



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**D VİTAMİNİ VE PARATIROID HORMON DÜZEYİNİN MULTİPLE
MYELOM VE LENFOMA HASTALARINDA MOBİLİZASYON REJİMİ
SONRASINDA CD 34 KÖK HÜCRE SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ahmet KAYA

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Emin KAYA
UZMANLIK TEZİ

MALATYA
2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGE VE KISALTMALAR	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Multiple Miyelom	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Klinik	3
2.1.3. Tanı	6
2.1.4. Patolojik Özellikleri	9
2.1.5. Prognoz	12
2.1.6. Tedavi.....	19
2.1.7. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	24
2.2. Lenfoid Kanserler.....	25
2.2.1. Hodgkin Lenfoma	25
2.2.1.1. Hodgkin Lenfomasının Teşhisi.....	26
2.2.1.2. Evreleme ve Prognostik Faktörler	27
2.2.1.3. Hodgkin Lenfoma Tedavisi	29
2.2.1.3.1. Olumlu Prognostik Faktörler Erken Evre Hodgkin Lenfoma	31
2.2.1.3.2. Olumsuz Prognostik Faktörler Erken Evre Hodgkin Lenfoma.....	32
2.2.1.3.3. İleri Evre Hodgkin Lenfoma	34
2.2.1.3.4. Nodüler Lenfosit-Baskın Hodgkin Lenfoma	36
2.2.1.3.5. Nüks Hastalığın Yönetimi	36
2.2.1.3.6. Ototolog Kök Hücre Nakli Sonrası Hastalık İlerlemesi Durumunda Terapötik Seçenekler.....	37
2.2.2. Non-Hodgkin Lenfoma	37
2.2.2.1. Tanı ve Evreleme	38
2.2.2.2. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	41
2.2.2.3. Foliküler Lenfoma	44
2.2.2.4. Mantle Hücre Lenfoması	48

2.2.2.5. Marjinal Bölge Lenfoması	49
2.2.2.6. T Hücre Lenfoması	49
2.3. D Vitamini.....	50
2.3.1. D Vitaminin Yapısı	53
2.3.2. D Vitamininin Kaynakları.....	53
2.3.3. D Vitamininin Metabolizması.....	54
2.4. Paratiroid Hormonu.....	56
2.4.1. PTH sentezi ve parçalanması	57
2.4.2. PTH reseptörleri	58
2.4.3. PTH Etkileri	58
2.5. Hematopoetik Kök Hücre	61
2.5.1. Kök Hücre Modeli.....	61
2.5.2. Hematopoetik Kök Hücrelerinin Kaynakları	64
2.5.2.1. Kemik İliği	64
2.5.2.1.1. Mobilize Kemik İliği.....	64
2.5.2.1.2. Hücre Dozu	65
2.5.2.1.3. Kemik İliği Hasatının Komplikasyonları	65
2.5.2.2. Periferik Kan.....	65
2.5.2.2.1. Kötü Mobilizasyon İçin Risk Faktörleri	66
2.5.2.2.2. PBPC Mobilizasyonu	66
2.5.2.2.3. G-CSF Uyarımı	66
2.5.2.2.4. Kemoterapiden Sonra Mobilizasyon.....	67
2.5.2.2.5. Optimal CD34 Hücre Dozu.....	69
2.5.2.2.6. PBPC'lerin Toplanmasıındaki Komplikasyonlar	70
2.6. Aferez.....	70
2.6.1. Aferez Mekaniği.....	70
2.6.2. Aferez Fizyolojisi.....	71
2.6.2.1. Antikoagülasyon	71
2.6.2.2. Sıvı Kaybı	72
2.6.2.3. Hücre Kaybı.....	72
2.6.3. Aferezin Klinik Yan Etkileri.....	72
2.6.4. Dondurup Saklama İşlemi (Kriyoprezervasyon)	73
3. MATERYAL VE METOT	74
3.1. Hastalar	74
3.2. Genel Akış.....	74
3.3. İşlemler.....	75

3.3.1. Aferez İşlemleri.....	75
3.3.2. Toplanan CD34 ⁺ Hücre Miktarının Belirlenmesi	75
3.3.3. Mobilizasyon.....	75
3.4. İstatistik	76
4. BULGULAR.....	77
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ.....	82
KAYNAKÇA.....	83



TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere tüm hocalarıma uzmanlık süresince değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve ilgisini esirgemeyen, bu tez çalışmasının planlanmasında ve yürütülmesinde büyük katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Emin KAYA'ya sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Birlikte çok güzel günler geçirdiğim ve ilerde de hep görmeyi arzuladığım değerli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında ve uzmanlık eğitimim süresinde desteğini esirgemeyen çok değerli eşim ve ailesine ve bu günlere gelmemde büyük emeği olan aileme maddi ve manevi desteklerini esirgemedikleri için minnettarım.

Zorlu nöbetlerden sonra bana yaşama sevinci veren çok tatlı ve biricik oğullarım Emir Hanifi ve Ömer Eren'e hayat boyu mutlu, başarılı, sağlıklı yaşam temennilerimle...

ÖZET

BAZAL D VİTAMİNİ VE PARATİROİD HORMON DÜZEYİNİN MULTİPLE MYELOM VE LENFOMA HASTALARINDA MOBİLİZASYON REJİMİ SONRASINDA CD 34 KÖK HÜCRE SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Bu çalışmada, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) merkezimize başvuran hastalardan pratiroid ve D vitamini bazal düzeyi mobilizasyon rejimi öncesinde bakılarak bu hormonların otolog kök hücre naklinde CD 34 kök hücre üretimine bir etkisi olup olmadığı anlaşılmaya çalışılmıştır. D vitamini ve PTH' nin kemik iliği ve kök hücre transplantasyonu alanında yeni terapötik seçeneklere yol açabileceği yönünde litaretüre yeni bilimsel destek sağlamayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 2017 yılında projenin kabulünden sonra ortalama 18 ay içinde İnönü üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Bilim Dalında otolog kemik iliği nakli kararı verilen hastaların verileri ile hazırlandı. Mobiliasyon kemoterapisi verilmeden önce hastalardan iki tüp kan örneği alınarak biyokimya kliniğine gönderilerek yapıldı. Biyokimya laboratuvarında Roche marka e411 model immünoassey cihazı yardımıyla D vitamini ve Paratiroid hormonu düzeyi çalışıldı. Mobilizasyon rejimi aldıktan sonra hastalardan Spectra optia cihazı yardımı ile CD34 kök hücre toplanıp kilogram başına düşen CD34 kök hücre sayısı hesaplandı. Mevcut veriler toplanarak Hastaların hormon düzeyleri SPSS istatistik programı aracılığı ile Paratiroid hormon ve Dvitamini ile CD 34 kök hücre sayısı arasındaki ilişki ortaya konuldu.

Bulgular: Otolog kemik iliği nakli kararı verilen 28 lenfoma ve 49 multiple myelom hastasında paratiroid hormon ve D vitamini ile CD 34 kök hücre düzeyi arasında negatif ilişkisi olduğu tespit edildi.

Sonuç: Tez çalışmamızda lenfoma ve multiple myelom hastalarında paratiroid hormon ve D vitamininin CD 34 kök hücre düzeyi ile negatif ilişkisi olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hematopoietik Kök Hücre, Mobilizasyon, Otolog Kök Hücre Nakli

ABSTRACT

THE EFFECT OF BASAL VITAMIN D AND PARATHYROID HORMONE LEVELS ON CD 34 STEM CELL QUANTITY AFTER MOBILIZATION REGIMES IN MULTIPLE MYELOMA AND LYMPHOMA PATIENTS

Objective: In this study, we investigated the basal level of parathyroid and vitamin D in patients admitted to our hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) center prior to the mobilization regimen. We aimed to provide new scientific support to the literature that vitamin D and PTH may lead to new therapeutic options in the field of bone marrow and stem cell transplantation.

Materials and Methods: The study was conducted in 18 months after the admission of the project and the data were obtained from the patients who were given autologous bone marrow transplantation decision in the Department of Hematology, İnönü University Turgut Özal Medical Center. Two tubes of blood sample were taken from the patients and sent to the biochemistry clinic before mobilization chemotherapy was given. In the biochemistry laboratory, vitamin D and parathyroid hormone levels were studied by means of the Roche brand e411 model immunoassay device. After the mobilization regimen, CD34 stem cells were collected by Spectra optia device and the number of CD34 stem cells per kilogram was calculated. Data were collected and the hormone levels of the patients were determined. Parathyroid hormone and D vitamin were compared with CD 34 stem cell count by the SPSS statistical program.

Findings: We found a negative correlation between CD34 stem cell level and parathyroid hormone and vitamin D in 28 lymphoma and 49 multiple myeloma patients undergoing autologous bone marrow transplantation.

Result: Our thesis study found that parathyroid hormone and vitamin D in the lymphoma and multiple myeloma patients were negatively associated with the CD34 stem cell level and this was not statistically significant.

Key words: Hematopoietic stem cell, Mobilization, Autologous stem cell transplantation

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABVD	: Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
ACD	: Asit-Sitrat-Dekstroz
AIDS	: İmmün Yetmezlik Sendromu
AL	: Hafif Zincir Amiloidoz
BBA	: Büyük Büyütme Alanı
BEACOPP	: Bleomisin, Etoposid, Doksorubisin, Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon kemoterapi rejimi
BEAM	: Karmustin (BCNU), Etoposid, Sitarabin ve Melfalan içeren kemoterapi rejimi
BM	: Kemik İliği
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
B2M	: Serum Beta-2 Mikroglobülin
CaSR	: Kalsiyum algılayan reseptör
CAR	: CXCL12-bol retiküler hücre
CHOP	: Siklofosfamid, Hidroksidaunorubisin, Oncovin (vinkristin) ve Prednizon kemoterapi rejimi
CRAB	: Hiperkalsemi, Böbrek yetmezliği, Anemi, Kemik hastalığı (calcium, renal, anemia, bone)
cTAL	: Henlenin kortikal kalın kolu
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
CTD	: Siklofosfamid, Talidomid ve Deksametazon içeren kemoterapi rejimi
CVP	: Siklofosfamid, Vinkristin ve Prednizolon içeren kemoterapi rejimi
CXCR4	: C-X-C Kemokin Reseptörü Tip 4
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DCT	: Distal Kıvrık Tübül

DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü'nün
ECOG	: Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu
ECM	: Hücre Dışı Matriks
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı
EP	: Ekstramedüller Plazmositomalar
ESR	: Sedimentasyon Hızı
FACS	: Floresansla Aktive Hücre Ayırma
FISH	: Floresan İnsitu Hibridizasyon
FDG	: Florodeoksiglukoz
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FL	: Folliküler Lenfoma
FLC	: Serbest Hafif Zincir
FLIPI	: Folliküler Lymphoma Uluslararası Prognostik İndeks
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GCB	: Germinal Merkez B Hücre
GHS	: Alman Hodgkin Çalışma Grubu
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GVHD	: Graft-versus-Host Hastalığı
Hgb	: Hemoglobin
HCT	: Hematopoietik Hücre Nakli
HES	: Hidroksietil Stark
HKH	: Hematopoietik Kök Hücre
HKHN	: Hematopoietik Kök Hücre Nakli
HSC	: Hematopoietik Kök Hücreleri
IgA	: İmmünglobülin A

IgG	: İmmünglobülin G
IgM	: İmmünglobülin M
IMWG	: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group)
ISS	: Uluslararası Skorelama Sistemi
IPS	: Uluslar Arası Prognostik Skorelama
IPI	: Uluslar Arası Prognostik İndeks
KRd	: Karfilzomib, Lenalidomid, düşük dozda Deksametazon kemoterapi rejimi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MALT	: Mukozasına Bağlı Lenfoid Doku
MCP	: Klorambusil içeren kemoterapi rejimi
MINE	: Mesna, İfosfamid, Mitoksantron ve Etoposid içeren kemoterapi rejimi
MDE)	: Myelom Tanımlayıcı Olaylar (Myeloma Defining Events)
MGUS	: Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati
MM	: Multiple Miyelom
NMDP	: Ulusal Kemik İliği DönerProgramı
MOPP	: Nitrojen Mustard, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon kemoterapi rejimi
MMR	: Mediastinal kitle oranı
MTR	: Mediasten toraks oranı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NCIC	: Kanada Ulusal Kanseri Enstitüsü
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
NKT	: Doğal Öldürücü T Hücresinin

OHKHN	: Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli
OS	: Genel Sağkalım
PBPC	: Periferik Kan Öncü Hücreler
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PTCL	: Periferik T hücre lenfoma
PTH	: Paratiroid Hormon
PTHrP	: PTH-ilışkili protein
PD-1	: Programlanmış Hücre Ölüm Proteini
pDC	: Plasmositik Dendritik hücrelerin
RANKL	: RANK ligandı
RAPID	: Birleşik Krallık Ulusal Kanser Araştırma Enstitüsü
Rd	: Lenalidomid artı düşük doz Dekametazon kemoterapi rejimi
R-CHOP	: Rituksimab, Siklofosamid, Hidroksidaunorubisin, Oncovin (vinkristin) ve prednizon kemoterapi rejimi
R-DHAP	: Rituximab, İfosamid, Karboplatin ve Rituksimab, Dekametazon, Sitarabin ve Sisplatin kemoterapi rejimi
R-ISS	: Revize Edilmiş Uluslararası Skarlama Sistemi
SCF	: Kök Hücre Faktörü, Stem Cell Factor
SDF-1	: Stromal Hücre Kökenli Büyüme Faktörü, Stromal Derived Growth Factor
SMM	: Smoldering Multiple Myeloma
Standford V	: Doksorubisin, Vinblastin, Mekloreタミン, Vinkristin, Bleomisin, Etoposid ve Prednizolon içeren kemoterapi rejimi.
TAD	: Talidomid, Doksorubisin ve Dekametazon içeren kemoterapi rejimi.
UCB	: Göbek Kordonu Kanında
UPEP	: İdrar Protein Elektroforezi

UV	: Ultraviyole
VAD	: Vinkristin, Doksorubisin ve Deksametazon İçeren Kemoterapi Rejimi
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VCD	: Bortezomib, Siklofosfamid ve Deksametazon içeren kemoterapi rejimi.
VDR	: D vitamini reseptörü
VTD	: Bortezomib, Talidomid ve Deksametazon içeren kemoterapi rejimi.
VRd	: Bortezomib, Lenalidomid, düşük dozda Deksametazon



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1: Multiple Miyelom Hastalarında Semptomların Görülme Sıklığı	3
Tablo 2.2: Multiple Myelom Tanı Kriterleri	7
Tablo 2.3: Myelom İlişkili Ve Myelom Öncülü Durumların Tanı Kriterleri	8
Tablo 2.4: Uluslararası Evrelendirme Sistemi (ISS)	13
Tablo 2.5: Gözden geçirilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)	14
Tablo 2.6: Durie-Salmon Evreleme Sistemi	15
Tablo 2.7: Gözden Geçirilmiş Ann Arbor Evreleme Sistemi (Lugano Sınıflaması).....	28
Tablo 2.8: Uluslararası Prognostik Skor (ileri evre)	29
Tablo 2.9: Evre I-II Hodgkin lenfomada Farklı Grupların Olumsuzluk Faktörleri.....	31
Tablo 2.10: Deauville Kriterleri.....	33
Tablo 2.11: Dünya Sağlık Örgütü Seçilmiş Kuruluşları Lenfoid Neoplazilerin Sınıflandırılması 2008.....	39
Tablo 2.12: Uluslararası Prognostik İndeks Faktörleri	40
Tablo 2.13: Foliküler lenfoma Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması.....	44
Tablo 2.14: Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks.....	45
Tablo 2.15: Modifiye GELF ve BNLI Kriterleri	46
Tablo 4.1: Lenfoma Hastalarında PHT ve D VİT- KHD Arasında İlişki.....	77
Tablo 4.2: Lenfoma Hastalarında Yaş Ortalaması.....	77
Tablo 4.3: Lenfoma Hastalarında Cinsiyet Dağılımı.....	77
Tablo 4.4: Multiple Miyelom Hastalarında PHT ve D VİT- KHD Arasında İlişki.....	78
Tablo 4.5: Multiple Myelom Hastaları Yaş Ortalaması	78
Tablo 4.6: Lenfoma Hastalarında Cinsiyet Dağılımı.....	78

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Multipl Miyelomalı Bir Hastanın Tedavisine Genel Yaklaşım Şeması	18
Şekil 2.2: Yeni Tanılı Multipl Myelom Hastalarında Uluslararası Merkezlerde Uygulanan Tedavi Seçeneklerinin Şeması	23
Şekil 2.3: D vitamininin Kalsitriole Dönüşümü Ve Bunun Kalsiyum Ve Fosfat Homeostaz Üzerindeki Etkileri.	52
Şekil 2.4: Hematopoetik Kök Hücre Nişi	63
Şekil 2.5: Filtrasyon Ve Santrifüj İşlemi İçin Hücrelerin Fiziksel Özellikleri	70



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM) tek klondan köken alan plazma hücrelerinin habis çoğalmasdır. Tümör, tümör ürünleri ve konağın yanıtı bir dizi organ disfonksiyonu, kemik ağrısı, kemik fraktürü, böbrek yetmezliği, anemi, enfeksiyona eğilim, anemi, hiperkalsemi, pıhtılaşma anormallikleri, nörolojik semptomlar ve hiperviskozite belirtileri ile kendini gösterebilir (1). Lenfoid hücre kanserleri en sessizden en agresife geniş bir dağılım göstermektedir. Bu kanserler immun sistem hücrelerinin diferansiyasyonunun farklı basamaklarında ortaya çıkarlar. Lenfoid hücrelerin bazı kanserleri hemen daima lösemi olarak bulunurken diğerleri hemen daima lenfoma olarak bulunur (1). MM’da OHKHN, indüksiyon tedavisi sonrası 65 yaşın altında ve performansı iyi olan 65-75 yaşları arasındaki hastalar için standart tedavi yaklaşımıdır (1). Lenfomalarda kemoterapi ve/veya radyoterapi ile ilk yanıt elde edildikten sonra agresif lenfomalarda (T hücreli ve Mantle Hücreli) ilk sıra, diffüz büyük B hücreli lenfomalarda relaps sonrası kemoterapi duyarlı olgularda, Hodgkin hastalarında refrakter/relaps durumda OHKHN uygun tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir (1). HKH’ler kan hücrelerinin her bir bireyinin yerini alabilecek ve kendi kendilerini yenileme özelliğine sahip olan çok yönlü hücrelerdir. Periferik kanda ilk defa 1962 yılında HKH’ler saptanmıştır (2). Periferik HKH’lerin, miyeloablatif tedavinin ardından tam hematopoietik düzelmeyi sağladığı 1980’lerde gösterilmiştir. Mobilizasyon kemoterapi, G-CSF ve pleriksfor ile periferik kanda normalde çok az miktarda bulunan HKH’lerin sayısının artması olarak isimlendirilmektedir (3). Üç farklı tip HKHN mevcuttur. Allojeneik HKHN’de sağlıklı bir verici veya kordon kanı kök hücre kaynağı olarak kullanılmaktadır. Sinjeneik HKHN ise hasta ve verici monozigotik ikizlerdir. Otolog HKHN ise hastadan daha önce toplanan HKH’ler yine hastaya verilmektedir. Bu çalışmada, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) poliklinik ve servisimize başvuran hastaların PTH ve D vitamini düzeyleri mobilizasyon öncesinde çalışılarak hasta verileri oluşturulmayı, bu kendi verilerimizi ortaya koyarak literatür verileri ile olan benzerlik ve farklılıkları ortaya koymayı ve aynı zamanda hastalık ve hastalar için yararlı olabilecek çıkarımları sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Miyelom

Multiplmiyelom (MM), monoklonal immünoglobülin üreten tek klondan köken alan plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterizedir. Tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. Tanı anında ortalama yaş 66'dır (4). Plazma hücreleri kemik iliğinde çoğalır ve genellikle osteolitik lezyonlar, osteopeni ve/veya patolojik fraktürlerle kapsamlı iskelet yıkımına ve böbrek yetmezliği, nörolojik semptomlar, anemi, hiperkalsemi, pıhtılaşma bozukluğu, enfeksiyona eğilime neden olur (5).

2.1.1. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2007 yılında 19.900 yeni MM olgusu teşhis edilmiş ve 10.790 kişi bu hastalıktan hayatını kaybetmiştir. Tanı anında ortalama yaş 68'dir, hastalık 40 yaş altında nadirdir. Yıllık insidansı 4/100.000'tür, dünyadaki dağılımı dikkat çekici şekilde benzerdir. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. MM, beyaz ırkta kanserlerin %1'ini, tüm hematolojik kanserlerin %13'ünü oluşturmaktadır (6). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012 verilerine göre MM, hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık görülen ilk 10 kanser tipi arasında bulunmaktadır. Hastalığın Türkiye'deki gerçek insidansı bilinmemektedir. MM, tüm kanserlerin yaklaşık% 1'ini ve ABD'de hematolojik malignitelerin yaklaşık% 10'undan fazlasını kapsar (7). ABD'de yıllık insidans 100.000'de yaklaşık 4-5'tir. Birleşik Krallık'taki South Thames bölgesinde ve genel olarak Avrupa'da benzer bir sıklık bildirilmiştir (8). Dünyada, MM'ye atfedilen yaklaşık 154.000 vaka ve yılda 101.000 ölüm vardır (6). Bazı raporlar insidansın zamanla arttığına işaret etsede İnsidans genel itibariyle değişmemektedir. İnsidans artışının muhtemelen nedeni yaşlı insanlar tarafından tıbbi olanakların kullanılabilirliğine bağlı tanının artması düşünülmektedir. MM tüm ırk ve tüm coğrafi bölgelerde görülür (6). İnsidans etnik kökene göre değişir; Afrika kökenli Amerikalılar ve Afrika'dan gelen siyahlar da yakalanma oranı, beyazlardan 2-3 kat daha fazladır (9,10). Buna karşılık, risk Japonya ve Meksikalı asyalılar için daha düşük (9,11). MM, erkeklerde kadınlardan çok daha sıktır (yaklaşık 1,4: 1). MM gelişme riski beden kitle indeksi ile birlikte artar (9). MM yaşlı yetişkinlerin bir hastalığıdır. Tanıdaki

medyan yaş 66 yıl olup, hastaların sadece% 10 ve 2'si sırasıyla 50 ve 40 yaş altındadır (9,12). Bilinmeyen vakaların küçük bir kısmı aileseldir. MM gelişme riski birinci derece akraba kişilerde yaklaşık 3,7 kat daha yüksektir. MM, iki veya daha fazla birinci dereceden akraba, tek yumurta ikizlerinde ve bir ailenin üç nesilini kapsayan dördüncü üyelerinde risk fazladır.

2.1.2. Klinik

Kemik ağrısı olan rutin iskelet filmlerinde veya diğer görüntüleme yöntemlerinde litik lezyonları bulunan hastalar, Artmış serum protein konsantrasyonu ve / veya idrarda veya serumda monoklonal bir proteinin varlığı, Açıklanamayan anemi gibi habis belirtileri gösteren sistemik bulgular veya semptomlar, Semptomatik veya tesadüfen keşfedilen hiperkalsemi, akut böbrek yetmezlikli nadiren nefrotik sendroma neden olan primeramiloidozlu hastalarda MM'dan şüphelenilmelidir. MM'li hastaların çoğunda, plazma hücrelerinin kemiğe veya diğer organlara infiltrasyonu veya aşırı hafif zincir atılımı nedeniyle böbrek hasarı oluşur. Hastalar aşağıdaki tablodaki (Tablo 2.1) semptom ve bulgu sıklığıyla başvururlar (9):

Tablo 2.1: Multiple Miyelom Hastalarında Semptomların Görülme Sıklığı (4)

Anemi	%73
Kemik ağrısı	%58
Artan kreatinin	%48
Yorgunluk / genel zayıflık	%32
Hiperkalsemi	%28
Zayıflama (hastaların yarısı ≥ 9 kg kaybetmektedir)	%24
Parestezi	%5
Hepatomegali	%4
Splenomegali	%1
Lenfadenopati	%1
Ateş	%0.7

Anemi – Normokrom Normositik anemi (hemoglobin ≤ 12 g / dL) tanı sırasında yüzde 73, hastalığın seyri sırasında yüzde 97 görülür (9). Bu anemi kemik iliği replasmanı, böbrek hasarı ve / veya büyük bir M-proteinine bağlı dölüsyon nedeniyle olabilir. Anemi genellikle fizik muayenede görülen yorgunluk ve solgunluğa bağlı şikayetlere neden olur. Bu hastalarda düşük B12 vitamini düzeyi mekanizması bilinmemekle birlikte, pernisiyoz anemiye ekarte etmek için araştırmalar yapılmalıdır.

Kemik ağrısı - Kemik ağrısı, özellikle sırt veya göğüste ve daha az ekstremitelerde, tanı anında hastaların yaklaşık% 60'ında görülür (9). Ağrı genellikle harekete bağlıdır ve pozisyon değişikliği dışında gece meydana gelmez. Omurilik çökmesi nedeniyle hastanın boyu birkaç cm azalabilir. Kaburgalarda plazmositomlar oluşabilir ya da yumuşak doku kitleleri olarak ortaya çıkabilir.

Böbrek hastalığı - Serum kreatinin konsantrasyonu, teşhis aşamasındaki hastaların yaklaşık yarısında artmıştır. (yaklaşık% 20'de > 2 mg / dL (177 mikromol / L) 'dir.) Böbrek yetmezliği MM'nin göstergesi olabilir (9; 13).MM'li hastalarda böbrek yetmezliğinin iki temel nedeni hafif zincir nefropati (miyelom böbrek olarak da bilinir) ve hiperkalsemidir. Hafif zincir salgılamayan hastalar miyelom böbrekleri için risk altında değildir. Serum hafif serbest zincir seviyeleri (genellikle > 1500 mg / L) düzeylerinde olduğunda böbrek yetmezliğinin diğer nedenleri yokluğunda, hafif zincir nefropati teşhisi konabilir. Buna karşın, özellikle serum ile ilişkili FLC düzeyi < 500 mg/L ise, nefropati şüphesi olan hastalarda tipik histolojik değişiklikleri belgelemek için renal biyopsi yapılmalıdır. Miyelomalı bir hastada böbrek yetmezliğinin diğer nedenleri arasında, eş zamanlı hafif zincir (AL) amiloidoz, hafif zincir depozisyonu hastalığı ve ilaca bağlı böbrek hasarı yer alır.

Hiperkalsemi - Tanı sırasında MM'li bir dizi hastanın yüzde 28'inde hiperkalsemi bulunmuştur. Serum kalsiyumu, yüzde 13'ünde ≥ 11 mg / dL (2,75 mmol / litre) gibi acil tedavi gerektirebilecek durumda olabilir (14).İyonize kalsiyum, serum kalsiyum seviyesi yüksekse, ancak hiperkalsemi belirtisi göstermiyorsa ölçülmelidir. Serum kalsiyumunun yükselmesi, monoklonal proteinin kalsiyum ile bağlanmasından kaynaklanabilir (15).

Nörolojik hastalık - Genellikle torasik veya lumbosakral bölgede MM'nin nörolojik komplikasyonu radikülopatidir. Sinirin paravertebral plasmasitom tarafından sıkıştırılmasından veya nadiren çökmüş kemiğin kendisinden kaynaklanabilir.

Kord kompresyonu - Ekstramedüller plazmostoma veya vertebra gövdesinin kırılmasına bağlı bir kemik parçasından kaynaklanabilir. Tıbbi acil durum nedeni olan spinalkord basısı hastaların yaklaşık yüzde 5'inde görülür, şiddetli bel ağrısı olan hastalarda alt ekstremité güçsüzlüğü veya parestezi veya mesane veya bağırsak disfonksiyonu veya inkontinansa durumunda şüphelenilmelidir. Kalıcı paraplejiyi önlemek için kemoterapi, radyoterapi veya nöroşirürji ile uygun takip tedavi ile hemen tüm omurganın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi ile myelografi yapılmalıdır.

Periferik nöropati - İlk teşhis anında MM'de periferik nöropati nadirdir ve varsa, genellikle amiloidozdan kaynaklanır. Bu genel kuralın bir istisnası, hastaların yaklaşık yüzde 100'ünde nöropati bulunan POEMS sendromlu (osteosclerotikmiyeloma) nadir alt grubunda görülür. Nöropatinin patogenezi belirsizdir ancak paraneoplastik bir mekanizma önemli olabilir.

MSS tutulumu – İntra kranial plazmositomlar nadirdir ve kafatasının klivüsü veya tabanını içeren plazmositomların myelomatöz lezyonlarının uzantılarından kaynaklanabilir. Anormal beyin omurilik sıvısı bulguları ile birlikte leptomeningeal myelomatoz nadirdir ancak özellikle hastalığın ileri evrelerinde daha sıklıkla tanınmaktadır.

Enfeksiyon - MM'li hastalar, bağışıklık sistemi bozulması ve fiziksel faktörlerin kombinasyonu nedeniyle enfeksiyon riski altındadırlar. enfeksiyona yatkınlık İmmün işlev bozukluğu, lenfosit fonksiyonunun bozulması, normal plazma hücresi fonksiyonunun baskılanması ve hipogammaglobulinemiden kaynaklanır. Fiziksel faktörler, patolojik fraktürlere bağlı olarak hipoventilasyon ve göğüs kafesi ve omurgayı ilgilendiren ağrıları içerir. Streptococcus pneumoniae ve gram negatif organizmalar en sık görülen patojenlerdir.

Ekstramedüller plazmositomalar - Plazma hücre infiltrasyonuna bağlı plevralefüzyon ve diffüz pulmoner tutulum nadirdir ve genellikle ileri hastalıkta görülür. Ekstramedüller plazmositomalar (EP), tanı anında MM olan hastaların yaklaşık yüzde 7'sinde görülür ve en iyi şekilde PET / BT taraması ile teşhis edilir. Hastaların % 6'sında hastalık seyrinde daha sonra EP gelişecektir (16). EP, büyük morumsu cilt altı kitleleri olarak görülebilir. Avuç içi ve / veya tabanlardaki kırışıklıkları içeren düz ksantomalar paraneoplastik bir fenomeni temsil edebilir (16).

2.1.3. Tanı

Hemen hastaların tamamında, MM tanısı konulmasından önce asemptomatik selim bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gamopati [monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) olduğu kabul edilmektedir. Klinik olarak heterojen bir hastalık olan MM, genellikle tedavi gerektirmeyen sessiz-sinsi myelom [smoldering multiple myeloma (SMM)] ve tedavi gerektiren MM (aktif) olmak üzere sınıflandırılabilir. MM tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu [International Myeloma Working Group (IMWG)] tarafından revize edilmiştir (Tablo 2.2). Belli belirtiçlere sahip olan SMM hastalarının 2 yıllık izlemde kabaca %80'inin tedavi gerektiren myeloma evrilmesi bu kriterlerin IMWG tarafından aktif myelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu revizyonda daha önce tedavi gerektiren myelomu tanımlayan (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı) [calcium, renal, anemia, bone (CRAB)] bulgularına üç yeni belirtiç eklenmiş SLiM - kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut manyetik rezonansda (MR) birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı ve tedavi gerektiren myelomu tanımlayan bulgular bütününe Myelom Tanımlayıcı Olaylar [Myeloma Defining Events (MDE)] adı verilmiştir (4). Yeni bir hastaya yaklaşmanın ilk adımı MM olarak yanlış tanımlanabilen ve tedavi gerektirmeyen myelomun premalign evreleri, önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) ve *smoldering* multiple myelomadan (SMM) ayrılmasıdır. MM'nin teşhisi, hastalıkla ilişkili son organ hasarı ve / veya uç organ hasarının biyogöstergesinin belirlenmesi ve $\geq$ % 10 kemik iliği plazma hücrelerinin ve / veya biyopsinin kanıtlanmış plazmasitoma varlığını gerektirir (Tablo 2.2) (17). Aşağıdaki bulgular, altta yatan plazma hücre bozukluğundan kaynaklanıyorsa, uç organ hasarının (CRAB) kanıtı olarak görülmektedir:

- Anemi (normalden düşük hemoglobin <10 g / dL [<100 g / L] veya > 2 g / dL [> 20 g / L])
- Hiperkalsemi (örn., Serum kalsiyum > 11 mg / dL [> 2.75 mmol / litre])
- Böbrek yetmezliği (yani, kreatinin klirensi <40 mL / dakika veya serum kreatinin > 2 mg / dL [177 μ mol / litre])

Kemik lezyonları (örneğin, iskelet radyografisinde bir veya daha fazla osteolitik lezyon, BT veya pozitron emisyon tomografisi)Aşağıdaki biyolojik belirtiçler

varlığında asemptomatik hastalarda MM teşhisi konur çünkü iki yılda % 80'den fazla komplikasyonlara ilerleme riski taşımaktadırlar (17).

- Kemik iliğinde $\geq$ % 60 klonal plazma hücreleri (18)
- Etkilenen / etkilenmeyen serbest hafif zincir (FLC) oranı 100 veya daha fazla olması (18)
- Manyetik rezonans görüntüleme birden fazla fokal lezyonu olan hastalar (MRI) (kemik veya kemik iliği dahil) (19; 20)

Tablo 2.2: Multiple Myelom Tanı Kriterleri

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) Artmış serum kalsiyum düzeyi: Serum kalsiyumun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması, • (R) Böbrek yetmezliği: Kreatinin klirensinin 40 mL/dk'nın altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması, • (A) Anemi: Hemoglobinin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/ dL altında olması veya hemoglobinin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması, • (B) Kemik lezyonları: Direkt 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, MR: Manyetik rezonans, PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi	

Türk Hematoloji Derneği Sürüm 1.02 - Ekim 2016'dan uyarlanmıştır

Myelom için pek çok risk belirleme sistemi geliştirilmiş, bunlardan en geniş kabul gören sistem olan Uluslararası Skorum Sistemi (ISS) yakın dönemde laktat dehidrogenaz (LDH), sitogenetik özellikleri de kapsayacak şekilde revize edilmiştir [revised ISS (R-ISS)] (Tablo 2.3).

Yine myelom tanısı konan hastalarda hastalık seyrini öngördürebilen pek çok farklı, hastaya veya hastalığa özgül faktör bulunmaktadır. Yukarıda tanımlanan MM' li

tüm hastalar tedaviye ihtiyaç duyarlar. Bununla birlikte, hastanın SMM veya MM olup olmadığından şüphe ediliyorsa, en uygun yaklaşım, hastayı iki ay içinde yeniden değerlendirmek ve doğru teşhis ortaya çıkıncaya kadar tedaviyi ertelemektir.

Tablo 2.3: Myelom İlişkili Ve Myelom Öncülü Durumların Tanı Kriterleri

MGUS (önemi bilinmeyen monoklonal gamopati)	SMM (Smoldering Multipl Myelom)	Multipl myelom
IgM dışı MGUS (IgG&IgA) (Bütün kriterler karşılanmalı) • Serum M (monoklonal) proteini • <3 g/dL • Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10* IgM MGUS (Bütün kriterler karşılanmalı) Serum M proteini • IgM <3 g/dL • Kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu <%10* Hafif zincir MGUS (Bütün kriterler karşılanmalı) • 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) • İmmünfiksasyonda 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	• Serum M proteini ≥ 3 g/dL veya • İdrar M proteini ≥ 500 mg/24 saat ve/veya • Kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-60* ve • Amiloidozun eşlik etmemesi ve Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması	• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq 10\%$* veya • Biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmasitom ve Myelom Tanımlayıcı Olay varlığı: En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması (Tablo 2.2) veya En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması
*Klonalite flow sitometri, immünohistokimya veya immünofloresan yöntemler ile kappa veya lambda kısıtlılığının saptanması ile ortaya konabilir. Kemik iliği plazma hücre oranı aspirasyon veya biyopsi ile değerlendirilebilir, eğer iki değer arasında uyumsuzluk söz konusu ise yüksek değer kullanılmalıdır. SLiM ve CRAB (altta yatan plazma hücre proliferasyonu ile karakterize hastalığa atfedilebilecek uç organ hasarı kanıtı) bir bütün olarak Myelom Tanımlayıcı Olaylar olarak isimlendirilmiştir.		

