



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**LENFOMA VE MYELOMA HASTALARINDA
FARKLI KÖK HÜCRE MOBİLİZASYON
REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Üstün YILMAZ

Antalya, 2011



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

LENFOMA VE MYELOMA HASTALARINDA FARKLI KÖK HÜCRE MOBİLİZASYON REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Üstün YILMAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Levent ÜNDAR

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2011

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ender Terzioğlu ve diğer öğretim üyelerine, tez çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof.Dr. Levent Ündar'a teşekkür ederim.

Uzmanlık tezi çalışmalarım sırasında yazım ve kurguda yardımcı olan Sayın Yrd.Doç.Dr. Ozan Salim'e, tez verilerinin toplanmasına yardımcı olan Akdeniz Üniversitesi Hastanesi arşivi personeline, Merkez Laboratuvarı Özel Hematoloji ve Aferez Ünitesi personeline, istatistiksel analizde yardımcı olan Sayın Özgür Tosun'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem Naciye Yılmaz, babam Mehmet Yılmaz, kardeşim Seçkin Yılmaz Özcan'a, asistanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Fikriye Tüter Yılmaz'a şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	vi
1.GİRİŞ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematopoietik Kök Hücre (HKH) ve Özellikleri	3
2.1.1. Kök hücre ve progenitör hücrelerin tanınması	3
2.1.2. Hücre yüzey antijenik belirleyicileri	4
2.1.3. HKH'nin klinik anlamı	4
2.1.4. HKH kaynakları	5
2.2. Yüksek Doz Kemoterapi (KT) İle Otolog Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunun (OHKHT) Tedavideki Yeri	5
2.2.1. Multiple myeloma (MM) tedavisindeki yeri	5
2.2.1.1. OHKHT'nin yalnız KT ile karşılaştırılması	8
2.2.1.2. Çift (Tandem) OHKHT	9
2.2.1.3. Otolog ile allojenik HKHT karşılaştırılması	10
2.2.2. Lenfoma tedavisindeki yeri	10
2.2.2.1. Hodgkin lenfoma tedavisindeki yeri	11
2.2.2.2. Hodgkin dışı lenfoma tedavisindeki yeri	12
2.3. Kök Hücre Mobilizasyonu ve Depolanması	18
2.4. OHKHT'da kullanılan mobilizasyon ajanları	20
2.4.1. Kök hücre mobilizasyonunda büyüme faktörleri	20
2.4.2. Büyüme faktörleri ve kemoterapi kombinasyonu	23
2.4.2.1. MM'da mobilizasyon kemoterapisi	24
2.4.2.2. Lenfomalarda mobilizasyon kemoterapisi	26
2.5. İEV'in Kök Hücre Mobilizasyonunda Yeri	28

3. HASTALAR VE YÖNTEM	29
3.1. Hastalar	29
3.2. Kök Hücre Mobilizasyonu ve Aferezi	30
3.3. Toksisite	31
3.4. İstatistik	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	44
7. ÖZET	45
8. ABSTRACT	47
9. KAYNAKLAR	49

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABVD	Adriamisin, Bleomisin, Vinkristin, Dakarbazin
AHKHT	Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu
AML	Akut Miyeloid Lösemi
AÜTF	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
BEAM	Karmustin, Etoposid, Sitarabin, Melfalan
BL	Burkitt Lenfoma
CHOP	Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon
CHVP	Siklofosfamid, Doksorubisin, Teniposid, Prednizon
COP	Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon
COPP	Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon, Prokarbazin
DCEP	Deksametazon, Siklofosfamid, Etoposid, Sisplatin
DHAP	Deksametazon, Yüksek Doz Sitozin Arabinozid, Sisplatin
EDAP	Etoposid, Sisplatin, Sitarabin, Deksametazon
EPO	Eritropoietin
ESHAP	Etoposid, Metil prednizolon, Sitarabin, Sisplatin
FL	Foliküler Lenfoma
GF	Büyüme (Growth) faktörü
GM-CSF	Granulosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
G-CSF	Granulosit Koloni Stimüle Edici Faktör
HCVAD	Siklofosfamid, Vinkristin, Deksametazon, Metotreksat Sitarabin
HKH	Hematopoietik Kök Hücre
HKHT	Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu
HL	Hodgkin lenfoma
İCE	İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
İEV	İfosfamid, Epirubisin, Etoposid
İFN	İnterferon
IL-3	İnterlökin 3
IL-5	İnterlökin 5
KT	Kemoterapi
LDH	Laktat Dehidrojenaz

LL	Lenfoblastik Lenfoma
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MGUS	Önemi Belirlenemeyen Monoklonal Gamopati
MHL	Mantle Hücreli Lenfoma
MM	Multiple Miyeloma
MOPP	Mekloreタミン, Vinkristin, Prednizon, Prokarbazin
M-CSF	Monosit/Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
OHKHT	Otolog Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu
PKPH	Periferik Kan Progenitör Hücreleri
PR	Parsiyel Remisyon
RT	Radyoterapi
R-CHOP	Ritüksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin
SCF	Kök Hücre (Stem Cell) Faktörü
SMM	Aseptomatik (Smoldering) Multiple Miyeloma
TPO	Trombopoietin
UPI	Uluslararası Prognostik İndeks
VAD	Vinkristin, Adriamisin, Deksametazon

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Hastalık gruplarına göre incelenen değişkenler	29
3.2. Kök hücre mobilizasyon rejimlerinin ana ve alt gruplara göre dağılımı	30
4.1. Ana mobilizasyon rejimlerinin kök hücre toplama yeterliliği açısından karşılaştırılması	32
4.2. Siklofosfamid temelli rejimlerinin kök hücre toplama yeterliliği açısından karşılaştırılması	32
4.3. Platin temelli rejimlerinin kök hücre toplama yeterliliği açısından karşılaştırılması	33
4.4. MM hastalarında tandem (çift) nakil amaçlı verilen ana mobilizasyon rejimlerinin kök hücre toplama yeterliliği açısından karşılaştırılması	33
4.5. MM hastalarında tandem (çift) nakil amaçlı verilen düşük ve yüksek doz siklofosfamid rejimlerinin kök hücre toplama yeterliliği açısından karşılaştırılması	34
4.6. Ana grup mobilizasyon rejimleri arasında kök hücre varyans analizi	34
4.7. Siklofosfamid temelli rejimler arasında kök hücre varyans analizi	34
4.8. Platin temelli rejimler arasında kök hücre varyans analizi	35
4.9. Ana grup mobilizasyon rejimleri arasındaki toksisite düzeylerinin karşılaştırılması	35
4.10. Siklofosfamid temelli mobilizasyon rejimlerin toksisite düzeylerinin karşılaştırılması	36
4.11. Platinum temelli mobilizasyon rejimlerin toksisite düzeylerinin karşılaştırılması	36
4.12. Kök hücre verimini ve miktarını etkilemesi olası değişkenlerin lojistik regresyon analizi	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu (OHKHT) hematolojik malignitelerde ve daha az oranda diğer solid organ malignitelerinde kullanılan etkin bir tedavi yöntemidir. Günümüzde hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) uygulamalarında hematopoietik kök hücre (HKH) kaynağı olarak kemik iliği yerine, teknik yöntemin kolaylığı nedeniyle kök hücrelerin mobilize olduğu periferik kan daha sık kullanılmaktadır.

HKH'lerin kemik iliğinden periferik kana mobilizasyonu değişik yöntemlerle yapılabilmektedir. Sitokinler, büyüme faktörleri ve kemoterapi rejimi uygulamaları bu yöntemler arasında yer almaktadır. Bu yöntemler tek başına uygulanabildikleri gibi kombine olarak da kullanılmaktadır. OHKHT'da sıklıkla kemoterapi ve büyüme faktörü kombinasyonu kullanılmaktadır.

Başarılı HKHT için daha az toksik etkiye sahip, nakil sonrası engrafman süresinin kısılmasını ve yeterli HKH toplanmasını sağlayacak kemoterapötik rejimlerin kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle HKH mobilizasyonu amacıyla kullanılan kemoterapi rejimlerinin kök hücre toplama başarısını değerlendirmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaktadır. Siklofosfamid içeren rejimler hematopoietik kök hücre mobilizasyonu amacıyla sıklıkla tercih edilen rejimlerdir. Siklofosfamid içeren rejimlerin yanında lenfoma hastalarında kurtarma tedavisi olarak kullanılan birçok kemoterapi rejimi de (DHAP, ESHAP, ICE, EDAP) kök hücre mobilizasyonu amacıyla büyüme faktörleri ile kombine edilerek kullanılmaktadır.

Son yıllarda standart kemoterapi rejimlerinin yanısıra az bilinen bir kök hücre mobilizasyon kemoterapi rejimi olan ifosfamid, epirubisin, etoposid (İEV) bazı merkezlerde kök hücre mobilizasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Hematopoietik kök hücre mobilizasyonu amacıyla kullanılan kemoterapi rejimlerinin karşılaştırıldığı retrospektif ve prospektif çalışmalar daha etkin ve toksisitesi az mobilizasyon rejimleri saptanmasını sağlayacaktır.

1.2. Amaç

Bu çalışmanın amacı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hastanesi'nde OHKHT'u planlanan multiple myeloma (MM), Hodgkin lenfoma (HL), Non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanılı hastalara hematopoietik kök hücre mobilizasyonu amaçlı uygulanan, bilinen ve etkinliği çalışmalarla gösterilmiş siklofosfamid temelli ve platin temelli kemoterapi mobilizasyon rejimleri ile az bilinen bir mobilizasyon rejimi olan İEV'in CD34 kök hücre toplama yeterliliğinin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoietik Kök Hücre (HKH) ve Özellikleri

Erişkin kök hücreler canlı organizmalarda doku ve organlarda bulunan kendini yenileme özelliğine sahip, ihtiyaç halinde farklılaşma göstererek doku ve organların tamirini, yenilenmelerini ve yaşamlarını devam ettirmelerini sağlayan hücrelerdir. Yapılan son araştırmalarda birçok dokuda erişkin kök hücrenin varlığı gösterilmiştir. Bu hücrelere ideal örnek olarak hematopoietik kök hücreler (HKH) gösterilebilir.

Sirkülasyondaki kan hücreleri kemik iliğinde hematopoez adı verilen işlemle oluşurlar. Hematopoietik kök hücreler multipotent, kendini yenileyebilme ve 10 farklı kan hücre serisine (eritrosit, trombosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit, T ve B lenfositler, natural killer hücreler, dentritik hücreler) farklılaşma kapasitesi olan hücrelerdir (1-3).

Gelişmek ve farklılaşmak için hematopoietik progenitör hücreler sellüler ve çözünmüş büyüme faktörlerine ihtiyaç duyarlar. Sellüler elementler kemik çevresi, kemik iliği stroması ve mikroçevre tarafından sağlanır (4-7).

Hematopoietik kök hücreler ve progenitörleri, hematopoietik büyüme faktörlerinin ve çeşitli sitokinlerin kontrolü altındadır. Bunlar hücre proliferasyonu, farklılaşması ve olgunlaşmasında etkilidirler. Bunlar arasında Eritropoietin (EPO), Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF), Granülosit Makrofaj Stimüle Edici Faktör (GM-CSF), Monosit/Makrofaj Stimüle Edici Faktör (M-CSF), Interlökin-3 (IL-3), Trombopoietin (TPO), Interlökin-5 (IL-5) gibi koloni stimüle edici faktörler, Kök Hücre Faktörü (Stem Cell Factor, SCF) gibi ko-stimülatör sitokinler bulunur.

2.1.1. Kök hücre ve progenitör hücrelerin tanınması

Kök hücreler değişik yöntemlerle tanımlanabilir. Üretimi düzenleyen faktörler tam anlaşılmamakla birlikte humoral ve kemik stroma kaynaklı düzenleyicilerin rol aldığı düşünülmektedir. Mikroskop altında, olgunlaşmakta olan prekürsörler ve olgun hücreler tanınabilir. Ancak progenitör ve kök hücreler

morfolojik olarak ayırt edilemez. Bu hücreleri tanımak için fonksiyonel değerlendirmeler ve yüzey antijenlerinin belirlenmesi gereklidir.

