif olarak incelenerek ulaşıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, primer tanı, evresi, hastalık subtipi, nakil öncesi aldığı tedavi rejimleri, nakil öncesi kaç sıra tedavi aldığı, bortezomib-lenalidomid kullanma durumu, lenfomalı hastalarda standart tedavi sonrası nivolumab-brentuksimab kullanma durumu, kök hücre toplama rejimi, nakil hazırlık rejimi, serum kreatinin düzeyi, nakil öncesi hemodiyaliz ihtiyacı varlığı, eGFR düzeyi, nakil öncesi ejeksiyon fraksiyonu, nakil tarihi, nakil sonrası transaminaz yüksekliği, bilirubin yüksekliği, mukozit varlığı, diyare varlığı, febril nötropenik atak geçirme öyküsü, septik şok varlığı, nötrofil ve trombosit engrafman süreleri, nüks varlığı, son vizit tarihi, ilk 100 gündeki mortalite varlığı, son vizit tarihi, ölüm varlığı retrospektif olarak tarandı. Verileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamızda MM'lu hasta grupları arasında melfelan doz seçimi yapılırken renal fonksiyonlar yanında hastanın komorbiditleri, genel performans skoru dikkate alınarak dozlama yapılmıştır. eGFR düzeyi düşük olmasına karşın genel performans skoru iyi olan hastalarda melfelan dozu 200 mg/m² olarak kullanılmıştır.

Daha önceden G-CSF, kemoterapi ile birlikte G-CSF ya da pleriksfor ile mobilize edilen hastalara yatış günü nakil hazırlık rejimi verilebilmesi için santral geçici kateter kullanıldı. MM tanılı hastalarda melfelan nakilin -2 ve -1. günlerinde 140mg/m² ya da 200mg/m² dozunda 500 cc izotonik içinde 2 saatte uygulandı. Son melfelan dozundan 24 saat sonra

kök hücre infüzyonu gerçekleştirildi. Lenfoma tanılı hastalarda BEAM nakil hazırlık rejimi kullanıldı. BEAM rejimi içindeki melfelan dozu 140 mg/m^2 olarak belirlendi ve -2. gün 500 cc izotonik içinde 2 saatlik infüzyon şeklinde uygulandı. Karmustin -6.gün 300 mg/m^2 dozundan %5 500 cc dextroz içinde 3 saatlik infüzyonla, etoposid -5 ve -2. günler arası 200 mg/m^2 dozundan 1000 cc izotonik içinde 2 saatlik infüzyonla, sitarabin -5 ve -2. günler arası 200 mg/m^2 dozundan 500 cc izotonik içinde 4 saatlik infüzyon şeklinde uygulandı. Nakil işlemi öncesi premedikasyon olarak granisetron, antihistaminik, deksametazon ve parasetamol uygulandı.

Antifungal ve antiviral profilaksi amaçlı asiklovir ve flukanazol nakil hazırlık rejimi ile birlikte başlandı.

Nakil hazırlık rejimi tamamlandıktan sonra kök hücreler infüze edilmeden önce oda ısısına getirilene kadar ılık su banyosu içinde ısıtıldı. Kök hücre viyabilitesi akrinin oranj boyası ile floresan mikroskobu altında değerlendirildi.

Kök hücre infüzyonu sırasında hastalar monitorize olarak takip edildi. Her bir kök hücre kasetinin infüzyonu 15-20 dakikada yapıldı. İnfüzyon sonrası ilk 2 saat 15 dakikada bir, 3. Saat 30 dakikada bir, 4.saatten itibaren saatlik hasta izlemleri yapıldı.

Nakil sonrası hasta aplazik dönemde iken ateş yüksekliği geliştiğinde febril nötropeni protokolü izlendi. Nakil sonrası +5.günde her hastaya G-CSF 5 mcg/kg/gün dozundan subkutan yolla, trombositopenik olan hastalarda ise intravenöz yolla olacak şekilde nötropeniden çıkana kadar destek tedavisi başlandı. Trombosit engrafmanı; ardışık 3 gün boyunca trombosit desteği olmadığı halde trombositlerin $>20.000/\text{mm}^3$ olarak tanımlandı. Nötrofil engrafmanı ise ardışık 3 gün boyunca desteksiz mutlak nötrofil sayısının $>500/\text{mm}^3$ üzerine çıkması olarak tanımlandı. Replasman sınırı olarak hemoglobin $<8 \text{ g/dl}$, trombosit $<10.000/\mu\text{L}$ ya da trombosit $10.000-20.000/\mu\text{L}$ aralığında ateşi veya kanaması olan hastalar olarak belirlendi. Tüm kan ürünleri replase edilmeden önce lökosit filtresi ve ışınlama işleminden geçirildi.

Trombositler $100.000/mm^3$ 'ün üzerine çıktığında trimetoprim-sulfometaksazol profilaksisi oral olarak başlandı. Antifungal, antiviral ve antibakteriyal profilaksi 3 aya tamamlandı. Nötrofil ve trombosit engrafmanları gerçekleşen, enfeksiyon bulguları gerileyen hastalar ortalama 15-21 gün içinde nakil ünitesinden taburcu edildi ve sonraki izlemleri düzenli olarak nakil polikliniğinden nakil izlem formları doldurularak yapıldı.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler medyan (minimum:maksimum) ve ortalama \pm standart sapma değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise n(%) ile ifade edildi. Normallik testi sonucuna göre iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Pearson ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanıldı. Genel ve hastalısız sağkalım süresine göre farklılıkları araştırmak amacıyla Kaplan-Meier analizi yapıldı ve yaşam eğrileri log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2010 ve Ocak 2019 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde multipl myelom, hodgkin lenfoma, non-hodgkin lenfoma tanıları ile otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan 138 hasta dahil edildi. Hastaların verileri hastane sistemi ve kemik iliği nakil ünitesindeki nakil evraları üzerinden retrospektif inceleme ile tarandı.

Çalışma grubunun 107'si MM, 19'u HL, 12'si NHL tanısına sahipti. Hastaların 82'si (%5,4) erkek, 56'sı (%40,6) kadındı. Yaş aralığı 20-71 olup median yaş düşük GFR olan grupta 58, normal GFR grubunda 55 olarak saptandı.

Hastaların 21'inde GFR düzeyi 60mg/L'nin altında olup, 117'sinde normal olarak saptandı. Düşük GFR'li hastaların %85,7'si MM tanılı olup, %14,3'ü lenfoma tanılıydı. GFR düzeyine göre primer tanı dağılımında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p:0,47). MM tanılı hastalarda GFR'ye göre ISS evrelemesinde anlamlı farklılık saptanmıştır. ISS evre III olan olguların oranı GFR düşük grupta daha yüksek olarak saptanmıştır (p: 0,038).

