



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE 2008
İLE 2016 YILLARI ARASINDA OTOLOG KÖK HÜCRE
NAKLİ YAPILAN MULTİPLE MYELOM VE LENFOMA
HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIM
ANALİZLERİ**

Dr. Zeyni KAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR - 2017



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE 2008
İLE 2016 YILLARI ARASINDA OTOLOG KÖK HÜCRE
NAKLİ YAPILAN MULTİPLE MYELOM VE LENFOMA
HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIM
ANALİZLERİ**

Dr. Zeyni KAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ
TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR - 2017

ÖNSÖZ

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof.Dr.Abdurrahman IŞIKDOĞAN,Prof.Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU,Doç. Dr. M. Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Zuhat URAKÇI, Yrd. Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Yrd. Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Yrd. Doç. Dr. Abdullah KARAKUŞ, Yrd. Doç. Dr. Emre AYDIN, Uz. Dr. Hikmet SOYLU, Uzm. Dr. Belma BALSAK, Uz.Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uz.Dr. Ali Veysel KARA, Uzm.Dr. Hüseyin Kaçmaz, Uzm. Dr. Zeynep ORUÇ, Uzm. Dr. Fatma YILMAZ AYDIN, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm.Dr.Nadiye AKDENİZ,Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimi veren ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prf.Dr.Orhan AYYILDIZ'a, Yrd.Doç.Dr. Abdullah KARAKUŞ'a ve istatistik çalışmasında yardımını esirgemeyen Doç.Dr.M.Ali KAPLAN'a rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D, Göğüs Hastalıkları A.B.D, Radyoloji A.B.D öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emeği geçen aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeyni KAYA

Diyarbakır -2017

ÖZET

Amaç: Multiple miyelom (MM) ve Lenfomalar en sık karşılaşılan hematolojik kanser türleri arasındadır. MM’da otolog hematopoietik kök hücre nakli (OHKHN) destekli yüksek doz kemoterapi (YDKT) 65 yaş altında ve performansı iyi olan 65-75 yaş arası hastalarda standart tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır. Benzer şekilde Lenfomalar’da da özellikle dirençli hastalık ve nüks durumunda HKHN destekli YDKT’nin uygun tedavi seçeneği olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde OKHN yapılan MM ve Lenfoma hastalarımızın geriye dönük incelenmesi ve sonuçları değerlendirilmiştir.

Yöntem: Hematoloji kliniğimizde OKHN planlanan MM ve Lenfoma tanılı hastaların tanısından itibaren hazırlanan dosyaları incelendi. Çalışma grubunu 2008–2016 tarihleri arasında OKHN yapılan Lenfoma ve MM tanılı 18 yaş üstü ve 75 yaş altı toplam 64 olgu oluşturdu.

Bulgular: 42(%65,6) MM, 13(%20,4) HL(hodgkin lenfoma) ve 9(%14) NHL(non hodgkin lenfoma) hastamız vardı. MM hastalarının 16’sı(%38) kadın, 26’sı(%62) erkek, Lenfoma hastalarının 8’i(%36,4) kadın, 14’ü(%63,6) erkekti. MM’da ortalama yaş $53,6 \pm 10$, yaş aralığı (24-73) ve 3(%7) hasta 65 yaş üstündeydi. Lenfoma’da ortalama yaş $39 \pm 14,4$, yaş aralığı (19-64) idi.

Nakil öncesi MM hastalarının; 6’sı (%14,3) KY (kısmi yanıt), 36’sı (%85,7) ÇİKY (çok iyi kısmi yanıt) veya TY (tam yanıt) idi. 11(%26,2) hastada ölüm ve 20(%47,6) hastada nüks, progresyon gerçekleşti. Lenfoma hastalarının 10’u (%45,5) KY, 12’si (%54,5) ÇİKY veya TY idi. 6(%27,7) hastada ölüm, 12(%54,5) hastada nüks, progresyon gelişti.

Her iki grup hastada nakil sonrası hematolojik düzelme %100 olup, işleme bağlı ve işlem sonrası taburcu olunan dönem içerisinde mortalite olmadı. MM ve Lenfoma hastalarında nakil sonrası nüks olmayanlar ile nakil öncesi TY veya ÇİKY olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun sağkalım süreleri saptandı. MM’da nakil öncesi BFT (böbrek fonksiyon testi) durumunun ve indüksiyon tedavisinde aldıkları kemoterapi rejimlerinin istatistiksel açıdan sağkalıma etkisi

saptanmadı. Lenfoma’da hastalık evresi ve IPI (uluslar arası prognostik indeks)’ye göre risk durumunun istatistiksel olarak sağkalıma etkisi olduğu saptandı. Her iki grup hastada nakil öncesi verilen tedavi sayısının veya nakil sırasının istatistiksel olarak sağkalıma etkisi saptanmadı.

Sonuç: OKHN yapılan hastalarımızda nakil öncesi yanıt durumu ve nakil sonrası nüks durumu sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerdi, iyi yanıtli hastalar ile nüks olmayan hastalarda sağkalım süreleri daha uzundu. MM’da BFT istatistiksel olarak sağkalım üzerinde anlamlı fark oluşturmada sağkalım sürelerinde belirgin farklılıklar vardı. Lenfoma’da IPI risk durumu ve hastalık evresi sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerdi. Düşük riskli olan hastaların sağkalım süreleri daha uzundu. Erken evrede olan hastaların da sağkalım süreleri daha uzun saptandı.

Anahtar Kelimeler: Otolog Kök Hücre Nakli, Yüksek Doz Tedavi, Multiple Myelom, Lenfoma, Sağkalım süresi

SUMMARY

Objective: Multiple myeloma (MM) and Lymphomas are among the most common types of hematologic cancer. In MM, high dose chemotherapy (HDC) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) is the standard treatment approach for patients under 65 years of age and with good performance aged 65 to 75 years. Similarly, in patients with refractory disease and recurrence, HSCT assisted HDC is an appropriate treatment option in Lymphomas. In our study, we retrospectively evaluated the outcome of our MM and Lymphoma patients with ASCT in our clinic.

Methods: The files prepared from the diagnosis of patients with MM and Lymphoma which planned for ASCT in our hematology clinic have been reviewed. The study group consisted of 64 patients with Lymphoma and MM who were over 18 years and under 75 years old underwent ASCT between 2008 and 2016.

Results: There were 42(65.6%) MM, 13(20.4%) HL (hodgkin lymphoma) and 9(14%) NHL (non hodgkin lymphoma). 16(38%) of the MM patients were female and 26(62%) were male and 8(36.4%) of the lymphoma patients were female and 14(63.6%) were male. Mean age was 53.6 ± 10 years in MM, age range (24-73) and 3(7%) were over 65 years. The mean age in Lymphoma was 39 ± 14.4 years and the age range was (19-64) years.

Pre-transplant MM patients were 6(14.3%) with PR (partial response), 36(85.7%) with VGPR (very good partial response) or CR (complete response). 11(26.2%) patients died and 20(47.6%) patients had recurrence, progression. 10(45.5%) of the patients with lymphoma were PR, 12(54.5%) were VGPR or CR. 6(27.7%) patients died, and 12(54.5%) patients had recurrence, progression.

Hematologic improvement after transplantation in both groups was 100% and there was no mortality during operation and after discharge. Statistically significant long survival times were found in patients with MM and Lymphoma who had no

recurrence after transplantation and patients with pre-transplantation CR or VGPR. There was no statistically significant survival benefit of the renal function status pre-transplantation and chemotherapy regimens in induction therapy in MM. Statistically significant effect of survival was detected, according to the disease stage and IPI (international prognostic index) in Lymphoma. There were no statistically significant effects of the number of treatments given or the time of transplantation in both groups.

Conclusion: In our ASCT treated patients, pre-transplant response status and post-transplant recurrence status were prognostic factors affecting survival and survival times were longer in patients with good response and those without recurrence. Although there was no statistically significant difference in renal function status on MM, there were significant differences in survival times. IPI risk status and disease stage in Lymphoma were prognostic factors affecting survival. Patients at low risk have longer survival times. Patients in the early stage also had a longer survival time.

Key Words: Autologous Stem Cell Transplantation, High Dose Chemotherapy, Multiple Myeloma, Survival Time

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	x
SİMGE VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multiple Miyelom	3
2.2. Etyoloji ve Epidemiyoloji	3
2.3. Patogenez	3
2.4. Tanı ve Evreleme	4
2.5. Klinik Özellikler	9
2.6. Laboratuvar Bulguları	10
2.7. Prognoz	12
2.8. Tedavi	12
2.8.1. Relaps ve Refrakter Multiple Myelom'da Tedavi Yaklaşımı	16
2.8.2. Tedavi Cevabının Değerlendirilmesi	19
2.9. Lenfoid Kanserler	20
2.9.1. Lenfomagenez	20
2.9.2. Etyoloji	24
2.9.3. Epidemiyoloji	24
2.10. Sınıflandırma ve Histopatolojik Alt Tipler	26
2.11. Hodgkin Dışı Lenfoma	28
2.12. Hodgkin Lenfoma	29
2.12.1. Klasik Hodgkin Lenfoma	29
2.12.2. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma	30
2.13. Klinik Özellikler	30
2.13.1. Tanı	32

2.13.2. Evreleme ve Risk Değerlendirmesi	33
2.14. Hodgkin Dışı Lenfomalarda Tedavi	36
2.14.1. Foliküler Hodgkin Dışı Lenfoma	37
2.14.2. Mantle Hücreli Hodgkin Dışı Lenfoma	38
2.14.3. Diffüz Büyük B Hücreli Hodgkin Dışı Lenfoma	40
2.14.4. Marjinal Zon Hodgkin Dışı Lenfoma	41
2.14.5. T Hücreli Hodgkin Dışı Lenfoma	42
2.15. Hodgkin Lenfoma Tedavisi	42
2.16. Yanıt Değerlendirme ve İzlem	43
2.17. Kök Hücre	44
2.17.1. Embriyonik Kök Hücre	44
2.17.2. Yetişkin Kök Hücresi	44
2.17.3. Hematopoietik Kök Hücre	45
2.18. Hematopoietik Kök Hücre Kaynaklar	45
2.18.1. Kemik İliği Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler	45
2.18.2. Periferik Kan Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler	45
2.18.3. Kordon Kanı Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler	45
2.18.4. Fetal Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler	46
2.19. Hematopoietik Kök Hücre Nakli	46
2.19.1. Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli	46
2.19.2. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli	48
2.19.3. Mobilizasyon	51
2.19.4. Hazırlama Rejimleri	54
2.19.5. Kök Hücre İnfüzyonu	55
2.19.6. Destek Tedavi	55
2.19.7. Engrafman	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM	57
3.1. İstatistiksel Analiz	58
4. BULGULAR	59
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	85
6. KAYNAKLAR	100

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfalar

Şekil 1: Normal lenf nodu yapısı	21
Şekil 2: Hematopoietik kök hücre ve mikroçevre ilişkisi	53
Şekil 3: Myelom ve Lenfoma hastalarının sayı ve cinsiyet dağılımları	59
Şekil 4: Myelom ve Lenfoma hastalarının yaş ortalamaları	60
Şekil 5: Lenfoma hastalarının aldığı tedavi rejimleri	62
Şekil 6: MM hastalarının aldığı tedavi rejimleri	63
Şekil 7: MM'da hastaların BFT durumları.....	64
Şekil 8: OKHN öncesi hastaların yanıt durumlar	64
Şekil 9: Hastalarda OKHN tedavi sırası	65
Şekil 10: Mobilizasyon rejimleri	65
Şekil 11: Hazırlık rejimleri	66
Şekil 12: Nakil sonrası ateş ve enfeksiyon durumları	66
Şekil 13: Kan ürünü ihtiyaçları	67
Şekil 14: Hastanede yatış süresi	67
Şekil 15: OKHN sonrası MM'da genel sağkalım	68
Şekil 16: OKHN sonrası MM'da hastalıksız sağkalım	69
Şekil 17: MM'da nüks durumunun genel sağkalımla ilişkisi	69
Şekil 18: Myelomda RT'nin genel sağkalımla ilişkisi	70
Şekil 19: Myelomda RT 'nin hastalıksız sağkalımla ilişkisi	71
Şekil 20: Myelomda 1.basamak tedavi hastalıksız sağkalım ilişkisi	71
Şekil 21: Myelomda 1.basamak tedavi genel sağkalım ilişkisi	72
Şekil 22: MM'da hastaların BFT durumu ile genel sağkalım ilişkisi	73
Şekil 23: MM'da hastaların BFT durumu ile hastalıksız sağkalım ilişkisi	74
Şekil 24: Myelom hastalarında OKHN öncesi yanıt ile genel sağkalım ilişkisi	75
Şekil 25: Myelom hastalarında OKHN öncesi yanıt ile hastalıksız sağkalım ilişkisi .	76
Şekil 26: OKHN sonrası Lenfoma hastalarında genel sağkalım	77
Şekil 27: OKHN sonrası Lenfoma hastalarında hastalıksız sağkalım	78
Şekil 28: Lenfoma hastalarında nüks ile genel sağkalım ilişkisi	78
Şekil 29: Lenfoma hastalarında evre ile genel sağkalım ilişkisi	79

Şekil 30: Lenfoma hastalarında evre ile hastalıksız sağkalım ilişkisi	79
Şekil 31: Lenfoma hastalarında risk ile genel sağkalım ilişkisi	80
Şekil 32: Lenfoma hastalarında risk ile hastalıksız sağkalım ilişkisi	81
Şekil 33: Lenfoma hastalarında tedavi sayısı ile genel sağkalım ilişkisi	82
Şekil 34: Lenfoma hastalarında nakil öncesi yanıt ile genel sağkalım ilişkisi	83
Şekil 35: Lenfoma hastalarında nakil öncesi yanıt ile hastalıksız sağkalım ilişkisi	84



TABLO LİSTESİ

Sayfalar

Tablo 1: Multipl miyelom (MM), önemi belirsiz gamopati (MGUS) ve sessiz multipl miyelom (SMM) tanı kriterleri	5
Tablo 2: Durie - Salmon tanı kriterleri	6
Tablo 3: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) Sistemik Tedavi Gerektiren - Aktif Multipl Miyelom Tanı Kriterleri	6
Tablo 4: MM'da tanı için önerilen incelemeler	7
Tablo 5: Durie-Salmon evreleme sistemi	8
Tablo 6: Uluslararası evreleme sistemi (ISS)	9
Tablo 7: Etyolojik etkenler	24
Tablo 8: DSÖ 2016 sınıflamasına göre lenfomalar	27
Tablo 9: Ann-Arbor evreleme sistemi	33
Tablo 10: Ann-Arbor evreleme sistemi costwold uyarlaması	34
Tablo 11: Uluslararası prognostik indeks	35
Tablo 12: Folliküler lenfoma için uluslararası prognostik indeks	35
Tablo 13: Mantle hücreli lenfoma için uluslararası prognostik indeks (MİPİ)	35
Tablo 14: HL erken evre hastalık risk faktörleri	36
Tablo 15: Modifiye GELF (groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) ve BNLI (British National Lymphoma Investigation) kriterleri	37
Tablo 16: Erişkinlerde önerilen OHKHN endikasyonları	49
Tablo 17: Günümüzde otolog nakil için kullanılan mobilize edici ajanlar	54
Tablo 18: Lenfoma hastalarının bazı karakteristik özellikleri	61
Tablo 19: MM hastalarının bazı karakteristik özellikleri	63
Tablo 20: Bazı parametrelerin sağkalım analizindeki istatistiksel anlamlılık değerleri	84

SİMGE VE KISALTMALAR

ABVD	: Doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin içeren kemoterapi rejimi.
AHKHN	: Allejenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli
BEACOPP	: Bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid/vinkristin, prokarbazin ve prednizolon içeren kemoterapi rejimi
BEAM	: Karmustin (BCNU), etoposid, sitarabin ve melfalan içeren kemoterapi rejimi
BFT	: Böbrek fonksiyon testi
CHOP	: Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon içeren kemoterapi rejimi
CRAB	: Calcium, renal, anemia, bone
CTD	: Siklofosfamid, talidomid ve deksametazon içeren kemoterapi rejimi
CVP	: Siklofosfamid, vinkristin ve prednizolon içeren kemoterapi rejimi
CXCR4	: C-X-C Kemokin Reseptörü Tip 4
ÇİKY	: Çok İyi Kısmi Yanıt
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DHAP	: Deksametazon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin içeren kemoterapi rejimi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin ven trombozu
EBMT	: Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu, European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EKH	: Embriyonik kök hücreler
EORTC	: Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonu, European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPOCH	: Etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid ve doksorubisin içeren kemoterapi rejimi
FCM	: Fludarabin, siklofosfamid, mitoksantron içeren kemoterapi rejimi

FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, Food and Drug Administration
FLIPI	: Foliküler Lenfoma İçin Uluslararası Prognostik İndeks
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GELF	: Foliküler Lenfoma Çalışma Grubu, The Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GHSB	: Alman Hodgkin Çalışma Grubu, German Hodgkin Study Group
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GSS	: Genel Sağ Kalım Süresi
GVHH	: Greft Versus Host Hastalığı
GVL	: Greft Versus Lösemi Etkisi
HDL	: Hodgkin Dışı Lenfoma
HKH	: Hematopoietik Kök Hücre
HKHN	: Hematopoietik Kök Hücre Nakli
HL	: Hodgkin Lenfoma
HLA	: Human leukocyte antigen, İnsan Lökosit Antijeni
HSS	: Hastaliksız sağkalım süresi
HyperCVAD	: Hiperfraksiyone siklofosamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon içeren kemoterapi rejimi
ICE	: İfosamid, karboplatin ve etoposid içeren kemoterapi rejimi
IMID	: İmmünomodülatör ilaç
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IMWG	: Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu, International Myeloma Working Group
IPI	: Uluslararası Prognostik İndeks, International Prognostic Index
IPS	: İnternational prognostic score
IPSID	: İmmünoproliferatif ince barsak hastalığı
ISS	: Uluslararası Evreleme Sistemi, International Staging System
KY	: Kısmi Yanıt
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
SLL	: Small lymphocytic lymphoma, küçük lenfositik lenfoma
MAC 1	: Makrofaj antijen 1

MALT	: Mucosa associated lenfoid tissue,mukoza ilişkili lenfoid doku
MCP	: Klorambusil içeren kemoterapi rejimi
MINE	: Mesna, ifosfamid, mitoksantron ve etoposid içeren kemoterapi rejimi Multiple Miyelom
MHL	: Mantle hücreli lenfoma
MTY	: Mükemmel tam yanıt
MP	: Melfalan ve prednizolon içeren kemoterapi rejimi
MZL	: Marjinal zon lenfoma
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, National Comprehensive Cancer Network
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
NK	: Doğal Öldürücü Hücreler
NLPHL	: Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
OHKHN	: Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli
PAD	: Bortezomib, doksorubisin ve deksametazon içeren kemoterapi rejimi
PEP-C	: Prednizon, etoposid, prokarbazin ve siklofosfamid
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PFS	: Progression free survival,progresyonsuz sağkalım
PTHL	: Periferik T hücreli lenfoma
pCD34⁺	: Periferik CD34 ⁺
RR	: Relaps,refrakter
RT	: Radyoterapi
R	: Rituksimab
SCF	: Kök Hücre Faktörü, Stem Cell Factor
SDF-1	: Stromal Hücre Kökenli Büyüme Faktörü, Stromal Derived Growth Factor.
Standford V	: Doksorubisin, vinblastin, mekloreタミン, vinkristin, bleomisin, etoposid ve prednizolon içeren kemoterapi rejimi.
TAD	: Talidomid, doksorubisin ve deksametazon içeren kemoterapi rejimi.
TY	: Tam Yanıt
VAD	: Vinkristin, Doksorubisin ve Deksametazon İçeren Kemoterapi Rejimi

VCD	: Bortezomib, siklofosamid ve deksametazon içeren kemoterapi rejimi.
VD	: Bortezomib ve deksametazon içeren kemoterapi rejimi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, Vascular Endothelial Growth Factor.
VLA-4	: Very late antigen-4
VRD	: Bortezomib, lenalidomid, deksametazon
VTD	: Bortezomib, talidomid ve deksametazon içeren kemoterapi rejimi.
YDKT	: Yüksek Doz Kemoterapi
YE	: Yan Etki



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM) tek klondan köken alan plazma hücrelerinin malign çoğalmasdır. Tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. Tümör, tümör ürünleri ve konağın yanıtı bir dizi organ disfonksiyonu, kemik ağrısı, kemik fraktürü, böbrek yetmezliği, enfeksiyona eğilim, anemi, hiperkalsemi, pıhtılaşma anormallikleri, nörolojik semptomlar ve hiperviskozite belirtileri ile kendilerini gösterebilirler(1).Henüz küratif bir tedavi geliştirilememiştir. Tedavi edilmeyen MM hastalarının ortalama sağ kalımı 6 aydır.Tedavi edilenlerde ise sağ kalım ortalama 5 yıl civarındadır.Bununla beraber sağ kalım süresi değişik çalışmalarında 1-10 yıl arasında bilinmektedir(2).MM'da tedaviye başlamak için tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde temel alınan özellikler yaş, performans durumu ve ek hastalıkları değerlendirilmesi ile hastanın OHKHN (Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli) adayı olup olmadığıdır. 65 yaşın altında olan ciddi kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı ve karaciğer yetmezliği olmayan ve performansı iyi olan 65-75 yaş arası hastalarda indüksiyon tedavisini izleyen OHKHN standart tedavi yaklaşımıdır (3,4).

Lenfoid hücre kanserlerinin hastalık seyirleri en sessizden en agresife geniş bir dağılım göstermektedir. Bu kanserler diferansiyasyonun farklı basamaklarındaki immun sistem hücrelerinden ortaya çıkarlar; morfolojik, immunolojik ve klinik bulgu olarak geniş bir spektrumla sonlanırlar. 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 (5). Tüm kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturan lenfomalar hematolojik kanserler arasında en sık rastlanılan gruptur. Dünyada önemli bir morbidite ve mortalite sorunu olan lenfomalar kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde 9. kadınlarda 6. sırada yer almaktadır (6). Lenfomalar, Hodgkin ve Hodgkin Dışı olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır.Lenfomalar'da yapılan çalışmalar sonucunda kemoterapi ve/veya radyoterapi ile ilk yanıt elde edildikten sonra agresif lenfomalarda ilk sıra, diffüz büyük B hücreli lenfomalarda relaps sonrası kemoterapi duyarlı olgularda ve Hodgkin lenfomada refrakter/relaps durumda OHKHN uygun tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir (7,8).

Kanın hücresel ve immün elemanlarını yapılandıran ve şekillendirebilen hücrelere hematopoietik kök hücreler (HKH) adı verilir.HKH'ler klinikte OHKHN ve AHKHN'de (Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli) kullanılmaktadırlar. HKHN hematolojik maligniteler dışında solid organ tümörleri,otoimmün hastalıklar,kronik inflamatuvar hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın tedavi şemalarında yer almaktadır (9). Kemoterapi ve/veya radyoterapi ile miyeloablasyon yapılan hastalara HKN'ler verildiğinde adezyon molekülleri sayesinde kemik iliğine yerleşerek yeni kan hücrelerini oluştururlar (10). HKHN ileri hematolojik kanserlerde ve kemik iliği bozukluklarında küratif olabilme olasılığı taşıyan tek tedavi olmakla birlikte aynı zamanda tümör hücre direncini kıran yüksek doz kemoterapinin de verilmesini sağlamaktadır. OHKHN yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi sonrası kemik iliği fonksiyonunun yeniden sağlanması için hastadan daha önce toplanan kendi kök hücrelerinin tekrar kendine verilmesi işlemidir. Geri verilen bu hücreler hastanın kemik iliği ve/veya periferik kandan elde edilmektedir (11). Bazı avantajları nedeniyle OHKHN'nin neredeyse tamamında periferik kan kaynaklı kök hücreler kullanılmaktadır.NHL OHKHN'nin en sık uygulandığı endikasyonlardan bir tanesidir. Multipl myelomada OHKHN standart ve önemli bir tedavidir. OHKHN, TY oranlarını arttırmakta ve MM'da medyan sağ kalımı 12 ay uzatmaktadır.Lenfomalar'da da OHKHN'in progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı arttırdığı görülmüştür (12).

Bu çalışma kliniğimizde OHKHN yapılan MM ve Lenfoma hastalarının geriye yönelik incelenmesini ve deneyimlerimizi paylaşmayı amaçlamaktadır. Nakil yapılan hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi, nakil sonrası komplikasyonları, hastalığın seyrine olan etkilerini saptamak, kendi verilerimizi ortaya koyarak literatür verileri ile olan benzerlik ve farklılıkları ortaya koymayı aynı zamanda hastalık ve hastalar için yararlı olabilecek çıkarımları klinik uygulamaya sokabilmeyi, bundan sonraki vakalar için stratejik yaklaşım açısından klinisyenlere yol göstermek amacını taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Miyelom

MM, tek klondan köken alan plazma hücrelerinin malign çoğalmasdır. plazma hücrelerinin başlıca kemik iliğinde nadiren de diğer organ ve sistemlerde artışı ve monoklonal immünglobülin (Ig) veya Ig hafif zincir üretimi ile karakterize bir hastalıktır. Tümör, tümör ürünleri ve konağın yanıtı bir dizi organ disfonksiyonu, kemik ağrısı, kemik fraktürü, böbrek yetmezliği, enfeksiyona eğilim, anemi, hiperkalsemi, pıhtılaşma bozuklukları, nörolojik semptomlar ve hiperviskozite belirtileri ile kendilerini gösterebilirler (1). Yaş ilerledikçe sıklığı artmakla beraber genelde 50 yaş üzerinde görülmektedir.Çok seyrek olarak (%1-3) plazma hücrelerinden immünglobülin sekrete edilmez ve bu hastalara nonsekretuar MM denilir.

2.2. Etyoloji ve Epidemiyoloji

MM ve diğer plazma hücre diskrazilerinin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Risk faktörleri olarak ileri yaş,cinsiyet, ırk, kimyasal ajanlar ve iyonize radyasyon suçlanmaktadır (13). Tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur.Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2016 yılında 30.330 yeni MM olgusu teşhis edilmiş ve 12.650 kişi bu hastalıktan hayatını kaybetmiştir. Tanı anında ortanca yaş 68'dir, hastalık 40 yaş altında nadirdir. Yıllık insidansi 4/100.000'tür, dünyadaki dağılımı dikkat çekici şekilde benzerdir. Erkeklerde kadınlara göre daha siktir,siyahlarda iki kat daha siktir. MM, beyaz ırkta kanserlerin %1'ini, tüm hematolojik kanserlerin %13'ünü oluşturmaktadır (1). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015 verilerine göre MM, hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık görülen ilk 10 kanser arasında değildir (14).

2.3. Patogenez

MM'in, post-germinal-merkez B hücrelerinden gelişen monoklonal plazma hücrelerinin premalign çoğalması sonucu geliştiği düşünülmektedir (15). Son dönemlerde yapılan araştırmalar, bu hücrelerin habis yapıya kavuşmalarında çok basamaklı genetik ve mikroçevre etkilerinin bulunduğunu göstermiştir. MM'in sessiz

(asemptomatik, smoldering) miyelom ve semptomatik miyeloma dönüşen klinik önemi bulunmayan görece iyi huylu monoklonal gamopatiden geliştiği düşünülmektedir (16).

MM hücreleri, hücre yüzey yapışma molekülleri aracılığıyla kemik iliği stromal hücrelerine ve hücre dışı matrikse bağlanır, böylelikle MM hücre büyümesinin, yaşam süresinin, ilaç direncinin ve kemik iliği ortamında göçünün tetiği çekilir. Bu etkiler MM hücre - kemik iliği stromal hücre ilişkisi, interlökin (IL)-6, vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF) ve stromal hücre kökenli büyüme faktörü-1 (stromal derived growth factor, SDF-1)'i kapsayan çeşitli sitokinlerin indüksiyonuna bağlıdır. Büyüme, ilaç direnci ve göç sırasıyla Ras/Raf, PI3-K/Akt ve protein kinaz C sinyal yolağı ile ilişkilidir (17). Doğal öldürücü hücrelerin bir adezyon molekülü olan CD56 normal plazma hücrelerinde bulunmazken MM'da eksprese edilir (18). MM'deki kemik lezyonları tümör proliferasyonu, kemik yıkımı yapan osteoklast aktivasyonu ve yeni kemik yapımından sorumlu osteoblastların supresyonu nedeni ile oluşur. Osteoklastlar myelom hücrelerince yapılan osteoklast aktive edici faktörlere cevap verir. Bunlar IL-1, nükleer faktör κ reseptör aktivatör yolağı (RANK), makrofaj inhibitör faktör-1a ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinlerce düzenlenir (19). Kemik lezyonları litik karakterdedir.

2.4. Tanı ve Evreleme

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 miyelom (Smoldering Multiple Myeloma-SMM) ve tedavi gerektiren semptomatik MM olmak üzere sınıflandırılabilir. Tablo 1'de miyelomu MGUS ve SMM den ayıran özellikler gösterilmiştir. Günümüz tıbbının en önemli özelliklerinden biri de hekimlerin tanı koyarken uluslararası kabul görmüş tanı kriterlerine göre hareket etme zorunluluklarıdır. Tablo 2'de Durie Salmon tanı kriterleri gösterilmiştir. MM tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group (IMWG)) tarafından revize edilmiştir (Tablo 3). Bu revizyonda daha

önce tedavi gerektiren myelomu tanımlayan (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı) (calcium, renal, anemia, bone (CRAB)) bulgularına üç yeni belirteç 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. MM vakalarının %2'sini oluşturan gerçek sekretuar olmayan miyelom vakalarında tanı, kemik iliğinde %30 plazma hücre varlığı ya da biyopsi ile kanıtlanmış plazmositom ile konulmaktadır. MM organ ve doku hasarı varlığına göre semptomatik ya da asemptomatik olarak ayrılmaktadır (20,21). IMWG, detaylı tıbbi hikaye, fizik muayene, rutin laboratuvar testleri (tam kan sayımı, biyokimyasal analizler, serum ve idrar protein ve immünoelektroforezi, monoklonal protein tayini) ve kemik iliği biyopsi/aspirasyonunun yapılmasını önermektedir (21,22).

Tablo 1: Multipl miyelom (MM), önemi belirsiz gamopati (MGUS) ve sessiz multipl miyelom (SMM) tanı kriterleri

Tanı Kriteri	MGUS	SMM	MM
Serum M - protein	≤3gr	>3gr	Var
İdrar M - protein	<1 gr / 24 saat	+ / -	+ / -
Kemik iliği plazma hücresi	< %10	>10	>%10
Kemik lezyonu	Yok	Yok	Var
Anemi	Yok	Yok	Var
Böbrek yetersizliği	Yok	Yok	Var
Hiperkalsemi	Yok	Yok	Var

Tablo 2: Durie - Salmon Tanı Kriterleri

Majör kriterler:
• Kemik iliğinde plazmositoz (> % 30)
• Biyopside plazmositoz
• M komponenti:
Serum Ig G > 3.5 g/dL, IgA > 2g/dL
veya
İdrarda Bence - Jones proteini > 1 g / 24 saat
Minör kriterler:
• Kemik iliğinde plazmositoz (% 10-30)
• M komponent var, ancak daha düşük düzeyde
• Litik kemik lezyonları
• Azalmış normal Ig düzeyi (Normalin < % 50'si)
IgG < 0.6 g/dL
veya
IgA < 0.1 g/dL
veya
IgM < 0.5 g/dL
Tanı için; en az 1 major ve 1 minör ya da 3 minör kriter (ilk ikisi şart) gereklidir.

Tablo 3: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) Sistemik Tedavi Gerektiren - Aktif Multipl Miyelom Tanı Kriterleri

Serum ve / veya idrarda M protein* ve ilikte klonal plazma hücreleri ve / veya dökümanite edilmiş plazmositom ve aşağıdakilerden bir ya da fazlası
Hiperkalsemi (>11.5 mg/dl - > 2.65 mmol/L)
Renal yetersizlik (kreatinin > 2 mg/dl - > 177 mmol/L)
Anemi (<10 gr/dl ya da normalden 2 gr / dl düşük)
Kemik hastalığı (litik lezyonlar ya da osteopeni)

*Ölçülebilir M proteini olmayan hastalarda serum serbest hafif zincir oranı bu kriterin yerine kullanılabilir. Serum ya da idrarda M proteini olmayan ve serum serbest hafif zincir oranı normal olan hastalarda bazal kemik iliği $\geq$ % 10 klonal plazma hücresi içermelidir.

Miyelom tanısı için, klinik bulgular yanında tanı koydurucu, tümör yükünü ve organ hasarını ölçen ve ancak bazı özel durumlarda başvuru alan geniş bir laboratuvar inceleme paneli gereklidir. Tablo 4’de 2011 British Society for Hematology’nin tanı için önerdiği incelemeler özetlenmiştir (23).

Tablo 4: 2011 British Society for Hematology'nin tanı için önerdiği incelemeler

Tarama Testleri	Tanı Koydurucu Testler	Tümör Yükünü Ölçen Testler	Organ Hasarını Saptayan Testler	Bazı Hastalar İçin Gerekli Testler
Kan sayımı Sedimentasyon Plazma viskozitesi	Kemik iliği biyopsi ve aspirasyonu	Kemik iliği sitogenetik veya FISH incelemesi	Kan sayımı	Kemik iliği immunhistokimya Flow sitometri Sitogenetik
Üre Kreatinin Albumin Ürik asit Serum ve idrar Elektroforezi	Serum ve idrar İmmünoelektroforezi	Serum ve idrar monoklonal protein tayini Kalsiyum Albumin β2mikroglobulin Labeling indeks	Üre ve kreatinin klirensi Kalsiyum Albumin LDH CRP	Vit B12 Folat
Semptomatik alanlara X-ray	Kemik Survi	Kemik Survi	Kemik Survi	MR, BT, FDG PET CT

Durie-Salmon evreleme sistemi miyelomda tümör yükünü belirlemek için pratik bir yöntemdir ve standart evreleme sistemi olarak 30 yıldır kullanılmaktadır (Tablo 5). Durie-Salmon Evreleme sistemi hemoglobin düzeyi, kalsiyum düzeyi, M-proteini ve iskelet tutulum derecesi üzerine kurulmuştur. Tüm vücut tümör yükü düşük (Evre 1), orta (Evre 2) ve yüksek (Evre 3) olarak hesaplanır aynı zamanda evreler renal fonksiyon bazında ileri evrelere ayrılır (kreatinin<2 mg/dl ise A, >2 mg/dl ise B).

Tablo 5. Durie-Salmon evreleme sistemi

Evre	Kriterler
	Hemoglobin > 10 g/dL
	Serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda
Evre 1	Kemik taramasında osteoporoz dahil normal sınırlarda M-Protein düzeyi düşük (Ig G<5 g/dL, Ig A<3 g/dl, idrar hafif zinciri<4g/gün)
Evre 2	Evre 1 ve Evre 3'e uymayanlar
	Hemoglobin<8,5 g/dL
	Serum kalsiyum düzeyi artmış
Evre 3	Yaygın iskelet hasarı (3'ten fazla litik lezyon) ve majör kırık
	M-protein düzeyi yüksek (Ig G>7 g/dL, Ig A>5 g/dl, idrar hafif zinciri>12g/gün)
	A:Serum kreatinin düzeyi < 2 mg/dL B: Serum kreatinin düzeyi > 2mg/dL

IMWG serum β 2-mikroglobulin ve albumin düzeyi ile hesaplanabilen üç farklı risk grubunu barındıran Uluslararası Evreleme Sistemi'ni (International Staging System, ISS) yayınlamıştır (Tablo 6). ISS oldukça basit, ama hastaların sağ kalımlarının tahmin edilebilmesi açısından oldukça yararlı bir sistemdir (24).

Tablo 6: Uluslararası evreleme sistemi (ISS)

Evre	$\beta 2$ mikroglobulin (mg/dL)	Albumin (g/dL)	Sağkalım (Ay)
Evre 1	<3,5	$\geq 3,5$	62
Evre 2	3,5-5,5		44
Evre 3	$\geq 5,5$		29

2.5. Klinik Özellikler

MM az sayıda hastada hiç semptom vermezken çoğu hasta semptomlar ile başvurur. Kemik ağrısı, MM'un en sık semptomudur. Hastaların yaklaşık %70'ini etkiler. Ağrı genellikle bel ve kaburgalardadır, sabit lokalize bir ağrının varlığı genellikle patolojik kırık varlığını düşündürmektedir. MM'li hastalarda en sık klinik sorun immün paralizinin yol açtığı bakteriyal enfeksiyonlara eğilimdir. En sık enfeksiyonlar pnömoni piyelonefrittir. Sıklıkla etkilenen akciğerlerde *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella pneumoniae*, üriner sistemde ise *Eschericia coli* ve diğer gram negatif mikroorganizmalar belirlenmektedir. Hastaların yaklaşık %25'inde başlangıçta tekrar eden enfeksiyonlar mevcutken hastaların %75'inden fazlasında bu enfeksiyonların seyri ağırdır.

Böbrek yetmezliği miyelomlu hastaların %75'inde bulunur ve renal sorunlar hastaların neredeyse yarısında mevcuttur. Böbrek yetmezliğinin en sık nedeni hiperkalsemidir. Amiloidin glomerüler birikimi, hiperürisemi, tekrarlayan enfeksiyonlar, ağrı kontrolünde kullanılan steroid olmayan anti-inflamatuar ajanlar ve nadiren böbreğin miyelom hücreleri ile infiltrasyonu renal fonksiyon kaybına katkıda bulunabilmektedir.

Anemi, MM'li hastaların %80'inde mevcuttur. Genellikle normokrom normositer anemidir. Kemik iliğinde normal hücreler yerine tümör hücrelerinin varlığı, tümör tarafından yapılan faktörler ve hematopoez inhibisyonu ile ilişkilidir. Ayrıca hafif bir hemoliz de anemiye katkıda bulunmaktadır. Granülositopeni ve trombositopeni genellikle nadirdir. Antikorla kaplı trombositlerin uygun fonksiyon yapamaması veya M-proteininin pıhtılaşma faktör etkileşimi sonucu pıhtılaşma anormallikleri görülebilir.

Hastaların çok az bir kısmında nörolojik sorunlar meydana gelmektedir. Hiperkalsemi letarji, güçsüzlük, depresyon ve konfüzyon oluşturabilir. Hiperviskozite baş ağrısı, halsizlik, görsel bozukluklar ve retinopatiye yol açabilir. Kemik hasarı; kord kompresyonu, radiküler ağrı, mesane ve barsak kontrolüne kayba neden olabilmektedir. Amiloid birikimi karpal tünel sendromuna yol açabilir.

2.6. Laboratuvar Bulguları

Multiple myelomda sedimantasyon ,paraproteinlerin eritrosit yüzeyindeki negatif yükleri bloke etmesi sebebiyle hemen daima çok yüksektir. Ancak non sekretuar myelom ve hafif zincir hastalığında yüksek olmayabilir.