Progenitör hücreler yarı katı bir ortamda büyüme faktörleri (GF) ile uyarıldığında farklı hücre serilerine dönüşecektir. Bunlar sıklıkla koloni oluşturan hücreler ya da üniteler olarak adlandırılırlar.

2.1.2. Hücre yüzey antijenik belirleyicileri

Hücre yüzey karakteristikleri kök hücre ve progenitörler dahil hücre popülasyonlarını tanımlamak için kullanılmaktadır. İnsanlarda en sık kullanılan yüzey antijenik belirleyicileri kök hücre ve progenitör hücrelerde eksprese edilen CD34 antijeni ve daha olgun progenitörlerde ve olgunlaşmakta olan hücrelerde eksprese edilen ancak kök hücre yüzeyinde bulunmayan CD38 antijenidir.

En primitif insan hematopoietik hücreleri CD34+CD38- hücrelerdir (8-10). Ancak CD34 hücreler kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin yaklaşık %2-5'ini oluştururlar. HKH'ne kemik iliğinde daha da nadir rastlanır. HKH, kemik iliği hücrelerinin tahminen 1/20.000'idir. Bu surette CD34 yüzey antijenik belirleyicisinin pozitif saptanması primitif hücreleri saptamakla beraber HKH varlığının yalnızca dolaylı bir göstergesidir. Ek olarak HKH yüzeyinde görülen CD133, KİT ya da CD150 gibi yüzey proteinlerinin varlığı ile beraber hücre seri belirteci (LİN) taşıyan hücrelerin dışlanması da hematopoietik kök hücrenin daha iyi tanımlanmasını sağlar (11-13).

2.1.3. Hematopoietik kök hücrenin klinik anlamı

Kök hücrenin klinikte majör terapötik kullanım alanları şunlardır;

- Kemik iliği yetmezliği ya da bazı genetik hastalıklarda hematopoezi yeniden yapılandırmak amacıyla allojenik kök hücre transplantasyonu
- Yoğun radyokemoterapiden fayda görebilecek hastalarda hematopoezi yeniden yapılandırmak amacıyla otolog ya da allojenik kök hücre transplantasyonu
- Genetik olarak defektif olan kök hücrelere sağlıklı gen kopyalarının insersiyonu ve bu kök hücrelerin transplantasyonu ve ekspresyonu ile uzun dönemde genetik hastalıkların tedavisini sağlamak

- Kök hücrelere kemoterapi direncini sağlayacak genlerin insersiyonu ile malignitelerde kemoterapi doz artışına olanak sağlamak (14)

2.1.4. Hematopoietik kök hücre kaynakları

Kök hücre kaynağı olarak geçmiş yıllarda primer olarak kemik iliği kullanılırken son yıllarda periferik kandan hematopoietik kök hücrelerin elde edilmesi alternatif bir kaynak oluşturmuştur. Günümüzde gerek otolog gerek allojenik kök hücre transplantasyonlarında periferik kan kök hücreleri kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin yerine geçmiştir. Periferik kandan kök hücre toplanmasının kemik iliğinden kök hücre toplanmasına göre birçok avantajı vardır. Bunlar; genel anestezi gerektirmemesi, ayaktan yapılabilmesi, daha az travmatik olması, nakil sonrası nötrofil ve trombosit engraftmanının daha hızlı olması, nakil sonrası kan ürünleri replasman ihtiyacının daha az olması ve hastanede kalış süresinin kısalması şeklinde sıralanabilir (15,16).

Periferik kanda bulunan HKH düzeyi kemik iliğine göre oldukça düşük düzeydedir (17). Hematopoietik büyüme faktörlerinin (örn. GM-CSF, G-CSF) kullanıma girmesi ve sitotoksik kemoterapotik ajanların kullanımının azalmasıyla periferik kandan mobilizasyonla elde edilen HKH miktarında 1000 kat kadar artış gözlenmiştir (18-20). Mobilize hücreler olarak adlandırılan HKH'lerin infüzyonunun ardından hematolojik malignitelerde (örn. multiple myeloma, lenfomalar, lösemiler v.s.) iyileşme hızlanmış, otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonun (OHKHT) güvenilirliği ve tolere edilebilirliğinde anlamlı artış gözlenmiştir (20).

2.2. Yüksek Doz Kemoterapi İle Otolog Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunun (OHKHT) Tedavideki Yeri

2.2.1. Multiple myeloma (MM) tedavisindeki yeri

Multipl Myeloma (MM) B hücrelerinden köken alan plazma hücrelerinin neoplastik monoklonal proliferasyonu ile karakterize malign bir hastalıktır (21).

MM'da seçilecek tedavinin belirlenmesinde en önemli nokta tanı anında MM ile hastalığın premalign evreleri olan önemi belirlenemeyen monoklonal

gamopati (MGUS) ve smoldering (asemptomatik) multiple myeloma (SMM) ile ayırıcı tanısının yapılmasıdır. MM'lı hastalarda tedavi endikasyonu tartışmasız iken, MGUS ve SMM'lı hastalarda standart yaklaşım tedavisiz takiptir.

Semptomatik MM tanılı olgularda başlangıç tedavisine iki ana faktör göz önünde bulundurularak karar verilir. Bunlar risk belirlenmesi ve OHKHT için uygunluktur.

Semptomatik MM'da başlangıç tedavisi, hastanın OHKHT'na aday olmasına ya da OHKHT adayı olamamasına göre değişkenlik gösterir. Yeni tanılı hastada başlangıç tedavisinin seçimi, gelecekte hasta için gündeme gelecek tedavi seçeneklerini etkileyebileceği için oldukça önemlidir. Örneğin alkileyici ajanlar MM için ideal kemoterapötikler olmakla beraber, bunların kullanımı OHKHT'da periferik kök hücrelerin toplanma yeteneğini sınırlandırmaktadır (22).

OHKHT adayı olan hastalarda indüksiyon kemoterapisi, kök hücre toplanmasından 1-4 ay önce, kemik iliği ve periferik kanda tümör hücre sayısını minimuma indirmek, semptomları ve end organ hasarını azaltmak amacıyla verilir. Kök hücre toplanması öncesi özellikle melfelan gibi hematopoietik kök hücre hasarına yol açtığı ve transplantasyon sonrası myelodisplazi riskini arttırdığı bilinen rejimlerden kaçınılmalıdır. Başlangıç tedavisi için, hematopoietik kök hücre hasarına yol açtığı gösterilmemiş olan ilaçlar (örn: talidomid, bortezomib, lenalidomid) önerilmektedir. Bu ajanların toplanan kök hücre kalitesini etkilememekle beraber hematopoietik kök hücrenin toplanması üzerine farklı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Özellikle lenalidomid içeren rejimlerle uzamış başlangıç kemoterapisi hematopoietik kök hücre toplanmasını olumsuz etkileyebilmektedir (23).

İndüksiyon tedavisini tamamlayan ve transplantasyona ilerleyen hastalar arasında OHKHT sonrası yanıt oranlarının birçok farklı başlangıç tedavisinde benzer olduğu görülmüştür. Ancak başlangıç tedavisine olan yanıt, OHKHT sonrası sağ kalımın önemli bir belirleyicisi olabilir.

Tek merkezli, tanı almasını takiben ilk 12 ayda HKHT yapılan 472 MM'lı hastanın retrospektif incelendiği bir çalışmada; başlangıç kemoterapisi olarak vinkristin, adriamisin, deksametazon (VAD) verilen hasta grubu, yalnız deksametazon verilen hasta grubu, talidomid-deksametazone verilen hasta grubu

ve lenalidomid-deksametazon verilen hasta grupları arasında HKHT sonrası yanıt oranları, transplantasyon sonrası komplikasyonlar ve tedavi ilişkili mortalite açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (24).

Talidomid ya da lenalidomid içeren indüksiyon tedavisi sonrası HKHT yapılan 286 hastanın retrospektif incelendiği bir çalışmada; indüksiyon tedavisi ile parsiyel remisyon (PR) elde edilen hastalarla PR'a ulaşamayan hastalar karşılaştırıldığında, PR elde edilen hasta grubunda, toplam sağ kalımın (%73.5'e karşılık %30.4) ve progresyonsuz sağ kalım süresinin (22.1 aya karşılık 13.1 ay) anlamlı olarak daha üstün olduğu gösterilmiştir (25).

MM'da OHKHT uygunluk kriterleri ülkeler ve merkezler arasında farklılık göstermektedir. Birçok Avrupa ülkesinde myelomada transplantasyon başlıca 65 yaşın altındaki hastalarda önerilmektedir. ABD'de ise kesin yaş sınırı kullanılmamakta, bunun yerine karar hasta bazında verilmektedir.

Kaynak kitap bilgilerinin yanında hastada kar-zarar oranının saptanması ve hastanın talepleri de transplantasyona uygunluk kararının verilmesinde etkilidir. Tüm bunların yanında yeni kemoterapötik ajanların (ör: bortezomib talidomid, lenalidomid) gelecekte HKHT ihtiyacını azaltıp azaltmayacağı günümüzde bilinmemektedir.

Birçok merkez 70 yaş üstü hastaları myeloablatif kemoterapi rejimlerine bağlı potansiyel toksik yan etkileri tolere edemeyecekleri düşüncesi ile nakil adaylığı dışında bırakmaktadır (26). Ancak yüksek doz kemoterapiye engel olacak ek medikal problemlerin olmadığı takdirde destek tedavilerindeki gelişmelerle yaşlı popülasyonda OHKHT daha mümkün hale gelmektedir (27).

Retrospektif bir çalışmada 70 yaş üstü hastalarda (ortalama yaş 72, yaş aralığı 70-83) transplantasyon sonrası sağ kalım değerlendirilmiştir (28). İlk nakil ya da ikinci (tandem) nakilde sırasıyla %20 ile %27 komplet remisyona ulaşılmış, ortalama sağ kalım sırasıyla 13 ve 33 ay olarak saptanmıştır. Tedavi ilişkili mortalite 200 mg/m² melfalan alanlarda %16, 140 mg/m² melfalan alanlarda %2, tandem transplantasyona gidenlerde %10 olarak saptanmıştır.

Tandem transplantasyon yapılan 49 adet 65 yaş üstü hasta ile 49 adet 65 yaş altı hastanın karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada komplet remisyon insidansı yaşlı hastalarda daha düşük olsa da (%20'ye %43), yaş olumsuz

sonuçlarla ilgili bir prediktör olarak değerlendirilmemiştir. Komplet remisyon süresi, hastalıksız sağ kalım ve toplam sağ kalım iki grupta karşılaştırıldığında temel olarak prognoz, olumsuz sitogenetik özelliklerin bulunması ve serum beta 2-mikroglobulin düzeylerinin yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur (29).

Diğer bir çalışmada HKHT anında 70 yaş üstü olan 33 hasta ile 65 yaş ve altı 60 hasta karşılaştırıldığında benzer toplam yanıt oranları ve ortalama progresyon zamanları bulunmuştur (30).

Renal yetmezlik myelomalı hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttırsa da renal yetmezliğin kök hücre toplama kalitesini ve OHKHT'yi takiben engrafmanı etkilediği düşünülmemektedir. MM'lı ve serum kreatinin düzeyi >2.0 mg/dl olan hastaların incelendiği bir çalışmada OHKHT sonrası ortalama toplam sağ kalım >53 ay olarak saptanmıştır (31).

HKHT'nin kemoterapiye üstünlüğünün gösterildiği randomize çalışmalar çoğunlukla kreatinin değerlerinin <2.0 mg/dl olduğu hastalarda düzenlenmiştir. Bu nedenle renal yetmezliği olan hastalarda HKHT dikkatle planlanmalıdır. Kreatinin >2.0 mg/dl olan hastalarda melfalan doz ayarlaması yapılmalıdır.