Türk Hematoloji Derneği Sürüm 1,02 - Ekim 2016'dan uyarlanmıştır

2.1.4. Patolojik Özellikleri

Monoklonal proteinler - MM' li hastaların büyük çoğunluğu (% 97), malign plazma hücreleri monoklonal (M) bir protein üretir. Bu monoklonal (M) proteinler serum ve 24 saatlik idrarda, immünofiksasyonu ile kombine edilmiş protein elektroforeziyle tespit edilebilir (9). Seyrek olarak, iki M proteini mevcuttur (biklonalgammopati). Serum immünofiksasyonu bir M-proteininin varlığını teyit eder ve türünü belirler. Habis plazma hücreleri, immünglobulin ağır, hafif zincir veya tek başına hafif zincir üretebilirler (9). MM da üretilen M-proteininin türü ve yüzdesi sırasıyla IgG - yüzde 52, IgA - yüzde 21, Sadece Kappa veya lambda hafif zinciri (Bence Jones) - yüzde 16, IgD - yüzde 2, Biklonal - yüzde 2, IgM - yüzde 0,5, Negatif - yüzde 6,5 dir. Kappa ve lamda hafif zincirlerin, IgD miyelomasında ve miyeloma ile ilişkili amiloidozda daha sık görülmekte, lambda ile karşılaştırıldığında kappa hafif zincir izotipi predominan olmaktadır.

Hafif zincir miyelom - Miyelomun yüzde 20' sine kadar serum veya idrarda yalnızca immünoglobulin hafif zinciri bulunur. Bu hastalar serum FLC ve UPEP ve idrar immünofiksasyonu ile kolaylıkla saptanır. Renal yetmezlik insidansı hafif zincir miyelomada çok daha yüksektir, bu hastaların yaklaşık üçte birinde serum kreatinin miktarı ≥ 2 mg / dL'den (177 mikromol / L) yüksek bulunur.

Non-sekretuar miyelom - MM' li hastaların yaklaşık% 3' ünde tanı esnasında immünofiksasyonda serum veya idrarda M-proteini bulunmamaktadır (9). Miyelomalı hastaların yaklaşık% 60' ında serum ve idrar immünofizasyonu normal olan monoklonal FLC tespit edilebilir. FLC testi serum kappa ve lambda hafif zincir seviyelerini ölçer ve bu daha sonra kappa-lambda oranı olarak ifade edilebilir. Plazma hücrelerinin proliferatif bozuklukları veya B-lenfositleri bulunmayan hastalarda normal FLC oranlara sahiptir (21). Bunla birlikte plazma hücre bozuklukları olan hastalarda beklenenden daha farklı kappa veya lambda hafif zincir oranı olur.

Non-sekretuar MM' li hastalar - Normal serum ve idrar immünofiksasyonuna sahip olan hastalar ve normal serum FLC oranına sahip miyelomlu hastalardır. Hafif zincirler idrarda tespit edilemediği sürece miyelom böbrek için risk altında değildir, ancak MM' nin diğer komplikasyonları için risk altındadırlar (16).

Oligo-Sekretuar Miyeloma - MM' li hastaların yaklaşık yüzde 5-10' unda teşhis sırasında oligo-sekretuar miyelom, serum veya idrarda ölçülebilir hastalık yokluğu olarak tanımlanan aşağıdaki parametreler bulunur:

- Serum M proteini <1 g / dL ve
- İdrar M proteini <200 mg / 24 saat

Standart serum ve idrar elektroforetik testleri kullanılarak bu hastaların izlenmesi zordur, çünkü küçük varyasyonların gerçek olup olmadığı veya beklenen laboratuvar değişkenliğinden dolayı karar vermek zor olacaktır. Bu hastaların çoğunda, serum FLC oranının anormal olması ve etkilenen (etkilenen) FLC seviyesinin ≥ 10 mg / dL olması koşuluyla hastalığı izlemek için serum serbest hafif zincir (FLC) testi kullanılabilir (22). Sekretuar olmayan miyelomda olduğu gibi, oligo-sekretuar hastalığı olan hastalar, özellikle bazal FLC düzeyleri ölçülebilen (<10 mg / dL) veya güvenilirlik kaygısı varsa görüntüleme ve kemik iliği çalışmaları ile izlenmelidir.

Laboratuvar hataları olmasa da, monoklonal protein serum viskozitesini ve eritrosit sedimentasyon hızını (ESR) artırabilir. ESR, 84'ünde > 20 mm / saat ve MM' li hastaların üçte birinde > 100 mm / saat'tir.

İdrar tahlili - Yukarıda belirtildiği gibi, MM' li hastalar çökme nefropati nedeniyle sıklıkla böbrek yetmezliği ile başvururlar. Alternatif olarak, MM ile ilişkili böbrek hastalığı, amiloidoz veya hafif zincir depozisyonu hastalığına bağlı olabilir. İdrar tahlil sonuçlarının yorumlanmasına özen gösterilmelidir. İdrar testi muayeneleri öncelikle hafif zincirleri değil, albüminleri tespit eder. MM' de idrar tetkikleri ile ilgili bulgular böbrek hasarının etiolojisine bağlı olarak:

- Miyelom çökme nefropatisi, distal ve toplayıcı tüplerde geniş, mumlu, lamine çökme varlığı ile karakterizedir. Çökmeler esas olarak çökelmiş monoklonal hafif zincirlerden oluşur. Proteinin çoğunluğu albumin yerine üriner monoklonal protein (Bence Jonesproteinüri)' yi içerdiğinden, idrar ölçüm çubuğu protein için tipik olarak negatiftir.

- Miyelom çökme nefropatinin aksine, AL amiloidoz ve hafif zincir depozisyon hastalığı gibi diğer ilgili plazma hücre bozukluklarında böbrek tutulumu tipik olarak protein için belirgin pozitif bir dip çubuğu ile bulunur, çünkü üriner proteinin çoğu albumin'den (nefrotik sendrom) oluşur. Bence Jonesproteinüri çok azdır. Aynı hastalarda çökme nefropatisi nadiren görülür, çünkü bireysel monoklonal hafif

zincirin biyokimyasal özellikleri, görülebilen böbrek hastalığının tipinin önemli bir belirleyicisidir.

Periferik yayma - Periferik yaymada en sık rastlanan bulgu rulo formasyonu oluşumu (>% 50), lökopeni (% 20) ve trombositopeni (% 5) 'dir (5). Monoklonal plazma hücreleri miyelomalı hastalarda periferik yaymada nadiren görülür. Tespit edilebilir plazma hücresi varlığında mutlak periferik kan plazma hücresi yaklaşık yüzde 10 veya sayımda ≥ 100 hücre / mikroL ($\geq 0,1 \times 10^9/L$) olduğunu gösterir. Periferik kanda dolaşan plazma hücrelerinin yüksek seviyelerde olması, agresif MM formu olan plazma hücreli lösemi düşünülmelidir.

Plazma hücre yüzdesi - Kemik iliği aspiratı ve biyopsisi, MM teşhisinde önemli bir bileşendir. Kemik iliği plazma hücre yüzdesi bir çekirdek biyopsi örneğinden tahmin edilmelidir. Bununla birlikte, aspirat ve çekirdek biyopsisinde plazma hücreleri yüzdesi farklıysa, daha yüksek değer kullanılmalıdır. Tanı amaçlı kemik iliği plazma hücre yüzdesini belirlemek için akış sitometrisi kullanılmaz. Klonalite, akış sitometrisi, immünohistokimya veya immünofloresan yöntemi ile kappa / lambda hafif zincir kısıtlaması gösterilerek tespit edilebilir. Hastaların büyük çoğunluğunun kemik iliği yüzde 10 veya daha fazla klonal plazma hücresi içerir. Bununla birlikte, yamalı kemik iliği tutulumundan dolayı, kemik iliği aspiratı ve biyopsisi, hastaların yaklaşık yüzde 4'ünde yüzde 10'dan az plazma hücresi gösterebilir. MM tanısı, diğer tanı kriterleri yerine getirilirse ve yumuşak doku veya kemik plazmoszomanın histopatolojik onaylanması sonrasında biyopside yüzde 10'dan az klonal plazma hücresi bulunması durumunda bile tanı konulabilir (23). Buna ek olarak, kemik iliğinde $\geq$ % 60 klonal plazma hücresine sahip olan asemptomatik hastalar, iki yıl içinde % 80' den fazla organ hasarına ilerleme ve yaklaşık olarak yedi aylık bir ortanca progresyonsuz sağkalımı geliştirme riski taşımaktadır (24).

Morfoloji - Plazma hücrelerinin morfolojik özellikleri olgunluğuna bağlı olarak farklılık gösterebilir ve morfolojik olarak miyeloblastlardan ayırt edilemezler. Olgun plazma hücreleri oval olup, bol miktarda bazofilik sitoplazma sahiptir. Çekirdek, yuvarlak ve belirgin bir perinükleer kep veya temiz sitoplazmalı eksantrik çakirdekli olarak bulunur. Çekirdek, nucleoli içermeyen "clock-face" veya "spokewheel" kromatin içerir. Olgunlaşmamış plazma hücreleri dağınık nükleer kromatin, belirgin nükleoli ve sitoplazmik orana yüksek bir nükleusa sahiptir.

İmmünofenotip - Yüzey immünooglobülini taşımayan Miyelomalı hastalarda kemik iliği plazma hücrelerinin sitoplazmasında immünohistokimyasal boyama, immünofloresan çalışmalar ve akış sitometrisi, kappa veya lambda hafif zincirlerinden biri saptanır. Kemik iliğinde normal kappa / lambda oranı 2: 1'dir. Sırasıyla, kappa veya lambda monoklonalitesinin tanımını karşılamak için, 4: 1'den fazla veya 1: 2'den daha düşük bir oran dikkate alınır.

Bu bulgu, plazma hücrelerinin kappa / lambda oranı normal aralıkta olan otoimmün hastalıklar, metastatik karsinom, kronik karaciğer hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) veya kronik enfeksiyon nedeniyle reaktif plazmasitozisten ayırt eder. Miyelom hücrelerinin yaklaşık yüzde 70'i normal plazma hücrelerinde ve plazma hücresi lösemisinde tipik olarak negatif olan CD56'yı eksprese edecektir.

Sitogenetik - MM'nin tipik veya teşhis eden tek bir sitogenetik anormallik yoktur. Miyelom tümörlerinin çoğunluğu, interfaz floresan yerinde hibridizasyon (FISH) gibi hassas moleküler genetik tekniklerle tespit edilebilen genetik anormalliklere sahiptir. Aksine, geleneksel karyotipleme ile kemik iliği örnekleminde miyelom hücrelerinde az sayıda metafaz bulunduğu için hastaların sadece % 20-30'unda sitogenetik anormallikler tespit edilebilir (25).

Serbest hafif zincir tahlili - Serbest hafif zincir (FLC) tahlili, serumdaki ağır zincirlere bağlı olmayan kappa ve lambda hafif immünooglobülin zincirlerini ölçer. Normal kappa / lambda FLC oranı 0.26 ile 1.65 arasındadır. Anormal FLC oranları, bir tür hafif zincirin fazla üretimi (kappa veya lambda) olduğunda klonal plazma hücre bozukluklarında görülür. MM'li hastaların yaklaşık % 90'ında anormal FLC oranları görülür (26). Asemptomatik myeloma hastalarında FLC seviyesinin de 100 mg / dL (1000 mg / L) veya daha fazla bir seviye artışı, önümüzdeki iki yıl içinde organ hasarına ilerleme riski yüzde 93'tür. Yüksek progresyon hızı göz önüne alındığında, 100 veya daha fazla FLC oranı MM tanısı olarak düşünülmektedir (24).

2.1.5. Prognoz

Multiple miyelom (MM) heterojen bir hastalıktır, bazı hastalar tedaviye rağmen hızla ilerlemektedir ve bazıları birkaç yılda yeniden tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Diğer çoğu kanserde olduğu gibi, miyelomalı hastaların prognozu dört ana faktöre bağlıdır:

- Evrelendirme (tümör yükü)
- Hasta faktörleri (konakçı özellikler)
- Hastalık biyolojisi (hastalığın agresifliği)
- Tedaviye uygunluk ve tepki (27)

Evreleme - Miyelom tanısı konduktan sonra, hastalar hastalık aşamasını (yani, tümör yükünü) belirlemek için ilk değerlendirmeden geçerler. İki ana evreleme sistemi vardır: Uluslararası evreleme sistemi (ISS) ve Durie-Salmon evreleme sistemi. Bunlardan basitlik ve özneliliğin olmaması nedeniyle ISS tercih edilen evreleme sistemi haline gelmiştir (Tablo 2.3). Bu evreleme sistemleri çoğunlukla klinik araştırmalara katılan hastaları tabakalaştırmak ve klinisyenlerin bu tür çalışmaları daha iyi yorumlayıp karşılaştırmalarına izin vermek için kullanılır. Kemik iliği sitogenetiği ve kromozomal translokasyon çalışmaları gibi diğer prognostik çalışmalar, tercih edilen tedavi yaklaşımını belirlemek için daha sık kullanılır. Uluslararası evrelendirme sistemi (ISS) Hastalık yükünü prognostik öneme sahip üç aşamaya bölmek için serum beta-2 mikroglobülin (B2M) ve serum albümin seviyeleri hakkındaki verileri içermektedir (28).

Tablo 2.4: Uluslararası Evrelendirme Sistemi (ISS)

Evre I	B2M <3,5 mg / L ve serum albümin $\geq 3,5$ g / dL	Ortanca genel Sağ Kalım
		62 ay
Evre II	Evre I, evre III arasında kalan hastalar	44 ay
Evre III	B2M $\geq 5,5$ mg / L	29 ay

Türk Hematoloji Derneği Sürüm 1.02 - Ekim 2016'dan uyarlanmıştır

ISS evre I, II ve III'lü hastaların genel sağkalım oranları sırasıyla 62, 44 ve 29 ay bulunmuştur.

ISS, yalnızca semptomatik aşık ar miyelomalı hastalarda kullanılmalıdır. Öneminin bilinmemesi nedeniyle, smoldering miyeloma veya önemi belirsiz monoklonal gamopati hastalarında (MGUS) kullanılmamalıdır. Durie-Salmon evreleme sisteminin aksine, ISS tümör yükünün güvenilir bir göstergesi değildir. ISS'nin temelini oluşturan albumin ve B2M, böbrek yetmezliği gibi komorbid hasta faktörlerinden etkilenmektedir.

Revised ISS (R-ISS) - Gözden geçirilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS), orijinal ISS'ye (serum beta-2 mikroglobülin ve serum albumin) dahil edilen, serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve CD138 plazma hücresi arıtımından sonra *interfaz floresan hibridizasyon* (FISH) ile tespit edilen yüksek riskli kromozom anormalliklerden elde edilen prognostik bilgileri içerir (Tablo 2.4).

Tablo 2.5: Gözden geçirilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)

R-ISS - evre I		R-ISS - evre II	R-ISS - evre III
B2M <3,5 mg / l ve serum albümini $\geq 3,5$ g / dL ve normal LDH FISH ile hiçbir kromozomal anomali yok del (17p), t (4; 14) ya da t (14; 16)		Ne evre I ne evre III olan hastalar	B2M $\geq 5,5$ mg / L LDH normal sınırlar ve / veya üzerinde artı FISH ile aşağıdakilerden biri saptanması del (17p), t (4; 14) , Veya t (14; 16).
Ortanca genel Sağ Kalım	Ortanca Sağ Kalıma erişilememiş	83 ay	43 ay

Türk Hematoloji Derneği Sürüm 1.02 - Ekim 2016'dan uyarlanmıştır

Durie-Salmon evreleme - Durie-Salmon klinik evreleme sistemi, tümör hücresi kütlesi ile ilişkili çeşitli faktörleri içerir. Bu yöntem kullanılarak stage, son organ hasarı (renal yetmezlik, anemi, hiperkalsemi, litik kemik lezyonları) ve immünoglobülin yükü ölçümleri (Tablo 2.5) ile birlikte kemik iliğindeki tümör hücre yoğunluğunun öznel bir ölçüsüne dayanılarak belirlenir (26). Multiple miyelomun evrelendirilmesi için standartlaştırılmış bir sistem olmasına rağmen, Durie-Salmon evreleme sistemi, prognozu ve hayatta kalmayı öngörme yeteneği ile ilgili bazı eksikliklere sahiptir. Örnek olarak bu sistem, iskelet surveyindeki litik lezyonların gözlemciye bağımlı nicelendirmesini içermektedir. Sübjektif değerlendirmeler hassasiyetini azaltmaktadır.

Tablo 2.6: Durie-Salmon Evreleme Sistemi

EVRE I	Düşük hücre kütlesi: $<0,6 \times 10^{12}$ hücre / m^2 artı aşağıdakilerin hepsi Hgb > 10 g / dL Serum IgG <5 g / dL Serum IgA <3 g / dL Normal serum kalsiyum İdrar monoklonal protein atılımı <4 g / gün Genel litik kemik lezyonları yok
EVRE II	Ne evre I ne evre III
EVRE III	Yüksek hücre kütlesi: $> 1.2 \times 10^{12}$ hücre / m^2 Aşağıdakilerden birine ek olarak: Hgb $<8,5$ g / dL Serum IgG > 7 g / dL Serum IgA > 5 g / dL Serum kalsiyum > 12 mg / dL (3 μ mol / L) İdrar monoklonal protein atılımı > 12 g / gün İleri litik kemik lezyonları
Evre III, serum kreatininine dayalı olarak IIIA veya IIIB olarak alt sınıflara ayrılmıştır	
A. Serum kreatinin <2 mg / dL (177 μ mol / L)	
B. Serum kreatinin ≥ 2 mg / dL	
Hgb: hemoglobin; IgG: immunoglobulin G; IgA: immunoglobulin A	

Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975, 36:842-54' den uyarlanmıştır.

HASTA FAKTÖRLERİ- Miyelomalı hastalar için klinik sonuç plazma hücre klonunun biyolojik özellikleri ile yaş, performans durumu ve komorbiditeler gibi hastaya özgü faktörler arasındaki karmaşık etkileşime bağlıdır. Genç hastalar daha elverişli özelliklere sahip olma eğilimindeyken, tanı yaşı genel sağ kalımda bağımsız bir öngördürücüdür (29). Tedaviye dayanma yetenekleri kısıtlı, komorbiditeleri olan hastalar, genellikle daha iyi prognoz ile ilişkili bir miyeloma sahip olsa bile, tedaviden kötü sonuç alacaktır. Miyelomda prognozu değerlendiren araştırmaların büyük kısmı malign klonun biyolojik özelliklerine odaklanmış olsa da, büyük vakalı çalışmalarda, hastaya bağlı olan çok sayıda prognostik faktör tespit edilmiştir:

- Performans durumu 3 veya 4 (26)
- Serum albumin <3 g / dL (1)

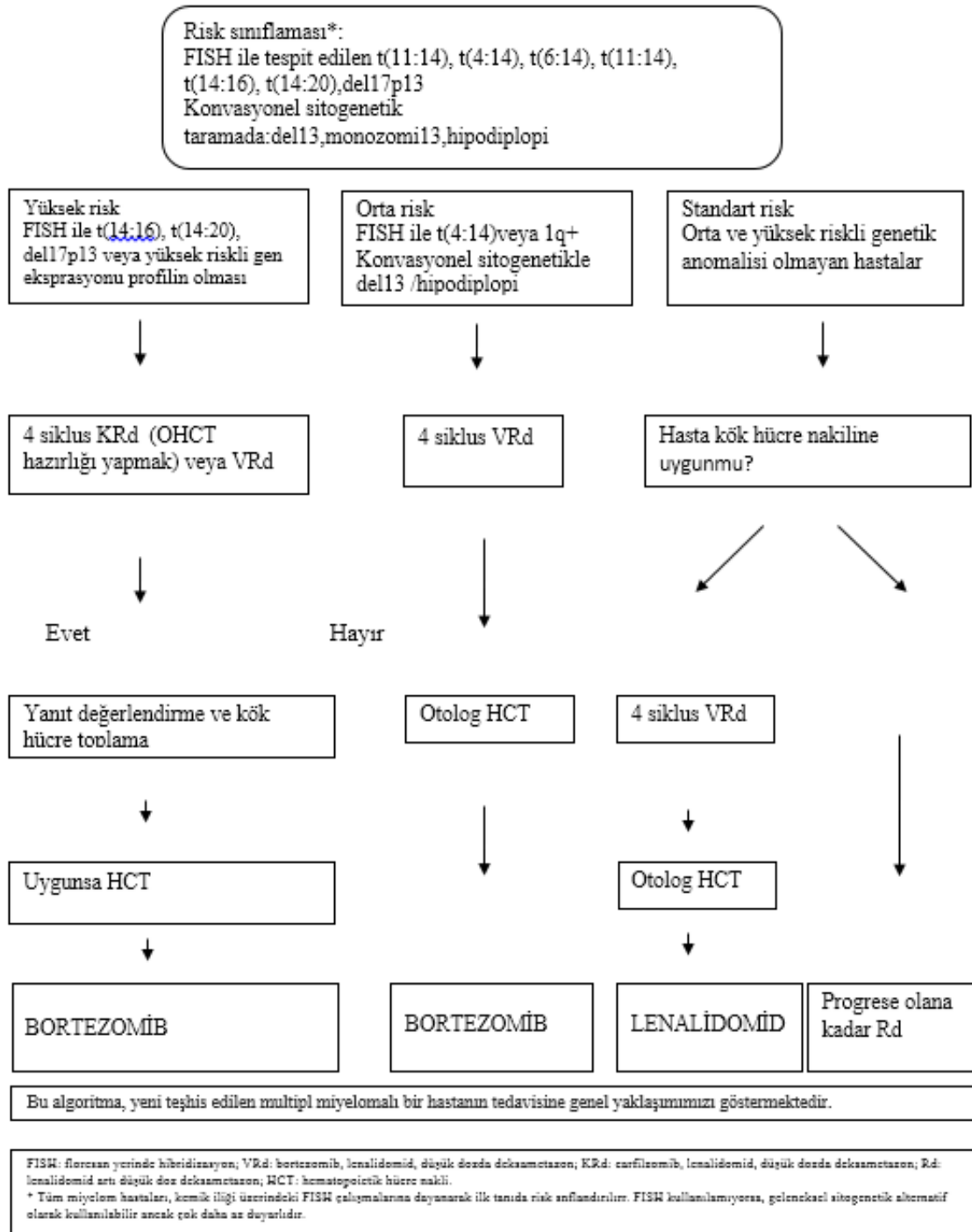
- Yaş ≥ 70 yaş (1)
- Serum kreatinin ≥ 2 mg / dL (1)
- Trombosit sayısı $< 150,000$ / mikrol (1)
- Beta-2-mikroglobulin > 4 mg / L (1)
- Plazma hücre etiketleme endeksi ≥ 1 (1)
- Serum kalsiyum ≥ 11 mg / dL (1; 30)
- Hemoglobin < 10 g / dL (1; 30)
- Kemik iliği plazma hücresi yüzdesi ≥ 50 (1)

HASTALIK BİYOLOJİSİ- Multipl miyelomda, benzer evreleme ve konak etken faktörleri olan hastalarda prognoz belirgin şekilde farklılık gösterebilir. Bu farklılıklar esasen altta yatan hastalık biyolojisindeki farklılıklar nedeniyle açıklanmaktadır. Bu faktörler, klinik gidişin şiddetini büyük ölçüde etkiler. Hastalık biyolojisinin en önemli belirteçlerinden bazıları sitogenetik anomaliler, kemik iliği plazma hücresi immünofenotipi, plazma hücre çoğalması hızı ve dolaşımdaki plazma hücrelerini içerir.

Sitogenetik anomaliler - Sitogenetik anomaliler miyelomda güçlü prognostik faktörlerdir. Konvansiyonel sitogenetik ve *interfaz floresans in situ hibridizasyon* (FISH) kombinasyonu halen tümörleri yüksek ve standart riskli hastalıklara ayırmak için kullanılmaktadır (Tablo 2.6). Böyle ayrıştırma, tedaviye yardımcı olabilir. T (14; 16), t (14; 20) veya del17p13 FISH ile tespit edilen, multipl miyelomun (MM) yaklaşık% 15'ini oluşturan hastalar yüksek riskli MM' li kabul edilmektedir (31,8). Bu hastalar, standart tedaviye rağmen yaklaşık olarak iki ile üç yıllık sağkalım sürelerine sahiptirler. Çalışmalar, yüksek riskli sitogenetik hastalarda trizomilerin varlığının, yüksek riskli sitogenetik anormalliklerin olumsuz prognostik etkilerinin bir kısmını iyileştirdiğini göstermektedir. FISH ile t (4; 14) veya Geleneksel sitogenetik ile delesyon 13 / hiperdiploidi olan hastaların daha önce yüksek riskli hastalığı olduğu düşünülmüş ancak uygun tedavi (proteazom inhibitörü içeren rejimlerin erken kullanımı ve kök hücre transplantasyonu) ile yaklaşıldığında standart riskli hastaların sonuçlarına yaklaşmaktadır. Bu nedenle bu hastalar şimdi orta riskli MM' li olarak düşünülmektedir. 1q + 'lık hastaların da orta riskli MM olduğu düşünülmektedir. Yüksek veya orta riskli sitogenetik anormalliklerden yoksun MM'li diğer tüm hastalar standart risk MM'si olduğu düşünülmektedir. Klinik araştırmalara katılan hastalar için genişletilmiş bir genetik test paneli önerilmektedir (26).

RİSK SINIFLAMASI - MM tanısı doğrulandıktan sonra bir sonraki adım, tedaviyi takiben sonucu tahmin etmeye yardımcı olan anormallikleri test etmeyi içerir. Bireysel vakalar, spesifik translokasyonlar ve / veya silinmeler veya konvansiyonel sitogenetik için *floresan in situ hibridizasyon* (FISH) sonuçlarına dayanılarak, yüksek riskli, orta riskli veya standart riskli MM'ye tabakalandırılabilir (Tablo 2.6). Bu risk katmanlandırması, tedaviyi etkiler (Şekil 2.1).

Miyelomda prognoz, konak faktörleri (yaş, performans durumu, eşlik eden hastalıklar), evre, tedaviye yanıt ve hastalık biyolojisi olmak üzere çeşitli değişkenlere bağlıdır. Hastalık biyolojisi, miyelom klonundaki temel sitogenetik anormalliklerle belirlenir. Tedavi sonuçların önemli bir belirleyicisidir ve kemoterapi seçimini de etkiler. Bu nedenle, tüm miyelom hastaları, ilk tanıda kemik iliği üzerindeki FISH çalışmalarına dayalı olarak risk sınıflaması yapılır (26,32). FISH kullanılamıyorsa, geleneksel sitogenetik alternatif olarak kullanılabilir ancak çok daha az duyarlıdır.



Şekil 2.1: Multipl Miyelomalı Bir Hastanın Tedavisine Genel Yaklaşım Şeması

Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2012, 87:78-88' den uyarlanmıştır.

- **Yüksek riskli miyelom** - Aşağıdaki klinik veya patolojik kriterlerden en az birine sahip hastaların yüksek riskli hastalığı olduğu düşünülmektedir:
- FISH ile tespit edilen t (14; 16), t (14; 20) veya del17p13

- Yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, üst sınırın ≥ 2 katı
- Primer plazma hücresi lösemisi (periferik kan ≥ 2000 plazma hücresi / mikroL veya periferik yaymada $\geq 20\%$)
- Yüksek riskli gen ifadeleri varlığının olması

FISH ile bakılan t (14; 16), t (14; 20) veya del 17p13'ü olan hastalar MM' nin yaklaşık yüzde 15'ini oluşturur ve standart tedaviye rağmen yaklaşık olarak iki ile üç yıllık ortalama sağkalıma sahiptir (26,33). Gen ekspresyonu profillemesinde yüksek riskli işaretler atmış hastaların da yüksek riskli MM olduğu düşünülmektedir ancak bu test rutin olarak önerilmemektedir. Yüksek riskli sitogenetik hastalarda trizomilerin varlığının yüksek riskli sitogenetik anormalliklerin bazı olumsuz prognostik etkilerini iyileştirip azaltamayacağı konusunda çelişkili veriler vardır (34). Birden fazla çalışma, yüksek LDH'nin miyelomda olumsuz prognoz tutarlı bir işareti olduğunu bulmuştur (35,36).

- **Orta riskli miyeloma** - 13 / hipodiploidi Geleneksel sitogenetik ile FISH ile t (4; 14) veya (1q) olan hastalar, daha önce yüksek riskli hastalığı olduğu düşünülmüş, ancak uygun tedavi (erken dönemde bortezomib içeren Rejimler ve hematopoietik hücre transplantasyonu), bu bulguları olan hastaların standart riskli miyelomaya yaklaştığı sonucuna varılmıştır (37). Bu nedenle bu hastalar şimdi orta riskli MM'li olarak düşünülmektedir.

- **Standart riskli miyeloma** - Yukarıda açıklanan yüksek veya orta riskli genetik anormalliklerden yoksun MM' li tüm hastaların standart risk MM olduğu düşünülmektedir. Buna trizomi hastaları, t (11; 14) ve t (6; 14) dahildir. Modern tedavi ile standart riskli miyelomalı hastaların ortalama yaşam süresi 8-10 yıl arasındadır (26).

2.1.6. Tedavi

Multiple miyelomda yıllardır elde edilen klinik bilgilere göre semptomatik MM' da tedavi ivedilikle başlanmalıdır. Asemptomatik MM' de mevcut tedavi tavsiyeleri sadece klinik gözlemlere dayanmaktadır ve konvansiyonel kemoterapi ile bu vakaların tedavi edilmesinin sağ kalım üzerine herhangi bir etkisinin olduğu gösterilememiştir (38). Teşhis ve risk sınıflamasını takiben, otolog hematopoietik hücre naklinin (HCT) uygunluğunu belirlemek için tüm hastaların değerlendirilmesi gerekir. Tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında, daha önce tedavi edilmeyen standart riskli

miyelomalı hastalarda, HCT ile takip edilen yoğunlaştırılmış kemoterapi hem olaysız hem de genel sağkalımı uzatmaktadır (39). HCT için aday olan hastalara verilen başlangıç kemoterapisi, kök hücre toplanmasını bozabilecek ajanları sınırlamalıdır. Çok az hasta allojenik HCT için uygundur, ancak miyelomda allogeneik yaklaşımların rolü araştırılmaya devam edilmekte ve tartışılmaktadır (39; 40). MM' de otolog HCT için uygunluk, ülkeler ve kurumlar arasında değişir. Birçok Avrupa ülkesinde, miyelom nakli öncelikle 65 yaşın altındaki hastalara uygulanır. Birleşik Devletlerde sıkı bir yaş sınırı kullanılmaz. Bunun yerine, kararlar "fizyolojik yaş" temel alınarak vaka bazında yapılır ve kurumlar arasında değişiklik gösterir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki merkezlerin birçoğunda, aşağıdaki faktörlerden bir veya daha fazlasına sahip hastalar, miyelomda otolog HCT için uygun görülmemektedir:

- Yaş > 77 yaşında
- Direkt bilirubin > 2,0 mg / dL (34,2 µmol / litre)
- Kemik ağrısı nedeni ile Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 3 veya 4 performans durumu
- New York Heart Association işlevsel durumu Sınıf III veya IV

BAŞLANGIÇ TEDAVİ

İndüksiyon tedavisi - Semptomatik MM hastalarının başlangıç tedavisi, risk sınıflamasına, otolog hematopoietik kök hücre nakline (HCT) uygun olup olmadığına ve mevcut kaynaklara bağlı olarak değişir (Şekil 2.1). Tercih edilen indüksiyon rejimi ile ilgili genel bir mutabakat bulunmamasına rağmen, tüm hastalara indüksiyon tedavisi uygulanmaktadır. İndüksiyon tedavisinin süresi, kullanılan rejime ve hastanın HCT'ye devam edip etmeyeceğine bağlıdır. HCT'ye uygun hastalar, kemik iliği ve periferik kandaki tümör hücrelerinin sayısını, semptomları ve uç organ hasarını azaltmak için kök hücre toplanmadan önce iki ile dört ay süreyle indüksiyon tedavisi görürler. İndüksiyonda lenalidomid ve deksametazon alan HCT için uygun olmayan hastalar, genellikle önemli toksisite olmadığı sürece progresyona kadar tedaviye devam ederler. Aksine, bir alkilator veya bortezomib esaslı rejim alanlar yaklaşık 12-18 ay tedavi edilir ve daha sonra progresyona kadar gözlemlenir. İndüksiyon tedavisini takiben, HCT'ye uygun hastalar için tedavi seçenekleri şunları içerir:

- Yüksek doz kemoterapi ve ardından bir ya da iki otolog HCT (erken transplant stratejisi)

- Otolog HCT'yi ilk relapsa kadar bekleten aynı indüksiyon rejimi ile genellikle devam eden tedavi (gecikmiş transplant stratejisi)
- Yüksek doz kemoterapi ve ardından allojenik HCT

Erken veya geç verilen HCT benzer sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu çalışmalar, lenalidomid ve bortezomib gibi yeni ilaçların döneminden önce yapılan çalışmalardır. MM'nin ilk tedavisine yeni ajanlar eklendiğinde, HCT'nin rolü değişebilir. Allojenik HCT, tedavi için bir şans veriyor olsa da, erken ölüm oranları ve yan etkileri nedeniyle ilk seçenek olarak daha az arzu edilir. Genel olarak, tercih edilen yaklaşım, indüksiyon kemoterapisidir. Bunu takiben erken veya gecikmiş otolog HCT uygulanır. Erken ve geç HCT arasındaki kararı etkileyen faktörler, hastanın tercihi, hasta yaşı (yaş 70'e yaklaştığından, erken transplantasyon tercih edilir), ilk kemoterapi rejimine cevap ve tolere edilebilirliğine bağlıdır. Tek başına kemoterapiye karşı konvansiyonel kemoterapiden sonrası otolog HCT önerilmektedir. HCT için aday olarak kabul edilen hastalar için indüksiyon tedavisini ve bunu takiben otolog HCT'yi (risk katmanlaşmasına bağlı olarak erken nüks başlangıcında) birçok merkez önermektedir. Bu tercih, çoğu HCT ile üstün sağkalım sergileyen randomize çalışmalara dayanmaktadır ve tek başına kemoterapinin MM' nin iyileştirici olmadığı ve uygun hastaların hastalık seyrinde bir noktada HCT'ye ihtiyaç duyacağı anlayışına dayanmaktadır. Modern uygulamalar neticesinde otolog HCT ile tedaviye bağlı mortalite düşüktür. Otolog HCT ile sağkalım faydaları göz önüne alındığında, daha da yoğun kemoterapi ve bunu izleyen ek bir HCT'nin, çift (*tandem*) -otolog HCT olarak adlandırılan bir prosedürün daha iyi sonuçlar verebileceği varsayılmıştır. Bununla birlikte, modern tedaviler bağlamında bu yaklaşımla üstün sonuçlar elde edilememiştir. Yüksek riskli miyelomalı seçilmiş hastalar (özellikle del 17p) için çift nakil düşünülmelidir. Çift HCT'nin rutin kullanımı önerilmemektedir. Bu yaklaşımın bir örneği, ilk nakil için melfalan (200 mg / m²) ve ikinci nakil için aynı miktarda melfalanın uygulanmasını içerir. Çift nakil yaklaşımında, ikinci nakil ilkinin tamamlanmasından sonraki altı ay içinde yapılmalıdır. Bu nedenle, allogeneik HCT, MM için potansiyel olarak iyileştirici bir tedavi olabilmesine rağmen, yüksek doz kemoterapi ile takip edilen allojenik HCT ile başlangıç tedavisi yaygın olarak kullanılmamaktadır (41). Bunun nedeni, hastaların çoğunluğunun yaşlılık ya da komorbiditeler yüzünden uygun olmaması ve yüksek oranlarda genel mortalite ve graft-versus-host hastalığının belirtileri ile ilişkili olması gibi birçok faktöre bağlıdır. Otolog

HCT' ye kıyasla aşırı yüksek mortalite oranı ve toksisite nedeniyle şu an myeloablative allojenik HCT' yi önerilmemektedir. İdeal olarak klinik araştırmanın bağlamında, yeterli sayıda kök hücre toplanamayan istisnai durumlarda veya hastanın hem miyeloma hem de HCT için başka bir potansiyel endikasyona sahip olduğu durumlarda (örn., Miyelodisplastik sendrom) tercih edilmelidir. MM için otolog HCT alan tüm hastalar nihayetinde nükseden hastalık geliştirdiklerinden, HCT sonrası kalıntı malign hücreleri ortadan kaldırmak için kemoterapötik ve biyolojik ajanların, standart riskli hastalar için lenalidomid ve orta ve yüksek riskli hastalar için bortezomib tedavisi kullanılmasıdır (Şekil 2.1). Bir hasta yüksek doz kemoterapi ve otolog HCT' ye aday değilse, tek tedavi seçeneği tek başına kemoterapidir. Başlangıç tedavisinin süresi en azından kısmen kullanılan tedavi rejimine bağlıdır. Lenalidomid artı deksametazon (Rd) ilk tedavi olarak uygulanıyorsa, bu yaklaşımın desteklenmesi için sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen, tedavinin yan etkilerinin yokluğunda progresyona kadar devam etmesi normaldir. Hasta Serum ve idrarda stabil bir M-proteini seviyesi ve miyeloma progresyonu hakkında hiçbir kanıtın olmaması (genellikle 12 ila 18 ay) olarak tanımlanan plato evresine ulaşıncaya kadar, başlangıç tedavisine, bortezomib, lenalidomid, deksametazon, bortezomib, siklofosfamid, deksametazon (VCd) ve bortezomib, melfalan, prednizon (VMP) gibi üçlü rejim uygulanır (40). Bazı uzmanlar, üçlü rejimlerle indüksiyon sonrasında lenalidomidin idame tedavisinin kullanılmasını savunmaktadır. Otolog HCT için aday olmayan MM' li hastalarda destek tedavisinin rolü ile ilgili devam eden tartışmalar var. Tüm hastalar nihayetinde nükseden hastalık geliştiğinden ve relaps hayatı tehdit eden komplikasyonlar ile ortaya çıkabildiğinden, çalışmalar, kalıntı hapis hücreleri ortadan kaldırmak için kemoterapötik ve biyolojik ajanların kullanımını araştırmışlardır. Bugüne kadar yapılan prospektif çalışmalar, idame tedavisinin progresyonsuz sağkalımı (PFS) uzattığını, ancak genel sağkalımda anlamlı iyileşme olup olmadığını belirlemek için veriler sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 2.2: Yeni Tanılı Multipl Myelom Hastalarında Uluslararası Merkezlerde Uygulanan Tedavi Seçeneklerinin Şeması

Türk Hematoloji Derneği Sürüm 1.02 - Ekim 2016'dan uyarlanmıştır.