Myelomda en sık görülen periferik kan bulgusu anemidir, genellikle normokrom normositerdir. MM hastalarının periferik kan yayma preparatlarında %1-2 plazma hücreleri görülebilir. Kemik iliği aspirasyonunda miyelom plazma hücreleri genellikle birarada, gruplaşmış, koyu bazofil sitoplazmalı, ekzantrik çekirdekli, çekirdek anomalileri (çift çekirdek) gösteren atipik plazma hücreleri ve/ veya atipik plazmoblastlar şeklinde görülür.

Miyelom plazma hücreleri CD 38, CD 138 ve CD 79a pozitifliği gösterirler. Normal plazma hücreleri CD19+ ve CD56- iken, miyelom hücreleri böyle değildir. Son dönem hastalıkta ve plazma hücreli lösemide CD 56 pozitifliği kaybolur. Miyelom hücreleri daha seyrek olarak CD 10, CD 28, c-kit pozitifliği gösterebilirler. Tanı noktasında genellikle immünofenotipik özelliklere seyrek olarak gereksinim duyulur.

Monoklonal protein tanı değeri taşıması yanında, aynı zamanda tümör yükünü ölçen önemli bir laboratuvar bulgusudur. En sık ve basit olarak serum ve idrar protein elektroforezi ile ortaya çıkarılır. Ancak immünfiksasyon elektroforez yöntemi çok daha duyarlıdır. Tanı ve tedavi yanıtını değerlendirmede tercih edilmesi gereken yöntemdir. Serum nicel immünoglobulin (Ig), serum ve idrar hafif zincir nicel ölçümü , kappa/lamda oranları hastalık tanı ve takibi açısından son derece önemli laboratuvar bulgularıdır. Mayo'nun 1027 olgusunun immünoglobulin cinslerine göre dağılımında; IgG %52 ile en sık görülen tipi oluşturmaktadır. Bunu %20 ile IgA, %16 ile hafif zincir hastalığı takip etmektedir. IgM %1, IgD ise %2 oranlarda

görülmüştür (25). Miyelomda monoklonal protein varlığı yanında, immün paralizi olarak tanımlanan poliklonal immünglobulin azalması söz konusudur.

Tanı sırasında multipl miyelomlu hastaların %25'inde kreatinin değeri 2 mg/dl'nin üzerinde artışı vardır. Yani hastaların yaklaşık yarısında değişik ağırlıkta böbrek yetersizliği mevcuttur hiperkalsemi miyelomun tanı değeri taşıyan, tümör yükünü ölçen ve organ hasarını gösteren önemli bir bulgusudur. %18-30 olguda görülür. Hiperkalsemi tanımı için serum kalsiyum düzeyinin 11 mg/ dl'den büyük olması gerekir.

Beta-2 mikroglobulin(β 2 MG) miyelomda rutin olarak bakılması gereken ve prognostik değer taşıyan çok önemli bir laboratuvar bulgusudur (26). Tümör yükü ve böbrek yetersizliği ile doğrudan ilişkilidir. Birçok çalışma da β 2 MG'ni yüksek doz tedavinin etkinliğini belirleyen prognostik özelliklerden biri olduğunu göstermiştir.

Lenfoproliferatif hastalıklarda önemli bir prognostik belirteç olan yüksek serum laktikdehidrogenaz (LDH) düzeyinin, miyelomda da prognostik değer taşıyan bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

Miyelomda en sık görülen organ hasarlarından bir de kemik tutulumudur. Kemik tutulumu tanı ve prognostik değer taşıyan, tümör yükünü, organ hasarını gösteren ve olgunun hayat kalitesini etkileyen bir özelliktir. Miyelom kuşkulu her hastada mutlaka tüm vücut kemik tarama yapılmalıdır. Miyelom kemiklerde tipik olarak litik lezyonlara, osteopeniye ve patolojik kırıklara yol açar. Miyelomlu olguların %75'inde kemik lezyonları saptanır. Bu lezyonlar en sık kafa kemikleri, vertebra, kaburga kemikleri, sternum, proksimal humerus ve femurda yer alır (27). Küçük bir olgu grubunda kemik lezyonlar osteosklerotikdir . Kemik lezyonlarını göstermek üzere geleneksel radyoloji, manyetik rezonans ve PET-CT(Pozitron emisyon tomografisi) kullanılabilir.

Ülkemizde maalesef az sayıdaki kurumda kullanılan plazma hücresi labeling indeksi (PCLI) prognostik önem taşıyan bir bulgudur. Kemik iliğinde plazma hücre klonolitesini ve bölünme hızını gösterir. 5-bromo-2-deoxyuridine immünfloresan boyama, timidin işaretleme veya akım sitometri ile tayin edilir (28).

2.7. Prognoz

Durie- Salmon evrelendirme sistemine göre Evre 1A hastalarda ortalama yaşam süresi 5 yılın üzerinde iken, evre 3B hastalarda yaklaşık 15 aydır (29). MM’da sitogenetik özellikler sağ kalımın belirlenebilmesi açısından oldukça önemlidir. Ig ağır zincir bölgesinde in situ hibridizasyon ile saptanabilen t(4;14), delesyon 17p13 ve kromozom-1 anomalileri kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (30). Yüksek riskli hastalık ve kötü prognoz; hipodiploidi, t(4;14), delesyon 17p13, yüksek β 2-mikroglobulin düzeyi, yüksek laktat dehidrojenaz düzeyi ve yüksek ISS evre kategorilerinden en az birine sahip olmak yüksek riskli hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Standart risk ise hiperdiploidi, t(11;14), normal β 2-mikroglobulin ve laktat dehidrojenaz düzeyi aynı zamanda ISS evre 1 ile ilişkilendirilmiştir (31,32,33).

Diğer prognostik faktörler kemik iliğinde ve dolaşımdaki plazma hücre oranı, C-reaktif protein düzeyi, hepatosit büyüme faktörü, hastanın performans durumu, serum çözünebilir IL-1 reseptörü, kollajen 1’in C çapraz bağlı peptidi, transforme edici büyüme faktörü β ve sindekan1 düzeyidir.

2.8. Tedavi

Multipl myelomlu hasta tanı anında dikkatli değerlendirilmelidir. Herhangi bir semptom veya komplikasyon (hiperkalsemi, anemi, böbrek yetmezliği veya kemik lezyonlar) yoksa veya erken evre hastalık tespit edilirse hastalar tedavisiz yakın takip edilebilir. Kemoterapi ile amaç sıklıkla HSS’ni (hastalıksız sağkalım süresi) uzatmak olduğu için progresyon gözleninceye veya semptomatik oluncaya kadar KT’nin geciktirilmesi mantıklı bir yaklaşım olabilir (34). Yeni tanı MM hastasının tedavi aşamasında önemli bir unsur hastanın otolog kök hücre nakli (OKHN) adayı olup olmadığıdır. MM’li genç hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu standart tedavi olarak uygulanmaktadır. OKHN tam remisyon oranlarını artırmakta, progresyonsuz ve tüm sağkalımı uzatmaktadır. MM Avrupa’da ve Amerika’da en çok kök hücre transplantasyonu yapılan hastalıktır. “genç hasta” terimi, 65 yaşını geçirmemiş hastalar için kullanılmakla birlikte, performans durumu uygun ve organ fonksiyonları yeterli olan 65 yaşının üstündeki hastalara da otolog nakil yapılabilir. Tanı anında performans ve organ fonksiyonları kök hücre nakli için

uygun olmasa da, bazı hastaların durumlarının birkaç kür kemoterapi sonrası düzelip, nakil yapılabilecek duruma gelmesi olasıdır.

Kemoterapi kombinasyonları ve yüksek doz melfalan tedavisi MM hastalarının sağ kalım oranlarını arttırmıştır. Ancak neredeyse tüm hastalarda relaps ve hastalık ilişkili ölüm kaçınılmazdır. Henüz küratif bir tedavi geliştirilememiştir. Güçlü bir anti-anjiojenik olan talidomidin refrakter MM hastalarında kullanılmaya başlanması sonucu sağkalım başarısı elde edilmiştir. Başarılı talidomid tedavisinin ardından birçok talidomid analogu kullanılmıştır. Bu talidomid analoglarının immunomodülatör etkilerinin anti-anjiojenik etkilerinden fazla olduğunun gösterilmesinin ardından bu ilaçlara immünmodülatör ilaçlar adı verilmiştir. Bir diğer yeni ajan grubu, moleküler hedefli yaklaşım olan proteozom inhibitörleridir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) onaylı klinikte kullanımda olan proteozom inhibitörleri; bortezomib ve carfilzomib iken immünmodülatör ilaçlar ise talidomid, lenalidomid ve pomalidomidtir.

Olası nakil adayı hastalara indüksiyon tedavisinde, kök hücre mobilizasyonunu engellediği için melfalan vermektan kaçınılmalıdır. Radyoterapi de aynı nedenden dolayı, omurga ve kalça kemiklerinde yaygın alanlarını kapsayacak şekilde olmaktan çok, belirgin tehlike içeren noktalara odaklanarak yapılmalıdır. Myelomun indüksiyon tedavisine refrakter olması, hastaya yüksek doz melfalan verilip, OKHN yapılmasına engel değildir, bu tip hastalar da transplantasyondan faydalanırlar.

Son on yılda transplanta uygun hastaların başlangıç (indüksiyon) tedavisinde önemli değişiklikler yapılmıştır. Eskiden en sık kullanılan tedavi vinkristin, doksorubisin ve deksametazon (VAD) idi. Bu ilaçlardan vinkristin hem MM’de yeterli etkinliğe sahip olmadığından hem de nörotoksik etkilerinden dolayı, ilerideki dönemlerde hastaların etkili, fakat nörotoksisite yan etkisi (YE) olan bortezomib ve talidomid gibi ilaçları kullanmalarını kısıtladığından, uluslararası myelom merkezlerinde artık kullanılmaz olmuştur. Yapılan faz III çalışmaları, yeni ilaçlardan oluşan bazı kombinasyonların, indüksiyonda VAD tedavisine olan üstünlüğünü kanıtlamıştır. Uluslararası myelom merkezlerinde bortezomib içeren üçlü bir kombinasyon indüksiyon tedavisinde standart olarak kullanılmaktadır. Bortezomib içeren ve içermeyen indüksiyon tedavilerini karşılaştıran faz III çalışmalarının meta-

analizi, bortezomib içeren tedavilerin tam yanıt oranını, ortanca progresyonsuz sağkalımı ve 3 yıl sonraki sağkalım oranlarını anlamlı olarak arttırdığını göstermektedir. Dolayısı ile daha etkili sonuçlar alabilmek için bortezomib içeren üçlü bir tedavi kullanılmalıdır. OHKHN öncesinde kullanılacak indüksiyon rejimleri;bortezomib ve deksametazon kombinasyonu (VD),bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon kombinasyonu (VCD),bortezomib, doksorubisin ve deksametazon kombinasyonu (PAD),bortezomib, talidomid ve deksametazon kombinasyonu (VTD),siklofosfamid, talidomid ve deksametazon kombinasyonu (CTD),talidomid, doksorubisin ve deksametazon kombinasyonu (VRD), bortezomib, lenalidomid, deksametazon ve VAD olarak özetlenebilmektedir.Tıpta her zaman olduğu gibi bu noktada da hastanın özelliklerini ve ilaçların YE profilini dikkate alarak karar vermek gerekir(35).

2015 yılında yayınlanan bir randomize faz III çalışmada, kök hücre nakli öncesi verilen indüksiyon tedavisinde VCD ve PAD protokolleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, VCD tedavisinin, en az PAD kadar etkili olduğu, fakat bazı YE'lerinin daha az olduğu gösterdiğinden, VCD pratik açıdan uygun bir seçenek oluşturur. Sitogenetik açıdan yüksek risk grubuna giren hastalarda kullanılan indüksiyon tedavisine, bortezomib ve deksametazonun yanında bir immünomodülatör (IMiD) ilaç (lenalidomid) da eklemek iyi bir tedavi seçeneği oluşturur(36).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda VAD yerine bortezomib içeren bir indüksiyon tedavisi, sadece yanıt oranını değil, toplam yaşam süresini de anlamlı şekilde etkiler. VAD ile PAD indüksiyonunu karşılaştıran randomize bir çalışma, tedavi başında kreatinin düzeyi 2 mg/dL veya üstündeki hastalarda, 3 yıllık toplam sağkalım oranları arasında çok büyük bir fark saptanmıştır: VAD ile %34, PAD ile ise %74. Dolayısı ile böbrek yetmezliği olan hastalarda VAD yerine bortezomib içeren bir tedavi vermek büyük önem taşır(37).

İndüksiyon tedavisi genellikle 4 kür (3-6 kür) olarak uygulanır. Kök hücre toplanması için kemoterapi (genellikle siklofosfamid) + G-CSF veya sadece G-CSF kullanılır. Yeterli sayıda kök hücre toplanamazsa, pleriksafor kullanılabilir. Bazı merkezler 2 (veya 3) transplantasyona yetecek kadar kök hücre toplamayı ve saklamayı hedeflerler, çünkü hastaya çift transplantasyon yapılması veya uzun süreli bir remisyon sonrası nüks olursa yeniden nakil yapılması istenebilir. Yüksek doz

kemoterapi verilmiş olan bir hastada tekrar kök hücre toplamak genellikle zor olabilir ve bu durumlarda pleriksafor kullanılması gerekebilir.

Yüksek doz melfalan genellikle 200 mg/m² olarak kullanılır. Böbrek yetmezliğinde melfalan dozunun adapte edilmesi gereklidir. Yaşlı hastalarda veya bazı durumlarda doz 140 mg/m²'ye düşürülebilir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, çift transplantasyonun tek transplantasyona üstünlüğüne işaret etmektedir. Çift transplantasyondan en büyük yarar, ilk transplantasyondan sonra tam yanıt elde edemeyen hastalar ile, sitogenetik bulguları [del 17p veya t(4;14)] olan hastalarda saptanmıştır.

OKHN sonrası ek bir tedavi uygulanmazsa, hastaların çoğu nüks ettiğinden, bazı uluslararası myelom merkezlerinde OKHN'den 2 ay kadar sonra başlayarak pekiştirme (konsolidasyon) ve idame tedavisi verilmektedir. Nakil sonrası kısa süreli (2-3 ay) verilen pekiştirme tedavisi, yanıt oranlarını arttırarak hastalık kontrolünün daha iyi olmasını sağlayabilir. Pekiştirme tedavisi için 2 kür VTD veya VRD uygulanması ile moleküler veya akım sitometrik tam yanıt oranları artabilir. Sitogenetik açıdan yüksek risk grubuna giren hastalarda uzun süreli tedavi büyük önem taşır. Eğer hastanın t(4;14) translokasyonu varsa, transplantasyondan sonra da bir süre bortezomib tedavisine devam etmek, bu translokasyonun neden olduğu yüksek riski önemli ölçüde azaltır(38).

Uygun hastalarda yan etkileri göz önünde bulundurulmak şartıyla lenalidomid veya bortezomib ile idame tedavisi, progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzatır, fakat bu endikasyon için halen (10/2016) ruhsatları yoktur. Lenalidomid idame tedavisinin özellikle daha önce alkileyici maruziyeti olan hastalarda ikinci maligniteleri anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır(39).

Çok yüksek riskli myelomu olan ve HLA uyumlu vericisi bulunan genç hastalarda allojeneik kök hücre transplantasyonu hastaya sunulabilecek bir tedavi seçeneğini oluşturabilir. MM'nin ileri yaş hastalığı olması, eşlik eden diğer sistemik hastalıklar ve yüksek transplantasyon ilişkili mortalite nedenleriyle AHKHN standart tedavi yaklaşımı değildir.

Kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda, fiziksel durumlarına ve özgül komplikasyonlarına bağlı olarak farklı tedavi seçenekleri söz konusudur.

OHKHN desteğinde YDKT için uygun olmayan hastalarda 2000 yılından önce tedavi seçeneği melfalan/prednizolon (MP) ile sınırlı idi. Standart indüksiyon rejimi olarak kullanılan vinkristin-doksorubisin-deksametazon içeren kemoterapi (VAD) rejimi %55-60'lık yanıt oranları ile az sayıda hastada tam yanıt (TY) sağlamaktadır. Talidomid ve deksametazon kombinasyonu tüm sağ kalım yönünden VAD'a üstün bulunmuştur.MP rejimine talidomid eklenmesi, daha fazla yanıt oranı, daha fazla progresyonsuz sağ kalım oranları sağlamıştır.Bortezomib ile MP kombinasyonu geniş bir faz 3 çalışmada MP'ye karşı TY, progresyonsuz sağ kalım ve tüm sağ kalım dahil bütün karşılaştırmalarda üstün bulunmuştur (40).

Lenalidomid kök hücre nakli yapılmayan yeni hastalarda MP ile kombine olarak kullanılabilir. Lenalidomid Türkiye'de ruhsat kuralları gereği ancak talidomid ve bortezomibe dirençli vakalarda kullanılabilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda bortezomib, nöropati öyküsü olan hastalarda ise lenalidomid içeren rejimler tercih edilebilir. Hastanın durumu ve YE'lere göre doz ayarlaması yapılması, özellikle yaşlı hastalarda önem taşır. Tedavi süreleri yeterince uzun olmalıdır (1 yıl).

İlaçların kullanım sürecinde, ülkemizde endikasyon dışı kullanılacak ilaç ve ilaç rejimleri için endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu yapılması gerekmektedir.

Yaşlı hastalarda geriatrik değerlendirme, komorbiditelerinin değerlendirilmesi ve ilaç dozlarının ayarlanması yüksek önem taşımaktadır (yüksek doz deksametazondan kaçınmak gibi).

Kast nefropatisi ile başvuran hastalarda tedavi etkinliği ortaya çıkana kadar dolaşan hafif zincir yükünü azaltmak amacı ile uygulanacak kısa süreli plazma değişimi ile renal sağkalım iyileştirilebilir.

2.8.1. Relaps ve Refrakter Multiple Myelom'da Tedavi Yaklaşımı

Otolog kök hücre nakli ve yeni ajanların kullanımı ile belirgin hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalımda uzamalar elde edilmesine karşın ne yazık ki MM'da genellikle kür söz konusu olmayıp hastaların büyük bir çoğunluğu ikinci sıra ve diğer sıra tedavileri almak durumunda kalmaktadır.

Refrakter veya tekrarlanmış hastalık durumlarında tedavi zamanlaması, hangi ilaç veya yöntemin kullanılacağı bazı soruların cevaplarına bağlıdır.Hastalarda tekrar

tüm risk faktörleri gözden geçirilmelidir. Hastaların yaşı performans durumu daha önceki toksisiteler, renal fonksiyon kapasiteleri, kemik iliği rezervleri dikkate alınmalıdır.

Önemli sorular ve öneriler;

1. Her relaps tedavi edilmeli midir tedavi zamanlaması ne olmalıdır?

- CRAB bulguları varsa hasta tedavi almalıdır,
- Sadece biyokimyasal relapsın olduğu durumlarda tedaviye hemen başlanması tartışılabilir, buna karşın;

- M protein miktarında hızlı artış (2 aydan kısa sürede ardışık 2 ölçümde M protein >1 g/dl, iFLC >20 mg/dl, idrar M protein >500 mg/24 h) olan hastalarda tedavi düşünülmelidir,

- İndolen seyir gösteren ve stabil hastalarda yakın takip (aylık) ve renal fonksiyonların ve kemik lezyonlarının dikkatli takibi çok önemlidir.

2. OKHN uygun mudur?

- Birinci sıra tedavide OKHN olmamış ve relaps anında nakle uygun hastalar için önemli bir tedavi alternatifidir,

- Hasta daha önce OKHN olmuş ise relapsa kadar geçen süre dikkate alınmalıdır. Bir buçuk (18 ay) yıldan geç relaps olan hastalarda tekrar OKHN iyi bir alternatiftir. Bir yıldan erken relaps olan hastalarda düşünülmemelidir.

3- Aynı ilaçlar tekrar kullanılabilir mi?

- MM'de daha önce kullanılan ilaçlarla yine başarılı sonuçlar elde edilebilir. Bunun için daha önce bu ilaçlara alınan yanıt ve ilaçların toksik etkileri önemlidir. Ek olarak MM'de relapslarda daha farklı akraba klonlardan kaynaklanabilen relapsların görülebilmesi bazı dirençli hastalarda aynı tedaviye yanıt alınabileceğini düşündürebilir. Bu daha çok teorik bir yaklaşım olup direnç olduğu bilinen bir ilaç tekrar kullanılacak ise kombinasyon tedavileri içinde tercih edilmelidir.

Sonuç olarak;

- Daha önceki yanıtın derinliği (en az kısmi yanıt olmalı),
- Yanıtın ne kadar sürdüğü (en az 6 ay tercihen 9 aydan uzun süre yanıt),
- Yan etkiler dikkate alınmalıdır.

- Geri dönüşümlü mü?
- Derecesi

4- Hangi ilaçlar (yeni/eski) kullanılmalıdır? Hangi kombinasyonlar kullanılmalıdır?

- IMID

- Talidomid: Günümüzde RR hastalıkta yeri sınırlı, lenalidomid alan hastalarda etkinliği tartışmalı, buna karşın renal yetmezliği olan hastalarda kombine kullanılabilir, Kemik iliği baskılama etkisi düşük ve oral kullanılması avantajları vardır. Ancak nöropati, DVT(derin ven trombozu) ve uzun süreli tolerans önemli sorunlardır.

- Lenalidomid: Daha güçlü ve daha az toksik, MM-009 ve MM- 010 çalışmalarında relaps refrakter MM'de (RRMM) etkinliği gösterilmiş, daha yeni ilaçlarla kombinasyonda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yan etkileri; diyare, myelosupresyon, halsizlik-bitkinlik, tromboz ve kas krampları.

- Pomalidomid: Daha yeni jenerasyon IMID grubundadır. Lenalidomid refrakter hastalarda etkinliği mevcuttur. Del(17p) hastalarda da etkili, ağızdan alınmakta. Yan etkileri; myelosupresyon, tromboz, raş ve konstipasyon, nöropati seyrek.

- Proteozom İnhibitörleri

- Bortezomib: RR MM'de etkinliği gösterilmiştir. Kombinasyon tedavileri ile yanıt oranları arttırılabilir. Bortezomib ile tekrar tedaviden yarar görülebilir. Önemli yan etkisi nörotoksisitedir.

- Karfilzomib: Daha önce bir sıra tedavi almış nüks veya dirençli hastalarda deksametazon kombinasyonu veya lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu ile başarılı sonuçlar vardır. Monoterapi olarak daha önce bortezomib ve imid kullanan nüks ve dirençli hastalarda da kullanılabilir. Yan etkileri; kardiyak, myelosupresyon ve hipertansiyon.

- Diğer İlaçlar

- Kortikosteroidler, alkile edici ajanlar (siklofosfamid, melfalan), doksorubisin ve lipozomal doksorubisin, bendamustin, kombinasyon tedavilerinde kullanılabilecek önemli ilaçlardır.

2.8.2. Tedavi Cevabının Değerlendirilmesi

IMWG, 2006 yılında klinik çalışmalarda kullanılabilecek tedaviye yanıt kriterlerini yayınladı (41). Bu kılavuz progresyon kriterlerini, kısmi yanıt (KY,) tam yanıt (TY), çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY), mükemmel tam yanıt (MTY) tanımlamakta ve minör yanıt kategorisini ortadan kaldırmaktadır. Bu kriterlere göre; TY; serumda ve idrarda immünfiksasyonun negatif olması, kemik iliğinde plazma hücrelerinin %5 olması, yumuşak doku plazmositomunun olmaması olarak tanımlanmaktadır. ÇİKY; serum ve idrar M-proteini elektroforezde yok fakat immünfiksasyonda saptanabiliyor olması veya serum M-proteininde %90 veya daha fazla azalma ve idrar M-proteininin 100 mg/gün'den küçük olması olarak tanımlanmıştır. MTY, TY kriterlerine ek olarak normal serbest hafif zincir oranı ve kemik iliğinde immunhistokimya veya immunflöresan yöntemi ile klonal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi olarak değerlendirilmiştir. KY;serum M-proteininde %50 azalma ve 24 saatlik idrar M-proteininin %90 azalması veya 200 mg/günün altına inmesi, serum veya idrarda M-proteinleri ölçülemiyorsa, M-protein kriteri yerine serbest hafif zincirleri arasındaki farkta %50 azalma olması; serum hafif zincirleri de ölçülemiyorsa, M-protein yerine bazal kemik iliği plazma hücre oranının %30 olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 azalma olması, başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositomlarında %50 azalma olarak tanımlanmıştır. Progresif hastalık; serum M-proteini ve idrar M-proteininde bazale göre %25 artış, serbest hafif zincir düzeyinde bazale göre %25 artış, kemik iliği plazma hücresi yüzdesinde %10 artış, yeni kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmositomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarında ve yumuşak doku plazmositomlarının boyutlarında artış, sadece plazma hücre hastalığına bağlanabilen hiperkalsemi gelişmesi olarak tanımlanmıştır.Klinik nüks;hastalığın veya organ bozukluğunun arttığını gösteren bulguların varlığı,yeni yumuşak doku plazmositomları veya kemik lezyonlarının gelişmesi ,var olan plazmositom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış

(Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları toplamında en az %50 (ve en az 1 cm) artış olarak tanımlanır),Hiperkalsemi ($>11,5$ mg/dL),Hemoglobinde ≥ 2 g/dL azalma ,Serum kreatininde 2mg/dL veya fazla artışının en az birinin olmasıdır.

Stabil hastalık ise tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık olarak tanımlanmıştır.

Tam yanıtli hastada nüks ;immünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması,kemik iliğinde %5 plazma hücresinin saptanması veya herhangi bir progresyon belirtisinin (yeni plazmositom,litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi)görülmesi olarak tanımlanmıştır.

2.9. Lenfoid Kanserler

Lenfomalar, bağışıklık sistemi hücrelerinden lenfositler (T/B) veya NK (doğal öldürücü) hücrelerden köken alan klonal tümöral oluşumlardır.

Lenfoid hücre kanserlerinin hastalık seyirleri en sessizden en agresife geniş bir dağılım göstermektedir. Bu kanserler diferansiyasyonun farklı basamaklarındaki immun sistem hücrelerinden ortaya çıkarlar, kaynaklandıkları hücrenin farklılaşma düzeyine göre değişik morfolojik, immünolojik ve klinik özellikler gösterirler. 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. Klinik tablo hastalık seyri sırasında değişebilir. Bu değişiklikler lenfomada daha sıktır (42).

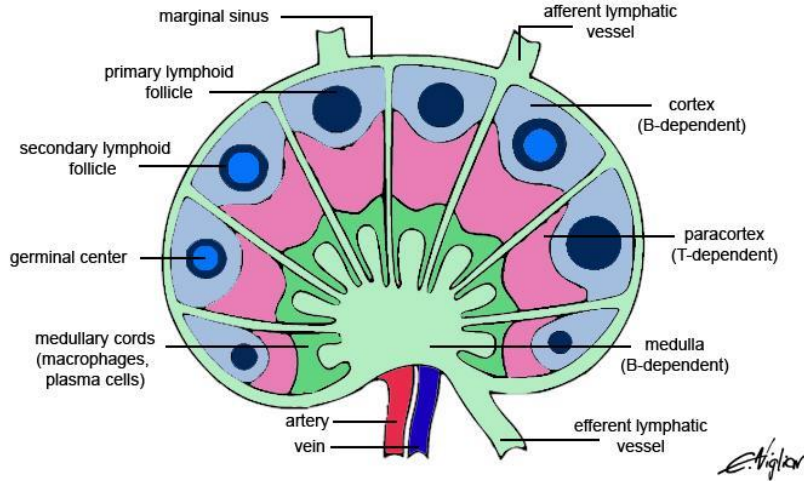
2.9.1. Lenfomagenez

Habis Hodgkin dışı lenfoma hücreleri, B veya T lenfosit gelişiminin herhangi bir evresinde meydana gelen duraksama ve aşırı proliferasyon sonucu oluşur ve çoğunlukla o farklılaşma evresinde normal olarak beklenen morfolojik/ immünolojik özelliklere benzer özellikler gösterir.

Tüm lenfomaların yaklaşık %90'ı B hücre kaynaklıdır (43). Normal koşullar altında B hücre ontojenisi kemik iliğinde B-lenfoid kök hücreden (progenitör B hücre) başlar.

Şekil 1’de normal lenf nodu gösterilmiştir. Kemik iliğinde devam eden olgunlaşma sürecinde progenitör hücrelerde önce VDJ gen yeniden düzenlemesi gerçekleşir. Daha sonraki aşamada sırasıyla sitoplazmik μ ağır zinciri ve yüzey IgM ekspresyonu ile karakterize pre-B ve immatür B hücrelere farklılaşma görülür. Kemik iliğinde antijenik uyarı olmaksızın gerçekleşen bu süreçte söz konusu B hücre öncüllerinin bir grubunda (prekürsör) farklılaşmanın kesintiye uğraması ve klonal proliferasyon meydana gelmesi sonucu oluşan kanser, B lenfoblastik lenfoma olarak adlandırılmaktadır.

Normal B hücre gelişiminde immatür B hücreler yüzeylerinde IgM ve IgD eksprese eden olgun, naif (antijenle karşılaşmamış) B hücrelere dönüşerek kemik iliğini terk eder ve önce dolaşıma oradan da çevresel lenfoid dokulara geçerler. Çoğunlukla yüzeylerinde CD5 eksprese etmeleri ile tanınan bu hücreler istirahat halindedir (uyarılmamış durumda); özellikle primer lenfoid foliküllere ve foliküllerin dış bölgelerine (mantle zone) yerleşirler. Primer lenfoid dokularda antijenle karşılaşmamış bu hücre grubunun habis proliferasyonu mantle hücreli lenfomaya neden olur.



Şekil 1: Normal lenf nodu yapısı

Çevresel lenfoid dokularda toplanan $\text{CD5}(+)$, yüzey IgM , $\text{IgD}(+)$ naif hücrelerin bir sonraki olgunlaşma evresine geçmesi için antijenik uyarı gereklidir. Antijenle karşılaşma sonucu naif B hücrelerde blastik transformasyon oluşur. Yüzey

İgD ekspresyonlarını kaybeden blastik hücreler primer folliküllerin merkezlerine doğru göç ederek burada yerleşik foliküler dendritik hücrelerin (antijen sunan hücreler) çevresinde germinal merkezleri oluştururlar. Sentroblast adını alan CD10(+) ve BCL6(+) bu hücreler yüzey immünoglobulin ekspresyonlarını kaybederler, ayrıca BCL2 ekspresyonundaki azalmaya bağlı olarak apoptoza eğilimli hale gelirler. Germinal merkezlerde sentroblastların immünoglobulin ağır ve hafif zincirlerinde somatik hipermutasyonlar gerçekleşir. Bu durum her biri yüzeyindeki immünoglobulin ile farklı bir antijeni (epitopu) tanıma kapasitesine sahip daha olgun B hücrelerin oluşmasını sağlar. Sentrosit olarak adlandırılan bu hücreler yüzeylerinde bulunan immünoglobulin aracılığı ile germinal merkezlerdeki foliküler dendritik hücrelerin (FDH) sunduğu antijenlerle etkileşime girerler. Kendine uygun bir antijen bulan ve antijene yüksek afinite ile bağlanabilen sentrositler yeniden BCL2 eksprese etmeye başlarlar ve bu yolla apoptozdan korunarak hayatta kalırlar. Antijene düşük afiniteye bağlanan veya yüzey immünoglobulinine uygun bir antijenik yapı ile karşılaşmayan sentrositler ise apoptoz yoluyla ortadan kaldırılır. Bu sayede FDH'nin sunduğu antijenleri tanıyan ve onlara güçlü bağlanabilen B hücreler seçilerek ileride organizmayı dışarıdan gelen yabancı antijenlere karşı savunacak bağışıklık repertuarının oluşturulması sağlanır. Germinal merkezlerde daha sonra immünoglobulin sınıf değişimi (class switching) gerçekleşir ve bazı sentrositlerde İgM, İgG veya İgA'ya dönüşür. Antijenik uyarı sonrası germinal merkezlerde gerçekleşen bu süreçte meydana gelen beklenmedik mutasyonlar, aksama veya duraksamalar bu evrede yer alan hücrelerden foliküler lenfoma, Burkitt lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma gibi kanserlerin ortaya çıkmasına neden olur.

B hücre gelişimi sentrositlerin germinal merkezdeki T hücreler ve FDH'lerle etkileşimi sonucu BCL6 ekspresyonunu kaybetmeleri ve plazma hücresi veya bellek hücrelerine dönüşerek perifoliküler bölgeye (marjinal bölge) yerleşmeleri ile tamamlanır. Marjinal zon lenfoma, MALT lenfomalar, KLL/ SLL, lenfoblastik lenfoma, multipl miyelom ve bazı difüz büyük B hücreli lenfomalar bu bölgeden kaynaklanan kanserlerdir.

T hücre ontojenisi de B hücrelere benzer şekilde kemik iliği kaynaklı protimosit veya progenitör T hücre adı verilen öncüllerin olgunlaşmak ve antijen

tanıma özelliği kazanmak üzere timüs bezinin korteksine yerleşmesiyle başlar. İmmatür durumdaki bu subkortikal yerleşimli timositler TDT, CD1a, CD3, CD5 ve CD7 yüzey ekspresyonu ile karakterizedir. Kortekste vücudun kendi peptidlerine saldıran T hücreleri ortadan kaldırılarak bağışıklık sisteminin tolerans kazanması sağlanır. Timus medullasına doğru göç ederken kortikal timositlerde sitoplazmik olarak eksprese edilen CD3 T hücre reseptörü (THR) gen yeniden düzenlenmesinin tamamlanmasıyla birlikte hücre yüzeyine çıkar. Olgunlaşma sürecinde CD4 ve CD8 çift pozitifliği THR ekspresyonuna eşlik eder. Daha sonra sadece CD4 veya CD8 eksprese eden THR(+) medüller timositler oluşur. T hücre gelişiminin bu evresinde yer alan T hücre prekürsörlerinden kaynaklanan tümörler T lenfoblastik lenfoma/lösemi başlığı altında toplanmaktadır (44).

THR yapısında CD3 ile birlikte bulunan zincirlere göre gamma/delta ve alfa/ beta olarak adlandırılan iki farklı T hücre grubu mevcuttur. Gamma/delta T hücreler daha çok cilt, dalak, mukozalar ve çevresel kanda bulunurken alfa/ beta T hücreler lenf bezlerini tercih etmektedir. CD4(+) ve CD8(+) olgun ama naif (antijenle karşılaşmamış) timositler timüs medullasından çıkarak çevresel lenfoid dokulara, ön planda lenf bezlerine, göç ederler; burada antijenle karşılaştıktan sonra etkin yardımcı (CD4+) veya sitotoksik (CD8+) T hücrelerine ya da bellek T hücrelerine dönüşerek işlev görürler. Bu evredeki hücrelerden kaynaklanan tümörlerin yol açtığı kanserler periferik T hücreli lenfoma/lösemi başlığı altında toplanmıştır (44).

Daha çok doğal bağışıklığın birer bileşeni olan doğal öldürücü hücreler (NK), NK-benzeri T hücreler ve gamma/delta T hücrelerin ontojenisi diğer B ve T hücreler kadar iyi aydınlatılamamıştır. Bu hücreler herhangi bir antijenik uyarıya gereksinim duymaksızın etkinleşerek immün yanıt oluşturabilirler. Özellikle mikroorganizmaların vücuda giriş yaptığı cilt, mukoza, intestinal epitel gibi bölgelerde yerleşirler ve buralarda ilk savunma elemanı olarak görev yaparlar; dolayısıyla daha çok ektranodal tutulum ile kendilerini gösterirler.

Gerek klasik tip gerekse lenfosit predominant nodüler Hodgkin lenfomanın germinal merkez B hücrelerinden köken aldığı kanıtlanmıştır (45). T hücre kökenli olabilecek az sayıda bildirilmiş klasik Hodgkin olguları mevcuttur. Klasik Hodgkin lenfomanın tipik morfolojik bulgusu olan Reed Sternberg hücrelerinin promotor

DNA metilasyonu ve NOTCH1 artmış düzenlenmesi sonucu B hücre programlanma özelliğini yitirmiş germinal merkez kökenli B lenfositler olduğu düşünülmektedir (46,47).

2.9.2. Etiyoloji

Genel olarak ele alındığında çeşitli enfeksiyonların, immün yetersizlik ve/veya otoimmün hastalık durumlarının, kronik inflamasyon, ailevi zemin, çevresel etkenler ve kromozomal anomalilerin lenfoma gelişmesinde etkili olduğuna dair bulgular mevcuttur (Tablo 7) (48). Hodgkin dışı lenfoma olgularının önemli bir kısmında çeşitli kromozomal translokasyonların varlığı dikkati çekmektedir. Eşlik eden kromozomal kayıplar ve mutasyonlardan bağımsız olarak bu translokasyonlar, moleküler düzeyde onkojen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırarak hastalığın oluşumuna zemin hazırlamaktadır.

Tablo 7: Etiyolojik Etkenler

Kromozomal translokasyonlar	Edinsel/ doğumsal immün yetersizlik sendromları
Genetik faktörler	Otoimmün hastalıklar (Çölyak, kollajen vasküler hastalıklar, vb)
Erkek cinsiyet	Kimyasal madde maruziyeti (benzen, fenoksiherbisid, pestisitler vb.)
İleri yaş	Kemoterapi ve radyoterapi öyküsü
Obezite	İlaçlar (fenitoin, digoksin, v.b)
Kanser öyküsü / Ailede lenfoma öyküsü	Mesleksi maruziyet (boyacılık, halı/kilim dokumacılık, dericilik)
Enfeksiyöz etkenler	

2.9.3. Epidemiyoloji

Coğrafi bölgelere ve etyolojik etkenlere göre dağılım farklılıkları göstermesine rağmen kabaca bakıldığında tüm lenfomaların yaklaşık %75'ini Hodgkin dışı, %25'ini Hodgkin lenfoma oluşturmaktadır (49). Türkiye için bu oran yaklaşık %80'e, %20 olarak bulunmuştur. Genel olarak lenfoma insidansında 20.yüzyılın 2. yarısında belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Bu durum AIDS'in(edinilmiş immün yetmezlik sendromu) ortaya çıkışı ile ilişkilendirilse de

çevresel koşullardaki değişiklikler, artan ve gelişen tanı koyma olanakları gibi etkenlerin de bu artışa katkı sağladığı düşünülmektedir (50). Tüm kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturan lenfomalar hematolojik kanserler arasında en sık rastlanılan gruptur. Dünyada önemli bir morbidite ve mortalite sorunu olan lenfomalar kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde 9. kadınlarda 6. sırada yer almaktadır (51). Ülkemiz ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte Hodgkin dışı lenfoma tüm kanserlerin yaklaşık olarak %4'ü ve yine kansere bağlı ölümlerin %4'ünü oluşturmaktadır. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı 2015 verilerine göre Hodgkin dışı lenfoma erkeklerde 6. kadınlarda ise 8. en sık görülen kanserdir.