MM tanısı almış tüm hastalar indüksiyon tedavisi almalıdır. Tedavi şekli ise hastanın transplantasyona uygun olup olmadığına göre belirlenir. Standart riske sahip HKHN için aday olan MM'lı hastalarda seçilebilecek tedavi seçenekleri yalnız kemoterapi, yüksek doz kemoterapiyi takiben OHKHT olarak sıralanabilir. Bunların arasında en yüksek sağ kalım oranları yüksek doz kemoterapiyi takiben OHKHT ile elde edilmektedir. Ancak yeni kemoteröpatik ajanları tedaviye dahil edilmesiyle OHKHT'nin tedavideki yeri değişebilir. Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (AHKHT) kür şansı olan tek tedavi olsa da yüksek erken mortalite oranları nedeniyle tedavide çok daha az tercih edilmektedir.

2.2.1.1. OHKHT'nin yalnız kemoterapi ile karşılaştırılması

OHKHT ile yalnız kemoterapi rejimi tedavilerinin sağkalım açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda birbiriyle çelişen veriler elde edilmiş olsa da en iyi tasarlanmış randomize çalışmalar, OHKHT'nin hastalıksız sağ kalım ve toplam

sağ kalım açısından daha üstün olduğunu göstermektedir (32-36). Bu çalışmaların iki örneğinden bahsetmek gerekirse;

65 yaş altında daha önce tedavi edilmemiş 401 MM'li hastanın yer aldığı prospektif randomize bir çalışmayla konvansiyonel kemoterapi ve yüksek doz kemoterapiyi takiben OHKHT karşılaştırılmıştır. Yalnız kemoterapi alan hastaların küçük bir yüzdesi takipte OHKHT (%15) ve AHKHT (%2) tedavisi almak durumunda kalmıştır. 42 aylık ortalama takip süresinde analizler yüksek doz kemoterapiyi takiben OHKHT'nin ortalama sağkalımı yaklaşık bir yıllık süreyle anlamlı olarak arttırdığını (54 aya karşılık 42 ay) göstermiştir (34).

Benzer karşılaştırma 200 hastalık bir örneklem ile randomize kontrollü başka bir çalışmada da yapılmıştır (33, 35). Randomize olarak OHKHT grubuna alınan hastaların %25'ine OHKHT yapılmamış, konvansiyonel kemoterapi grubundaki 9 hastada ise relapsta OHKHT yapılmıştır. Analizlerde OHKHT grubunda anlamlı olarak daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir:

- Daha yüksek toplam yanıt (%81'e %57) ve tam yanıt (% 22'ye %25) oranları
- Daha yüksek 7 yıllık hastalıksız sağ kalım (%16'ya %8) ve toplam sağ kalım (%43'e %25) oranları
- Daha uzun ortalama toplam sağ kalım (57 aya karşılık 44 ay)

2.2.1.2. Çift (tandem) otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu

OHKHT ile sağlanan sağkalım üstünlüğü, çift (tandem) OHKHT olarak adlandırılan ve daha yoğun kemoterapiyi takiben ek bir OHKHT uygulaması ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceği düşüncesini doğurmuştur. Birçok randomize ve randomize olmayan çalışmada tedavi edilmemiş MM'li hastalarda tek OHKHT ile çift OHKHT etkinlik açısından karşılaştırılmıştır (37-49). Bu çalışmalarda anlamlı yararın başlıca, ilk transplantasyonu takiben çok iyi kısmi yanıtta daha az yanıt alınmış hastalarda elde edilebildiği belirtilmiştir.

6 randomize kontrollü çalışma ve 1803 hastanın incelendiği bir meta analizde ikinci OHKHT ile daha yüksek yanıt oranları ve tedaviyle ilişkili artmış mortalite saptanırken toplam sağ kalım açısından anlamlı fark görülmemiştir (50).

2.2.1.3. Otolog ile allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonunun karşılaştırılması

Bazı retrospektif çalışmalar ve bir prospektif çalışmada, miyeloablatif AHKHT tedavisinde OHKHT ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmış erken mortalite oranları saptanmıştır (51, 52). Bu nedenle AHKHT MM'da tek potansiyel küratif tedavi şekli olsa da çoğunlukla uygulanmamaktadır.

2.2.2. Lenfoma tedavisindeki yeri

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu, son yıllarda Hodgkin lenfoma (HL) ve Hodgkin dışı lenfomalarda (non-hodgkin lenfoma, NHL) başlangıç tedavilerine yanıtız ya da dirençli hastalarda tedavi alternatifi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. İndüksiyon tedavisi sonrası dirençli hastalarda konvansiyonel tedavilerle prognozda kötü sonuçların ortaya çıkması ve farklı çalışmalarda sağ kalım oranlarının düşük bulunması, hematopoietik kök hücre transplantasyonunu lenfomada bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkarmıştır.

HL'da dirençli ya da tekrarlayan hastalık durumlarında, otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu (OHKHT) yapılan kemoterapi duyarlı ve kemoterapi dirençli vakalarda oldukça yüksek tedavi yanıtları elde edilmektedir. OHKHT tüm NHL tiplerinde tedavi seçeneği olmamakla birlikte, transplantasyona uygun kriterleri sağlayan NHL'lı hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle agresif seyirli NHL'da OHKHT ile yüz güldürücü sonuçlar elde edildiği bilinmektedir. Yavaş seyirli NHL'da ise OHKHT destekli yüksek doz kemoterapi denenmişse de transplantasyonla ilişkili ölüm oranları nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır.

Lenfomalı hastanın transplantasyondan ne kadar fayda göreceği ile ilgili ve tedaviye yanıtını etkileyen birçok faktör mevcuttur. Bunlar; hastayla ilgili prognostik faktörler (laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, yaş, evre, performans durumu, ektranodal hastalık), almış olduğu önceki tedavilerin yoğunluğu, kemoterapi duyarlılığı ve dirençliliğidir. Bunlar içerisinde özellikle kemoterapi duyarlılığı OHKHT'da hastalıksız sağ kalımla yakından ilişkilidir.

Günümüzde yapılmakta olan ve gelecek günlerde yapılacak olan birçok çalışma, OHKHT'nun lenfoma tedavisindeki yerini aydınlatacaktır.

2.2.2.1. Hodgkin lenfoma tedavisindeki yeri

HL'da tanı konulduktan sonra, evreleme yapıp hastalığın evresine göre tedavi planlanır. Düşük evreli hastalıklarda (evre I-II) kemo-radyoterapi tercih edilebilir. İleri evre (evre III-IV) hastalıklarda tedavi yöntemi olarak kombinasyon kemoterapileri seçilebilir. İleri evre hastalıkta kemoterapi ve radyoterapi kombine olarak da kullanılmaktadır.

Çoklu kemoterapi tedavi rejimlerinden en sık olarak kullanılanları; mekloreタミン, vinkristin, prednizon, prokarbazin (MOPP) , adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD)'dir.

Erken evre HL'lı hastalardan sadece radyoterapi (RT) ile başlangıçta remisyona giren hastalar arasında relaps oranı yaklaşık %20-25'tir (53). Başlangıç tedavisi olarak kemoterapi radyoterapi kombinasyonu alarak remisyona giren hastalarda ise relaps oranları evre I-II hastalıkta %10-15, (54) ileri evre hastalıkta %30-40 arasında değişmektedir (53, 55-58). Yapılmış farklı çalışmalarda kombine kemoterapi ve radyoterapi tedavileri ile %60-90 oranında tedavi edilebilirlik gözlenmiştir (59, 60).

İndüksiyon tedavisi sonrası remisyon elde edilemeyen, dirençli ya da remisyonun kısa sürdüğü hastalarda, kurtarma (salvage) kemoterapisi uygulanabilir. Fakat değişik çalışmalarda kurtarma tedavileriyle sağ kalım olasılığının düşük olduğu gösterilmiştir. Milan Kanseri Enstitüsünde yapılan bir çalışmada başlangıç tedavisi sonrası ileri basamak konvansiyonel tedavi alan hastalarda 8 yıllık yaşam beklentisinin %0-8 oranında değiştiği gösterilmiştir (61). Başka bir çalışmada ilk relaps ya da tedavi direnci nedeniyle, yüksek doz kemoterapi ve takiben OHKHT yapılan 60 hasta ile konvansiyonel kurtarma tedavisi alan 103 hasta üç yıllık hastalıksız sağ kalım açısından karşılaştırılmış ve sonuç yüksek doz kemoterapi ve OHKHT uygulanmış hastaların lehine (%53'e karşı %27) olarak saptanmıştır (62).

Linch ve arkadaşları tarafından yapılan bu alandaki ilk prospektif çalışmada, OHKHT destekli yüksek doz karmustin, etoposid, sitarabin, melfalan

(BEAM) ile mini-BEAM (konvansiyonel dozlarda) verilen hastaların üç yıllık izleminde hastalıksız sağ kalım %53'e karşı %10 olarak OHKHT destekli yüksek doz BEAM grubu lehine bulunmuş ancak toplam sağ kalım açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (63).

Bir başka retrospektif vaka kontrol çalışmasında yüksek doz kemoterapiyi takiben OHKHT yapılan 86 primer dirençli hasta ile konvansiyonel tedavi verilen 258 vaka karşılaştırılmış ve 6 yıllık sağ kalım oranları %38'e karşı %29 şeklinde yüksek doz sonrası OHKHT lehine bulunmuştur (64).

Günümüzde standart dozdaki kurtarma tedavi etkinliğinin zayıf olup olumsuz sonuçların elde edildiği dirençli ya da relaps HL'lı hastalarda yüksek doz kemoterapi sonrası OHKHT sıklıkla uygulanmaya ve standart tedavi seçeneği olarak kabul görmeye başlamıştır.

2.2.2.2. Hodgkin dışı lenfoma tedavisindeki yeri

NHL'ların tedavisi, lenfomanın yavaş ve ya hızlı seyirli, sınırlı (evre I-II) ve ya yaygın (evre III-IV) olmasına göre değişiklik gösterir. Yavaş seyirli lenfomaların tedavisi tartışmalıdır. Asemptomatik seyreden yavaş seyirli lenfomaların tedavi almasının toplam sağkalımı arttırdığına dair yeterli veri yoktur. Bu nedenle birçok uzman semptomsuz hastalarda tedavisiz takip önermekle birlikte tedaviye semptom ortaya çıkması halinde başlamaktadır. Tedavi seçenekleri arasında birçok sistemik kemoterapi mevcuttur. Farklı kemoterapi rejimleri; siklofosfamid, vincristin, prednizon (COP), siklofosfamid, vincristin, prednizon, prokarbazin (COPP), siklofosfamid, doksorubisin, vincristin, prednizon (CHOP), klorambusil olarak sıralanabilir. Kemoterapi yanında erken evre hastalıkta RT, interferon tedavisi, nüks ya da dirençli hastalarda fludarabin, CD 20(+) vakalarda rituksimab gibi monoklonal antikorlar da tedavide kullanılmaktadır.

Yavaş seyirli NHL'ların aksine agresif lenfomaların tedavisinde tüm hastalarda kür amaçlı kombine kemoterapiler kullanılmaktadır. Bu kombine tedaviler arasında en sık kullanılanı R±CHOP rejimidir. Radyoterapi de agresif NHL tedavisinde genellikle kombine kemoterapi ile birlikte kullanılmaktadır.

OHKHT tüm NHL'larda tedavi seçeneği değildir. Fakat bazı NHL hastalarında özellikle diffüz büyük B hücreli lenfoma gibi kemoterapi duyarlı NHL çeşitlerinde sıklıkla uygulanmaktadır. OHKHT'dan yarar sağlamasındaki önemli faktörlerden biri kemoterapi duyarlılığıdır (65).