2.1.7. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Hastalar, hastalığın tedaviye nasıl yanıt verdiğini belirlemek için her tedavi döngüsünden önce değerlendirilmelidir. Tercih edilen yöntem serum ve idrarda monoklonal (M) proteininin ölçülmesidir. Serbest hafif zincir (FLC) tahlili, serum ve idrarda ölçülebilen proteinli hastalarda en bilgilendiricidir. Serum veya idrarda M proteini olmayan hastalar ile normal FLC oranı arasında ileri değerlendirme, kemik iliği immünohistokimyası veya immünofloresans ve plazma hücresi etiketleme indeksi içerir. Hastalık yanıtını izlemenin mantığı, gerekirse tedaviyi değiştirmek, yanıt ve toksisiteye dayalı dozları ayarlamak ve dirençli hastalığa sahip nakil adaylarını tanımlamaktır. Bu gibi hastalarda, erken HCT tercih edilebilir.

Nükseden hastalık için tedavi, klinik relaps gelişen hastalar için veya paraproteinlerde hızlı bir artış olması durumunda endikedir (42). Klinik relaps, hasta CRAB semptomları (hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi veya yeni kemik lezyonları) geliştiğinde ortaya çıkar. Nükseden hastalık, iki ay içinde monoklonal proteinin iki katına çıktığı zaman da belgelenebilir ve monoklonal proteinin serumda ≥ 1 g / dL veya idrarda 24 saatte ≥ 500 mg mutlak düzeylerinde bir artış, İki ardışık ölçümle doğrulanır. Hastaların yaklaşık% 7'si orijinal klondan farklı bir izotip (ağır ve / veya hafif zincir) olan yeni bir monoklonal protein olarak tanımlanan ikincil bir monoklonal gammopati (MGUS) geliştirecektir (ör. IgG' li bir hastada IgM). İlk tedaviye sağkalım ile cevap derecesi (kısmi için tam veya kısmi) arasındaki ilişki tartışmalıdır (43). Geleneksel melfalan içeren rejimler sonrasında hastalık stabilizasyonuna (ya komple ya da parsiyel cevap verme) sahip olan miyelomalı hastalarda erken denemeler benzer sağkalım süresini bildirmiştir (44). Aksine, objektif herhangi bir yanıt kanıtı olmayan hastalar nispeten kötü bir prognoza sahiptir. Tedaviye ilk yanıtta daha önemli olan, hastalığın ilerlemesi için geçen zamandır. Hayatta kalmanın en iyi göstergesinin ilk ilerleme zamanı olduğu sonucuna varılmıştır. Çok değişkenli analizlerde, ilk ilerlemeyle ilişkilendirilmesi şu başlangıçtaki hasta özelliklerini içermektedir:

- Trombosit sayısı $<150,000$ / mikrol
- Albumin <3 g / dL
- Yaş > 65 yaş
- Beta-2-mikroglobulin > 4 mg / dL
- Üçten fazla kemiğin tutulumu
- Hemoglobin <10 g / dL

Bu özelliklerin birçoğu daha önce kötü prognostik özellikler olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarda tekli veya ikili HCT kemoterap daha iyi bir seçenek olabilir.

RELAPS HASTALIK - İlk tedaviden sonra MM' li neredeyse tüm hastalar nüksetmeye başlar ve daha ileri tedavi gerektirir. Relaps veya refrakter MM genellikle tedavi sırasında veya tedavinin tamamlanmasından sonra yapılan rutin sürveyanslarda saptanır. Nükseden veya refrakter MM' li hastalar için tedavi seçenekleri, hematopoietik hücre nakli (HCT), önceki kemoterapi rejiminin yeniden denenmesi veya yeni bir rejim denemesini içerir. Tedavi seçimini belirlemek için kullanılan faktörler, miyelomun risk sınıflamasında (örn.Yüksek veya standart risk hastalığı) kullanılan daha önceki tedaviler ve bu tedavilere yanıt verme süresini içerir.

2.2. Lenfoid Kanserler

Lenfoid kanserler geniş klinik bulgularla ortaya çıkan, en sessizden en agresife geniş bir dağılım göstermektedir. İmmün sistem hücrelerinin diferansiyasyonun farklı basamaklarındaki bozuklukları neticesinde lenfoid kanserler gelişmektedir. Lenfoid hücrelerin bazı kanserleri hemen daima lösemi (kemik iliği ve periferik kanın primer tutulumu) olarak bulunurken diğerleri hemen daima lenfoma (immün sistemin solid tümörleri) olarak bulunur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2008 yılında güncellenen lenfoma sınıflaması, lenfoid neoplazileri epidemiyolojik, morfolojik, immunofenotipik ve genetik özelliklerine göre grupları ayırmıştır.

2.2.1. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma, bimodal bir hastalık dağılımına sahiptir. Ergenlik yıllarında ve 55 yaşın üstündeki bireylerde görülme sıklığında artış mevcuttur (45; 46). Hodgkin lenfomasının kesin nedeni bilinmiyor ancak Hodgkin lenfoma için artmış risk faktörler viral enfeksiyonlara, ailesel faktörlere ve bağışık sisteminin baskılanmasını içerir. Hodgkin lenfoma hastalarının kardeşleri ve ikizleri bu hastalığa yakalanma için önemli ölçüde artmış risk altındadır (47). Ailesel faktörler Hodgkin lenfoma için genetik bir neden olmakla birlikte, çalışmalar, enfeksiyona anormal bir immün yanıtın Hodgkin lenfoma patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Epstein Barr virüsü, çoklu epidemiyolojik ve serolojik çalışmalarda Hodgkin lenfoma etyolojisinde rol oynadığı ve

Epstein-Barr virüsü genomu, bazı çalışmalarda tümör numunelerinde saptanmıştır (48). Dahası, insan bağışıklık yetersizliği virüsü enfeksiyonu olan hastalar genel popülasyona kıyasla Hodgkin lenfoma riski oldukça yüksektir. İnsan immün yetmezlik virüsüne bağlı immünsupresyonu olan hastalar sıklıkla olağandışı bölgelerde ve daha ileri evrelerde bulunurlar ve kötü bir prognoza sahiptirler (49). Buna karşın, araştırmalar çocukluk çağındaki suçiçeği, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve boğmaca gibi enfeksiyonların aslında Hodgkin lenfoma riski ile ters orantılı olduğunu ve koruyucu olabileceğini ortaya koymuştur (50). Tedavideki gelişmeler, Hodgkin lenfoma hastaları için tedavi olasılığını önemli ölçüde arttırmıştır. Günümüzde, yeni teşhis edilen Hodgkin lenfoma hastalarının% 80'den fazlası tedavi edilebilir hastalıkla tanı alırlar. Hodgkin lenfomalı hastaların özellikle bazı yaş gruplarındaki hastaların alt gruplarında prognoz daha düşüktür. Pek çok hasta iyi bir sonuca sahip olmakla birlikte, Birleşik Devletlerde her yıl Hodgkin lenfomasından yaklaşık 1150 ölüm meydana gelmektedir (51).

2.2.1.1. Hodgkin Lenfomasının Teşhisi

Hodgkin lenfoma'lı hastaların çoğunda supradiyafragmatik lenfadenopati mevcuttur. Retroperitoneal ve inguinal lenfadenopati daha az sıklıkla görülür. Hastaların yaklaşık üçte biri konstisyonel semptomlarla başvururlar. Bu semptomlar, yüksek ateş, ıslatan gece terlemesi ve derin kilo kaybını içerir. Hastalar ayrıca kronik pruritus ile başvurabilirler. Hastalık bölgesel lenf düğümlerinde daha çok olmakla birlikte, direkt invazyon veya hematogen yol ile extranodal bölgelere yayılımı neden olabilir. Olası sık görülen bölgeler dalak, karaciğer, akciğerler ve kemik iliğidir. Hodgkin lenfoma hastalarında kesin tanı kritiktir ve tedavi eden doktorun patoloğa yeterli patolojik numune sağlaması ile ilişkilidir. İğne aspirasyon ya da çekirdek iğne biyopsisi örnekleri lenf düğümünün mimarisini temsil etmediği için kesin olarak yetersizdir ve dolayısıyla doğru tanıyı engellemektedir. Hodgkin lenfoma, habis hücreleri intratümöral hücre popülasyonunun yalnızca azınlığını oluşturduğundan, küçük bir biyopsi örneği yeterli malign hücreleri içermeyebilir. Kesin bir tanı yapmak için, biyopsi örneği içindeki Reed-Sternberg hücrelerini tanımlamak gerekir. Bu hücreler, yaygın olarak, reaktif lenfositler, eozinofiller ve histiyositlerden oluşan zengin bir hücresel ortamda görülürler. Yaygın olarak teşhis edilen klasik Hodgkin lenfoma ve nodüler lenfosit-baskın Hodgkin lenfoma olarak iki farklı hastalık varlığı tanımlanmıştır (52).Klasik Hodgkin lenfoma kategorisinde 4 altgrup tespit edilmiştir: nodüler skleroz

Hodgkin lenfoma, karışık hücreli Hodgkin lenfoma, lenfosit fakir Hodgkin lenfoma ve lenfosit açısından zengin Hodgkin lenfoma. Klasik Hodgkin lenfomanın patolojik özelliği, karakteristik bir reaktif hücrese ark planda var olan büyük habis çok çekirdekli Reed-Sternberg hücrelerinin varlığıdır. Hodgkin lenfomanın her alt türü farklı klinik özelliklere sahiptir. Nodüler sklerozan alt tipi ergenleri ve genç erişkinleri etkilemektedir. Çoğu zaman, bu alt tip sıklıkla mediasten ve supraklaviküler veya servikal lenf düğümleri içeren lokalize hastalık ile kendini gösterir. Buna karşın, karışık hücrese Hodgkin lenfoma prognozu daha kötü olup, çocuklar ya da yaşlı kişilerde ileri evre hastalık olarak daha sık görülmektedir. Lenfosit fakir Hodgkin lenfoma tipi daha önce bildirilenden daha az sıklıkla bildirilmiştir çünkü daha önce bildirilen vakaların çoğunun şu anda non-Hodgkin lenfoma olarak yeniden sınıflandırılmaktadır. Bu alt tip genellikle yaşlı hastalarda görülür ve sıklıkla AIDS ile ilişkilidir. Bu hastalar sıklıkla lenfadenopati olmadan geniş ektranodal hastalıklara yakalanırlar. Lenfosit açısından zengin klasik Hodgkin lenfoma, nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma'ya benzemektedir, ancak Reed-Sternberg hücreleri, nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma yerine klasik Hodgkin lenfoma ile uyumlu klasik bir immünofenotip ile tanımlanmaktadır (52). Nodüler lenfosit-baskın Hodgkin lenfoma, klasik Hodgkin lenfomadan farklı, eşsiz bir patolojik özelliğe sahiptir. Reed-Sternberg hücrelerinden yoksundur ancak bunun yerine lenfositik ve histiyositik (L & H) hücreler olarak bilinen büyük hücrelerin neoplastik bir popülasyonuna sahiptir. Bu hücreler tipik olarak CD20'yi eksprese eder ve klasik Hodgkin lenfoma ile karşılaştırıldığında CD30 için genellikle negatiftir (53). Nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma erkeklerde daha sıktır ve sıklıkla boyun dahil olmak üzere sıklıkla mediasteni kısıtlayan sınırlı nodal hastalık ile başvurabilir. Nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfomasının klinik gidişi, hastalığın daha yavaş seyr gösterdiği, ancak klasik Hodgkin lenfomadan farklı olarak erken nükslere eğilim gösterdiği tespit edilmiştir(54). Diffüz büyük B hücreli lenfoma gibi daha agresif histolojiye geçiş gösterebilirler.

2.2.1.2. Evreleme ve Prognostik Faktörler

Hodgkin lenfoma hastalarında hastalık evresinin doğru bir şekilde belirlenmesi, uygun başlangıç tedavisinin seçimi için hayati öneme sahiptir. Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır. Hodgkin lenfoma evrelendirme sistemi, lenfadenopatinin yerine lenf nodu sayısına ve büyüklüğüne, ektranodal lenf nodu

tutulumunun bitişik mi yoksa sistemik olarak hastalığın yayılımına dayanır. Kontisyenel semptomlar (ayrıca B semptomları) standart evreleme sınıflandırmasına dahil edilmiştir.

Tablo 2.7: Gözden Geçirilmiş Ann Arbor Evreleme Sistemi (Lugano Sınıflaması)

Evre	Tutulum	Extra nodal(E) tutlum
Erken Evre		
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyon
II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ektranodal 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 ustı nodal tutulum	Uygulanamaz
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz
Not: Hastalık yayılımı, florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu olan lenfomalar için pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi ile, olmayan lenfomalar için ise bilgisayarlı tomografi ile belirlenir. Tonsiller, waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilir. Evre II kitlesele* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir. Kitlesele* (bulky) hastalık: Büyük capı 10 cm'in üzerinde olan kitle ya da on/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik capın 1/3'unu aşan mediastinal kitle.		

Türk Hematoloji Derneği lenfoma tanı ve tedavi klavuzu Sürüm 1,2 - Mart 2016'dan uyarlanmıştır.

Son zamanlarda Pozitron emisyon tomografisi (PET), Hodgkin lenfoma evrelemesini optimize etmek için önemli bir araç olarak ortaya çıkmıştır. PET kullanımı daha önce standart radyolojik yöntemlerle elde edilen evreleme bilgilerine önemli ölçüde katkıda bulunur (55). Hodgkin lenfoma hastalarının tedavisinin amacı, hastalığın iyileştirilmesi ve uzun dönem komplikasyonların sınırlandırılmasıdır. Nüks riski yüksek olan hastaların faktörlerin tanımlanması, tedavinin optimal yoğunluğunu ve süresini belirlemek açısından kritik önem taşır. Bu işlem, yeterli tedaviyi sağlar ve bazı hastalar için aşırı tedaviden kaçınılmış olunur. Prognostik faktörler, hastaların erken evre veya ileri evre hastalığı olup olmamasına göre tanımlanır. Erken evre Hodgkin lenfoma'lı

hastalar için prognostik faktörler, bulky mediastinal kitlenin varlığı, sedimantasyon hızının artması, birden fazla nodal bölge tutulumu, ektranodal bölgelerin tutulumu, yaşı 50 yılı aşmış olması ve dalağın büyük oranda büyümesi olabilir (53; 56). Buna karşılık, ileri evre hastalığı olan hastalar için prognostik faktörlere hastalık hacmine daha az odaklanılır ve sistemik tutulum kanıtı üzerinde daha fazla durulur. Gelişmiş Hodgkin Hastalığına İlişkin Uluslararası Prognostik Faktörler Projesi, ileri yaş hastalığı olan hastalar için şunları belirlemiştir; 1- 45 yaşın üstünde yaş, 2- evre IV hastalık, 3- erkek cinsiyet, 4- 15,000' den fazla beyaz küre sayısı ($10^9/L$ ' ye dönüştürülmesi, 0,001 ile çarpılmalıdır), 5- lenfosit sayısı 600 / mL' den az ($10^9/L$ ' ye dönüştürmek, 0,001 ile çarpılmalıdır), 6- albumin seviyesi 4,0 g / dL' den düşük (g / L' ye dönüştürmek, 10,0 ile çarpılmalıdır) ve 7 - Hemoglobın değeri 10,5 g / dL' den düşük (g / L' ye dönüştürmek için, 10,0 ile çarpılmalıdır). Bu faktörlerin kullanımı, çok değişkenli bir analizde hasta sonuçlarını ön görebildiği doğrulanmıştır. Bu prognostik faktörlerin 5 veya daha fazlasına sahip olan hastalar yüksek riskli hasta kategorisinde kabul edilmiş ve progresyonsuz 5 yıllık sağkalımı sadece% 42 olarak bulunmuştur. Buna karşılık, kötü prognostik faktörü olmayan hastalar, 5 yıl progresyonsuz sağkalımı % 84 oranında tespit edilmiştir. İleri evre hastalar için Almanlar'ın geliştirdiği uluslararası prognostik skora (IPS-7) yanında bunun yeni basitleştirilmiş formu (IPS-3) prognostik acıdan kullanılabilir (Tablo 2.8) (48).

Tablo 2.8: Uluslararası Prognostik Skor (ileri evre) (48)

IPS-7	IPS-3
Albumin < 4 gr/dl Hemoglobın <10,5 gr/dl Erkek cinsiyet Yaş ≥ 45 Evre IV hastalık Lökosit (Lök>15,000/mm ³) Lenfopeni (Lökosit sayısının %8'inden az veya mutlak lenfosit sayısı <600/mm ³)	Yaş ≥ 45 Evre IV hastalık Hemoglobın <10,5 gr/dl
0-2 puan düşük risk 3-4 puan orta risk 5-7 puan yüksek risk	0 puan düşük risk 1-2 puan orta risk 3 puan yüksek risk
IPS: Uluslararası prognostik skora	

Türk Hematoloji Derneği lenfoma tanı ve tedavi klavuzu Sürüm 1,2 - Mart 2016'dan uyarlanmıştır.

2.2.1.3. Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Hodgkin lenfoma hastaları için optimal tedavinin belirlenmesinde, hastalığın histolojik özellikleri (klasik Hodgkin lenfoma veya nodüler lenfosit-baskın Hodgkin lenfoma olması), hastalığın evresi (özellikle erken veya ileri evre hastalığı), klinik faktörlerin varlığı, sistemik semptomların varlığı ve 10 cm'den daha büyük çapta tek bir hastalık yeri olarak tanımlanan hacimli bir kütlenin varlığı veya yokluğu, önemli rol oynayan faktörlerdir. FDG PET ilk tedaviyi tanımlamada önemli bir rol oynar. Hastalığın evresini teyit etmekte özellikle önemlidir ve ayrıca tedavi başarısını belirlemekte kullanılır. Tedavi verilirken, pozitif olan (2 siklus tedavi sonrası) geçici bir PET taraması tedavinin yoğunlaşmasına neden olabilirken, PET negatif ise tedavi azaltılabilir. Bu yaklaşımın hasta sonuçlarını etkileyip etkilemediğini belirlemek için halen klinik çalışmalar devam etmektedir. Tedavinin sonunda pozitif bir PET taraması, PET-pozitif hastalık yerlerine radyasyon tedavisini eklenmesine neden olabilir. Tedavi esnasında herhangi bir noktada giderek artan bir PET sonucu, ilerleyici hastalık veya kemoterapiye dirençli hastalığa işaret edebilir ve bu bulguları doğrulamak için PET-pozitif alanlara tekrarlanan biyopsi daima önerilir. Tedaviyi tanımlamak için PET kullanımı, tedavinin tamamlanmasındaki FDG pozitif PET' in görüntüleme bulgularına bakılmaksızın daha yüksek bir hastalık rekürrens riski ile ilişkili olduğunu belgeleyen daha önceki çalışmalara dayanır (55). Dahası, 2 döngü tedaviden sonra geçici PET ile ilgili bulguların, Hodgkin lenfoma hastalarında progresyonsuz sağkalım ve genel sağ kalımı öngördüğü rapor edilmiştir. Aslında, PET bulguları, hastalığın evresi, ekstrasnodal hastalık yerlerinin varlığı ve diğer prognostik faktörlerin belirleyicisidir (57).

Hodgkin lenfomasının başlangıçtaki tedavisi, genellikle hastalığın alt grubu için diğer taraftan olumlu prognostik faktörler ve erken evre hastalığı olan hasta için sınırlı evre ve olumsuz prognostik faktörleri olan hasta için ve ileri evre hastalığı olan hastalar için farklıdır. Genel olarak, erken evre hastalığı olan hastalar daha kısa kombinasyon kemoterapi ve ardından alan radyoterapisi uygularlar. Buna karşılık, ileri evre hastalığı olan hastalar tipik olarak daha uzun süreli kemoterapi alır ve radyasyon yalnızca seçilen vakalarda eklenir. Evreleme ile birlikte yaş, sedimentasyon, B semptomlarının varlığı, kitlesel (bulky) hastalık, tutulmuş alan sayısı gibi (Tablo 2.9) değişkenlere göre hastalar 3 risk grubuna ayrılır:

Tablo 2.9: Evre I-II Hodgkin lenfomada Farklı Grupların Olumsuzluk Faktörleri

Risk Faktörü	GHSG	EORTC	NCIC	NCCN
Yaş		≥50	≥40	
Histoloji				
Sedimentasyon B semptom	>50 mm/s asemptomatik veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s, asemptomatik veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s veya B semptomu varlığı	>50 mm/s veya B semptomu varlığı
Mediastinal kitle	MMR>0,33	MTR>0,35	MMR>0,33 veya >10 cm	MMR>0,33
Nodal alan sayısı	≥3	≥4	≥4	
Ekstranodal lezyon	Var			
Kitleli (bulky) hastalık				>10 cm
GHSG: Alman Hodgkin Çalışma Grubu, EORTC: Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), NCIC: Kanada Ulusal Kanseri Enstitüsü (National Cancer Institute Canada), NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (National Comprehensive Cancer Network), MMR: Mediastinal kitle oranı, MTR: Mediasten toraks oranı				

Türk Hematoloji Derneği lenfoma tanı ve tedavi klavuzu Sürüm 1,2 - Mart 2016'dan uyarlanmıştır.

2.2.1.3.1. Olumlu Prognostik Faktörler Erken Evre Hodgkin Lenfoma

Erken evre Hodgkin lenfomanın (I-IIA evreleri) yönetimi son yıllarda gelişmiştir. Başlangıçta, alan radyasyon tedavisi ile tedavi standart olarak kabul edilirdi ancak Yineleme olasılığının yüksek olması ve uzun süreli komplikasyonların artması nedeniyle, alan radyasyon tedavisi artık kullanılmamaktadır (58). ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) kemoterapisi ve subtotal nodal radyasyon terapisini alan ve Sadece ABVD kemoterapi alan hastaların karşılaştırıldığı randomize bir çalışma, subtotal nodal radyoterapi ile tedavi edilen hastaların Sadece ABVD kemoterapi alanlara kıyasla genel sağ kalımı daha düşük ve Hodgkin lenfoma dışındaki ölüm oranları daha yüksek bulunmuştur (59). Bu nedenle hastalar, en sık Hodgkin lenfoma ile ilişkili uzak bölgelerin kontrolü için kemoterapi ile tedavi edilir ve kemoterapiye alan radyasyon terapisini eklenmesi, hastalığın sınırlı bulunduğu alanlar için tercih edilir. Erken evre Hodgkin lenfoma ve uygun prognostik faktörleri olan hastaların çoğunda sıklıkla 2-4 kez kombinasyon kemoterapi ve daha sonra yaklaşık 20

ile 35 Gy'lik bir dozda alan radyasyon tedavisi alırlar (60). Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSg) tarafından gerçekleştirilen 4 kollu bir klinik araştırmadan elde edilen veriler, olumlu prognostik faktörleri olan hastaların aslında daha az kemoterapiden fayda sağladığını ortaya koymuştur. 1370 hastanın çalışması, 2 siklуста 4 siklü ABVD kemoterapi ve 20 Gy ile 30 Gy alanlı radyasyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Tedaviye yanıtta, ilerleme olmadan sağkalımda veya genel sağkalımda gruplar arasında fark olmadığı, bu nedenle 2 döngü ABVD kemoterapisi, ardından 20-Gy alan radyasyon tedavisi, prognostik faktörleri iyi olan erken evre Hodgkin lenfoma hastalarının geçerli standardıdır. Bununla birlikte, halen radyasyon tedavisinin gerekli olup olmadığını belirlemek için çeşitli klinik çalışmalar yapılmaktadır. İlk çalışmalar, 3 tedavi periyodundan sonra PET negatif olan hastaların, aslında herhangi bir radyoterapi gerektirmediğini önermektedir (61). ABVD kemoterapisinin ilk 2-3 siklustan sonra konsolidasyon tedavisi olarak radyasyon tedavisi yerine brentuksimab, vedotin gibi ajanlar kullanılmasını düşünmek için başka çalışmalar da devam etmektedir.

2.2.1.3.2. Olumsuz Prognostik Faktörler Erken Evre Hodgkin Lenfoma

Çok sayıda nodal bölge, ektranodal hastalık bulgusu veya yavaş seyirli mediastinal kitle gibi olumsuz prognostik faktörlere sahip hastalarda da tercih edilen tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, genel olarak, bu hastalar sıklıkla en az 4 siklüs kombine kemoterapi (çoğunlukla daha yoğun rejimler kullanırlar) ve bunu takiben alan radyasyon tedavisi alırlar. Bu yaklaşımı destekleyecek veriler, büyük bir mediastinal kitle, ekstranodal hastalık veya yükselmiş sedimantasyon hızı gibi olumsuz özelliklere sahip evre I / IIA Hodgkin lenfoma olan 1395 hastanın klinik araştırmasının sonuçlarını dayandırılmaktadır. Bu çalışmada hastalar, 4 siklüs BEACOPP (bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) veya 4 siklüs ABVD kemoterapisi almak için randomize edilmiş ve hastalara 20-Gy veya 30-Gy alan radyasyon tedavisi verilmiştir. Sonuçlar, ABVD kemoterapisi alan hastaların 30 Gy alan radyasyon tedavisi gerektirdiğini ortaya çıkarırken, 20 Gy veya 30 Gy radyoterapi BEACOPP kemoterapi gibi daha yoğun bir rejimle kombine edildiğinde ortaya çıkan sonuçlar benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, genel olarak bu çalışmanın değerlendirmesinde, 4 siklüs ABVD kemoterapisi artı 30 Gy alan radyasyon tedavisi, olumsuz prognostik faktörlü erken evre Hodgkin lenfomalı hastalar için standart bir tedavi yaklaşımı olduğudur. Daha ileri çalışmalar, bu hasta grubunda yoğunlaştırıcı

kemoterapiyi araştırmıştır. GHSG tarafından yapılan bir klinik araştırmada hastalar, 4 siklüs ABVD kemoterapisi veya 2 siklüs artan dozlarda BEACOPP, ardından 2 siklüs ABVD kemoterapisi randomize edilmiş daha sonra tüm hastalar, 30Gy alan radyasyon tedavisi ile tedavi edilmiş. Bu çalışmada, genel sağkalımda herhangi bir fark bulunamamış ve agresif kemoterapi kolunda artmış toksisite görülmüştür (62). Bu sonuçlara ulaşmada PET'in kullanımı önemli bir rol oynamıştır. Fludeoxyglucose PET tedavi etkinliğinin değerlendirmek için kullanılmıştır, sonuçları analiz etmek için 5 puanlık ölçek kullanılarak PET görüntülemesi daha da geliştirilmiştir (63). Deauville kriterleri (Tablo 2.10) kullanılarak, mediastinal kan havuzundaki FDG alım miktarından daha fazla tutulum yerleri pozitif olarak kabul edilir ve tedavinin azaltılması veya kısıtılması kararına neden olur. Çoğu diğer vakalarda, herhangi bir bölgede karaciğerdeki FDG alım miktarından fazla tutulum pozitif olarak kabul edilir.

Tablo 2.10: Deauville Kriterleri

Skor 1: Tutulum yok

Skor 2: Tutulum $\leq$ mediasten

Skor 3: Tutulum $>$ mediasten $\leq$ karaciğer

Skor 4: Tutulum $>$ karaciğer (orta derecede artmış)

Skor 5: Tutulum $>$ karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları

Skor X: Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

Türk Hematoloji Derneği lenfoma tanı ve tedavi klavuzu Sürüm 1,2 - Mart 2016'dan uyarlanmıştır.

Geçici PET hakkındaki bulgular, PET sonrası kemoterapinin yoğunlaştırılması veya dozunun azaltılması ile ilgili kararları bildirmek için klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. Yakın zamanda bildirilen iki kısa çalışma bu yaklaşımı desteklemiştir. Birleşik Krallık Ulusal Kanser Araştırma Enstitüsü RAPID (IA / IIA Hodgkin Hastalığında Klinik Evrelerde FDG-PET Görüntülemenin Rolünü Belirlemek İçin Rasgele Edilen Faz III Araştırması), ABCVD kemoterapisinin 3 döngüsünden sonra negatif PET'e sahip olan erken evre hastalığı olan hastaları 30 Gy alanlı radyasyon tedavisi alınmış ya da ilave tedavi yapılmaksızın gözlemlenmiş hastaları randomize çalışmıştır (61). Bu çalışma, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın 2 kol arasında anlamlı bir fark olmadığını bulmuştur. Bununla birlikte, radyasyon tedavisi almayan hastalarda daha az hastalık kontrolü yönünde bir eğilim olduğu ve protokol tarafından tanımlandığı gibi tedavi almayan hastalar hariç alt grup analizinde bu fark

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Avrupa Kanseri Araştırmaları ve Tedavisi Organizasyonu (HD10 çalışması) tarafından yapılan benzer bir araştırma, ABVD kemoterapisi ile standart tedavisi artı alan radyasyon terapisi kombinasyonunu karşılaştırmıştır (64). RAPID çalışmasına benzer şekilde, bu randomizasyon, 2 siklüs ABVD kemoterapi sonrasında negatif PET hastalarında gerçekleştirilmiştir. Bugüne kadar elde edilen kanıtlar, kombine tedavi yönteminin erken evre Hodgkin lenfoma hastalarında çok iyi hastalık kontrolü ile sonuçlandığını göstermektedir. Bu yaklaşım ile yönetilen hastaların önemli bir yüzdesinde kür sağlanabilmektedir. Bu popülasyonda tek başına kemoterapi ile tedavi edilen hastalar için sonuç, kombine terapi yaklaşımı ile oldukça benzer görünmektedir ve PET kullanımı gelecekte daha az tedaviden fayda sağlayacak ve muhtemelen radyasyonun komplikasyonlarından kaçınacak hastaları saptamıza izin verebilecektir.

2.2.1.3.3. İleri Evre Hodgkin Lenfoma

Evre IIB, III ve IV hastalığı olan hastaların ileri evre lenfoma olduğu düşünülmekte ve bu kategorideki hastalar tek başına kombine kemoterapi ile yönetilmektedir. Başlangıçta MOPP (nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon) kemoterapisi radyasyon tedavisi sonrası relaps olan hastalar için geliştirilmiş ve bu kombinasyonun son derece etkili olduğu düşünülmüştür. Ardından ABVD kemoterapisi ileri evre hastalığı olan hastalar için bir kombinasyon olarak geliştirilmiş ve hastaları ABVD kemoterapisine ve MOPP kemoterapisine randomize eden karşılaştırmalı çalışmalar, ABVD kemoterapi alan hastalar için bir avantaj sağladığını bildirmiştir (65). Toksisiteyi daha da azaltmak için hem MOPP hem de ABVD tedavisinden birçok aktif ajan içeren Stanford V rejimi geliştirilmiştir. Rejim, radyasyon tedavisi ile kombine edilen kısa doz yoğun bir rejimdir (66,67). İlk çalışmalar bu kombinasyonla iyi sonuçlar vermiş ve çok sayıda klinik çalışma Stanford V rejimini ABVD ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmalar genellikle benzer cevap oranları ve benzer genel sağkalım bildirmiştir (68). Advers olayların görülme sıklığı, 2 rejim arasında benzerdir fakat ABVD daha büyük akciğer toksisitesi ve Stanford V rejimi daha çok hematolojik toksisiteye sahiptir. GHSG, ileri evre Hodgkin lenfoma'lı hastalar için standart doz ve artmış doz BEACOPP geliştirmiştir. İlk çalışmalar, ABVD ile dönüşümlü siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin ve prednizonu, artan ve standart doz BEACOPP ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmalar, doz artışı yapılan BEACOPP alan

hastalar için daha iyi tümör kontrolü ve genel sağkalım bulmuştur (69). İleri evre Hodgkin lenfomada ABVD kemoterapisini ve BEACOPP kemoterapisini karşılaştıran diğer randomize çalışmalar da bildirilmiştir. Bu çalışmalar, artmış BEACOPP alan hastalarda progresyonsuz sağkalımda düzelme sağlandığı, artan BEACOPP ve ABVD'nin meta analizinde artan dozlarda uygulanan BEACOPP için genel sağ kalım avantajı olduğu görülmüştür (70). Bununla birlikte, BEACOPP alan hastalarda ABVD ile tedavi edilen hastalara kıyasla ciddi advers olaylar daha sık görülmekte ve bu da hekimleri tüm hastaların bu yoğun yaklaşımı almaları gerekip gerekmediğini sorgulamasına neden olmaktadır (71). ABVD kemoterapisinin ve artan BEACOPP'nin randomize bir karşılaştırması analiz edilmiş ve daha sonraki kurtarma tedavisi gören hastaların ikincil bir analiz dahil edildiğinde, hastaların nihai sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür. BEACOPP ve ABVD kemoterapi uygulanan hastalar arasındaki 7 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı aynı bulmuştur. Bu nedenle, başlangıçta tüm hastalara daha az yoğun kemoterapi sunulması ve yalnızca hastalık ilerlemesi olan alt gruplar için yoğun kemoterapi veya otolog kök hücre nakli makul olabilir. Bu plan, tüm hastaların artmış BEACOPP gibi yoğun başlangıç tedavisi görmesini engellemektedir. Şimdiye kadar tartışılan stratejilerin çoğu tedavinin yoğunlaşması üzerinde durmasına rağmen, daha yeni yaklaşımlar standart kemoterapiye yeni ajanlar eklemek üzerine yoğunlaşmıştır. ABVD kemoterapisinde brentuksimab vedotinin kullanımını içeren klinik çalışmalar, brentuksimab vedotinin eklenmesinin pulmoner toksisiteyi artırdığını bulmuştur (72). Kombinasyondan bleomisin çıkarıldığında ve hastalar AVD kemoterapisi ve brentuksimab vedotin ile tedavi edildiğinde ciddi pulmoner toksisite olmaksızın yüksek yanıt oranı görülmüştür. ABVD kemoterapisini AVD kemoterapisi artı brentuksimab vedot ile karşılaştıran randomize, kontrollü bir faz 3 çalışması halen devam etmektedir. GHSG benzer şekilde, değiştirilmiş BEACOPP benzeri rejimlerin brentuximab vedotin ile kombinasyon halinde kullanımını araştırmaktadır. Halen brentuximab vedotinin, etoposid, siklofosfamid, doksorubisin, dakarbazin ve deksametazon kombinasyonu, brentuksip vedotinin BEACOPP rejimini arttırıp arttıramayacağını ve bazı toksisiteyi azalttığını değerlendirmek için bir faz 2 denemesinde test edilmektedir (72). Özetle, Birleşik Devletlerde ileri evre Hodgkin lenfomalı hastalar için ABVD kemoterapi en yaygın kullanılan tedavi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, artan dozlarda BEACOPP kullanımı gibi daha doz yoğun yaklaşımlar, çok kötü prognostik faktörü olan hastalarda kesinlikle makuldur. Bununla birlikte, gelecekte, brentuksimab vedotin

ve muhtemelen diğer immünolojik olarak aktif maddelerde dahil olmak üzere yeni ajanların eklenmesi ileri evre hastalığı olan hastaların sonuçlarını iyileştirebilecektir.