Hodgkin dışı lenfoma insidansında yaş ile birlikte artış olduğu gösterilmiştir. 65 yaş altında yüzbinde 9,6 iken, 65 yaş üzerinde ise yüzbinde 87,2 olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1950-1990 yılları arasında HDL sıklığı her yıl için %4 oranında artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Batı ülkelerinde hastalar genellikle 60-70'li yaşlarda tanı alırken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde hastalık 40- 50'li yaşlarda daha sık görülmektedir. Hodgkin dışı lenfoma, erkeklerde kadınlardan daha sıktır; erkek/kadın oranı: 1.2-2.1 arasında değişmektedir. Hodgkin dışı lenfomalarda histolojik alt tip dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. T hücreli lenfomalar Asya'da Batıya nazaran daha fazla görülürken, foliküler lenfomaya Avrupa'da daha sık rastlanmaktadır. Dünyada en sık görülen histolojik alt tip difüz büyük B hücreli lenfomadır . Batılı kaynaklar Hodgkin dışı lenfoma olgularının büyük çoğunluğunun primer nodal tutulumla başvurduğu bildirilmektedir. Primer ektranodal hastalık daha nadirdir; Avrupa'da primer ektranodal hastalık oranı %30, ABD'de ise %22-25 olarak bulunmuştur. Ancak Ortadoğu ve Asya ülkelerinde bu oran %50'lere kadar çıkmaktadır (52). Coğrafi farklılıklar görülmesine karşın en sık tutulan ektranodal hastalık bölgeleri mide, cilt, ince barsak ve tonsillerdir. Batı ülkelerinde birincil gastrointestinal lenfomaların büyük çoğunluğunu mide lenfomaları oluştururken, Ortadoğu ülkelerinde İPSİD (immünoproliferatif ince barsak hastalığı) ile ilişkili olarak ince barsak lenfomaları daha sıktır. Güneydoğu Anadolu bölgesinde en çok ince bağırsak tutulumu saptanmışken batı bölgelerde mide tutulumu daha sıktır.

Hodgkin lenfoma, tüm kanserlerin %1'ini, lenfomaların yaklaşık %25'ini oluşturur (53). İki tepeli bir yaş dağılımı gösterir, 20'li yaşlarda bir zirve yapar, 45

yaşından sonra ise ikinci bir zirve görülür. Hodgkin lenfomanın insidansı dünya üzerinde değişkenlik göstermekle birlikte durağan bir seyir izlemektedir. Avrupa Birliği'nde yılda 2.2/100000 yeni vaka görülürken Türkiye'deki sıklığı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Sosyoekonomik durumu iyi olan genç erişkinlerde Hodgkin lenfoma sıklığı artmakta iken gelişmemiş ülkelerde azalmaktadır (54). Genç erişkin yaşta görülen HL insidansı ile sosyoekonomik durum arasındaki bu ilişki özellikle nodüler sklerozan klasik tip Hodgkin lenfomada daha belirgindir. Hem gelişmekte olan toplumlarda, hem de gelişmiş toplumlarda, düşük sosyoekonomik düzeydeki bireylerde mikst hücreli ve lenfositten fakir Hodgkin lenfoma histolojik alt tiplerinin daha baskın olduğu dikkati çekmektedir. Bu durum sıklıkla EBV(ebstein barr virüs) pozitifliği ile yakından ilişkili bulunmuştur (55). Nodüler sklerozan tip hariç bütün histolojik alt tipler erkeklerde daha sık izlenmektedir. Nodüler sklerozan tip ise genç bayanlarda daha fazla görülür.

2.10. Sınıflandırma ve Histopatolojik Alt Tipler

Lenfomalar, gerek morfolojileri gerekse de klinik özellikleri açısından heterojen bir grup kanserin ortak adıdır. Heterojenite lenfomaların sınıflamasına da yansımış ve günümüze kadar pek çok farklı sınıflama sisteminin doğmasına neden olmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 yılında güncellenen lenfoma sınıflamasında çok sayıda farklı lenfoma grupları tanımlanmıştır. Bu sınıflamada; lenfoid neoplazilerin epidemiyolojik, morfolojik, immunofenotipik, genetik ve klinik özellikleri önem taşımaktadır. B hücreli, T/NK hücreli ve Hodgkin lenfoma olmak üzere üç ana başlık altında incelenmektedir(56).

Tablo 8: DSÖ 2016 sınıflamasına göre lenfomalar

Olgun B hücre neoplazmaları	Bacak tipi deri kütanöz DBBHL	Ekstranodal NK / T hücreli lenfoma, nazal tip
KLL/SLL	Primer mediastinal (timik) DBBHL	Prekürsör T hücreli neoplazmalar
Monoklonal B hücreli lenfositoz	ALK + DBBHL	T lenfoblastik lösemi/lenfoma
B hücreli prolenfositik lösemi	İntravasküler büyük B hücreli lenfoma	Olgun T hücre neoplazmaları
Splenik marjinal zon lenfoma	Burkitt lenfoma	Foliküler T hücre lenfoması
Tüylü hücreli lösemi	Primer efüzyon lenfoma	T hücreli granüler lenfositik lösemi
Splenik B hücreli lenfoma / lösemi, sınıflandırılmayan	Yüksek dereceli B hücreli lenfoma,sınıflanamayan	Kronik NK hücreli lenfoproliferatif hastalık
Lenfoplazmasitik lenfoma (Waldenström makroglobulinemi)	MYC ve BCL2 ve / veya BCL6 düzenleri ile birlikte yüksek dereceli B hücreli lenfoma	Göğüs implantına bağlı anaplastik büyük hücreli lenfoma
Önemi belirsiz monoklonal gammopati (MGUS), IgM ,IgG,IgA,hafif zincir	HHV8 + DBBHL sınıflanamayan	EBV (+) çocukluk çağı T lenfoproliferatif hastalıkları
Plazma hücreli miyelom	Olgun T/NK hücreli neoplazmaları	Hidroa vaksiniform benzeri lenfoma
Kemiğin soliter plazmasitomu	T hücreli prolenfositik lösemi	Erişkin T hücreli lösemi / lenfoma
Kemik dışı plazmasitom	Agresif NK hücreli lösemi	Hodgkin hastalığı
Monoklonal immünoglobülin depozit hastalıkları	Enterpati ile ilişkili T hücreli lenfoma	Nodüler lenfosit baskın Hodgkin hastalığı
Nodal marjinal zon lenfoma	Hepatosplenik T hücreli lenfoma	Klasik Hodgkin hastalığı
Ekstranodal marjinal zon lenfoma (MALT tipi)	Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma	Nodüler sklerozan Hodgkin hastalığı
Foliküler lenfoma	Mikozis fungoides	Lenfositten zengin Hodgkin hastalığı
Pediyatrik tip Foliküler lenfoma	Sezary sendromu	Mikst hücreli Hodgkin hastalığı
Deri kütanöz folikül merkezli lenfoma	Deri kütanöz CD30(+) T hücreli lenfoproliferatif hatalıklar	Lenfositten yoksun Hodgkin hastalığı
Mantle hücreli lenfoma	Deri kütanöz gamma / delta T hücreli lenfoma	Posttransplant lenfoproliferatif bozukluklar (PTLD)
DBBHL, başka türlü sınıflandırılmayan	Periferik T hücreli lenfoma, sınıflanamayan	Histiyoitik ve dendritik hücre tümörleri
T hücre / histiyosit zengin büyük B hücreli lenfoma	Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma	
Primer MSS DBBHL	Anaplastik büyük hücreli lenfoma ALK + ve -	
EBV + mukokutanöz ülser	Anaplastik büyük hücreli	

2.11. Hodgkin Dışı Lenfoma (NHL)

En sık görülen tip,diffüz büyük B hücreli lenfomadır ve dünya çapında tüm NHL'lerin %30-58'ini oluşturmaktadır.Bu hastalar genellikle hızlı büyüyen kitle ve B semptomlarıyla başvurur.Primer mediastinal büyük B hücreli ve primer effüzyonlu lenfomalar da DBBHL(diffüz büyük B hücreli lenfoma) başlığı altındadır. Ekstranodal tutulum siktir. Doğrudan DBBHL histolojisi ile karşımıza çıkabildiği gibi daha önce var olan indolen bir lenfomadan transforme olabilir.

Folikuler lenfoma (FL), ikinci sıklıkta gorulen bir Hodgkin dışı lenfoma alt tipi olup batı dunyasında gorulme sıklığı yuksektir.Biyolojik olarak, tumor hucreleri normal germinal merkez B hucrelerinin habisleşmiş karşılığıdır. Makrofajlar, folikul dendritik hucreleri, fibroblastlar, endotel hucreleri ve T lenfositlerden oluşan heterojen bir hucre grubu tumor mikro cevresini oluşturur.Genel olarak FL indolen bir seyir izler ve çoğu hasta yaygın hastalığa rağmen asemptomatiktir. Hastaların büyük çoğunluğu ileri evrede (III ve IV) tanı alırlar. Yavaş seyirli olmaları nedeniyle ileri evreye rağmen nortalama sağkalım 8-12 yıl arasındadır (58,59). FL halen kür sağlanamayan bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte son yıllarda önemli gelişmeler elde edilmiştir.

Marjinal zon lenfoma (MZL) non-Hodgkin lenfomalar (NHL) arasında 3. en sık gorulen lenfoma alt tipidir. Üç ana alt tipe ayrılmaktadır; MALT tipi ekstra nodal MZL, Splenik MZL, Nodal MZL. En sık MALT lenfoma alt tipi görülür (57). Tanı için immunhistokimya paneli CD20, CD10, CD5, Siklin D1 boyalarını içermelidir. Ekstranodal tutulum (özellikle mide) hastaların çoğunda bulunmaktadır.

Mantle hücreli lenfomada ekstra nodal tutulum siktir. En sık kemik iliği, karaciğer, dalak, Waldeyer halkası ve gastrointestinal kanal tutulumu gozlenir. Çoğunlukla yaşlılarda görülürken,tanı anında ileri evrededir ve asemptomatiktir. Diğer lenfomalara kıyasla GSS(genel sağkalım süresi) daha kısadır. CD5+, CD 10- /+, CD 20 +, CD 23 -, CD 43 +, cyclin D1+'liğini içeren immunohistokimyasal değerlendirme yapılmalıdır. Ki67 indeksi %40'ın üzerinde ise agresif gidiş beklenmektedir (60).

Lenfoblastik lenfoma,genellikle genç yaşlarda görülen,geniş mediastinal kitle ile birlikte olan kemik iliği ve santral sinir sitemine yayılma eğiliminde olan agresif davranışlı bir NHL alt tipidir (58,59).

Burkitt's lenfoma/lösemi çoğunlukla genç yaşlarda görülür. Pediatrik çağ NHL'lerin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bulky abdominal hastalık ve yüksek LDH düzeyleri kötü prognostik göstergelerdir (58).

Olgun T ve doğal öldürücü (DÖ) hücreli lenfomalar tüm lenfoid malinitelerin %10-12'sini oluşturur. İnsan T hücreli lösemi virus (HTLV-I) erişkin T hücreli lösemi/lenfoması ile ilişkilidir. Enteropati tipi intestinal T hücreli lenfoma ince barsakları tutar ve gluten sensitif enteropatisi ile birlikte (58).

2.12. Hodgkin Lenfoma

2.12.1. Klasik Hodgkin Lenfoma

HL olgularının yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır. Klasik HL sıklıkla servikal bölge lenf nodlarını (yaklaşık %75'i) tutarken, bunu mediastinal, aksiller ve paraaortik lenf nodları izler. Hastalar genellikle lokalize, ağrısız periferik lenfadenopati ile başvururlar. Klasik HL, reaktif küçük lenfositler, eosinofiller, nötrofiller, histiositler, plazma hücreleri, fibroblastlar ve kollajen fibrillerinden oluşan mikst bir zeminde mononükleer Hodgkin hücreleri ile multinükleer Reed Sternberg (HRS) hücrelerini içeren bir monoklonal lenfoid neoplazidir. Klasik HRS hücreleri olguların yaklaşık %89-100'ünde CD30, %65-90'ında CD15 pozitif, Olguların yaklaşık %10-40'ında CD20 pozitif bulunabilir.

Noduler sklerozan HL, Klasik HL'nin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Laküner hücreler Noduler sklerozan HL için son derece tipiktir (61). Hastaların yaklaşık %80'inde mediastinal tutulum izlenmekle birlikte, kitlesel hastalık %54, dalak ve/veya akciğer tutulumu %10 ve kemik iliği tutulumu ise %3'tür.

Mikst sellüler tip HL, Klasik HL'nin yaklaşık %20-25'ini oluşturur. Tanı esnasında sıklıkla ileri evrededir. Mediastinal lenf nodu tutulumu nadirken, periferik lenf nodlarının tutulumu sık görülür.

Lenfosit zengin tip HL, Klasik HL'nin yaklaşık %5'ini oluşturur. Periferik lenf nodlarının tutulumu tipik olup mediastinal (%15) ve kitlesel hastalık seyrek. Birçok hasta tanı anında evre I ve II hastalık olarak saptanmaktadır (62).

Lenfosit fakir tip HL, Klasik HL'nin %5'inden azını oluşturur. Çoğunlukla abdominal organlar, retroperitoneal lenf nodları ve kemik iliği tutulur. Hastaların %70'i ileri hastalıkta tanı alır.

2.12.2. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma(NLPHL)

NLPHL, nodüler veya nodüler ve diffüz, popkorn ya da Lenfositik ve/veya Histiositik RS hücreleri (LH hücreleri) ile karakterli polimorfik proliferasyonun oluşturduğu bir monoklonal B hücre tümörüdür (63). Klasik RS hücreleri nadirdir. NLPHL'nin immünofenotipik profili HL'dan ziyade NHL gibidir. Hemen hemen olguların tümünde CD19, CD20, CD22, CD79a gibi B hücre antijenleri pozitif ve CD15 ile CD30 negatiftir. Hodgkin lenfomalı olguların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (64). NLPHL, Klasik HL'den tutulum bölgeleri, hastalık seyri, prognozu açısından farklılıklar gösterir. Hastalık seyri çok yavaş olup, oldukça iyi bir prognoza sahiptir. Hastalısız dönem uzundur. Erkeklerde (%75) daha sık görülür. Hastalık tanı anında yaygın olmaktan çok, sıklıkla lokalize hastalık olarak ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %70'inin tanı anında hastalık evresi I veya II'dir. B semptomları %11 kadarında izlenebilir (65).

2.13. Klinik Özellikler

Hodgkin dışı lenfoma genellikle boyunda, koltuk altında veya kasıklarda ağrısız, lastik kıvamında büyümüş lenf bezleri ile kendini gösterir. Ancak fizik muayenede tespit edilen nodal tutulum sadece bu üç bölge ile sınırlı kalmaz, vücuttaki herhangi bir lenf düğümü bölgesi tutulabilir. Hastaların yaklaşık %25-30'unda ateş, terleme ve kilo kaybı ile kendini gösteren ve B-semptomları adı verilen sistemik belirtiler gelişir. B semptomları daha çok ileri evre hastalıkta görülür ve kötü prognoza işaret eder. Çevresel kan değişiklikleri, sitopeniler nadirdir. Ağır sitopenilerde öncelikle kemik iliği tutulumu düşünülmelidir. Ekstranodal olarak tutulan yerlerin başında gastrointestinal sistem ve Waldeyer halkası gelmektedir. Waldeyer halkası tutulumu obstrüksiyon ile ilişkili bulgu ve belirtilerle (solunum ve yutma güçlüğü) kendini gösterebilir. Lenfatik drenajın belirgin olarak bozulduğu olgularda yüzde ödem dikkat çekicidir. Gastrointestinal lenfomalar tüm lenfomaların %10-15'i, ektranodal lenfomaların ise %30-40'ını oluştururlar (66). Gastrointestinal tutulumu olan hastalar sıklıkla karın ağrıları, şişkinlik, barsak hareketlerinde yavaşlama, bulantı, hazımsızlık, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi müphem yakınmalarla başvururlar. Mantle hücreli lenfoma, hastaların %20-30'unda gastrointestinal belirtilerle kendini gösterir. Gastrointestinal kanama çoğunlukla mide veya kolon

kaynaklı olup gastrointestinal lenfomalı olguların üçte birinden azında görülür. İntestinal obstrüksiyon veya perforasyon daha çok T hücreli veya Burkitt lenfoma gibi saldırgan gidişli hastalığın bir bulgusudur. Nadiren hastalar tıkaçıcı sarılık ile başvurabilirler. Bu duruma karaciğer hilusundaki konglomere lenfadenopatiler, pankreas başında lenfomaya bağlı kütle veya karaciğerin lenfoma hücreleri ile difüz infiltrasyonu yol açabilir.

Hepatosplenomegali özellikle küçük lenfositik lenfoma, foliküler lenfoma, splenik marjinal zon lenfoma gibi yavaş seyirli hastalığın bir bileşenidir. Hodgkin dışı lenfomada %40'a varan oranlarda karaciğer tutulumu bildirilmiştir. Deri, sıklıkla NK/T hücre kökenli lenfomaların tutmayı sevdiği bir organdır(67). Eritemden papüler, nodüler lezyonlara hatta vaskülit benzeri tabloya kadar birbirinden farklı görünümde birçok cilt bulgusuna yol açabilir. En çok tanınanı mikozis fungoidedir.

Primer beyin lenfomaları tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur(68). Olguların %50-80'inde baş ağrısı, konfüzyon, letarji, hemiparezi, kafa çifti paralizileri, ve nadiren multifokal lökoensefalopati ile ilişkili bulgular görülür. Primer beyin lenfomasına AIDS'li hastalarda daha sık rastlanır. Histolojik olarak Burkitt ve difüz büyük B hücreli lenfoma en sık görülen histolojik tipi oluşturur.

Akciğer ve kalp, Hodgkin dışı lenfomanın nadiren tuttuğu organlardır. Hastalar, öksürük, dispne ve göğüs ağrısı ile başvurabilirler. Akciğer tutulumu en sık MALT(mukoza ilişkili lenfoid doku) lenfoma'da görülür (69). Primer akciğer lenfoması tüm Hodgkin dışı lenfomaların %3-4'ünü oluşturur. Mediastende büyük kitleler ve buna bağlı olarak vena kava superior sendromu en fazla T lenfoblastik lenfoma veya difüz büyük B hücreli lenfomada görülür. Hodgkin lenfoma, olguların hemen hepsinde sıklıkla supradiyafragmatik yerleşimli ağrısız ve lastik kıvamında büyümüş lenf bezleri ile ortaya çıkar.

Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, kaşıntı görülebilir. B semptomları adı verilen bu belirtilerin varlığı kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. B semptomları hastaların yaklaşık %25-30'unda görülür. B semptomları yaşlı hastalar ve ileri evre hastalıkta daha sıktır. Ateşli ve ateşsiz dönemlerin birbirini takip ettiği ,yüksek derecedeki Pel Ebstein ateşi tanısız değer taşır ancak günümüzde nadiren görülür. Olguların yarısından fazlasında mediasten tutulmuştur. Bu hastalar solunum sistemi belirti ve bulguları ile veya hastalığın ileri dönemlerinde vena kava

süperior sendromu tablosunda başvururlar. Özellikle nodüler sklerozan alt tipinde mediasten tutulumu daha sıktır. Mediasten tutulumuna plevral veya perikardiyal effüzyon eşlik edebilir. Ekstranodal tutulum oldukça nadirdir. Kemik iliği tutulumu, B semptomları ile birlikte ileri evre hastalıkta görülür ve kötü prognozla ilişkilidir. Hodgkin lenfomada timus tutulumu özellikle mediastinal lenf tutulumu varlığında sıklıkla görülen bir durumdur. Tedavi sonrası timusta genellikle rezidüel fibrotik bir doku kalır. Hodgkin lenfomada primer akciğer tutulumu, böbrek, kemik tutulumu son derece nadirdir. Sistemik hastalığın gastrointestinal sistemi veya tonsilleri infiltrate etmesi de nadir görülen bir durumdur. Karaciğer tutulumu genellikle mikst hücreli veya lenfositten zengin Hodgkin lenfomada görülür. Splenik tutulum olmaksızın karaciğer tutulumu, HIV enfeksiyonu dışında nadirdir (70).

2.13.1. Tanı

Lenfomanın her şeyden önce bir doku tanısı olduğu unutulmamalıdır. Mümkün olan her hastada tercihen inguinal bölge dışındaki bir tutulum alanından fizik muayene veya görüntüleme ile saptanan en az 1 cm çapında bir lenf bezi uygun koşullarda eksizyonel biyopsi ile çıkarılarak histolojik olarak incelenmelidir. Cerrahi olarak ulaşılabilir yerleşim veya boyutta lenf bezi bulunmaması durumunda tutulu organlardan ve/veya kemik iliğinden alınacak uygun boyutlardaki doku biyopsileri tanı konulmasına yardımcı olabilir. Lenfoma tanısında insizyonel biyopsi veya ince iğne aspirasyon biyopsileri tanıda yetersiz kalmakta ve eksizyonel biyopsi öncesinde bu işlemlerin tercih edilmesi tanı konulmasını geciktirmektedir.

Her hastalığın tanı ve ayırıcı tanısında olduğu gibi lenfoma tanısında da öncelikle dikkatlice alınmış bir anamnez ve ayrıntılı bir fizik muayene birçok sorunun yanıtına ulaşmamızı sağlayabilir. Daha sonra çeşitli laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılarak tanıya gidilmelidir. Hastalar özellikle B semptomlarının varlığı açısından sorgulanmalıdır. Ayrıca lenfoma etyolojisinde önemli olabilecek ilaç/kimyasal madde ve/veya radyasyon maruziyeti, meslek, aile öyküsü, özgeçmişte kanser veya immün yetersizlik, otoimmün hastalık varlığı gibi durumlar mutlaka araştırılmalıdır.

Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, albümin, globulin, LDH, ürik asit, β 2-mikroglobulin, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızına

bakılmalıdır. Lenfoma evrelemesi ve tanısı için önemli bir tetkik de kemik iliği biyopsisidir. Fizik muayene ile ulaşılamayacak vücut bölgelerindeki lenf bezlerinin tutulup tutulmadığını anlamak amacıyla mutlaka toraks, abdomen ve pelvis görüntülenmelidir. Başlangıç evrelemesi için yakın zamana kadar en çok kullanılan görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT) iken pozitron emisyon tomografisi (PET) ile bilgisayarlı tomografiyi birleştiren PET-BT'nin özellikle agresif seyirli lenfomalarda BT'den daha etkin olarak tutulu alanları gösterebildiği bildirilmiştir (71). Bu nedenle birçok merkez tanı esnasındaki evrelemede BT yerine PET-BT'yi tercih etmektedir. Doğru tanı için; mikroskopik inceleme, immünohistokimya, immünofenotipleme, sitogenetik, floresan in situ hibridizasyon (FISH), gibi teknikler kullanılarak ve elde edilen sonuçlar klinik veriler ile birlikte değerlendirilmelidir. Gerek kemik iliğinden (tutulmuş varlığında) gerekse lenf bezi biyopsisinden sadece morfolojik değil, aynı zamanda genetik ve moleküler çalışmalar yapılmalıdır. Bu durum tanısal açıdan olduğu kadar prognoz açısından da önemlidir (72).

2.13.2. Evreleme ve Risk Değerlendirmesi

HDL evrelemesinde Ann-Arbor Evreleme Sistemi kullanılmaktadır.

Tablo 9: Ann-Arbor Evreleme Sistemi

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

A: Sistemik semptom yok.

B: Son 6 ay içinde bazal vücut ağırlığının %10'undan daha fazlasının kaybı, yineleyen ve açıklanamayan 38 °C'nin üzerindeki ateş, yineleyen gece terlemeleri Kitleli (bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da önarka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle

HL evrelemesinde Ann-Arbor ölçütlerinin Costwold Uyarlaması kullanılmaktadır.

Tablo 10: Ann-Arbor Evreleme Sistemi Costwold Uyarlaması

Evre I	Tek lenf düğümü bölgesi (I) ya da tek ekstralenfatik alan (IE)
Evre II	Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (II) ya da diafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfatik yayılımı birlikte bir ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (IIE)
Evre III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf düğümü bölgeleri (III), lokal ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa IIIE
Evre IV	Bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumu

A: Sistemik semptom yok.

B: Sistemik semptom var.

Bu evreleme sistemleri tutulum yeri ve sayısı ile sistemik belirtilerin olup olmamasına göre hastalığın yaygınlık derecesini erken evre (evre I-II) ve ileri evre (evre III-IV) şeklinde belirler. B semptomları olan ileri evrede, büyük lenfoid kütle (bulky hastalık) ile başvuran ve ektranodal tutulum gösteren olgularda sağ kalım oranlarının diğerlerine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Lenf bezleri, Waldeyer halkası, timus ve dalak nodal (lenfatik) bölgeleri oluşturur (73).

Risk değerlendirmesi için uluslararası prognostik indeks (IPI) kullanılırken, foliküler lenfoma için folliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks (FLIPI) ve mantle hücreli lenfoma için mantle hücreli lenfoma uluslararası prognostik indeks (MIPI) kullanılmaktadır (Tablo 11,12 ve 13).

Tablo 11. Uluslararası prognostik indeks (IPI)

Risk Faktörleri	Yaş>60 Serum LDH>Normal Performans durumu 2-4 (ECOG ölçütleri) Evre 3-4 Ekstranodal tutulum>1 bölge
IPI Düşük Düşük - Orta Yüksek- Orta Yüksek	Her risk faktörü bir puan olarak değerlendirilir. 0-1 2 3 3 ve 3'ün üstü

Tablo 12. Folliküler lenfoma için uluslararası prognostik indeks (FLIPI)

Risk Faktörleri	Yaş>60 Serum LDH>Normal Hb<12 g/dl İleri evre (3-4) Nodal bölge sayısı>4
FLIPI Düşük Orta Yüksek	Her risk faktörü bir puan olarak değerlendirilir. 0-1 2 3 ve 3'ün üstü

Tablo 13.Mantle hücreli lenfoma için uluslararası prognostik indeks (MIPI)

Puan	Yaş	ECOG	LDH	Lökosit sayısı
0	<50	0-1	<0,67	<6.700
1	50-59	-	0,67-0,99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10.000-14.999
3	>70	-	≥1,5	≥15.000

Her prognostik faktör için 0-3 puan verilir ve en fazla 11 puan toplanabilir.
0-3 puan: Düşük risk, 4-5 puan: orta risk, 6-11 puan: yüksek risk olarak sınıflandırılırlar.
Laktat dehidrogenaz normal değere oranlanarak değerlendirilir.

HL’de ileri evre hastalıkta (Evre 3-4) risk değerlendirmesine gerek yoktur. Erken evre hastalıkta ise (Evre 1-2) çeşitli çalışma grupları tarafından önerilen ve kullanılan farklı puanlama sistemleri bulunmaktadır (Tablo 14).

Tablo 14: HL erken evre hastalık risk faktörleri

Risk Faktörü	NCCN	GHSG	EORTC
Yaş	-	-	>50
ESH ve B Semptomları	Asemptomatik >50	Semptomatik > 50 Semptomatik > 30	Asemptomatik > 50 Semptomatik > 30
Mediastinel kitle (MTO)	>0.33	>0.33	>0.35
Lenf düğümü alan sayısı	>3	>2	>3
Ekstranodal hastalık	>1	Herhangi bir	-

Tablo 14’de tanımlanan risk faktörlerinden hiçbirisini taşımayan hastalar ‘erken evre iyi prognostik grup’ olarak belirlenirken, risk faktörü taşıyanlar ‘erken evre kötü prognostik grup’ olarak kabul edilirler.

İleri evredeki hastalar ise uluslararası prognostik skora (international prognostic score, IPS) göre değerlendirilirler (74). Buna göre söz konusu kötü prognostik etkenlerden 4 veya daha fazlasını taşıyan hastalar kötü prognozlu grupta yer alır.

2.14. Hodgkin Dışı Lenfomalarda Tedavi

NHL’nın bazı tipleri diğerlerinden daha hızlı ilerler, tedavi edilmezlerse hasta hızla kötüleşir ve kaybedilir. Bunlar hızlı seyirli (agresif) Hodgkin dışı lenfomalardır. Bir kısım HDL’lar ise yavaş seyirli (indolent) lenfomalar olup yıllarca tedavi gerekmeksizin izlenebilirler.

Tümörün derecesi seçilecek tedaviyi belirlemede önemlidir. Düşük dereceli lenfomalar (sessiz seyirli) yavaş ilerler, acil tedavi çoğu kez gerekmez (75). Hastalar uzun süre iyi bir yaşam kalitesi ile yaşarlar. Ancak tedavi ile tam şifa nadirdir. Bazı vakalar zamanla daha agresif lenfoma tiplerine dönüşebilir, o zaman daha yoğun tedavi gerekir. Orta ve yüksek dereceli HDL agresif olarak adlandırılır. Bu tümörler

hızla büyüyebilir ve tanıdan hemen sonra tedavi gerekir. Bu tümörler daha yoğun tedavi gerektirmesine rağmen yapılacak tedavi ile tam şifa elde edilebilir.

2.14.1. Foliküler Hodgkin Dışı Lenfoma

Genel olarak FL indolen bir seyir izler ve çoğu hasta yaygın hastalığa rağmen asemptomatiktir. Erken evre hastalıkta (Evre 1-2) düşük tümör yükü olan olgularda tutulu alan radyoterapisi (30-40 Gy) tercih edilirken, Gelf kriterlerine göre tumor yuku yuksek olan veya semptomatik erken evre hastalarda, ileri evre hastalıkta olduğu gibi sistemik kemoterapi tercih edilebilir. Kemoterapi ya da radyoterapi sonrası kısmi yanıt elde edilmiş olgular izleme alınır. Nüks, başlangıçta dirençli ya da ilerleyici hastalığı olan olgularda ikinci sıra tedavi denenir (76).

İleri evre hastalıkta (Evre 3-4) olguların büyük çoğunluğunda küratif tedavi modalitesinin henüz olmaması, sekonder neoplaziriski ve ayrıca %20-25 olguda spontan gerileme olasılığı bulunması nedeniyle kemoterapi yalnızca semptomatik olgularda düşünülmelidir. Tedaviye başlamada genellikle modifiye GELF kriterleri veya BNLI kriterleri kullanılır. Bu kriterler lenfomalarda tedavi verilir verilemeyeceği yönünde karar verilmesinde kılavuz olarak kullanılır. Tablo 15'teki kriterlerden bir veya daha fazlası varsa tedavi kararı verilir.

Tablo 15: Modifiye GELF (groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) ve BNLI (British National Lymphoma Investigation) kriterleri

Modifiye GELF Kriterleri [3]	BNLI Kriterleri [4]
• 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 (lökosit $< 3.000 \text{ mm}^3$ veya Hb $< 10/\text{gr}$ veya trombosit $< 100.000 \text{ mm}^3$)

Tedavi endikasyonu olan hastalarda 8 kür rituksimab (R) ile birlikte 8 kür siklofosfamid-vinkristin-prednizolon (CVP), 6 kür siklofosfamid-doksorubisin-vinkristin-prednizolon (CHOP), 6 kür klorambusil içeren bir tedavi rejimi (MCP), 6 kür fludarabin içeren bir tedavi rejimi (FCM) ve 6 kür bendamustin uygulanabilmektedir. Yoğun kemoterapi için kontraendikasyon bulunan hastalarda tek başına rituksimab, tek başına alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, klorambusil) ya da bunların rituksimab ile kombinasyonları kullanılabilir. Kemoterapi sonrası tam yanıt elde edilen olgularda 2 yıl süreyle 2-3 ayda bir rituksimab idame tedavisi önerilmektedir. Birinci basamakta otolog kök hücre naklinin (OKİT) faydası sınırlıdır ve sadece progresyonsuz sağkalımı uzatır, genel sağkalım üzerine avantajı gösterilememiştir (77). Bu nedenle, birinci basamak tedaviye yanıt elde edilen olgularda OKİT önerilmemektedir.

Nüks ve dirençli hastalıkta, agresif lenfomaya transformasyon riski nedeniyle biyopsi tekrarı kesinlikle önerilmektedir. İkinci sıra tedaviye başlanılmadan önce tedaviye başlama ölçütleri tekrar değerlendirilmelidir. Tedavi endikasyonu olan hastalarda ikinci sıra tedavinin seçimi önceki tedavilerin etkinliğine bağlıdır. Erken nükslerde (<12 ay) çapraz rezistansı olmayan tedavi şemaları seçilmelidir. Bu amaçla 6 kür R-CHOP, 6 kür R-FCM, 6 kür R-bendamustin, 6 kür R-CVP, R ile birlikte ya da tek başına ifosfamid, karboplatin ve etoposid içeren bir kemoterapi (R-ICE/ICE); R ile birlikte ya da tek başına mesna, ifosfamid, mitoksantron ve etoposid içeren bir kemoterapi (MINE) ve yine R ile birlikte ya da tek başına deksametazon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin içeren bir kemoterapi (DHAP) kullanılabilir (76). İkinci sıra tedavi sonrasında pekiştirme tedavisi olarak OHKHN destekli YDKT uygulanabilmektedir. Seçilmiş olgularda nüks hastalıkta olası küratif amaçlı allojeneik hematoproteik kök hücre nakli düşünülebilmektedir.

2.14.2. Mantle Hücreli Hodgkin Dışı Lenfoma

Hem indolen, hem de agresif non-Hodgkin lenfoma özelliklerini taşır. Hastalıkta konvansiyonel tedaviler ile kür edilememektedir. Standart bir tedavi yaklaşımı günümüzde yoktur. Hastaların az bir kısmı erken evrede başvurur. Kitlesel (bulky) hastalığı olmayan bu grupta tutulu alan RT (30-36 Gy) uygulanabilir fakat erken nüksler görülebilir. Bu nedenle kısaltılmış kemoterapi ve RT kombinasyonu

uygun bir tedavi seceneğidir (78,79). Yuksek tumor yuku veya kotu prognostik risk faktorleri olan evre I-II hastalarda, ileri evre hastalara uygulanan agresif tedaviler uygulanabilir. Kitlenin yeri ve yan etkiler gözetilerek RT planlanabilir. Yeni tanı olgularda çeşitli rejimler kullanılmaktadır.

Atmış beş yaş altı uygun hastalarda, yoğun immünokemoterapi uygulanmalıdır. Bu amaçla R ile birlikte veya tek başına hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon içeren bir kemoterapi (HyperCVAD); Nordic rejimi; ardışık tedavi (3 kür R-CHOP+3 kür R-DHAP) veya R-CHOP tedavisinin ardından konsolidasyon amaçlı OHKHN destekli YDKT uygulanmaktadır.

Hastalığın ileri yaşlarda gorulmesinden dolayı bircok hasta doz yoğun tedavileri almaya uygun değildir. Atmış beş yaş üstü uygun hastalarda R-CHOP, R-bendamustin ya da R ile birlikte etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid ve doksorubisin içeren bir kemoterapi (EPOCH) olarak konvansiyonel immünokemoterapi rejimleri kullanılmaktadır. Eşlik eden hastalığı olan ve uygun olmayan hastalar tedavisiz izlenebilir ya da palyatif radyoterapi, tek ajan ritüksimiab, klorambusil veya R-Bendamustin uygulanabilmektedir.

R-CHOP sonrası R idamesi genel sağkalıma katkısı olması nedeniyle iki ayda bir, hastalıkta progresyon olmaması durumunda iki yıl boyunca önerilmektedir (80). Performansı iyi olan hastalarda YDKT-OKİT ile konsolidasyon, R tedavisinden bağımsız olarak sağkalım oranlarını arttırmaktadır (81).

Nüks hastalıkta ekrarlayan odaktan tekrar biyopsi yapılarak incelenmesi önerilmektedir. Erken nuks eden (<12-24 ay) hastalarda çapraz dirençten kaçınmak için daha önce aldığı ajanlar dışında bir kombine rejim ile tedavi duzenlenmelidir (82). İlk remisyon 6-12 aydan uzun surduyse R kurtarma protokolunde tekrar kullanılabilir. İbrutinib ve lenalidomid bu hasta grubunda kullanılan yeni ajanlardır (83,84).Prednizon, etoposid, prokarbazin ve siklofosfamid (PEP-C) protokolleri bu hasta grubunda kullanılabilecek secenekler arasındadır. Daha once OKİT yapılmış hastalarda nuks sonrası ikinci YDKT-OKİT'in yeri olmamakla birlikte oncesinde OKİT yapılmamış hastalarda kurtarma tedavisi olarak YDKT-OKİT uygulanabilir.

2.14.3. Diffüz Büyük B Hücreli Hodgkin Dışı Lenfoma

DBBHL bir ileri yaş hastalığıdır, genellikle yüksek grade olup agresif seyretmektedir. İleri yaş hastada kemoterapi ile ilişkili mortalite en çok birinci ve ikinci siklusta gerçekleştiğinden özellikle ilk siklusa dikkat edilmesi önerilir.

Erken evre (Evre 1-2), düşük riskli olgularda, kitlesel hastalık yoksa, 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP uygulanır ya da 4 kür R-CHOP ardından 30-36 Gy tutulu alan radyoterapi verilmesi tercih edilebilir. Erken evre (Evre 1-2) yüksek riskli olgularda (IPI>1) standart yaklaşım olarak 6-8 kür R-CHOP uygulanır. Dört kür sonrası yapılan değerlendirmede tam ya da kısmi yanıtli hastalarda tedavi tamamlanırken tedavi tamamlandığında kısmi yanıtta kalan ya da dirençli ya da ilerleyici hastalığı olanlarda ikinci sıra tedavi uygulanır. İleri evre (3-4) olgularda 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP uygulanır. Dört kür sonrası değerlendirmede direnç ya da ilerleyici hastalık saptanması durumunda ikinci sıra tedavi planlanır. Hastaların %30'dan fazlasında görülen dirençli-ilerleyici hastalık durumunda ilk sıra tedavide yeterli miktarda Rituksimab ve antrasiklin bazlı kemoterapi almış olgularda 2-4 kür platin tabanlı (DHAP/ICE/MINE) veya gemsitabin tabanlı rejimler uygulanmaktadır. Tam ya da kısmi yanıt elde edilen olgularda OHKHN uygulanır. YDKT seçimi merkezin deneyime göre değişmekle birlikte en sık kullanılan rejim karmustin, etoposid, sitarabin ve melfalan içeren bir kemoterapi rejimi olan BEAM'dir. İkinci sıra tedavi sonrasında en az kısmi yanıt elde edilemeyen ya da dirençli hastalarda palyatif radyoterapi ve destek tedavileri uygulanır. Yüksek doz tedaviye uygun olmayan hastalarda 6 küre dek benzer ikinci sıra tedavi yaklaşımları uygulanabilir. Paranazal sinüs, üst boyun bölgesi, sert damak, göz, paravertebral kitle, kemik iliği ve testis tutulumu olan ve iki ya da daha fazla ektranodal tutulumu olan olgularda tutulum riski nedeniyle her bir siklusa intratekal metotreksat ve/veya sitarabin uygulaması yapılmaktadır (85).