OHKHT'nun NHL'da tedavi etkinliğini göstermek amaçlı birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar içerisinde transplantasyonu destekleyen en önemli çalışmalardan biri olan Philip ve arkadaşlarının yaptığı PARMA çalışmasında; standart dozda kurtarma tedavisi alan hastalarla, yüksek doz kemoterapi sonrası OHKHT uygulanan orta-ileri evre hastalar karşılaştırılmış, 5 yıllık izlemde hastalıksız sağkalım %46'ya karşı %12 ve toplam sağ kalım %53'e karşı %32 ile yüksek doz kemoterapi sonrası OHKHT lehine sonuçlanmıştır (66). Tedavi sonuçlarını ve prognozu etkileyen bazı faktörler; kemoterapi duyarlılığı, LDH düzeyi, performans durumu, ektranodal hastalık, yaş ve evre olarak sıralanabilir. Hamlin ve arkadaşları uluslararası prognostik indeksin (UPI) güçlü bir prognostik gösterge olduğunu ve UPI skoru düşük olanlarda toplam sağ kalımın yüksek olduğunu göstermişlerdir (67).

Agresif NHL'larda birinci basamak tedavi olarak OHKHT ile standart doz konvansiyonel kemoterapiyi karşılaştıran 15 randomize çalışmayı içeren bir meta analizde OHKHT'nun ek katkısı gösterilememiştir. OHKHT uygulanan hastalarda tam yanıt oranları daha yüksek olsa da, toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı farklılık gösterilememiştir (68). Diffüz büyük hücreli lenfoma tanılı 2612 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada; OHKHT öncesi 2'den fazla kemoterapi rejimi almış olmak, OHKHT öncesi kötü performans durumu, refrakter hastalık ve >60 yaş nakil ilişkili ölüm oranları üzerine ilişkili faktörler olarak tanımlanmıştır (69).

Beklenenin aksine yüksek doz sonrası OHKHT'nun sağ kalım üzerine olumsuz etkilerinin gösterilmiş olduğu çalışmalar da mevcuttur (70). Benzer olarak Martelli ve arkadaşlarının orta-yüksek ve yüksek riskli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada yüksek doz sonrası OHKHT ile standart indüksiyon tedavisi karşılaştırılmış, hastalıksız ve toplam sağ kalım sürelerinin her iki grupta benzer olduğu ortaya çıkmıştır (71). Bu ve benzer çalışmalar konsolidasyon amaçlı OHKHT'nun yararlı olmadığını destekler niteliktedir.

Agresif NHL'ların aksine yavaş seyirli NHL'lı hastalarda OHKHT daha az kullanılmıştır (72-76). Yavaş seyirli NHL'da relatif olarak OHKHT'nun daha az tercih edilmesinin nedeni, hastalığın doğal klinik seyrinin uzun olması ve tedaviyle ortaya çıkabilecek toksik etkilere kaçınılmasıdır. OHKHT tercihinin sınırlayan diğer faktörler; yavaş seyirli NHL'da kemik iliği ve periferik kanın sıklıkla infiltre olması, bu nedenle transplante edilen kemik iliği ve periferik kanın canlı tümör hücreleri ile kontamine olması, OHKHT sonrası enfeksiyonlar, graft versus host gelişimi, uzun dönemde miyelodisplastik sendrom (MDS), akut miyeloid lösemi (AML) gibi diğer sekonder malignansilerin gelişmesi olarak sıralanabilir.

Foliküler lenfoma (FL) yavaş seyirli lenfomalar arasında en sık görülen NHL formudur. Olguların çoğu tanı esnasında ileri evredir. Genellikle yaşlı hastalarda görülmesi ve ortanca yaşam beklentisinin yaklaşık 10 yıl olması nedeniyle yoğun tedavi seçenekleri uygulanmamaktadır. Bu durum foliküler lenfomada OHKHT sonuçlarının değerlendirilmesinde uzun süre takip gerekliliği nedeniyle veri yetersizliklerine neden olabilmektedir.

İleri evre FL hastalarında ilk remisyon sonrasında tedaviyi pekiştirme amaçlı uygulanan OHKHT ve kemoterapi karşılaştırıldığında, ortalama sağ kalım açısından OHKHT yapılan hastalar avantajlı görünmekle birlikte toplam sağ kalım açısından gruplar arasında anlamlı fark gösterilememiştir (77, 78).

Yeni tanı FL'larda yüksek doz kemoterapi sonrası OHKHT tedavisinin uygulanması ile ilgili 4 randomize çalışma incelenmiştir. Bazı çalışmalar OHKHT'nun progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiğini gösterirken, çalışmaların hiçbirisi toplam sağkalımda OHKHT'nun üstünlüğünü gösterememiştir. Bu dört çalışmadan kısaca söz etmek gerekirse;

Faz III randomize bir Alman çalışmasında daha önce tedavi almamış ileri evre 240 hasta incelenmiş ve myeloablatif tedavi sonrası OHKHT'nun, kombine kemoterapiye ilaveten interferon uygulamasından (CHOP+İnterferon) daha etkin olduğu gösterilmiştir (79). Çalışmada ortalama takip süresi 4.2 yıldır ve şu sonuçlar elde edilmiştir:

- Akut toksisite OHKHT kolunda daha fazla ancak her iki tedavi grubunda da erken mortalite %2.5'tan daha düşük

- Progresyonsuz 5 yıllık sağ kalım OHKHT’da %65, CHOP+IFN tedavisinde %33

- 5 yıllık tedavi ile ilişkili hematopoietik malignensi gelişme riski OHKHT grubunda %3.8, CHOP+IFN grubunda %0 (80).

Randomize GOELAMS çalışmasında 172 yeni tanı almış ileri evre foliküler lenfomalı hastada otolog purged (arındırılmış) OHKHT ile kombine kemoterapi (siklofosfamid, doxorubicin, teniposide, prednizon), interferon karşılaştırılmıştır. Kemoterapi grubu ile karşılaştırıldığında OHKHT grubundaki hastaların yanıt oranlarının daha yüksek (%81’e karşı %69) ve ortalama hastalıksız sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür (78, 81). Ancak OHKHT ile tedavi edilen grupta sekonder malignensilerin gelişmesi nedeniyle toplam sağ kalımda fark görülmemiştir.

Randomize GELA çalışmasında 401 yeni tanı almış ileri evre foliküler lenfomalı hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 12 siklus kombine kemoterapi (siklofosfamid, doksorubicin, teniposid, prednizon (CHVP)) ve interferon ile 4 siklus CHOP tedavisini takiben total vücut RT ve OHKHT yapılan iki hasta grubu karşılaştırılmıştır. 7.5 yıllık ortalama takip sonrasında iki tedavi grubu arasında hastalıksız ya da toplam sağkalım açısından fark görülmemiştir (82).

Prospektif çok merkezli faz III, 136 yeni tanı almış yüksek riskli FL’lı hastanın randomize olarak gruplandırıldığı bir çalışmada 6 kür CHOP ve bunu takiben rituksimab verilen grup ile rituksimab eklenmiş yüksek doz kemoterapi ve OHKHT yapılan hasta grubu karşılaştırılmış, komplet remisyon oranları OHKHT yapılan grupta anlamlı olarak OHKHT lehine yüksek (%85’e karşı %62) ve 51 aylık ortalama takip süresinde 4 yıllık toplam sağ kalım oranları her iki grup içinde ortalama %80 olarak saptanmıştır (83).

Yavaş seyirli relaps lenfomalarda yapılmış çalışmalarda OHKHT’nun rolü konusunda farklı sonuçlar mevcuttur. Avrupa’da yapılmış faz III randomize bir çalışmada; 89 relaps ya da progresif FL’lı hasta çalışmaya dahil edilmiş ve yüksek doz kemoterapi sonrası OHKHT’nun kombine kemoterapiye göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ortalama 69 aylık takipte yüksek doz kemoterapi sonrası OHKHT yapılan hastalarda 2 yıllık progresyonsuz sağ kalım ve 4 yıllık toplam sağkalım açısından anlamlı üstünlük elde edilmiştir. Çalışmada purging (kök

hücre ayıklanması) gerekliliği konusunda kesin kanıt elde edilememiştir (84). Bu çalışma tasarlandığında FL tedavisi için Rituksimab henüz ulaşılabilir bir tedavi ajanı değildi. Rituksimab ile çok iyi tedavi yanıtlarının alınması nedeniyle ilerleyen zamanlarda OHKHT'nun anlamlı üstünlüğünü Rituksimab'a karşı koruyup koruyamayacağı ilerleyen çalışmalarda görülecektir.

254 relaps FL'lı hastanın retrospektif incelendiği bir çalışmada yüksek doz kemoterapi sonrası OHKHT ile tedavi edilen hastaların 5 yıllık hastalıksız sağ kalım ve toplam sağ kalımın OHKHT yapılan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (85). Ancak bu çalışmada analizler, kurtarma rejimi içinde Rituksimab alan hastalarla sınırlandırıldığında OHKHT'nun 5 yıllık hastalıksız ve toplam sağ kalımdaki istatistiksel anlamlı yararı kaybolmuştur. Bu alt grup analizi başka bir çalışmayla desteklenmiş olsa da özellikle dirençli hastalık olduğu düşünülen nüks lenfomada OHKHT tercihi devam etmektedir.

Mantle hücreli NHL'da (MHL) indüksiyon kemoterapisi ile başlangıç yanıtı alındıktan sonra, myeloablatif kemoterapiyi takiben OHKHT'nun etkinliği de bazı çalışmalarla araştırılmıştır. Birçok merkezde MHL'da OHKHT sıklıkla uygulanmaktadır. OHKHT ile tedavi edilmiş MHL'lı hastaların çoğunda geç relapsların görülmüş olması nedeni ile OHKHT'nun kombine kemoterapiye göre toplam sağkalımı arttırabildiği ya da ileri MHL'da küratif olabileceği gösterilememiştir (86, 87). Yapılmış çalışmalarda MHL'da OHKHT ile 5 yıllık sağ kalım oranları %50-75 arasında değişmektedir (86-95).

65 yaş altı ileri evre 112 MHL hastasının prospektif randomize incelendiği bir çalışmada CHOP ile indüksiyon tedavisi sonrası tam ya da kısmi remisyon elde edilmiş hastalarda, OHKHT ve interferon ile idame tedavisi karşılaştırılmıştır. Ortalama 25-35 aylık takip süresinde OHKHT alan hastalarda ortalama progresyonsuz sağ kalım anlamlı olarak daha uzun (39 aya karşı 14 ay) olarak saptanmış ancak 2 yıllık toplam sağ kalım açısından (%86'ya karşı %82) iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (88).

Monoklonal antikor ve kemoterapi kombinasyonlarını içeren yeni indüksiyon rejimlerini takiben ilk remisyonunda otolog yada allojenik HKHT yapılmasının bu hastalarda sonuçları olumlu etkileyeceği düşünülmektedir (88, 92, 96-99).

MHL’da başlangıç tedavisi olarak OHKHT’nun kullanımına dair yapılmış çalışmalar olduğu gibi nüks ve dirençli MHL’da yüksek doz KT ve OHKHT tedavisinin kullanımına dair yapılmış çalışmalar da mevcuttur. OHKHT’nun küratif olduğu gösterilemese de tedavi sonrası bazı hastalarda yıllarca sağ kalım sağlanmaktadır. OHKHT sonrası MHL’da ortalama hastalıksız sağ kalım 3 yıldır. Dana Farber serilerinde nüks MHL hastalarına uygulanan OHKHT sonrasında tahmini 4 yıllık hastalıksız sağ kalım %31 olarak hesaplanmıştır (87). İki farklı çalışmada da MHL’lı hastaların %50’den fazlasında HKHT sonrası 2-5 yıllık takipte hastalığın nüks ettiği bildirilmiştir (100, 101).