2.2.1.3.4. Nodüler Lenfosit-Baskın Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfomanın bu alt türü çok farklı biyoloji ve klinik seyri vardır (73). Dolayısıyla yönetimi, daha önce tanımlanan diğer alt türlerin yönetiminden oldukça farklıdır. Evre IA hastalıklı ve önemli bir risk faktörü bulunmayan hastalarda, lenf nodunun çıkarılması, ardından dikkatli bir bekleme yaklaşımı veya ilgili alan radyasyon tedavisinin kullanılması potansiyel olarak küratif ve gerekli olan tedavi yöntemidir. Bu hastalarda hastalıksız aralıklar uzundur ancak geç nüksetme riski yüksektir. Daha ileri evre hastalığı olan hastalarda, ABVD kemoterapisi yaygın şekilde kullanılmıştır. Bu hücreler CD20'yi ifade ettiğinden, rituksimab ABVD kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanılır. Rituximab tedavisi, ilk tedaviden sonra hastalığın ilerlemesi olan hastalarda da kullanılmaktadır (74,75).

2.2.1.3.5. Nüks Hastalığın Yönetimi

İlk sıra tedavide başarı olasılığının yüksek olmasına rağmen, Hodgkin lenfoma vakalarının yaklaşık% 5 ile % 10'u ilk kemoterapi ve / veya radyasyon tedavisine dirençli olabilir. Dahası, hastaların yaklaşık% 10-30' u başlangıçta tedaviye tam yanıt verildikten sonra nüks görülebilir (76). Bu hastaların tipik yönetimi kurtarma kemoterapisi ve ardından otolog kök hücre nakli ile devam etmektir. Başlangıçtaki faz 2 klinik çalışmalarda otolog kök hücre naklinin izlediği yüksek doz kemoterapinin konvansiyonel kemoterapiye göre daha uzun süreli hastalıksız sağkalımı sağladığı düşünülmektedir. Tipik olarak hastaların% 30-65' inde bu yaklaşımla iyi bir sonuç alınmıştır (77,78). İki randomize çalışma, kurtarma kemoterapisine kıyasla, yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli ile tedavi edilen hastalar için daha iyi sonuç alındığı doğrulanmıştır (79). Her iki çalışmada da, otolog kök hücre transplantasyonuna devam eden hastalar için 3 yıllık olaysız sağkalım% 50' den daha iyidir. Bununla birlikte, tüm hastalar otolog kök hücre nakli ile yönetim için uygun değildir. Özellikle, yaşlı hastalar agresif bir yaklaşımla tedavi edildiklerinde artmış mortaliteye sahiptirler. Bu hastalar brentuksimab vedotin gibi yeni ajanlardan fayda görebilir veya yeni ajanların test edildiği klinik çalışmalara dahil edilebilir.

2.2.1.3.6. Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası Hastalık İlerlemesi Durumunda Terapötik Seçenekler

Otolog kök hücre naklinden çıktıktan sonra hastalık ilerlemesi olan hastalar kötü sonuç alabilmektedir (80). Geçmişte, bu hastaların çoğuna vinorelbin ve gemcitabin gibi ajanlar ile palyatif kemoterapi uygulanmıştır (81). Bu hastaların birçoğu aynı zamanda allojenik kök hücre nakli için düşünülür. Bu popülasyonda miyeloablatif allojenik kök hücre naklinde toksisite önemli olup bu nedenle azaltılmış yoğunluklu allojenik transplantasyon tercih edilmiştir (82). Azaltılmış yoğunluklu allojenik transplant ile ilişkili mortalite 1 yılda yaklaşık% 20 olup, 2 yıllık genel sağ kalım yaklaşık% 50'dir. Son çalışmalar, ağırlıklı olarak Reed-Sternberg hücrelerinde eksprese edilen CD30'u hedef alan bir antikör ilaç konjugatı olan brentuksimab vedotini kullanmış ve bu madde oldukça etkili bulunmuştur (83). Otolog kök hücre naklinden sonra hastalığa yakalanan Hodgkin lenfoma hastalarında yapılan faz 2 çalışmasında genel sağkalım% 75 iken, komplet yanıt % 34 olarak bulunmuştur (52). Yanıt veren hastaların bir alt kümesi bu tedaviyle kalıcı remisyona sahiptir. Umut veren diğer ajanlar arasında, histon deasetilaz inhibitörleri, mTOR (memelinin rapamisin hedefi) inhibitörleri ve immünomodülatör ajanlar bulunur (45,84). Son zamanlarda, otolog kök hücre naklinden sonra hastalığın ilerlemesi durumunda kullanılan ve programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1) 'yi engelleyen bir antikör ile tedavi edilen hastalardan veriler sunulmuştur. Programlanmış hücre ölüm proteini 1 intratümöral T hücrelerinde bulunur ve PD-1 için ligand, Reed-Sternberg hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir. Nivolumab ve pembrolizumab kullanan klinik çalışmalar çok yüksek yanıt oranları ortaya koymuştur ve bu yanıtların birçoğu kalıcı olmuştur.

2.2.2. Non-Hodgkin Lenfoma

Non-Hodgkin lenfomaları, B, T ve doğal katil (NK) hücrelerinin malign neoplazmaları olup, tipik olarak lenfoid ve hematopoietik dokuları infiltre eder, bunla birlikte diğer organlara da yayılabilir. Malign neoplazmalar olgun ve öncü hücrelerden kaynaklanabilirler(44) Tablo 1.11 farklı biyolojik ve klinik davranışları olan, ancak tipik olarak sitotoksik ve biyolojik tedavilere cevap veren çeşitli lenfoproliferatif bozukluklar grubunu oluştururlar. Genellikle tedaviye yanıt verirken, tedavi oranları

farklıdır. Bazı vakalarda, hastaların% 50'den fazlası güncel yaklaşımlar ile tedavi edilebilir. Bununla birlikte, hastalığın birçok alt tipi mevcut yönetim stratejileri ile tedavi edilemez olarak kalmaya devam etmektedir. 2015 yılında Birleşik Devletlerde yaklaşık 71.850 yeni Hodgkin dışı lenfoma olgusu olacaktır (44). Bu, erkeklerde ve kadınlarda yeni kanserlerin yaklaşık % 4 ila % 5'ini oluşturmaktadır. Non-Hodgkin lenfoma insidansı yaşla birlikte istikrarlı bir şekilde artar. 2015 yılında non-Hodgkin lenfoma tahmini 19.790 ölüm gerçekleşecek ve beş yıllık sağkalım oranları beyazlarda % 73, Afrikalı Amerikalılar için% 63 olarak tahmin edilmektedir. Non Hodgkin lenfoma etiyolojisi devam eden araştırmaların konusu olmuştur ve çeşitli genetik ve enfeksiyöz etiyolojiler farklı lenfoma alt tipleri ile ilişkilendirilmiştir. Epstein-Barr virüsü sıklıkla Burkitt lenfoma, immünsupresyon durumunda ortaya çıkan lenfomalar veya insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ve görünüşte normal immün sistemlere sahip hastalarda ortaya çıkan diğer lenfomalar ile ilişkilidir (85). Bu bozukluklar üst aerodinamik yol ve birtakım diğer nadir T hücreli malign neoplazileri kapsayan ektranodal NK ve T hücre lenfomalarını içerir (86). Lenfoma ile ilişkili diğer enfeksiyöz ajanlar arasında Primer efüzyon lenfoma ile ilişkili olan human herpes virüs 8 (87,88), erişkin T hücre lösemi / lenfoma ile ilişkili olan insan T-lenfotropik virüs tip 1 (89), Helikopter pylori ile ilişkili olan Mide mukozasına bağlı lenfoid doku (MALT) lenfoma (90,91), Chlamydia psittaci ve Borrelia burgdorferi ile ilişkili olan oküler adneksanın veya derinin ektranodal lenfoması (92), hepatit C ilişkili olan splenik marjinal bölge lenfoma (90) ve çeşitli lenfoma alt türleri ile ilişkili olan herpesvirüs 8, hepatit B virüsü enfeksiyonudur (93). Bir başka risk faktörü özellikle daha önce kombine kemoterapi ile tedavi edilen Hodgkin lenfoma hastalarında, radyasyon veya kemoterapiyle oluştuğu gösterilmiş olan lenfoma gelişimidir (94).

2.2.2.1. Tanı ve Evreleme

Non-Hodgkin lenfoma hastalarının çoğunda ağrısız lenfadenopati görülür ancak bazı hastalarda ayrıca özellikle gece terlemesi, kalıcı ateşler ve açıklanamayan kilo kaybı gibi konstitüsyonel belirtilerle başvururlar. Tanı, doku biyopsisi ile konur ve doğru tanı sağlamak için yeterli bir numune alınmalıdır. Şu anda, lenfomanın patolojik tanısı, Dünya Sağlık Örgütü lenfoid neoplazmlarının sınıflandırılmasına dayanmaktadır. Bu sınıflamada lenfoid neoplazmları başlıca B ve T hücre tümörleri, olgun B hücreli

neoplazmlar, olgun T / NK hücreli neoplazmları ve immün yetmezliğe bağlı lenfoproliferatif bozuklukları olmak üzere 4 ana kategoriye ayırır.

Tablo 2.11: Dünya Sağlık Örgütü Seçilmiş Kuruluşları Lenfoid Neoplazilerin Sınıflandırılması 2008

Prekürsör B ve T hücresi neoplazmları Öncü B hücresi lenfoblastik lösemi / lenfoma Öncül T hücresi lenfoblastik lösemi / lenfoma
Olgun B hücreli neoplazmlar Kronik lenfositik lösemi / küçük lenfositik lenfoma Lenfoplazmatik lenfoma Plazma hücresi neoplazmları Splenic marjinal bölge lenfoma Ekstranodal marjinal bölge lenfoma Nodal marjinal bölge lenfoma Foliküler lenfoma Mantle hücreli lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma Burkitt lenfoma B-hücreli lenfoma sınıflandırılmayan Düfüz büyük B hücreli lenfoma ile Burkitt lenfoma arasında B-hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan Düfüz büyük B hücreli lenfoma ile Hodgkin lenfomu arasında
Olgun T ve doğal killer hücreli neoplazileri T-hücresi prolmfositik lösemi T hücre büyük granüler lenfositik lösemi Erişkin T hücre lösemi / lenfoma Ekstranodal doğal killere / T hücre lenfoma, burun tipi Enteropati tipi T hücre lenfoma Hepatosplenik T hücre lenfoma Subkutanöz pannikülit benzeri T hücre lenfoma Mikoz fungoides Sézary sendromu Primer kutanöz CD30 + T hücre lenfoproliferatif hastalıklar Periferik T hücre lenfoma Anjiyoimmunoblastik T hücre lenfoma sınıflandırılmayan Anaplastik büyük hücreli lenfoma, anaplastik lenfoma kinaz pozitif Anaplastik büyük hücreli lenfoma, anaplastik lenfoma kinaz negatif
Bağışıklık eksikliği ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ile ilişkili lenfomalar Posttransplant lenfoproliferatif bozukluklar

Stephen M. Ansell, MD, PhD. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2015, 90;1152-63' den uyarlanmıştır.

Lenfomanın kesin teşhis edilmesi kritiktir, çünkü patolojik sonuç genellikle hastanın yönetimini belirler. Yönetim, hastalığın evresi ve hastalık sonuçlarının prognostik göstergelerinin varlığı veya yokluğu ile belirlenir. Ann Arbor evreleme sistemi, 1971'de ağırlıklı olarak Hodgkin lenfoma için geliştirilmiş, ancak non-Hodgkin lenfoma hastalar için Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması) uyarlanmıştır(95) Tablo 2.7. Evrelendirme sistemi, tümör sitelerinin sayısını, özellikle de nodal veya ektranodal tutulumu, hastalığın yerini ve ana belirtilerin varlığını veya yokluğunu bağlıdır. Bununla birlikte, son zamanlarda pozitron emisyon tomografisinin (PET) lenfoma evrelendirmesine dahil edilmesi konstitüsyonel semptomların önemini azaltmış ve kısa süre önce non-Hodgkin lenfoma evrelendirilmesi için A veya B'nin evrelendirmeden çıkarılması önerilmiştir. Non-Hodgkin lenfoma'lı hastaların çoğunda tespit edilenden daha ileri yaygınlıkta hastalık bulunur ve tanı sırasında gerçekten lokalize olan hastalık olağandışıdır. Genel olarak, hastaların seyri hastalık evresinden daha çok hastalık histolojik özelliklerine ve prognostik faktörlere bağlıdır. Evrelemenin baskın amacı, kombine yaklaşımından fayda sağlayabilecek, gerçekten lokalize hastalığı olan hastaların belirlenmesidir.

Risk sınıflandırması, hastalığın kötü prognostik özellikleri belirlenerek yapılır ve bunlar yaygın olarak klinik faktörlerdir. Hastaların sonuçlarını tahmin etmek ve en büyük riski belirlemek için Prognostik indeks skoru geliştirilmiştir.

Tablo 2.12: Uluslararası Prognostik İndeks Faktörleri

Faktörler		
Yaş> 60 y LDH düzeyi normal üst sınırdan yüksek ECOG performans durumu ≥ 2 Ann Arbor evre III veya IV Ektranodal hastalıkların sayısı> 1		
Faktör sayısı	Risk grubu	3-y OS (%)
0-1	Düşük	91
2	Düşük - orta	81
3	Yüksek - orta	65
4-5	Yüksek	59
EKOĞ - Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu; LDH- laktat dehidrogenaz; OS- genel sağkalım.		

Solal-Céligny P, Roy. P, Colombat P. White J, Armitage J O, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, Garcia Conde J F, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haïoun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphomainternational prognostic index. *Blood*. 2004, 104:1258-65'den uyarlanmıştır.

Bununla birlikte, son yıllarda, gen ekspresyonu profillemesi ve diğer moleküler mekanizmalar, daha kötü prognostik sonucu olan hastaların alt gruplarını tanımlamak için kullanılmıştır. Bu, özellikle yaygın B hücreli lenfomada geçerlidir ve gen ekspresyonu profillemesine dayanarak, germinal merkez B hücresi (GCB) ve aktive B hücre alt tipi olarak sınıflandırılmıştır (97). Diffüz büyük B hücreli lenfomayı, germinal merkeze ve non germinal merkeze alt tiplerine ayırmak için CD10, BCL6 ve MUM1.1 ekspresyonuna dayalı immünohistokimiyayı kullanarak daha fazla algoritma geliştirilmiştir (98). İmmünohistokimyasal algoritma yaygın olarak kullanılmasına rağmen, gen ekspresyon profillemesinden daha az güvenilirdir. Diffüz büyük B hücreli lenfomanın genetik sınıflandırmasını basitleştirmek için ek genetik teknikler geliştirilmektedir. Anaplastik geniş hücreli lenfomada dahil olmak üzere diğer lenfoma alt tipleri benzer şekilde genetik bulgulara dayalı olarak farklı prognostik alt gruplara ayrılmıştır. Bir diğer prognostik faktör, başlangıç tedavisine yanıt olmuştur ve çeşitli lenfoma alt tiplerinde, tedaviye başladıktan sonra negatif bir PET sonucu, rezidüel pozitif PET bulgularına göre daha iyi bir sonuç ortaya koymuştur (99). Ayrıca, tüm tedavinin tamamlanmasının ardından negatif olan bir PET sonucu, pozitif bir PET sonucundan çok daha iyi bir sonuç öngörmektedir (99). Tedavi sırasında ve tedavinin sonunda farklı yanıt derecelerini değerlendirmek için beş puanlık bir ölçek geliştirilmiştir. Deauville kriterleri olarak bilinen bu skrolama, lenfomalı hastalarda tedavi cevabı için standart raporlama aracı olarak önerilmektedir (100). Non-Hodgkin lenfomanın farklı alt tiplerinin biyolojik davranışı ve klinik sonucu oldukça değişkendir ve az şiddetliden çok agresif bir dereceye kadar değişir.

2.2.2.2. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Diffüz büyük B hücreli lenfoma, non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık üçte birini oluşturur ve en yaygın histolojik alt türüdür. Bu lenfoma başlangıçta tek bir hastalık olduğuna inanılmasına rağmen, genetik alt sınıflandırma ile Epstein-Barr virüsü ile

ilişkili ve immün yetmezlik diffüz büyük B hücreli lenfoma alt grupları tanımlamıştır. Bu lenfoma, mitotik oranı yüksek, genellikle biyopsi örneğinde değişken sayıda normal T hücresi bulunan daha geniş habis lenfoid hücrelerin diffüz bir proliferasyonunu görülür (101). Germinal merkezli B-hücre benzeri tip (GMB) ve aktive B-hücre benzeri tip (ABH) DBBHL ayrımının immunohistokimyasal olarak yapılması önerilmektedir. MYC ve BCL2 rearanjman varlığı ‘double-hit’ veya MYC, BCL2 ve BCL6 rearanjmanı birlikteliği ‘triple-hit’ lenfoma olarak tanımlanmaktadır. Bu genetik yeniden düzenlenmeler kötü prognoz ile ilişkilidir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma örneklerinde yeni nesil gen dizilimi kullanan çalışmalar, diğer geniş dizilim varyasyonlarının varlığını ortaya koymuştur, bu varyasyonları prognostik önemi zamanla anlaşılacaktır (102,103). Sonuç olarak Diffüz büyük hücreli lenfoma olan hastalar için Tipik olarak Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) kullanılarak risk değerlendirmesine yapılır (96). IPI 60 yaşın üzerindeki yaşı, artmış serum laktat dehidrogenaz düzeylerini, ileri evre hastalığı veya zayıf bir performans skorunu düşük prognostik faktörler olarak tanımlamaktadır (Tablo 2.3). Hastalık evresi ve IPI skoru, tedavi seçiminde yönlendirici niteliktedir. Lokalize geniş B hücreli lenfoma olan hastalar nispeten nadirdir. Bu hastalar sıklıkla kombinasyon kemoimmunoterapi artı radyasyon tedavisi ile tedavi edilirler. Kemoimmunoterapinin seyri 3 ile 4 devir olarak ve eş zamanlı radyasyon tedavisi sıklıkla uygulanır. Bu yaklaşımı destekleyen veriler, siklofosamid, hidroksidaunorubisin, Oncovin (vinkristin) ve prednizon (CHOP) kemoterapisini, CHOP kemoterapi artı alan radyasyon tedavisi priritüksimab döneminde alan hastaları karşılaştıran randomize bir çalışmaya dayanmaktadır. Ritüksimab artı CHOP kemoterapisi alan hastalarda, alan radyoterapinin faydasının düşünülenenden daha az olabileceği yakın tarihli verilerde anlaşılmıştır. Bununla birlikte, hacimli kitleleri bulunan hastalarda, radyasyon tedavisinin eklenmesi, daha iyi sonuçlara neden olabilmektedir. İleri evre diffüz büyük B hücreli lenfoma olan hastalar için standart yaklaşım, ritüksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizone (R-CHOP) kemoterapi ile tedavi edilmesidir (104). Bu yaklaşım hem yaşlı hem de 60 yaş altı hastalarda randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmektedir. CHOP kemoterapisine ritüksimab ilavesi, tek başına CHOP kemoterapisine kıyasla hem olaysız hem de genel sağkalımı iyileştirmektedir (105). Bununla birlikte, kemoimmunoterapiden sonra ritüksimab ilavesinin faydalı olmadığı bulunmuştur. Sonuçları iyileştirmek için, her 2 haftada bir R-CHOP kemoterapisinin tedavi döngüleri düzenlenerek kemoterapi yoğunlaştırılmış, ancak bu yaklaşım iyileştirilmiş bir sonuç sağlamamıştır. Bununla

birlikte, rituximab, doksorubisin, siklofosfamid, vindesin, bleomisin ve prednizondan oluşan daha agresif bir rejimi takiben tedaviyi yoğunlaştıracak diğer stratejiler, ardından metotreksat ve lökovorin konsolidasyonu ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım daha yüksektir (106). İlk remisyonunda hastalar için otolog kök hücre naklide dahil olmak üzere daha yoğunlaştırma stratejileri çelişkili sonuçlara neden olmuş ve bazı denemeler bu yaklaşımın yararını ortaya koyarken bazılarında ise karşıt veriler bulunmaktadır (107). Bir meta-analizinde İlk remisyonunda otolog kök hücre nakli geçiren hastaların, daha yoğun bir kemoterapi yaklaşım için bir avantaj teyit etmediği ortaya konulmuştur (106). ABD’ de sınırlı bir grup çalışmada yüksek, orta riskli veya yüksek IPI puanlı hastalarda, ilk remisyon sırasında otolog transplant ile fayda sağladığını gösterilmiştir (108). Şu anda, R-CHOP standart tedavi olarak kalmaya devam etmekte ve lenalidomid ve ibrutinib gibi yeni ajanların eklendiği ana tedavi olarak kullanılmaktadır (109). R-CHOP kemoterapisinden sonra ilerleyici hastalığı olan hastalarda, hastalığın nüksetmesini doğrulamak için tekrar biyopsi yapılmalıdır. Çoğu hasta kombinasyon kurtarma kemoterapisi sonrasında değerlendirilerek tedaviye cevap verenler otolog kök hücre nakli uygulanır. Belli bir kurtarma rejiminin diğerine üstünlüğü belirlenmemiştir ve sisplatin ve / veya gemsitabin içeren rejimler yaygın olarak kullanılmaktadır. Rituximab, ifosfamid, karboplatin ve rituksimab, deksametazon, sitarabin ve sisplatin (R-DHAP) kemoterapisi ile etoposid kemoterapisini karşılaştıran CORAL (Renal Aterosklerotik Lezyonlardaki Kardiyovasküler Sonuçlar) çalışması, olaysız genel sağkalım ve genel sağkalım yanıt oranlarında bu 2 rejim arasında bir fark olmadığını göstermiştir (110). Bununla birlikte, bir GCB fenotipi olan hastalarda R-DHAP kemoterapisinin kullanılması, iyileştirilmiş bir sonuca neden olduğu yönünde öneriler bulunmaktadır. Duyarlı hastalarda otolog kök hücre nakline devam ettirmek standart yaklaşımdır. Bu yaklaşım, dexametasone, sitarabin ve sisplatin kemoterapisinden sonra tedaviye yanıt veren ve daha sonra otolog kök hücre nakli geçiren hastaların, Sitarabine ve tek başına sisplatin kemoterapisi alan hastalara kıyasla daha iyi bir sonuca sahip oldukları randomize kontrollü bir araştırmanın sonuçlarına dayanmaktadır. Bugüne kadar, otolog kök hücre nakli sonrası koruma kemoterapi, ilave kemoterapiye kıyasla bir yarar sağlamamıştır. Otolog transplant sonrasında hastalık ilerlemesi olan hastalar çok kötü bir prognoza sahiptir. Birden fazla güncel klinik deneme, nükseden veya refrakter hastalığı bulunan hastaların sonuçlarını iyileştirmek amacıyla, genellikle orijinal hücreleri hedef alan yeni ajanlar kullanılmaktadır. Allojenik kök hücre nakli, relaps geçiren veya refrakter hastalığı olan hastalarda sıklıkla düşünülür, ancak agresif

hastalık seyri ve başarısızlığın yüksek olması nedeniyle, nükseden diffüz büyük B hücreli lenfoma için genellikle tercih edilmez. Seçilen hastalarda bu yaklaşımla uzun süreli remisyona sahip olsa da, tedavi ile ilişkili mortalite sık görülmektedir.

2.2.2.3. Foliküler Lenfoma

Foliküler lenfoma, Amerika Birleşik Devletleri'nde teşhis edilen ikinci en sık rastlanan lenfoma olup tüm lenfomaların yaklaşık% 20'sini oluşturur. Foliküler lenfoma genelde, alan başına sayılan sentroblastların sayısına göre 1, 2, 3a ve 3b sınıflarına göre alt kategorilere ayrılır (73; 111).

Tablo 2.13: Foliküler lenfoma Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Grade	Tanım
1	0-5 sentroblast/BBA
2	6-15 sentroblast/BBA
3	>15 sentroblast/BBA
3A	Sentroblast+sentrosit
3B	Solid sentroblast organizasyonu
BBA: Büyük büyütme alanı	

Türk Hematoloji Derneği lenfoma tanı ve tedavi klavuzu Sürüm 1,2 - Mart 2016'dan uyarlanmıştır.

Foliküler lenfomalı hastalar sıklıkla uzun yıllar boyunca stabil kalan ve azalan hastalık seyri gösterirler. Birçok hastanın sağkalımı 10 yılı aşar. Çoğu hasta ileri evre hastalık ile başvururlar ve kemik iliği tutulumu hastaların yaklaşık% 70'inde mevcuttur. Daha agresif bir lenfoma dönüşümü, hastalık seyri boyunca yılda yaklaşık% 2 oranındadır. Foliküler lenfoma hastalarının prognozu, *Foliküler Lymphoma Uluslararası Prognostik İndeks* (FLIPI) skoruna dayanmaktadır. Bu indeks, hastanın yaşına, tedavi öncesi serum laktat dehidrojen seviyesine, hemoglobin değerine, hastalığın evresine ve ilgili nodal alanların sayısına göre belirlenmektedir. Prognostik modeli basitleştirmek için FLIPI modifiye edilmiştir (FLIPI-2) (112). Bununla birlikte, FLIPI-2 henüz genel olarak klinik tedavide uygulanmamaktadır.

Tablo 2.14: Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks

Parametre	FLIPI-1	FLIPI-2
Lenf nodu	>4 lenf nodu	>6 cm
Yaş	>60	>60
Serum belirtec	Normalden yüksek LDH	Yüksek beta-2 mikroglobulin
Evre	Evre Ann Arbor III-IV	Kemik iliği tutulumu
Hemoglobin	Hemoglobin <12 g/dl	
5 yıllık sağkalım (%)		
Düşük risk (0-1)	91	79
Orta risk (2)	78	51
Yüksek risk (3-5)	53	20
FLIPI: Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks (follicular lymphoma international prognostic index), LDH: Laktat dehidrogenaz		

Türk Hematoloji Derneği lenfoma tanı ve tedavi klavuzu Sürüm 1,2 - Mart 2016'dan uyarlanmıştır.

Hastaların sonuçları da histolojik dereceyle ilişkilidir. Sınıf 1 ve 2 folliküler lenfoma olan hastalar genellikle çok yavaş seyir gösterirken, 3. sınıf hastalar daha agresif bir fenotipe sahip olabilirler (113). Foliküler lenfomalı hastaların sınırlı evre hastalığı olması nadirdir. Bununla birlikte, eğer bir hasta gerçekten birinci veya ikinci evre hastalığa sahipse, radyasyon tedavisi düşünülmelidir. Radyoterapi uygulanan sınırlı evre hastalığı olan hastaların sonuçları son derece iyi olabilmektedir (114). Bununla birlikte, hastaların büyük çoğunluğu teşhis anında ileri evredir. İleri evre foliküler lenfoma hastalarının tedavisi, hastalık semptomlarına ve hastalığın büyüklüğüne dayanmaktadır. Birçok hasta asemptomatiktir ve düşük tümör hacmine sahiptir ve bu hastalar semptomatik nodal hastalık, organ fonksiyonlarının bozulması, pansitopeni veya B semptomları olana kadar acil tedavi gerektirmez. İleri evre asemptomatik FL olgularında tedaviye erken başlamanın, hastalığa özgün sağkalıma ve genel sağkalıma olumlu etkisi gösterilememiştir (85). FL'li olguların büyük çoğunluğunda kuratif tedavi modalitesinin henüz olmaması, sekonder neoplaziriski varlığı ve %10-20 olguda spontan gerileme olasılığı bulunması nedeniyle tedaviye semptomatik nodal veya ektranodal hastalık, organ disfonksiyonu, B semptomları veya sitopeniler varlığında başlanmalıdır (115). Tedaviye başlamada genellikle modifiye GELF kriterleri veya BNLI kriterleri kullanılır (Tablo 15).

Tablo 2.15: Modifiye GELF ve BNLI Kriterleri

Modifiye GELF Kriterleri	BNLI Kriterleri
• 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 efüzyon veya peritonda asit • B semptomları • ECOG performansı >1 • Yüksek LDH düzeyleri veya $\beta 2$ mikroglobulin (≥ 3 g/dl)	• Takip eden son 3 ayda hastalık progresyonu • Hayati organ tutulumu • Böbrek veya makroskopik karaciğer tutulumu • Kemik lezyonları • B semptomları veya kaşıntı • Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler (lokosit <3.000 mm³ veya Hb <10/gr veya trombosit <100.000/mm³)

Türk Hematoloji Derneği lenfoma tanı ve tedavi klavuzu Sürüm 1,2 - Mart 2016'dan uyarlanmıştır.

Anti-CD20 antikorı rituksimab foliküler lenfomanın tedavi yönetimini değiştirmiştir ve rituximab'ın bu hastalığın tedavisine dahil edilmesinden bu yana foliküler lenfoma hastalarının hayatta kalmasında genel bir iyileşme olmuştur (116). Tek ajan olarak Rituximab, hastalık yükü düşük olan hastalarda progresyonsuz sağkalım ve aynı zamanda yaşam kalitesinin iyileşmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tek başına rituksimab alan minimal semptomatik hastaların uygun tedavi yönetimi açık bir soru olmaya devam etmektedir (117). Genel anlamda, asemptomatik hastalar sıklıkla görülürken, düşük tümör yüklü hasta veya ılımlı semptomları olan hastalar, başlangıç dozu tamamlandıktan sonra genellikle rituksimab ile tedavi edilirler. Daha büyük bir hastalık yükü olan hastalarda, kemoterapi yaygın olarak rituksimab ile birlikte verilir. Ritimuksimab ile kombine edilen Bendamustin, randomize bir faz 3 çalışmasında R-CHOP kemoterapisi ile karşılaştırılmıştır. Bu Alman çalışmasında, bendamustin artı rituksimabın progresyonsuz sağkalımda üstünlüğü görülmüş dahası, bendamustin artı rituksimabın daha az toksik olduğu düşünülmüş ve daha düşük oranlarda grade 3 ve 4 nötropeni yaptığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, genel sağkalıma ilişkin bir fark tespit edilememiştir. Bu sonuçlar Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan daha sonraki randomize bir çalışmada doğrulanmıştır. İlk kemoimmünoterapiye cevap veren hastalarda, genellikle rituksimab tedavisi verilir. İlk kemoterapiden sonra destek rituksimabının kullanımı sadece gözlem ile karşılaştırılmıştır ve rituksimab ile tedavi edilen hastalar, tam yanıt oranını ve progresyonsuz sağkalımı iyileştirmiştir (118).

Radyoimmunoterapi, başlangıç tedavisinden sonra konsolidasyon olarak da kullanılmaktadır ve progresyonsuz sağkalımda benzer bir iyileşme ve gözlemlenen hastalarla karşılaştırıldığında tam yanıt oranları sağlamıştır (119). Kemoterapi ile rituksimab kombinasyonu standart bir yaklaşım olsa da, diğer tedavi seçenekleri kök hücre nakli dahil diğer yaklaşımları içermektedir (120). Rituximab ile kombinasyon halinde yeni ajanların kullanımı ön tedavi seçeneği olarak araştırılmaktadır. Son yıllarda elde edilen veriler, lenalidomidin rituksimab ile kombinasyon halinde ileri evre foliküler lenfoma hastalarında son derece iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir (121). Allojenik kök hücre nakli, bazen ön sıra tedavinin bir parçası olarak foliküler lenfoma hastaları için düşünülür. Bu yaklaşım potansiyel olarak bir hasta alt grubu için küratif olmasına rağmen, önemli derecede tedavi ile ilişkili mortalite riski taşıması nedeniyle, nükslü hastalarda tercih edilmesine neden olur. İlk tedaviden sonra hastalığında progresyon olan hastalarda, ek kemoterapi artı rituksimab kombinasyonları, radyoimmunoterapi veya yeni ajanlarla tedavi de dahil olmak üzere birden fazla terapötik seçenek mevcuttur. Yeni anti-CD20 antikorlar geliştirilmiş ve diğer B-cell ilişkili antijenlere yönelik antikorlar test edilmektedir (122-125). Idelalisib, ibrutinib ve fostamatinib de dahil olmak üzere B hücresi reseptör yolağını hedefleyen küçük molekülü inhibitörler foliküler lenfomada umut verici yanıt oranları ile test edilmiştir (126; 127). Ototog kök hücre nakli, nükseden foliküler lenfoma hastalarında da düşünülür. Ototog kök hücre transplantasyonu ile kemoterapi karşılaştıran randomize bir faz 3 çalışmasında otolog kök hücre nakli sonrası daha yüksek progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile sonuçlanmıştır (128). Hem miyeloablative, hem de azaltılmış yoğunluklu allojenik transplantlar, nükseden foliküler lenfoma hastalarında kullanılmıştır. Bununla birlikte, foliküler lenfoma hastalarında allogeneik vs otolog kök hücre nakli seçimi zor bir yöntemdir (129). Kesinlikle, daha dirençli hastalığı olan genç hastalarda allojenik transplantlar iyileştirici olabilir. Bununla birlikte, allojenik ve otolog kök hücre nakli ile ilgili yeni bir veri tabanı retrospektif analizi, foliküler lenfoma'da allojenik transplant ile karşılaştırıldığında, otolog nakil için toplam 3 yıllık sağkalım oranını anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (130).