Testis tutulumu olan hastalarda 6-8 kur R-CHOP tedavisi ve tedavi tamamlandıktan sonra karşı testise RT önerilmektedir (25-30 Gy).

Primer mediastinel DBBHL optimal tedavisi standart DBBHL'den farklılıklar gösterir. Büyük mediastinel kitle ile ortaya çıkan hastalık tedavi seçenekleri arasında; 6 kur R-CHOP+tutulu alan RT, 4 kur R-CHOP'u takiben 3 kür ICE +/-R , 6 kür doz

ayarlanmış R-EPOCH bulunmaktadır. Hastalarda kitlesel lezyon yoksa ve tedavi sonrası kontrolde PET/BT negatif ise RT uygulanmayabilir (86).

Primer merkezi sinir sistemi lenfomasında güvenle çıkartılabilen kitlelerin cerrahi eksizyonu progresyonsuz sağkalımı olumlu etkilemektedir. Tedavide yüksek doz MTX içeren kemoterapi protokolleri uygulanır. Olgu azlığı nedeniyle mevcut tek randomize çalışmada, MTX+sitarabin kombinasyonunun tek başına MTX'e üstünlüğü gösterilmiştir (87). Eğer BOS incelemesi pozitif ise intratekal kemoterapi değerlendirilebilir. Hastalarda tedavi ile remisyon sağlanırsa düşük doz RT ile konsolidasyon veya performansı iyi hastada YDK ile OKİT tedavisi önerilebilir (88). On iki aydan daha sonra yani geç nüks durumunda yüksek doz MTX ile tedavi tekrarlanır veya YDK ile OKİT tedavisi uygulanır. Oniki aydan önce nüks durumunda tek başına tüm beyin RT veya palyatif tedaviler değerlendirilir.

2.14.4. Marjinal Zon Hodgkin Dışı Lenfoma

Lokalize Helikobakter pylori(HP) (+) Mide MALT Lenfomasında HP eradikasyonuna genelde iyi yanıt verirler. HP eradikasyonu ile tam yanıt elde edilip uzun süre remisyon kontrolü sağlanabilir (89). Tedavi sonrası multipl biyopsi ile 2-3 ayda bir ,sonraki 2 yıl yılda 2 kez yakın endoskopi takibi önerilir.

Lokalize Helikobakter Pylori (-) Mide MALT Lenfoması HP eradikasyonu bu hasta grubuna da uygulanmalıdır antibiyoterapiden 2-3 ay sonra yapılan endoskopi kontrolünde hastalık devam etmesi durumunda düşünülmelidir. Lokalize hastalıkta radyoterapi tercih edilen tedavi yöntemidir. Radyoterapi verilemeyecek hastalarda alkilleyici ajanlar (klorambusil vb), pürin analoglarının rituksimab ile kombinasyonları uygulanabilir (90). Cerrahi tedavi, midede multifokal tutulum olması nedeniyle cerrahi sonrası nükslerin sık görülmesi ve morbiditesi nedeniyle önerilmemektedir.

Sistemik hastalığı olan Mide MALT Lenfoma'da asemptomatik ve kitlesel (bulky) tümörü bulunmuyorsa tedavisiz izlenebilir, aksi halde kemoterapi ve/veya immunoterapi ile tedavi edilmelidir. Siklofosfamid, klorambusil, fludarabin, rituksimab monoterapileri veya kemoimmunoterapi kombinasyonu kullanılabilir. (91). Antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri bu hasta grubuna önerilmez iken,

tümör yükü yüksek veya yüksek dereceli lenfomaya dönüşen hasta grubunda bu tedavi yaklaşımı önerilir.

Mide dışı MALT Lenfomasında Akciğer, meme, tiroid, barsaktan kaynaklanan lezyonlarda tanı amaçlı girişim, komorbiditeye yol açmayacak ise kitlenin tümüne cerrahi rezeksiyon şeklinde yapılabilir. Cerrahi sınırlarda tümör mevcut ise radyoterapi düşünülebilir. Seçili hastalarda tedavisiz izlem ve tek ajan rituksimab tedavisi uygulanabilir.

MZL hasta grubunda otolog kemik iliği nakli OKHKN tedavisi üzerine homojen veri bulunmamaktadır.

2.14.5. T Hücreli Hodgkin Dışı Lenfoma

6 kür CHOP benzeri kemoterapi veya etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin (DA-EPOCH) protokolü önerilmektedir. Tedavi sonrası yanıt değerlendirmesinde remisyon sağlanmış ise, performans ve yaşı uygun olan hastalarda 1. remisyonda yüksek doz kemoterapi YDKT ve OHKHN ile konsolidasyonu önerilir (92). Dirençli veya tekrarlayan vakalarda praletreksat ve brentuksimab kullanımı önerilmektedir. Deri lenfomalarında plak veya yama tarzı deriye sınırlı lezyonlarda fototerapi (ultraviyoleA/B-UVA, UVB) veya fotokemoterapi (PUVA/psoralen-UVA) kullanılır. Cevapsız olgularda sistemik tedaviler gerekir. Ekstra korporeal fotoferiz (EKF), interferonlar, sistemik retinoidler tek başına kullanılabilir.

2.15. Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Günümüzde HL hastaları başarılı bir şekilde tedavi edilebilmekte ve hastaların yaklaşık %80'inde uzun süreli bir sağkalım hatta kür sağlanabilmektedir. Hastalığın evresi ve prognostik faktör değerlendirilerek tedavi şeması belirlenmektedir.

Klasik tip HL erken evre iyi prognostik grupta kısa süreli kombine kemoterapi (2-4 kür doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin içeren bir kemoterapi rejimi (ABVD) ya da 8 haftalık doksorubisin, vinblastin, mekloreタミン, vinkristin, bleomisin, etoposid ve prednizolon içeren bir kemoterapi rejimi (Stanford-V) ve ardından tutulu alana 20 Gy radyoterapi önerilmektedir.

Radyoterapinin uygun olmadığı hastalarda 6 kür ABVD de uygulanabilir. Klasik tip erken evre kötü prognostik grupta 4-6 kür ABVD kemoterapisi ve ardından 30 Gy tutulan alan radyoterapisi önerilmektedir. Klasik tip ileri evre hastalık genellikle tek başına kombine kemoterapi ile tedavi edilmektedir. Kombine kemoterapi seçeneği olarak 6-8 kür ABVD, 12 haftalık Stanford-V ya da 4 kür doz arttırılmış bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid/vinkristin, prokarbazin ve prednizolon içeren kemoterapi rejimi (BEACOPP) uygulanabilir. Erken direnç ve nükste OHKHN destekli YDKT uygulanmaktadır. Kök hücre nakli için uygun olmayan hastalarda benzer rejimler 6 küre kadar uygulanabilmektedir. İkinci ya da daha sonraki nükslerde standartlaştırılmış bir tedavi rejimi yoktur. Yüksek doz kemoterapi bu hastalarda önemli bir tedavi seçeneği olarak önce G-CSF desteği sonraki yıllarda ise OHKHN eşliğinde uygulanmıştır.

Uygun vericisi olanlarda allojeneik hematopoietik kök hücre nakli düşünülebilmektedir.

Nodüler lenfosit predominant HL’de evre 1 hastalıkta tek başına 30 Gy tutulu alan radyoterapisi yeterlidir. Evre 2 ve daha yaygın hastalıkta klasik HL tedavi ilkeleri uygulanır. Noduler lenfosit predominant HL CD20 ifade etmesi nedeniyle rituksimab kemoterapi protokollerine eklenebilir. Tek başına rituksimab kullanımı erken nüksler nedeniyle zorunluluk olmadıkça önerilmemektedir (93). Sınırlı nüks hastalıkta tek başına ritüksimab, yaygın nüks hastalıkta ise kemoterapi ya da ritüksimab ile kombine kemoterapi kullanılabilir (94).

2.16. Yanıt Değerlendirme ve İzlem

Planlanan tedavilerin bitiminde yanıt değerlendirmesi gerçekleştirilir. Uzun süreli kemoterapi uygulanan hastalarda ara yanıt değerlendirmesi önerilir. Yanıt değerlendirmesi fizik inceleme, laboratuvar analizler ve BT ile gerçekleştirilir. Başlangıçta PET-BT ile evrelenen hastalarda yanıt değerlendirmesinde yine PET-BT kullanılabilir. Başlangıçta kemik iliği tutulumu olan hastalarda tedavi sonrası aspirasyon ve biyopsi yinelenmelidir.

Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir. Hastanın tedavi sonrası bulgularına

dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır.

2.17. Kök Hücre

Kök hücreler; vücudumuzdaki bütün doku ve organları oluşturan,sınırsız sayıda kendini yenileyebilme yeteneği olan, in vivo ve in vitro ortamlarda bir veya daha fazla sayıda hücreye farklılaşabilen hücrelerdir (95,96). Kök hücreler farklılaşma kapasitelerine göre totipotent, multipotent ve pluripotent olmak üzere 3 farklı gruba ayrılırlar (97). Totipotent hücreler, embriyoyu oluşturan tüm hücreleri oluşturma kapasitesine sahiptir.Pluripotent hücreler endoderm,ektoderm,mezoderm germ dizilerine ait dokuları oluşturabilme kapasitesine sahiptir (98). Multipotent hücreler ise biraz daha özelleşmiş hücrelerdir (99).

2.17.1. Embriyonik Kök Hücre

Embriyonik kök hücreler (EKH) embriyonun uterus duvarına yerleşmesinden önceki aşamada blastositin iç hücre tabakasından oluşurlar. EKH'ler pluripotenttir ve her 3 germ tabakasının tümüne de farklılaşabilir (100).

2.17.2. Yetişkin Kök Hücresi

Yetişkin kök hücresi, somatik (vücut) kök hücreleri ve üreme hattı (germ) kök hücreleri olarak da bilinen, yetişkinler kadar çocuklarda da bulunan hücrelerdir (101). Kemik iliği kök hücrelerinin miktarı, yaşlanmayla azalır, ayrıca aynı yaş grubundaki üreyebilir dişilerde erkeklere kıyasla daha azdır (102). Günümüze kadar olan yetişkin kök hücre araştırmalarının büyük kısmı, hücrelerin bölünme veya süresiz olarak kendini yenileme ve farklılaşma eğilimlerininin sınırlarını belirlemek üzerine olmuştur (103). Çoğu yetişkin kök hücresi,soykısıtlı yani multipotenttir ve genellikle kendi doku kökenlerine aittir (örn. mezenşimal kök hücre, adipoz-kökenli kök hücre, endotelial kök hücre, diş özü kök hücresi, vb. gibi) (104,105).

Yetişkin kök hücre tedavileri, uzun zamandır lösemi ve ilişkili olan kan/kemik iliği kanserlerinde kemik iliği nakli uygulamasıyla başarıyla kullanılmaktadır.

2.17.3. Hematopoietik Kök Hücre

Kanın hücresel ve immün elemanlarını yapılandıran ve şekillendirebilen hücrelere hematopoietik kök hücreler (HKH) adı verilir (106). Kemik iliğinde yer alan bu hücreler pluripotent özellikte olup eritrosit, nötrofil, bazofil, B ve T lenfositler, monosit/makrofajlar, eozinofil, mast hücreleri, trombositler ve dendritik hücreleri gibi hücrelerin fonksiyonel hücre yapılarını oluşturabilirler. HKH'ler klinikte OHKHN ve AHKHN'de kullanılmaktadırlar. Kemoterapi ve/veya radyoterapi ile miyeloablasyon yapılan hastalara HKN'ler verildiğinde adezyon molekülleri sayesinde kemik iliğine yerleşerek yeni kan hücrelerini oluştururlar (106). Klinikte CD34 yüzey işaretleyicisi, insan HKH tanımlayıcısı olarak kullanılmaktadır, en ilkel insan HKH'ler $CD34^{+}CD38^{-}$ olan hücrelerdir.

2.18. Hematopoietik Kök Hücre Kaynakları

HKN ler en fazla kemik iliğinde olmak üzere çevresel kanda, kordon kanında, hatta fetal döneme ait dalak ve karaciğer gibi dokularda bulunmaktadır (107,108).

2.18.1. Kemik İliği Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler

Kemik iliği, kemik içerisindeki süngerimsi dokudur (108). Kemik iliği kaynaklı kök hücreler aspirasyon işlemiyle pelvis kemiğinden elde edilirler (109).

2.18.2. Periferik Kan Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler

Periferik kan, kemik iliğine göre daha kolay ulaşılabilir bir kök hücre kaynağıdır. Buna karşın periferik kandaki kök hücre oranı ile kemik iliği karşılaştırıldığında en az 100 kat daha azdır. Ancak aferez yöntemi ile elde edilen CD-34(+) mononükleer hücre sayısı kemik iliğinin içerdiğinden dört kat fazla olabilir (110,111). OHKHN ve AHKHN yapılması planlanan hastalarda CD-34(+) hücrelerin toplanması için periferik kandan kök hücre aferezi yapılmaktadır (112).

2.18.3. Kordon Kanı Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler

Kordon kanında, kanda bulunan bütün hücresel elemanların yanı sıra kemik iliğinde olduğu gibi %0,2-2 oranında da kemik iliği kök hücreleri bulunmaktadır.

AHKHN ihtiyacı olan ancak Human Lökosit Antijeni (HLA) uygun vericisi olmayan hastalarda kök hücre kaynağı olarak kordon kanı son 30 yıldır kullanılmasına rağmen uygulama alanları kısıtlıdır (113,114).

2.18.4. Fetal Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler

Fetal mezankimal kök hücrelerin kaynağı olarak, kemik iliği, böbrek, fetal kan, karaciğer, dalak, pankreas, akciğer ve son zamanlarda da epitelyal membran ve amniyotik sıvı hücreleri gösterilmiştir. En fazla fetal karaciğerde olmak üzere 1/3500 oranında kök hücre olduğu tahmin edilmektedir (115,116). Fetüs karaciğeri gebeliğin 2. ve 7. ayları arasında fizyolojik olarak fetal hematopoietik dokunun yerleşim yeridir.

2.19. Hematopoietik Kök Hücre Nakli

HKHN hematolojik maligniteler dışında solid organ tümörleri, otoimmün hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın tedavi şemalarında yer almaktadır (117). HKHN ileri hematolojik kanserlerde ve kemik iliği bozukluklarında küratif olabilme olasılığı taşıyan tek tedavi olmakla birlikte aynı zamanda tümör hücre direncini kıran yüksek doz kemoterapinin de verilmesini sağlamaktadır. Diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırıldığında HKHN'nin MM'de, ileri evre lenfomalarda ve nüks akut lösemilerde sağ kalım üstünlüğü olduğu bilinmektedir.

Ülkemizde ilk otolog kök hücre nakli 1984 yılında, ilk allojeneik kök hücre nakli ise 1985 yılında GATA'da yapılmıştır. Ülkemizde ilk otolog periferik kök hücre nakli 1992 yılında, ilk allogeneik periferik kök hücre nakli de 1993 yılında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesinde yapılmıştır. İmmünolojik açıdan üç farklı tip HKHN mevcuttur. Allojeneik HKHN'de hasta verici olarak kullanılmamaktadır. Sinjeneik HKHN ise hasta ve verici monozigotik ikizlerdir. Otolog HKHN ise hastadan daha önce toplanan HKH'ler yine hastaya verilmektedir.

2.19.1. Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli

AHKHN, HLA uygun bir vericiden diğer kişiye kök hücrelerin verilmesi işlemidir (118). Akut lösemiler, aplastik anemi, orak hücreli anemi, ciddi immün

yetmezlikler, lenfomalar vb. birçok hastalıkta uygulanabilmektedir. Allojeneik transplantasyon genelde 65 üstünde olmayan hastalar için düşünülmekle birlikte, nadir olarak daha yaşlı hastalar da tedavi edilmektedir. Graft-versus-host hastalığı (GVHH) insidasın yaşla birlikte artış göstermesi nedeniyle yaşlı hastalarda sonuçlar daha kötüdür (118). HLA doku grubu tam uyumlu, genellikle kardeş olan ve 60 yaş altındaki vericilerle yapılan transplantasyonun avantajı, düşük nüks oranı ve Graft-versus lösemi (GVL) etkisi olarak gösterilebilirken, dezavantaj olarak ise hastaların uygun vericisinin bulunma oranının düşüklüğü (%25-30) gösterilebilir (119,120). HLA uyumlu kardeş vericisi olmayan hastalarda iki çözüm bulunmaktadır. Bunlar; orijinal adı “National Marrow Donor Program” (NMDP) olan “Uluslararası Kemik İliği Verici Programı” aracılığıyla akraba olmayan fakat yakın HLA uyumu bulunan bir kişi bulmak veya kısmi uyumlu akraba verici kullanmaktır. Birçok HLA kodlayan gen bulunması nedeniyle akraba olmayan iki bireyin aynı lokus için HLA uyumlu olma olasılığı 10000’de 1’den daha azdır. Ulusal Kemik İliği Verici Programı aracılığıyla gönüllü bireylerden sağlanan yaklaşık 10 milyon HLA bulunmakla birlikte taramaya alınan hastaların yaklaşık %50’sine uygun verici bulunabilmektedir (118). AHKHN aşamaları; hastaya transplant kararının verilmesi ardından, vericinin seçimi, hasta ve vericinin hazırlanması, hazırlık rejimi verilmesi, kök hücre toplanması ve infüzyonu, Graft-Versus-Host Hastalığı (GVHH) profilaksisi, destek tedavisi ve engraftman takibi şeklinde olmaktadır (121,122). AHKHN’de hazırlık rejiminin verilmesinin temel amacı, altta yatan hastalığın tümüyle ortadan kaldırılması ve donör hücrelerinin kemik iliğine yerleşebilmesi için yeterli immün baskılanmanın sağlanmasıdır. Hazırlık rejimlerinden siklofosfamid ile beraber tüm vücut ışınlaması, uzun süredir kullanılan bir yöntem olup işleme bağlı mortalite, katarakt, endokrin bozukluklar ve uzun dönemde ikincil maligniteler gibi yan etkileri mevcuttur. Bir başka hazırlama rejimi olan busulfan ve siklofosfamid kullanımı olup görülebilecek önemli yan etkileri ise veno-oklüziv hastalık, obstrüktif bronşiolit, hemorajik sistittir (123). Bir yandan yoğun içerikli hazırlama rejimlerinin kullanımı ile nakle bağlı mortalite artarken, diğer yandan tümöre karşı donör hücrelerinin immün etkinliğinin daha iyi olduğunun anlaşılması, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile yapılan AHKHN’de

amaç,yalnızca engraftman için yeterli immün baskılanmayı sağlamaktır (124). Hematopoietik kök hücre nakli takibinde enfeksiyonlar en önemli sorundur.Bu nedenle bakteriyel,fungal,viral profilaktik tedavinin yanı sıra pozitif basınç ve laminar hava akımı gibi yöntemler sayesinde odaların enfeksiyon kaynaklarına karşı izolasyonlarının daha iyi olmaları sağlanmaktadır.Granulosit Koloni Stimule Edici Faktör (G-CSF) kullanımı ile erken engraftman sağlanarak nötropenik dönemin kısılmasına yardımcı olmaktadır.Hem destek tedavisindeki gelişmeler hem de tedavi ekibinin artan tecrübesi,tedaviye bağlı mortalite riskini belirgin olarak azaltmaktadır (123).

2.19.2. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli

OHKHN yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi sonrası kemik iliği fonksiyonunun yeniden sağlanması için hastadan daha önce toplanan kendi kök hücrelerinin tekrar kendine verilmesi işlemidir.Geri verilen bu hücreler hastanın kemik iliği ve/veya periferik kandan elde edilmektedir (118). OHKHN'nin neredeyse tamamında periferik kan kaynaklı kök hücreler kullanılmaktadır. NHL OHKHN'nin en sık uygulandığı endikasyonlardan bir tanesidir. Multipl myelomada otolog HKHN standart ve önemli bir tedavidir. OHKHN endikasyonları aşağıda Tablo 15'te özetlenmiştir. OHKHN birbirini takip eden 4 basamaktan oluşur:

1.basamak; kök hücrelerin toplanması,işlenmesi ve ardından sıfırın altındaki sıcaklıklarda dondurularak güvenle saklanması,

2.basamak; miyeloablatif kemoterapi ve/veya radyoterapinin uygulanması,

3.basamak; saklanmış olan kök hücrelerin hastaya infüze edilmesi,

4.basamak ise; tedavi sonrası performansı bozulan hastalara düzelene kadar destek tedavisi uygulanmasıdır.

Kemik iliğinde hematolojik yeniden yapılanmanın sağlanması için yüksek doz tedavi sonrası uygun ve yeterli HKH içeren ürünün kullanılması gerekmektedir (125,126). OHKHN için yeterli CD-34 (+) hücre miktarı $>2.5 \times 10^6/\text{kg}$ hücredir (127). Hastalardan genel veya lokal anestezi altında ameliyathane koşullarında çoklu iğne aspirasyonlarıyla HKH'ler kemik iliğinden veya yüksek doz siklofosfamid, çoklu kemoterapötikler,büyüme faktörleri (G-CSF,GM-CSF), kök hücre faktörleri veya bu ajanların kombinasyonları ile HKH'ler kemik iliğinden kan dolaşımına salınması

sağlanır. Son olarak yeni bir ajan olan geri dönüşümlü CXC-R4 antagonisti pleriksafor, HDL ve MM hastalarında G-CSF ile kombinasyon şeklinde mobilizasyonda kullanılmak için onay almıştır. Daha sonra HKH'ler santral venöz kateterden aferez yöntemiyle toplanabilir (128,129). Periferik kandan HKH toplanabilmesi için kandaki lökosit sayısının en az $1 \times 10^9/L$ olması gerekir (130). Kemik iliği veya kandan elde edilen büyüme faktörleriyle uyarılmış olan HKH'ler aynı etki gücünde gibi görünseler de prospektif randomize çalışmalarca, mobilize edilen HKH'lerin engraftman hızı, trombosit süspansiyonu gerekliliği ve hastanede kalış süresi bakımından uyarılmamış olan kemik iliği hücrelerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (131,132).

Toplanan hücreler içerisinde tümör hücreleri bulunabilir, tümör hücrelerin olup olmadığına dikkat edilmeden verilen, kemik iliği veya periferik kandan elde edilen HKH'leri içeren ürün, transplantasyon sonrası oluşabilecek relapsa katkıda bulunabilir (133,134). Bundan dolayı etkili ayıklama yöntemlerinin geliştirilmesi günümüzde halen önemli bir hedeftir. Ayıklama işleminin başarısı için en önemli nokta uygun ayıklama tekniğinin kullanılmasıdır.

Tablo 16: Erişkinlerde Önerilen OHKHN Endikasyonları

Lenfomalar	Plazma Hücre Diskrazileri	Lösemiler	Diğer
-Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma -Mantle Hücreli Lenfoma -Lenfoblastik Lenfoma -Burkitt's Lenfoma -Foliküler Lenfoma -T-Hücreli Lenfoma -Klasik Hodgkin's Lenfoma -Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin's Lenfoma	-Multiple Myelom	-Akut Myeloid Lösemi -Akut Lenfoblastik Lösemi -Kronik myeloid lösemi(akselere veya blastik faz) -Kronik lenfositik Lösemi	-Meme Kanseri -Germ Hücreli Tümör -Otoimmün Hastalıklar

OHKHN'de hazırlık rejimleri ile malign değişime uğramış hücrelerin kemik iliğini baskılayıcı (miyeloablatif) dozda kemoterapi ve/veya radyoterapi verilerek yok edilmesi amaçlanmaktadır.

Verilen ilk terapötik kombinasyonlar birkaç farklı ilacın yüksek doz uygulanmasından veya tüm vücut ışınlaması ile birlikte verilebilen ilaçlardan oluşmakta idi (135,136). Alkilleyici ajanlar, çeşitli antimetabolitler, etoposide, topoizomeraaz inhibitörleri çok sık kullanılan ajanlar arasındadır (137,138). Yüksek doz kemoterapi alacak hastaların performanslarının iyi olması (ECOG performans skoru= 0-2) gerekmektedir. Otolog nakiller için 65 yaş sınır olarak kabul edilse de hastanın performans durumu göz önünde bulundurularak daha ileri yaşlardaki hastalarda da uygulanabilmektedir.

Yüksek doz tedavi için kullanılacak ajanlardan en azından bir kısmı altta yatan hastalığın karakterine bağlıdır. Bir veya birkaç ilacın kombinasyonlarında her bir ilacın maksimum tolere edilebilen dozunun bilinmesi gerekmektedir. Sadece antineoplastik ilaçların kombine olarak kullanıldığı ve radyoterapi (RT) içermeyen hazırlık rejimleri bir çok merkezde tercih edilmektedir. RT'nin hazırlık rejimlerinde tercih edilmemesinin nedenleri akut ve kronik toksisitenin fazla oranda görülmesi, birçok hastanın daha önce RT almış olması ve RT olanaklarının birçok merkezde sınırlı olmasıdır.

OHKHN sonrası erken dönemde hasta yönetiminde antibiyotiklerin kullanımı, sıvı ve elektrolit desteği ve diğer transfüzyon destekleri giderek standart hale gelmektedir. OHKHN hastaları erken dönemde sıklıkla parenteral beslenme desteği de gerekmektedir.

Miyeloablative tedavi sonrasında OHKHN kemik iliğinin yeniden yapılanması sağlayabilir, ancak bu konuda bazı problemler mevcuttur (139).

Kemik iliği vericileri ile ilgili yaş sınırı destek tedavilerinin gelişmesiyle gün geçtikçe ileriye çekilmektedir. Ek ciddi ko-morbid hastalıklarının olmaması durumunda kanser hastalarına 70'li yaşlarda dahi OHKHN uygulanabilmektedir. Bu süreçte sitotoksik bir ilaç maksimum tolere edilebilecek dozlarında diğer kemoterapi ajanlarıyla birlikte verilirse; gastroenterit, özofaringeal mukozit, veno-oklüziv hastalık, diffüz alveolar hemoraji ve organ yetmezliği gibi tedavi ile ilişkili çeşitli yan etkiler gözlemlenebilir. Bu tip yan etkiler bazen ölümcül çoklu organ yetmezliğine de yol açabilmektedir. Uygun tedavi rejimlerinin uygulanması bu tip ciddi problemlerin görülme olasılığını %5'ten %1-2'ye indirmiştir. Nakil sonrası erken veya geç dönemde greft yetmezliği nedeniyle pansitopeniler gözlemlenebilmektedir. Uygun

miktarda CD-34 (+) hücre verilen hastalarda olasılıkla Sitomegalovirus (CMV) ve Human Herpes virus tip-6 (HHV-6) enfeksiyonlarına bağlı pansitopeniler gözlenmektedir (139).OHKHN sonrası gözlenen fırsatçı enfeksiyon sıklığı AHKHN'ye göre daha azdır. OHKHN uygulanmış hastaların yaklaşık %5'inde CMV enfeksiyonu gözlenmiştir.

Pek çok hastanın tedavi başarısını engelleyen en önemli faktör altta yatan hastalığın relapsıdır. Bununla ilgili problemlerin çözümü için yapılması gerekenler;uygun hasta seçimi, OHKHN için uygun zamanlama yapılması ve nakil sonrası uygun tedavi rejimlerinin seçimidir (139).

Hastaların primer malignitelerinin tedavisi sonrası yaşam sürelerinin uzaması ikincil malignite oluşumunu gündeme getirmektedir.Ancak bu ikincil malignite gelişiminin birincil malignitenin tedavisiyle ilişkili olup olmadığı kesin değildir.Hastaya kemoterapi veya radyoterapinin standart veya yüksek doz uygulanması ikinci bir risk oluşumuna neden olmaktadır.Melfalan veya nitrozüre gibi alkilleyici ajanlarla başlangıçta standart doz tedavi uygulanan ve sonrasında HKHN yapılan hastalarda nakil sonrası miyelodisplazi veya AML insidansının alkilleyici ajan verilmeyen hastalara kıyasla daha fazla olduğunu gösteren geniş kapsamlı çalışmalar bulunmaktadır (139).

OHKHN uygulanan Hodgkin lenfomalı (HL) hastalarda hematolojik malignite insidansının klasik yöntemlerle tedavi edilen kontrol grubundaki HL'li hastalarla aynı olduğu tespit edilmiştir.Bununla birlikte solid organ tümörleri daha yaygındır (140). HKHN sonrası görülen maligniteler ciddi klinik problem oluşturmaktadır.Risk altındaki hastalar mümkün olduğunca erken tespit edilmeli ve bu hastalar için AHKHN gibi alternatif tedavi yöntemleri uygulanmalıdır (141,142).

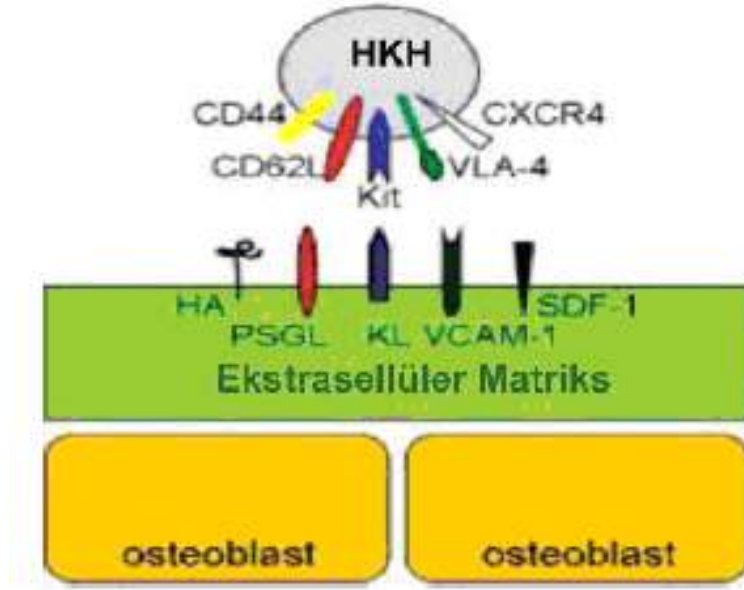
Buradaki önemli noktalardan biri de OHKHN uygulanan hastaların mümkün olduğunca kısa sürede kişisel ve iş ortamlarına dönmeleridir.Bununla ilgili çalışmalar göstermiştir ki hastaların önceki yaşam kalitesine ulaşmaları ortalama 6-12 ayı bulmaktadır (142).

2.19.3. Mobilizasyon

Normal şartlarda dolaşımda hematopoietik kök hücre çok düşük miktarda bulunur (143). Kök hücrelerin dolaşımda daha fazla oranda bulunması amacıyla tek

başına kemoterapi, kemoterapi ve büyüme faktörü veya tek başına büyüme faktörü kullanımı; mobilizasyon adını alır. HKHN'nin yıllar içinde gösterdiği gelişim ile OHKHN'nin neredeyse tamamında ve AHKHN'nin ise büyük kısmında periferik kan kaynaklı kök hücreler kullanılmaktadır. Çok miktarda avantajına ek; periferik kandan kök hücre toplanılması zorlu bir süreçtir.

Hematopoietik kök hücre doğumdan itibaren kemik iliği boşluklarında kan yapımını sağlar. Hematopoietik kök hücrelerin kendini yenilemesi, hücre siklusunun G fazında sessiz kalmaları, adezyonları, proliferasyonları, olgunlaşmaları, farklılaşmaya gitmeleri, kemik iliğinden ayrılıp dolaşıma girmeleri ile dolaşımdan kemik iliğine dönmeleri gibi birçok karmaşık süreç kemik iliğindeki özel mikro-çevre ile sağlanır. Bu özelleşmiş mikroçevrelerde kemik iliğine özgül hücreler (osteoblast, osteoklast gibi), stromal hücreler, adventisyel hücreler, adipositler, fibroblastlar, sinüsler ve hücre dışımatiks bileşenleri ile hematopoietik kök hücre arasında bazımoleküller, faktörler ve sinyaller aracılığıyla yüksek düzey etkileşimler vardır. Bu özelleşmiş mikro çevreye 'niş' adı verilmektedir (143). Very late antigen-4 (VLA-4), kemokin reseptör 4 (CXCR4), lenfosit fonksiyon-ilişkili antijen, makrofaj-1 antijen (MAC-1), CD44 ve c-kit gibi bir çok adezyon molekülü kök hücrenin kemik iliği mikro-çevresine bağlanmasını düzenler. Bu durum şekil-2'de gösterilmiştir (144). Bu hücre-hücre etkileşiminin kırılması kök hücrenin kemik iliğinden ayrılarak dolaşıma çıkması sağlanır. Sadece kemik iliği stromal hücreleri tarafından eksprese edilen stromal derive faktör-1 (SDF-1) ile CD34+ kök hücreler tarafından eksprese edilen CXCR4'ün etkileşimi transplante edilen hematopoietik kök hücrenin migrasyonunu düzenler (145).



Şekil 2: Hematopoietik kök hücre ve mikroçevre ilişkisi

Hematopoietik kök hücre naklinin erken dönemlerinde mobilizasyon, maligniteli hastalarda kemoterapi sonrası periferik kanda anlamlı hematopoietik kök hücre artışı olduğu gözlemlenirken hareketle kemoterapotik ajanlarla sağlanmaktaydı (146). Granülosit- koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj stimüle edici faktörlerin (GM-CSF) kemoterapinin recoveri aşamasında kullanımının periferik kanda hematopoietik kök hücre artışına yol açtığının görülmesi ile bu ajanların kök hücre mobilizasyonu amacıyla kullanılması araştırılmaya başlanmıştır (147,148). Günümüzde kemoterapi, hematopoietik büyüme faktörleri, kemoterapi ve büyüme faktörlerinin birarada kullanılması ve yeni ajanları içeren pek çok mobilizasyon stratejisi kullanılmaktadır. Birçok merkez mobilizasyon için G-CSF’i tek başına kullanılabılırken eş zamanlı ya da hastalık spesifik kemoterapi takiben ya da orta-yüksek doz siklofosfamid ile birlikte de uygulanabilmektedir. Eğer mobilizasyon amacıyla siklofosfamid kullanılacak ise genellikle siklofosfamid infüzyonunun bitiminden sonraki 2.-5. günlerde G-CSF başlanılmaktadır. Tablo 16’da otolog nakillerde kullanılan seçenekler gösterilmiştir.

Tablo 17: Günümüzde otolog nakil için kullanılan mobilize edici ajanlar

Mobilize edici ajan	Etki mekanizması
<i>Sitokinler</i> - GM-CSF - G-CSF	Granülosit ve makrofaj üretimini uyarır Granülosit aktivasyonu, proteaz salınımı ve adezyon moleküllerinin kırılması
<i>Yaygın Kullanılan Kemoterapotik Ajanlar</i> - Siklofosfamid - Paclitaksel - Etoposid	Kemik iliği supresyonu sonrası granülosit aktivasyonu ve artışı
<i>Yeni kullanıma giren ve Araştırma Aşamasındaki Ajanlar</i> - Pegile G-CSF - Eritropoetin (EPO) - Kök Hücre Faktörü (SCF) - Plerixafor (AMD 3100) - Trombopoetin (TPO) - Paratiroid Hormon (PTH)	Granülosit aktivasyonu, proteaz salınımı ve adezyon moleküllerinin kırılması Eritropoezisi uyarır G-CSF potensiyalizasyonu CXCR4-SDF-1 etkileşimini bozar. Megakaryosit gelişimini düzenler, G-CSF ile sinerjizm gösterir. Yapılan çalışmalarda etkinliği kanıtlanamamıştır. Kök hücre nişinde hematopoietik büyüme faktörlerini salgılayan osteoblastları aktive eder

2.19.4. Hazırlama Rejimleri

Allojeneik ve otolog kök hücre nakillerinde hazırlık rejimlerinin verilme hedefleri birbirinden farklıdır. OHKHN’de hedef en fazla sayıda kanser hücrelerini yok etmektir. Hazırlık rejimi için kullanılan tedaviler (ilaç ve/veya radyoterapi) hastanın mevcut hastalığına göre değişim göstermektedir. Bu amaçla kullanılan ilaçların tümör hücrelerini yok etme becerisinin iyi olması aynı zamanda da ciddi

hematopoietik yan etkiler ortaya çıkarmaması gerekmektedir. Hazırlık rejimleri hepatik venooklüzif hastalık, interstisyel pnömoni, mukozit ve sistit gibi nakil spesifik yan etkileri asgariye indirmek amacıyla yıllar içerisinde değişime uğramıştır.

Allojeneik nakillerde ise otolog nakilden farklı olarak hazırlık rejimlerinin tümör hücrelerini yok edici etkisinin yanında greft rejeksiyonunun korunması amacıyla immunsupresif etkilerinin de olması gerekmektedir (150).

2.19.5. Kök Hücre İnfüzyonu

İnfüzyonun sağlıklı yapılabilmesinin yanında birçok farklı tedavi uygulanmasından ötürü hastalara nakil işleminden önce tünelli çoklu lümenli santral venöz katater takılır, engrafman ve nakil komplikasyonlarının gerilemesinin ardından bu katater çıkartılır. Dondurup saklanan ürünler, genellikle yatak başında ya da laboratuvar ortamında çözülerek hastaya verilmektedir. Çözme işlemi genellikle 37°C lik su banyolarında yapılır ve hızlıca hastaya infüze edilir. Ürün saklama poşetiyle 37°C'lik su banyosuna konulduktan sonra tüm buz giderilene kadar işlemi hızlandırmak için yavaşça hareket ettirilir. Tüm buz eridikten sonra ürün mikroagregat filtresinden geçirilir. İnfüzyona son ya da ara verilmesini gerektiren herhangi bir durum ortaya çıkabileceğinden ilk ürün infüze edilmeden ikinci ürün poşeti eritilmez. İnfüzyon sırasında en sık görülen yan etkiler öksürük, boğazda gıcık hissi, bulantı ve kusmadır. Kardiyak ve solunumsal sistemi etkileyen yan etkiler ise oldukça azdır. Kardiyak yan etkiler genellikle yüksek miktarda DMSO verilmek zorunda kalınan yüksek hacimli ürünler verildiği zaman ortaya çıkmaktadır (149).