Nakil öncesi MM tanılı hastalarda GFR düzeyine göre aldığı tedavi karşılaştırmasında GFR<60 olan grupta lenalidomid bazlı tedavinin kullanım oranı daha yüksek olarak saptanmıştır (p: 0,041). Bortezomib bazlı tedavi alan hasta sayısında GFR düzeyine göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,205).

Kök hücre toplama rejimlerinden G-CSF ve kemoterapi ile birlikte G-CSF kullanımında GFR'ye göre oluşturulan 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,81).

MM tanılı hastalarda GFR düzeyine göre nakil hazırlığında kullanılan melfelan dozları karşılaştırıldığında düşük GFR'ye sahip hastalarda melfelan 140mg² dozunun daha çok kullanıldığı tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p: <0,001).

Lenfoma tanılı hastalarda NHL grubunda 12 hasta olup bu hastaların 10 tanesi OHKHN öncesinde CHOP+DHAP tedavi rejimi almıştır. HL grubundaki hastaların hepsi kök hücre nakli öncesinde ABVD+DHAP rejimi almıştır. NHL ve HL'daki bu tedaviler otolog nakil öncesi kullanılan standart tedavilerdir. Tüm hastaların GFR düzeyine göre karakterizasyonu **Tablo - 18**'de gösterilmiştir.

MM tanılı hastaların subgrup analizleri **Tablo - 19**'da gösterilmiştir.

MM tanılı hastalarda nakil sırasında gelişen komplikasyonların analizinde, GFR düzeyine göre yapılan değerlendirmede iki grup arasında hepatotoksisite gelişmesi açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,205, p:>0,99). Nakil sırasında renal yetmezlikle komplike olma durumu GFR düzeyiyle farklılık göstermemektedir (p:0,132). Mukozit gelişen hastalar GFR düzeyine göre değerlendirildiğinde mukozit görülme sıklığı düşük GFR'li grupta daha yüksek bulunmuştur (p:0,040). Mukozit şiddeti değerlendirildiğinde şiddetli mukozit (grade 3-4) düşük GFR'li grupta daha fazla oranda saptanmıştır (p: 0,012).

Febril nötropenik atak sıklığı, septik şok görülme oranı ve diyare gelişiminde GFR düzeyine göre anlamlı fark saptanmamıştır.

GFR düzeyine göre nötrofil engrafman sürelerinin değerlendirmesinde iki grup arasında medyan engrafman süresi aynı olarak saptanmıştır ancak ortalama nötrofil engrafman süresi GFR>60 olan grupta daha uzun olarak saptanmıştır (p:0,002). Medyan trombosit >20.000/mm³ süresi GFR<60 olan grupta 14.gün, GFR≥60 olan grupta 12.gün olarak saptanmakla birlikte istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,117). Medyan trombosit >50.000/mm³ süresi GFR<60 olan grupta daha uzun olarak saptanmıştır (p:0,006). GFR düzeyine göre komplikasyon değerlendirmesi **Tablo - 20**'de özetlenmiştir.

Lenfoma tanılı hastaların nakil sırasında gelişen komplikasyon ve engrafman süreleri GFR'ye göre karşılaştırmalı olarak **Tablo - 21**'de gösterilmiştir. Düşük GFR'li grubun hasta sayısı az olduğu için karşılaştırmalı analiz yapılmayıp sadece tanımlayıcı tablo oluşturulmuştur. MM ve lenfomalı

hastalarda engrafman gelişmeyen hastalara engrafman günlerini gösteren tablo bölümünde yer verilmemiştir.

Tablo - 18. GFR Düzeyine Göre Hasta Karakteristikleri

		eGFR Düzeyi		
		<60 (n=21)	≥ 60 (n=117)	p-değeri
Yaş(yıl)		58 (49:70)	55 (20:71)	0,040^a
Cinsiyet (K/E)		6/15	50/67	0,224 ^b
Primer Tanı	<i>MM</i>	18 (%85,70)	89 (%76,10)	0,407 ^c
	<i>Lenfoma</i>	3 (%14,30)	28 (%23,90)	
ISS Evresi	<i>Evre I</i>	5 (%27,80)	28 (%31,80)	0,038^b
	<i>Evre II</i>	2 (%11,10)	32 (%36,40)	
	<i>Evre III</i>	11 (%61,10)	28 (%31,80)	
Nakil Öncesi Alınan Tedavi Sayısı		2 (1:3)	2 (1:4)	0,700 ^a
Lenalidomid Bazlı		10 (%47,60)	30 (%25,60)	0,041^b
Bortezomib Bazlı		18 (%85,70)	85 (%72,60)	0,205 ^b
NHL Standart Tedavi		1 (%8,3)	9 (%75)	-
Hogkin Standart Tedavi		2 (%10)	17 (%90)	-
BRTX		0	9 (%7,69)	-
NİVO		0	6 (%5,13)	-
Kök hücre	<i>GCSF</i>	11 (%55)	67 (%57,80)	0,818 ^b
Toplama Rejimi	<i>KT+GCSF</i>	9 (%45)	49 (%42,20)	
Nakil Hazırlık Rejimi*	<i>Melfelan 200 mg/m²</i>	10 (%10,40)	86 (%89,60)	<0,001^d
	<i>Melfelan 140 mg/m²</i>	8 (%72,70)	3 (%27,30)	
	<i>Beam</i>	3 (%9,70)	28 (%90,30)	
Serum Kreatinin		1,60 (1,2:8)	0,70 (0,5:1,2)	<0,001^a
HD İhtiyacı		2(%9,50)	0	0,022^c
EF	<50	1 (%4,80)	3 (%2,6)	0,487 ^c
	≥50	20 (%95,20)	114 (%97,40)	

Veriler medyan(minimum:maksimum), ortalama± standart sapma ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

*: Parantez içerisindeki yüzdeler nakil hazırlık rejimi gruplarına göre hesaplanmıştır
a: Mann Whitney U Testi, b:Ki-kare Testi, c: Fisher'in kesin ki-kare Testi, d:Fisher Freeman-Halton-Testi