2.2.2.4. Mantle Hücre Lenfoması

Mantle hücreli lenfoma, siklin D1'in aşırı ekspresyonuna yol açan 11 ve 14 numaralı kromozomları içeren karakteristik translokasyonu olan lenfoid malign neoplazmadır. Mantle hücreli lenfoma hücreleri karakteristik olarak CD5 eksprese eder ve kötü prognoz ile ilişkili bir özellik olan SOX11'i aşırı ifade edebilir. Mantle hücreli lenfoma tüm lenfomaların yaklaşık% 7'sini oluşturur ve bu hastalıkta önemli bir erkek egemenliği vardır. Çoğu hasta, kemik iliği ve genellikle gastrointestinal sistem ile ilişkili ileri hastalıklarla başvururlar. Periferik kan tutulumu, hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. Çoğu hasta teşhis anında tedavi gerektirse de, yavaş seyirli hastalığa sahip olan hastalar başlangıçta gözlemlenebilir. Mantle hücreli lenfoma için medyan sağkalım yaklaşık 5 yıldır. Mantle hücreli lenfoma tedavisinde yaygın olarak kemoimmünoterapi kullanılmaktadır. R-CHOP kemoterapisi tedavinin temelini oluşturmaktadır, ancak randomize çalışmalar, bendamustin artı rituksimabın, progresyonsuz sağkalımda ve daha az toksisite ile sonuçlandığını bulmuştur. Özellikle yaşlı hastalarda yapılan ek çalışmalar, başlangıç tedavisinden sonra ilave rituximab kullanımının, interferon-a ile idame tedavisi alan hastalarla karşılaştırıldığında hastalığı iyileştirdiğini ileri sürmüştür (131). Daha genç yaştaki hastalar, daha agresif bir yaklaşımla, örneğin, hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon, metotreksat ve sitarabin gibi daha yoğun bir rejim veya başlangıç tedavisine yüksek dozda sitarabin artı otolog kök hücre naklinin dahil edilmesi ile tedavi edilirler. Alternatif bir yaklaşım, R-DHOP kemoterapisi ile dönüşümlü olarak R-CHOP kemoterapisini kullanmak ve daha sonra ilk remisyon sırasında otolog bir kök hücre nakline geçmektir. Otolog kök hücre nakli de dahil olmak üzere agresif yaklaşımlara rağmen, çoğu hastada hastalık ilerlemesi gelişebilmektedir. Bu nedenle bortezomib, lenalidomid ve ibrutinib gibi romatoid ajanlar hem ön tedavide hem de relaps hastalarında test edilmektedir (132,133). Randomize kontrollü bir çalışmada, ilk sıra R-CHOP kemoterapisinde vinkristin yerine bortezomib eklenmesi, daha iyi sonuçlar sağlamıştır. Nükseden veya refrakter manto hücreli lenfoma hastalarında Ibrutinib, yüksek yanıt oranına sahiptir ve yanıtların birçoğu uzun süreli olmaktadır (133).

2.2.2.5. Marjinal Bölge Lenfoması

Marjinal bölge lenfomaları, seyrek kanserlerdir ve 3 farklı hastalığı içerir. Bu hücreler, postgerminal merkez B hücresinden kaynaklanır ve dalak marjinal bölge lenfoma, ektranodal marjinal bölge lenfoma, MALT tipi ve nodal marjinal bölge lenfomayı içerirler (134). Hastalar çeşitli belirtilerle başvurabilir. Dalak marjinal bölge lenfomalı hastalar genellikle splenomegali ve ilişkili pansitopeni ile kendini gösterir. Ekstranodal marjinal bölge lenfomalı hastalar sıklıkla mide, deri, tükürük bezleri, akciğerler, ince bağırsak, oküler adneksa veya göğüslerde ektranodal doku içeren hastalıkla birlikte görülürler. Marjinal bölge lenfomaları, tüm lenfomaların yaklaşık % 8'ini oluşturur ve B hücreli lenfomaların üçüncü en yaygın alt türüdür (135). Marjinal bölge lenfomaları çeşitli sitogenetik anormalliklerle ortaya çıkabilir. MALT tip ektranodal marjinal bölge lenfomasında, BIRC3 geni ve MALT1 geninin füzyonundan kaynaklanan bir t (11; 18) translokasyonu sık görülür (136). Bu translokasyon, gastrik MALT lenfomanın H pylori tedavisine daha kötü bir yanıt olduğunu öngörür. Nongastrik MALT lenfomalarında t (4; 18) translokasyonu daha sık görülmektedir (137). Diğer MALT lenfoma tipleri 3, 6 ve 18 kromozomlarını içeren translokasyonlar görülebilmektedir (138). Marjinal bölge lenfoma tedavisi, ilk önce mevcut olan herhangi bir enfeksiyöz ajana yönelik olmalıdır. Gastrik MALT lenfomasında H pylori'yi yok etmek için tedavi önerilir. Bazı çalışmalar, Chlamydia psittaci'nin tekli ilaçlı doksisisiklin ile tedavisinin de yararlı olduğunu ileri sürmüştür. Herhangi bir enfeksiyöz ajan ile ilişkili olmayan marjinal bölge lenfoma hastalarına genellikle rituksimab veya kemoterapi uygulanır (139). Dalakla sınırlı geniş bir hastalık yükü olan bazı hastalarda, splenektomi düşünülebilir. Tek bir hastalık yerinde, örneğin akciğerde rezeksiyona yönelik cerrahi yaklaşımlar belirgin semptom düzelmesi ve iyi genel sonuç ile ilişkilendirilmiştir.

2.2.2.6. T Hücre Lenfoması

Periferik T hücre lenfoma (PTCL), bir dizi farklı hastalık varlığını içerir ve tüm lenfomaların yaklaşık% 15'ini oluşturur (140). Tüm T hücreli lenfomalar teknik olarak PTCL' ler olmasına rağmen, genellikle 2 klinik alt gruba ayrılırlar: mikozis fungoides ve Sézary sendromu dahil olmak üzere kutanöz T hücre lenfomaları ve sistemik PTCL. PTCL alt grubu, anjiyoimmunoblastik T hücre lenfoması, anaplastik largcell lenfoma ve daha pek çok yaygın olmayan çeşitli histolojileri tipleri içerir. T hücreli lenfomalar genellikle nodal tutulum ile tespit edilir, ancak olağandışı bölgelerin tutulması ile de

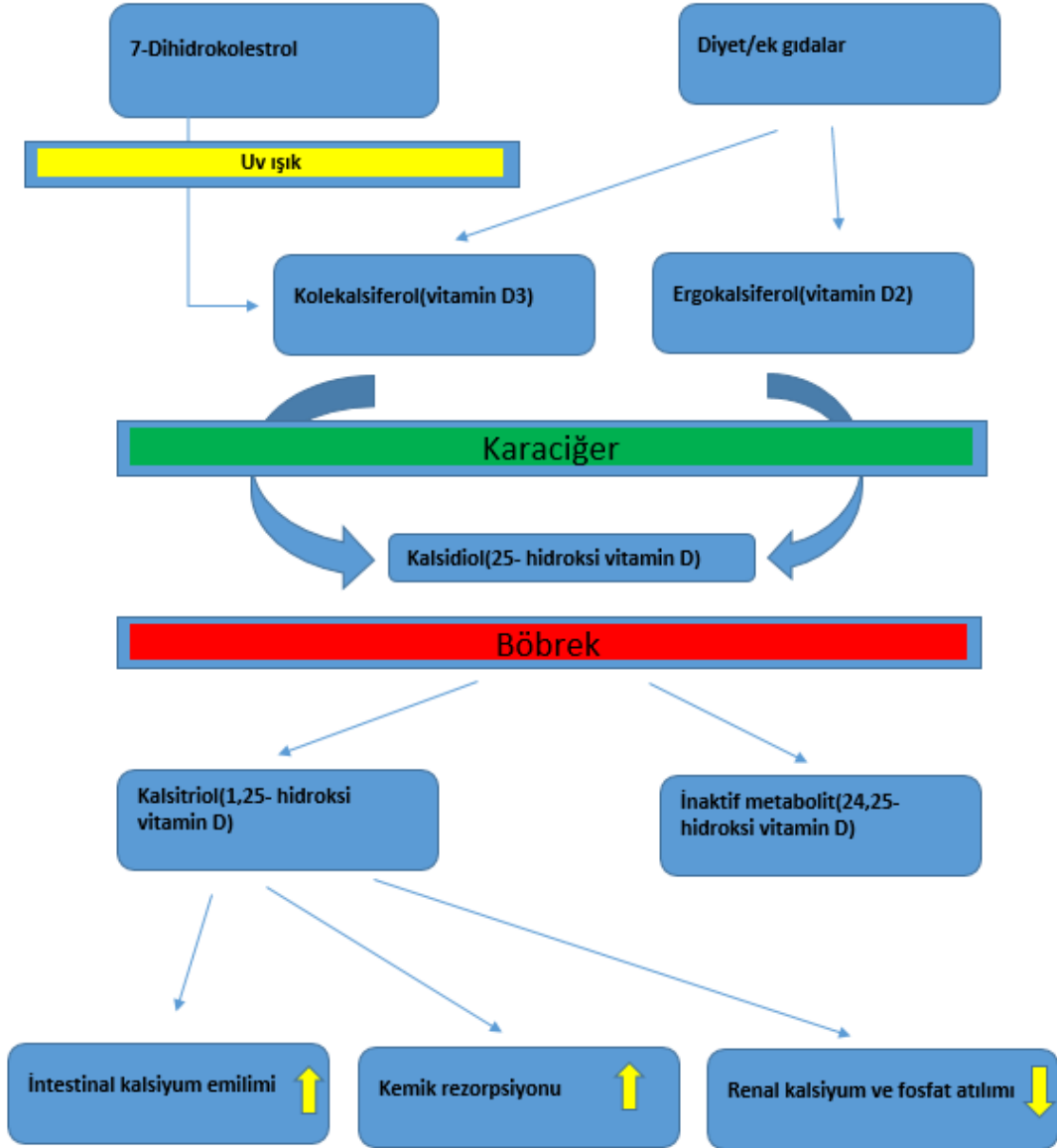
görülebilmektedir. Bu bölgeler barsak, üst solunum yolu, akciğerler, deri, karaciğer veya dalaktan oluşur. Hastalar sıklıkla konstitüsyonel semptomlara sahip olabilirler ve ara sıra hemofagositik sendrom gelişebilir. Anaplastik büyük hücreli lenfoma gibi bazı alt tiplerin mükemmel bir prognozu vardır. Buna karşılık bağırsak, periferik kan veya aerodigestif yol içeren T hücre lenfomalar çok kötü sonuçlarla ilişkilidir. Bu farklı prognozlar kesin bir histolojik tanı konulmasını ve prognostik bilgi sağlayan ek genetik testlerin yapılmasını kritik hale getirir. İlave testler, çeşitli viral yapıların ekspresyonu ve ALK gibi genlerin aşırı ekspresyonu test eden analizleri içerir. Genel olarak, T hücre lenfoma için optimal tedavi belirsizliğini korumaktadır. Kutanöz T hücre lenfomaları tipik olarak topikal yaklaşımlarla yönetilirken, PTCL genellikle kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilir. Halen, herhangi bir kemoterapi rejiminin CHOP kemoterapisine göre avantajlı olmadığıdır. Etoposid artı CHOP rejiminin yalnız CHOP ile karşılaştıran randomize bir çalışmanın analizinde yalnızca etoposidin CHOP' a eklendiğinde 60 yaşın altındaki hastalarda olaysız sağkalımda bir iyileşme olduğunu ortaya koymuştur. IPI hastanın prognozunu belirlemek için kullanılabilir. Düşük riskli hastaların medyan sağkalımı 5 yıldan fazla olsa da, yüksek riskli hastaların medyan sağkalımı yalnızca 6 aydır. Bu nedenle, yüksek riskli hastalar, ilk remisyonda otolog kök hücre nakli de dahil olmak üzere daha agresif yaklaşımlar düşünülmelidir. Randomize olmayan çalışmalarda hastaların progresyonsuz sağkalımı ve birinci remisyondan sonra yapılan transplantasyonda genel sağkalıma sahip olabildiklerini ileri sürmüştür. Bu nedenle T hücre lenfomasındaki klinik araştırmalar çok önemlidir. Nükseden hastalar için çok sayıda tedavi ajanı onaylanmıştır. Bu ajanlar pralatreksat, romidepsin ve belinostat içerir. Bu ajanlarla tedavi edilen hastaların yaklaşık% 25 ile % 30'unda yarar olasılığı vardır ve bazı hastalarda yanıtlar uzun süreli olabilir. Birçok hasta tedaviye dirençli olmakta ve yeni tedavilere açıkça ihtiyaç duyulmaktadır. Miyeloablasyonsuz allojenik kök hücre naklinin tedavi alan hastalarda rolü vardır ve seçilen hastalarda 5 yıllık genel sağkalım yaklaşık olarak% 50'dir.

2.3. D Vitamini

D vitamini, yağda çözünen bir vitamindir. Çok az gıdada doğal olarak D vitamini bulunur (yağlı balık gövdeleri istisnadır), bu nedenle dermal sentez vitaminin ana doğal kaynağıdır. D vitamininin dermal sentezi biyolojik olarak pasiftir ve aktif metabolitlere enzimatik dönüşüm gerektirir (Şekil 2.3). D vitamini enzimatik olarak

karaciğerde 25-hidroksivitamin D' ye (25 [OH] D) ve böbrekte aktif D vitamini şekli olan 1,25-dihidroksivitamin D' ye dönüştürülür. D vitamini ve metabolitleri, kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması ile olan ilişkileri nedeniyle önemli bir klinik rol oynamaktadır. Şiddetli D vitamini eksikliği nedeniyle raşitizm (çocuk) ve osteomalazi (çocuklar ve yetişkinler), günışığı düşüklüğü olan popülasyonlar, güçlendirilmiş gıdalarda vitamin D eksikliği ve malabsorptif sendromlar dışında nadirdir. Düşük serum 25 (OH) D ile ölçülen subklinik D vitamini eksikliği çok yaygındır. 2005-2006 yıllarını kapsayan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nde (NHANES), yetişkin katılımcıların (≥ 20 yıl) yüzde 41,6'sında 20 ng / mL'den (50 nmol / L) 25 (OH) D seviyesi vardı (141). Bu D vitamini eksikliği osteoporoz gelişimine ve yaşlı erişkinlerde kırık ve düşme riskinde artışa neden olabilir. D vitamini, diğer birçok hücresel fonksiyonları da düzenleyebilir.

D vitamini sentez yolları



Şekil 2.3: D vitamininin kalsitriole dönüşümü ve bunun kalsiyum ve fosfat homeostaz üzerindeki etkileri.

Vikrant Rai and Devendra K. Agrawal Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases Endocrinol Metabolism Clinic North America 2017, 46: 1039–59’den uyarlanmıştır.

2.3.1. D Vitaminin Yapısı

D vitamini veya kalsiferol, jenerik bir terimdir ve dört halkalı kolesterol omurgasına sahip bir grup lipid çözünür bileşiği belirtir. 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D), D vitamininin dolaşımdaki önemli halidir. İki ya da üç haftalık yarı ömrü vardır. Vitamin D'nin en aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D, kemik ve bağırsakta aktivite gösterir. Vitamin D' nin yüzde 1'den azdır. 1,25-dihidroksivitamin D' nin yarı ömrü yaklaşık dört ile altı saattir. 1,25-dihidroksivitamin D hedef dokulardaki hücre içi reseptörlere bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler (142). Çekirdekli hücrelerde evrensel olarak sentezlenen tek bir D vitamini reseptörü (VDR) aracılığıyla işlev görmektedir. Reseptör, sınıf II steroid hormon reseptörünün bir üyesidir ve retinoik asit ve tiroid hormon reseptörleri ile yakından ilgilidir (143). En önemli biyolojik hareketi enterosit farklılaşmasını ve bağırsaktan kalsiyumu emilimini arttırmaktır. Diğer etkiler, intestinal fosfat absorpsiyonunun daha az şekilde uyarılması, paratiroid bezinden paratiroid hormonu (PTH) salınımının direkt bastırılması, osteoblast fonksiyonunun düzenlenmesi ve PTH' ye bağlı osteoklast aktivasyonuna ve kemik rezorpsiyonuna izin vermesidir.

2.3.2. D Vitamininin Kaynakları

Çok az gıdada doğal olarak D vitamini bulunur (yağlı balık gövdeleri istisna), Dermal sentez, vitaminin ana doğal kaynağıdır. Previtamin D3, güneş ışığındaki ultraviyole (UV) ışınlarla maruz kalması ile 7-dehidrokolesterolden ciltte enzimatik olmadan sentezlenir. Previtamin D3, D3 vitamini (kalkalsiferol) oluşturmak için sıcaklığa bağlı bir yeniden düzenlenmeye uğrar (Şekil 2.3). Bu sistem son derece verimli ve kolların ve yüzün geçici olarak kısa bir süre maruz kalmasının günde 200 uluslararası birim alımına eşdeğer olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, oral D vitamini takviyesinin güneş ışığına eş değer olan miktarını elde etmek için gereken günlük güneş ışığına maruz kalma süresinin bireysel olarak tahmin edilmesi zordur ve cilt türüne, enlemine, mevsime ve günün saatine göre değişir. (144,145). Cildin güneş ışığına uzun süre maruz kalması, previtamin D3 ve vitamin D3' ün inaktif metabolitlerine (lumisterol, tachysterol, 5,6-transvitamin D ve suprasterol 1 ve 2) fotokonversiyon olması nedeniyle toksik D3 vitamini üretilmez. Buna ek olarak, güneş ışığı ciltte D3 vitamininin üretimini azaltan melanin üretimine neden olur.

70 yaşın üzerindeki ciltler de D vitaminini etkili bir şekilde dönüştürmez ve bebekler, engelliler ve yaşlılar yetersiz güneşe maruz kalabilirler. Buna ek olarak, kuzey enlemlerinde, özellikle kış aylarında, D vitaminini dönüştürmek için yeterli radyasyon bulunmamaktadır. Bu nedenlerden dolayı, Birleşik Devletler'de süt, bebek maması, kahvaltılık tahıllar ve diğer bazı gıdalar, bitkilerde, ergotta ve planktonda veya D3 vitaminide bulunan ergosterolün radyasyonundan türetilmiş sentetik D2 vitamini (ergokalsiferol) ile güçlendirilmiştir. Dünyanın diğer bölgelerinde hububat ve ekmek ürünleri genellikle D vitamini ile takviye edilmiştir.

Emilim: Diyetle alınan D vitamini miçelyumlara dahil edilir, enterositlerle emilir ve ardından şilomikronlara paketlenir. Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibroz, kısa gut sendromu ve kolestatik karaciğer hastalığı gibi yağ emilim yetersizliği ile ilişkili bozukluklar düşük serum 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D) seviyeleri ile ilişkilidir.

2.3.3. D Vitamininin Metabolizması

Diyetle alınan veya dermal sentezlenen D vitamini biyolojik olarak pasiftir ve aktif metabolitlere karaciğer ve böbrekte enzimatik dönüşüm ile gerçekleşir.

Karaciğer - Diyetteki D vitamini karaciğere, D vitamini bağlayıcı proteine aracılığı ve dolomikronlar, lipoproteinler ile ilişki kurularak taşınır. Burada D3 vitamininin metabolize olarak endojen sentezlenir (146). Karaciğer enzimi 25-hidroksilaz, D vitamini molekülünün 25 pozisyonuna bir hidroksil grubu yerleştirerek 25-hidroksivitamin D' nin (25 [OH] D, kalsiferol) oluşmasını sağlar (Şekil 2.3). 25-hidroksivitamin D2, D vitamini bağlayıcı protein için 25-hidroksivitamin D3' e göre daha az bir afiniteye sahiptir. Dolayısıyla, 25-hidroksivitamin D2, 25-hidroksivitamin D3' e göre daha kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir ve D2 vitamini ile tedavi, serum total 25 (OH) D düzeylerini D3 vitamini kadar verimli bir şekilde artırabilir.

Renal - Karaciğer tarafından üretilen 25-hidroksivitamin D2 ve D3, böbreğe gitmek üzere vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak dolaşıma girerler. Bu proteinin D vitamini ve tüm metabolitlerini bağlayan tek bir bağlanma yeri vardır. Toplam dolaşımdaki bağlanma alanlarının sadece yüzde 3-5'i işgal ederler. Sonuç olarak, bu protein, nefrotik sendromda olduğu gibi idrarda büyük miktarlar kaybedilmediği takdirde, D vitamini metabolizmasında hız sınırlayıcı değildir. Renal tübül hücrelerinden süzülüş 25 (OH) D-vitamin D-bağlayıcı protein kompleksi

kolaylaştırılmış reseptör aracılıklı endositoz ile tübül hücrsine giriş yapar. Bu süreçte art arda çalışan cubilin ve megalinsimli en az iki protein katılır (147). Cubilin ve megalin, böbrek proksimal tübünde eksprese edilir, hücre dışı ligandların alımını kolaylaştıran çok ligandlı reseptörlerdir. Bu proteinlerin herhangi birinin eksikliği, idrarda artmış 25 (OH) D atılımı ve en azından deneysel modellerde 1,25-dihidroksivitamin D eksikliği ve kemik hastalığı ile sonuçlanır (148,149). Tübüler hücrelerin içinde, 25 (OH) D bağlayıcı protein salınımına neden olur. Renal tübüler hücreler iki enzim, 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) ve 24-alfa-hidroksilaz (CYP24) içerirler. 25 (OH) D' yi daha da hidroksillendirip, vitaminin en aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'yi üretebilir veya inaktif bir metabolitti 24,25-dihidroksivitamin D' yi sentezliyebilir. (Şekil 2.3), (149). Her iki enzim de P-450 sisteminin üyesidir (150). D vitamini eksikliği olan hayvanlar üzerindeki çalışmalar, proksimal tübülün önemli sentez sahası olduğunu öngörmektedir. Buna karşılık, normal insan böbreklerindeki çalışmalar, distal nefronun D vitamini sentezinde baskın olan 1-alfa-hidroksilaz ekspresyon bölgesi olduğunu göstermektedir (151). 1-alfa-hidroksilaz enzimi aynı zamanda gastrointestinal sistem, deri, vasküler yapı, meme epitel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlarda dahil olmak üzere ekstrarenal bölgelerde eksprese edilir (152,153). 1,25-dihidroksivitamin D'nin ekstrarenal sentezinin en yaygın tezahürü, sarkoid gibi granümatöz hastalıklı hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüridür. Bu ayarda, aktifleştirilmiş makrofajlar tarafından 25 (OH) D'den 1,25-dihidroksivitamin D' nin paratiroid hormonuna (PTH) bağımsız olarak ekstrarenal olarak üretilmesi akciğer ve lenf nodlarında gerçekleşir. Plazma 1,25-dihidroksivitamin D konsantrasyonu hem 25 (OH) D' nin varlığı hem de renal enzimlerin 1-alfa-hidroksilaz ve 24-alfa-hidroksilaz aktivitelerinin bir fonksiyonudur. Renal 1-alfa-hidroksilaz enzimi öncelikle aşağıdaki faktörlerle düzenlenir (146,150):

- PTH
- Serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları
- Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23)

Artan PTH sekresyonu (çoğunlukla plazma kalsiyum konsantrasyonunda bir düşüşe bağlı olarak) ve hipofosfatemi enzimi uyarır ve 1,25 dihidroksivitamin D üretimini artırır (154). 1,25-dihidroksivitamin D, PTH sentezini ve salgılanmasını engeller ve 1,25-diyrodoksivitamin D üretiminin negatif geri bildirim düzenlemesini sağlar. 1,25-dihidroksivitamin D sentezi hücre yüzeyinde D vitamini reseptörleri (VDR)

tarafından modüle edilebilir. Bu reseptörlerin downregülasyonu, D vitamini aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (155). FGF23, böbrek proksimal tübündeki 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini sınırlandırarak ve aynı anda 24-alfa-hidroksilazın ekspresyonunu arttırarak ve 24, 25-dihidroksivitamin D' nin (inaktif bir metabolit) üretimiyle 1,25-dihidroksivitamin D' nin böbrek üretimini inhibe eder. 1,25-dihidroksivitamin D, bir fosfat hormonu olan FGF23'ü uyararak bir geri bildirim döngüsü oluşturur. Deneysel veriler FGF23'ün fosfatın renal reabsorpsiyonunu azalttığını ve dolayısıyla 1,25-dihidroksivitamin D tarafından indüklenen artmış gastrointestinal fosfat reabsorpsiyonunu önlediğini ve fosfat homeostazını koruduğunu göstermektedir (156). Hem 1,25-dihidroksivitamin D ve 25 (OH) D 24-hidroksilazla hidroksillenerek bozunur (146). 24-hidroksilaz geninin aktivitesi 1,25-dihidroksivitamin D ile arttırılır, bu nedenle 1,25-dihidroksivitamin D kendi inaktivasyonunu arttırır ve PTH hormon aksine iş yaparak azaltır.

2.4. Paratiroid Hormonu

Parathyroid hormon (PTH), kalsiyum ve fosfat homeostazını modüle eden iki büyük hormondan biridir ve diğeri kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D) dir. Serum iyonize kalsiyumu dakika dakika regülasyonu özellikle PTH aracılığıyla düzenlenir. Böbrek kalsiyum yeniden Emilimi ve kemik resorpsiyonunun uyarılması yoluyla, bu katyonun konsantrasyonunu dar bir aralıkta tutar (157). Daha uzun sürede PTH, renal tübüler hücrelerde kalsidiol (25-hidroksivitamin D)' nin kalsitriole dönüştürülmesini uyarır ve böylece bağırsaktan kalsiyum Emilimini uyarmış olur. PTH sekresyonu, parathyroid hücrelerin yüzeyinde hassas olarak bulunan kalsiyum algılayan bir reseptör (CaSR) vasıtasıyla serum iyonize kalsiyum ile düzenlenir (158). Reseptör, uzun bir aminoterminaline, yedi transmembran segmente ve daha kısa bir hücre içi karboksil terminaline sahiptir. Serum iyonize kalsiyumun küçük bir artışı ile aktive olduğunda, kalsiyum-reseptör kompleksi, PTH sekresyonunu inhibe etmekte ve kalsiyumun renal tübüler tekrar Emilimini azaltmak için hücre içi kalsiyum ve inositol fosfatlar gibi ikinci haberciler yoluyla guanin nükleotid bağlayıcı (G) protein vasıtasıyla etki eder. Tersine, serum iyonize kalsiyumda küçük bir azalma reseptörün deaktivasyonunun etkisi, PTH salınımını uyarmaktır.

2.4.1. PTH sentezi ve parçalanması

Paratiroid hormonu (PTH), pre-pro-PTH olarak adlandırılan ve ilk olarak N-terminal bölümünde paratiroid hücrelerinde pro-PTH' ye (90 aminoasit) bölünen 115 aminoasitlik bir polipeptit olarak sentezlenir ve daha sonra PTH' ye (84 aminoasit) dönüştürülür. İkincisi, hormonun salgılanması, depolanması ve biyolojik olarak aktif formudur (159,160). Biyosentez işlemin bir saatten az sürdüğü tahmin edilmektedir. N-terminali ile bölünmüş ön dizi, endoplazmik retikulum içine taşınması için gerekli olan hidrofobik aminoasitler bakımından zengin iken, temel pro-peptid pro-PTH' nin olgun 1-84 molekülüne doğru bölünmesini yönlendirir (160). PTH'nin C-terminal kısmı da PTH salgılama işlemi için gereklidir (160). PTH 1-84, hipokalseminin indüksiyonundan birkaç saniye sonra ekzositoz ile salgılanır (159). Kalsiyum aynı zamanda PTH sentezi ve degradasyonunu da düzenler (161). Sağlam PTH' a ilaveten, paratiroid bezlerinde bazı aktif olmayan karboksil terminalfragmanları ve az miktarda PTH aktif aminoterminal parçaları bulunur. Hipokalsemi sırasında, PTH'nin hücre içi bozunması azalır ve çoğunlukla PTH 1-84 salgılanır. Buna karşılık, hiperkalsemi sırasında çoğunlukla biyolojik olarak PTH' nin karboksil terminalfragmanları salgılanır (157,161). Bu karboksi terminalfragmanları, birçok biyolojik faaliyete sahip olan PTH 7-84 gibi aminotarafından uçlara ayrılmış uzun türleri kapsar. Normalokalsemik koşullar altında, PTH 1-84 toplam dolaşımdaki PTH moleküllerinin yüzde 20'sini oluşturur. Bu oran hipokalsemik koşullar altında yüzde 33'e yükselir ve hiperkalsemi varlığında yüzde 4'e düşer (161). Bir kez salgılanırsa, PTH, esasen karaciğer ve böbrek yoluyla plazmadan temizlenir. Burada PTH 1-84, amino ve karboksilterminal fragmanlarına ayrılır ve daha sonra böbrek tarafından temizlenir. Sağlam PTH, iki ile dört dakika arasında bir plazma yarı ömrüne sahiptir. Buna kıyasla, başta böbrek tarafından temizlenen C-terminalfragmanlarının yarılanma ömrü 5 ile 10 kat daha fazladır. Sonuç olarak, normal kişilerde dolaşımdaki immünreaktif PTH şunlarıdır:

- Sağlam PTH - yüzde 5-30
- C terminalfragmanları - yüzde 70 ila 95
- N-terminalfragmanları - küçük bir yüzdelik

2.4.2. PTH reseptörleri

Çeşitli moleküler formlarındaki PTH, şimdiye kadar tanınan birçok PTH reseptör tipine bağlanarak ve bunları aktive ederek etki eder. 6 PTH1R olarak da bilinen klasik PTH / PTH-ilişkili protein (PTHrP) reseptörü 1991' de klonlanmıştır. Bu reseptör ağırlıklı olarak kemik ve böbrekte eksprese edilir ve göğüs, deri, kalp, kan damarları, pankreas ve klasik PTH hedef dokular olarak kabul edilmeyen diğer dokularda da mevcuttur (160). PTH1R, bozulmamış PTH ve PTH 1-34 gibi PTH' nin biyolojik olarak aktif N-terminalifragmanlarını bağlar. Bu iki parçanın N-terminal bölümlerinde önemli miktarda homolojiye sahip olduğu için hem PTH hem de PTHrP'yi tanır. Daha sonra, PTH2 reseptörü (PTH2R) olarak adlandırılan, PTH' yi değil PTH'ı seçici olarak bağlayan yakından ilişkili bir reseptör izole edilmiştir(160). Merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal sistemlerin yanı sıra akciğer ve testislerde de şiddetli bir şekilde ifade edilir ve ağrının algılanmasında ilişkili olduğu düşünülmektedir (160). Kemirgenlerde PTH'yi yalnızca zayıf şekilde bağlar, bu yanlış isimlendirilmiş reseptör için fizyolojik olarak ilgili ligand, TIP39, PTH ailesinin uzak bir üyesidir. Fizyolojik TIP39 ve reseptörünün kalsiyum metabolizması ile ilgisi yoktur (162,163). Artan kanıtlar, PTH' nin karboksiterminal bölgesi için spesifikliği olan yeni PTH reseptörlerinin (C-PTHR'ler) varlığına işaret eder, bu hormonun bir kısmı önceden biyolojik olarak etkisiz olduğu düşünülmüş fakat şu anda hipokalsemik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. C-PTHR' ler çeşitli dokularda bulunur, fakat en fazla kemikte eksprese edilir (164). PTH1R' nin aktivasyonu cAMP, PLC yolu, PKC ve hücre içi kalsiyum depolarının serbest bırakılması gibi çoklu hücresel sinyal yollarını aktive eder (160-166). Bu hücreiçi sinyal iletim yollarının nihai olarak kemik rezorpsiyonunu, renal tübüler kalsiyum tekrar emilimini veya kalsidiolün hidroksilasyonunu nasıl uyardığının ayrıntıları tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

2.4.3. PTH Etkileri

Paratiroid hormonun (PTH) kalsiyum ve fosfat homeostazisindeki klasik etkileri, G-bağılantılı PTH/PTH-ilişkili protein (PTHrP) reseptörü aracılığıyla, serum kalsiyumunun yükselmesi, fosfatüri ve kalsitriol sentezini yükselmesidir. Çoğunlukla kemik ve böbrekte eksprese edilen reseptör, fetal doku ve büyüme plakası kondrositlerinde de mevcuttur. PTH/PTHrP reseptörünün fonksiyon kaybı, mutasyonları, ciddi iskelet displazisi (Blomstrand kondrodisplazisi) yanı sıra meme ve

diş gelişiminde ciddi anormalliklerle sonuçlanır (167). PTH' nin iskelet sistemi üzerine etkisi, kalsiyumun ana rezervuarı olan kemik üzerinde iki aşamalıdır:

- PTH' un hemen etkisi, kolayca bulunabilen ve hücre dışı sıvı ile dengelenmiş olan iskelet depolarından kalsiyumu harekete geçirmek.
- Daha sonra, PTH, kemik rezorpsiyonunun aktivasyonu ile kalsiyumun (ayrıca fosfatın) salınmasını uyarır.

Osteoklastların değil osteoblastların PTH reseptörlerini eksprese ettikleri görülmektedir (160). Bu nedenle, osteoklast oluşumu, RANK (nükleer faktör kappaB'nin reseptör aktivatörü), osteoprotegerin ve RANK ligandı (RANKL) gibi osteoblast formasyonun regülatörlerine ve hücre-hücre temasına bağlı olarak osteoblastik soy hücreleriyle bir etkileşim gerektirir(168). PTH, RANKL ve osteoprotegerin üzerindeki etkiler yoluyla dolaylı olarak osteoklast aktivitesini ve sayısını artırır (169). Bununla birlikte, artan kanıtlar, muhtemelen yeni CPTH' ler vasıtasıyla, PTH 1-34' ün değil, bozulmamış PTH' nin osteoklastlara bağlandığını düşündürmektedir (160). PTH' un kemik üzerindeki net etkisi osteopeniden osteitis fibrosa cystica'ya kadar değişen, PTH fazlalığı şiddetine ve kronikliğine göre değişir. Trabeküler kemik hacmi, kortikal kemiğin erimesi pahasına korunmuştur. Ayrıca, kronik hiperparatiroidizm kemik rezorpsiyonuyla sonuçlanırken, aralıklı PTH uygulaması kemik oluşumunu kemik rezorpsiyonundan daha fazla uyarır. Bu nedenle, günde bir kez subkutan yolla PTH uygulaması osteoporozlu hastalarda kemik mineral dansitesinde önemli artışlar ve hem vertebral hem de vertebra dışı kırık riskinde azalma ile sonuçlanır(170-172). Aralıklı PTH' nin kemik üzerindeki olumlu etkisi, kemik anabolizmasında PTH (1-84) ve PTH (1-34) eşdeğerliği göz önüne alındığında, PTH1R vasıtasıyla aracılık ettiği görülmektedir. Bu anabolizmanın kesin mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Wnt sinyal yolunun bir inhibitörü olan sklerostin bastırılırken, IGF1, TGF-beta, Runx2, RANKL, 1 alfa hidroksilaz ve M-CSF gibi çoklu hedef genlerin indüksiyonunu içerir. PTH molekülünün spesifik elementleri kemik anabolizması için çok önemli görünmektedir. Bir örnek olarak, PTH' nin ilk iki amino asidinin N-terminali kesilmesi, kemik iletiminin çoğunu elimine eder. Bu yol, PTH'un kemik üzerindeki anabolik etkileri için önemli ama öngörülemeyen bir yoldur (173,174).