2.19.6. Destek Tedavi

HKHN sırasında hazırlık rejimi uygulamasının ardından geçici hematopoietik yetersizlik sırasında kompensasyon amacıyla verilen tedavilere, destek tedavi denmektedir. Ciddi hemoraji riski ve anemi komplikasyonlarını önlemek için hastaya trombosit ve eritrosit süspansiyonlarının verilmesi gerekmektedir. Genellikle klinik bulgular da göz önünde bulundurularak ve tecrübeye dayalı olarak trombosit süspansiyonu desteği trombosit sayısı 10.000'nin altına düştüğünde, eritrosit süspansiyonu desteği ise hemoglobin değeri de 7-8 g/dl'nin altına düştüğünde transfüzyon yapılmaktadır. Nötropeni ve ciddi enfeksiyonlar nedeniyle hastalara

profilaktik ya da tedavi edici dozlarda antimikrobiyal tedaviler verilmektedir. Uzun yıllarda destek tedavi açısından edinilen tecrübeler sonucu hastalarda sağ kalım faydası ortaya çıkmıştır (150).

2.19.7. Engrafman

Başarılı bir HKHN'nin gerçek göstergesi engrafman ve hematopoietik düzelmedir. Engrafman, nakil sonrasında her hücre tipi için geçen düzelme zamanıdır. Nötrofil engrafmanı; Parçalı nötrofil sayısının ardışık 3 gün $>500/\text{mm}^3$ olduğu ilk gün, trombosit engrafmanı; 7 gün trombosit desteği olmadan trombosit sayısının ardışık 3 gün $>20000/\text{mm}^3$ ve bunu izleyen günlerde $>50\ 000/\text{mm}^3$ olduğu ilk gündür. Verilen CD34^+ hücre miktarı ile kısa dönemli engrafman arasında ilişki olduğu gösterilmiştir, ancak uzun dönemli hematopoietik düzelme için en önemli belirtecin nötrofil engrafmanına kadar geçen zaman olduğu gösterilmiştir (149).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dicle Üniveristesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesinde yapıldı. Kök hücre nakli yapılan tüm hastaların retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi ve hematoloji bilim dalımızın her hasta için tanısından itibaren hazırladığı hasta dosyaları incelendi. Çalışma grubunu 2008 – 2016 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Kliniğinde Lenfoma ve MM tanısı almış ve takip edilmiş OKHN yapılan 18 yaş üstü ve 75 yaş altı toplam 64 olgu oluşturdu. Çalışmamız, Dicle Üniversitesi Hastanesi yerel etik kurulu tarafından 16.12.2016 tarihli kurul toplantısında 342 no ile onanmıştır. Tüm hastaların primer hastalıkları, hastalık karakteristikleri, önceden aldıkları kemoterapi sayısı, hazırlama rejimleri ve nakil sonrası durumları incelendi.

Hastaların yaşam durumları, hastane sistemi ve dosyadaki bilgilerden veya telefon ile ulaşılarak öğrenildi. Genel sağkalım, nakilden ölüme veya son kontrole kadar geçen süre olarak belirlenerek ay cinsinden hesaplanıldı. Progresyonsuz sağkalım, nakilden hastalıklarının tekrarladığı ilk tarihe veya hastalıklarının ilerlediği ilk tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünün yaşam durumu ile ilgili bilgilerine ulaşıldı ve sağkalım analizine alındı. 2010'dan önce nakil yapılan 10 hastanın nakil öncesi ve sonrası bilgilerine ulaşamadığından çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmanın dahil edilme kriterleri; MM veya Lenfoma tanısı olup OHKN yapılan 18 yaş üstü ve 75 yaş altı hastalardı. Primer hastalıktan bağımsız komorbiditelere bağlı ölüm gerçekleşen hastalar çalışmaya alınmadı. Nakil sonrası nüks yada progresyon olmadan takip edilen MM tanılı 1 hastada SVO nedeniyle ölüm gerçekleştiği için çalışma dışı bırakıldı. Nakillerimiz periferik kan kök hücreleri kullanılarak yapıldı. Hastalara uygulanan kök hücre sayılarına ulaşamadığından ,bununla ilgili olabilecek istatistiksel çalışma yapılmadı. 2 hastaya 2 kez otolog nakil yapılmıştı sağkalım analizleri 2.nakil sonrası süreleri göz önüne alınarak yapıldı. MM hastalarında böbrek fonksiyon testi ile ilgili sağkalım analizinde kreatinin üst sınırı 1.4 mg/dl olarak alındı.

Nakiller, portatif hepafiltreli toplam 2 yataklı tek kişilik odalarda yapılmıştır. Tüm hastalarımızın transplantasyon sonrası engraftmanını hızlandırmak, böylece

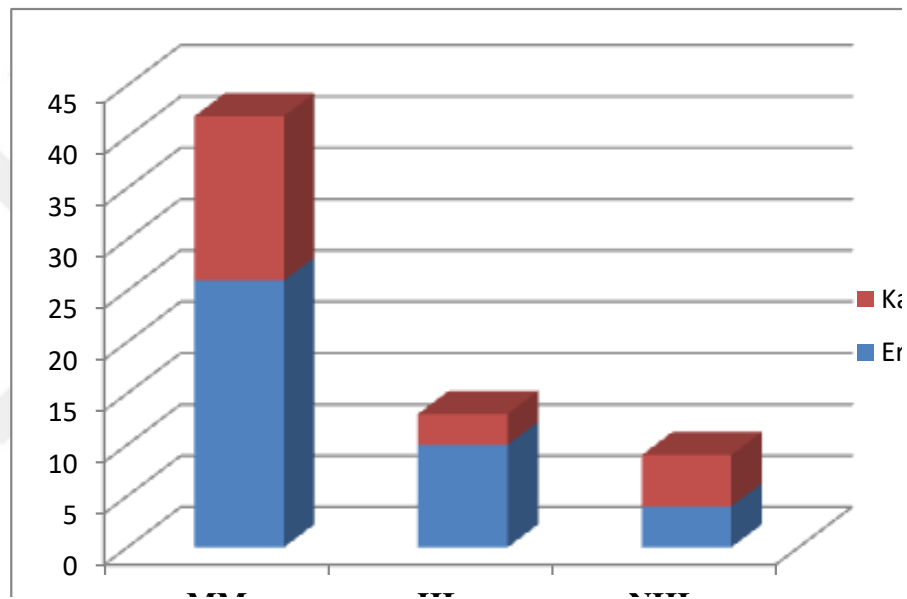
hastaların, n tropenik dönemde infeksiyöz komplikasyonlardan korunması ve hastanede kalış sürelerinin kısaltılması amacıyla G-CSF kullanılmıştır. Bütün hastalarımıza profilaktik intravenöz moksifloksasin ve flukonazol, oral asiklovir, TMP/SMZ ile profilaksi verildi.Yüksek riskli hastalara posakonazol verildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

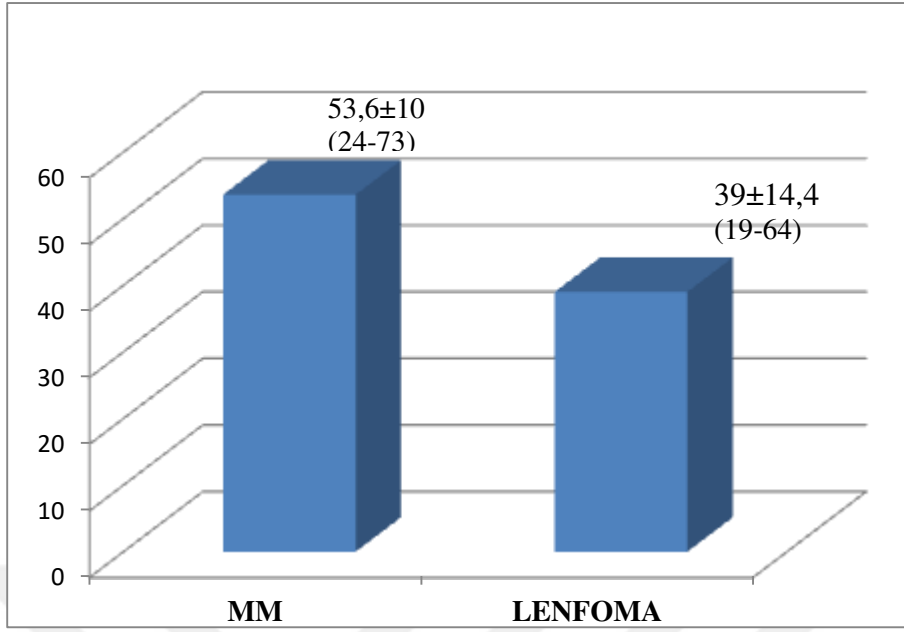
İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences version 17.0 (SPSS-17.0, for Windows vista) paket programı ile %95 güven aralığında yapıldı. Sayısal olmayan verilerin karşılaştırılmasında ki-kare ve fisher exact test, sayısal değerlerin karşılaştırılmasında student –t ve man whitney-u testi yapılması planlandı. Sağkalım analizinde Kaplan Meier ve log rank testi,sağkalımı etkileyen faktörlerin belirlenmesinde multivariate analiz ve COX regresyon analizi yapıldı. Çalışmamızda $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi. Ortanca sağkalıma ulaşmamış grupların ortalama sağkalımı verildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 42(%65,6) MM ,13(%20,4) HL, 9(%14) NHL olmak üzere toplam 64 hasta alındı. Hastaların 24'ü (%37,5) kadın, 40'ı (%62,5) erkekti.MM hastalarının 16'sı (%38) kadın ,26'sı (%62)erkekti.Lenfoma hastalarının 8'i (%36,4) kadın, 14'ü (%63,6) erkekti.MM'da ortalama yaş $53,6 \pm 10$, yaş aralığı (24-73), Lenfoma'da ortalama yaş $39 \pm 14,4$, yaş aralığı (19-64) idi. Nakil yapılan MM hastalarımızın 2'si kadın ve 1'i erkek olmak üzere 3'ü (%7) 65 yaş üstündeydi.



Şekil 3: Myelom ve Lenfoma hastalarının sayı ve cinsiyet dağılımları



Şekil 4: Myelom ve Lenfoma hastalarının yaş ortalamaları

Lenfoma hastalarının alt tiplerine baktığımızda HL'da 5 (%38,5) hasta Nodüler Sklerozan tip, 7 (%53,5) hasta Miks Sellüler tip, 1 (%8) hasta Lenfositten Fakir tip idi. NHL'da 3 (%33,3) hasta Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, 3 (%33,3) hasta Mantle Hücreli Lenfoma, 1 (11,2) hasta Periferik T Hücreli Lenfoma, 2 (%22,2) hasta Anaplastik Large Cell Lenfoma idi.

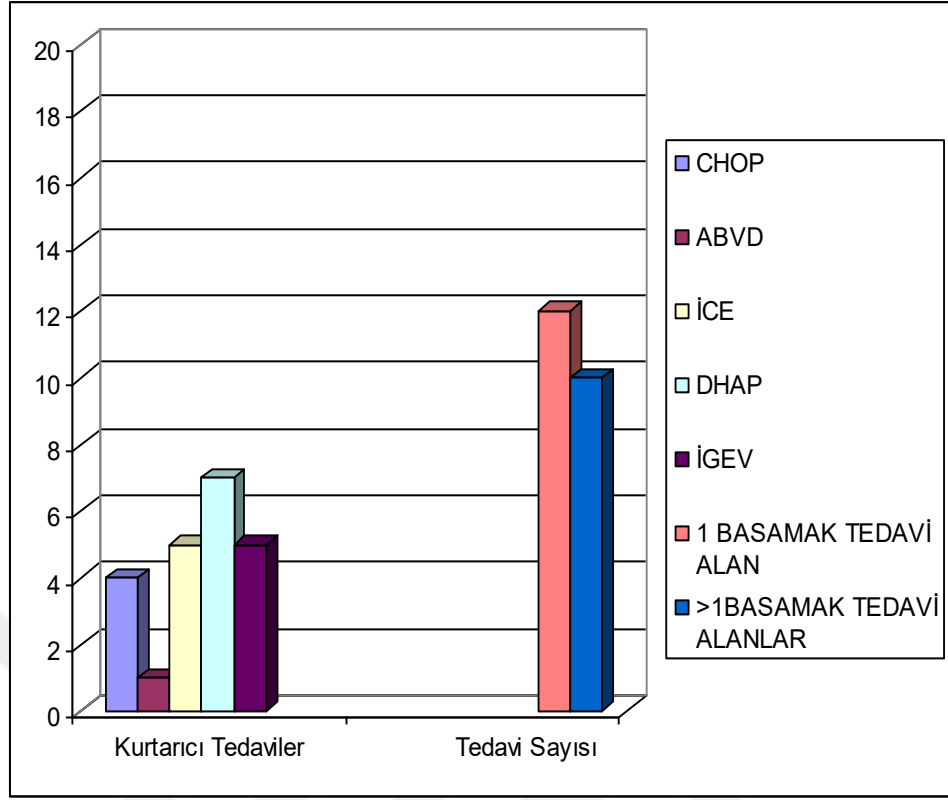
Evrelerine göre; 10 (%45,5) hasta evre 1-2 (erken evre), 12 (%54,5) hasta evre 3-4 (ileri evre) idi. Risk sınıfına göre; 6 (%27,2) hasta düşük riskli, 11 (%50) hasta orta riskli, 5 (%22,8) hasta yüksek riskliydi. 16 (%72,7) hastada B semptomu varken, 6 (%27,3) hastada semptom yoktu.

OKHN öncesi kurtarıcı tedavide Lenfoma hastalarından 4(%18,3) hasta CHOP, 1(%4,5) hasta ABVD, 5 (%22,7) hasta İCE, 7 (%31,8) hasta DHAP, 5 (%22,7) hasta İGEV kürü aldı. Hastaların 12'si (%54,5) bir basamak tedavi alırken, 10'u (%45,5) bir basamaktan fazla tedavi rejimi almıştı.

Nakil öncesi Lenfoma hastalarının 10'u (%45,5) kısmi yanıt, 12'si (%54,5) çok iyi kısmi yanıt veya tam yanıtliydi. OKHN'nin Lenfoma hastalarında kaçınıcı sıra tedavi olarak yapıldığına baktığımızda; 4 (%18,2) hastada 2.basamakta, 8(%36,4) hastada 3.basamakta, 5 (%22,7) hastada 4. Basamakta ve 5(%22,7) hastada 5. basamak tedavi olarak yapıldı.

Tablo 18: Lenfoma hastalarının bazı karakteristik özellikleri

	n/%
Cinsiyet	
Kadın	8(%36,4)
Erkek	14(%63,6)
Ortalama yaş	39±14,4
Yaş aralığı	19-64
HL	
Noduler sklerozan tip	5(%38,5)
Mikst sellüler tip	7(%53,5)
Lenfositten fakir tip	1(%8)
NHL	
DBBHL	3(%33,3)
MHL	3(%33,3)
Periferik T hc. lenfoma	1(%11,2)
Anaplastik large cell lenfoma	2(%22,2)
Evre	
erken evre	10(%45,5)
ileri evre	12(%55,5)
Risk Sınıfı	
düşük risk	6(%27,2)
orta risk	11(%50)
yüksek risk	5(%22,8)
B Semptom	16(%72,7)
1 Basamak Tedavi Alan	12(%54,5)
>1 Basamak Tedavi Alan	10(%45,5)
OKHN Öncesi Yanıt Durumu	
KY	10(%45,5)
ÇİKY veya TY	12(%54,5)
Nüks, progresyon olanlar	12(%54,5)
Ölenler	6(%27,7)



Şekil 5: Lenfoma hastalarının aldığı tedavi rejimleri

MM hastalarının 27'sinde (% 64,3) kreatinin tanı ve nakil sırasında normal (NN), 11'inde(%26,2) tanı sırasında yüksek ve nakil sırasında normal (YN), 4'ünde(%9,5) tanı ve nakil sırasında yüksekti (YY).

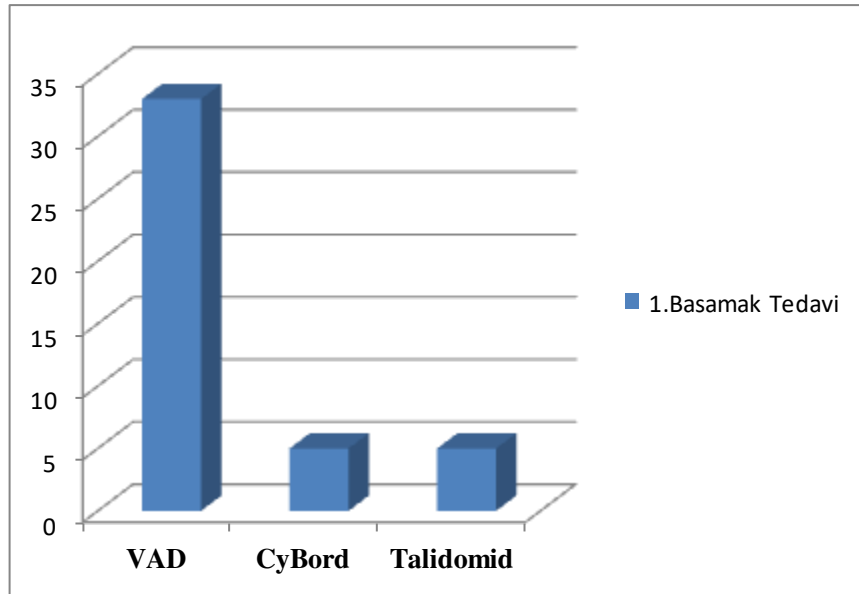
M Protein bakımından 16 (%38,1) hasta IgG, 14 (%33,4) hasta IgA, 1 (%2,4) hasta IgM ve 6 (%14,2) hasta hafif zincir myelomuydu, 5(%11,9) hastada soliter plazmositom mevcuttu.

Birinci basamak tedavide 32 (%76,2) hastaya VAD kürü, 5 (%11,9) hastaya CyBord kürü, 5 (%11,9) hastaya TD kürü verilmişti (şekil 6). Hastaların 18'inde (%42,8) RT ihtiyacı olmuştu, 24 (%57,3) hastaya ise RT verilmemişti.

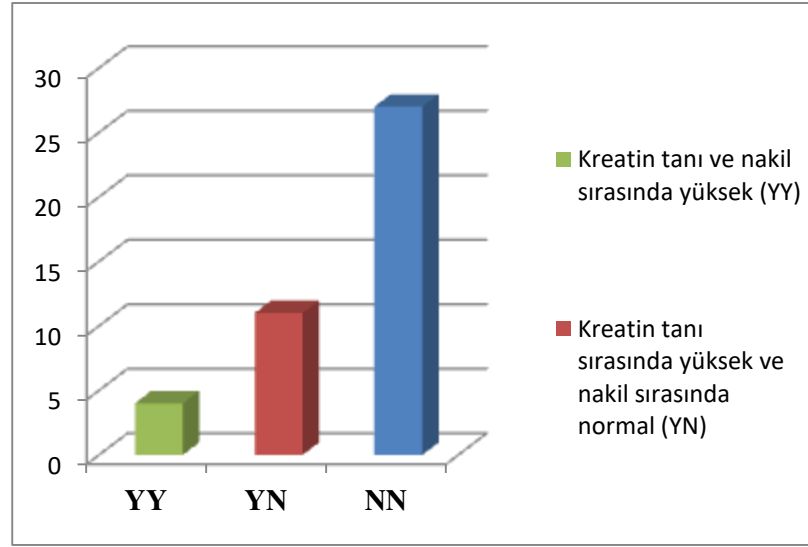
OKHN öncesi yanıt durumuna göre hastaların 6'sı (%14,3) kısmi yanıt, 36'sı (%85,7) çok iyi kısmi yanıt veya tam yanıtıydı. OKHN'nin MM hastalarında kaçınıcı sıra tedavi olarak yapıldığına baktığımızda; 9 (%21,4) hastada 2.basamakta, 29 (%69) hastada 3.basamakta 4 (%9,6) hastada 4.basamak tedavi olarak yapıldı.

Tablo 19: MM hastalarının bazı karakteristik özellikleri

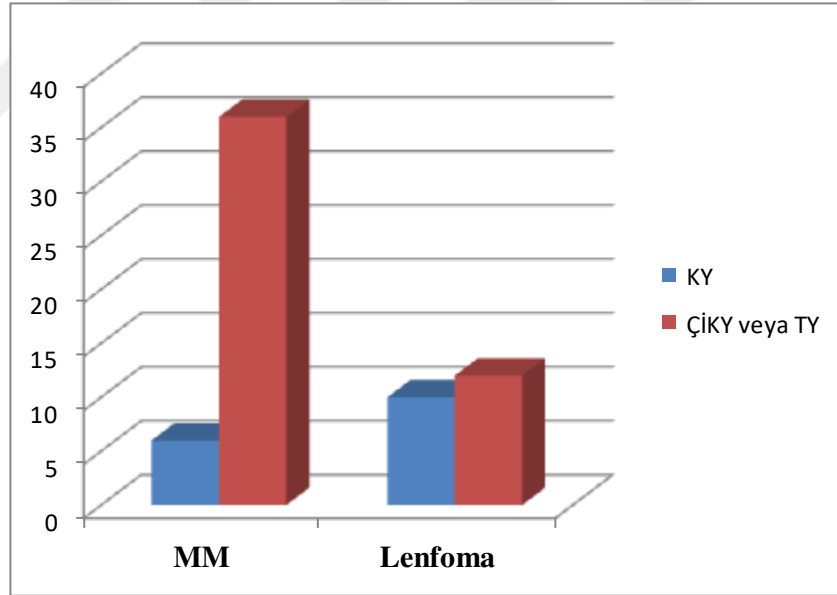
	n/%
Cinsiyet	
Kadın	16(%38)
Erkek	26(%62)
Ortalama yaş	53,6±10
Yaş aralığı	24-73
65 yaş üstü hasta	3(%7)
BFT	
NN	27(%64,3)
YN	11(%26,2)
NN	4(%9,5)
M Protein	
Ig G	16(%38,1)
Ig A	14(%33,4)
Ig M	1(%2,4)
Hafif Zincir	6(%14,2)
PLZ	5(%11,9)
RT Alanlar	18(%42,8)
1.Basamak Tedavi	
VAD	32(%76,2)
CyBord	5(%11,9)
Talidomid	5(%11,9)
OKHN Öncesi Yanıt Durumu	
KY	6(%14,3)
ÇIKY veya TY	36(%85,7)
Nüks, progresyon	20(%47,6)
Ölenler	11(%26,2)



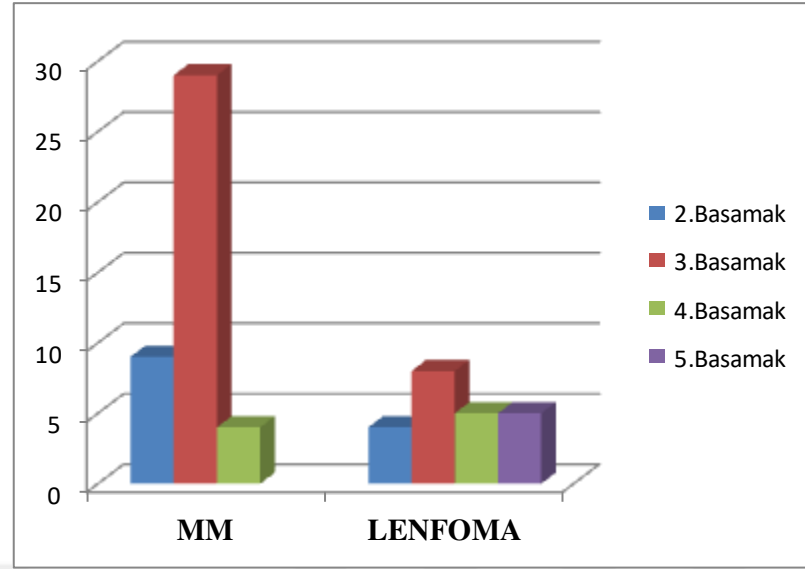
Şekil 6: MM hastalarının aldığı tedavi rejimleri



Şekil 7: MM'da hastaların BFT durumunun dağılımı

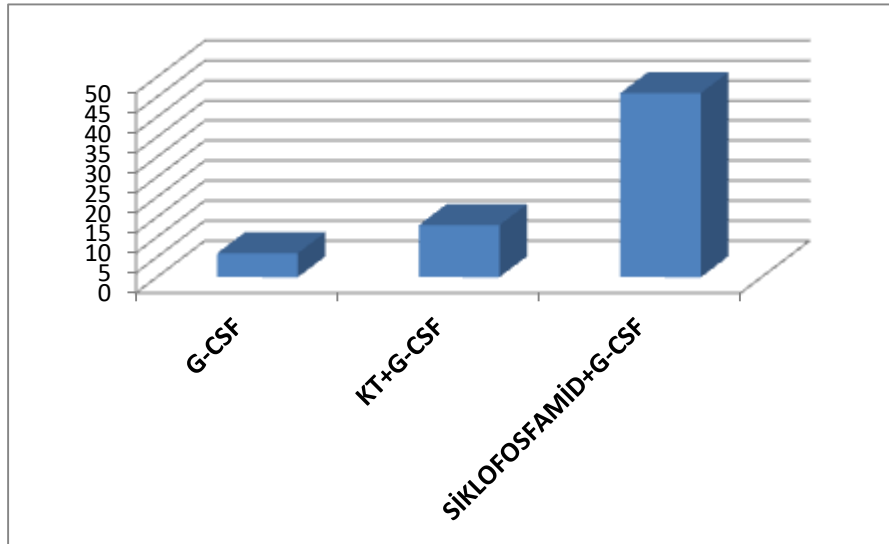


Şekil 8: OKHN öncesi hastaların yanıt durumları



Şekil 9: Hastalarda OKHN tedavi sırası

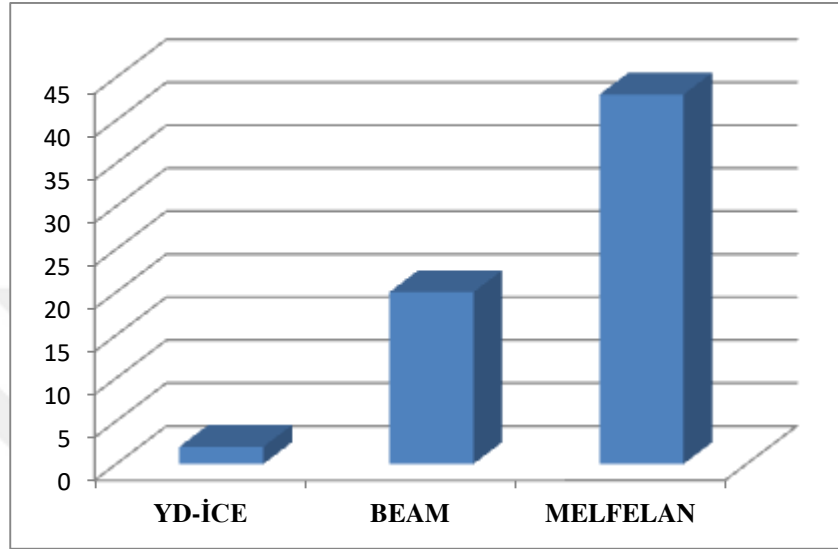
Periferik Kök Hücre toplama aşamasında mobilizasyon rejimlerine bakıldığında 6 (%9,3) hastada G-CSF, 13 (%20,3) hasta KT+G-CSF, 45 (%70,4) hastada siklofosfamid+G-CSF kullanılmıştı. Hastalarımızın 12'sinde (%18,7) yeterli kök hücre toplanamadı, 52'sinde (%81,3) yeterli düzeye ulaşılmıştı. Yeterli Kök Hücre toplanamayan hastalardan 8'inde (%12,5) plerixafor desteğinde tekrar mobilizasyon sağlandı.



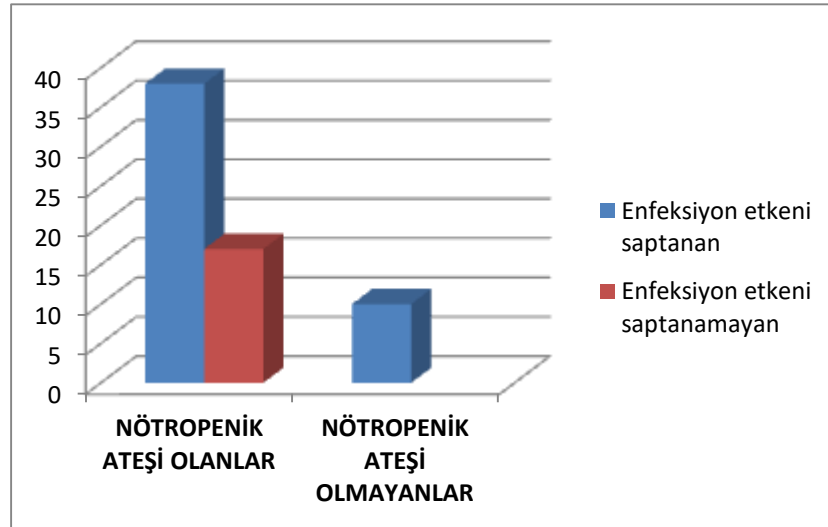
Şekil 10: Mobilizasyon rejimleri

Nakil öncesi hazırlık rejimlerinde 42 (%65,6) hastaya MELFELAN, 20 (%31,2) hastaya BEAM, 2 (%3,2) hastaya YD-İCE kürü verildi. Nakil sonrası

takiplerde 55 (%85,9) hastada nütropenik ateş tablosu gelişirken 9 (%14,1) hastada ateş olmadı. Ateşi olan hastaların 38'inde (%69) enfeksiyon etkeni saptanamazken 17'sinde (%31) etken saptanmıştı. 14 (%25,4) hastada intravenöz antifungal kullanıldı.

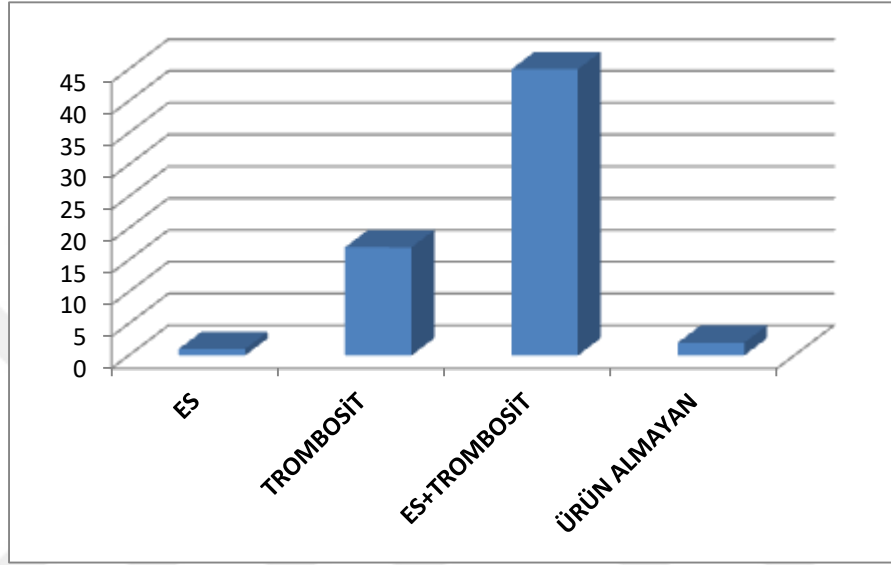


Şekil 11: Hazırlık rejimleri

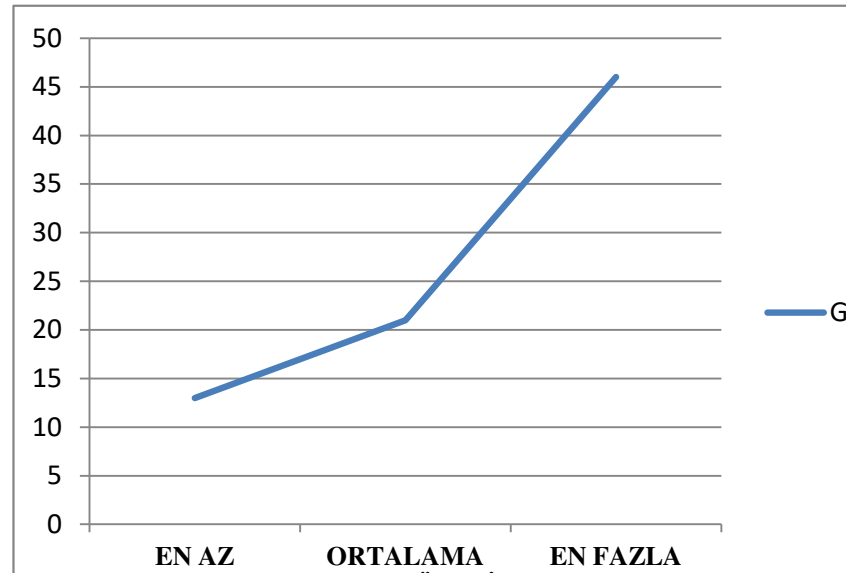


Şekil 12: Nakil sonrası ateş ve enfeksiyon durumları

Nakil sonrası engrafman ve taburculuk yapılanana kadar kan ürünü ihtiyaçlarına baktığımızda; 1 (%1,5) hastada sadece ES ihtiyacı olurken, 17 (%26,5) hastada Trombosit ve 44 (%68,7) hastada ES+Trombosit olmak üzere 62 (96,9) hastada replasman ihtiyacı olurken 2 (%3,3) hastamızda herhangi bir replasman yapılmadı. Ortalama yatış süresi $21,1 \pm 5,9$ gündü, en az 13 gün, en fazla 46 günlük yatış süreleri vardı.



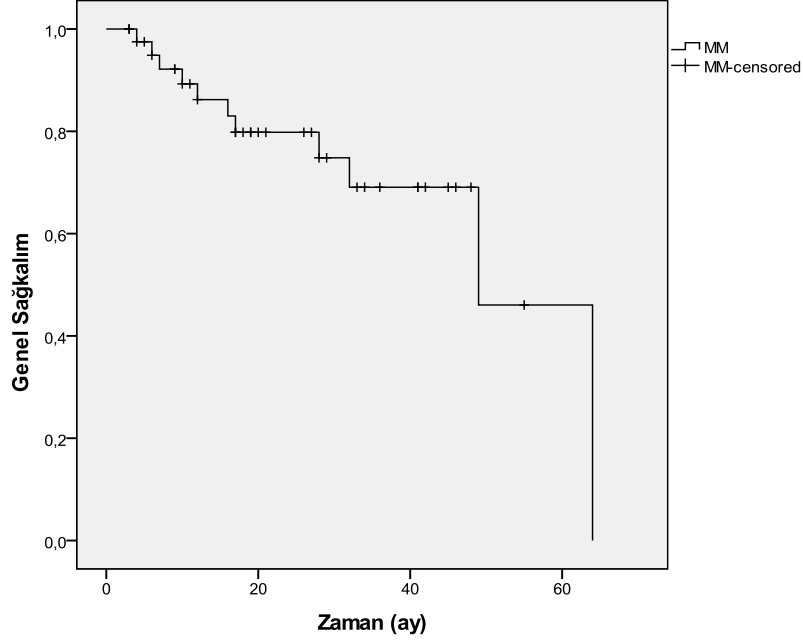
Şekil 13: Kan ürünü ihtiyaçları



Şekil 14: Hastanede yatış süresi

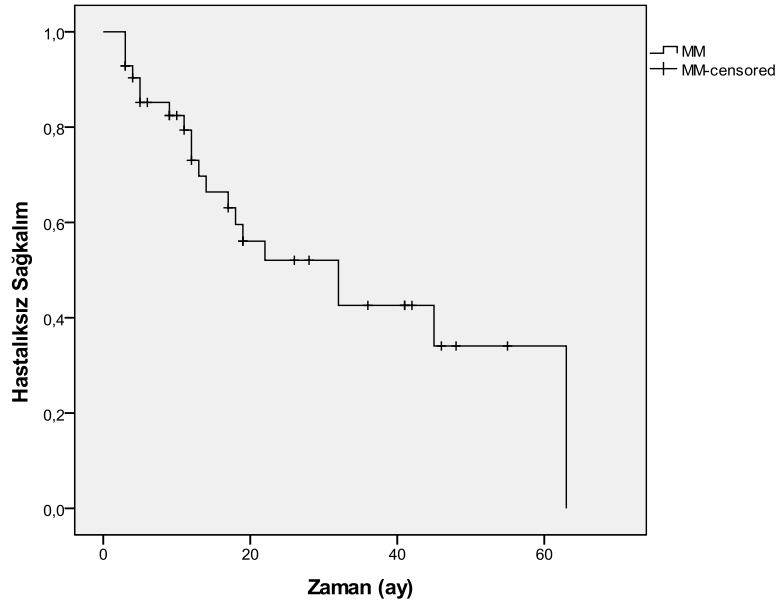
OKHN sonrası hasta takiplerinde sağkalımlara bakıldığında;

MM'da 11 (%26,2) hastada ölüm gerçekleşti. Ortanca GSS(genel sağkalım süresi) MM'da 49 ay idi (Şekil 15). İki kadın ve biri erkek olmak üzere 65 yaş üstü MM hastalarımızda ölüm gerçekleşmedi.MM hastalarımızın 2 yıllık genel sağkalım oranı %42,9 olarak bulundu.



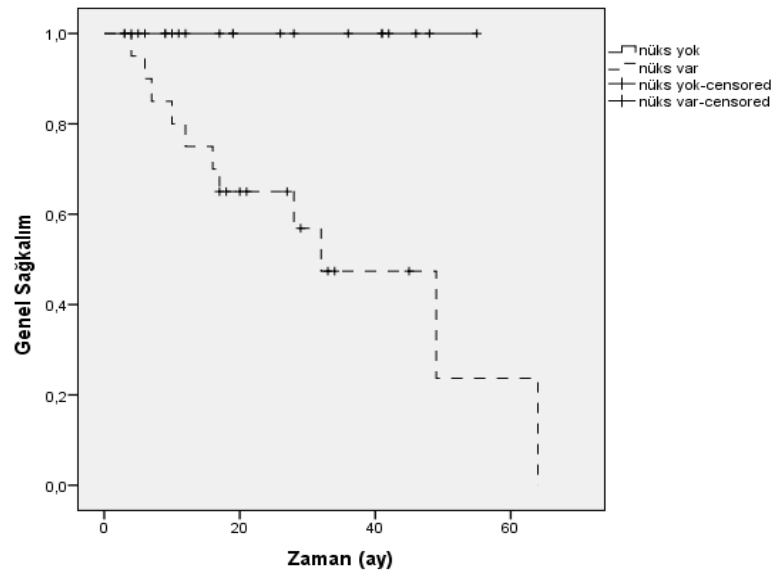
Şekil 15: OKHN sonrası MM'da genel sağkalım

Nakil sonrası takiplerde hastalıksız sağkalımlara bakıldığında MM'da 20 (%47,6) hastada nüks veya hastalık progresyonu gelişti. Ortanca HSS (hastalıksız sağkalım süresi) MM'da 32 ay idi (Şekil 16). 65 yaş üstü MM hastalarımızdan birinde nüks, progresyon gelişti.MM hastalarımızın 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %30,9 olarak bulundu.