Relaps ve refrakter Burkitt Lenfomalı (BL) hastalarda tedavi rehberi oluşturabilecek veriler yetersizdir. Uygun bir başlangıç tedavisiyle yanıt alınan hastalarda nüks gerçekleştiğinde hastalığın prognozu oldukça kötü seyretmektedir. Bazı kemoterapi duyarlı hasta gruplarının kemoterapi sonrası OHKHT’den fayda gördükleri görülmüştür. Kemoterapi dirençli hastalarda ise OHKHT ile fayda sağlanamamaktadır (102).

117 erişkin OHKHT yapılmış BL’lı hastanın (47 hastada nüks ya da dirençli hastalık) retrospektif incelendiği bir çalışmada, sağ kalımın transplantasyon sırasında remisyon durumuna ve kemoterapi duyarlılığına bağlı olduğu gösterilmiştir (103). OHKHT yapılan hastalarda 3 yıllık toplam sağ kalım oranları transplantasyon sırasında komplet remisyon olan hastalarda %72, kemoduyarlı nükslü hastalarda %37, kemorezistan nükslü hastalarda %7 olarak gösterilmiştir.

Lenfoblastik lenfoma (LL) agresif lenfomalar grubunda yer alan bir NHL tipidir. OHKHT’nun LL’da ilk remisyonunda ve kemoterapi duyarlı relaps olgularda kullanımının yararına dair az sayıda çalışma vardır. Prospektif çok merkezli bir çalışmada 119 hasta incelenmiş ve ortalama 37 ay takip edilmiştir. 3 yıllık relapssız sağkalım konvansiyonel tedavi grubunda %24 iken OHKHT uygulanan grupta %55 olarak bulunmuş, toplam sağkalım ise sırasıyla %56’ya karşı %45 OHKHT grubunda daha yüksek saptanmıştır. Toplam sağkalımda anlamlı farkın bulunmadığı bu çalışmada, relapssız sağkalım oranının OHKHT grubunda daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüştür (104).

T hücreli NHL'lar az sıklıkla görülmektedir. T hücreli NHL'da OHKHT uygulaması bazı çalışmalarda incelenmiştir. 115 hastalık bir çalışmada OHKHT sonrası ortalama 37 aylık takip sonrasında total sağkalım ve ortalama sağkalım %56 ve %60 olarak gösterilmiştir (105). İleri evre periferik T hücreli NHL'larda birinci basamak tedavi olarak OHKHT uygulanan hastaların ortalama 6 yıllık takip süresi sonunda hastalıksız sağkalım %30 olarak bildirilmiştir (106).

Özetle kurtarma tedavisi ile sitoredüksiyon sağlandıktan sonra uygulanan yüksek doz kemoterapi destekli OHKHT relaps gelişen kemosensitif HL'lı ve agresif NHL'lı olguların tedavisinde sağkalımı olumlu yönde etkilediği gösterilmiş bir tedavi seçeneğidir.

2.3. Kök Hücre Mobilizasyonu ve Depolanması

Hematopoietik kök hücreler, hasta alkileyici ajanlar gibi kök hücre üzerine toksik etkileri olan ajanlara maruz kalmadan önce toplanmalıdır. Kök hücreler, direk olarak kemik iliğinden ya da G-CSF ile uyarılmayı takiben aferez ile periferik kandan toplanabilmektedir. Periferik kan hematopoietik kök hücreleri, transplantasyonun daha hızlı engrafman ile sonuçlanması ve tümör hücreleriyle daha az kontamine olmaları nedeniyle kemik iliği hücrelerine göre daha çok tercih edilmektedir.

Mobilizasyon amacıyla yalnız G-CSF ya da G-CSF ile kemoterapi kombinasyonu kullanılabilir. G-CSF sıklıkla 10 mikrogram/kg/gün dozunda subkutan yolla verilir. Bazı merkezlerde kök hücre toplanması için yalnız G-CSF tercih edilmekte, G-CSF ile kemoterapi kombinasyonu seçeneği yalnız G-CSF ile yeterli hücre toplanamayan ve indüksiyon tedavisine yeterli yanıt alınamayan hasta grubunda tercih edilmektedir. Bu tercih tümör yükü yüksek olan hastalarda yalnız G-CSF kullanılarak kök hücre toplandığında, trombosit iyileşmesinin geciktiğinin saptanmasına dayanmaktadır (107). Bazı merkezler ise kök hücre toplanması amacıyla standart olarak G-CSF ile kemoterapi kombinasyonunu kullanmaktadır. G-CSF, kemoterapi kombinasyonu yalnız G-CSF'ye göre daha fazla kök hücre toplama avantajına sahipken, toplama işleminin daha uzun sürede başlaması ve nötropeni gelişmesi gibi dezavantajları vardır.

Mobilizasyon rejiminin verilmesini takiben, hastalaların periferik kanda CD34 sayıları monitörize edilir. CD34 sayısı 10-20 hücre/mikrolitreye ulaştıktan sonra afereze başlanır. Aferez sadece bir nakil planlanıyorsa en az $2-3 \times 10^6$ CD34 hücre/kg, iki nakil planlanıyorsa en az $5-6 \times 10^6$ CD34 hücre/kg toplamak üzere programlanır. Bir transplantasyon için minimum toplanması gereken hücre sayısı 2×10^6 CD34 hücre/kg'dır. Genellikle iki transplantasyon için yeterli sayıda periferik kök hücre toplanmakta, bir yarısı ilk transplantasyonda kullanılmakta, diğer yarısı dondurularak saklanmaktadır. İkinci (tandem) transplantasyon dondurularak saklanmış kök hücrelerle, ilk transplantasyonla tam ya da tama yakın yanıtın elde edilemediği hastalarda planlanır. İlk transplantasyonda tam ya da tama yakın yanıtın elde edildiği hastalarda dondurulan hücreler relapsta kullanılmak üzere saklanabilir (108, 109).

Periferik kan progenitor hücreleri (PKPH) infüzyon sırasında hasta başında eritmek üzere %5 dimetilsülfoksit içinde dondurulur (110). İnfüzyonu yapılan PKPH ister istemez tümör hücreleri ya da prekürsörleri ile kontamine olmaktadır ve bu kontaminasyon transplantasyon sonrası relapsa katkıda bulunmaktadır (111). Ksenotransplant fare modelinde multiple myelomalı farelerden G-CSF ile mobilize olmuş hücrelerin transplantasyonu alıcıda litik kemik lezyonlarını da içeren myeloma gelişimiyle sonuçlanmıştır (112).

Bu gözleme dayanarak transplantasyon öncesi kontamine malign karakterli hücrelerin ayıklanmasının faydalı olacağı düşünülse de, bu ayıklama işlemi teknik olarak oldukça zordur ve 2-3 log tümör hücresinin ortadan kaldırılmasıyla bile beklenen klinik yanıtlar elde edilemeyebilir (40, 113, 114). Myeloma hücrelerini ayıklamak üzere 2 ana strateji denenmiştir:

- Pozitif seleksiyon: İstenen hematopoietik kök hücreler CD34+ ya da CD34+/ Thyl+ olma özelliklerine göre izole edilerek
- Negatif seleksiyon: Monoklonal antikorlar kullanılarak neoplastik hücreler ayıklanarak

Prospektif faz III bir çalışmada transplantasyon yapılan 111 yeni tanı MM'lı hastanın dahil edildiği bir çalışmada; hastalar randomize olarak CD34+ seçilmiş PKPH verilen hastalar ve seçilmemiş PKPH verilen hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. CD34+ seleksiyonu tümör hücre yükünde ortalama 2.2 log azalmayla

sonuçlanmış, hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalım açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (115). Benzer şekilde tasarlanmış farklı çalışmalarda da klinik yanıt açısından anlamlı fark olduğuna dair kanıt olmaması nedeniyle, klinik çalışmalar haricinde tümör hücrelerinin arındırılması pratikte tercih edilmemektedir (116, 117, 118).

2.4. Otolog Kök Hücre Transplantasyonunda Kullanılan Mobilizasyon Ajanları

2.4.1. Kök hücre mobilizasyonunda büyüme faktörleri

Filgrastim, granülositlerin proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu uyarmak için kullanılan bir G-CSF analogudur. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir. Filgrastim başlangıçta nötropeni tedavisi için kullanılırken, günümüzde sıklıkla HKHT öncesi lökoferezle toplanan periferik kan HKH sayısını arttırmak için kullanılmaktadır. En sık gözlenen yan etkileri tekrarlanan uygulama sonrası hafif-orta kemik ağrısı ile enjeksiyon bölgesinde lokal deri reaksiyonlarıdır. Diğer yan etkiler dalak rüptürü, alveolar hemoraji, ARDS, sweet sendromu ve hemoptizi olarak sıralanabilir (119).

Sargramostim, günümüzde mobilizasyon için kullanımı çok yaygın olmayan rekombinant GM-CSF'dir.

Pegfilgrastim, kemoterapi sonrası kemik iliğinin daha fazla nötrofil üretmesini uyarmak için ve kök hücre mobilizasyonunda bir seçenek olarak kullanılan diğer bir immünostimülatördür. G-CSF'nin polietilenglikol konjugasyonu (pegilasyon) ile elde edilir. Böylelikle G-CSF'nin farmakokinetik özellikleri değişir ve aktivasyon süresi uzayarak etkinliği artar. Fakat yan etkilerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemektedir (120).

Lenograstim, mobilizasyon için Avrupa'da sıklıkla kullanılan ve 12 yıllık toksisite monitörizasyonunda güvenilirliği gösterilmiş glikolize edilmiş rekombinant G-CSF'dir (121, 122).

Mobilizasyon için kullanılabilecek diğer bir seçenek olarak rekombinant insan kök hücre faktörü (Human stem cell faktör) aneestimden de bahsedilebilir. Günümüzde kullanımı az olsa da G-CSF ile kombine kullanımının kök hücre mobilizasyonu için umut verici olduğu düşünülmektedir (123).

Pleriksafor potansiyel füzyon inhibitörü olan makrosiklik bir bileşiktir. Alfa kemokin reseptör CXCR4'ün parsiyel agonisti, CXCR7'nin allosterik agonistidir. CXCR4 alfa kemokin reseptör ve ligandı SDF-1 kök hücrenin kemik iliğinde yerleşiminde önemlidir. Pleriksaforun kök hücrenin periferik kana mobilizasyonunda güçlü bir uyarıcı ajan olduğu tespit edilmiştir. Faz II bir çalışmada pleriksafor ile mobilizasyonda NHL'da bir günde toplanan CD34 sayısı $5.7 \times 10^6/\text{kg}$ iken, MM'da $12 \times 10^6/\text{kg}$ olarak bulunmuştur. Uygulama sonrası maksimum plazma konsantrasyonuna 30. dakikada ulaşılmaktadır ve yarı ömrü 4-6 saattir. Dolaşımda CD34 sayısındaki maksimum artışa enjeksiyon sonrası yaklaşık 10. saatte ulaşılmıştır (124).

Periferik kök hücrelerin mobilizasyonunda kullanılan filgrastimin optimal dozu ve kullanım sıklığı konusunda yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur. Randomize bir çalışmada filgrastimin günde tek doz $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ kullanımı ile $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ günde 2 kez kullanımı karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası olarak seçilen daha fazla miktarda CD34 toplama amacına günde 2 kez uygulamayla ulaşamamıştır. Günde tek doz enjeksiyonun güvenli bir şekilde uygulanabileceği belirtilmiştir (125).

Bir doz belirleme çalışmasında, filgrastim kemoterapi ile kombine edilerek 50, 75, 100, 125, $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$ günlük dozlarda kullanılmıştır. En düşük filgrastim dozu olan $50 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{gün}$ ile %84 hasta başarı ile mobilize olmuş, bu başarı oranı $150 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{gün}$ dozu ile %96.4 olarak saptanmıştır. Düşük doz filgrastimin de benzer başarı oranlarıyla kullanılabileceği belirtilmiştir (126).