PTH Böbrek Aktiviteleri - Böbrek, mineral reseptör antagonizmlarında büyük oranda rol oynamakta ve bunların reseptörlerinde PTH ve hücre dışı kalsiyum

iyonlarının etkileri bulunmaktadır. Kalsiyumun yeniden emilimi - Filtrelenmiş kalsiyum nefronun çoğunda emilir. Bununla birlikte, yeniden emilim mekanizmaları ve düzenlemeleri nefron boyunca değişir. Çoğu filtrelenmiş kalsiyum, proksimal tüp içerisinde pasif olarak, sodyum ve suyun yeniden absorbe edilmesiyle oluşturulan olumlu elektrokimyasal gradyanlardan ile geri emilir. Buna karşın, kalsiyum taşınması, organizmanın ihtiyaçlarına göre distal nefronda etkin şekilde düzenlenir. Henlenin kortikal kalın kolunda (cTAL) olduğu kadar distal kıvrık tübül (DCT) ve komşu bağlantı segmentinde (distal tübül ve kortikal toplama tübü arasındaki küçük bir bölüm) gerçekleşir (175). PTH, kalsiyum reabsorpsiyonunu stimüle etmek için distal tübüldeki hem cTAL hem de DCT' de etki eder. Böylece serum İyonize Kalsiyumun yükselmesinden sonra PTH sekresyonu uygun bir şekilde düşecek, kalsiyum tekrar absorpsiyonunda azalacak ve kalsiyum atılımında artış sağlanarak, normokalsemiyi dönme eğilimi gösterilecektir. Yüksek serum kalsiyumunun kendisi de kalsiyumları algılayan reseptör vasıtasıyla kalsiürezise katkıda bulunur.

Fosfatın reabsorpsiyonu - PTH, serum fosfat konsantrasyonu başlıca belirleyicisidir. Fosforun çoğunlukla proksimal fakat aynı zamanda distal tübülde reabsorpsiyonunu inhibe eder. Bu etki öncelikle, azalmış aktivite, internalizasyon ve proksimal tübüllerin lümen membranındaki sodyum fosfat kotransporterin bozulması ile ilgilidir.

Kalsitriol sentezi - PTH sentezi, proksimal tübüllerde 1-alfa hidroksilaz sentezini ve dolayısıyla kalsidiolün kalsitriole dönüşmesini stimüle eder. Primer hiperparatiroidizmli hastaların yaklaşık% 50'sinde PTH' nun bu eyleminin sonucu olarak serum kalsitriol konsantrasyonları yüksektir. PTH ayrıca, kalsitriolü inaktive eden bir 24-hidroksilazın aktivitesini azaltır. Bu, vitamin D eksikliği durumlarında kalsiyum homeostazının sürdürülmesinde PTH'nun özellikle önemli bir etkisidir.

PTH'nin diğer etkileri - PTH' nin diğer dokular üzerinde etkili olma olasılığı, hiperparatiroidizm'in bazı klinik bulgularını açıklamaya yönelik girişimlerde ortaya çıkmıştır ve bazı deneysel çalışmalar, PTH' nin bağırsak, karaciğer, yağ dokusu, kardiyovasküler ve nöromusküler işlev üzerine etkilerini bulmuştur. Bir örnek olarak, metabolik sendromu andıran bozulmuş glikoz toleransı ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler hiperparatiroidizmde tarif edilmiştir. Benzer şekilde primer hiperparatiroidizm hastalarında hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve nöromusküler anormallikler görülme sıklığı artar. Buna ek olarak, kronik böbrek

yetmezliği olan hastalarda vasküler kalsifikasyon ve hipertansiyon patogeneğinde kronik PTH fazlalığı bulunmaktadır. PTH'nin bu klasik olmayan etkileri, farklı PTH parçaları ve / veya farklı PTH reseptörleri vasıtasıyla düzenlenebilir (160). Ayrıca, paratiroidektomi sonrası bu anormalliklerin düzelmesi önemli ölçüde değişir ve bunların doğrudan doğruya PTH aşırılığından mı kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirsizdir.

2.5. Hematopoetik Kök Hücre

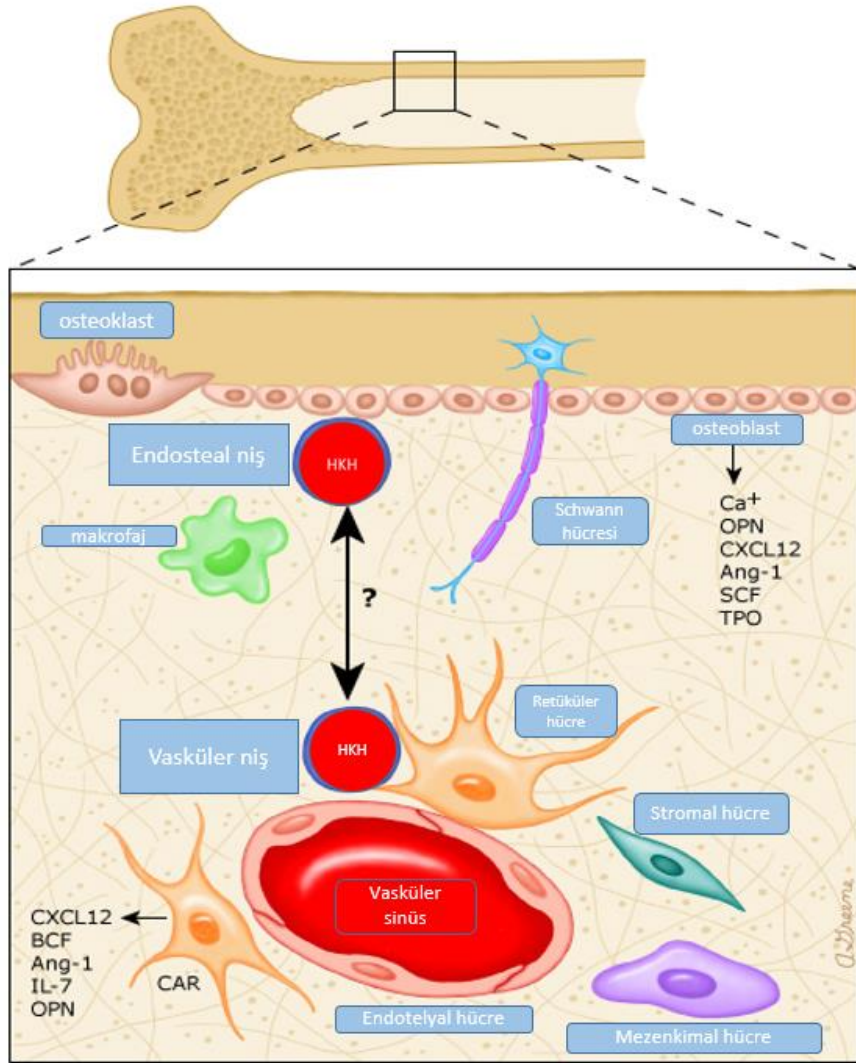
Hematopoietik hücre nakli (HCT), çok çeşitli habis ve habis olmayan hastalıklar için önemli ve potansiyel olarak iyileştirici bir tedavi seçeneğidir. Bu prosedür için gerekli olan multipotent hematopoietik kök hücreler genellikle donörün kemik iliği veya periferik kanından elde edilir. Bir bebeğin doğumunu müteakiben göbek kordonunda ve plasentada kalan kanda bulunan kordon kanı allojenik HCT' de hematopoetik kök hücrelerin alternatif bir kaynağı olarak ortaya çıkmıştır.

2.5.1. Kök Hücre Modeli

HSC' lerin Keşfi - Hematopoez, bir kişinin ömrü boyunca, daha sessiz bir havuzdan yavaşça salınan çok sayıda multipotent hematopoietik kök hücreler tarafından sürdürülür. Dolaşan kan hücreleri, daha küçük bir öncü havuz kaynağından doğan, olgunlaşmış öncüllerin atalarıdır. Ergenler, hematopoietik kök hücrelerin (HSC) daha küçük bir havuzundan ortaya çıkmaktadır. HSC' ler eritrositler, plateletler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, monositler, T ve B lenfositleri, doğal öldürücü hücreler ve dendritik hücreler gibi, tüm kan soylarının hücrelerine dönüşme kapasitesine sahip multipotent hücrelerdir. HSC' lerin tanımlanması ve rolü, hayvanların ölümcül radyasyona karşı korunmasında ve ışınlama ile tedavi edilen hayvanların dalak üzerinde kurşun koruyucu veya daha sonra normal bir donörden splenositlerin infüzyonu ile korunabileceğı 1950' erde başlayan araştırmalardan ortaya çıkmıştır. Invitro ve in vivo test sistemleri (örn., Till-McCulloch dalak-koloni testi) geliştirildiğinde hem eritroid hem de miyeloid hücre serilerini oluşturabilen klonal öncü hücreler olduğu düşünülmüştür (176). HSC' ler, ilk kez işlevsel olarak ölümcül radyasyona maruz bırakılmış hayvanlardan kurtarılabilen hücrelerin popülasyonu olarak tanımlanmıştır. Daha sonra, kemik iliği kaynaklı hücrelerin olgunlaşmamış ve olgun popülasyonlarının yüzeyinde bulunan proteinleri tanıyan monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. Hücre

ayırıştırma teknolojilerinin geliştirilmesiyle, hematopoietik kök hücre aktivitesi olan hücrelerin popülasyonlarını ayırmak mümkün olmuştur. Bu yaklaşımı kullanarak, 100'den az hücrenin intravenöz olarak enjekte edilmesi ile, ölümcül radyasyona maruz kalmış hayvanlarda% 95'ten fazlasını kurtarma kabiliyetine sahip, yüksek oranda saflaştırılmış, fare cinsinden kemik iliği kaynaklı hematopoietik kök hücreler izole edilmiştir (177).

İnsan HSC' leri Üzerindeki İşaretleyiciler - Tam fenotip tartışmalı halde kalırken, in vitro deneyler, multipotent büyüme yeteneğine sahip insan hematopoietik kök hücrelerden oluşan popülasyonu izole etmek için kullanılmıştır. Bu işlevlere sahip olan hücreler, hematopoietik kök hücre antijeni CD34'ü ve aynı zamanda Thy-1lo, Dr-veya CD38- olarak tanımlanmaktadır (178). Çok saflaştırılmış CD34 +, Thy-1 + hücre popülasyonlarını kullanarak yapılan klinik çalışmalar, bu hücre popülasyonunun hızlı ve devamlı hematopoietik engraftman yapabildiğini göstermiştir (179). Dahası, bu hücreler tek başına otolog hematopoietik hücre transplantasyonundan sonra uzun vadeli hematopoezi destekleyebilirler. Hematopoietik hücre naklinde (HCT) saflaştırılmış hematopoietik kök hücrelerin klinik uygulamaları ve gen tedavisi oldukça geniştir. Manyetik tane ayırma teknolojisi kullanarak CD34 + hücrelerini yüksek verimlilikle izole etmek ve arındırmak mümkündür. CD34 + hücrelerinin alt popülasyonlarının (örneğin, yüksek hızla flüoresanla aktive edilmiş hücre ayırması ile Thy-1 + hücrelerinin izole edilmesi) daha fazla arıtılması mümkündür, ancak klinik ölçekte gerçekleştirmek zordur. CD34 negatif hematopoietik kök hücrelerin bir popülasyonunun, ölümcül radyasyona maruz kalan hayvanlarda yeniden rekonstrüksiyon kabiliyeti olduğu tanımlanmıştır (180). Bu gözleme rağmen, CD34+ekspresyonunun ve verilen CD34 + hücrelerinin sayısının, hem hayvanlarda hem de insanlarda hematopoietik yeniden yapılanma hızıyla yakın ilişki kurduğu konseptini destekleyen çok miktarda klinik veri mevcuttur.



Şekil 2.4: Hematopoetik Kök Hücre Nişi

Hematopoetik kök hücreler (HKH) için endosteal ve perivasküler nişleri göstermektedir; HKH'lerin bu nişler arasında göç edip etmediği bilinmiyor. Nişteki HKH'ler kendini yeniler, mobilizasyonu ve farklılaşmayı düzenler. Bu düzenlemeden Hücre-hücre teması, salgılanan sitokinler ve hücre dışı matris (ECM) faktörleri rol oynamaktadır. Salgılanan faktörlerden bazıları gösterilmiştir. ECM faktörleri fibronektin, hiyalüronik asit, kollajen, laminin, glikozaminoglikanlar, heparan sülfat ve kondrotin sülfat içerir. CAR: CXCL12-bol retiküler hücre. (Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature* 2014, 505:327-34' den uyarlanmıştır).

2.5.2. Hematopoetik Kök Hücrelerinin Kaynakları

Hematopoietik kök hücreler kemik iliği, Periferik kan ve doğum anında elde edilen umbilikal ven kordon kanı gibi birkaç farklı insan dokusunda bulunur.

2.5.2.1. Kemik İliği

Kemik iliği hasat tekniği rutin hale gelmiştir. Kemik iliği genelde bölgesel veya genel anestezi altında posterior iliyak krestlerden aspire edilir. Ek kemik iliği anterior iliyak krestten elde edilebilir, bununla birlikte, mevcut miktarlar nispeten sınırlıdır ve bu bölgeler genelde sadece teşhis amaçlı kullanılmaktadır. Daha önce pelvisevradiyoterapi uygulanmış hastalarda, bu bölgelerden yeterli kemik iliği elde etmek mümkün olmayabilir ve hematopoietik kök hücrelerin toplanmasına veya alternatif kaynaklara yaklaşımlar gerekli olabilmektedir. Her ponksiyon yerinden yaklaşık 5 ile 10 mL ilik toplanır, alıcı vücut ağırlığının kilogramı başına 10 ile 15 mL kemik iliği toplama hedeflenir (yetişkin alıcı için 700 ile 1500 mL arasında kemik iliği). Ulusal Kemik İliği donor Programı (NMDP) tarafından oluşturulan kılavuzlar, alınan kemik iliği hacmini 20 ml / kg sınırlar. Kemik iliği ürünlerinin antikoagüle edilmesi için heparin veya asit-sitrat-dekstran-A kullanılabilir. Ürün kriyoterapi altına alınacaksa, dondurma işleminden önce kırmızı hücreler yıkanır.

2.5.2.1.1. Mobilize Kemik İliği

Kemik iliği hasatından önce granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanılır. Üç gün boyunca günde 10 ile 16 mcg / kg şeklinde yapılan uygulamanın, zayıf periferik kan kök hücre mobilizasyonuna sahip hastaların çalışmalarında etkili hematopoietik kök hücre düzeyi ile sonuçlandığı tespit edilmiştir (181). Bu yaklaşımın greft-versus-host hastalığının insidansını ve ciddiyetini azaltabileceğine dair bazı görüşler vardır. Nispeten küçük randomize bir çalışma, G-CSF ile hazırlanmış kemik iliğinin kullanılmasının bu tür faydalara neden olabileceğini öngörmektedir (182,183). Bununla birlikte, bu idalar daha çok sayıda hastada doğrulanmayı gerektirmektedir (182).

2.5.2.1.2. Hücre Dozu

Kararlı uzun süreli engrafman için gereken hücre dozu yararlı olabilecek hedefler belirlenmiş olmasına rağmen kesin dozu net olarak belirlenmemiştir. Her ne kadar üç retrospektif çalışma, hematopoetik iyileşme, transplantasyona bağlı mortalite ve transplantasyon ile ilişkili mortalite oranlarını göstermesine rağmen, $2 \times 10^8/\text{kg}$ çekirdekli bir hücre dozu genellikle yeterli kabul edilir ve $1 \times 10^8/\text{kg}$ kadar düşük hücre dozları kullanılmıştır. $\text{CD34} +$ hücre dozu $\geq 3.0 \times 10^6/\text{kg}$ olduğunda beş yıllık sağkalım anlamlı derecede daha iyi, $\text{CD34} +$ hücre dozu $< 1.2 \times 10^6/\text{kg}$ olduğunda hematopoietik iyileşme oranları anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur (184). Bu, yetişkin bir alıcı için genellikle 700 ile 1500 mL arasında kemik iliği gerekliliğini göstermektedir.

Çoğu hücre dozu çalışmaları, $\text{CD34} +$ hücrelerinin dozu üzerinde yoğunlaşırken, nakil sonuçları, kemik iliği grefti içerisindeki plasmositik dendritik hücrelerin (pDC' ler) ve naif T hücrelerinin sayısından da etkilenebilir. GrefteT hücre dozu ve pDC dozu rutin uygulamada değerlendirilmez.

2.5.2.1.3. Kemik İliği Hasatının Komplikasyonları

Hafif sırt veya kalça ağrısı, yorgunluk ve periferik kan hücresi sayımlarındaki geçici değişiklikler kemik iliği hasatını sıklıkla karmaşık hale getirir. Kemik iliği hasatının ciddi komplikasyonları son derece seyrek ve mekanik yaralanma, anestezi komplikasyonları, enfeksiyon ve kanamayı içerir.

2.5.2.2. Periferik Kan

Hematopoetik kök hücreler periferik kanda oldukça düşük seviyelerde tespit edilmiştir (185). Hematopoietik büyüme faktörü uygulaması (örneğin, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör [GM-CSF], granülosit koloni uyarıcı faktör veya plerixafor ile (CXCR4 inhibisyonu) veya sitotoksik kemoterapiden sonra, 1000 katına kadar çıkabilir veya Dolaşımdaki hematopoetik kök ve progenitör hücrelerde daha fazla artış olur (186,187). Çoğu kuruluştaki kullanılan koleksiyonlar, hematopoietik kök hücreler ve öncü hücrelerden oluşan bir karışımı içerir ve saflaştırılmış insan hematopoietik kök hücrelerinin infüzyon yapılan çalışmalarından ayırt etmek için

periferik kan öncü hücreler (PBPC' ler) olarak adlandırılmaktadır. Allojenik HCT için verici hematopoietik kök hücrelerin çoğunluğunu PBPC ürünleri oluşturmaktadır. Farklı hematopoietik kök hücre kaynaklarının etkinliğini karşılaştıran çalışmaların tamamlanmasının ardından, mobilize PBPC' ler ile transplantasyon daha yaygın hal almıştır, ancak özellikle standart risk hastalığı olanlarda kemik iliği kullanılmaya devam etmektedir.

2.5.2.2.1. Kötü Mobilizasyon İçin Risk Faktörleri

Yeterli hücre dozu elde etmek için birden fazla aferez işlemi (yani, dörtten fazla) gerçekleşen hasta grubu olarak tanımlanır. Daha agresif prosedürlerini başarısız olma ihtimali yüksek olanlara sınırlandırılması amacıyla yeterli dozu öngörmek için çalışmalarda bulunulmuştur. Daha zor kemik iliği hasatını öngören faktörler dolaşımdaki düşük CD34 + hücreleri, daha ileri donör yaşı ve azalmış toplam kan hacmini içermektedir (188-197). Bununla birlikte, yaşı etkisi açık değildir.

2.5.2.2.2. PBPC Mobilizasyonu

Tek başına veya kemoterapi veya diğer uyarıcı ajanlar (örn. Plerixafor) ile kombinasyon halinde hem granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) hem de granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), Periferik kan progenitörü veya kök hücreleri (PBPC' ler) olarak adlandırılan kemik iliğinden kök ve diğer hücrelerin bir karışımını harekete geçirir. Rutin yaklaşımımız allojenik donörlerin mobilizasyonu için tek başına G-CSF' yi kullanmak ve otolog mobilizasyon için siklofosamid artı G-CSF kullanmaktır. Tek başına G-CSF veya G-CSF artı kemoterapi ile yeterli sayıda CD34 + hücresi mobilize edilemeyen hastalar için plerixafor yedek olarak bekletilir.

2.5.2.2.3. G-CSF Uyarımı

Pek çok allojenik donör için PBPC'leri yalnız G-CSF ile harekete geçiririz. Bizim genel yaklaşımımız günde 10 ile 16 mcg / kg dozunda vericiyi G-CSF uygulamak ve hematopoietik kök hücre mobilizasyonu gerçekleştiğinde kök hücreleri toplamaktır(genelede dört ile altı gün arasında gerçekleşir) (198,199).Çoğu bağışçı tek bir aferez oturumunda toplanabilir, ancak ara sıra vücut ağırlığına göre en az 2×10^6

CD34 + hücre / arzu edilen doz elde etmek için birden fazla aferez prosedürüne ihtiyaç duyulabilir. PBPC' leri harekete geçirmek için en uygun metodoloji henüz tanımlanmamıştır.

2.5.2.2.4. Kemoterapiden Sonra Mobilizasyon

Sitotoksik kemoterapiden sonra periferik kan progenitör hücrelerinin (PBPC' lerin) mobilizasyonunda gözlenir. G-CSF gibi büyüme faktörlerinin eklenmesi, sinerjik etki yaratır (200-202). Bu fenomeni kullanan çeşitli şemalar geliştirilmiştir (203-208), standart yaklaşım siklofosfamid (tipik olarak 3 ile 4 g / m²) ve G-CSF 10 mcg / kg (en yakın değere yuvarlanır). Bu yaklaşım, nispeten az toksisite ve mükemmel CD34 + hücresi toplanması ile bir dizi farklı hastalıkta güvenle ve tutarlı bir şekilde uygulanmıştır. Büyüme faktörlerine kemoterapi eklenmesi, maligniteleri olan hastalar için daha fazla sitoredüksiyon sağlarken, komplikasyonlara (örneğin, febrilnötropeni, hemorajik sistit) neden olabilmektedir. Bu nedenle, kemoterapinin büyüme faktörleri ile kombinasyonu, sadece otolog nakilde uygundur. PBPC' lerin mobilizasyonu ve toksisitenin azaltılması için tek başına G-CSF' nin veya ardışık GM-CSF ve G-CSF' in, kemoterapi verilip mobilize edilen hastalarda tek başına GM-CSF' den üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Çoğu merkez, mobilizasyon için G-CSF kullanmaktadır.

Yetersiz G-CSF yanıtı - Yalnız G-CSF' nin kullanılması, hastaların çoğunda periferik kan progenitör hücrelerinin (PBPC' ler) başarıyla mobilize edilmesine neden olur. Bununla birlikte, bazı hastalar yeterli derecede mobilize edilememektedir (209). Bunun nedeni bilinmemektedir, ancak önceden kemoterapi veya radyasyona maruz kalma derecesi veya altta yatan tanı önemli olabilir (190,210). Örnek olarak, multipl miyelomalı hastalarda, özellikle dörtten altı aya kadar olan sürelerde, lenalidomid'e önceden maruz kalma, yalnızca G-CSF ile harekete geçirilen PBPC' lerin azalmış başarılı toplanması ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum kemoterapi + G-CSF' nin kullanımı ile üstesinden gelinebilir (211). Bu gözlemlere rağmen, mobilizasyon prosedürünü başlatmadan önce hangi hastaların zayıf mobilize olacağını önceden tahmin etmek son derece zordur. Verimi artırmak ve böylece aferez prosedürlerinin sayısını azaltmak için çeşitli stratejiler tasarlanmıştır:

- G-CSF ile kemoterapi kombinasyonu (186)
- G-CSF' nin CXCR4 inhibitörü plerixafor ile kombinasyonu

- Kök hücre faktörü (ayrıca Çelik faktörü olarak bilinir); Bu madde birçok ülkede bu kullanım için onaylanmıştır, ancak Birleşik Devletlerde geçerli değildir.

PBPC' leri harekete geçirmek için en yaygın şekilde kullanılan hematopoietik büyüme faktörleri şunlardır:

- Plerixafor - Plerixafor, PBPC' lerin "trafiğe eklenmesinde" anahtar rol oynayan stromal hücre kaynaklı faktör 1 (SDF-1) ile reseptörü CXCR4 arasındaki etkileşimi engeller. Bu ve diğer etkileşimlerin kesintiye uğraması, son derece işlevsel PBPC'lerin dolaşıma bırakılmasına yani mobilizasyona neden olur. Plerixafor ticari olarak temin edilebilirliği ve yüksek masraflarından dolayı sıklıkla G-CSF veya G-CSF artı kemoterapi ile yeterli sayıda CD34 + hücresi elde edilemeyen hastalar için saklı tutulur.

- Kök hücre faktörü - Kök hücre faktörü (SCF, Çelik faktör, c-kit ligandı), hematopoietik kök hücrenin mobilizasyonu amacı ile kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. SCF, mast hücrelerini de aktive eder ve önemli fakat yönetilebilir yan etkiler üretir. Tek başına SCF nispeten sınırlı aktiviteye sahip olmakla birlikte, başarılı bir mobilizasyonu tanımlamak için G-CSF ile kombinasyon tedavisi, 5×10^6 / kg eşik CD34 + hücre dozu kullanılarak başarılı bir şekilde mobilize edilen hastaların yüzdesinde önemli bir artış meydana getirmektedir (212). SCF, bu kullanım için birçok ülkede onaylanmıştır, ancak Birleşik Devletler'de onaylanmamıştır.

Araştırma aşamasında olan ajanlar şunlardır:

- Flt3 ligandı - Flt3 ligandı olarak adlandırılan biyolojik fonksiyonda SCF' ye benzer bir büyüme faktörü de klinik araştırmalarda incelenmiştir (69). Bu büyüme faktörü, önemli dendritik hücre mobilizasyonunu indüklediği için eklenmiş ve muhtemelen son derece yararlı avantaja sahiptir (213; 214). Üstelik Flt3 ligandı mast hücrelerini aktive etmez.

- Rekombinant insan büyüme hormonu - G-CSF artı kemoterapi sonrası ilk denemede başarısız olan 16 hastayı içeren küçük bir pilot çalışmada, G-CSF, kemoterapi ve rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH, günde 100 mcg / kg) ile tedavi edilen 16 hastanın 15'inde başarılı mobilizasyona neden olmuştur (215).

Plerixafor yalnız G-CSF veya G-CSF artı kemoterapi ile yeterli sayıda CD34 + hücrelerini hareketsiz kılan hastalar için, plerixafor eklenmesini önerilmektedir. Plerixafor, hasta G-CSF' yi en az dört gün süreyle almaya başladıktan sonra erilir.

Akşam subkutanöz plerixafor (vücut ağırlığına dayalı olarak 240 mcg / kg) ve G-CSF (10 mcg / kg) uygulanır ve ardından ertesi gün toplanır. Plerixafor, yeterli hücre toplama sağlanıncaya kadar günde bir kez maksimum dört güne kadar uygulanabilir.

2.5.2.2.5. Optimal CD34 Hücre Dozu

Mutlak CD34 + hücre sayısı / kg, bir periferik kan öncü hücresi (PBPC) ürününün yeterliliğini belirlemek için en güvenilir ve pratik yöntem olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, gerçekleştirmek oldukça hantaldır, standardize edilmesi güçtür ve okunması için 10 veya daha fazla gün gerekebilir (216,217). Sonuç olarak, çoğu laboratuarda kullanılan standart yöntem, CD34 + hücre içeriğini floresansla aktive hücre ayırma (FACS) ile ölçmektir. Bu işlemi farklı laboratuvarlar arasında standartlaştırmak ve doğrulamak için büyük çaba sarf edilmektedir (218). Harekete geçirilen PBPC'lerinin füzyonundan sonra hematopoietik yeniden düzenleme hızlıdır ve nötrofil iyileşmesi için yaklaşık 8-10 gün, trombosit kurtarımı için 10-12 gün gerekir. CD34 + hücre dozu / kg, 2×10^6 CD34 + hücre / kg'dan fazla alan hastalar genellikle hızlı ve devamlı hematopoietik iyileşmeye sahip olduklarından dolayı yararlı bir değer olduğu kanıtlanmıştır (219). Dolayısıyla, bu hücre dozu, genellikle hızlı bir şekilde yeniden hematopoietik iyileşmeyi sağlayan yeterli PBPC koleksiyonunu olarak tanımlanır. Bununla birlikte, belirlenmiş bir minimum doz yoktur. Çoğu merkez, 2×10^6 CD34 + hücre dozlarını kabul etmiştir.

"Optimal" CD34 + hücre dozu henüz tanımlanmamıştır ve muhtemelen transplantasyonun türüne bağlı olarak farklılık gösterir. Ototolog HCT için 2×10^6 CD34 + hücre / kg doz yeterli görünmektedir. Aksine, HLA uyumlu kardeşlerden (2 ile 5×10^6 CD34 + hücre / kg) greft alan veya allojenik olmayan miyeloablative veya haplo identical transplantasyon yapılan hastalarda (10 ile 20×10^6 CD34 + hücre / kg) daha yüksek dozlar gerekebilir. CD34 + hücrelerinin daha büyük dozlarda verilmesi, HCT' yi takiben biraz daha hızlı trombosit düzelmesine neden olabilir, nötrofil iyileşmesi üzerinde asgari bir etkiye sahip olabilir ve genel sağkalım üzerinde muhtemelen olumlu bir etkiye sahiptir (220-222). CD34 + hücreleri, CD34 + alt grupları, toplam çekirdekli hücre dozu ve diğer greft bileşenlerinin optimal dozunu tanımlamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (223-227).

2.5.2.2.6. PBPC'lerin Toplanmasıdaki Komplikasyonlar

Periferik kan progenitör hücrelerinin (PBPC' ler) toplanması ve toplanmasındaki komplikasyon oranı çok düşük gibi gözükmemektedir. Donör için potansiyel riskler, G-CSF'nin uygulanması ve aferez ile ilgili olanları içerir. Nadiren, G-CSF alan hastalar dalak rüptürü riski taşıyan splenomegali geliştirebilirler. Deneyimlerimize göre, santral venöz kateter erişimi olmaksızın çoğu aferez koleksiyonunu toplanabilmektedir.

2.6. Aferez

2.6.1. Aferez Mekanizması

Kan bileşenlerinin ayrılması işlemine Aferez denilir. Ayrım, filtrasyon, santrifüj ya da ikisinin birlikte kullanılması şeklinde yapılabilmektedir. Partikül büyüklüğünü kullanarak Filtrasyon işlemi, santrifüj kullanılarak kan bileşenleri dansite farkına göre ayrılır. Kan santrifüj edilerek plazma üste eritrositler alta arada ise retikülositler, granülositler, mononükleer hücreler ve trombositler bulunur. Granülosit fraksiyonunda nötrofiller, bazofiller ve eozinofiller bulunurken, mononükleer hücre fraksiyonunda ise lenfositler, monositler, periferik kan öncül hücreleri ve lösemik hastalarda blastlar bulunmaktadır.

	FILTRASYON			SANTRİFÜJ	
		Çap (mm)			Yoğunluk (spesifik ağırlık)
	Plazma			Plazma	1025-1029
	Trombosit	3		Trombosit	1040
	Eritrosit	7		Lenfosit	1070
	Lenfosit	10		Granülosit	1087-1092
	Granülosit	13		Eritrosit	(1093-1096)

Şekil 2.5: Filtrasyon Ve Santrifüj İşlemi İçin Hücrelerin Fiziksel Özellikleri

Brunner S, Zaruba MM, Huber B, David R, Vallaster M, Assmann G, Mueller-Hoecker J, Franz WM. Parathyroid hormone effectively induces mobilization of progenitor cells without depletion of bone marrow. *Exp Hematology* 2008, 36: 1157-66'den uyarlanmıştır.

Kan bileşenleri birbirlerinden partikül boyutlarındaki farklılık nedeniyle ayrılır. En küçük hücresel bileşen olan trombositlerin çapı yaklaşık 2-3 mikron civarındadır, efektif filtrelerdeki por genişliği ise 0,6 mikrondur. Membran yüzeyine basınçla temas ettirilen kan akımı ayrıştır, porlardan plazma geçer hücresel bileşenler geçemeyerek geri verilir. Dönen filtrelerin kullanılması sayesinde filtrasyon ve santrifüj birlikte yapılabilir (228).

2.6.2. Aferez Fizyolojisi

Aferez işlemi vücutta önemli fizyolojik değişiklikler meydana getirir. İşlem hem hemodinamik hem de dilüsyonel bazı değişikliklere neden olabilir.

2.6.2.1. Antikoagülasyon

Kanın hücresel bileşenler ve plazma bileşenlerinin aktivasyonunu engellemek için aferez işlemi sırasında antikoagülasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Sitrik asit, antikoagülasyonun sağlanmasında önemli bir bileşendir. Sitrat, pıhtılaşma faktörlerini pozitif değerlikli kalsiyum iyonlarını bağlayarak işlev göstermektedir. Asit-Sitrat-Dekstroz (ACD) A, ACD B ve sodyum sitrat gibi birçok sitrat tabanlı antikoagülan madde aferez için kullanılmaktadır. Serum normal kalsiyum düzeyi 10 mg/dl'dir. Plazma kalsiyumunun % 40'ı özellikle albumin gibi plazma proteinlerine bağlı iken, %13'ü sitrat, fosfat, laktat gibi anyonlarla bağlı halde bulunmaktadır. Geriye kalan %47'lik serbest kısmın antikoagülasyon için verilen sitrat ile bağlanması sonucunda iyonize kalsiyum seviyesinde azalma meydana gelmektedir (228). Sitrat, kalsiyum gibi magnezyumu da bağlamaktadır. Geniş hacimli HKH toplama işlemi sırasında iyonize magnezyum seviyesinin başlangıca göre %39 oranında düştüğü gösterilmiştir. Sitrat metabolizmasında hidrojen iyonları kullanıldığından renal yetersizlikli hastalarda sitrat infüzyonu metabolik alkalozu neden olmaktadır. Aferez işlemi sırasında çok sık olmasa da heparin ile de antikoagülasyon uygulanabilmektedir. Heparin ile antikoagülasyon ABD, Kanada ve Kuzey Avrupa'da nadir kullanılmaktadır. İşlem için uygun heparin

dozu, derin ven trombozu tedavisi için kullanılan doza benzer bir dozdur ve 0,5-2,0 IU/ml arasında değişmektedir (228).

2.6.2.2. Sıvı Kaybı

Afereze işlemi İntravasküler hacim değişiklikleri, hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır. Kardiyak ya da renal yetmezliği olan hastalarda Sıvı yüklenmesi problem olabilmektedir. Hemodinamik değişiklikler, aralıklı akım santrifüj işlemi yapılan hastalarda daha fazla ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda farklı işlem tipleri farklı hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır. Örneğin trombosit aferezinde az miktarda hacim kaybı (yaklaşık 300 ml) 60-100 dakika içerisinde gelişmekteyken, HKH aferezinde daha yüksek hacim kayıpları oluşmaktadır. Protein temelli sıvılarla onkotik basınç sağlanarak dilüsyonel etki azaltılır. İzotonik içerisinde %4-5'lik albumin solüsyonları en sık kullanılan dilüsyonel kayıpları önleyici sıvılardır. Trombotik trombositopenik purpura gibi spesifik hastalıklarda, plazma faktör eksikliğinin giderilmesi gereken durumlarda, aktif kanayan hastalarda dilüsyonel koagülopatinin engellemesi gereken durumlarda taze donmuş plazma kullanılmaktadır (228).

2.6.2.3. Hücre Kaybı

Aferez cihazı içerisinde yüksek hacimlerde kan dolaştığı için istemli ya da istemsiz hücre kaybı ortaya çıkmaktadır. Bir çalışmada HKH aferez işlemi sırasında trombosit sayısında 1.gün %61,2.gün %75 ve 3. Gün %81'lik azalma olduğu tespit edilmiştir (228).

2.6.3. Aferezin Klinik Yan Etkileri

Aferez, nadir de olsa oldukça ciddi yan etkilerle karşımıza çıkmaktadır. Bunlar sitrat ilişkili yan etkiler, katater yerleştirme işlemi ile ilgili sorunlar, Hipofibrinojemi, Hipotansiyon, vazovagal senkop, Ürtiker, stafilokoksik bakteriyemi ve hemopnömotoraks tan oluşmaktadır. Vazovagal reaksiyonlar aferez işlemi sırasında ve sonrasında en sık karşılaşılan yan etkiyi oluşturmaktadır. Aferez işlemine bağlı gecikmiş tipte yan etkilerde gözlenmektedir. Bunlardan başlıcaları Hemoraji, tromboz, taze donmuş plazma kullanımına bağlı viral enfeksiyon, katater ilişkili bakteriyel sepsisemi, anemi ve hipoproteinemidir (228).