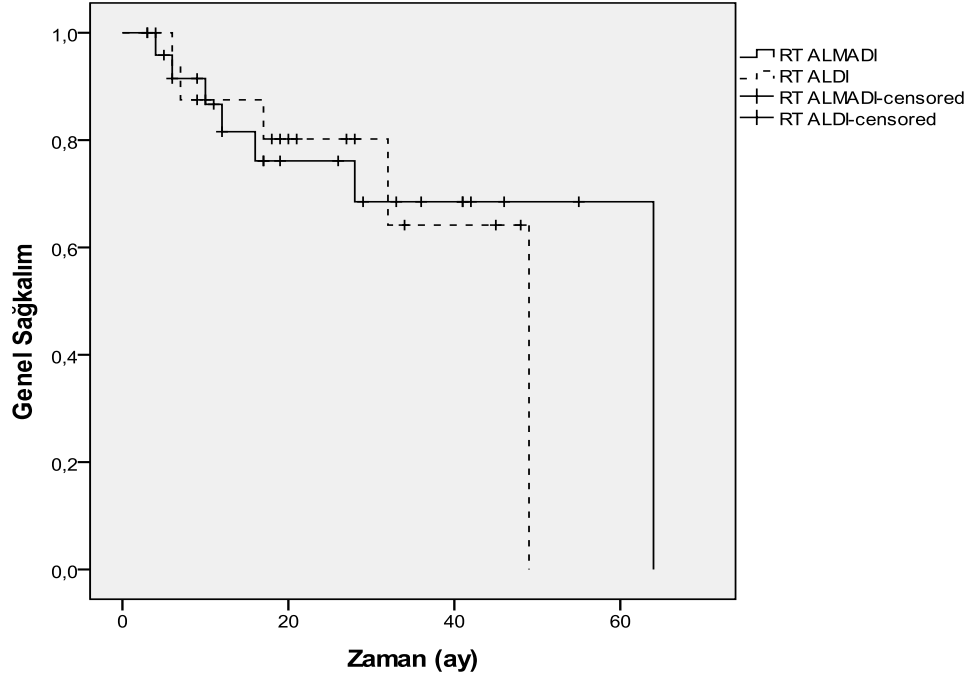
Şekil 16. OKHN sonrası MM'da hastaliksız sağkalım

Myelom hastalarında nüks, progresyon durumunun genel sağkalımla olan ilişkisine bakıldığında nüks olmayan 22 hastanın tamamı (%100) halen yaşamaktaydı, nüks olan 20 hastadan 11'inde (%55) ölüm gerçekleşmişti. Nüks olmayan hastalar ortalama GSS ulaşmamıştı, ortalama GSS 52,4 aydı, nüks olan hastalarda ortalama GSS 32 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,003$) (Şekil 17).



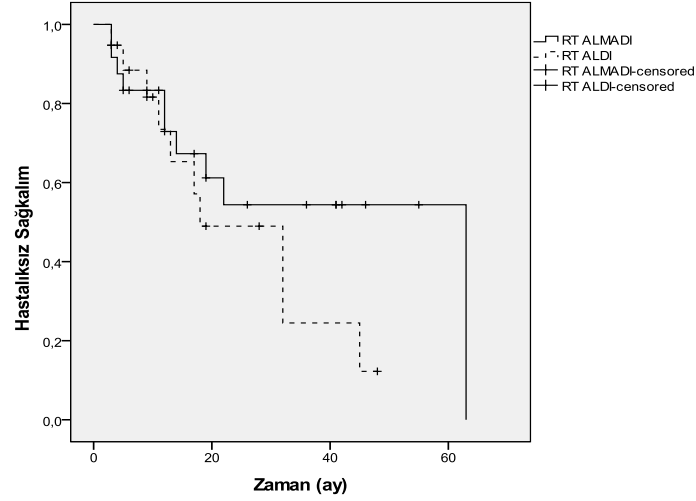
Şekil 17: MM'da nüks durumunun genel sağkalımla ilişkisi

Myelom hastalarında RT'nin hastalıksız ve genel sağkalım analizlerinde; RT alan 18 hastadan 4'ünde (%22,2), RT almayan 24 hastadan 7'sinde (%29,2) ölüm gerçekleşti. RT alanlarda ortalama GSS 49 ay, almayanlarda 64 ay olarak saptandı, istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,973$) (Şekil 18).



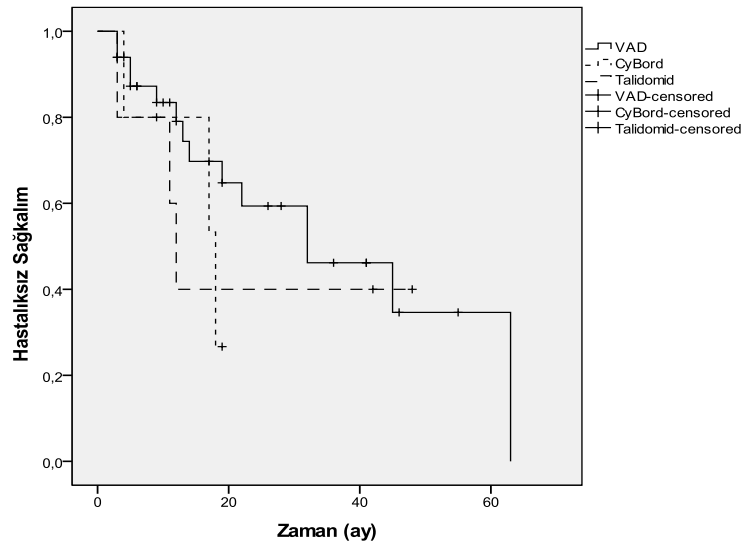
Şekil 18: Myelomda RT'nin genel sağkalımla ilişkisi

RT alan hastaların 10'unda (%55,5) ve RT almayan hastaların da 10'unda (%41,6) nüks,progresyon gerçekleşti. RT alanların ortalama HSS 18 ay iken almayanların 63 aydı, istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,235$) (Şekil 19).



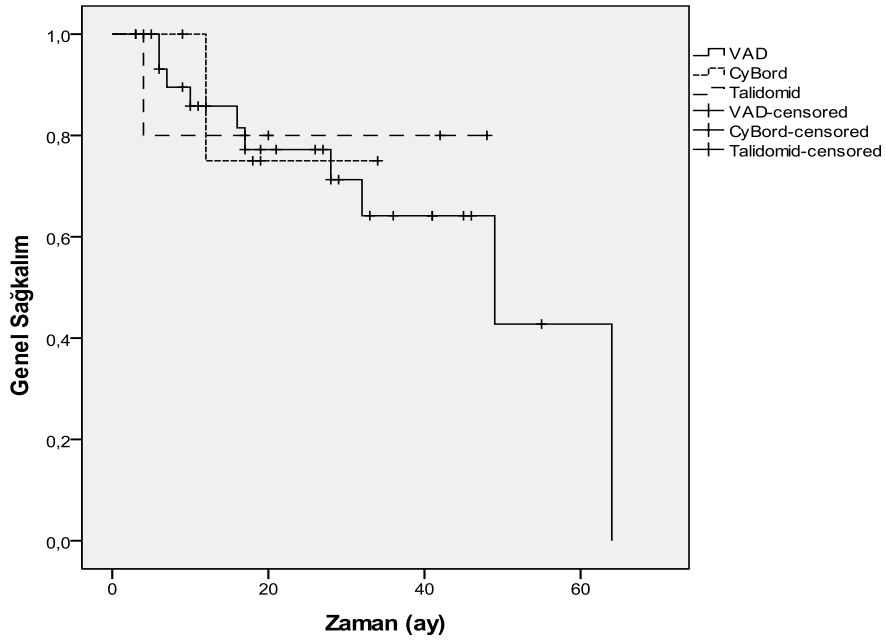
Şekil 19: Myelomda RT'nin hastaliksız sağkalımla ilişkisi

MM hastalarında 1.basamak tedavide VAD kürü verilen 32 hastanın 14'ünde (%43,7), CyBord verilen 5 hastanın 3'ünde (%60) ve TD verilen 5 hastanın 3'ünde (%60) nüks, progresyon gelişti.Ortanca HSS VAD alanlarda 32 ay, CyBord alanlarda 18 ay ve TD alanlarda 12 aydı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,538$) (Şekil 20).



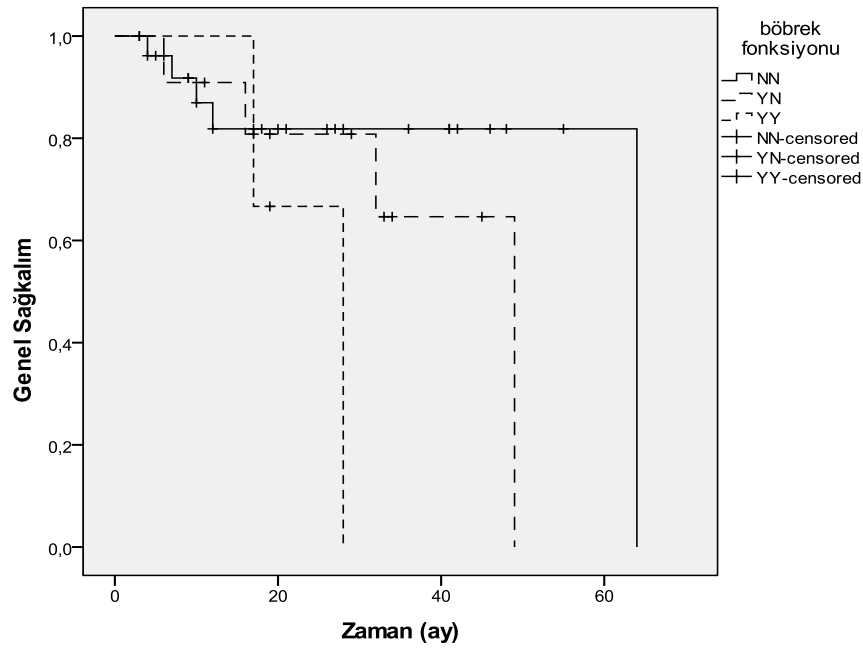
Şekil 20: Myelomda 1.basamak tedavi hastaliksız sağkalım ilişkisi

VAD alan hastaların 9'unda (%28,1), CyBord alanların 1'inde(%20) ve TD alanların 1'inde (%20) ölüm gerçekleşti.Ortanca GSS VAD alanlarda 49 aydı, CyBord alanlar ortanca GSS ulaşmamıştı, ortalama genel sağkalım süresi 28,5 aydı, yine TD alanlar ortanca GSS ulaşmamıştı,ortalama genel sağkalım süresi 39,2 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,945$) (Şekil 21).



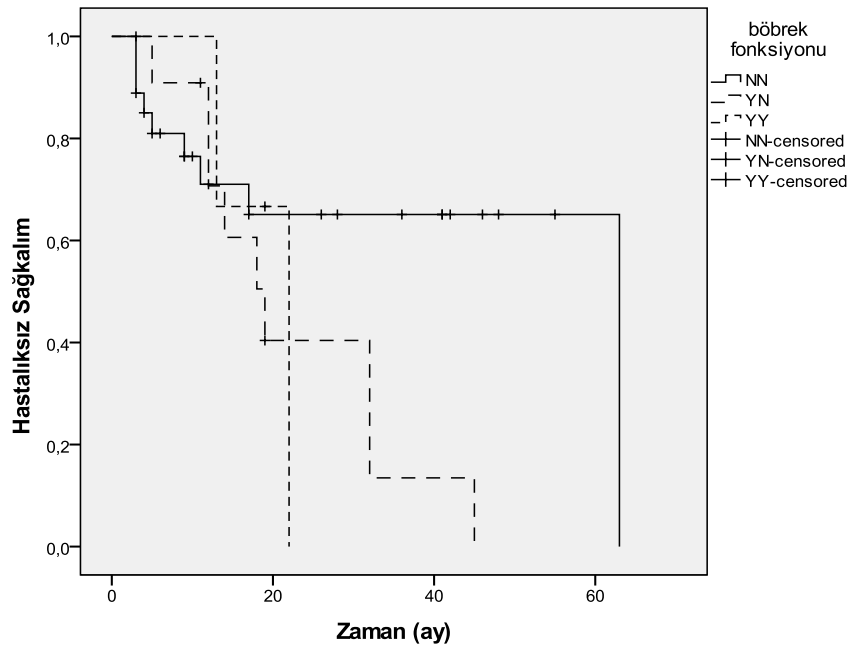
Şekil 21: Myelomda 1.basamak tedavi genel sağkalım ilişkisi

Myelom hastalarında kreatinin tanı ve nakil sırasında normal (NN) olan 27 hastadan 5'inde (%18,5), tanı sırasında yüksek ve nakil sırasında normal (YN) olan 11 hastadan 4'ünde (%36,4), tanı ve nakil sırasında yüksek olan (YY) 4 hastadan 2'sinde (%50) ölüm gerçekleşti. Ortanca GSS kreatinin NN olan hastalarda 64 ay , YN olanlarda 49 ay ve YY olanlarda 28 aydı,aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,205$) (Şekil 22).



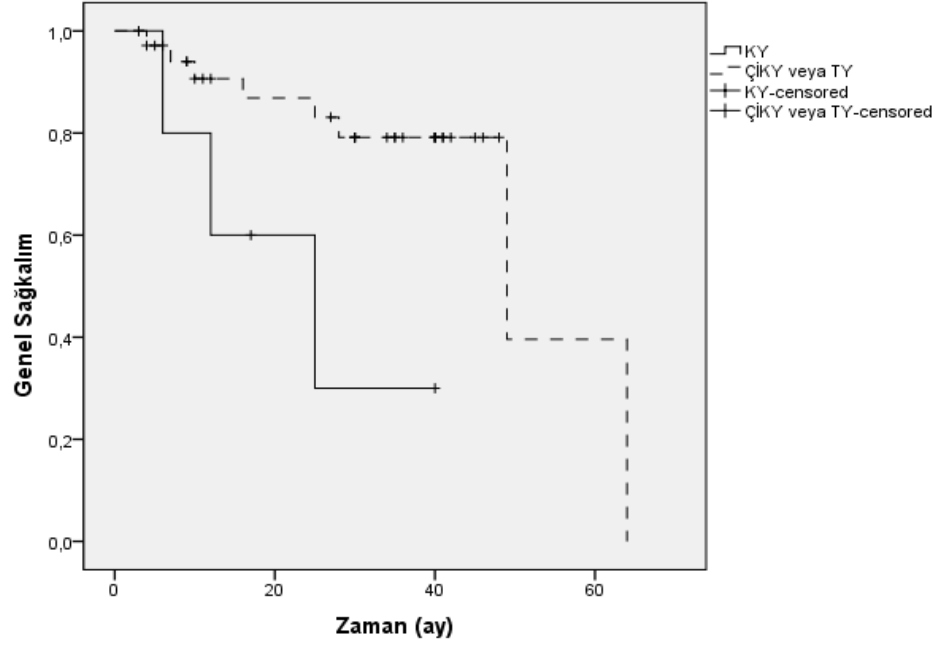
Şekil 22: MM'da hastaların BFT durumu ile genel sağkalım ilişkisi

Myelom hastalarında kreatinin tanı ve nakil sırasında normal (NN) olan 27 hastadan 9'unda (%33,3), tanı sırasında yüksek ve nakil sırasında normal (YN) olan 11 hastadan 9'unda (%81,8), tanı ve nakil sırasında yüksek olan (YY) 4 hastadan 2'sinde (%50) nüks, progresyon gerçekleşti. Ortanca HSS kreatinin NN olan hastalarda 63 ay, YN olanlarda 19 ay ve YY olanlarda 22 aydı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,184$) (Şekil 23).



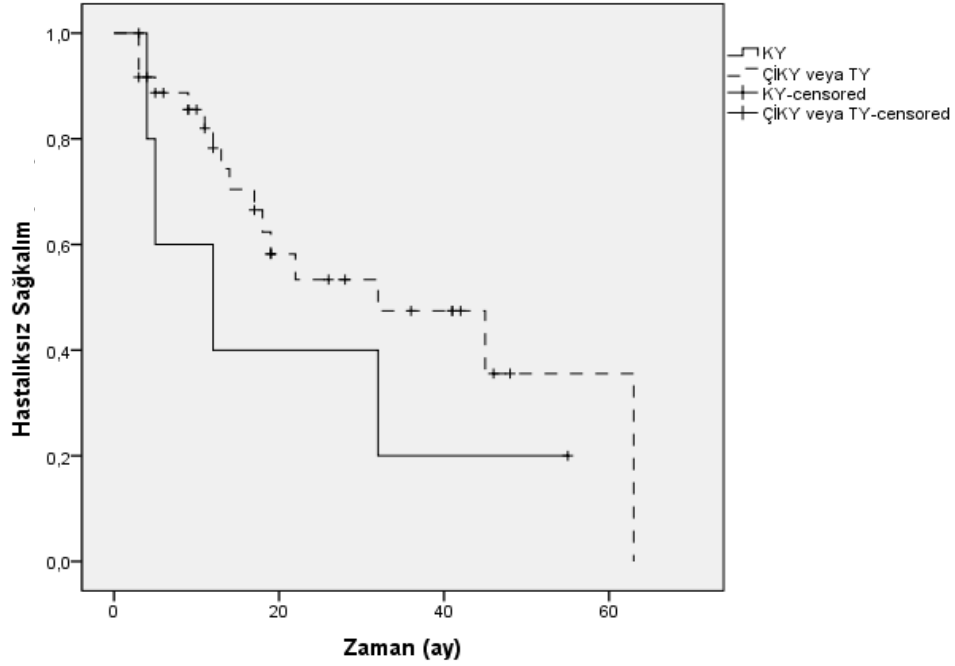
Şekil 23: MM'da hastaların BFT durumu ile hastaliksız sağkalım ilişkisi

MM’de OKHN öncesi KY olan 6 hastadan 3’ü (%50), ÇİKY veya TY olan 36 hastada 8’inde (%22,2) ölüm gerçekleşti. Ortanca GSS KY hastalarda 25 ay, ÇİKY veya TY olan hastalarda 49 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,025$) (Şekil 24).



Şekil 24: Myelom hastalarında OKHN öncesi yanıt ile genel sağkalım ilişkisi

KY olan 6 hastadan 4'ünde (%66,7), ÇİKY veya TY olan 36 hastada 16'inde (%44,4) nüks,progresyon gerçekleşti. Ortanca HSS KY hastalarda 12 ay, ÇİKY veya TY hastalarda 32 aydı,aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,284$) (Şekil 25).



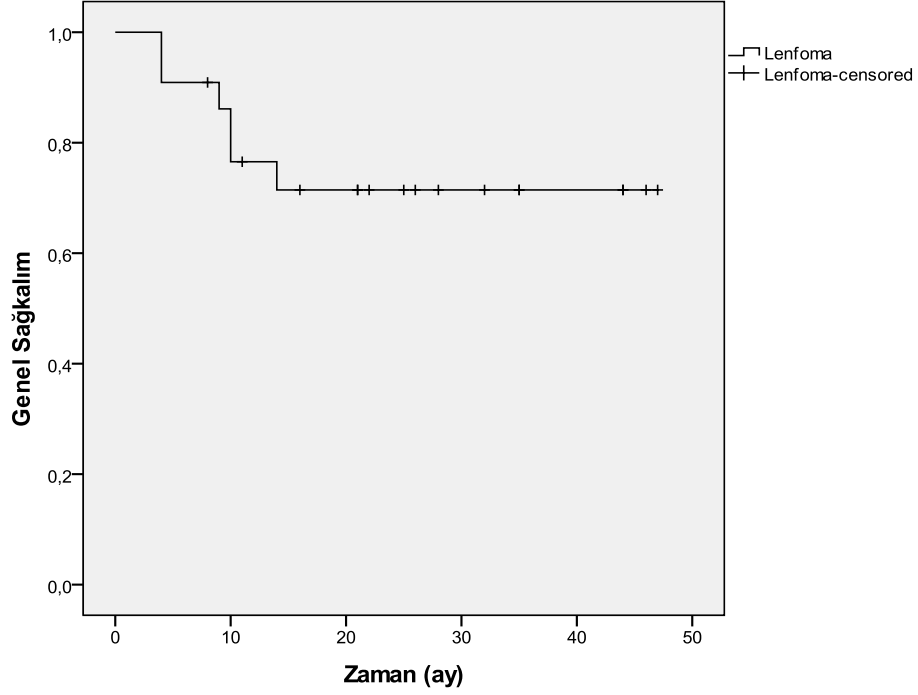
Şekil 25: Myelom hastalarında OKHN öncesi yanıt ile hastaliksız sağkalım ilişkisi

MM hastalarında 2.basamakta nakil yapılan 9 hastanın 4'ünde (%44,4), 3.basamakta nakil yapılan 29 hastanın 15'inde (%51,7) ve 4.basamakta nakil yapılan 4 hastanın 1'inde (%25) nüks ,progresyon gerçekleşti.Ortanca HSS 2.basamakta yapılanlarda 18 ay,3.basamakta yapılanlarda 32 aydı.4.basamakta yapılan hastalar ortanca süreye ulaşmamıştı,ortalama hastaliksız sağkalım süresi 39 aydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,481$).

Yine 2.basamakta nakil yapılan 9 hastanın 2'sinde (%22,2), 3.basamakta nakil yapılan 29 hastanın 9 'unda(%31) ölüm gerçekleşti.4.basamakta nakil yapılan 4 hasta (%100) halen yaşamaktadır. Ortanca GSS 3.basamakta yapılanlarda 49 ay, 2.basamakta ortalama sağkalım süresi 32,8 ay ve 4.basamakta ortalama sağkalım süresi 40,2 aydı, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,978$).

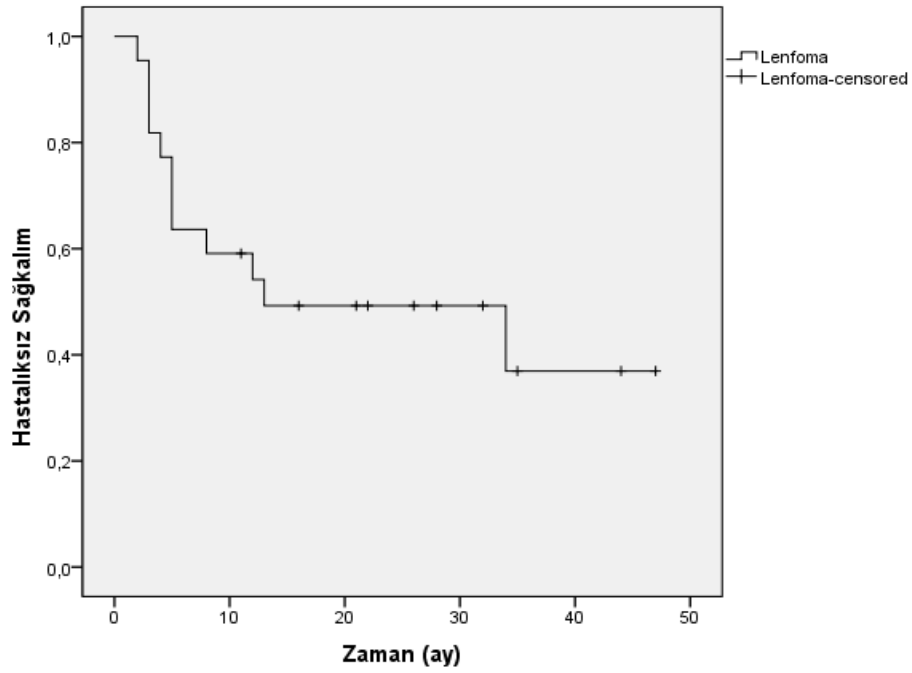
Lenfoma hastalarında;

OKHN sonrası hasta takiplerinde 22 hastamızın 6'sında(%27,3) ölüm gerçekleşti.Lenfoma'da ortalanca GSS ulaşılmamıştı,ortalama genel sağkalım süresi 41,6 ay idi (Şekil 26). Lenfoma'da 2 yıllık genel sağkalım oranı %45,4'tü.



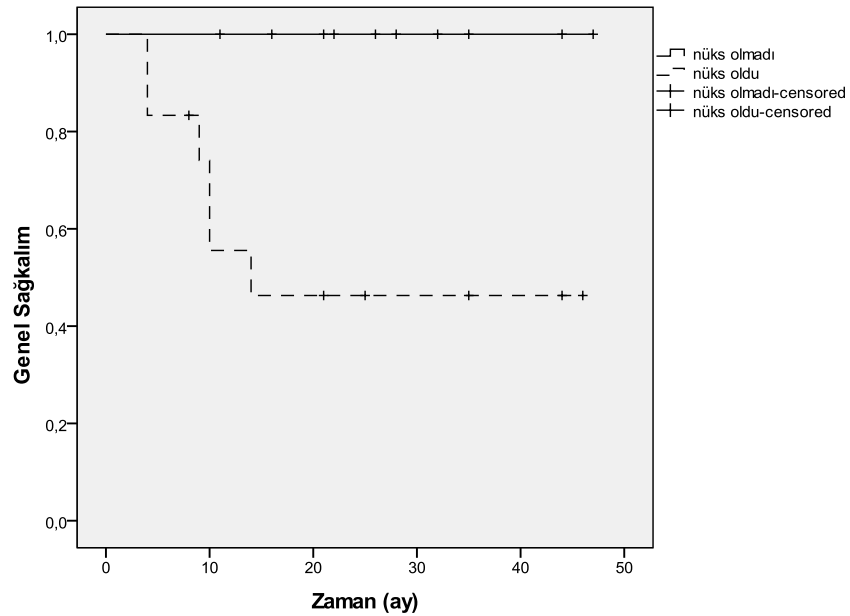
Şekil 26: OKHN sonrası Lenfoma hastalarında genel sağkalım

Lenfoma'da hastalıksız sağkalıma bakıldığında; 12(%54,5) hastada nüks gelişti.Ortanca HSS süresi 13 aydı (Şekil 27). Lenfoma'da 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %31,8'di.



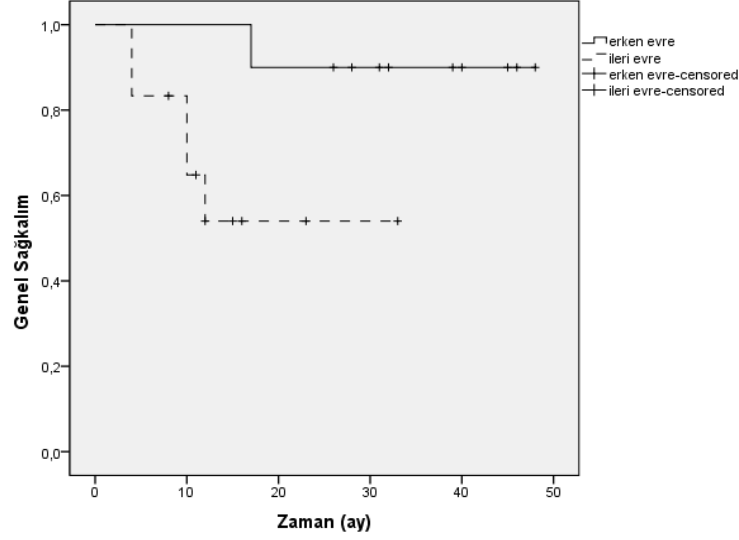
Şekil 27: OKHN sonrası Lenfoma hastalarında hastaliksız sağkalım

Lenfoma hastalarında nüks olan 12 hastadan 6'sinde (%50) ölüm gerçekleşti, nüks olmayan 10 hastanın tamamı (%100) halen yaşamaktaydı. Ortanca GSS nüks olanlarda 14 ay, nüks olmayanlar ortalanca sağkalıma ulaşmamıştı, ortalama sağkalım süresi 43,4 aydı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,008$)(Şekil 28).



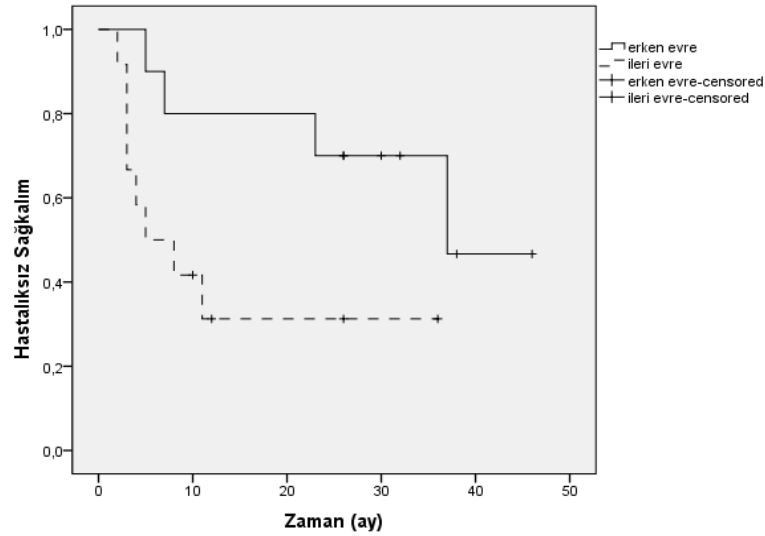
Şekil 28: Lenfoma hastalarında nüks ile genel sağkalım ilişkisi

Lenfoma hastalarından erken evrede olan 10 hastadan 1'si (%10), ileri evrede olan 12 hastadan 5'inde (%41,7) ölüm gerçekleşti. İleri evre hastalıkta ortalama genel sağkalım 21,6 ay iken ,erken evrede ortalama genel sağkalım 44,9 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,035$) (Şekil 29).



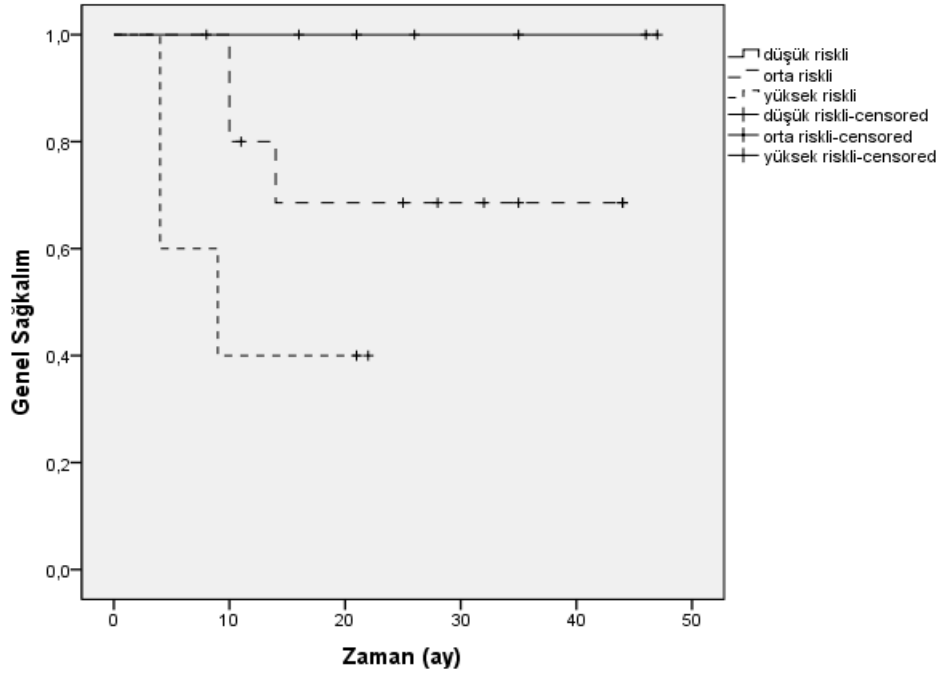
Şekil 29: Lenfoma hastalarında evre ile genel sağkalım ilişkisi

Lenfoma hastalarından erken evrede olan 10 hastadan 4'ünde (%40), ileri evrede olan 12 hastadan 8'inde(%66,7) nüks gerçekleşti. İleri evre hastalıkta ortalama HSS 5 ay iken, erken evrede ortalama hastaliksız sağkalım 37 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,039$)(Şekil30).



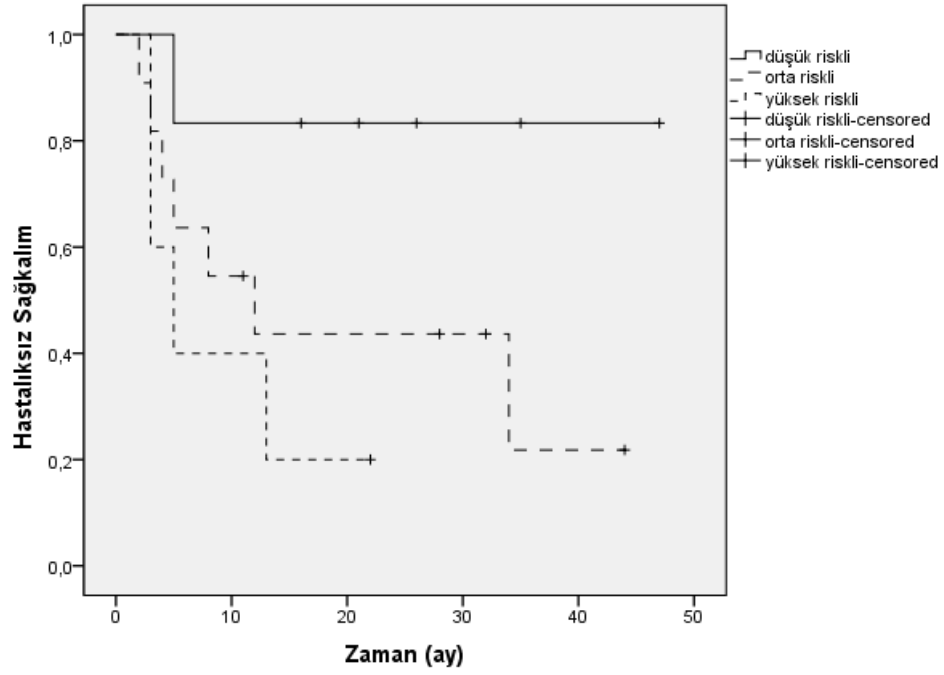
Şekil 30: Lenfoma hastalarında evre ile hastaliksız sağkalım ilişkisi.

Lenfoma hastalarında orta riskli 11 hastadan 3'ü (%27,3), yüksek riskli 5 hastadan 3'ünde (%60) ölüm gerçekleşti, düşük riskli olan 6 hastada ölüm olmadı. Ortalama GSS düşük riskli hastalarda 41,8 ay, orta riskli hastalarda 33,7 ay, yüksek riskli hastalarda 12,2 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,038$) (Şekil 31).



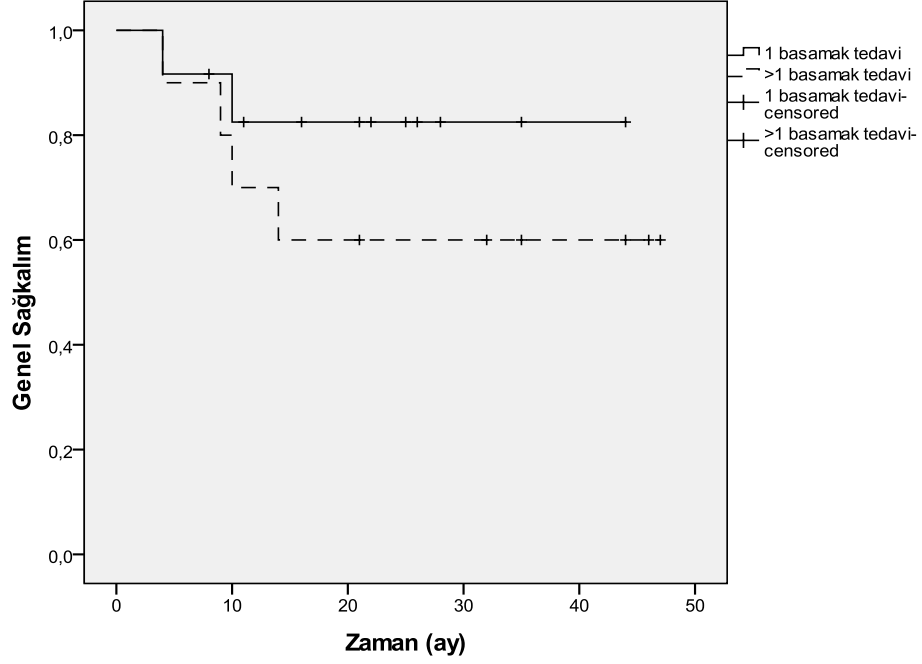
Şekil 31: Lenfoma hastalarında risk sınıfı ile genel sağkalım ilişkisi

Lenfoma hastalarından düşük riskli olan 6 hastadan 1'i (%16,7), orta riskli 11 hastadan 7'si (%63,6), yüksek riskli 5 hastadan 4'ünde (%80) nüks gerçekleşti. Ortalama HSS düşük riskli hastalarda 40 ay, orta riskli hastalarda 20,3 ay, yüksek riskli hastalarda 9,2 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,087$) (Şekil 32).



Şekil 32: Lenfoma hastalarında risk sınıfı ile hastaliksız sağkalım ilişkisi

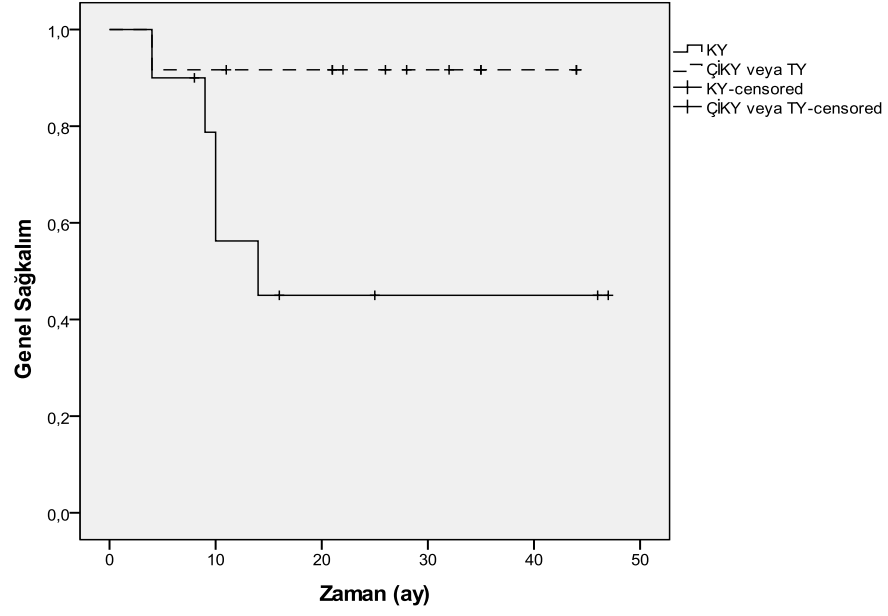
Lenfoma hastalarında nakil öncesi bir basamak tedavi alan 12 hastadan 2'ünde (%16,7), birden fazla tedavi alan 10 hastadan 4'ünde (%40) ölüm gerçekleşti. Ortalama GSS bir basamak tedavi alanlarda 37,5 ay ,birden fazla tedavi alanlarda 31,9 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,292$) (Şekil 33).