BRTX: Brentuksimab, NİVO: Nivolumab,

Tablo - 19. MM Tanılı Hastaların Subgrup Analizi

	eGFR Düzeyi	
	<60 (n=18)	≥ 60 (n=89)
IGG	9(%50)	43(%48,30)
IGA	2(%11,10)	23(%25,80)
Kappa Hafif Zincir	6(%33,30)	7(%7,90)
Lambda Hafif Zincir	0	11(%12,40)
Plazmositom	0	4(%4,50)
IGE	1(%5,60)	0
Plazma Hücreli Lösemi	0	1(%1,10)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Tablo - 20. MM Hastalarında Nakil Sırasında Gelişen Komplikeasyonların ve Engrafman Sürelerinin GFR Düzeyine göre Değerlendirilmesi

	eGFR Düzeyi		
	<60 (n=18)	≥ 60 (n=89)	p-değeri
Nakilde Renal Yetmezlik			
<i>Var HD Yok</i>	7 (%38,90)	18 (%20,20)	0,132 ^a
<i>Var HD Var</i>	1 (%5,60)	3 (%3,40)	
<i>Yok</i>	10 (%55,60)	68 (%76,40)	
Transaminaz Yüksekliği	0	11 (%12,40)	0,205 ^b
Serum Bilirubin Yüksekliği	2 (%11,10)	13 (%14,60)	>0,99 ^b
Mukozit			
<i>Grade 1-2</i>	10 (%55,60)	47 (%52,80)	
<i>Grade 3-4</i>	5 (%27,80)	5 (%5,60)	0,016^c
<i>Yok</i>	3 (%16,60)	37 (%41,60)	
Diyare			
<i>Grade 1-2</i>	5 (%27,80)	40 (%44,90)	
<i>Grade 3-4</i>	13 (%72,20)	45 (%50,60)	0,297 ^a
<i>Yok</i>	0	4 (%4,50)	
Fen Atağı	16 (%88,90)	86 (%96,60)	0,196 ^b
Septik Şok	1 (%5,60)	3 (%3,40)	0,527 ^b
Nötrofil	11 (9:14)	11 (8:40)	0,002^d
Engraftmanı (Gün)	10,82±1,07	12,33±4,11	
Trombosit 20bin	14 (10:33)	12 (8:54)	0,117 ^d
Engraftmanı (Gün)	14,76±5,06	14,89±4,65	
Trombosit 50bin	21 (14:39)	17 (10:90)	0,006^d
Engraftmanı (Gün)	22,94±6,70	20,01±10,88	

Veriler medyan(minimum:maksimum), ortalama±standart sapma ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

*: Parantez içerisindeki yüzdeler nakil hazırlık rejimi gruplarına göre hesaplanmıştır
a: Fisher Freeman-Halton-Testi, , b: Fisher'in kesin ki-kare Testi, c: Ki-kare Testi, d: Mann Whitney U Testi

HD: Hemodiyaliz, FEN: Febril Nötropeni

Tablo - 21. Lenfoma Tanılı Hastalarda Nakil Sırasında Gelişen Komplikasyonların ve Engrafman Sürelerinin GFR Düzeyine göre Analizi

	eGFR Düzeyi	
	<60 (n=3)	≥ 60 (n=28)
Nakilde Renal Yetmezlik		
<i>Var Hd Yok</i>	3(%100)	4(%14,30)
<i>Var Hd Var</i>	0	1(%3,60)
<i>Yok</i>	0	23(%82,10)
Transaminaz Yüksekliği	1(%33,30)	9(%32,10)
Serum Bilirubin Yüksekliği	0	3(%10,70)
Mukozit		
<i>Grade 1-2</i>	1(%33,33)	11(%39,30)
<i>Grade 3-4</i>	1(%33,33)	9(%32,10)
<i>Yok</i>	1(%33,33)	8(%28,60)
Diyare		
<i>Grade 1-2</i>	1(%33,30)	4(%14,30)
<i>Grade 3-4</i>	2(%66,70)	20(%71,40)
<i>Yok</i>	0	4(%14,30)
Fen Atağı	3(%100)	27(%96,40)
Septik Şok	0	3(%10,70)
Nötrofil	12(11:15)	11(9:21)
Engraftmanı (Gün)	12,67±2,08	11,73±2,93
Trombosit 20bin	30(23:30)	14(9:37)
Engraftmanı (Gün)	27,67±4,04	16,23±6,84
Trombosit 50bin	70(35:140)	20,50(10:52)
Engraftmanı (Gün)	81,67±53,46	21,88±9,52

MM'lu hastalarda nakil hazırlık rejiminde kullanılan iki melfelan dozunun yan etki ve engrafman süresi açısından karşılaştırmasında iki grup arasında toksisite ya da engrafman süresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Melfelan dozuna göre grupların karşılaştırılması **Tablo - 22'**de gösterilmiştir.

Tablo - 22. MM Tanılı Hastalarda Melfelan Dozuna Göre Yan Etki ve Engrafman Sürelerinin Karşılaştırılması

	Nakil Hazırlık Rejimi		
	Melfelan 140 mg/m ² (n=11)	Melfelan 200 mg/m ² (n=96)	p- değeri
Transaminaz Yüksekliği	1(%9,10)	10(%10,40)	>0,99 ^c
Serum Bilirubin Yüksekliği	2(%18,20)	13(%13,50)	0,651 ^c
Mukozit			
Grade 1-2	6(%54,50)	51(%53,10)	
Grade 3-4	1(%9,10)	9(%9,40)	>0,99 ^d
Yok	4(%36,40)	36(%37,50)	
Diyare			
Grade 1-2	7(%63,60)	38(%39,60)	
Grade 3-4	4(%36,40)	54(%56,30)	0,337 ^d
Yok	0	4(%4,20)	
Nötrofil Engraftmanı (Gün)	11(10:12) 11,09±0,70	11(8:40) 12,20±4,02	0,322 ^a
Trombosit 20bin Engraftmanı (Gün)	13(11:28) 14,82±4,75	12,50(8:54) 14,87±7,54	0,297 ^a
Trombosit 50binengraftmanı (Gün)	21(14:35) 22,82±7,12	17(10:90) 20,22±10,65	0,065 ^a

Veriler medyan(minimum:maksimum), ortalama±standart sapma ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

*: Parantez içerisindeki yüzdeler ifadeler nakil hazırlık rejimi gruplarına göre hesaplanmıştır
a: Mann Whitney U Testi, b:Ki-kare Testi, c: Fisher'in kesin ki-kare Testi, d:Fisher Freeman-Halton-Testi

MM tanılı hastalarda yapılan hastalısız yaşam süresi ve genel sağkalım süresinin GFR düzeyi ve nakil hazırlığında kullanılan melfelan dozuna göre farklılık göstermediği belirlenmiştir. **Tablo - 23'**de GFR düzeyi ve melfelan dozuna göre olan karşılaştırma gösterilmiştir.