2.6.4. Dondurup Saklama İşlemi (Kriyoprezervasyon)

Dondurup saklama işlemi, hasta HKHN için hazırlanana kadar toplanan ürünün testlerden geçirilmesine olanak sağlamaktadır. Ancak birçok merkez özellikle akraba dışı HKHN'lerinde bu işlem olmadan infüzyon yapılmasını seçmektedirler. Dondurup saklama işlemi hücre canlılığı ve verilen hücre sayısında azalma gibi bazı riskleri içermektedir. Hücreleri canlı hale getirebilmek için izotonik solüsyonunun içerisinde uygun konsantrasyonlarda protein ve kriyo-koruyucu ajanlar ile muamele edilmesi gerekmektedir. Otolog greftler için protein kaynağını aferez sırasında elde edilen otolog plazma oluşturmaktadır. Protein, hücre membranının parçalanmamasını sağlamaktadır. Birçok merkezlerd dimetilsülfoksit (DMSO) kullanılmaktadır. Soğukta şartlarda DMSO hücreler üzerine daha az toksiktir, infüzyon öncesinde %5-10'luk konsantrasyonları dahi arındırılması gerekmektedir. Hidroksietil stark (HES), DMSO ile birlikte kullanılabilen ekstrasellüler kriyo-koruyucu maddedir. Hücreleri dehidratasyondan korur (228).

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma T.C. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji polikliniğine Ocak 2017 - Mayıs 2018 tarihleri arasında başvuran ve otolog kemik iliği nakil kararı verilen 49 multiple myelom ve 28 lenfoma hastasında prospektif olarak yapılmıştır.

3.1. Hastalar

Ocak 2017 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında, lenfoma ve multiple myelom tanısı olan, merkezimize OHKHN yapılmak üzere yönlendirilen ya da hastanemizde aynı tanılarla tedavisi devam etmekteyken HKHN konseyinde OHKHN endikasyonu konulan 18 yaşından büyük tüm olgular çalışma grubuna eklendi.

Lenfoma ve multiple myelom dışı tanılara sahip olan ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmamıza toplam 49 Multiple miyelom ve 28 Lenfoma hastası alınarak verileri incelendi.

3.2. Genel Akış

Hematoloji polikliniğine yeni başvuran veya takipli multiple myelom ve lenfoma hastaları, otolog kök hücre nakli kararı alınmasından sonra hastalardan mobilizasyon rejimi uygulanması öncesinde paratiroid ve d vitamini düzeyleri iki tüp kan alınmasıyla biyokimya laboratuvarında Roche marka e411 model immünoassey cihazı yardımıyla çalışıldı. mobilizasyon rejimi uygulandıktan sonra hastalardan günlük CD 34 kök hücre düzeyi takibi yapıldı. CD 34 kök hücre düzeyi $2 \times 10^6/\text{kg}$ olduktan sonra devamlı akım aferez cihazı yardımıyla CD 34 kök hücre toplandı. Toplanan üründe kilogram başına düşen CD 34 kök hücre düzeyi tespit edildi. Hastaların hematoloji polikliniğinde anemnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı, varsa yönlendirildikleri merkezden getirilen önceki tetkikleri değerlendirilerek son hastalık durumları belirlendi. HKHN konseyinde endikasyon, işleme uygunluk, riskler ve protokollere uygunluk açısından değerlendirilip otolog kemik iliği nakli kararı alınan hastalardan Nakil öncesi hazırlık tetkikleri, gerekli ise diğer bölüm konsültasyonları istendi. Yine polikliniğimizde mobilizasyon rejimleri belirlenen hastaların aferez işlemi hazırlıklarına başlandı ve

nakil takvimleri oluşturuldu. Hastalar kemik iliği nakil işlemi için onamları alındı. Mobilizasyon işlemi için karar alınan hastaların periferik venleri eğer uygunsa ek girişim yapılmadı, periferik venleri uygun olmayan hastalara santral venöz kateter takıldı. Aferez, devamlı akım aferez cihazları kullanılarak yapıldı. Aferez işlemi sonlandıktan sonra üründeki toplam CD34⁺ hücre miktarı değerlendirildi. Elde edilen ürünler dondurulup saklandı. Aferez ve dondurup saklama işleminin tamamlanmasının ardından nakil öncesi hazırlık tetkikleri tamamlanan hastalar son poliklinik kontrolünden sonra HKHN Ünitesi'ne yatırıldı.

3.3. İşlemler

3.3.1. Aferez İşlemleri

Aferez işlemleri için Caridian BCT Inc. Spectra Optia Apheresis System devamlı akım aferez cihazları kullanılarak yatakbaşı yapıldı. Spectra Optia Collection Set setleri kullanıldı.

3.3.2. Toplanan CD34⁺ Hücre Miktarının Belirlenmesi

Aferez işlemi sonlandıktan sonra üründeki toplam CD34⁺ hücre miktarı 5.3.1. alt başlığında tanımlanan yöntemle değerlendirildi. Her hastadan aferez ile elde edilen hacmin hesaplanması için ürünün tamamı steril kabin içinde enjektöre çekildi ve ürün hacmi kaydedildi. Akım sitometri cihazının mikrolitre başına saptadığı CD34⁺ hücre sayısı ürün hacmi ile çarpılarak toplam CD34⁺ hücre sayısı elde edildi. Aşağıdaki formül yardımıyla her hasta için kilogram başına düşen CD34⁺ hücre sayısı belirlendi.

$$CD34^{+} \text{ hücre} = \frac{CD34^{+} \text{ sayısı} / \text{mikrolitre} \times \text{ürün miktarı (mikrolitre)}}{\text{Hastanın vücut ağırlığı (kg)} \times 100}$$

3.3.3. Mobilizasyon

Çalışmadaki hastalarda mobilizasyon için G-CSF artı siklofosfamid rejimi kullanılmıştır. G-CSF' nin olağan dozu olan günde subkütanoz olarak 10 mcg / kg ve Siklofosfamid iki gün boyunca 4 gram / m²'lik dozda uygulandı.

3.4. İstatistik

49 Multiple Miyelom ve 28 Lenfoma hastasının niceliksel verileri üzerinde yapılan istatistiksel hesaplamada SPSS 22.0 veri analiz programının spearman korelasyon testi kullanılmıştır. P değeri 0.05 ten küçük değerler anlamlı kabul edildi. Lenfoma ve Multiple myelom hastalarında paratiroid hormon ve D vitamininin CD34 kök hücre düzeyi, p değeri 0.05’den büyük olduğundan negatif ilişkisi olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.



4. BULGULAR

Aşağıda tabloları verilen 49 MM ve 28 Lenfoma hastası üzerinde yapılan tez çalışmamızda Lenfoma ve Multiple myelom hastalarında paratiroid hormon ve D vitamininin CD34 kök hücre düzeyi ile negatif ilişkisi olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. İstatistiksel çalışmaların hesaplanmasında SPSS 22.0 veri analiz programının sperman korelasyon testi kullanılmıştır.

Tablo 4.1: Lenfoma Hastalarında PHT ve D VİT- KHD Arasında İlişki

	r	p
D VİT-KHD	-0,326	0,431
PHT-KHD	-0,125	0,526

PTH: paratiroid hormon, D VİT: D vitamini, KHD: kök hücre düzeyi

25 erkek 3 kadın Lenfoma hastasında mobilizasyon öncesi bakılan PTH ve D vitamini düzeyi ve CD34 kök hücre sayısı arasındaki ilişki p değeri 0,05 ‘den büyük olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 4.2: Lenfoma Hastalarında Yaş Ortalaması

	Ortalama± Standart Sapma
Yaş	49.46±13.19

Tablo 4.3: Lenfoma Hastalarında Cinsiyet Dağılımı

	n	%
Erkek	25	89,3
Kadın	3	10,7
Toplam	28	100.0

Tablo 4.4: Multiple Miyelom Hastalarında PHT ve D VİT- KHD Arasında İlişki

	r	p
D VİT-KHD	-0,035	0,869
PHT-KHD	-0,093	0,531

PTH: paratiroid hormon, D VİT: d vitamini, KHD: kök hücre düzeyi

30 erkek 19 kız Multiple Miyelom hastasında mobilizasyon öncesi bakılan PTH ve D vitamini düzeyi ve CD34 kök hücre sayısı arasındaki ilişki p değeri 0,05'den büyük olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 4.5: Multiple Myelom Hastaları Yaş Ortalaması

	Ortalama± Standart Sapma
Yaş	59,04 ±8,56

Tablo 4.6: Lenfoma Hastalarında Cinsiyet Dağılımı

	n	%
Erkek	30	61,2
Kadın	19	38,8
Toplam	49	100.0

5. TARTIŞMA

Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HCT), ilk tanı anında, nüks sırasında veya yeni tanı konmuş multiple myelomlu genç hastalar için (70 yaşın altında) standard tedavi olarak kabul edilir. Ne kemoterapi ne de otolog HCT iyileşme sağlamazken, tek başına geleneksel kemoterapi ile tedaviye kıyasla, kemoterapiyi takiben Otolog hematopoetik hücre transplantasyonu, olaysız sağkalım ve genel sağkalımı uzatmaktadır. Lenfomaların ilk tedavisi, tanı sırasında hastalığın evresine bağlıdır. Erken evre hastalığı olan hastalar radyaterapi ve kemoterapi ile tedavi edilebilirken, ileri evre hastalığı olan hastalar başlangıçta immünoterapi bazlı bir rejim (örn. Rituximab plus kemoterapi) ve hematopoietik hücre transplantasyonunun (HCT) ile tedavi edilir. Otolog HCT uzamış remisyonlara neden olabilir ve tedaviye bağlı düşük mortalite oranına sahiptir. Normal ve patolojik koşullarda, hematopoietik kök ve progenitor hücreler dolaşımında kemik iliğinden sürekli olarak çıkışı vardır, bu da mobilizasyon olarak adlandırılır (229). Kök hücre mobilizasyonu deneysel olarak hayvan modellerinde veya klinik olarak sitokinler (örneğin G-CSF, SCF, Eritropoietin) (230-236) ve küçük moleküller (örneğin, AMD3100) gibi çok çeşitli maddelerle elde edilebilir (237). Hematopoetik kök hücreler, doğrudan kemik iliğinden toplanabilir veya granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile uyarımdan sonra periferik kandan aferez ile toplanabilir. Periferik kan progenitor hücreler (PBPC'ler), daha hızlı engraft ve infüze edilen hücrelerin tümör hücreleri ile daha az kontaminasyonu potansiyeli nedeniyle transplantasyon için kemik iliği hücrelerine tercih edilir. Tek başına G-CSF veya G-CSF artı siklofosfamid kök hücre mobilizasyonu için kullanılan en yaygın rejimlerdir (238-240). Çalışmamıza eklenen hastalarda G-CSF artı siklofosfamid rejimi kullanılmıştır. G-CSF' in olağan dozu, günde subkütanoz olarak 10 mcg / kg'dır. Siklofosfamid genellikle iki gün boyunca 1,5 ile 6 gram / m²'lik bir dozda uygulanır. Çalışmamızda 4 gram / m²'lik dozu kullanarak hastalarda mobilizasyon işlemini gerçekleştirdik. Mobilizasyon rejiminin ardından hastalar periferik kan CD34 sayısı ile izlendi (241). Stefan Brunnera, Marc Michael Zarubaa ve arkadaşları tarafından yapılan “Parathyroid hormone effectively induces mobilization of progenitor cells without depletion of bone marrow” isimli çalışmanın verilerinde; İyi bilinen mobilize edici ajan G-CSF' ye benzer şekilde, PTH uygulamasından sonra kemik iliğinden progenitor hücrelerin periferik kana önemli derecede mobilize olduğunu göstermişlerdir(230). PTH tedavisinin artmış G-CSF serum seviyeleri ile ilişkili olduğu ve mobilize edici

etkisinin, progenitor hücrelerin kemik iliğinden salınmasına neden olabilecek endojen G-CSF' nin bloke edilmesiyle inhibe edilebileceği tespit edilmiştir. G-CSF' nin aksine, PTH tedavisi, kemik iliği lin / Sca-1, c-kitleri ve CD34 + kök hücrelerinin tükenmesine neden olmamıştır. Stefan Brunnera, Marc-Michael Zarubaa ve arkadaşlarının çalışmasında G-CSF ve PTH' nu farelere birlikte kullanılmıştır. Yaptığımız çalışmada hastalardan bazal PTH hormon bakılmış ve CD34 + kök hücre düzeyiyle negatif ilişkisi olduğu bulunmuştur. Stefan Brunnera, Marc-Michael Zarubaa ve arkadaşlarının çalışmasında G-CSF ve PTH' un muhtemel sinerjik etkisi nedeniyle kök hücre alt popülasyonu ve PTH arasında pozitif ilişki tespit edilmiş olabilir. Stefan Brunnera' nın çalışmasında Kemik iliği içindeki hücre kompozisyonu ve proliferasyon üzerindeki etkilerini karşılaştırmak için immünohistokimyasal ve sitometri analizleri kullanılarak farklı alt popülasyonlar tanımlanmıştır. G-CSF tedavisi tüm alt popülasyonların tükenmesine neden olurken, PTH stimülasyonu sabit sayıda CD45 + ve belirgin artmış CD34 + hücre sayısı olarak gösterilmiştir. PTH tedavisi, 1,9 kat artmış proliferasyon oranını ortaya çıkarırken, G-CSF tedavisi, proliferasyon yapan hücrelerde belirgin bir düşüşe neden olmuştur. Çalışmamızda CD34 + düzeyi flow sitometrik analizle ölçülmüş yüksek PTH ve D vitamini düzeyinin düşük CD34 + hücre sayısına neden olduğu görülmüştür. Çalışmamızın bu sonucu muhtemel G-CSF kullanımının kemik iliği kök hücre alt popülasyonların tükenmesinin neticesinde olabileceği veya uzun süreli PTH hormon maruziyetinin kemik iliğinde fibrozis nedeniyle kemik iliği nişine yaptığı olumsuz etkilerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. PTH'nin HSC mikroçevresinin önemli regülatörü olduğunu ve BM'deki HSC sayısını arttırabildiğini gösteren birkaç prelinik çalışma, farelerde kök hücre mobilizasyonu üzerine etkili PTH uygulamasını araştırmıştır. Adams ve arkadaşları kök hücre temelli tedavilerin geliştirebileceği hipotezini test etmek için HSC' lerin klinik kullanımları ile ilgili üç fare modeli kullanmış. Kemik iliğinden periferik kan hücrelerini harekete geçirmek için 5 günlük G-CSF rejimini takiben 5 wk PTH ile fareler tedavi edilmiş ve PTH uygulamasının periferik kanda mobilize edilen HSC' lerin sayısını arttırdığını göstermiştir(242). Brunner ve arkadaşları insanlarda BMC'lerin mobilizasyonu üzerine yüksek PTH serum seviyeleri olan bir durum olan primer hiperparatiroidizmin (PHPT) etkisini prospektif olarak araştırmışlardır (233). PHPT' li hastalarda dolaşımdaki BMC'lerde belirgin bir artış ve SDF-1 ve VEGF serum düzeylerinin artış olduğunu bulmuşlardır. Bu dolaşımdaki hücrelerin sayısı PTH serum seviyeleri ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda sadece periferik kandaki CD34 kök hücre düzeyi çalışılmış

olduğundan, PTH' ın dolaşımdaki diğer hücre komponentleri üzerine olan etkisi incelenememiştir. Çalışmamızda PTH ve D vitamini düzeyinin CD34 kök hücre düzeyi ile negatif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Aric C. Hall, Mark B. Juckett ve arkadaşlarının “Hematolojik Hastalık ve Kök Hücre Transplantasyonunda D Vitamininin Rolü” isimli yapmış olduğu bir derleme çalışmasında VDR, D vitamini aktivitesinin aracılık ettiği ve Bunun bir steroid / tiroid hormonu aktive transkripsiyon faktörleri ailesindeki reseptör olduğudur. Aktive edilmiş D vitamini ile bağlandıktan sonra, VDR bir homodimer oluşturabilir veya bir retinoid X reseptörü ile bir heterodimer oluşturabilir. Bu dimerler, daha sonra hedef gen transkripsiyonuna yol açan hedef genlerin promoterlerinde D vitamini tepki elementlerine (VDREs) bağlanabilir (243,244). VDRE' lerin etkileri, büyüme, farklılaşma ve malignitede rol oynadığı düşünülmektedir (245, 246). VDR, birçok genin transkripsiyonunu etkilemenin yanı sıra, D vitamininin klasik rolüne en çok dahil olan organlar olan bağırsak, kemikler ve böbrekler dışında çok çeşitli dokularda mevcuttur. Hematopoetik sistemde VDR reseptör, çeşitli hematopoetik öncüllerde olduğu gibi monositler, bazı timositler ve aktiveleştirilmiş B ve T lenfositler de eksprese edilir (245). Knock-out (KO) hayvanlarla yapılan çalışmalar, vitamin D reseptörü hasarlanmış olan farelerin kan hücrelerinin normal üretilmesi nedeniyle, vitamin D sinyalizasyonunun normal hematopoietik hücre repertuarının farklılaşması için gerekli görünmediğini göstermektedir (245-248). Yine de, D vitamini uyarımı hematopoietik gelişimi hem normal hematopoietik kök hücre dizileri ve lösemik hücre dizileri ile aktif vitamin D vitamini ile tedavi edilen VDR KO farelerinde, monosit / makrofaj farklılaşmasının ve bu olgun hücrelerin sayısının artmasına yol açmıştır (249, 250). Çalışmamızda Aric C. Hall, Mark B. Juckett ve arkadaşlarının çalışmasında bakılan monosit / makrofaj ve olgun hücre sayısı bakılmamış olduğundan karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızda CD34 kök hücre sayısı ile bazal D vitamini düzeyi çalışılmış ve aralarında negatif ilişki olduğu, birinin düzeyi artığında diğesinde düzeyinde düşme olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları ve literatürdeki tüm verilerin ışığında PTH ve D vitaminin kök hücre popülasyonu üzerine olan etkilerinin aydınlatılabilinmesi için daha kapsamlı ve çok merkezli geniş verileri olan kontrolü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine ulaşılmıştır.

6. SONUÇ

Lenfoma ve Multiple myelom hastalarında paratiroid hormon ve D vitamininin CD 34 kök hücre düzeyi ile negatif ilişkisi olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Otolog kemik iliği naklinde paratiroid ve D vitamininin rolünün aydınlığa kavuşabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.



KAYNAKÇA

1. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, Ludwig H, Joshua D, Mehta J, Gertz M, Avet-Loiseau H, Beksac M, Anderson KC, Moreau P, Singhal S, Goldschmidt H, Boccadoro M, Kumar S, Giralt S, Munshi NC, Jagannath S. Consensus recommendations for standard investigative workup: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011, 117:4701-5.
2. Richman CM, Weiner RS, Yankee RA. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood*. 1976, 47: 1031-9.
3. Winkler IG, Sims NA, Pettit AR, Barbier V, Nowlan B, Helwani F, Poulton IJ, van Rooijen N, Alexander KA, Raggatt LJ, Lévesque JP. Bone marrow macrophages maintain hematopoietic stem cell (HSC) niches and their depletion mobilizes HSCs. *Blood*. 2010, 116: 4815-28.
4. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM* 2007, 100:635-40.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 *CA Cancer J Clin* 2017, 67:7-30.
6. Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic *Mayo Clin Proc* 2010; 85:225-30.
7. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project *Blood* 2010, 116:3724-34.
8. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network *Br J Cancer* 2011, 105:1684-92.

9. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, McGlynn KA, Landgren O. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study *Blood* 2010, 116:5501-6.
- 10 Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7 *Br J Haematol* 2013, 163:465-77.
11. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group *N Engl J Med* 2016, 375:794-8.
12. Kyrgiou M, Kalliala J, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaides E, Gaba H, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature *BMJ* 2017, 356:j477.
13. 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, 93:1479-84.
14. Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, Coleman EA, Lynch JF, Weisenburger D, Sanger W, Watson P, Nipper H, Witt V, Thomé S. Familial myeloma *N Engl J Med* 2008, 359:152-7.
15. Camp NJ, Werner TL, Cannon-Albright LA. Familial myeloma *N Engl J Med* 2008, 359:1734-5.
16. Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, Jiménez R, Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach *J Clin Oncol* 2011, 29:3805-12.
17. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma *AJR Am J Roentgenol* 2005, 184:1199-204.
18. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bäuerle T, Ayyaz S, Heiss C, Hielscher T, Moehler TM, Egerer G, Neben K, Ho AD, Kauczor HU, Delorme S, Goldschmidt H. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic

- resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma *J Clin Oncol* 2010, 28:1606-10.
19. van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen II, Zweegman S, Hoekstra OS, Zijlstra JM.¹⁸ F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review *Cancer* 2012, 118:1971-81.
 20. Pahade JK, LeBedis CA, Raptopoulos VD, Avigan DE, Yam CS, Kruskal JB, Pedrosa I. Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with multiple myeloma undergoing contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 2011, 196:1094-101.
 21. Winearls CG. Acute myeloma kidney *Kidney Int* 1995; 48:1347-61.
 22. Malysz J, Talamo G, Zhu J, Clarke LE, Bayerl MG, Ali L, Helm KF, Chung CG . Cutaneous involvement in multiple myeloma (MM): A case series with clinicopathologic correlation *J Am Acad Dermatol* 2016, 74:878-84.
 23. Szalat R, Arnulf B, Karlin L, Rybojad M, Asli B, Malphettes M, Galicier L, Vignon-Pennamen MD, Harel S, Cordoliani F, Fuzibet JG, Oksenhendler E, Clauvel JP, Brouet JC, Fermand JP. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy *Blood* 2011; 118:3777-84.
 24. Colin A. Hutchison, Vecihi Batuman, Judith Behrens, Frank Bridoux, Christophe Sirac, Angela Dispenzieri, Guillermo A. Herrera, Helen Lachmann, and Paul W. Sanders. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma *Nat Rev Nephrol* 2011; 8:43-51.
 25. Fassas AB, Muwalla F, Berryman T, Benramdane R, Joseph L, Anaissie E, Sethi R, Desikan R, Siegel D, Badros A, Toor A, Zangari M, Morris C, Angtuaco E, Mathew S, Wilson C, Hough A, Harik S, Barlogie B, Tricot G., Fassas AB1, Muwalla F, Berryman T, Benramdane R, Joseph L, Anaissie E, Sethi R, Desikan R, Siegel D, Badros A, Toor A, Zangari M, Morris C, Angtuaco E, Mathew S, Wilson C, Hough A, Harik S, Barlogie B, Tricot G. Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations *Br J Haematol* 2002, 117:103-8.

26. 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.
27. Nair B, van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, Anaissie E, Szymonifka J, Hoering A, Alsayed Y, Waheed S, Crowley J, Barlogie B. Superior results of Total Therapy 3 (2003-33) in gene expression profiling-defined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with VRD maintenance *Blood* 2010, 115:4168-73.
28. Drach J, Kaufmann H, Urbauer E, Schreiber S, Ackermann J, Huber H. The biology of multiple myeloma *J Cancer Res Clin Oncol* 2000, 126:441-7.
29. Reece D, Song KW, Fu T, Roland B, Chang H, Horsman DE, Mansoor A, Chen C, Masih-Khan E, Trieu Y, Bruyere H, Stewart DA, Bahlis NJ.. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13 *Blood* 2009, 114:522-5.
30. Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol* 2003, 4: 293-304.
31. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma *Mayo Clin Proc* 2003, 78:21-33.
32. Drach J, Ackermann J, Fritz E, Krömer E, Schuster R, Gisslinger H, DeSantis M, Zojer N, Fiegl M, Roka S, Schuster J, Heinz R, Ludwig H, Huber H. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy *Blood* 1998, 92:802-9.
33. Schilling G, Hansen T, Shimoni A, Zabelina T, Pérez-Simón JA, Gutierrez NC, Bethge W, Liebisch P, Schwerdtfeger R, Bornhäuser M, Otterstetter S, Penas EM, Dierlamm J, Ayuk F, Atanackovic D, Bacher U, Bokemeyer C, Zander A, San Miguel J, Nagler A, Kröger N. Impact of genetic abnormalities on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma *Leukemia* 2008, 22:1250-5.

34. Zojer N, Königsberg R, Ackermann J, Fritz E, Dallinger S, Krömer E, Kaufmann H, Riedl L, Gisslinger H, Schreiber S, Heinz R, Ludwig H, Huber H, Drach J. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization *Blood* 2000, 95:1925-30.
35. Shaughnessy J, Tian E, Sawyer J, Bumm K, Landes R, Badros A, Morris C, Tricot G, Epstein J, Barlogie B. High incidence of chromosome 13 deletion in multiple myeloma detected by multiprobe interphase FISH *Blood* 2000; 96:1505-11.
36. Shaughnessy JD Jr, Zhan F, Burington BE, Huang Y, Colla S, Hanamura I, Stewart JP, Kordsmeier B, Randolph C, Williams DR, Xiao Y, Xu H, Epstein J, Anaissie E, Krishna SG, Cottler-Fox M, Hollmig K, Mohiuddin A, Pineda-Roman M, Tricot G, van Rhee F, Sawyer J, Alsayed Y, Walker R, Zangari M, Crowley J, Barlogie B. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1 *Blood* 2007, 109:2276-84.
37. Avet-Loiseau H, Li C, Magrangeas F, Gouraud W, Charbonnel C, Harousseau JL, Attal M, Marit G, Mathiot C, Facon T, Moreau P, Anderson KC, Campion L, Munshi NC, Minvielle S. Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma *J Clin Oncol* 2009, 27:4585-90.
38. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, Bracy D, Mattox S, Vesole DH, Naucke S, Sawyer JR. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities *Blood* 1995, 86:4250-6.
39. Mateo G, Montalbán MA, Vidriales MB, Lahuerta JJ, Mateos MV, Gutiérrez N, Rosiñol L, Montejano L, Bladé J, Martínez R, de la Rubia J, Diaz-Mediavilla J, Sureda A, Ribera JM, Ojanguren JM, de Arriba F, Palomera L, Terol MJ, Orfao A, San Miguel JF; PETHEMA Study Group; GEM Study Group. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy *J Clin Oncol* 2008, 26:2737-44.

40. 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.
41. Tarte K, Zhan F, De Vos J, Klein B, Shaughnessy J Jr. Gene expression profiling of plasma cells and plasmablasts: toward a better understanding of the late stages of B-cell differentiation *Blood* 2003, 102:592-600.
42. Zhan F, Tian E, Bumm K, Smith R, Barlogie B, Shaughnessy J Jr. Gene expression profiling of human plasma cell differentiation and classification of multiple myeloma based on similarities to distinct stages of late-stage B-cell development *Blood* 2003; 101:1128-41.
43. Kim MK, Suh C, Lee DH, Min CK, Kim SJ, Kim K, Moon JH, Yoon SS, Lee GW, Kang HJ, Kim SH, Choi CW, Eom HS, Kwak JY, Kim HJ, Mun YC, Bang SM, Lee K, Shin HJ, Lee JH; Korean Multiple Myeloma Working Party. Immunoglobulin D multiple myeloma: response to therapy, survival, and prognostic factors in 75 patients *Ann Oncol* 2011, 22:411-6.
44. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015, 65:5-29.
45. Glaser SL, Jarrett RF The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol.* 1996, 9:401-16.
46. Grufferman S, Cole P, Smith PG, Lukes RJ. Hodgkin's disease in siblings *N Engl J Med.* 1977, 296:248-50.
47. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, Weiss LM, Nathwani BN, Hernandez AM, Taylor CR, Hamilton AS, Deapen DM, Rappaport EB. Concordance for Hodg-kin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Medicine* 1995, 332: 413-8.
48. Franceschi S, Dal Maso L, La Vecchia C. Advances in the epide-miology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms *Int J Cancer.* 1999, 83:481-85.
49. F E Alexander, R F Jarrett, D Lawrence, A A Armstrong, J Freeland, D A Gokhale, E Kane, G M Taylor, D H Wright, and R A. Cartwright5Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infec-tion by EBV and other agents *Br J Cancer* 2000, 82: 1117-21.

50. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014 *CA Cancer J Clin.* 2014, 64:9-29.
51. Stein H, Delsol G, Pileri SA. Hodgkin Lymphoma In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours: Pathology & Genetics; Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon, France: IARC Press *Blood.* 2011, 117: 5019–32.
52. Ekstrand BC, Horning SJ. Hodgkin's disease *Blood Rev.* 2002, 16:111-7.
53. Pinkus GS, Said JW. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular: further evidence for a B cell derivation: L & H variants of Reed-Sternberg cells express L26, a pan B cell marker *Am J Pathol.* 1988, 133:211-17.
54. Sextro M, Diehl V, Franklin J, Hansmann ML, Anagnostopoulos I, Marafioti T, Stein H. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte. *Ann Oncol.* 1996, 4:61-5.
55. Hasenclever D, Diehl V; International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease *N Engl J Med.* 1998, 339: 1506-14.
56. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease *Haematologica* 2001, 86:266-273.
57. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, Patti C, Loft A, Di Raimondo F, D'Amore F, Biggi A, Vitolo U, Stelitano C, Sancetta R, Trentin L, Luminari S, Iannitto E, Viviani S, Pierri I, Levis A. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish. *J Clin Oncol.* 2007, 25:3746-52
58. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, Horning SJ, Dar AR, Shustik C, Stewart DA, Crump M, Djurfeldt MS, Chen BE, Shepherd LE; NCIC Clinical Trials Group; Eastern Cooperative Oncology

- Group.NCIC Clin-ical Trials Group; Eastern Cooperative Oncology Group ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma *N Engl J Med*. 2012, 366:399-408.
59. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol*. 2004, 22:2835-41.
 60. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sökler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010, 363:640-52.
 61. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, Boissevain F, De Wit M, Mezger J, Duhmke E, Willich N, Muller RP, Schmidt BF, Renner H, Muller-Hermelink HK, Pfistner B, Wolf J, Hasenclever D, Löffler M, Diehl V; German Hodgkin's Lymphoma Study Group Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the. *J Clin Oncol*. 2003, 21:3601-8.
 62. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, Almquist H, Loft A, Højgaard L, Federico M, Gallamini A, Smith P, Johnson P, Radford J, O'Doherty MJ. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010, 37:1824-33.
 63. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, Casasnovas O, Brice P, van der Maazen R, Re A, Edeline V, Fermé C, van Imhoff G, Merli F, Bouabdallah R, Sebban C¹, Specht L, Stamatoullas A, Delarue R, Fiaccadori V, Bellei M, Raveloarivahy T, Versari A¹, Hutchings M, Meignan M, Raemaekers J. Interim analysis of the randomized Eortc/Lysa/Fil Intergroup H10 trial on early PET-scan driven treatment adaptation in stage I/II Hodgkin lym-phoma [abstract] *Blood* 2012;120:549.
 64. Longo DL, Duffey PL, Young RC, Hubbard SM, Ihde DC, Glatstein E, Phares JC, Jaffe ES, Urba WJ, DeVita VT Jr. Conventional-dose salvage combination

- chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure *J Clin Oncology* 1992, 10:210-218.
65. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, Canellos GP, Peterson BA. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of. *J Clin Oncol.* 2003, 21:607-14.
 66. Horning SJ, Williams J, Bartlett NL, Bennett JM, Hoppe RT, Neuberg D, Cassileth P. Assessment of the Stanford V regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced Hodgkin's disease: Eastern Cooperative Oncology Group pilot study E1492 *J Clin Oncology* 2000, 18: 972-80.
 67. Chisesi T, Bellei M, Luminari S, Montanini A, Marcheselli L, Levis A, Gobbi P, Vitolo U, Stelitano C, Pavone V, Merli F, Liberati M, Baldini L, Bordonaro R, Pesce EA, Federico M. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol.* 2011, 29:4227-33
 68. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, Wagner H, Stiff PJ, Cheson BD, Gospodarowicz M, Advani R, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tuscano JM, Hoppe RT, Horning SJ. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013, 31:684-91.
 69. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, La Sala A, Merli F, Stelitano C, Pozzi S, Scalone R, Di Renzo N, Musto P, Baldini L, Cervetti G, Angrilli F, Mazza P, Brugiattelli M, Gobbi PG; HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patient. *J Clin Oncol.* 2009, 27:805-11
 70. Connors JM. Hodgkin's lymphoma the great teacher [editorial] *N Engl J Medicine* 2011, 365:264-65.
 71. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, Vitolo U, Pulsoni A, Liberati AM, Specchia G, Valagussa P, Rossi A, Zaja F, Pogliani

- EM, Pregno P, Gotti M, Gallamini A, Rota Scalabrini D, Bonadonna G, Gianni AM; Michelangelo Foundation; Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi; Intergruppo Italiano Linfomi. Michelangelo Foundation; Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi; Inter-gruppo Italiano Linfomi ABVD versus BEACOPP for. *N Engl J Med*. 2011, 365:203-12
72. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Behringer K, Diehl V, Eich HT, Borchmann P, Engert A. Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced stage classical Hodgkin lymphoma: interim results of a randomized phase II study [abstract] *Blood* 2013, 122:4344.
 73. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, Natkunam Y, Bartlett NL, Horning SJ. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial *Blood* 2003, 101:4285-89.
 74. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rüdiger T, Borchmann P, Schnell R, Diehl V, Engert A, Reiser M. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood*. 2008, 111:109-11.
 75. Horning SJ. Hodgkin's disease In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB, eds. Textbook of Medical Oncology 2nd ed. London, UK: Martin Dunitz Publishers; 2000, 461-74.
 76. Josting A, Kàtay I, Rueffer U, Winter S, Tesch H, Engert A, Diehl V, Wickramanayake PD..Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dex-BEAM) *Ann Oncology*. 1998, 9:289-95.
 77. Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ, Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ, Gajewski JL, Gale RP, Keating A, Klein JP, Miller CB, Phillips GL, Reece DE, Sobocinski KA, van Besien K, Horowitz MM.. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry *J Clin Oncology* 1999, 17:534-45.
 78. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, Divine M, André M, Aoudjane M, Fleury J, Anglaret B, Baruchel A, Sensebe L, Colombat P. Société Française de Greffe de Moëlle. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem

- cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from . *Bone Marrow Transplant*. 1997, ;20:21-6.
79. Schmitz N1, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Müller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V; German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 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.
 80. Devizzi L, Santoro A, Bonfante V, Viviani S, Bonadonna G. Vinorelbine: a new promising drug in Hodgkin's disease *Leuk Lymphoma* 1996, 22:409-14.
 81. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, Carella A, Russell N, de Elvira CR, Taghipour G, Schmitz N; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of. *Blood*. 2002, 100:4310-6.
 82. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A.. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas *N Engl J Medicine* 2010, 363:1812-21.
 83. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, Siegel MJ, Cashen AF, Blum KA, Fenske TS, Hurd DD, Goy A, Schneider SE, Keppel CR, Wagner-Johnston ND, Carson KR, Bartlett NL..A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma *Blood* 2011, 118:5119-25.
 84. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattray D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015, 372:311-9.
 85. Vockerodt M, Yap LF, Shannon-Lowe C, Curley H, Wei W, Vrzalikova K, Murray PG. The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma *J Pathology* 2015, 235:312-22.