Şekil 33: Lenfoma hastalarında tedavi sayısı ile genel sağkalım ilişkisi.

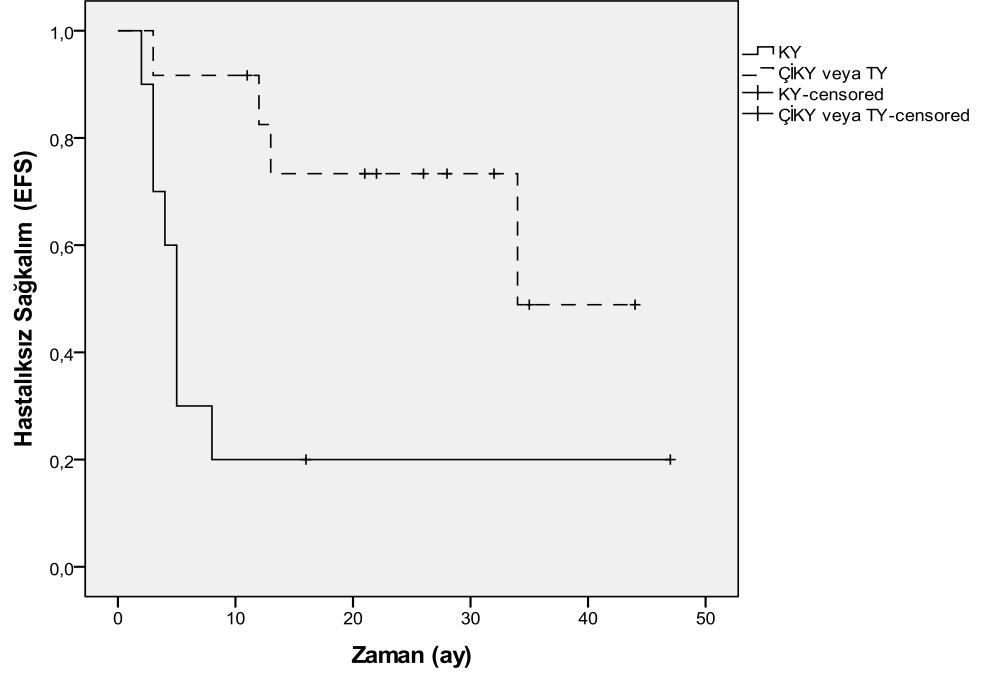
Lenfoma hastalarında OKHN öncesi kurtarma tedavisinde bir basamak tedavi alan 12 hastadan 7'si (%58,3), birden fazla tedavi alan 10 hastadan 5'sinde (%50) nüks gerçekleşti. Ortanca HSS bir basamak tedavi alanlarda 13 ay, birden fazla tedavi alanlarda 8 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,696$).

OKHN öncesi lenfoma hastalarında KY olan 10 hastanın 5'inde(%50), ÇIKY veya TY olan 12 hastanın 1'inde (%8,3) ölüm gerçekleşti.Ortalama GSS KY hastalarda 26,3 ay, ÇIKY veya TY hastalarda 40,6 aydı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,030$) (Şekil 34).



Şekil 34: Lenfoma hastalarında nakil öncesi yanıt durumu ile genel sağkalım ilişkisi

OKHN öncesi lenfoma hastalarında KY olan 10 hastanın 8'inde (%80), ÇİKY veya TY olan 12 hastanın 4'ünde (%33,3) nüks gerçekleşti. Ortanca HSS KY hastalarda 5 ay, ÇİKY veya TY hastalarda 34 aydı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,010$) (Şekil 35).



Şekil 35: Lenfoma hastalarında nakil öncesi yanıt ile hastalıklı sağkalım ilişkisi

Tablo 20:Bazı parametrelerin sağkalım analizindeki istatistiksel anlamlılık değerleri

Parametre	P değeri (GSS)	P değeri (HSS)
MM		
OKHN sonrası nüks	0,003	-
OKHN öncesi RT	0,973	0,235
İndüksiyonda verilen tedavi	0,945	0,538
OKHN öncesi BFT	0,205	0,184
OKHN öncesi yanıt durumu	0,025	0,284
Nakil basamağı	0,978	0,481
Lenfoma		
OKHN sonrası nüks	0,008	-
OKHN öncesi yanıt durumu	0,030	0,010
Risk sınıfı (IPI)	0,038	0,087
Hastalık evresi	0,035	0,039
OKHN öncesi tedavi sayısı	0,292	0,696

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

OHKHN, yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi sonrası kemik iliği fonksiyonunun yeniden sağlanması için hastadan daha önce toplanan kendi kök hücrelerinin tekrar kendine verilmesi işlemidir. YDT ve sonrasında OHKHN ,MM ve Lenfoma başta olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde seçilmiş hastalarda tercih edilen bir tedavi modalitesi haline gelmiştir. MM başvuru sırasında ortalama 65 yaş olan bir ileri yaş hematolojik malignitedir. OKHN destekli YDKT indüksiyon tedavisi sonrası 65 yaşın altında ve performansı iyi olan 65 yaş üzeri hastalar için standart tedavi yaklaşımı olma özelliğini korumaktadır. Çeşitli KT rejimleri uygulanmasına rağmen kürabl olmayıp hastalık kötü prognozlu seyretmektedir (151,152). Konvansiyonel tedavilerle belirgin iyileşme sağlanamaması nedeniyle YDT ve kök hücre nakli son 10 yılda yaygın şekilde kullanılmış, tam remisyon oranında ,hastalısız yaşam süresi ve genel sağkalımda artış sağlamıştır (153,154). Başlangıcında bazı karakteristik özellikleri olan hastaların nakilden daha belirgin fayda gördükleri bilinmekte olup bu durum daha çok refrakter hastalarda önem arz etmektedir. OHKN 65 yaş üstü hastalarda da güvenli olup bunun başlıca sebebi periferik kan kök hücrelerinin kullanılması ve kemik iliği iyileşme zamanının kısalması ve mortalitenin azalmasıdır (155).

Hodgkin ve Non Hodgkin Lenfomalar hematolojik malignitelerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Birincisıra tedaviye yeterli yanıt vermeyen yada relaps olan hastalarda ikinci sıra tedavi sonrası otolog periferik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hodgkin lenfomada beklenen 5 yıllık genel sağ kalım oranları %85 civarında iken bu oran Hodgkin dışı lenfomada %65'tir. Ancak, gerek Hodgkin gerekse Hodgkin dışı lenfomada 5 yıllık sağ kalım oranlarının hastalığın evresi ve histolojik alt tip de dâhil olmak üzere birçok prognostik ölçüte göre değişkenlik gösterdiği unutulmamalıdır Hodgkin Lenfomaların (HL) % 80'inde kemoterapi ve/veya radyoterapi ile kür sağlanmaktadır. Günümüzde erken evre Hodgkin lenfomalı hastalarda uzun süreli sağkalım %90'ı, ileri evre Hodgkin lenfomalı hastalarda ise %70'i geçmektedir. Bu ümit verici sonuçlar yanısıra ilk sıra kemoterapi tedavisine yanıt vermeyen refrakter hastalar yanısıra ilk sıra tedaviye yanıt veren fakat takipler

sırasında relaps olan hastalar bulunmaktadır. Bu hasta gurubunda özellikle ikinci sırada verilen platin bazlı tedaviye yanıt veren hastalarda OKHN birincil tedavi modalitesini oluşturmaktadır. Bu özellikte olan hasta gurubunda yapılan çalışmalarda uzun süreli hastalıksız sağ kalım %68'i bulmaktadır (156,157).

Relaps/refrakter lenfoma olduğu düşünülen hastalara kurtarıcı kemoterapi hemen başlanmalıdır. Günümüzde birçok merkezde nüks hastaların tedavisinde yüksek doz kemoterapi ve ardından HKHN uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda konvasiyonel kemoterapi rejimlerine kıyasla yüksek doz kemoterapi sonrası OHKHN uygulamasının üstün olduğu saptanmıştır. Üç yıllık progresyonsuz sağkalım kemoterapi grubunda %10 iken, OHKHN grubunda %53 saptanmıştır. Nüks olan olgularda yüksek doz kemoterapi uygulaması ile 5 yıllık genel sağkalım oranı (GSO) konvasiyonel kemoterapi rejimlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte YDT ve OKHN'den faydalanabilecek hastaların belirlenmesinde nakil için en uygun zaman ve hazırlık rejiminin belirlenmesinde bazı faktörlerin irdelenmesi gerekmektedir (158).

Çalışmamızda 2008-2016 yılları arasında YDT sonrası OKHN yapılan toplamda 64 MM ve Lenfoma hastasının nakil öncesi özelliklerini, transplantasyonla ilişkili faktörleri ve nakil sonrası sağkalım durumlarını inceledik, ve literatür verileri ile karşılaştırdık.

Periferik Kök Hücre toplama aşamasında mobilizasyon rejimlerine bakıldığında 6 hastada G-CSF, 13 hastada KT+G-CSF ve 45 hastada siklofosamid+G-CSF kullanılmıştı. Hastalarımızın 12'sinde (%18,7) yeterli kök hücre toplanamadı, 52 'sinde (%81,3) yeterli düzeye ulaşılmıştı. Yeterli Kök Hücre toplanamayan hastalardan 8'inde (%12,5) plerixafor desteğinde tekrar mobilizasyon sağlandı.

G-CSF ile mobilizasyon yapmak gerekli hücre sayısına ulaşmak için birden çok aferez yapılmasını gerektirebilmektedir. Sitokinler ile mobilizasyona kemoterapi eklemek toplanan hücre sayısını arttırmaktadır. Ancak kullanılan kemoterapi için standart bir yaklaşım mevcut değildir. Bu bağlamda literatür incelendiğinde hastaların %91'inde sadece G-CSF ile mobilizasyon işlemi sonrası tek aferezle yeterli hücre toplanabildiği, bir başka derlemede ise HDL ve HL hastalarında sadece G-CSF ile hastaların %23'ünde mobilizasyon başarısızlığı bildirilmiştir (159).

Lefrere ve arkadaşları 2013'te yayınlanan pleriksafor ile mobilizasyon sonrası aferez zamanlaması ile ilgili bir çalışmada 13 hastanın %85'inde mobilizasyon sağlanırken bir diğer çalışmada benzer hasta grubunda %71 mobilizasyon başarısı elde edilebilmiştir. Birbirlerinden farklı etki mekanizmaları nedeniyle G-CSF ve pleriksaforun sinerjistik etki gösterdikleri bilinmektedir. Ancak pleriksaforun çığır açıcı bu etkilerine rağmen hala hastaların %30'unda mobilizasyon başarısızlığı gözlenmektedir (160).

Kim JS ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; Kasım 1996 - Ocak 2007 yılları ortanca yaşı 53 olan 197 MM hastasına indüksiyon KT rejimi sonrasında Melfelan ile YDT ve OKHN uygulandı. Tanıdan itibaren ortanca takip süresi 29,2 ay ortanca GSS 22,4 aydı ve ortanca HSS 13,8 aydı. OKHN öncesi hastaların 63'ü tam yanıtı (%32), 134'ü (%68) kısmi yanıtı idi, ortanca GSS TY hastalarda KY hastalara göre anlamlı düzeyde uzun bulundu ($p=0.0015$). Nakil sonrasında da TY durumunun, yanıtızsızlık veya yanıt kaybı olanlara göre GSS daha iyiydi ($p=0,0135$) (161). İndüksiyon rejimi olarak VAD verilen hastalarda da ($n=162$) ortanca GSS tam yanıtı hastalarda kısmi yanıtı hastalara göre anlamlı düzeyde uzun bulundu ($p=0.0016$). Yine bu çalışmada ISS evre 1-2 olan hastaların evre 3 olan hastalara göre sağkalımının daha iyi olduğu, cinsiyet, yaş, DS (duri salmon) evresi, Ig tipi, indüksiyon rejimi (VAD veya yeni ajanlar), kök hücre miktarının ve nakile kadar olan sürenin (<12 ay veya >12 ay) GSS ve HSS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı sonucuna ulaşılmıştı. Sonuç olarak OKİT öncesi tam yanıt elde edilmesi genel sağkalımı belirleyen prognostik bir faktör olduğu bu bulgular ışığında başlangıç rejimine tam yanıt oranını arttırmak için yeni antimyeloma ajanların geliştirilmesinin OKHN sonrası klinik yanıtı arttıracığı sonucu verilmiştir (162).

E. Terpos ve arkadaşları tarafından Londra'da 1994-2001 yılları arasında yapılan bir çalışmada ortalama yaşı 55,2 olan MM tanılı 127 hastanın YDT sonrası OKHN verilerinin sunulduğu analizde transplantasyon sonrası ortanca GSS 50,4 ay, ortanca HSS 23,5 ay bulunmuş. Transplantasyonla ilgili mortalite tüm hastalarda %2,3 olup literatürlerde bu oran %3-%20 arasında değiştiği bildirilmektedir. 69 hasta IGG, 28 hasta IgA, 1 hasta IgD, 23 hasta hafif zincir ve 6 hasta non sekretuar myelomuydu. Nakil öncesi %6 hasta tam remisyonda, %73 hasta parsiyel remisyonda, %12 hasta minimal yanıt, ve %9 hasta stabil veya refrakter hastalığa

sahipti. Nakil öncesi %79 hasta 1 sıra %21 hasta 2 sıra veya daha fazla KT almıştı. Nakil sonrası %15 hasta tam yanıtı, %81 hasta kısmi yanıtı bulundu, 2 hasta progresyon gösterdi. OKHN öncesi tam yanıtli hastalarda ortanca HSS 31 ay iken kısmi yanıtli hastalarda 16 ay bulunmuş. Ortanca progresyonsuz sağkalım non sekretuar myelomda 36,1 ay, IgG'de 23,9 ay, IgA'da 21,5 ay ve hafif zincirde 16,4 aydı. Nakil sonrası nüks, progresyon gelişen hastalarda sağkalım daha kısaydı. Nakil öncesi TY olan hastalar daha uzun ortanca GSS ve HSS ile ilişki bulunmuş ($p<0,03$, $p<0,01$). OKHN'nin refrakter hastalarda da etkin ve güvenli bir tedavi olduğu belirtilmiştir (163,164).

Başka bir retrospektif çalışmada ortanca 51(30-66) yaş olan 59 kadın, 63 erkek toplam 122 OKHN yapılan MM hasta incelenmiş. 47 hasta TY, 66 hasta KY, 9 hasta stabil durumdaydı. 95 hasta IgG, 16 hasta IgA, 1 hasta IgM, 1 hasta IgG/IgA, 5 hasta non sekretuar, 2 hasta plazmositom, 2 hasta hafif zincir myelomuydu. 72 hasta DS evre 3, 46 hasta evre 2 ve 4 hasta evre 1'di. Çoğu hastaya (69/122) 2 veya daha fazla KT döngüsü sonrası nakil yapılmıştı. Mobilizasyonda Siklofosamid (4-6 g / m²) veya Etoposid 1.6 g / m² ve takiben G-CSF verilmişti, hazırlık rejiminde bütün vücut ışınlaması olmaksızın yüksek doz Melfelan verilmişti. Ortalama yatış süresi 22(12-45) gündü. Nakil sonrası hastaların %74,9 TY, %14,3 KY, %5,4 stabil hastalık ve %5,4 progresyon durumundaydı. Ortanca GSS 45 ay ve HSS 25 ay bulunmuştu. 3 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranı sırasıyla %84/%68'di. YDT sonrası OKHN MM hastaları için değerli, iyi tolere edilen bir tedavi metodu olduğu belirtilmiştir (165,166).

Bir retrospektif çalışmada 1990-2012 tarihleri arasında MM tanılı OKHN yapılan 191 hastanın uzun dönem sonuçları incelenmiş, ortanca yaş 53(26-68) hastaların 46'sı kadın, 135'i erkekti. İndüksiyon rejimi olarak 77 hastaya VAD, 92 hastaya yeni ajanlar (talidomid, bortezomib, lenalidomid), 22 hastaya alkilizan ajanlar (VMCP veya MP) verildi. Hastaların %43'ü birden fazla seri indüksiyon rejimi aldı. Kök hücre kaynağı olarak 7 hastaya kemik iliği verildi, kalan hastalardan G-CSF ile mobilizasyon yapılmıştı. Hazırlık rejimi olarak hastalara yüksek doz melfelan 200 mg/m² verildi, bft bozukluğu olanlara doz redüksiyonu yapıldı. Ortanca takip süresi 85 ay, transplantasyon sonrası 109 hasta (%57.1) tam yanıtla ulaştı, TY hastalarda ortanca hastalıksız sağkalım ÇİKY ve KY hastalara göre anlamlı derecede

uzun bulundu ($p < 0.001$). OKHN öncesi KT basamak sayısının 2'nin altında olması (tek seri $p < 0.001$), ve net lenfosit sayısının 3000 üzerinde olması ($P < 0.001$), hastalıksız sağkalımı olumlu etkileyen prognostik faktörler olduğu saptandı. Ortanca sağkalım nakil sonrası TY hastalarda (204 ay), ÇİKY hastalar (71.5 ay, $p < 0.001$) ve KY hastalara (51.5 ay, $p < 0.001$) göre daha uzun saptandı. Nakil sonrası TY uzun HSS ve GSS ile ilişkiliydi (167,168).

Konvansiyonel KT kullanılan birçok çalışmada klinik ve biyolojik özellikler benzer olmasına rağmen ileri yaş kötü prognostik faktör olarak görülmektedir. Bununla birlikte MD anderson kanser merkezinde Ocak 2000-Aralık 2015 arasında 75 yaş üstü OKHN uygulanan 72 myelom hastasıyla yapılan çalışma incelendiğinde; ortalama yaş 76, %58 erkek-%42 kadın olan hastaların %30'u ISS evre 1, %43'ü evre 2 ve %27 'si evre 3'te nakil yapılmış. %63 'üne hazırlık rejimi olarak 140 mg/m² ile %37'sine >140 mg/m² melfelan ile hazırlık rejimi uygulanmış. %85 'i nakil sırasında KY veya TY bulunmuş ve %50 'si nakil sonrası idame tedavi almış. Ortalama HSS 31,4 ay, ortalama GSS 72,8 ay saptanmış olup ISS evre-3 hastalarda anlamlı derecede düşük HSS ve GSS ilişkisi bulunmuş. 1 yıllık ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım sırasıyla % 75-%23'tü. 1 ve 5 yıllık genel sağkalımlar ise sırasıyla %93-%58 bulunmuştu. 75 yaş üstü myelom hastalarında nakil sonrası sağkalımların daha genç hastalarla benzer olduğu ve yaşın OKHN için tek başına belirleyici faktör olamayacağı ifade edilmiştir (169).

Bir başka yerli retrospektif çalışmada 1998-2003 yılları arasında OKHN yapılam 32 MM hastası incelenmiş, 13 kadın ve 19 erkek hastanın ortalama yaşı 52(30-63) idi. İndüksiyon rejiminde VAD ve hazırlık rejimi olarak yüksek doz Melfelan kullanılmıştı. Transplantasyonla ilişkili mortalite %9,3'tü. Nakil sonrası 13(% 40,6) hasta TY, 17(%55,1) hasta KY idi. Ortanca GSS ulaşılammış ve ortalama HSS 25 bulunmuştu (170).

Bizim çalışmamızda hastaların 16'sı (%38) kadın, 26'sı (%62) erkek olmak üzere 42 MM hastamız vardı, ortalama yaş 53,6±10, yaş aralığı (24-73). Nakil yapılan MM hastalarımızın 2'si kadın ve 1'i erkek olmak üzere 3'ü (%7) 65 yaş üstündeydi. Hastalarımızın ortalama GSS 49 ay ve ortalama HSS 32 ay bulundu. Nakillerimizde ilk 30 ve 100 günde tansplantasyonla ilişkili mortalite saptanmadı. OKHN öncesi yanıt durumuna göre hastaların 6 'sı (%14,3) kısmi yanıt, 36'sı

(%85,7) çok iyi kısmi yanıtlı veya tam yanıtlıydı. Hazırlık rejimi olarak hastalarımıza 140mg/m² veya 200mg/m² Melfelan verilmişti. Ortanca genel sağkalım KY hastalarda 25 ay, ÇİKY veya TY olan hastalarda 49 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,025), nakil öncesi iyi yanıtlı hastalarda sağkalım süresi belirgin olarak uzundu, yanıt durumu sağkalımı etkileyen önemli bir prognostik faktördü. Ortanca hastalıksız sağkalım KY hastalarda 12 ay, ÇİKY veya TY hastalarda 32 aydı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,284), fakat iyi yanıtlı hastalarda belirgin sağkalım avantajı görüldü. IgG myelomunda genel sağkalım oranı %75, IgA'da %78,6, IgM'de %100, hafif zincirde %50 ve plasmositomda %80 olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,967). 65 yaş üstü hastalarımızdan birinde nüks ,progresyon gelişti. Her üç hasta da polikliniğimizde takip edilmeye devam edilmektedir. MM hastalarımızın 2 yıllık genel sağkalım oranı %42,9, hastalıksız sağkalım oranı %33,4 olarak bulundu. Myelom hastalarında nüks,progresyon durumunun genel sağkalımla olan ilişkisine bakıldığında nüks olmayan 22 hastanın tamamı (%100) halen yaşamakta ve poliklinikte takip edilmektedir,nüks olan 20 hastadan 11'inde (%55) ölüm gerçekleşmişti. Nüks olmayan hastalar ortanca GSS ulaşılmamıştı,ortalama GSS 52,4 aydı. Nüks olan hastalarda ortanca GSS 32 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,003). Myelomda nüks durumunun genel sağkalımı etkileyen bir prognostik faktör olduğu görüldü. **Ulaşılan sağkalım sürelerimiz literatür verileriyle ile benzer özellikte bulundu.**

Standart indüksiyon rejimi olarak kullanılan vinkristin-doksorubisin-deksametazon içeren kemoterapi (VAD) rejimi %55-60'lık yanıt oranları ile az sayıda hastada tam yanıt (TY) sağlamaktadır.Talidomid ve deksametazon kombinasyonu tüm sağ kalım yönünden VAD'a üstün bulunmuştur.Lenalidomid Türkiye'de ruhsat kuralları gereği ancak talidomid ve bortezomibe dirençli vakalarda kullanılabilir. İmmünmodülatör ilaçları ve bortezomib tabanlı başlangıç tedavileri kabul edilebilir bir toksisite ile kök hücre toplama kabiliyetini koruyarak erken mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (171). Uygun hastalarda YE'leri göz önünde bulundurulmak şartıyla lenalidomid veya bortezomib ile idame tedavisi, progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzatır, fakat bu endikasyon için halen (10/2016) ruhsatları yoktur. Lenalidomid idame tedavisinin özellikle daha önce

alkilleyici maruziyeti olan hastalarda ikinci maligniteleri anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır(172).

VAD tedavisi diğer kombine kemoterapi protokolleri ile karşılaştırıldığında remisyona giriş süresi daha kısa olmakla birlikte remisyon süresi veya toplam sağkalım süresinde anlamlı farklılık olmadığı bildirilmektedir (173). Buna karşın VAD tedavisinin diğer tedavilere göre sağladığı bazı avantajlar VAD tedavisini ön plana çıkarmaktadır. Böbrek yetersizliği bulunan hastalara, doz azaltımına gidilmeden VAD kombinasyonu verilebilir.

VAD tedavisinin diğer bir avantajı da MP'ye kıyasla daha hızlı yanıt oluşturmastır ki hiperkalsemi, renal yetmezlik gibi acil tedavi gereken durumlarda VAD tedavisi ön plana çıkmaktadır. VAD tedavisi MM da remisyon indüksiyon amacı ile bir çok merkezde yaygın olarak uygulanmaktadır.

Yeni ajanların tek başına ya da kombinasyonlar halinde sağ kalım üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sayısı artmaktadır. İndüksiyon tedavisinde son yıllarda deksametazonun bortezomib, talidomid ve lenalidomid ile bileşen tedavilerinin yanıt oranlarını belirgin arttırdığı bildirilmektedir (174). Buna karşın bu yeni ajanlarla da yanıtların çok farklı olmadığını, ortanca sağ kalım sürelerinin 3 yılın altında olduğunu gösteren çalışmalarda vardır. Otolog periferik kök hücre desteğinde yüksek doz kemoterapi verilecek hastalarda periferik kök hücre aferezinin başarılı olarak yapılabilmesi için ilk tedavi seçeneği olarak hematopoetik kök hücre zedelenmesi yapmayan ilaçlarla remisyon indüksiyonu sağlanması önerilen bir yaklaşımdır. Bu amaçla VAD tercih edilen bir ajandır. Literatürde VAD veya diğer indüksiyon tedavileri sonrasında verilen yüksek doz tedavilerin sağ kalım analizlerini karşılaştıran çok sayıda çalışmada farklı farklı sonuçlar elde edilmektedir (175).

Retrospektif bir çok çalışma analizi ile standart indüksiyon tedavisi ve sonrasında OKHN yapılanlarda ortanca HSS 25 ay civarında saptanmıştır. 2015 yılında yayınlanan bir randomize faz III çalışmada, kök hücre nakli öncesi verilen indüksiyon tedavisinde VCD ve PAD protokolleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, VCD tedavisinin, en az PAD kadar etkili olduğu, fakat bazı YE'lerinin daha az olduğu gösterdiğinden, VCD pratik açıdan uygun bir seçenek oluşturur. Sitogenetik açıdan yüksek risk grubuna giren hastalarda kullanılan indüksiyon tedavisine,

bortezomib ve deksametazonun yanında bir immünomodülatör (IMiD) ilaç (lenalidomid) da eklemek iyi bir tedavi seçeneği oluşturur.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda VAD yerine bortezomib içeren bir indüksiyon tedavisi, sadece yanıt oranını değil, toplam yaşam süresini de anlamlı şekilde etkiler. VAD ile PAD indüksiyonunu karşılaştıran randomize bir çalışma, tedavi başında kreatinin düzeyi 2 mg/dL veya üstündeki hastalarda, 3 yıllık toplam sağkalım oranları arasında çok büyük bir fark saptanmıştır: VAD ile %34, PAD ile ise %74. Dolayısı ile böbrek yetmezliği olan hastalarda VAD yerine bortezomib içeren bir tedavi vermek büyük önem taşıdığı sonucuna ulaşılmış.

Yakin bir geçmişe kadar VAD rejimi tümoral hücre kitlesini azaltmak amacıyla uygulanan standart indüksiyon rejimiydi. Talidomid, lenalidomid ve bortezomibin tedaviye katılmasıyla MM tedavisi belirgin ölçüde değişmiştir. Talidomid tek başına ve deksametazon ile kombine VAD ile karşılaştırılmış ve genel yanıt ve ÇİKY bakımından VAD rejimine üstün olsa da TY oranı %10 daha düşüktü (177,178).

Michele Cavo ve arkadaşları VAD veya talidomid+ deksametazon verilen hastalarda OKHN sonrası yanıt oranlarını karşılaştırılmıştır. En az KY olmak üzere VAD sonrası OKHN yapılan hastalarda toplam yanıt oranı % 52 iken, talidomid + deksametazon sonrası OKHN yapılan hastalarda toplam yanıt % 76 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Fakat her iki tedavi grubunun ÇİKY veya TY elde edilme olasılığının aynı olduğu saptanmış (176).

Yapılan çalışmalara dayanarak NCCN klavuzu (2017) OKHN adayı olan nispeten genç hastalarda BD, VTD (BD ek olarak Talidomid), PAD (BD ek olarak doksorubisin) ve Lenalidomid rejimlerini kategori-1 olarak önermektedir. Bununla birlikte bu rejimlerden herhangi birinin diğerine üstün olduğunu gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Literatürdeki diğer çalışmalar irdelendiğinde YDT ve nakil prosedürü için en iyi zaman kesinleştirilmemiştir. Mevcut çalışmalar OKHN işleminin erken veya geç uygulanması arasında anlamlı fark göstermemiştir. Ancak erken (ilk bir yıl içinde) uygulanmasının alınan KT sayısını azaltacağı ve yaşam kalitesini arttıracığı belirtilmiştir (179).

Yüksek doz tedavi öncesi verilen indüksiyon tedavilerine göre elde edilen sağ kalım ve yanıt oranlarını karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlardaki fark grupların karakteristik özelliklerinden ve evrelerinden ya da tedavi toksisitesinden kaynaklanıyor olabilir.

Bizim çalışmamızda birinci basamak tedavide 32 (%76,2) hastaya VAD kürü, 5 (%11,9) hastaya CyBord kürü, 5 (%11,9) hastaya TD kürü verilmişti. OKHN'nin MM hastalarında zamanlaması ve kaçınıcı sıra tedavi olarak yapıldığına baktığımızda; 9 (%21,4) hastada 2.basamakta, 29 (%69) hastada 3.basamakta 4 (%9,6) hastada 4.basamak tedavi olarak yapıldı. Ortanca HSS VAD alanlarda 32 ay ,CyBord alanlarda 18 ay ve TD alanlarda 12 aydı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,538$). Ortanca GSS VAD alanlarda 49 aydı, CyBord alanlar ortanca sağkalıma ulaşmamıştı, ortalama GSS 28,5 aydı ,yine Talidomid alanlarda ortanca sağkalıma ulaşmamıştı, ortalama GSS 39,2 aydı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,945$). Nakil sırasının HSS ve GSS üzerine istatistiksel olarak anlamlı farkı yoktu ($p=0,481$), ($p=0,978$). Verilen tedaviler ülkemizin ilaç ruhsatlandırma yönetmeliği kapsamında verilmiş olup 65 yaş altı hastalarda ilk basamakta yeni ajanlar kullanılamamaktadır. Tüm bu sonuçlarla MM hastalarımızın nakil sonrası sağkalım süreleri literatür ile benzer sonuçlanmıştı.

Hendrick Brockhoft ve arkadaşları tarafından 2004-2013 yılları arasında YDT sonrası OKHN uygulanan 62 ileri yaşta (ortanca yaş 71) MM hastasının nakil verilerinin yayınlandığı çalışmada ortanca sağkalım 60,8 ay ortanca hastalıksız sağkalım 33,3 ay bulunmuş kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ortanca sağkalım 39 ay gelişmeyenlerde ise 65,6 ay olup ($p=0.03$) evreleri bakımından ISS skoru III olan hastalarda ortanca sağkalım 37.7 ay iken ISS I/II olan hastalarda 76.7 ay ($p=0.013$) bulunmuştur(180).

Araştırmacılar son zamanlarda böbrek yetmezliği olan 81 MM hastasında OKHN güvenilirliğini değerlendiren bir klinik araştırma yaptı. Neredeyse 40 hasta diyalize giriyordu, 38 hasta 2 siklus yüksek doz kemoterapi alabildi, bunlardan 11'i diyaliz hastasıydı. Tedaviye bağlı ölüm oranları bir yüksek doz kemoterapi sonrasında % 6 ve iki kürün ardından % 13 olarak bulundu. Kanserin tamamen ortadan kalkması, bir tedavinin ardından hastaların % 26'sında ve iki kürün ardından % 38'inde sağlandı. Tedaviyi takip eden üç yıl içinde, hastaların % 48'inde kanser

bulgusu yoktu ve hastaların % 55'i hayatta kaldı. Diyaliz bağımlılığı kanserden bağımsız sağkalımı veya genel sağkalımı etkilemedi. Bu sonuçlar, böbrek yetmezliğinin MM hastalarında yüksek doz kemoterapiyle otolog kök hücre nakli yapılmasına engel olmadığını göstermektedir. Bu araştırmadan elde edilen bulgular, bu hasta grubunda mortalite oranlarının ve uzun vadeli sonuçların, böbrek yetmezliği olmayan hastalarla karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir. Bu konuyu ele alan gelecekteki klinik araştırmalara ihtiyaç vardır (181).

Böbrek fonksiyonu multipl miyelom (MM)'nin en önemli prognostik faktörlerinden biridir. Böbrek yetmezliği olan hastalar, konvansiyonel kemoterapi şemaları ile kötü prognoz gösterse de genellikle yüksek doz tedavisinden çıkarılır. OKHN yapılan böbrek yetmezliği olan MM hastalarının hayatta kalma sonuçlarını analiz edildiği bir çalışmada 566 hastadan üç grup oluşturuldu; BA grubu, anormal böbrek fonksiyonları tanıda ancak nakilde normal olan (73 olgu) hastalar, BB grubu gerek tanı gerekse de nakildeki anormal fonksiyonları olan hastalar (14 olgu) ve grup AA (kontrol grubu, 479 vaka), sürekli böbrek fonksiyonları normal olan hastalar. BA ve BB grubundaki hastalar, yüksek tümör yükü olan AA grubundaki hastalara kıyasla, olumsuz prognostik faktörlere sahipti. Buna karşılık, nakil ile ilişkili mortalite grup BB hastalarında (% 29) ile BA (% 4.1) ve AA (% 3.3) grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Yüksek doz tedavisine yanıt böbrek fonksiyonundan bağımsızdır. BB grubundaki hastaların % 43'ünde nakilden sonra böbrek fonksiyonlarında (kreatinin <2 mg / dl) düzelme görüldü. Transplantasyondan sonra üç yıllık genel sağkalım oranları BB, BA ve AA grupları için sırasıyla %56, %49 ve % 61 idi ve AA grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.01$). PFS, üç hasta grubu arasında anlamlı farklılık göstermedi. Çok değişkenli analizde genel sağkalım için olumsuz bağımsız prognostik faktörler, tanıda veya transplantasyonda düşük performans durumu, yüksek beta (2) mikroglobulin seviyeleri ve nakil sonrası yanıtızlıktı. Bu sonuçlara göre, OKHN böbrek yetmezliği olan MM hastaları için çekici bir alternatiftir ve hastalar düşük performans durumu ve çok yüksek kreatinin seviyeleri (> 5 mg / dl) göstermedikçe nakilden dışlanma için bir kriter teşkil etmemelidir (182,183).

Bizim çalışmamızda myelom hastalarında ortanca GSS kreatinin tanı ve nakil sırasında normal (NN) olanlarda 64 ay, tanı sırasında yüksek ve nakil sırasında

normal (YN) olanlarda 49 ay ve tanı ve nakil sırasında yüksek (YY) olanlarda 28 aydı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,205$). Ortanca HSS kreatinin NN olan hastalarda 63 ay, YN olanlarda 19 ay ve YY olanlarda 22 aydı,aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,184$).Renal fonksiyon bozukluğu sağkalım üzerine prognostik faktör olmamakla birlikte sağkalım sürelerinde belirgin farklılıklar vardı ve bulgularımız literatür verileri ile benzer sonuçlanmıştı.

Yapılan retrospektif bir çalışmada; 1989-2013 yılları arasında 153 MM tanılı hasta RT etkinliği açısından incelenmiş.116 hasta DS evre-3 idi,107 hastaya en az bir kemik bölgesine haftada 5 seans RT verilmiş.Çalışmada genel ortanca sağkalım 89,1 ay ,kemik infiltrasyonu nedeniyle RT ihtiyacı olanlarda 77 ay ve RT ihtiyacı olmayanlarda 165 ay bulunmuş,aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış ($p=0,233$) fakat prognozun daha kötü seyrettiği belirtilmiştir (184).

OKHN için uygun MM hastalarında RT'nin uygunluğu tartışma konusu olmuştur,bir çok uzman özellikle lumbal ve pelvik uygulamanın periferik kan kök hücre miktarına toksik etkisi olabileceğini düşünerek RT'den kaçınılması gerektiğini öne sürmüştür.Ancak yapılan bir analize göre palyatif radyoterapi verilmesi OKHN için toplanan kök hücre sayısını anlamlı derecede etkilememiştir.Endikasyon doğduğunda aksiyal kemiklere RT uygulaması sadece hematopoetik sistem toksisitesinden çekinerek engellenmemelidir (185).

Çalışmamızda myelom hastalarından RT alanlarda ortanca GSS 49 ay ,almayanlarda 64 ay olarak saptandı, istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,973$). RT alanların ortanca HSS 18 ay iken almayanların 63 aydı, istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olmamakla birlikte ($p=0,235$), gerek hastalısız sağkalım gerekse genel sağkalımda belirgin fark vardı. Bunda RT ihtiyacı olan myelom hastalarında hastalık yükünün fazla olması ve daha ağır klinik tablonun etkisi olduğu düşünüldü.

Lenfoma hastalarımız analiz edildiğinde;

YDT sonrası OKHN uygulanan hastalarda sağkalımı etkiyeen birçok faktör vardır;nakil zamanlaması en uygun rejim ,lokalize radyoterapi uygulanması gibi birçok faktör açıklamayı beklemektedir. Bunlardan en önemli belirteç transplantasyon öncesi yanıt durumudur. Halen YDT/OKHN hazırlık rejimlerinin terapötik aralığı ile

ilgili çalışmalar devam etmesine rağmen herhangi bir rejimin daha üstün olduğunu söylemek mümkün değildir. BEAM rejimi nakil adayları olan HL ve NHL hastaları için güvenlik profili ve belirgin antitümör etkinliği bulunması nedeniyle tercih edilen hazırlık rejimidir. Transplantasyon sonrası mortaliteyi belirleyen faktörler başlıca nakil öncesi yanıt durumu ,enfeksiyon öyküsü ve daha önce verilen tedavi rejimleridir. Karmustin bazlı rejimin erken nonhematolojik toksisiteler,bulantı kusma, diyare, hepatotoksisite, nefrotoksisite dünya genelinde klinisyenlerce iyi bilinmekte olup geç toksisiteler ise sekonder kanser gelişimi ve interstisyel non enfeksiyöz pnömoniler ise % 16-64 oranında görülmekte olup %9'u mortal seyretmektedir (186,187).

Nüks veya primer refrakter HL hastalarında OKHN uygulanması prognozu olumlu yönde etkilemektedir. Birçok klinik çalışmada 5 yıllık hastalıksız sağkalım %40-50 olarak belirlenmiştir. Nakil sonrası prognozu etkileyen bazı faktörler bildirilmiştir bu faktörler geç nüks (12 aydan sonra), B semptomu olmaması nüksün extranodal tutulum ile olmaması,normal Laktat Dehidrogenaz düzeyi,nakil öncesi 2'den daha az basamak KT almış olması, nakil sırasında iyi performans durumu olarak saptanmıştır. Bazı merkezler 3 veya daha fazla seri KT sonrası tam yanıt alınmış hastalarda nakil sonrası sonuçlar iyi olmayacağından OKİT yapılmasını önermemektedir. Bununla birlikte naklin refrakter hastalarda GSS uzattığı ve 3 yıllık genel sağkalım oranının %32-50 olarak belirlendiği yayınlar vardır.