Tablo - 23. GFR Düzeyi, Nakil Hazırlık Rejiminde Kullanılan Melfelan Dozunun MM Tanılı Hastalarda (n=107) Hastaliksız Sağkalım ve Genel Yaşam Süresi Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi

Hastaliksız Sağkalım				
	Risk altındaki hasta Sayısı (%)[†]	Nüks Sayısı (%)[‡]	Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri^e
Nakil Hazırlık Rejimi				
<i>Melfelan 140 mg/m²</i>	11 (%10,28)	4 (%36,36)	39±8,42	0,882
<i>Melfelan 200 mg/m²</i>	96 (%89,72)	44 (%45,83)	54,38±6,76	
eGFR				
<60	18 (%16,82)	5 (%27,77)	42,87±6,33	0,331
≥60	89 (%83,18)	43 (%48,31)	53,95±6,90	
Genel Sağkalım				
	Risk altındaki hasta Sayısı (%)[†]	Ex Sayısı (%)[‡]	Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri^e
Nakil Hazırlık Rejimi				
<i>Melfelan 140 mg/m²</i>	11 (%10,28)	2 (%18,18)	68,47±3,98	0,665
<i>Melfelan 200 mg/m²</i>	96 (%89,72)	26 (%27,08)	124,43±11,27	
eGFR				
<60	18 (%16,82)	2 (%11,11)	81,03±7,49	0,387
≥60	89 (%83,18)	26 (%29,21)	121,11±11,59	

[†]: İlgili değişken kategorisinin analiz yapıldığı tüm hastalar içindeki yüzdesi;

[‡]:İlgili sütunda verilen frekans değerlerinin \downarrow sütunu içindeki yüzdesi

^e:Log rank testi

TARTIŞMA VE SONUÇ

İndüksiyon tedavileri ile remisyon sağlanan MM'lu performansı iyi hastalar ve nüks/refrakter lenfomalı olgularda yüksek doz kemoterapi ile birlikte uygulanan OHKHN standart tedavi yaklaşımıdır (1,170). Ancak renal yetmezliği olan özellikle MM'lu hastalarda hala OHKHN uygulanması ve nakil hazırlığında kullanılacak olan melfelan dozu hakkında ortak bir konsensus sağlanmış değildir.

Çalışmamızın sonucunda düşük GFR düzeyine sahip olan hastalarda mukozit görülme sıklığı ve şiddetli mukozit görülme oranı daha yüksek saptanmıştır. Hematopoetik toparlanma sürecinde düşük GFR'ye sahip hastalarda nötrofil ve trombosit $>20.000/mm^3$ engrafmanı açısından olumsuz bir etki görülmemekle birlikte trombosit $>50.000/mm^3$ engrafman süresi daha uzun olarak saptanmıştır. Hastalısız sağkalım ve genel sağkalım açısından GFR düzeyine göre yapılan karşılaştırmada her 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ölümcül olabilecek yan etkiler arasında yer alan ilaç ilişkili renal yetmezlik gelişimi, septik şok ve hepatotoksisite açısından 2 grup arasında fark saptanmamıştır.

Literatürdeki bir diğer tartışmalı konu olan melfelan dozu ile ilgili yaptığımız değerlendirmede mukozit görülme oranı, hepatotoksisite gelişimi ve engrafman süreleri arasında iki grup arasında (melfelan $140mg/m^2$, melfelan $200mg/m^2$) anlamlı farklılık saptanmamıştır. Surviv analizlerinde hastalısız sağkalım ve genel sağkalım açısından her 2 melfelan dozu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatüre baktığımızda, 1996 yılında Tricot ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada melfelanın renal atılımı olmakla birlikte asıl eliminasyon yolunun spontan hidroliz olduğu ve ciddi renal yetmezliği olan hastalarda melfelan yarı ömrünün ve klirensinin değişmediği ortaya konulmuştur. Yine aynı çalışmada renal yetmezliği olan ve olmayan gruplar arasında hematopoetik toparlanma, transfüzyon ihtiyaç sıklığı ve şiddetli mukozit (grade 3 ve üzeri) görülme oranı arasında fark saptanmamıştır.

Ancak trombosit $>50.000/\text{mm}^3$ engrafmanı ve mukozit iyileşme süresi renal yetmezliği olan hastalarda daha uzun sürede gerçekleşmiştir (161). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda melfelan dozundan bağımsız olarak GFR düzeyine göre yapılan karşılaştırmada mukozit görülme sıklığı ve şiddetli mukozit görülme oranı düşük GFR'li grupta daha yüksek oranda saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,016$). Literatür ile uyumlu olarak trombosit $>20.000/\text{mm}^3$ engrafman süresi açısından 2 grup arasında fark olmayıp, trombosit $>50.000/\text{mm}^3$ engrafman süresi düşük GFR düzeyine sahip hastalarda daha uzun olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,006$). Aynı çalışmada toplam sağkalım süresi düşük GFR grubunda daha kısa olarak saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (161). Çalışmamızda da ortalama genel sağkalım süresi normal GFR grubunda daha uzun olarak saptanmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0,387$).

Grazziutti ve arkadaşlarının 2006 yılında 381 yeni tanı MM hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada şiddetli mukozit gelişimi için risk faktörleri değerlendirilmiş olup, yüksek kreatinin düzeyi ve daha yüksek melfelan dozunun şiddetli mukozit gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır (171). Çalışmamızda oral mukozit gelişimi ve şiddetli mukozit görülme oranının renal yetmezlikle doğru orantılı olarak arttığı saptanmasına rağmen melfelan dozu ile mukozit gelişimi ve şiddeti arasında bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,99$).

2005 yılında Carlson tarafından İsveç'te yapılan bir çalışmada 96 MM hastası değerlendirilmiş ve renal yetmezlik düzeyinden bağımsız olarak hepsine $200\text{mg}/\text{m}^2$ dozunda melfelan tedavisi nakil öncesinde uygulanmıştır. Renal yetmezliği olan toplam 19 hasta değerlendirildiğinde hematolojik toparlanma, nakil sırasında enfeksiyöz komplikasyon gelişme sıklığı ve toplam sağkalım süresi bakımından renal yetmezliği olmayan grupla arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (172). Bizim çalışmamızda da renal yetmezliği olan ve olmayan MM tanılı hastalar arasında febril nötropenik atak gelişimi ve septik şok gelişimi açısından fark saptanmamıştır ($p:0,19$).