Filgrastim ile kemoterapi+filgrastim kombinasyonunun mobilizasyon rejimi olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada, tek başına filgrastime göre kemoterapi ile filgrastim kombinasyon kolunun toplam CD34 ürün miktarı açısından $7.2 \times 10^6/\text{kg}$ 'a karşı $2.5 \times 10^6/\text{kg}$ şeklinde daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Tek başına G-CSF'nin yeterli olduğu durumlarda ek lökoferez işlemlerine gereksinim duyulmuştur (127).

Bir çalışmada G-CSF ve GM-CSF ile kemoterapi ile kombine edilip mobilizasyonda kullanıldıklarında G-CSF'nin mobilizasyonda daha etkin bir büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir (128).

Lenograstim son 5 yılda özellikle araştırılan bir mobilizasyon ajanıdır. Prospektif randomize bir çalışmada 2gr/m² siklofosfamid ve 5 µg/kg lenograstim ile tek başına 10 µg/kg lenograstim karşılaştırılmıştır. Lenograstimin 10 µg/kg dozunda kullanımı ile kök hücre mobilizasyonu açısından, siklofosfamid ile kombine kullanımına benzer sonuçlar elde edildiği ve daha kısa hospitalizasyon süresi ile daha az yan etki ortaya çıktığı görülmüştür (129).

Randomize bir çalışmada filgrastim ve lenograstim karşılaştırılmış, iki büyüme faktörü arasında toplanan ürün CD34 miktarı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (130).

Başka bir çalışmada 7.5 µg/kg/gün lenograstimin 10 µg/kg/gün filgrastim kadar etkili olduğu gösterilmiştir (131).

Geçtiğimiz yıl yayınlanan bir çalışmada da lenograstim kemoterapi kombinasyonu ile filgrastim kemoterapi kombinasyonuna göre mobilizasyonda daha fazla CD34 ürün miktarı elde edilmiş, ancak hedef CD34 hücre sayısına ulaşmak için gerekli lökoferez sayısı lenograstim grubunda daha yüksek bulunmuştur (132).

Pegfilgrastim kullanımı, klinik ziyaret sayısını azaltması ve filgrastim ile aferez sonlanana kadar günlük enjeksiyon yapılması yerine tek enjeksiyon yapılması nedeniyle tercih edilmektedir (133).

Pegfilgrastimin kemoterapi ile kombine edilmeden tek başına kullanımı ile MM'lı hastalarda başarılı mobilizasyon bildirilmiştir. Tek sabit doz 12 mg kullanım ile yeterli hücre mobilize edilmiştir. NHL'lı hastalarda 6 mg pegfilgrastim ile farklı kemoterapi rejimlerinin kombinasyonu da başarılı mobilizasyonla sonuçlanmıştır (134).

NHL'lı hastalarda 6 mg ile 12 mg dozlarda pegfilgrastim kullanımının mobilizasyon sonrası toplanan CD34 hücre miktarı açısından benzer şekilde etkili olduğu gösterilmiştir (135).

Günde 2 doz filgrastim ile 2 doz pegfilgrastimin karşılaştırıldığı bir çalışmada pegfilgrastim ile 15x10⁶ CD34/kg'ın üzerinde CD34 toplanan hasta yüzdesinin, birinci günde toplanan ortalama CD34 sayısının daha yüksek olduğu saptanmış ve 13 gün boyunca günlük enjeksiyonlara karşın 1 günlük enjeksiyon gibi önemli avantajları ortaya konmuştur (136).

Pleriksaforun kullanıma girmesi ile mobilizasyon başarısında önemli ölçüde gelişmeler söz konusu olmuştur. Filgrastim pleriksafor kombinasyonu ile tek başına filgrastim karşılaştırıldığında mobilize kök hücre sayısında ortalama 8 katlık bir artış gösterilmiştir (137).

Pleriksafor güvenlik çalışmasında kemoterapi ve filgrastimle pleriksafor kombinasyonu kullanıldığında pleriksaforun aferezin 2. gününde toplanan CD34 sayılarını anlamlı olarak arttırması nedeniyle güvenli olarak kombine edilebileceği gösterilmiştir (138).

Günde tek doz büyüme faktörü kullanımı en az günde 2 kez kullanım kadar etkilidir. Pegfilgrastimin potansiyel kullanımı ile enjeksiyon sayısı azaltılacak ve pleriksafor filgrastim kombinasyonunun kullanımı CD34 ürün miktarını arttıracak ve aferez sayısını azaltacaktır.

2.4.2. Kök hücre mobilizasyonunda kemoterapi ve büyüme faktörlerinin birlikte kullanımı

Günümüzde kök hücre mobilizasyonu için büyüme faktörleri ile kemoterapi genellikle kombine olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi şeklinin amaçları 3 basamakta sınıflandırılabilir:

- Relaps lenfoma hastaları göz önüne alındığında transplantasyon öncesi kemoterapi duyarlılığını göstermek
- Kemoterapi kullanılarak daha fazla tümör sitoredüksiyonu ve mobilize olmuş tümör hücrelerinin in vivo purging (arındırma) yapılmasını sağlamak
- Toplam CD34 ürün miktarının kemoterapi büyüme faktörü kombinasyonu kullanıldığında daha fazla olması

Çalışmaların çok büyük bir yüzdesi mobilizasyon rejimine kemoterapi eklenmesinin CD34 ürün miktarına anlamlı olumlu etkilerini gösterse de, klinisyeni tedavi seçimi konusunda ikileme düşüren nokta eklenen kemoterapinin bazı olumsuz getirilerinin de olmasıdır. Kemoterapi ile mobilizasyonda toplam mobilizasyon işlem süresi yaklaşık 1 hafta uzamaktadır. Tek başına büyüme faktörü ile toplama işlemine 5 günde başlanırken, kemoterapi kullanıldığında sıklıkla 12. günde başlanabilmekte ve bu süre verilen kemoterapi rejiminin tipine göre daha uzun olabilmektedir.

Mobilizasyonda kemoterapi kullanılması eritrosit ve trombosit transfüzyonu ihtiyacını doğurmaktadır. Hastaların bir kısmında nötropenik ateş gelişmekte ve hospitalizasyon gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kemoterapi ile mobilizasyonda bildirilmiş mortaliteler mevcuttur. Kemoterapi ile mobilizasyonda artmış maliyeti dengeleyen bir unsur ise daha az sayıda aferez seansı gereksinimidir.

Mobilizasyon kemoterapi rejiminin tipi genellikle hastalığa göre, mobilizasyon kinetiğini olumlu etkileyecek ve daha fazla tümör sitoredüksiyonunu sağlayacak şekilde seçilir. Sadece büyüme faktörü ile yapılan mobilizasyonla karşılaştırıldığında büyüme faktörü kemoterapi kombinasyonu ile mobilizasyonda daha yüksek CD34 ürün miktarına ulaşıldığı gösterilmiştir (139-141).

2.4.2.1. Multipl myelomada mobilizasyon kemoterapisi

Mayo klinikte kök hücre mobilizasyonu için 3 gr/m² dozunda yüksek doz siklofosfamid, sadece büyüme faktörü kullanılarak mobilizasyon başarısızlığı olan ve transplantasyon öncesi yüksek tümör yükü olan hastalarda kullanılmaktadır. Ancak 200 hastanın incelendiği bir çalışmada yüksek doz siklofosfamid ile mobilizasyonun, aferez sayısında anlamlı olarak azalma sağladığı ancak komplet remisyon oranlarını ve progresyon süresini etkilemediği görülmüştür (142).

Yeni tanı MM'lı VAD ile mobilizasyonla karşılaştırıldığında yüksek doz siklofosfamid içeren rejim ile mobilizasyonun anlamlı olarak daha fazla kan ürünü ihtiyacı ve daha uzun süre hastanede kalma süresi ile sonuçlandığı görülmüştür (143). 700 MM'lı hastada mobilizasyonda siklofosfamid kullanımı ile non stafilokokal bakteriyemi insidansında artış ve daha fazla sayıda aferez ihtiyacı görülmüştür (144).

Siklofosfamid en sık kullanılan kök hücre mobilizasyon rejimiye doğru siklofosfamid dozunun ne olduğu konusunda ortak bir görüş yoktur. Çalışmalarda 1.5-7 gr/m² dozları kullanılmıştır. 7 gr/m² ile 4 gr/m²'nin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada 4 gr/m² dozunda da yeterli CD34 toplanması nedeniyle, hematolojik yan etkiler göz önüne alındığında yüksek doz siklofosfamid kullanımının gerekli olmadığı belirtilmiştir (145). Mayo Klinikte de düşük doz ile

nötropenik periyodun 72 saat sürmesi ve hastaların %10'undan daha az bir kısmında trombosit ihtiyacı görülmesi nedeniyle siklofosfamid 3 gr/m² dozunda kullanılmaktadır (146).

Jantunen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kök hücre mobilizasyonunda 1.2-2 gr/m² ile 4 gr/m² siklofosfamid dozları karşılaştırılmış ve progenitör hücre mobilizasyonu açısından iki farklı doz ile yaklaşık olarak eşit etkinlik gösterilmiştir. Düşük doz siklofosfamid ile daha tolere edilebilir toksik profil elde edilmiş ve 2 gr/m² daha makul bir doz olarak kabul edilmiştir (147).

Lerro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1.5 gr/m² siklofosfamid 10µg/kg filgrastim kombinasyonu ile hospitalizasyon oranı %3 olarak gösterilmiş ve mobilizasyonun etkin olduğu görülmüştür (148).

Diğer bir randomize çalışmada MM hastalarında mobilizasyonda 7gr/m² ile 2.4 gr/m² siklofosfamid dozları karşılaştırılmış ve düşük doz siklofosfamid ile daha düşük doz G-CSF kullanımı gösterilmiş ve mobilizasyonun hospitalizasyon gerektirmeden yapıldığı belirtilmiştir (149).

Gojo ve arkadaşları MM'lı hastalarda kök hücre mobilizasyonunda siklofosfamid ya da siklofosfamid+etoposid kombinasyonunu karşılaştırmış, etoposid eklenmesinin CD34 ürün miktarında anlamlı bir artışa yol açmazken toksisiteyi arttırdığı görülmüştür (150).

Fruehauf ve arkadaşları MM'lı bir hasta grubunda siklofosfamid doksorubisin deksametazon kombine kemoterapi rejimine tek doz pegfilgrastim ekleyerek hastaların %88'inin hedef CD34 olan 7.5x10⁶/kg değerine ortalama 2 aferezde ulaşıldığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada transplantasyon sonrası engrafman açısından filgrastim ile pegfilgrastim arasında anlamlı fark gösterilememiştir (151).

Başka bir çalışmada MM'lı hastalarda 3-4 gr/m² ile 1-2 gr/m² siklofosfamid dozları karşılaştırılmış, toplam CD34 ürün miktarı 3-4 gr/m² ile daha fazla elde edilmiş ancak yüksek doz siklofosfamidde hastaların %38'inde nötropenik ateş gelişirken düşük doz siklofosfamid ile bu oran %13 olarak saptanmıştır (152).

MM'da IEV ile mobilizasyonda nefrotoksisite ve nörotoksisite dahil ekstrameduller toksisite oranı %5-10 olarak gösterilmiştir (153).

Mobilizasyon kemoterapisi olarak IEV ile siklofosfamid etoposide kombinasyonu karşılaştırıldığında $6 \times 10^6/\text{kg}$ CD34 sınırına ulaşmakta %97'ye karşı %71 IEV ile daha başarılı olduğu gösterilmiştir (154).

DCEP (deksametazon, siklofosfamid, etoposid, sisplatin) kemoterapi protokolünün MM'da kullanımı ile hastaların %75'inde $4 \times 10^6/\text{kg}$ üstünde CD34 ürün toplanması gibi sonuçlar elde edilmiş ve hiçbir hastada destek tedavisi olarak transfüzyon ihtiyacı ya da sepsis nedeniyle hospitalizasyon gereksinimi ortaya çıkmamıştır (155).