Yapılan bir çalışmada 1994-2003 yılları arasında ortalama yaşı 39(16-65) olan OKHN yapılan 80 NHL hastası analiz edilmiş. Hastaların çeşitli histolojik alt tipleri ve hastalık durumu vardı. İki yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım, sırasıyla % 34 ve % 31 idi.OKHN sonuçlarında belirgin prediktör olarak mobilizasyon öncesinde performans durumu, evre, modifiye ekstranodal tutulum kategorisi, mobilizasyonda Uluslararası Prognostik İndeks (IPI), mobilizasyondaki hastalık durumu ve mobilizasyon öncesi radyasyon öyküsü olduğu belirtilmiştir(p<0,0001)(188).

DBBHL'lı 215 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; 1.yada 2. nüks gerçekleşmiş hastalarda OKHN uygulanmış ve 5 yıllık genel sağkalım %53 olup 5 yıllık hastalıksız sağkalım %46 bulunmuş. Bu hastalarda 5 yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla İPİ skoruna göre düşük risk grubunda olan hastalarda %74/%70 orta risk grubunda olanlarda %49 /%39 yüksek risk grubunda

olanlarda ise %18/%16 bulunmuştur.Risk grubu bakımından genel ve hastaliksiz sagkalim oranlarında anlamlı fark bulunmuştur (189).

Çin’de yapılan bir çalışmada;1996-2014 yılları arasında NHL tanısı alan ve OKHN yapıldıktan sonra TY ve KY olan 46 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş. Hastaların ortalama yaşı 32(15-68), hastalık alt tipleri olarak PTHL (Periferik T hücreli lenfoma) 23 hasta, Anaplastik large cell lenfoma 8 hasta,anjioimmunoblastik tip 8 hasta, NK/T hücreli lenfoma 5 hasta,hepatosplenik T hücreli lenfoma 1 hasta ve enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma 1 hasta mevcuttu.Hastaların %80’inde prognostik indeks skoru $1 \geq$ idi, ortalama yatış süresi 22 gündü (17-34),34 hasta nakil öncesi TY ve 12 hasta KY bulunmuş,ortalama GSS 37 ay(6-76),5 yıllık sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %77,1-%61,9 bulunmuş. 11 hasta kaybedilmiş,bunlardan 9 hasta progresyon nedeniyle, 2 hasta kurtarma rejimiyle ilişkili komplikasyon sonucuydu. ransplantasyonla ilişkili mortalite daha önce DBBHL’da yapılan bir çalışmayla benzer şekilde bulundu. Çalışmada hastalık subtipinin GSS ve HSS’nde fark oluşturmadığı,genel sağkalım nakil öncesi TY hastalarda %81,KY hastalarda %59,3 ve 5 yıllık hastaliksiz sağkalım TY hastalarda %71,8 ve KY hastalarda %17,8 bulunarak nakil öncesi tam yanıt hastalarda sağkalımın belirgin olarak uzun olmasıyla ilişkiliydi.Yanıt durumunun genel sağkalımı etkileyen bir prognostik faktör olduğu belirtilmişti (190,191).

Hamlin ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir analizde refrakter veya nüks olmuş DBBHL tanılı 150 hastayı kapsayan çalışmada hastalara 2. Basamak tedavide ICE rejimi verilmiş ve OKHN uygulanmış. Hastalar nakil öncesi risk skoruna göre sagkalıma etkisi bakımından incelendiğinde yüksek risk grubundaki hastalarda 4 yıllık hastaliksiz sağkalım ve genel sağkalım oranları sadece %16 ve %18 iken, düşük risk grubundaki hastalarda bu oranlar %70 ve %74 bulunmuştur(192).

Sureda ve arkadaşlarının çalışmasında OKİT uygulanan 494 HL hastasının 203’ü (%41) nakil öncesi TY, 216 hasta kemosensitif (KY), 75 hasta nüks veya refrakterdi.Hastaların 9’u ilk 100 gun içinde kaybedildi, 5 yıllık sağkalım TY hastalarda %70,KY hastalarda %41.1 refrakter hastalarda %32.8 bulunmuş OKİT öncesi yanıt durumu önemli prognostik bir belirteç olarak saptamıştır (193,194)

Ülkemizde yapılan bir retrospektif çalışmada, 19-67 yaş arasındaki 45 Lenfoma hastası incelenmiş ortalama GSS 45,6 ve ortalama HSS 18,2 ay bulunmuş.

Transplantasyonla ilişkili mortalite %15,6 idi. Hastalara bizdekine benzer kurtarma ve hazırlık rejimleri verilmişti ve OKHN öncesi kaç kür kurtarıcı kemoterapi verileceği konusunda bir konsensus bulunmadığı belirtilmişti (195).

Bizim çalışmamızda hastaların 13'ü(%59,1) HL, 9'u (%40,9) NHL, 8'i (%36,4) kadın, 14'ü (%63,6) erkekti,ortalama yaş $39\pm14,4$, yaş aralığı (19-64) idi. OKHN sonrası Lenfoma hasta takiplerinde ortanca GSS ulaşılmamıştı, ortalama genel sağkalım süresi 41,6 ay ve ortanca HSS 13 ay bulundu. Nakil sonrası ilk 30 ve 100 gün içinde tansplantasyonla ilişkili mortalite saptanmadı, en erken mortalite nakil sonrası 4. ayda 2 hastamızda progresyon sonucu enfeksiyon ve sepsis nedeniyle gerçekleşmişti.Lenfoma'da 2 yıllık genel sağkalım oranı %45,4 ve hastalıksız sağkalım %31,8'di. İleri evre hastalıkta ortanca HSS 5 ay iken ,erken evrede 37 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,039$). İleri evre hastalıkta ortalama genel sağkalım 21,6 ay iken ,erken evrede ortalama genel sağkalım 44,9 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,035$). İleri evre hastalarda genel ve hastalıksız sağkalım daha uzundu ve OKHN öncesi evre sağkalımı etkileyen prognostik bir faktördü. Ortalama genel sağkalım düşük riskli hastalarda 41,8 ay,orta riskli hastalarda 33,7 ay ,yüksek riskli hastalarda 12,2 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,038$). Ortalama hastalıksız sağkalım IPI'ye göre yapılan sınıflandırmada düşük riskli hastalarda 40 ay,orta riskli hastalarda 20,3 ay ,yüksek riskli hastalarda 9,2 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,087$), fakat belirgin zaman farkı vardı. Nakil öncesi risk durumunun da sağkalıma etki eden prognostik faktör olduğu belirlendi. Nakil öncesi yanıt durumuna göre ortalama genel sağkalım KY hastalarda 26,3 ay, ÇİKYY veya TY hastalarda 40,6 aydı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,030$). Ortanca hastalıksız sağkalım KY hastalarda 5 ay, ÇİKYY veya TY hastalarda 34 aydı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,010$). OKHN öncesi yanıt durumu ve risk sınıfı sağkalım üzerinde etkili prognostik faktörlerdi. Hazırlık rejimi olarak 20 hastaya BEAM kürü ve 2 hastaya YD-ICE kürü verilmişti. Ortalama GSS bir basamak tedavi alanlarda 37,5 ay ,birden fazla tedavi alanlarda 31,9 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,292$). Ortanca HSS bir basamak tedavi alanlarda 13 ay ,birden fazla tedavi alanlarda 8 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,696$). Verilen tedavi sayısının sağkalım üzerinde

prognostik faktör olmadığı görüldü. Lenfoma hastalarında nüks olanların sağkalım oranı %50, nüks olmayanlarda %100'dü ve takipleri devam ediyordu. Ortanca GSS nüks olanlarda 14 aydı ,nüks olmayanlar ortanca GSS ulaşmamıştı,ortalama GSS 43,4 aydı (p=0,008) ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı,lenfoma hastalarında nüks durumu genel sağkalımı etkileyen prognostik bir faktördü. **Tüm bu sonuçlarımız literatür verileri ile benzer sonuçlanmıştı.**

Sonuç olarak; OKHN yapılan hastalarımızda nakil öncesi yanıt durumu ve nakil sonrası nüks durumu sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerdi,iyi yanıtlı hastalar ile nüks olmayan hastalarda sağkalım süreleri daha uzundu.MM'da BFT istatistiksel olarak sağkalım üzerinde anlamlı fark oluşturmada da sağkalım sürelerinde belirgin farklılıklar vardı.Lenfoma'da IPI risk durumu ve hastalık evresi sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerdi.Düşük riskli olan hastaların sağkalım süreleri daha uzundu. Erken evrede olan hastaların da sağkalım süreleri daha uzun saptandı.

Bu çalışmamızda yaptığımız analizler literatür verileriyle benzer özellikler taşımaktaydı fakat çalışmanın retrospektif olması hasta sayısının ve takip sürelerinin kısmen az olması nedeniyle sınırlı bir çalışma olmuştur. OKHN ve YDKT'de nakil komplikasyonları destek tedavileri ve çağdaş transplant ekiplerince %1'in altına indirilmiştir. Gelecekte daha etkin yeni hazırlık rejimleri ile uzun süreli sağkalım oranlarının sağlanabileceği düşünülmektedir. Değişik kök hücre nakli merkezlerinin kendi hasta gruplarında transplantasyona ilişkin risk gruplarını ve tedavi sonuçları ile ilişkilerini belirlemeleri özellikle hematolojik neoplazisi olan hastalarda büyük önem taşımaktadır. Sonraki aşamada her merkezin sonuçlarının bölgesel, ülkesel ve uluslararası verilerin analizleriyle çok yönlü değerlendirilmesi yararlı olacaktır.Tüm yaşam ve hastalıksız yaşam süresi sonuçları ve geç dönem komplikasyonları için daha uzun süreli takip gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson and Loscalzo. Türkçe Harrison's Principles of Internal Medicine. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Kadir Biberoğlu. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2013, S: 701-703.
2. Kyle RA. Prognostik factors in multiple myeloma. Stem Cells 1995; 13 (Suppl2) :56-63.
3. Kuehl W, Bergsagel P. Multiple myeloma: evolving genetic events and hostinteractions. Nat Rev Cancer. 2002;2:175-187.
4. Yaccoby S, Epstein J. The proliferative potential of myeloma plasma cells manifest in the SCID-hu host. Blood. 1999;94:3576-3582.
5. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson and Loscalzo. Türkçe Harrison's Principles of Internal Medicine. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Kadir Biberoğlu. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2013, S: 687-700.
6. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001;94:153-156.
7. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, Van Hoof A, Casasnovas O, Gyan E, Tilly H, Fruchart C, Deconinck E, Fitoussi O, Gastaud L, Delwail V, Gabarre J, Gressin R, Blanc M, Foussard C, Salles G; GELA and GOELAMS. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. Haematologica. 2011 Aug;96(8):1128-35
8. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A, Madrigal A, Niederwieser D, Passweg J, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Schmitz N, Socie G, Sureda A, Apperley J; European Group for Blood and Marrow. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant. 2006 Mar;37(5):439-49.

9. Çetin M, *Otolog kök hücre transplantasyonu: Türkiye deneyimi*. 4. ulusal kemik iliği transplantasyonu ve kök hücre tedavileri kongresi bildiri özetleri, 2007.
10. Bellantuono, I., *Haemopoietic stem cells*. Int J Biochem Cell Biol, 2004. 36(4): p. 607-20.
11. Goldman L., A.D., ed. *Cecil Medicine*. 23 th ed. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu, ed. P.S. Vose J. M. 2011, Güneş Tıp Kitabevi.
12. MH, T., ed. *Non-Hodgkin Lenfoma*. Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook Türkçe, ed. A.K. Thomas MH. 2009, Mayo Clinic Scientific Press and Informa Healthcare. 366-9.
13. Dan L. Longo Harrison's Principles of Internal Medicine Fifteenth edition-2001
14. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı. Ankara, 2015.
15. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2004, 351:1860-1873
16. BrennerH, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood. 2008, 111: 2521-2526.
17. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005, 23: 6333-6338.
18. Zubler RH. Key differentiation steps in normal B cells and in myeloma cells Semin Hematol 1997;34 (Suppl 1):13-22
19. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. Leukemia. 2009, 23: 435-441.
20. MacLennan IC, Cooper EH, Chapman CE, et al. Renal failure in myelomatosis. Eur J Haematol Suppl 1989; 51: 60-65
21. Lackner H. Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. Semin Hematol 1973;10: 125-133
22. Saif MW, Allegra CJ, Greenberg B. Bleeding diathesis in multiple myeloma. J Hematother Stem Cell Res 2001; 10:657-660

23. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154: 1365-2141
24. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005, 23: 3412-3420.
25. Kyle RA, Gertz MA, Witzing TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* 2003;78:21-33
26. Greipp PR, Kallzmann JA, O'Fallon WM, et al. Value of beta 2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patient with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72:219-223
27. Kapadia SB. Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Balt)* 1980; 59: 380-392
28. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, et al. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993; 81: 3382-3387
29. Türk Hematoloji Derneği. Multiple Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Sürüm 1. Ankara, Efil Yayınevi, 2011.
30. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: The experience of the Intergroupe Francophone du Myeloma. *Blood*. 2007, 109: 3489-3495.
31. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009, 23: 2210-2221.
32. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005, 23: 3412-3420.
33. Kyle RA, Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *Clin Lymphoma Myelom*. 2009, 9: 278-288.
34. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330:484-489.

35. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol*.1998, 16(12):3832-3842.
36. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. vAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol*. 1990, 33: 86-89.
37. Cavo M, Zamagni E, Tosi P et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (vAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005, 106: 35-39.
38. Rajkumar Sv, Rosiñol L, HusseinMet al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2008, 26: 2171-2177.
39. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisonealone in elderly patients with multiple myeloma: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2006, 367: 825- 831.
40. San Miguel J, Schlag R, Khuageva N et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008, 359: 906 - 917.
41. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade S, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006, 20: 1467-1473.
42. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson and Loscalzo. Türkçe Harrison's Principles of Internal Medicine. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Kadir Biberoglu. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2013, S: 687-700.
43. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's lymphoma classification project. *J Clin Oncol* 1998;16:2780-2795.

44. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds.): Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms 157-166, Chapter 8, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition, IARC: Lyon, 2008.
45. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood* 2000;95:1443-1450.
46. Doerr JR, Malone CS, Fike FM, Gordon MS, Soghomonian SV, Thomas RK, Tao Q, Murray PG, Diehl V, Teitell MA, Wall R. Patterned CpG methylation of silenced B cell gene promoters in classical Hodgkin lymphoma-derived and primary effusion lymphoma cell lines. *J Mol Biol* 2005;350:631-640.
47. Jundt F, Anagnostopoulos I, Förster R, Mathas S, Stein H, Dörken B. Activated NOTCH1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in Hodgkin and anaplastic large cell lymphoma *Blood* 2002;99:3398-3403.
48. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT Jr. (Eds): *Wintrobe's Clinical Haematology*, Twelfth Edition, Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2009. p.2145.
49. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf>
50. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eu J Cancer* 1999;35:627-633.
51. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-156.
52. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathol* 2011;58:4-14.16. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> (erişim: 10.08.2013)
53. Rosen PJ, Lavey RS, Haskell CM. Hodgkin's Disease. *Cancer treatment* 1995;951-979
54. Alexander FE, Ricketts TJ, McKinney PA, et al. Community lifestyle characteristics and incidence of Hodgkin's disease in young people. *Int J Cancer* 1991;148:10-14.224

55. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, et al. Epstein-Barr virus associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997;70:375-382.
56. Sermin Özkal. Güncel Lenfoma Sınıflandırması, Classification of Lymphoma. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc – Special Topics*. 2012, 5 (3): 1-8
57. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl3):7682.
58. B, F., *Yüksek Dereceli Hodgkin Dışı Lenfomalarda Güncel Tedavi Yaklaşımı. Kronik Lenfositik Lösemide Güncel Tedavi Yaklaşımı*, in *I.Uludağ Hematoloji Günleri*. 2006: Bursa. p. 8-34.
59. Gürel N, D.G., Ferhanoğlu B, Ülkü B, Molinas N, Tuzuner N., *Immunophenotyping and DNA Flow cytometric analysis of Non_Hodgkin's Lymphoma*, in *XIII th meeting of The International Society of Hematology*. 1995: Istanbul, Turkey.
60. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Lyon, France: IARC Press 2008.
61. JC, A., ed. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Disease of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen, and Thymus, ed. A.A. Kumar V, Fausto N. 2005, Elsevier Saunders press: Philadelphia. 686–690.
62. Swerdlow SH, C.E., Harris NL, et al., ed. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2008, IARC press: Lyon.
63. Von Wasielewski R, Werner M, Fischer R, Hansmann ML, Hubner K, Hasenclever D, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Georgii A. Lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. An immunohistochemical analysis of 208 reviewed Hodgkin's disease cases from the German Hodgkin Study Group. *Am J Pathol* 1997; 150:793-803.
64. Harris, N.L., *Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading*. *Semin Hematol*, 1999. 36(3): p. 220-32.

65. Regula, D.P., Jr., R.T. Hoppe, and L.M. Weiss, *Nodular and diffuse types of lymphocyte predominance Hodgkin's disease*. N Engl J Med, 1988. 318(4): p. 214-9.
66. Cardona DM, Layne A, Lagoo AS. Lymphomas of the gastro-intestinal tract Pathophysiology, pathology, and differential diagnosis. Ind J Pathol Microbiol 2012;55:1-16.
67. Bloom T, Kuzel TM, Querfeld C, et al. Cutaneous T-cell lymphomas: a review of new discoveries and treatments. Curr Treat Options Oncol 2012;13:102-121.
68. Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. Arch Neurol 2010;67:291-297.
69. Parissis H. Forty years literature review of primary lung lymphoma. J Cardiothorac Surg 2011;6:23.
70. Dich NH, Goodman ZD, Klein MA. Hepatic involvement in Hodgkin's disease: clues to histologic diagnosis. Cancer 1989;64:2121-2126.
71. Ansell SM, Armitage JO. Positron emission tomographic scans in lymphoma: convention and controversy. Mayo Clin Proc 2012;87:571-580.
72. Barekman CL, Fair KP, Cotelingam JD. Comparative utility of diagnostic bonemarrow components: a 10-year study. Am J Hematol 1997;56:37-41.
73. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989;7:1630-1636.
74. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med Nov 19 1998;339:1506-1514.
75. Brandt L, Kimby E, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. Acta Oncologica 2001; 40: 213-223.
76. Türk Hematoloji Derneği. Folliküler Hodgkin Dışı Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara, Efil Yayınevi, 2012

77. Hiddemann W, Dreyling MH, Metzner B, Pfreundschuh M, Wilhelm M, Lengfelder E, Hess G, Hallek M, Schmitz N, Pott C, Fischer T, Forstpointner R, Hoster E, Unterhalt M. Evaluation Of Myeloablative Therapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation In First Remission In Patients With Advanced Stage Follicular Lymphoma After Initial Immuno-Chemotherapy (R-CHOP) Or Chemotherapy Alone: Analysis Of 940 Patients Treated In Prospective Randomized Trials Of The German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2013;122:419.
78. Engelhard M, Allgauer M, Amela-Neuschwander S, Brand HU, Brandes A, Bucker R, Dawel M, Fritz P, Guntrum F, Haase W, Hoffmanns W, Krebs H, Koch H, Libera T, Mager RD, Merte H, Ochel HJ, Schiebe M, Schnabel T, Schorcht J, Willborn K, Hansmann ML, Stuschke M, Sack H. Follicular lymphoma, Immunocytoma, and Mantle Cell lymphoma: Randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease. *Strahlenther Onkol* 2008;184(Suppl 1):1-165.
79. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:1555-1561
80. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Vehling-Kaiser U, Doorduijn JK, Coiffier B, Forstpointner R, Tilly H, Kanz L, Feugier, Szymczyk M, Hallek M, Kremers S, Lepeu G, Sanhes L, Zijlstra JM, Bouabdallah R, Lugtenburg PJ, Macro M, Pfreundschuh M, Prochazka V, Di Raimondo F, Ribrag V, Uppenkamp M, Andre M, Klapper W, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling MH. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012;367:520-531.
81. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, Metzner B, Truemper L, Reiser M, Steinhauer H, Boiron JM, Boogaerts MA, Aldaoud A, Silingardi V, Kluin-Nelemans HC, Hasford J, Parwaresch R, Unterhalt M, Hiddemann W. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell

lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105:2677-2684.

82. Visco C, Finotto S, Zambello R, Paolini R, Menin A, Zanotti R, Zaja F, Semenzato G, Pizzolo G, D'Amore ES, Rodeghiero F. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantlecell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1442-1449.
83. Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, Reeder CB, Haioun C, Polikoff J, Tilly H, Zhang L, Prandi K, Li J, Witzig TE. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Ann Oncol* 2013;24:2892-2897.
84. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jędrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Li L, Zhang L, Newberry K, Ou Z, Cheng N, Fang B, McGreivoy J, Clow F, Buggy JJ, Chang BY, Beaupre DM, Kunkel LA, Blum KA. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507-516.
85. Türk Hematoloji Derneği. Yaygın Büyük B Hücreli Hodgkin Dışı Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara, Efil Yayınevi, 2012.
86. Moskowitz C, et al. Sequential Dose-Dense RCHOP Followed by ICE Consolidation (MSKCC protocol 01-142) without Radiotherapy for Patients with Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010;116:420.
87. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, Cabras MG, Fabbri A, Corazzelli G, Ilariucci F, Rossi G, Soffiatti R, Stelitano C, Vallisa D, Zaja F, Zoppegno L, Aondio GM, Avvisati G, Balzarotti M, Brandes AA, Fajardo J, Gomez H, Guarini A, Pinotti G, Rigacci L, Uhlmann C, Picozzi P, Vezzulli P, Ponzoni M, Zucca E, Caligaris-Cappio F, Cavalli F; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone

in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:1512-1520.

88. Abramson JS. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for secondary central nervous system lymphoma: many are called, but few are chosen. 2013;98:662-664.
89. Stathis A, Chini C, Bertoni F, Proserpio I, Capella C, Mazzucchelli L, Pedrinis E, Cavalli F, Pinotti G, Zucca E. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol* 2009;20:1086-1093.
90. Ruskone-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BM, Boot H, Du MQ, Megraud F, Montalban C, Raderer M, Savio A, Wotherspoon A; EGILS group. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011;60:747-758.
91. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, Lopez-Guillermo A, Bouabdallah R, Coiffier B, Sebban C, Jardin F, Vitolo U, Morschhauser F, Pileri SA, Copie-Bergman C, Campo E, Jack A, Floriani I, Johnson P, Martelli M, Cavalli F, Martinelli G, Thieblemont C. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol* 2013;31:565-572.
92. Mehta N, Maragulia JC, Moskowitz A, Hamlin PA, Lunning MA, Moskowitz CH, Zelenetz A, Matasar MJ, Sauter C, Goldberg J, Horwitz SM. A retrospective analysis of peripheral T-cell lymphoma treated with the intention to transplant in the first remission. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:664-670.
93. Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2013;122:4182-4188.
94. Koç H, Arslan Ö, Gürman G han O, Aydoğdu İ, Arat M, Beksaç M, Konuk N, Uysal A. The use of high dose chemotherapy plus granulocyte colony stimulating factor for the salvage of refractory or resistant malignant

- lymphoma patients without stem cell support. *Acta Haematol.* 1997, 98: 136-139.
95. Reubinoff, B.E., et al., *Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro.* *Nat Biotechnol*, 2000. 18(4): p. 399-404.
96. Özmen S, *Kök Hücreler.* Türk Plastik Rekonstrüktif Estetik Cerrahi Dergisi, 2006. 14.
97. Jacobson, L.O., E.K. Marks, and et al., *The role of the spleen in radiation injury.* *Proc Soc Exp Biol Med*, 1949. 70(4): p. 740-2.
98. Thomson, J.A., et al., *Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts.* *Science*, 1998. 282(5391): p. 1145-7.
99. Ertem M, *Kordon Kanı Bankacılığı.* Güncel Pediatri Dergisi 2005. 3.
100. Schofield R, *The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell.* *Blood Cells*, 1987. 4.
101. Jiang, Y., et al., *Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow.* *Nature*, 2002. 418(6893): p. 41-9.
102. Dedeepiya, V.D., et al., *Index of CD34+ Cells and Mononuclear Cells in the Bone Marrow of Spinal Cord Injury Patients of Different Age Groups: A Comparative Analysis.* *Bone Marrow Res.* 2012: p. 787414.
103. Gardner, R.L., *Stem cells: potency, plasticity and public perception.* *J Anat*, 2002. 200 (Pt 3): p. 277-82.
104. Barrilleaux, B., et al., *Review: ex vivo engineering of living tissues with adult stem cells.* *Tissue Eng*, 2006. 12(11): p. 3007-19.
105. Gimble, J.M., A.J. Katz, and B.A. Bunnell, *Adipose-derived stem cells for regenerative medicine.* *Circ Res*, 2007. 100(9): p. 1249-60.
106. Bellantuono, I., *Haemopoietic stem cells.* *Int J Biochem Cell Biol*, 2004. 36(4): p. 607-20.
107. Aydın F, G.M., ed. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, ed. Çarın MN. 2002, Nobel Tıp Kitapevi. 300-4.
108. Kubly J, *Immunology.* Cells and Organs of the immune system (3rd edition), 1997: p.47.

109. Kessinger, A. and J.O. Armitage, *Harvesting marrow for autologous transplantation from patients with malignancies*. Bone Marrow Transplant, 1987. 2(1): p. 15-8.7. Özmen S, *Kök Hücreler*. Türk Plastik Rekonstrüktif Estetik Cerrahi Dergisi, 2006. 14.
110. Korbiling, M., et al., *Successful engraftment of blood derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia*. Exp Hematol, 1981. 9(6): p. 684-90.
111. Goldman, J.M., et al., *Buffy coat autografts for patients with chronic granulocytic leukaemia in transformation*. Blut, 1981. 42(3): p. 149-55.
112. Karakuş S, *Kateterle kan ürünü dışındaki tedavi uygulamaları*, in *Türk Hematoloji Derneği-Hematoloji Pratiğinde Uygulamalı Kateterizasyon Kursu*. 2006.
113. Broxmeyer HE, S.h.F., ed. *Cord blood hematopoietic cell transplantation*. 3 th edition ed. Textbook of Thomas 'hematopoiet ic cell transplantation, ed. F.S. Blume KG, Appelbaum FR,. 2004, Blackwell Publish: Massachusets. 550-64.
114. Gluckman, E., et al., *Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling*. N Engl J Med, 1989. 321(17): p. 1174-8.
115. Gotterstrom, C., et al., *Immunologic properties of human fetal mesenchymal stem cells*. Am J Obstet Gynecol, 2004. 190(1): p. 239-45.
116. O'Donoghue, K. and N.M. Fisk, *Fetal stem cells*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004. 18(6): p. 853-75.
117. Çetin M, *Otolog kök hücre transplantasyonu: Türkiye deneyimi*. 4. ulusal kemik iliği transplantasyonu ve kök hücre tedavileri kongresi bildiri özetleri, 2007.
118. Goldman L., A.D., ed. *Cecil Medicine*. 23 th ed. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu, ed. P.S. Vose J. M. 2011, Güneş Tıp Kitabevi.
119. Parkman, R., J. Rappeport, and F. Rosen, *Human graft versus host disease*. J Invest Dermatol, 1980. 74(5): p. 276-9.

120. Demirer T, *Periferik Kök Hücre Mobilizasyon Teknikleri ve Mobilizasyona Etkili Faktörler*, in *Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu*. 2004. p. 84-91.
121. Metcalf D, M.M., *Hematopoietic Cells*. 1971, Amsterdam: North-Holland Publishers.
122. Siminovitch, L., E.A. McCulloch, and J.E. Till, *The Distribution of Colony-Forming Cells among Spleen Colonies*. J Cell Physiol, 1963. 62: p. 327-36.
123. Aschan, J., *Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future outlook*. Br Med Bull, 2006. 77-78: p. 23-36
124. Kolb, H.J., et al., *Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients*. Blood, 1990. 76(12): p. 2462-5.
125. Juttner, C.A., et al., *Early lympho-hemopoietic recovery after autografting using peripheral blood stem cells in acute non-lymphoblastic leukemia*. Transplant Proc, 1988.
126. Flidner, T.M., et al., *Treatment of aplastic anemia by blood stem cell transfusion: a canine model*. Haematologica, 1976. 61(2): p. 141-56.
127. Kessinger, A. and J.O. Armitage, *Harvesting marrow for autologous transplantation from patients with malignancies*. Bone Marrow Transplant, 1987. 2(1): p. 15-8.
128. Appelbaum, F.R., et al., *Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma*. Blood, 1978. 52(1): p. 85-95.
129. To, L.B., et al., *Single high doses of cyclophosphamide enable the collection of high numbers of hemopoietic stem cells from the peripheral blood*. Exp Hematol, 1990. 18(5): p.442-7.
130. Gurman, G., et al., *Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation as a second transplant for severe aplastic anemia*. Bone Marrow Transplant, 1995. 15(3): p. 485-6.
131. Damiani, D., et al., *Randomized trial of autologous filgrastim-primed bone marrow transplantation versus filgrastim-mobilized peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients*. Blood, 1997. 90(1): p. 36-42.

132. Schmitz, N., et al., *Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients*. Lancet, 1996. 347(8998): p. 353-7.
133. Deisseroth, A.B., et al., *Genetic marking shows that Ph⁺ cells present in autologous transplants of chronic myelogenous leukemia (CML) contribute to relapse after autologous bone marrow in CML*. Blood, 1994. 83(10): p. 3068-76.
134. Brenner, M.K., et al., *Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bonemarrow transplantation*. Lancet, 1993. 341(8837): p. 85-6.
135. Dicke, K.A., et al., *Autologous bone marrow transplantation in patients with adult acute leukemia in relapse*. Transplantation, 1978. 26(3): p. 169-73.
136. Jagannath, S., et al., *High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide and autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease*. Ann Intern Med, 1986. 104(2): p. 163-8.
137. Appelbaum, F.R., et al., *Treatment of malignant lymphoma in 100 patients with chemotherapy, total body irradiation, and marrow transplantation*. J Clin Oncol, 1987. 5(9): p. 1340-7.
138. Blume, K.G. and S.J. Forman, *High-dose etoposide (VP-16)-containing preparatory regimens in allogeneic and autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies*. Semin Oncol, 1992. 19(6 Suppl 13): p. 63-6.
139. Govindarajan, R., et al., *Preceding standard therapy is the likely cause of MDS after autotransplants for multiple myeloma*. Br J Haematol, 1996. 95(2): p. 349-53.
140. Andre, M., et al., *Treatment-related deaths and second cancer risk after autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease*. Blood, 1998. 92(6): p. 1933-40.
141. Abruzzese, E., et al., *Detection of abnormal pretransplant clones in progenitor cells of patients who developed myelodysplasia after autologous transplantation*. Blood, 1999. 94(5):p. 1814-9.
142. Chao NJ, T.D., Bloom JR, et al., *Dynamic assessment of quality of life after autologous bone marrow transplantation*. Blood, 1992. 80.

143. Gurman, G, Çelebi H, Üstün C, Arat M, İlhan O, Özcan M et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation as a second transplant for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*, 1995. 15(3): p. 485–6.
144. Cashen A F, Lazarus H M, Devine S M. Mobilizing stem cells from normal donors: is it possible to improve upon G-CSF?. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 577–588.
145. Peled A, Petit I, Kollet O, Magid M, Ponomaryov T, Byk T, Nagler A, et al. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. *Science* 1999; 283: 845–848
146. Richman C M, Weiner R S, Yankee R A. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 1976; 47: 1031–1039.
147. Socinski M A, Cannistra S A, Elias A. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 1988; 1: 1194–1198.
148. Lane T A, Law P, Maruyama M. Harvesting and enrichment of hematopoietic progenitor cells mobilized into the peripheral blood of normal donors by granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) or G-CSF: potential role in allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1995; 85: 275–282.
149. McLeod BC, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL. *Apheresis: Principles and Practice*, 3rd edition, Chapter 24, Bethesda, AABB Press, 2010
150. McLeod BC, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL. *Apheresis: Principles and Practice*, 3rd edition, Chapter 22, Bethesda, AABB Press, 2010
151. Boccadoro M, Marmont F, Tribalto M et al. Multiple myeloma: VMCP/VBAP alternating combination chemotherapy is not superior to melphalan and prednisone even in high-risk patients. *J Clin Oncol* 1992; 10: 334–342.
152. UK Myeloma Forum. British Committee for Standards in Haematology. Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 115: 522–540.
153. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomised trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med* 1996; 335: 91–97.

154. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. Nordic Myeloma Study Group. *Blood* 2000; 95: 7–11.
155. Tricot G, Jagannath S, Vesole D et al. Peripheral blood stem cells transplants for multiple myeloma: identification of favourable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 1995; 85: 588–596
156. Josting A, Rudolph C, Mapara M, et al. Cologne highdose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16:116.
157. Evens AM, Altman JK, Mittal BB, et al. Phase I/II trial of total lymphoid irradiation and high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2007; 18:679.
158. Barlogie B, Jagannath S, Naucke S et al. Long-term follow-up after high-dose therapy for high-risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 1101–1107.
159. Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Feb;43(3):181-95).
160. Lefrère F, Mauge L, Réa D, Ribeil JA, Dal Cortivo L, Brignier AC, Aoun C, Larghéro J, Cavazzana-Calvo M, Mielcéa JM. A specific time course for mobilization of peripheral blood CD34+ cells after plerixafor injection in very poor mobilizer patients: impact on the timing of the apheresis procedure. *Transfusion*. 2013 Mar;53(3):564-9.
161. Tricot, G., Crowley, J., Stover, J. et al. Lack of prognostic implications of induction response to Total Therapy 2 (TT-2) in newly diagnosed patients with multiple myeloma (MM) for post-transplant event-free survival (EFS) and overall survival (OS) [ASH Annual Meeting abstract]. *Blood*. 2004; 104: 936).
162. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Apr;15(4):463-70. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.12.512.).

163. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM *et al.* A prospective, randomised trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-97.
164. Harousseau JL, Attal M, Divine M *et al.* Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma: a report of the French Registry on autologous transplantation in multiple myeloma.
165. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P *et al.* Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood*. 2007;109:3412–3495.
166. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S *et al.* High-dose therapy and autologous peripheral blood stem-cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized trial. *Blood*.1998;92:3131.
167. Harousseau JL, M. Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood*. 2009;114:3139–3146.
168. Kumar L, Cyriac SL, Tejomurtula TV, Bahl A, Biswas B, Sahoo RK, *et al.* Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: identification of prognostic factors. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13:32–41.
169. <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/3453> Outcome of Autologous Stem Cell Transplantation in Myeloma Patients Aged ≥ 75 Years
170. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir
171. Ludwig H, Beksac M, Bladé J *et al.* Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist*. 2010, 15(1):6-25).
172. Dimopoulos, MA, Richardson, PG, Brandenburg, N *et al.* A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119: 2764–2767
173. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A. Clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973 : 32:302 -314.).
174. Kröning H, Tager M, Thiel U. *Et al.* Overproduction of IL-7, IL-10 and TGFbeta 1 in multiple myeloma . *acta Haematol* 1997 ;98:116-

175. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495–502.) .
176. Michele Cavo, Elena Zamagni, Patrizia Tosi, Paola Tacchetti, Claudia Cellini, Delia Cangini, Antonio de Vivo, Nicoletta Testoni, Chiara Nicci, Carolina Terragna, Tiziana Grafone, Giulia Perrone of the Bologna 2002 study . Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine doxorubicin dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma.).
177. Macro M, Divine M, Uzunhan Y, Jaccard A, Bouscary D, Leblond V, et al. Dexamethasone + thalidomide compared to VAD as pretransplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma: A randomized trial. *Blood*. 2006; 108: 22a, (abstr 57).
178. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010; 115: 1113-20.
179. Lenz G, Davis RE, Ngo VN, et al. Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma. *Science*. 2008;319: 1676-1679.
180. Hendrik Brockhoff, Christian Meyer zum Büschenfelde, Murwan Ayoub, Hartmut Goldschmidt and Hans-Juergen Salwender *Blood* 2016 128:3461)
181. *British Journal of Haematology*, Vol 114, No 4, pp 822-829, 2001
182. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma. *European Journal of Haematology* 53: 207, 1994.
183. Torra R, Blade J, Cases A, Lopez-Pedret, Montserrat E, Rozman C, Revert L. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy and outcome in a series of 20 cases. *British Journal of Haematology* 91: 854, 1995.
184. Usmani SZ, Crowley J, Hoering A, Mitchell A, Waheed S, Nair B, et al. Improvement in long-term outcomes with successive Total Therapy trials for multiple myeloma: are patients now being cured? *Leukemia*. 2013;27:226–32.

185. Rinn JP, Schwella N, Wollmer E, Jaques G, Heinzl-Gutenbrunner M, Strassmann G, et al. Local irradiation prior to stem cell harvest has no influence on CD34+ yield: a quantitative analysis.
186. Czyz A, Lojko-Dankowska A, Dytfeld D, Nowicki A, Gil L, Matuszak M, Kozłowska-Skrzypczak M, Kazmierczak M, Bembnista E, Komarnicki M. Prognostic factors and long-term outcome of autologous haematopoietic stem cell transplantation following a uniform-modified BEAM-conditioning regimen for patients with refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: a single-center experience. *Med Oncol* 2013; 30: 611 [PMID: 23702734 DOI: 10.1007/s12032-013-0611y]
187. Visani G, Stefani PM, Capria S, Malerba L, Galieni P, Gaudio F, Specchia G, Meloni G, Gherlinzoni F, Gonella R, Gobbi M, Santoro A, Ferrara F, Rocchi M, Ocio EM, Caballero MD, Loscocco F, Isidori A. Bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan, and autologous stem cell rescue produce a 72% 3-year PFS in resistant lymphoma. *Blood* 2014; 124: 3029-3031 [PMID: 25377565 DOI: 10.1182/blood-2014-08-596668]
188. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, Qin J, Satagopan JM, Verbel D, et al. Age adjusted international prognostic index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B cell lymphoma. *Blood*. 2003;102:1989–1996.
189. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Blood*. 2007;109:1857-1861.
190. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI sponsored international working group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244.
191. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–994.
192. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Risk Stratification and Management of Relapsed Disease John W. Sweetenham doi:10.1182/asheducation-2005.1.252 *ASH Education Book* January 1, 2005 vol. 2005 no. 1 252-259)

193. Sureda A, Arranz R, Iriondo A et al. Autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Espanol de Linfomas/Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group. J Clin Oncol 2001; 19: 1395–1404.
194. Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. J Clin Oncol 1999; 17: 534–545.
195. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