Tamaki ve arkadaşlarının 2018 yılında 78 MM'lu hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada hastalar GFR düzeyine göre iki gruba ayrılarak (GFR<60, GFR>60) nakil sırasında gelişen komplikasyonlar ve yaşam süreleri incelenmiş. Düşük GFR'ye sahip olan grupta melfelan uygulaması sonrası Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) seviyelerinde 2-4 kata varan yükselme saptanırken, bilirubin seviyeleri arasında iki grup arasında fark saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada otolog nakil ilişkili böbrek yetmezliği gelişme oranı arasında iki grup arasında fark saptanmamıştır. Alt grup analizi yapıldığında renal yetmezliği olup 140mg/m² dozundan melfelan tedavisi uygulanan hastalarda AST-ALT'de 2-4 kata varan yükselme gözlenmemiştir (173). Bizim çalışmamızda Tamaki ve arkadaşlarının çalışmasının aksine düşük GFR'ye sahip olan grupta otolog nakil sırasında AST-ALT'de yükselme saptanmamıştır. Çalışmamız ile Tamaki ve arkadaşlarının çalışması arasındaki bu farkın sebepleri, ırksal farklılığın getirdiği ilaç metabolizma farklılığı ve Japon çalışmasında antimikrobial profilaksi olarak levofloksasin ve itrakozanol kullanımı olarak düşünülebilir. Çalışmamızda Tamaki ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde bilirubin yükselmesi ve nakil esnasında renal yetmezlik gelişmesi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Melfelan dozları arasında kıyaslama yapıldığında da iki grup arasında (melfelan 140mg/m², melfelan 200mg/m²) transaminaz yüksekliği açısından fark saptanmamıştır.

Karine ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladığı renal yetmezliği olan 55 MM hastası üzerinde yapılan bir çalışmada melfelanın diyalize giren hastalar dahil tüm böbrek yetmezliği evrelerinde etkin bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği ve 140mg/m² dozunun renal yetmezlikte yan etki yönetimi açısından daha güvenli olduğu ortaya konmuştur. Etkinlik açısından surviy analiz sonuçlarında da 140mg/m² dozu etkin olarak saptanmıştır (174). Bizim çalışmamızda ise yan etki açısından iki melfelan dozu değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ortamları melfelan 200mg/m² dozdan tedavi alan grupta daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,882, p:0,665).

Gaurav ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladığı renal yetmezliği olan 46 MM hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %65'i melfelan 200mg/m² dozda kullanmakta olup bu hastalarda ilk 100 gündeki mortalite %0 olarak saptanmıştır. Buna karşın daha düşük dozlarda melfelan tedavisi alan hastalardaki ilk 100 günlük mortalite oranı %4 olarak saptanmıştır (175). Çalışmamızda ise MM grubundaki ilk 100 günlük mortalite oranı %3 olup bu hastaların hepsi melfelan 200mg/m² dozda alan hasta grubundaydı. Bu hastalardan sadece 1 hastanın renal yetmezliği mevcuttu. Hastalardaki ölüm nedenleri değerlendirildiğinde iki tanesi septik komplikasyon bir tanesi ise kardiyak nedenliydi. Renal yetmezliği olan diğer hastalarda ilk 100 günde tedavi ilişkili ölüm izlenmedi.

Holger ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı geniş bir çalışmada MM tanılı hastalar nakil hazırlık rejiminde kullanılan melfelan dozlarına göre iki gruba (melfelan 140 mg/m²- melfelan 200 mg/m²) ayrılarak yan etki ve surviy açısından değerlendirilmiş. Yan etki ve toksisite ilişkili mortalite açısından iki grup arasında fark saptanmamış ve genel sağ kalım iki grup arasında benzer oranda saptanmıştır (162). Bizim çalışmamızda da yönetilebilen yan etki olan mukozit görülme oranı dışındaki diğer mortal yan etkiler iki grup arasında benzer oranda saptanmış olup, hastaliksiz sağkalım ve genel sağ kalım süreleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tamaki ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladığı çalışmada hasta özelliklerine bakıldığında GFR'ye göre oluşturulan iki grup içinde ISS evre 3 görülme oranı düşük GFR'li grupta daha yüksek oranda saptanmış olup, nakil öncesi kullanılan lenaliomid, bortezomib bazlı tedavi kullanımı açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada kök hücre toplama rejimi olarak G-CSF, kemoterapi ile birlikte G-CSF kullanımı iki grup arasında benzer oranda bulunmuştur. Düşük GFR'li grupta nakil hazırlık rejimi olarak melfelan 140mg/m² kullanımı daha yüksek oranda saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (173). Çalışmamızdaki hastaların GFR'ye göre özellikleri değerlendirildiğinde MM'lu hastalar içinde düşük GFR'li grupta ISS evre 3 görülme oranı literatür ile benzer olarak daha

yüksek olarak saptandı (p:0,038). Nakil öncesinde lenalidomid kullanma oranı diğer çalışmalardan farklı olarak düşük GFR'li grupta daha yüksek olarak saptanırken bunun sebepleri ileri evre MM'lu hastaların daha düşük GFR düzeyine sahip olması ve bölgesel tedavi politikaları olarak düşünülebilir. Literatür ile benzer olarak kök hücre toplama rejimi açısından iki grup arasında fark saptanmazken, nakil hazırlık rejimi olarak melfelan 140mg/m² kullanım oranı düşük GFR'li grupta daha fazla olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:<0,001).

Renal yetmezliği olan lenfomalı hastalar genellikle otolog kök hücre nakil tedavisi için uygun görülmediğinden bu konuda literatürde sınırlı veri mevcuttur. Sylvain ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladığı bir çalışmaya 474 lenfomalı hasta dahil edilmiş olup bu hastaların %5.9'unun nakil öncesi renal yetmezliği mevcutmuş. Nakil hazırlık rejimi olarak bendamustin-sitarabin-etoposid-melfelan (BeEAM) kullanılan bu çalışmada nakil sırasında renal yetmezlik ile komplike olan hastaların mortalite oranı daha yüksek bulunmuş olup, nakil öncesi renal yetmezliği olan hastaların multivaryant analiz sonucunda relaps dışı mortaliteyi arttırmadığı tespit edilmiştir (176). Çalışmamızda lenfoma grubu içinde renal yetmezliği olan hasta sayısı az olduğu için iki grup arasında karşılaştırma yapılmamış olup, düşük GFR'ye sahip hastaların hepsinde nakil sırasında hemodiyaliz gerektirmeyen akut böbrek yetmezliği geliştiği gözlemlenmiştir.