Melfalanın kendisi de MM'da mobilizasyon rejimi olarak kullanılmıştır. Melfalan $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ dozunda verildiğinde grade 3-4 nötropeni ve trombositopeni sırasıyla 7 ve 8 gün sürecek şekilde görülmüştür. Bu rejim mobilizasyon için kullanılabilse de hastalarda hospitalizasyon ve transfüzyon oranları yüksek bulunmuştur (156).

2.4.2.2. Lenfomada mobilizasyon kemoterapisi

NHL'da intensif (yoğun) mobilizasyon rejimleri ile periferik kan kök hücre mobilizasyonu yoğun olmayan mobilizasyon rejimlerine göre daha etkindir. Ancak intensif mobilizasyon kemoterapisi ile toksisitede de anlamlı olarak artış görülmektedir (157, 158).

Lenfomalı hastalarda prospektif randomize bir çalışmada $1.5 \text{ gr}/\text{m}^2$ siklofosfamid ile ESHAP karşılaştırılmıştır ve ESHAP ile mobilizasyonda daha yüksek CD34 ürünü elde edilmiştir. $1.5 \text{ gr}/\text{m}^2$ siklofosfamid lenfomada mobilizasyon rejimi olarak kullanıldığında toplanan kök hücre sayısının $<3 \times 10^6/\text{kg}$ olduğu hasta oranının $< \%5$ olduğu saptanmış ve diğer rejimlerle karşılaştırıldığında etkin yanıt olarak değerlendirilmiştir (159).

Lenfomada mobilizasyonda sıklıkla siklofosfamid, etoposid ve filgrastim kombinasyonu kullanılmaktadır. Bu ajanların kombine kullanımının periferik kan kök hücre toplama etkinliğini arttırdığı gösterilse de sonuç olarak transplantasyona gidecek hasta sayısını anlamlı olarak arttıramadığı gösterilmiştir. En etkin sonuçlar daha önce yoğun kemoterapi almayan hastalarda elde edilmiştir (160).

NHL’da mobilizasyon kemoterapisi olarak siklofosfamid ve DHAP karşılaştırılmıştır. DHAP’ın çok etkili bir salvage rejimi olarak kullanılmasıyla birlikte mobilizasyon rejimi olarak kök hücre toplanması sırasında aktif rezidüel lenfoması olan hastalarda kullanılabileceği belirtilmiştir (161).

Milone ve arkadaşları lenfomalı hastalarda filgrastim ile siklofosfamid filgrastim kombinasyonu karşılaştırmış, başarılı mobilizasyon oranlarının siklofosfamid G-CSF ile mobilizasyonda daha yüksek olduğu görülmüştür (162).

NHL’lı hasta grubunda yapılmış prospektif bir çalışmada 4 gr/m² ile 1.5 gr/m² siklofosfamid dozları karşılaştırılmış, 4 gr/m² dozu ile toplam CD34 hücre miktarının daha yüksek olduğu ancak grade 3-4 lökopeninin %94’e karşı %8, grade 3-4 trombositopeninin %54’e karşı %0 ve nötropenik ateşin %40’a karşı %8 gibi daha yüksek oranlarda ortaya çıktığı görülmüştür. Bu sonuçlarla düşük doz siklofosfamidin daha tercih edilebilir olduğu belirtilmiştir (163).

Lenfomada ifosfamid idarubisin etoposid kemoterapi kombinasyonu protokolü de mobilizasyon için kullanılan popüler mobilizasyon rejimlerindendir. Yapılmış bir çalışmada bu mobilizasyon rejiminin mobilizasyonda etkin olduğu ancak hastaların %65’inde nötropenik ateş geliştiği gösterilmiştir (164).

NHL’da İEV ile mobilizasyonun daha fazla sitoredüksiyon sağlayarak kök hücre mobilizasyonunda etkin olduğu gösterilmiştir (165). Bir çalışmada İEV kullanılarak mobilize edilen hastalarda ortalama CD34 hücre sayısı 7.86x10⁶/kg olarak bulunmuş ve hastaların %60’ında tek aferez ile 2x10⁶/kg hücre toplanmıştır (166).

İEV’in ifosfamid, karboplatin, etoposid ile karşılaştırıldığı bir çalışmada İEV içeren rejim ile daha fazla ürün CD34 toplandığı ve transplantasyon öncesi tümör sitoredüksiyonu sağlayarak daha başarılı olduğu gösterilmiştir (167).

Rituksimabın periferik kan progenitör hücre mobilizasyonuna herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (168).

Gobbi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada relaps lenfomalarda mitoksantron ile kombine edildiğinde karboplatin, metilprednizolon ve sitarabinin güçlü bir mobilize edici ajanlar olduğu ve ortaya çıkan toksisitesinin yalnızca hematolojik toksisite ile sınırlı olduğu gösterilmiştir (169).

2.5. İEV Kemoterapi Rejiminin Kök Hücre Mobilizasyonundaki Yeri

Kök hücre mobilizasyonu amacı ile kullanılan standart kemoterapi rejimleri yanında az bilinen bir kök hücre mobilizasyon kemoterapi rejimi olan İEV son yıllarda bazı merkezlerde bu amaçla kullanılmaktadır.

Mobilizasyon kemoterapisi olarak İEV ile siklofosfamid+etoposide kombinasyonu karşılaştırıldığında $6 \times 10^6/\text{kg}$ CD34 sınırına ulaşmakta %97'ye karşı %71 İEV ile daha başarılı olduğu gösterilmiştir (154).

NHL'da İEV ile mobilizasyonun daha fazla sitoredüksiyon sağlayarak kök hücre mobilizasyonunda etkin olduğu gösterilmiştir (165).

Bir çalışmada İEV kullanılarak mobilize edilen hastalarda ortalama CD34 hücre sayısı $7.86 \times 10^6/\text{kg}$ olarak bulunmuş ve hastaların %60'ında tek aferez ile $2 \times 10^6/\text{kg}$ hücre toplanmıştır (166).

İEV'in ifosfamid, karboplatin, etoposid ile karşılaştırıldığı bir çalışmada İEV içeren rejim ile daha fazla ürün CD34 toplandığı ve transplantasyon öncesi tümör sitoredüksiyonu sağlayarak daha başarılı olduğu gösterilmiştir (167).

Straka ve arkadaşları tarafından MM'lı hastalarda İEV ile mobilizasyonda nefrotoksisite ve nörotoksisite dahil ekstrameduller toksisite oranı %5-10 olarak gösterilmiştir (153).

Bu çalışmanın amacı da az bilinen bir mobilizasyon rejimi olan İEV'in bilinen ve etkinliği çalışmalarla gösterilmiş diğer mobilizasyon rejimleriyle karşılaştırılmasıdır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2000 ile Nisan 2010 tarihleri arasında periferik kök hücre mobilizasyonu yapılan 94 MM, 37 HL ve 72 NHL tanılı 203 hasta (119 erkek, 84 kadın) değerlendirildi. Hematoloji Bilim Dalı kayıtları, Hastane Arşivi, Merkez Laboratuvarı Hematoloji Birimi kayıtları, Aferez Ünitesi kayıtları ve elektronik hasta dosya sistemi MEDİHASTA programı kullanılarak retrospektif inceleme yapıldı. Hastalara ait yaş, cinsiyet, HKH mobilizasyon öncesi almış oldukları tedavi dizi sayısı, kurtarma tedavi sayısı mobilizasyona kadar geçen hastalık süresi hastalık alt gruplarına göre Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Hastalık gruplarına göre incelenen değişkenler.

	Hasta sayısı (n)	Cinsiyet (e/k)	Yaş*	Hastalık süresi (ay)*	Dizi Sayısı*	Kurtarma rejimi sayısı*
MM	94	52/42	56 (28-72)	5 (2-29)	1 (1-3)	0 (0-2)
HL	37	17/20	35 (19-67)	11 (3-55)	2 (1-4)	1 (0-8)
NHL	72	50/20	45.5 (18-71)	10 (3-87)	2 (1-4)	1 (0-7)
	203	119/84	50 (18-72)	8 (2-87)	1 (1-4)	0 (0-8)

*ortanca (en küçük-en büyük)

Çalışmaya alınan hastalar aldıkları mobilizasyon rejimlerine göre 3 ana grup altında sınıflandırıldı (Çizelge 3.2):

1. Siklofosfamid temelli rejimler
2. Platin temelli rejimler
3. İEV kemoterapi rejimi

Çizelge 3.2. Kök hücre mobilizasyon rejimlerinin ana ve alt gruplara göre dağılımı.

	MM	HL	NHL
Siklofosamid temelli	83	1	27
- Düşük doz (2.4 gr/m ²)	43	0	4
- Yüksek doz (4 gr/m ²)	40	1	1
- HCVAD	0	0	22
Platin temelli	2	36	42
- DHAP	0	11	5
- ESHAP	0	20	31
- ICE	0	5	6
- EDAP	2	0	0
IVE	9	0	3
	94	37	72

3.2. Kök Hücre Mobilizasyonu ve Aferezi

Mobilizasyon kemoterapisi ile birlikte tüm hastalara standart 10 mcg/kg/gün G-CSF (filgrastim, lenograstim) verildi. Myelosupresyon sonrasında nötrofil sayısında sıçrama şeklinde bir artış olduğu gün periferik kandan akım sitometri ile CD34 hücre düzeyi çalışıldı (A.Ü. Hastanesi Merkez Laboratuvarı Hematoloji Birimi). CD34 düzeyi 10-20/mikrolitre ve üstünde saptanan hastalar uygun damar yolu sağlanarak aferez ünitesine alındı (“Fresenius, Cobe Spectra, Baxter Fenwall Amicus, Haemonetics MCS Plus” kullanıldı). Aferez işlemi sonrası ürün CD34 düzeyi $\geq 3 \times 10^6/\text{kg}$ olması başarılı mobilizasyon olarak kabul edildi. Çift (tandem) transplantasyon planlanan MM’lı hastalarda ise ürün CD34 sayısının $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ olması başarılı mobilizasyon olarak kabul edildi. Toplanan ürün, Hematoloji BD Kriyoprezervasyon Ünitesi’nde standart işlemler uygulanarak donduruldu ve kullanılacağı güne dek derin dondurucularda (-80°C - 196°C) saklandı.

3.3. Toksisite

Mobilizasyon rejimi verildikten sonra gelişen ölüm, hemodiyaliz ihtiyacı gerektiren akut böbrek yetmezliği, antifungal tedavi ihtiyacı göz önüne alınarak hastalar toksisite yönünden hafif (“grade” 0-2) ve ağır (“grade” 3-4) olarak gruplandırıldılar. Toksisite analizinde 23 Mart 1998 de düzeltilen Kanser Tedavi Değerlendirme Programı Ortak Toksisite Kriterleri 2. Versiyonu kullanıldı (Common Toxicity Criteria “CTC”, Version 2.0) .

3.4. İstatistik

İstatistik karşılaştırmalar için “PASW statistics 18.0” (Performing Arts Studio West, Inglewood, California, USA) paket programı kullanıldı. Ana mobilizasyon rejimleri ve bunların alt grupları arasında yeterli kök hücre toplanması ve toksisite yönünden fark olup olmadığının saptanması için “Pearson ki-kare” ve gerektiğinde “Fisher kesin ki-kare” testleri kullanıldı. Toplanan kök hücre miktarlarının mobilizasyon rejimleri yönünden farkı “Kruskal Wallis varyans analizi” ile araştırıldı. Anlamlılık saptanması durumunda ikili karşılaştırmalar için “Mann-Whitney U” testi kullanıldı. Kök hücre verimini ve miktarını belirleyen olası “DEĞİŞKENLER” (YAŞ, CİNSİYET, TANI, DİZİ SAYISI, KURTARMA TEDAVİSİ SAYISI ve HASTALIK SÜRESİ)’i belirlemek amacıyla “çok değişkenli lojistik regresyon analizi” (multivariate regression analysis) kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kök hücre mobilizasyonu amacıyla uygulanan siklofosfamid temelli, platin temelli kemoterapi rejimleri ve İEV kemoterapi rejimi mobilizasyon yeterliliği açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p= 0.207$). (Çizelge 4.1.)