86. Jaffe ES. Classification of natural killer (NK) cell and NK-like T-cell malignancies *Blood* 1996, 87:1207-10.
87. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas *N Engl J Medicine* 1995, 332:1186-91.
88. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori* *Lancet* 1993, 342:571-4.
89. Smith MR, Greene WC. Molecular biology of the type I human T-cell leukemia virus (HTLV-I) and adult T-cell leukemia *J Clin Investigation* 1991, 87:761-6.
90. Saadoun D, Suarez F, Lefrere F, Valensi F, Mariette X, Aouba A, Besson C, Varet B, Troussard X, Cacoub P, Hermine O. Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? *Blood* 2005, 105:74-76.
91. Husain A, Roberts D, Pro B, McLaughlin P, Esmali B. Meta-analyses of the association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphoma and the response of ocular adnexal lymphoma to antibiotics *Cancer* 2007, 110:809-15.
92. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, Batstone P, Ho-Yen DO. *Borrelia burgdorferi*-associated cutaneous marginal zone lymphoma: a clinicopathological study of two. *Histopathology*. 2000, 37:501-8.
93. List AF, Greer JP, Cousar JB, Stein RS, Flexner JM, Sinangil F, Davis J, Volsky DJ, Purtilo DT. Non-Hodgkin's lymphoma after treatment of Hodgkin's disease: association with Epstein-Barr virus. *Ann Intern Medicine* 1986, 105:668-73.
94. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas *Cancer Treat Rep*. 1977, 61:1023-27.
95. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese

- Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of. J Clin Oncol.* 2014, 32:3059-68
96. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project *N Engl J Medicine* 1993, 329:987-994.
 97. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Müller-Hermelink HK, Campo E, Braziel RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray *Blood* 2004, 103:275-282.
 98. Xing X, Feldman AL. Anaplastic large cell lymphomas: ALK positive, ALK negative, and primary cutaneous *Adv Anat Pathology* 2015, 22:29-49.
 99. Sally F. Barrington, N. George Mikhaeel, Lale Kostakoglu, Michel Meignan, Martin Hutchings, Stefan P. Müller, Lawrence H. Schwartz, Emanuele Zucca, Richard I. Fisher, Judith Trotman, Otto S. Hoekstra, Rodney J. Hicks, Michael J. O'Doherty, Roland Hustinx, Alberto Biggi, and Bruce D. Cheson Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group *J Clin Oncology* 2014, 32:3048-58.
 100. Abramson JS. T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: biology, diagnosis, and management *Oncologist* 2006, 11:384-92.
 101. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma EJ, Kluin PM. Double-hit B-cell lymphomas *Blood* 2011, 117:2319-31.
 102. Stasik CJ, Nitta H, Zhang W, Mosher CH, Cook JR, Tubbs RR, Unger JM, Brooks TA, Persky DO, Wilkinson ST, Grogan TM, Rimsza LM. Increased MYC gene

- copy number correlates with increased mRNA levels in diffuse large B-cell lymphoma *Haematologica* 2010, 95:597-603.
103. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, LeBlanc M, Carlin S, Chase E, Fisher RI. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998, 339:21-6.
 104. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F, Coiffier B. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte *J Clin Oncology* 2005, 23:4117-26.
 105. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil SR, Woda B, Fisher RI, Peterson BA, Horning SJ. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma *J Clin Oncology* 2006, 24:3121-27.
 106. Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults *Cochrane Database Syst Review* 2008, 23:CD004024.
 107. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, Viardot A, Bentz M, Peter N, Ehninger G, Doelken G, Ruebe C, Truemper L, Rosenwald A, Pfreundschuh M, Loeffler M, Glass B; German High-Grade Lymphoma Study Group (DSHNHL). German High-Grade Lymphoma Study Group (DSHNHL) Conventional chemo-therapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymph. *Lancet Oncol*. 2012, 13:1250-9
 108. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, Reeder CB, Foran JM, Nelson GD, Thompson CA, Rivera CE, Inwards DJ, Micallef IN, Johnston PB, Porrata LF, Ansell SM, Gascoyne RD, Habermann TM, Witzig TE. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study *J Clin Oncology* 2015, 33:251-57.

109. Anas Younes, Catherine Thieblemont, Franck Morschhauser, Ian Flinn, Jonathan W Friedberg, Sandy Amorim, Benedicte Hivert, Jason Westin, Jessica Vermeulen, Nibedita Bandyopadhyay, Ronald de Vries, Sriram Balasubramanian, Peter Hellemans, Johan W Smit, Nele Fourneau, Yasuhiro Oki Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a nonrandomised. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1019–26
110. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL, 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.
111. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, Wilhelm M, Kalla J, Rosenwald A, Müller JG, Ott MM, Müller-Hermelink HK. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002, 99:3806-12.
112. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, Pro B, Pileri S, Pulsoni A, Soubeyran P, Cortelazzo S, Martinelli G, Martelli M, Rigacci L, Arcaini L, Di Raimondo F, Merli F, Sabattini E, McLaughlin P, Solal-Céligny P. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project *J Clin Oncology* 2009, 27:4555-62.
113. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times *Br J Haematology* 2012, 156:225-33.
114. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(3):928-934.
115. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, Luminari S, Pro B, Montoto S, Ferreri AJ, Deconinck E, Milpied N, Gordon LI, Federico M. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database *J Clin Oncology* 2012, 30: 3848-53.

116. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma *J Clin Oncology* 2005, 23:8447-52.
117. Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, Habermann TM, Swinnen LJ, Schuster SJ, Peterson CG, Sborov MD, Martin SE, Weiss M, Ehmann WC, Horning SJ Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group protocol E4402 *J Clin Oncology* 2014, 32:3096-3102.
118. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, Zhang L, Colocci N, Frankel S, Horning SJ. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 study *J Clin Oncology* 2009, 1;27:1607-14
119. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, Huijgens PC, Kolstad A, d'Amore F, Gonzalez Diaz M, Petrini M, Sebban C, Zinzani PL, van Oers MH, van Putten W, Bischof-Delaloye A, Rohatiner A, Salles G, Kuhlmann J, Hagenbeek A. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma *J Clin Oncology* 2008, 26: 5156-64.
120. Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis *J Natl Cancer Institute* 2012, 104:18-28.
121. Fowler NH, Davis RE, Rawal S, Nastoupil L, Hagemester FB, McLaughlin P, Kwak LW, Romaguera JE, Fanale MA, Fayad LE, Westin JR, Shah J, Orlowski RZ, Wang M, Turturro F, Oki Y, Claret LC, Feng L, Baladandayuthapani V, Muzzafar T, Tsai KY, Samaniego F, Neelapu SS. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial *Lancet Oncology* 2014, 15:1311-18.
122. Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, Pedersen LM, Walewski J, Hellmann A, Link BK, Robak T, Wojtukiewicz M, Pfreundschuh M, Kneba M, Engert A, Sonneveld P, Flensburg M, Petersen J, Losic N, Radford J. First clinical use of

- ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial *Blood* 2008, 111:5486-95.
123. Morschhauser F, Leonard JP, Fayad L, Coiffier B, Petillon MO, Coleman M, Schuster SJ, Dyer MJ, Horne H, Teoh N, Wegener WA, Goldenberg DM. Humanized anti-CD20 antibody, velutuzumab, in refractory/recurrent non-Hodgkin's lymphoma: phase I/II results *J Clin Oncology* 2009, 27:3346-53.
 124. Morschhauser F, Marlton P, Vitolo U, Lindén O, Seymour JF, Crump M, Coiffier B, Foà R, Wassner E, Burger HU, Brennan B, Mendila M. Results of a phase I/II study of ocrelizumab, a fully humanized anti-CD20 mAb, in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma *Ann Oncology* 2010, 21:1870-76.
 125. Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, Wenger M, Lei G, Wassner-Fritsch E, Vitolo U. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000) *Blood* 2013, 122: 1137-43.
 126. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, Flinn IW, Flowers CR, Martin P, Viardot A, Blum KA, Goy AH, Davies AJ, Zinzani PL, Dreyling M, Johnson D, Miller LL, Holes L, Li D, Dansey RD, Godfrey WR, Salles GA. PI3Kd inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma *N Engl J Medicine* 2014, 370:1008-18.
 127. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, Kolibaba KS, Furman RR, Rodriguez S, Chang BY, Sukbuntherng J, Izumi R, Hamdy A, Hedrick E, Fowler NH.. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies *J Clin Oncology* 2013, 31:88-94.
 128. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, Doorduijn JK, Sydes MR, Kvalheim G. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial *J Clin Oncology* 2003, 21:3918-27.
 129. van Besien K, Loberiza FR Jr, Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ, Freytes CO, Gibson J, Horowitz MM, Inwards DJ, Marks DI, Martino

- R, Maziarz RT, Molina A, Pavlovsky S, Pecora AL, Schouten HC, Shea TC, Lazarus HM, Rizzo JD, Vose JM. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma *Blood* 2003, 102: 3521-29.
130. Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, Abel GA, Millenson M, Czuczman MS, Rodriguez MA, Niland J, Zelenetz AD, Gordon LI, Friedberg JW. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project *Cancer* 2013, 119:3662-71.
 131. H.C. Kluin-Nelemans, E. Hoster, O. Hermine, J. Walewski, M. Trneny, C.H. Geisler, S. Stilgenbauer, C. Thieblemont, U. Vehling-Kaiser, J.K. Doorduijn, B. Coiffier, R. Forstpointner, Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Medicine* 2012, 367:520-31.
 132. Eve HE, Carey S, Richardson SJ, Heise CC, Mamidipudi V, Shi T, Radford JA, Auer RL, Bullard SH, Rule SA. Single-agent lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a UK phase II study suggest activity and possible gender differences *Br J Haematology* 2012, 159:154-63.
 133. Michael L. Wang, M.D., Simon Rule, M.D., Peter Martin, M.D., Andre Goy, M.D., Rebecca Auer, M.D., Ph.D., Brad S. Kahl, M.D., Wojciech Jurczak, M.D., Ph.D., Ranjana H. Advani, M.D., Jorge E. Romaguera, M.D., Michael E. Williams, M.D., Jacqueline C. Barrientos, M.D., Ewa Chmielewska, M.D. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma *N Engl J Medicine* 2013, 369:507-16.
 134. Nathwani BN, Drachenberg MR, Hernandez AM, Levine AM, Sheibani K. Nodal monocytoid B-cell lymphoma (nodal marginal-zone B-cell lymphoma) *Semin Hematology* 1999, 36:128-38.
 135. Thieblemont C, Coiffier B. Management of marginal zone lymphomas *Curr Treat Options. Oncology* 2006, 7:213-22.
 136. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, Cotter FE, Greiner TC, Sanger WG, Horsman DE. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncology* 1997, 8:979-85.

137. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, Cerroni L, Stolte M, Ott G, Raderer M, Chott A. T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood* 2003, 101:2335-9.
138. Streubel B, Vinatzer U, Lamprecht A, Raderer M, Chott A. T(3;14)(p14.1;q32) involving IGH and FOXP1 is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma *Leukemia* 2005, 19:652-8.
139. Conconi A, Martinelli G, Thiéblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, Ponzoni M, Pedrinis E, Dell'Oro S, Pruneri G, Filipazzi V, Dietrich PY, Gianni AM, Coiffier B, Cavalli F, Zucca E. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003, 102:2741-5.
140. Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, Nelson BP, Rosen ST. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006, 107:1255-1264.
141. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011, 31:48-54.
142. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1992, 2:65-109.
143. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004, 80:1689S-96S.
144. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62:929.e1-9
145. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, Hollis BW, Drezner MK. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:2130-5.
146. Christakos S¹, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D V. metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010, 39:243-53.
147. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, Leheste JR, Jacobsen C, Nielsen MS, Verroust PJ, Aminoff M, de la Chapelle A, Moestrup SK, Ray R, Gliemann J, Willnow TE, Christensen EI. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D(3). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:13895-900.

148. Negri AL. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D₃ complex *Nephrology (Carlton)* 2006, 11:510-5.
149. Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxyvitamin D₃ 1alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981, 78:1199-203.
150. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D₃ 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 1997, 277:1827-30.
151. Zehnder D, Bland R, Walker EA, Bradwell AR, Howie AJ, Hewison M, Stewart PM. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10:2465-73.
152. van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Roelse M, Weyts F, Chiba H, Uitterlinden AG, Pols HA, van Leeuwen JP. Evidence that both 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ and 24-hydroxylated D₃ enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem* 2006, 99:922-35.
153. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, Modlin RL, Adams JS. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007, 103:316-21.
154. Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 1989, 83:1494-9.
155. Iida K, Shinki T, Yamaguchi A, DeLuca HF, Kurokawa K, Suda T. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995, 92:6112-6.
156. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, Quarles LD. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17:1305-15.
157. Diaz R, El-Hajj Fuleihan G, Brown EM. Regulation of parathyroid function In: Handbook of Physiology, Section 7: *The Endocrine System*, Fray GGS (Ed), Oxford University Press, New York 1999.

158. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Seidman JG, Chou YH, Riccardi D, Hebert SC. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med* 1995; 333:234-40.
159. Habener JF, Kemper BW, Rich A, Potts JT Jr. Biosynthesis of parathyroid hormone. *Recent Prog Horm Res* 1976, 33:249-308.
160. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl- terminal ligands. *Endocr Rev* 2005, 26:78-113.
161. D'Amour P, Räkel A, Brossard JH, Rousseau L, Albert C, Cantor T. Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH(1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2006,91:283-9.
162. Gardella TJ, Jüppner H. Molecular properties of the PTH/PTHrP receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2001, 12:210-7.
163. Dobolyi A, Palkovits M, Usdin TB. The TIP39-PTH2 receptor system: unique peptidergic cell groups in the brainstem and their interactions with central regulatory mechanisms. *Prog Neurobiol* 2010, 90:29-59.
164. D'Amour P. Acute and chronic regulation of circulating PTH: significance in health and in disease. *Clin Biochem* 2012, 45:964-9
165. Dunlay R, Hruska K. PTH receptor coupling to phospholipase C is an alternate pathway of signal transduction in bone and kidney. *Am J Physiol* 1990, 258:F223-31.
166. Hruska KA, Moskowitz D, Esbrit P, Civitelli R, Westbrook S, Huskey M. Stimulation of inositol trisphosphate and diacylglycerol production in renal tubular cells by parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1987; 79:230-9.
167. Wysolmerski JJ, Cormier S, Philbrick WM, Dann P, Zhang JP, Roume J, Delezoide AL, Silve C. Absence of functional type 1 parathyroid hormone (PTH)/PTH-related protein receptors in humans is associated with abnormal breast development and tooth impaction. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:1788-94.
168. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand

- for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, 95:3597-602.
169. Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology* 1999; 140:3552-61.
 170. Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, Hornstein MD, Schiff I, Neer RM. Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. *N Engl J Medicine* 1994, 331:1618-23.
 171. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Medicine* 2001, 344:1434-41.
 172. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, Kendler DL, McClung MR, Miller PD, Olszynski WP, Orwoll E, Yuen CK. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Review* 2005, 26:688-703.
 173. Murrills RJ, Matteo JJ, Samuel RL, Andrews JL, Bhat BM, Coleburn VE, Kharode YP, Bex FJ. In vitro and in vivo activities of C-terminally truncated PTH peptides reveal a disconnect between cAMP signaling and functional activity. *Bone* 2004, 35:1263-72.
 174. Mohan S, Kutilek S, Zhang C, Shen HG, Kodama Y, Srivastava AK, Wergedal JE, Beamer WG, Baylink DJ. Comparison of bone formation responses to parathyroid hormone(1-34), (1-31), and (2-34) in mice. *Bone* 2000, 27:471-8.
 175. van Abel M, Hoenderop JG, van der Kemp AW, Friedlaender MM, van Leeuwen JP, Bindels RJ. Coordinated control of renal Ca(2+) transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney Int* 2005, 68:1708-21.
 176. Morrison SJ, Uchida N, Weissman IL. The biology of hematopoietic stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biology* 1995, 11:35-71.
 177. Spangrude GJ, Heimfeld S, Weissman IL. Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. *Science* 1988, 241:58-61.

178. C M Baum, I L Weissman, A S Tsukamoto, A M Buckle, and B Peault. Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992, 89:2804-08.
179. Negrin RS, Atkinson K, Leemhuis T, Hanania E, Juttner C, Tierney K, Hu WW, Johnston LJ, Shizurn JA, Stockerl-Goldstein KE, Blume KG, Weissman IL, Bower S, Baynes R, Dansey R, Karanes C, Peters W, Klein J. Transplantation of highly purified CD34+Thy-1+ hematopoietic stem cells in patients with metastatic breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000, 6:262-71.
180. Goodell MA, Rosenzweig M, Kim H, Marks DF, DeMaria M, Paradis G, Grupp SA, Sieff CA, Mulligan RC, Johnson RP. Dye efflux studies suggest that hematopoietic stem cells expressing low or undetectable levels of CD34 antigen exist in multiple species. *Nat Medicine* 1997, 3:1337-45.
181. Seshadri T, Al-Farsi K, Stakiw J, Ma C, Saragosa R, Franke N, Keating A, Crump M, Kuruvilla J.G-CSF-stimulated BM progenitor cells supplement suboptimal peripheral blood hematopoietic progenitor cell collections for auto transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42:733-3.
182. Morton J, Hutchins C, Durrant S. Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)-primed allogeneic bone marrow: significantly less graft-versus-host disease and comparable engraftment to G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells. *Blood* 2001; 98:3186.
183. Ostronoff M, Ostronoff F, Souto Maior P, Matias C, Calixto R, Sucupira A, Domingues M, Florencio R, Tagliari C. Pilot study of allogeneic G-CSF-stimulated bone marrow transplantation: harvest, engraftment, and graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006, 12:729-33.
184. Zubair AC, Zahrieh D, Daley H, Schott D, Gribben JG, Alyea EP, Schlossman R, Freedman A, Antin JH, Soiffer RJ, Neuberg D, Ritz J. Engraftment of autologous and allogeneic marrow HPCs after myeloablative therapy. *Transfusion* 2004; 44:253-61.
185. McCredie KB, Hersh EM, Freireich EJ. Cells capable of colony formation in the peripheral blood of man. *Science* 1971; 171:293-4.

186. Socinski MA, Cannistra SA, Elias A, Antman KH, Schnipper L, Griffin JD. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 1988, 1:1194-8.
187. Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, Szer J, To LB, Maher D, McGrath KM, Morstyn G, Fox RM. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1992, 339:640-4.
188. Heuft HG, Dubiel M, Rick O, Kingreen D, Serke S, Schwella N. Inverse relationship between patient peripheral blood CD34+ cell counts and collection efficiency for CD34+ cells in two automated leukapheresis systems. *Transfusion* 2001, 41:1008-13.
189. Demirer T, Ilhan O, Ayli M, Arat M, Dagli M, Ozcan M, Haznedar R, Genc Y, Fen T, Ayyildiz E, Dincer S, Arslan O, Gurman G, Konuk N, Dalva K, Uysal A, Koc H, Ozet G, Akan H. Monitoring of peripheral blood CD34+ cell counts on the first day of apheresis is highly predictive for efficient CD34+ cell yield. *Ther Apher* 2002; 6:384-9.
190. Visani G, Lemoli RM, Tosi P, Martinelli G, Testoni N, Ricci P, Piccaluga PP, Pastano R, Leopardi G, Dizdari A, Motta MR, Rizzi S, Tura S. Fludarabine-containing regimens severely impair peripheral blood stem cells mobilization and collection in acute myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol* 1999; 105:775-9.
191. Moncada V, Bolan C, Yau YY, Leitman SF. Analysis of PBPC cell yields during large-volume leukapheresis of subjects with a poor mobilization response to filgrastim. *Transfusion* 2003, 43:495-501.
192. Szwajcer D, Jennings-Coutts A, Giftakis A, Wall DA. Identification of the CD34 enumeration on the day before stem cell harvest that best predicts poor mobilization. *Transfusion* 2011, 51:587-90.
193. Humpe A, Riggert J, Meineke I, Kurz M, Eil A, Storkebaum B, Binder C, Munzel U, Funke I, Höcker P, Wiesneth M, Köhler M. A cell-kinetic model of CD34+ cell mobilization and harvest: development of a predictive algorithm for CD34+ cell yield in PBPC collections. *Transfusion* 2000, 40:1363-70.

194. Anderlini P, Przepiorka D, Lauppe J, Seong D, Giralt S, Champlin R, Körbling M. Collection of peripheral blood stem cells from normal donors 60 years of age or older. *Br J Haematol* 1997, 97:485-7.
195. Morris CL, Siegel E, Barlogie B, Cottler-Fox M, Lin P, Fassas A, Zangari M, Anaissie E, Tricot G. Mobilization of CD34+ cells in elderly patients (≥ 70 years) with multiple myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regime. *Br J Haematol* 2003, 120:413-23.
196. de La Rubia J, Díaz MA, Verdeguer A, Pascual MJ, Arbona C, Arrieta R, Brunet S, Bargay J, Martínez C, Espigado I, Serrano D, Alegre A, de Arriba F, de La Serna J, Zamora C, Benlloch L, Sanz MA. Donor age-related differences in PBPC mobilization with rHuG-CSF. *Transfusion* 2001, 41:201-5.
197. Copelan EA, Ceselski SK, Ezzone SA, Lasky LC, Penza SL, Bechtel TP, Klein JL, Hehmeyer DM, Scholl MD, Marshall DD, Elder PJ, Risley GL, Avalos BR. Mobilization of peripheral-blood progenitor cells with high-dose etoposide and granulocyte colony-stimulating factor in patients with breast cancer, non-Hodgkin's lymphoma, and Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997, 15:759-65.
198. Chao NJ, Schriber JR, Grimes K, Long GD, Negrin RS, Raimondi CM, Horning SJ, Brown SL, Miller L, Blume KG. Granulocyte colony-stimulating factor "mobilized" peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood* 1993; 81:2031-5.
199. de Fabritiis P, Iori AP, Mengarelli A, Gozzer M, Ferrazza G, De Propriis MS, Romano A, Arcese W. CD34+ cell mobilization for allogeneic progenitor cell transplantation: efficacy of a short course of G-CSF. *Transfusion* 2001, 41:190-5.
200. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, Gooley T, Demirer T, Schiffman K, Weaver C. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 1995, 13:2547-55.
201. Narayanasami U, Kanteti R, Morelli J, Klekar A, Al-Olama A, Keating C, O'Connor C, Berkman E, Erban JK, Sprague KA, Miller KB, Schenkein DP. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. *Blood* 2001, 98:2059-64.

202. Ameen RM, Alshemmari SH, Alqallaf D. Factors associated with successful mobilization of progenitor hematopoietic stem cells among patients with lymphoid malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008, 8:106-10.
203. Koç ON, Gerson SL, Cooper BW, Laughlin M, Meyerson H, Kutteh L, Fox RM, Szekely EM, Tainer N, Lazarus HM. Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: high-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus G-CSF. *J Clin Oncology* 2000, 18:1824-30.
204. Schwella N, Braun A, Ahrens N, Rick O, Salama A. Leukapheresis after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a novel approach to harvest a second autograft. *Transfusion* 2003, 43:259-64.
205. Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, Arber DA, Niland JC, Nademanee A, Fung H, Bhatia R, Kashyap A, Molina A, O'Donnell MR, Parker PA, Sniecinski I, Snyder DS, Spielberger R, Stein A, Forman SJ. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood* 2000, 95:1588-93.
206. Hicks ML, Lonial S, Langston A, Flowers C, Roback JD, Smith KJ, Mossavi Sai S, Teagarden D, Hamilton ES, Waller EK, Kaufman J. Optimizing the timing of chemotherapy for mobilizing autologous blood hematopoietic progenitor cells. *Transfusion* 2007, 47:629-35.
207. Bruns I, Steidl U, Kronenwett R, Fenk R, Graef T, Rohr UP, Neumann F, Fischer J, Scheid C, Hübel K, Haas R, Kobbe G. A single dose of 6 or 12 mg of pegfilgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilization results in similar yields of CD34+ progenitors in patients with multiple myeloma. *Transfusion* 2006, 46:180-5.
208. Kroschinsky F, Hölig K, Platzbecker U, Poppe-Thiede K, Ordemann R, Blehschmidt M, Oelschlaegel U, Schaich M, Hänel M, Bornhäuser M, Ehninger G. Efficacy of single-dose pegfilgrastim after chemotherapy for the mobilization of autologous peripheral blood stem cells in patients with malignant lymphoma or multiple. myeloma *Transfusion* 2006, 46:1417-23.
209. To LB, Levesque JP, Herbert KE. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood* 2011, 118:4530-40.

210. Koenigsmann M, Jentsch-Ullrich K, Mohren M, Becker E, Heim M, Franke A. The role of diagnosis in patients failing peripheral blood progenitor cell mobilization. *Transfusion* 2004; 44:777-84.
211. Popat U, Saliba R, Thandi R, Hosing C, Qazilbash M, Anderlini P, Shpall E, McMannis J, Körbling M, Alousi A, Andersson B, Nieto Y, Kebriaei P, Khouri I, de Lima M, Weber D, Thomas S, Wang M, Jones R, Champlin R, Giralt S. Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009, 15:718-23.
212. Glaspy JA, Shpall EJ, LeMaistre CF, Briddell RA, Menchaca DM, Turner SA, Lill M, Chap L, Jones R, Wiers MD, Sheridan WP, McNiece IK. Peripheral blood progenitor cell mobilization using stem cell factor in combination with filgrastim in breast cancer patients. *Blood* 1997,90:2939-51.
213. Sudo Y, Shimazaki C, Ashihara E, Kikuta T, Hirai H, Sumikuma T, Yamagata N, Goto H, Inaba T, Fujita N, Nakagawa M. Synergistic effect of FLT-3 ligand on the granulocyte colony-stimulating factor-induced mobilization of hematopoietic stem cells and progenitor cells into blood in mice. *Blood* 1997, 89:3186-91.
214. Molineux G, McCrea C, Yan XQ, Kerzic P, McNiece I. Flt-3 ligand synergizes with granulocyte colony-stimulating factor to increase neutrophil numbers and to mobilize peripheral blood stem cells with long-term repopulating potential. *Blood* 1997,89:3998-4004.
215. Carlo-Stella C, Di Nicola M, Milani R, Guidetti A, Magni M, Milanesi M, Longoni P, Matteucci P, Formelli F, Ravagnani F, Corradini P, Gianni AM. Use of recombinant human growth hormone (rhGH) plus recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) for the mobilization and collection of CD34+ cells in poor mobilizers. *Blood* 2004, 103:3287-95.
216. Van Hennik PB, Breems DA, Kusadasi N, Slaper-Cortenbach IC, van den Berg H, van der Lelie HJ, Schipperus MR, Cornelissen JJ, Ploemacher RE. Stroma-supported progenitor production as a prognostic tool for graft failure following autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2000; 111:674-84.
217. Jansen EM, Hanks SG, Terry C, Akard LP, Thompson JM, Dugan MJ, Jansen J. Prediction of engraftment after autologous peripheral blood progenitor cell

- transplantation: CD34, colony forming unit granulocyte-macrophage, or both? *Transfusion* 2007; 47:817-23.
218. Dzik W, Sniecinski I, Fischer J. Toward standardization of CD34+ cell enumeration: an international study. Biomedial Excellence for Safer Transfusion Working Party. *Transfusion* 1999, 39:856-63.
 219. Negrin RS, Kusnierz-Glaz CR, Still BJ, Schriber JR, Chao NJ, Long GD, Hoyle C, Hu WW, Horning SJ, Brown BW. Transplantation of enriched and purged peripheral blood progenitor cells from a single apheresis product in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995; 85:3334-41.
 220. Weaver CH, Schulman KA, Wilson-Relyea B, Birch R, West W, Buckner CD. Randomized trial of filgrastim, sargramostim, or sequential sargramostim and filgrastim after myelosuppressive chemotherapy for the harvesting of peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncology* 2000; 18:43-53.
 221. Ketterer N, Salles G, Raba M, Espinouse D, Sonet A, Tremisi P, Dumontet C, Moullet I, Eljaafari-Corbin A, Neidhardt-Berard EM, Bouafia F, Coiffier B. High CD34(+) cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood* 1998, 91:3148-55.
 222. Ringdén O, Barrett AJ, Zhang MJ, Loberiza FR, Bolwell BJ, Cairo MS, Gale RP, Hale GA, Litzow MR, Martino R, Russell JA, Tiberghien P, Urbano-Ispizua A, Horowitz MM. Decreased treatment failure in recipients of HLA-identical bone marrow or peripheral blood stem cell transplants with high CD34 cell doses. *Br J Haematol* 2003, 121:874-85.
 223. Duggan PR, Guo D, Luider J, Auer I, Klassen J, Chaudhry A, Morris D, Gluck S, Brown CB, Russell JA, Stewart DA. Predictive factors for long-term engraftment of autologous blood stem cells. *Bone Marrow Transplant* 2000, 26:1299-334.
 224. Sumikuma T, Shimazaki C, Inaba T, Ochiai N, Okano A, Hatsuse M, Ashihara E, Nakagawa M. CD34+/CD90+ cells infused best predict late haematopoietic reconstitution following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002, 117:238-44.

225. Kozuka T, Ikeda K, Teshima T, Kojima K, Matsuo K, Bessho A, Sunami K, Hiramatsu Y, Maeda Y, Noguchi T, Yamamoto K, Fujii N, Imai T, Takenaka K, Shinagawa K, Ishimaru F, Niiya K, Koide N, Tanimoto M, Harada M. Predictive value of circulating immature cell counts in peripheral blood for timing of peripheral blood progenitor cell collection after G-CSF plus chemotherapy-induced mobilization. *Transfusion* 2002, 42:1514-22.
226. Perez-Simon JA, Diez-Campelo M, Martino R, Sureda A, Caballero D, Canizo C, Brunet S, Altes A, Vazquez L, Sierra J, Miguel JF. Impact of CD34+ cell dose on the outcome of patients undergoing reduced-intensity-conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2003, 102:1108-13.
227. Alida Dominiotto, Teresa Lamparelli, Anna Maria Raiola, Maria Teresa Van Lint, Francesca Gualandi, Giovanni Berisso, Stefania Bregante, Carmen di Grazia, Monica Soracco, Anna Pitto, Francesco Frassoni and Andrea Bacigalup. Transplant-related mortality and long-term graft function are significantly influenced by cell dose in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Blood* 2002, 100:3930-34.
228. McLeod BC, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL. *Apheresis: Principles and Practice, 3rd edition, Chapter 3, Bethesda, AABB Press, 2010.*
229. Brunner S, Huber BC, Fischer R, Groebner M, Hacker M, David R, Zaruba MM, Vallaster M, Rischpler C, Wilke A, Gerbitz A, Franz WM. G-CSF treatment after myocardial infarction: impact on bone marrow-derived vs cardiac progenitor cells. *Exp Hematology* 2008, 36:695-702.
230. Brunner S, Zaruba MM, Huber B, David R, Vallaster M, Assmann G, Mueller-Hoecker J, Franz WM. Parathyroid hormone effectively induces mobilization of progenitor cells without depletion of bone marrow. *Exp Hematology* 2008, 36: 1157-66
231. Deindl E, Zaruba MM, Brunner S, Huber B, Mehl U, Assmann G, Hoefer IE, Mueller-Hoecker J, Franz WM. G-CSF administration after myocardial infarction in mice attenuates late ischemic cardiomyopathy by enhanced arteriogenesis. *FASEB J* 2006, 20: 956-58.
232. Brunner S, Engelmann MG, Franz WM. Stem cell mobilisation for myocardial repair. *Expert Opin Biol Ther* 2008, 8: 1675-90

233. Brunner S, Theiss HD, Leiss M, Grabmaier U, Grabmeier J, Huber B, Vallaster M, Clevert DA, Sauter M, Kandolf R, Rimmbach C, David R, Klingel K, Franz WM. Enhanced stem cell migration mediated by VCAM-1/VLA-4 interaction improves cardiac function. *Basic Res Cardiol.* 2013, 108:388.
234. Brunner S, Winogradow J, Huber BC, Zaruba MM, Fischer R, David R, Assmann G, Herbach N, Wanke R, Mueller-Hoecker J, Franz WM. Erythropoietin administration after myocardial infarction in mice attenuates ischemic cardiomyopathy associated with enhanced homing of bone marrow-derived progenitor cells via the CXCR-4/SDF-1 axis. *FASEB J.* 2009, 23:351-61.
235. Brunner S, Huber BC, Weinberger T, Vallaster M, Wollenweber T, Gerbitz A, Hacker M, Franz WM. Migration of bone marrow-derived cells and improved perfusion after treatment with erythropoietin in a murine model of myocardial infarction. *J Cell Mol Medicine* 2012, 16:152-9
236. Ding L, Saunders TL, Enikolopov G, Morrison SJ. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells. *Nature* 2012, 481: 457-62
237. Broxmeyer HE, Orschell CM, Clapp DW, Hangoc G, Cooper S, Plett PA, Liles WC, Li X, Graham-Evans B, Campbell TB, Calandra G, Bridger G, Dale DC, Srour EF Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. *J Exp Med.* 2005 : 201:1307-18.
238. David H. Vesole, Guido Tricot, Sundar Jagannath, K.R. Desikan, David Siegel, Dwayne Bracy, Langdon Miller, Bruce Cheson, John Crowley, and Bart Barlogie. Autotransplants in multiple myeloma: what have we learned. *Blood* 1996, 88:838-47.
239. Hosing C, Qazilbash MH, Kebriaei P, Giralt S, Davis MS, Popat U, Anderlini P, Shpall EJ, McMannis J, Körbling M, Champlin RE. Fixed-dose single agent pegfilgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilisation in patients with multiple myeloma. *Br J Haematology* 2006, 133:533-7.
240. Awan F, Kochuparambil ST, Falconer DE, Cumpston A, Leadmon S, Watkins K, Deremer D, Jillella A, Craig M, Hamadani M. Comparable efficacy and lower cost of PBSC mobilization with intermediate-dose cyclophosphamide and G-CSF

- compared with plerixafor and G-CSF in patients with multiple myeloma treated with novel therapies. *Bone* 2013 48:1279-84
241. Mohty M, Hübel K, Kröger N, Aljurf M, Apperley J, Basak GW, Bazarbachi A, Douglas K, Gabriel I, Garderet L, Gheraldes C, Jaksic O, Kattan MW, Koristek Z, Lanza F, Lemoli RM, Mendeleeva L, Mikala G, Mikhailova N, Nagler A, Schouten HC, Selleslag D, Suciu S, Sureda A, Worel N, Wuchter P, Chabannon C, Duarte RF Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014, 49:865-72.
 242. Adams GB, Martin RP, Alley IR, Chabner KT, Cohen KS, Calvi LM, Kronenberg HM, Scadden DT. Therapeutic targeting of a stem cell niche. *Nat Biotechnology* 2007;25:238–243.
 243. Kim, M.; Mirandola, L.; Pandey, A.; Nguyen, D.D.; Jenkins, M.R.; Turcel, M.; Cobos, E.; Chiriva-Internati, M. Application of vitamin D and derivatives in hematological malignancies. *Cancer Lett.* 2012, 319:8–22.
 244. Bogunia-Kubik, K.; Middleton, P.; Norden, J.; Dickinson, A.; Lange, A. Association of vitamin D receptor polymorphisms with the outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Int. J. Immunogenetics* 2008:207–13.
 245. Luong, Q.T.; Koeffler, H.P. Vitamin D compounds in leukemia J. Steroid. *Biochemical Molecular Biology* 2005 195–202.
 246. Aric C. Hall and Mark B. Juckett The Role of Vitamin D in Hematologic Disease and Stem Cell Transplantation. *Nutrients* 2013: 2206-21
 247. O’Kelly, J.; Hisatake, J.; Hisatake, Y.; Bishop, J.; Norman, A.; Koeffler, H.P. Normal myelopoiesis but abnormal t lymphocyte responses in vitamin D receptor knockout mice. *J. Clinic Investigation* 2002:1091–99.
 248. Jeanson, N.T.; Scadden, D.T. Vitamin D receptor deletion leads to increased hematopoietic stem and progenitor cells residing in the spleen. *Blood* 2010: 4126–29.
 249. Bunce, C.M.; Brown, G.; Hewison, M. Vitamin D and hematopoiesis. *Trends Endocrinology Metabolic* 1997:245–51.

250. Grande, A.; Montanari, M.; Tagliafico, E.; Manfredini, R.; Zanocco Marani, T.; Siena, M.; Tenedini, E.; Gallinelli, A.; Ferrari, S. Physiological levels of 1alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 induce the monocytic commitment of CD34+ hematopoietic progenitors. *J Leukoc Biol.* 71:641-51.