Renal yetmezlikli hasta sayısının az olması, çalışmanın dizaynının retrospektif olması sebebiyle verisi eksik hastaların çalışma dışı bırakılması, mm ve lenfomalı hastaların heterojen bir hasta popülasyonu oluşturması çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleri olarak sayılabilir. Renal yetmezlikli nakil adayı hastalardan oluşturulan homojen gruplar üzerinde yapılacak prospektif randomize kontrollü çalışmalar gelecekte literatüre katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak melfelan kemoterapisi renal yetmezliği olan hastalarda da güvenle kullanılabilir bir nakil hazırlık rejimidir. Yönetilebilen yan etki olan mukozit gözlenme oranı ve trombosit>50.000/mm³ engraftman süresinde artış dışında renal yetmezliği olan grupta başka negatif bir bulguya

rastlanılmamıştır. Melfelan rejiminin sıklıkla kullanılan iki dozu arasında da yan etki ve surviy açısından belirgin farklılık saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Sürüm 1.03. İstanbul: Uniform Basım; 2020.
2. Pettengell R, Morgenstern GR, Woll PJ, et al. Peripheral blood progenitor cell transplantation in lymphoma and leukemia using a single apheresis. *Blood*. 1993;82:3770–7.
3. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LVAM, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349:7–16.
4. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016;34:1544–57.
5. Attal M, Lauwers-cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376:1311–20.
6. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol*. 2001;114:822–9.
7. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. Vol. 10, *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 239–49.
8. Oza AM, Ganesan TS, Leahy M, et al. Patterns of survival in patients with Hodgkin's disease: Long follow up in a single centre. *Ann Oncol*. 1993;4:385–92.
9. Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: Ten-year results. *J Clin Oncol*. 1996;14:1421–30.
10. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85:216–37
11. Kondo E. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Vol. 56, *Journal of clinical and experimental hematopathology : JCEH*. 2016. p. 100–8.
12. Khalil MAM, Latif H, Rehman A, et al. Acute kidney injury in lymphoma: a single centre experience. *Int J Nephrol*. 2014;201:272-961.
13. Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2013. 1303–1337.
14. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Am J Hematol*. 2004;101:2667–74.
15. Ekwueme D, Ding E, Hussein A, 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. *JAMA Oncol*. 2016;3:524.

16. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncol.* 2018;4:1221–7.
17. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: A population-based study. *Blood.* 2010;116:5501–6.
18. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21–33.
19. 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;93:1479–83.
20. Matsui W, Wang Q, Barber JP, et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. *Cancer Res.* 2008 Jan;68:190–7.
21. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood.* 2009;113:5412–7.
22. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma: A Workshop Report. In: *Cancer Research.* 2004. p. 1546–58.
23. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009;23:2210–21.
24. Leif Bergsagel P, Michael Kuehl W. Chromosome translocations in multiple myeloma. Vol. 20, *Oncogene.* 2001. p. 5611–22.
25. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions. Vol. 2, *Nature Reviews Cancer.* European Association for Cardio-Thoracic Surgery; 2002. p. 175–87.
26. Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: A longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol.* 2010;21:325–30.
27. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Vol. 22, *Leukemia.* Nature Publishing Group; 2008. p. 1485–93.
28. Winearls CG. Acute myeloma kidney. In: *Kidney International.* Nature Publishing Group; 1995. p. 1347–61.
29. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:43–51.
30. Annesley TM, Burritt MF, Kyle RA. Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 1982;57:572–5.
31. 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;62:228–33.
32. 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;117:103–8.

33. Schluterman KO, Fassas ABT, Van Hemert RL, Harik SI. Multiple myeloma invasion of the central nervous system. *Arch Neurol.* 2004; 61:1423–9.
34. 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;127:280–4.
35. Chamberlain MC, Glantz M. Myelomatous meningitis. *Cancer.* 2008;11:1562–7.
36. 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;162:371–5.
37. 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;118:1574–84.
38. 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.* 1994;12:2398–404.
39. Drayson M, Tang LX, Drew R, et al. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood.* 2001;97:2900–2.
40. Singhal S, Vickrey E, Krishnamurthy J, et al. 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;114:38–9.
41. Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E. Non-secretory myeloma: one, two, or more entities? *Oncology.* 2013;27:930–2.
42. Larson D, Kyle RA, Rajkumar SV. Prevalence and monitoring of oligosecretory myeloma. Vol. 367, *New England Journal of Medicine.* Massachusetts Medical Society; 2012. p. 580–1.
43. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20:302–12.
44. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *Am J Roentgenol.* 2005;184:1199–204.
45. 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;23:215–24.
46. 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;117:4701–5.
47. Kyle RA, Rajkumar S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Vol. 23, *Leukemia.* Nature Publishing Group; 2009. p. 3–9.
48. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. Vol. 132, *British Journal of Haematology.* 2006. p. 410–51.

49. Kyle RA, Child JA, Anderson K, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Vol. 121, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd.; 2003. p. 749–57.
50. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 1980;302:1347–9.
51. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. Vol. 8, *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2011. p. 479–91.
52. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012;87:78–88.
53. 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;21:529–34.
54. 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;82:323–41.
55. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372:142–52.
56. Bird JM, Fuge R, Sirohi B, et al. The clinical outcome and toxicity of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with myeloma or amyloid and severe renal impairment: A British society of blood and marrow transplantation study. *Br J Haematol*. 2006;134:385–90.
57. St Bernard R, Chodirker L, Masih-Khan E, et al. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:95–9.
58. 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;168:605–6.
59. 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*. 2013;31:3279–87.
60. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International myeloma working group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117:6063–73.
61. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim C-S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28:269–77.
62. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:519–27.

63. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;115:3416–7.
64. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;1:29–37.
65. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011;86:57–65.
66. Sheng Z, Li G, Li B, Liu Y, Wang L. Carfilzomib-containing combinations as frontline therapy for multiple myeloma: A meta-analysis of 13 trials. *Eur J Haematol*. 2017;98:601–7.
67. Pineda-Roman M, Zangari M, Haessler J, et al. Sustained complete remissions in multiple myeloma linked to bortezomib in total therapy 3: Comparison with total therapy 2. *Br J Haematol*. 2008;140:625–34.
68. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood*. 2012 Jan;119:940–8.
69. 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;92:1271–80.
70. 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;120:9–19.
71. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1782–91.
72. Palumbo A, Bringhen 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;15:333–42.
73. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:2946–55.
74. Facon T, Lee JH, Moreau P, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2019;133:1953–63.
75. Türk Hematoloji Derneği lenfoma ulusal tanı ve tedavi kılavuzu Sürüm 1.3. İstanbul:Uniform Basım;2018.
76. DeVita VT, Hellman S RS (eds). *Cancer: Principles&Practice of Oncology* 7th ed. Philadelphia:Lippincott Williams &Wilkins;2005.

77. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th edition. Washington: IARC press;2008.
78. REED, DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. Johns Hopkins Hosp Rep. 1902;10:133–98.
79. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1466–74.
80. Diehl V, Mauch PM, Harris NL Hellman (eds). Cancer Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins;2001.
81. Goldman L, Schafer A (eds). Cecil Medicine. 23 th edition. Ankara:Güneş Tıp Kitabevi;2011.
82. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127:2375–90.
83. 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.Journal of Clinical Oncology. 2014;32:3059–67.
84. Horning SJ. Risk, cure and complications in advanced hodgkin disease. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2007. p. 197–203.
85. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 1998;339:1506–14.
86. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: Results of a phase 2 trial. Blood. 2003;101:4285–9.
87. Philip Lanzkowsky. Manuel of Pediatric Hematology and Oncology 4 th edition.London:Academic Press;2005.
88. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010 Aug;363:640–52.
89. Papac RJ. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2008;358:742–3.
90. 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. 2009;27:805–11.
91. 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;365:203–12.
92. 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. 2005;16:1683–7.
93. 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.* 2008;26:434–9.
 94. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Blood.* 2001;97:616–23.
 95. 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.* 2002;13:1628–35.
 96. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2065–71.
 97. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2008;19:1312–9.
 98. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L, et al. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:2000–5.
 99. Chen R, Palmer JM, Martin P, et al. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:2136–40.
 100. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales MA, et al. Phase 2 study of bendamustine in relapsed and refractory hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31:456–60.
 101. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;247:3733–9.
 102. Beköz H, Karadurmuş N, Paydaş S, et al. Nivolumab for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Real-life experience. *Ann Oncol.* 2017;28:2496–502.
 103. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1283–94.
 104. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:1781–7.
 105. List AF, Greco FA, Vogler LB. Lymphoproliferative diseases in immunocompromised hosts: the role of Epstein-Barr virus. *Journal of clinical oncology.* 1987;5:1673–89.
 106. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance

- series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1240–51.
107. Aozasa K, Inoue A, Tajima K, et al. Malignant lymphomas of the thyroid gland: Analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors. *Cancer.* 1986;58:100–4.
 108. Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. *Annals of Oncology.* Oxford University Press; 1997;25:42-6.
 109. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:368–76.
 110. Atwater RM. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.* Vol. 40, American Journal of Public Health and the Nations Health. 1950. 1454–1454 p.
 111. Johansson B, Mertens F, Mitelman F. Cytogenetic evolution patterns in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1995;86:3905–14.
 112. Anderson T, Chabner BA, Young RC, et al. Malignant lymphoma the histology and staging of 473 patients at the national cancer institute. *Cancer.* 1982;50:2699–707.
 113. Stein RS, Greer JP, Flexner JM, et al. Large-cell lymphomas: clinical and prognostic features. *J Clin Oncol.* 1990;8:1370–9.
 114. Coiffier B, Bastion Y, Berger F, Felman P, Bryon PA. Prognostic factors in follicular lymphomas. *Semin Oncol.* 1993;20:89–95.
 115. Shipp M, Ross K, Anderson J, et al. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987–94.
 116. Chan JKC. The new World Health Organization classification of lymphomas: The past, the present and the future. *Hematological Oncology.* 2001;19:129–50.
 117. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol.* 2008;26:2258–63.
 118. Ballonoff A, Rusthoven KE, Schwer A, et al. Outcomes and Effect of Radiotherapy in Patients With Stage I or II Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:1465–71.
 119. 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.* 2010;28:4184–90.
 120. 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.* 2017;28:3109.
 121. Tsang RW, Gospodarowicz MK. Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol.* 2005;23:10–7.
 122. 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;95:1107–14.

123. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Blood*. 2011;96:1128–35.
124. 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*. 2017;28:62–71.
125. 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;112:2687–93.
126. Schaffel R, Hedvat C V, 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*. 2010;21:133–9.
127. 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*. 2009;27:6101–8.
128. Armitage JO. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997 89:3909–18.
129. Sabattini E, Bacci F, Sagrmoso C, Pileri SA. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: An overview. *Pathologica*. 2010;102:83–7.
130. Ruskoné-Fourmestiaux A, Fischbach W, Aleman BMP, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 2011;60:747–58.
131. 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;13:664–70.
132. 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*. 2009;27:106–13.
133. 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*. 2012;30:3093–9.
134. 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;20:1533–8.
135. Tuch BE. Stem cells A clinical update. *Aust Fam Physician*. 2006;35:719–21.
136. Thomson JA. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282:1145–7.
137. Bellantuono I. Haemopoietic stem cells. Vol. 36, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2004. p. 607–20.

138. Hoffman R, Benz E, Shattil S (eds). Hematology Basic Principles and Practice 3rd edition. Philadelphia; Academic Press: 2005.
139. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D JL (eds). Harrison Principles of Internal Medicine 15th edition Volume 1&2. New York: Mc Graw-Hill Company: 2001.
140. Gürman G, Kahveci G, Akan H I, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation as a second transplant for severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant. 1995;15:485–6.
141. Thomas Ed, Lochte HI, Cannon Jh, Sahler Od, Ferrebee Jw. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. J Clin Invest. 1959;38:1709–16.
142. Hillyer CD, Tiegerman KO, Berkman EM. Increase in circulating colony-forming units-granulocyte-macrophage during large-volume leukapheresis: evaluation of a new cell separator. Transfusion. 1991;31:327–32.
143. Kessinger A, Smith DM, Strandjord SE, et al. Allogeneic transplantation of blood-derived, T cell-depleted hemopoietic stem cells after myeloablative treatment in a patient with acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplant. 1989;4:643–6.
144. Appelbaum FR. Marrow transplantation for hematologic malignancies: a brief review of current status and future prospects. Semin Hematol. 1988;25:16–22.
145. Körbling M, Flidner TM. The evolution of clinical peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 1996;17:4-11.
146. Siminovitch L, McCulloch EA, Till JE. The distribution of colony-forming cells among spleen colonies. J Cell Comp Physiol. 1963;62:327–36.
147. To LB, Roberts MM, Haylock DN, et al. Comparison of haematological recovery times and supportive care requirements of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplants. Bone Marrow Transplant. 1992;9:277–84.
148. Harousseau JL. Induction therapy in multiple myeloma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008;53:306–12.
149. ÇETİN M. 4. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi, Otolog Kök Hücre Transplantasyonu, Türkiye Deneyimi. Bursa, 2007
150. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplantation. 2010;45:219–34.
151. Schulman KA, Birch R, Zhen B, Pania N, Weaver CH. Effect of CD34+ cell dose on resource utilization in patients after high-dose chemotherapy with peripheral-blood stem-cell support. J Clin Oncol. 1999;17:1227–33.
152. Krause DS, Mechanic SA, S EL. Mobilization and Collection of Peripheral Blood Progenitor Cells in Apheresis Principles and Practice. 1997.
153. Apperey, JF, Gluckman E, Grathwol A (eds). Source of Hematopoietic

Stem Cells in Blood and Marrow Transplantation, the EBMT Handbook. 2000.

154. Arat M. Engrafman Tanımı ve Belirlenmesi, Kimerzim Tayini, Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Kursu Kitabı. Ankara; Nobel Tıp:2004.
155. Selby PJ, McElwain TJ, Nandi AC, et al. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. *Br J Haematol.* 1987;66:55–62.
156. Cunningham D, Paz-Ares L, Milan S, et al. High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. *J Clin Oncol.* 1994;12:759–63.
157. Sarosy G, Leyland-Jones B, Soochan P, Cheson BD. The systemic administration of intravenous melphalan. *Journal of Clinical Oncology.* 1988;6:768–82.
158. Alberts DS, Chang SY, George Chen HS, et al. Kinetics of intravenous melphalan. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;26:73–80.
159. Bosanquet AG, Gilby ED. Pharmacokinetics of oral and intravenous melphalan during routine treatment of multiple myeloma. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1982;18:355–62.
160. Osterborg A, Ehrsson H, Eksborg S, Wallin I, Mellstedt H. Pharmacokinetics of oral melphalan in relation to renal function in multiple myeloma patients. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989;25:899–903.
161. Tricot G, Alberts DS, Johnson C, et al. Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. *Clin Cancer Res.* 1996;2:947–52.
162. Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G, et al. Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: Results from the collaboration to collect autologous transplant outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT chronic malignancies working party. *Haematologica.* 2018;103:514–21.
163. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2010;116:4934–7.
164. Carella AM, Bellei M, Brice P, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. *Haematologica.* 2009;94:146–8.
165. Chen Y Bin, Lane AA, Logan BR, et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Patients with Lymphoma Undergoing High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1046–53.
166. Arai S, Letsinger R, Wong RM, et al. Phase I/II trial of GN-BVC, a gemcitabine and vinorelbine-containing conditioning regimen for autologous hematopoietic cell transplantation in recurrent and refractory hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:1145–54.
167. Musso M, Messina G, Di Renzo N, et al. Improved outcome of patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma with a new fotemustine-based high-dose chemotherapy regimen. *Br J Haematol.*

- 2016;172:111–21.
168. Child JA, Gareth JM, Faith ED, et al. High-Dose Therapy and Autologous Bone Marrow Transplantation after Failure of Conventional Chemotherapy in Adults with Intermediate-Grade or High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 1987;316:1493–8.
 169. 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;333:1540–5.
 170. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, et al. Non-Hodgkin's lymphomas clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2010;8:288–334.
 171. Graziutti ML, Dong L, Miceli MH, et al. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: Incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:501–6.
 172. Carlson K. Melphalan 200 mg/m² with blood stem cell support as first-line myeloma therapy: Impact of glomerular filtration rate on engraftment, transplantation-related toxicity and survival. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:985–90.
 173. Tamaki M, Nakasone H, Gomyo A, et al. Lower glomerular filtration rate predicts increased hepatic and mucosal toxicity in myeloma patients treated with high-dose melphalan. *Int J Hematol .* 2018;108:423–31.
 174. Augeul-Meunier K, Chretien ML, Stoppa AM, et al. Extending autologous transplantation as first line therapy in multiple myeloma patients with severe renal impairment: A retrospective study by the SFGM-TC. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:749–55.
 175. Parikh GC, Amjad AI, Saliba RM, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation May Reverse Renal Failure in Patients with Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:812–6.
 176. Chantepie SP, Garcia S, Tchernonog E, et al. Bendamustine-based conditioning prior to autologous stem cell transplantation (ASCT): Results of a French multicenter study of 474 patients from Lymphoma Study Association (LYSA) centers. *Am J Hematol.* 2018;93:729–35.

TEŞEKKÜR

Tamamlamış olduğum tez çalışmam sırasında benimle tüm bilgi ve birikimini paylaşarak bana yol gösteren, mesleki vizyon ve duruşu ile hekim ve akademisyen olabilmek konusunda bana örnek olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş olmak üzere asistanlık eğitimim sırasında emeği geçen tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

İlk öğretmenim, bana hayatı ve iyi bir insan olmanın ne demek olduğunu öğreten her cümlesi ve hareketiyle bana örnek olan ve her daim yolundan yürüyeceğim babam Nurtekin Hunutlu'ya sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım, mekanın cennet olsun. Her türlü zorluğa göğüs geren, sevgi, şevkat dolu kalbiyle bana sevmeyi ve fedakarlığı öğreten canım annem Akgül Hunutlu'ya sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Beni evlatları kabul edip sevgiyle kucaklayan, her türlü zorluğa beraber göğüs gerdiğimiz ve beni her konuda sonsuz destekleyen annem Sevgi Ayas, babam Bahtiyar Ayas, ablam Begüm Uçra ve abim Murat Uçra'ya sonsuz minnetlerimi sunarım.

Çalışma hayatının zorlukları yanında hayatın karşıma çıkarttığı her türlü zorlukta yanımda olan, beraber gülüp beraber ağladığım, uzmanlık serüvenimin bana kattığı en değerli parçalardan olan Dr. Saide Elif Güllülü Boz ve Dr. Hikmet Öztop'a, bilgisi, hayat görüşü ve hayata karşı duruşuyla her daim takdir edip örnek gösterdiğim arkadaşım Dr. Zeliha Kübra Özdemir'e ve yaşadığım zorluklarda desteğini her zaman hissettiğim Dr. Buket Erkan'a şükranlarımı sunarım.

Kısa zamana çok şey sığdırdığımız, beraber türlü zorlukların üstesinden geldiğimiz ve benim için hayatı kolaylaştıran mesai arkadaşlarım Muammer Hızlı Güneş, Aynur Kamburoğlu ve başhemşiremiz Semure Zengi'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışırken aile olduğumuz, acısıyla tatlısıyla beraber emek verdiğimiz, sabrını ve güler yüzünü hiçbir zaman benden esirgemeyen başta Ahmet Bilgehan Şahin, Vildan Gürsoy, Suat Akgür, Fatih Eren ve Burcu Yağız olmak üzere tüm iç hastalıkları araştırma görevlisi arkadaşlarım ve

uzmanlarımıza, tüm hemşire ve personelimize canıgönülden teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel değerlendirme ve çalışma aşamasında yardımlarını, emeğini esirgemeyen Doç. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na teşekkür ederim.

Son olarak hayattaki en büyük şansım, hayat arkadaşım, en büyük destekçim, hayata karşı olan dik duruşu ve kararlılığı ile bana örnek olup kalbimde sonsuz sevgi beslediğim canım eşim Beyza Hunutlu'ya hayatıma dokunduğu ve ömrünü benimle paylaştığı için sonsuz sevgi ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Fazıl Çağrı Hunutlu

2020

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Fazıl Çağrı HUNUTLU

Doğum Tarihi ve Yeri:

27.09.1991-Samsun

Görev Yeri ve Akademik Ünvanı:

Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Araştırma Görevlisi Doktor

Mezun Olduğu Üniversite / Fakülte ve Mezuniyet Tarihi:

Lisans / Yüksek Lisans: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi / 30.06.2015

Doktora: Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlığı / 2016-2020