Çizelge 4.1. Ana mobilizasyon rejimlerinin kök hücre toplama yeterliliği açısından karşılaştırılması.

	CD34 < 3 x 10 ⁶ /kg	CD34 ≥ 3 x 10 ⁶ /kg
Siklofosfamid temelli	25	86
Platin temelli	10	70
İEV	2	10

P=0.207

Siklofosfamid temelli kemoterapi rejimleri arasında yer alan düşük doz siklofosfamid (2.4 gr/m²), yüksek doz siklofosfamid (4 gr/m²) ve HCVAD kemoterapi rejimleri mobilizasyon yeterliliği açısından karşılaştırıldığında bu üç alt grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p= 0.491$) (Çizelge 4.2.).

Çizelge 4.2. Siklofosfamid temelli rejimlerin kök hücre toplama yeterliliği açısından karşılaştırılması.

	CD34 < 3 x 10 ⁶ /kg	CD34 ≥ 3 x 10 ⁶ /kg
Düşük doz (2.4 gr/m ²)	8	39
Yüksek doz (4 gr/m ²)	11	31
HCVAD	6	16

P=0.491

Kök hücre mobilizasyonu amacıyla uygulanan platin temelli kemoterapi rejimleri (DHAP, ESHAP, ICE, EDAP) “düşük olgu” sayıları nedeniyle kendi aralarında istatistik yönden karşılaştırılamamıştır (Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.3. Platin temelli rejimlerin kök hücre toplama yeterliliği açısından karşılaştırılması.

	CD34 < 3 x 10 ⁶ /kg	CD34 ≥ 3 x 10 ⁶ /kg
DHAP	4	12
ESHAP	2	49
ICE	2	9
EDAP	2	0

Tandem transplantasyon yapılması planlanan myeloma tanılı 94 hastada “düşük olgu” sayıları nedeniyle üç ana mobilizasyon rejimi istatistik yönden karşılaştırılamamıştır. (Çizelge 4.4.). Ancak siklofosfamid temelli kemoterapi rejimleri ve İEV kemoterapi rejimi toplanan CD34 hücre sayısı açısından karşılaştırılmıştır. Toplam 92 MM’lı hastada iki grup arasında CD34 hücre toplama yeterliliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=1.000).

Çizelge 4.4. MM hastalarında tandem (çift) nakil amaçlı verilen ana mobilizasyon rejimlerinin kök hücre toplama yeterliliği açısından karşılaştırılması.

	CD34 < 5 x 10 ⁶ /kg	CD34 ≥ 5 x 10 ⁶ /kg
Siklofosfamid temelli	25	58
Platin temelli	2	0
İEV	2	7

Siklofosfamid temelli kemoterapi rejimlerinden düşük doz siklofosfamid kemoterapi rejimi uygulanan ve yüksek doz siklofosfamid kemoterapi rejimi uygulanan toplam 83 MM’lı hasta toplanan CD34 hücre sayısı açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında CD34 hücre toplama başarısı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.649) (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. MM hastalarında tandem (çift) nakil amaçlı verilen düşük ve yüksek doz siklofosfamid rejimlerinin kök hücre toplama yeterliliği açısından karşılaştırılması.

	CD34 < 5 x 10 ⁶ /kg	CD34 ≥ 5 x 10 ⁶ /kg
Düşük doz (2.4 gr/m ²)	12	31
Yüksek doz (4 gr/m ²)	13	27

(p=0.649)

Toplanan ürün CD34 sayıları açısından üç ana mobilizasyon kemoterapi rejimi arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0.169) (Çizelge 4.6.).

Çizelge 4.6. Üç ana grup mobilizasyon rejiminin toplanan CD 34 hücre sayısı yönünden karşılaştırılması.

	ORTALAMA (± Standart sapma)	ORTANCA (Min – Max)
Siklofosfamid temelli	8.8 ± 0.7	6.9 (0.0-36.6)
Platin temelli	10.4 ± 0.8	9.0 (0.0-33.5)
İEV	13.2 ± 3.7	12.2 (0.0-44.6)

(p=0.169)

Siklofosfamid temelli kemoterapi rejimi uygulanan hastalarda (n=111) toplanan ürün CD34 sayıları açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0.5) (Çizelge 4.7.).

Çizelge 4.7. Siklofosfamid temelli rejimlerin toplanan CD 34 hücre sayısı yönünden karşılaştırılması.

	ORTALAMA (± Standart sapma)	ORTANCA (Min – Max)
Düşük doz (2.4 gr/m ²)	9.8 ± 1.2	8.1 (0.0-34.0)
Yüksek doz (4 gr/m ²)	7.7 ± 0.9	6.7 (0.0-22.5)
HCVAD	8.5 ± 1.9	6.0 (0.0-36.6)

P=0.500

Platin temelli kemoterapi rejimi uygulanan hastalarda (n=78) toplanan ürün CD34 sayıları açısından alt gruplar arasında anlamlı bir fark **saptandı** (**p=0.001**) (Çizelge 4.8.).

Daha sonra bu alt gruplar kendi aralarında ikişerli karşılaştırıldı. DHAP ve ESHAP kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (**p=0.003**). DHAP ve ICE kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.882). ESHAP ve ICE kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (**p=0.008**). Bu karşılaştırmaların sonucunda platin temelli kemoterapi rejimlerinden ESHAP'ın mobilizasyon sonrası toplanan CD34 hücre sayısı açısından diğer platin temelli rejimlerinden anlamlı olarak başarılı olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 4.8. Platin temelli rejimlerin toplanan CD 34 hücre sayısı yönünden karşılaştırılması.

	ORTALAMA ($\pm$ Standart sapma)	ORTANCA (Min – Max)
DHAP	6.6 $\pm$ 1.3	6.0 (0.0-19.5)
ESHAP	12.7 $\pm$ 1.0	11.6 (0.0-33.5)
ICE	6.9 $\pm$ 1.6	6.2 (0.0-20.5)

P=0.001

Üç ana grup mobilizasyon kemoterapisi sonrası “grade” 3-4 toksisite gelişimine göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p= 0.624) (Çizelge 4.9.).

Çizelge 4.9. Üç ana grup mobilizasyon rejimlerinin toksisite düzeylerinin karşılaştırılması

	Toksisite Grade 0 - 2	Toksisite Grade 3 - 4
Siklofosamid temelli	103	8
Platin temelli	75	5
İEV	12	0

P=0.624

Alt gruplar arasında toksisite yönünden istatistik karşılaştırmalar olgu sayısı azlığı nedeniyle yapılamamıştır (Çizelge 4.10.), (Çizelge 4.11.).

Çizelge 4.10. Siklofosfamid temelli mobilizasyon rejimlerin toksisite düzeylerinin karşılaştırılması.

	Toksisite Grade 0 - 2	Toksisite Grade 3 - 4
Düşük doz (2.4 gr/m ²)	45	2
Yüksek doz (4 gr/m ²)	39	3
HCVAD	19	3

Çizelge 4.11. Platinum temelli mobilizasyon rejimlerin toksisite düzeylerinin karşılaştırılması.

	Toksisite Grade 0 - 2	Toksisite Grade 3 - 4
DHAP	14	2
ESHAP	49	2
ICE	10	1
EDAP	2	0

Kök hücre verimini ve miktarını etkilemesi olası değişkenler için yapılan regresyon analizinde istatistiksel anlamda önemli olan bir değişken saptanmadı ($R^2=0.198$) (Çizelge 4.12.) .

Çizelge 4.12. Kök hücre verimini ve miktarını etkilemesi olası değişkenlerin lojistik regresyon analizi.

DEĞİŞKEN	P değeri
TANI	0.465
YAŞ	0.603
DİZİ SAYISI	0.502
KURTARMA REJİM SAYISI	0.980
HASTALIK SÜRESİ	0.345

5. TARTIŞMA

HKHT uygulamalarında HKH kaynağı olarak teknik yöntemin kolaylığı nedeniyle kök hücrelerin mobilize olduğu periferik kan kemik iliği yerine daha sıklıkla kullanılmaktadır. HKH'lerin kemik iliğinden periferik kana mobilizasyonu değişik yöntemlerle yapılabilmektedir. Sitokinler, büyüme faktörleri, kemoterapi rejimi uygulamaları bu yöntemler arasında yer almaktadır. Bu yöntemler tek başlarına uygulanabildikleri gibi kombine olarak da kullanılmaktadır. Başarılı HKHT için, HKH toplanmasında kullanılacak kemoterapi rejimlerinin etkili olması ve toksisitesinin az olması hedeflenir. Farklı kemoterapi rejimlerinin HKH aferezi etkinliği ve toksisite açısından retrospektif ve prospektif olarak karşılaştırıldığı çalışmalar bildirilmiştir.

Watts ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NHL'lı bir grup hastaya ESHAP ve GCSF kombinasyonu, diğer gruba ise yüksek doz siklofosfamid (4 gr/m^2)+GCSF kombinasyon rejimi CD34 kök hücre toplama başarısı (CD34 kök hücre sınır değeri $5 \times 10^6/\text{kg}$) açısından karşılaştırıldığında platin kemoterapi rejimleri arasında yer alan ESHAP kemoterapi rejiminin GCSF ile kombinasyonu %81'e karşı %50 daha başarılı olarak saptanmıştır (170).

Lenfomalı hastalarda prospektif randomize bir çalışmada 1.5 gr/m^2 siklofosfamid ile ESHAP karşılaştırılmıştır ve ESHAP ile mobilizasyonda daha yüksek CD34 ürünü elde edilmiştir. 1.5 gr/m^2 siklofosfamid lenfomada mobilizasyon rejimi olarak kullanıldığında toplanan kök hücre sayısının $<3 \times 10^6/\text{kg}$ olduğu hasta oranının $< \%5$ olduğu saptanmış ve diğer rejimlerle karşılaştırıldığında etkin yanıt olarak değerlendirilmiştir (159).

Mobilizasyon kemoterapisi olarak IEV ile siklofosfamid epirubisin kombinasyonu CD34 kök hücre sınır değeri $6 \times 10^6/\text{kg}$ 'a ulaşmakta %97'ye karşı %71 IEV ile daha başarılı olunduğu gösterilmiştir (154).

HL ve NHL hastalarının alındığı bir çalışmada hastalara rituksimab (+/-) ICE ve rituksimab (+/-) IEV kemoterapi rejimleri kök hücre mobilizasyon başarısı açısından CD34 kök hücre sınır değeri $2 \times 10^6/\text{kg}$ alındığında IEV grubunda %99 oranında hücre toplanırken ICE grubunda %83 oranında hücre toplanmıştır. CD34

kök hücre sınır değeri $5 \times 10^6/\text{kg}$ olarak alındığında %72'ye karşı %51 İEV grubunda kök hücre toplama etkinliği açısından daha başarılı bulunmuştur (167).

Bizim çalışmamızda kök hücre mobilizasyonu amaçlı kullanılan mobilizasyon kemoterapi rejimlerinden üç grup; siklofosfamid temelli (düşük doz ve yüksek doz siklofosfamid, HCVAD), platin temelli (DHAP, ESHAP, ICE, EDAP) kemoterapi rejimleri ile İEV kemoterapi rejimi karşılaştırılmıştır. CD34 kök hücre sınır değeri $3 \times 10^6/\text{kg}$ alındığında kök hücre toplama başarısı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde yeterli kök hücre sınır değerinin farklı alınması mobilizasyon rejimlerinin kök hücre toplama etkinliğinin farklı oranlarda bildirilmesinin açıklaması olabilir.

Çift transplantasyon amaçlı kök hücre mobilizasyonu yapılan MM'lı hastalarda siklofosfamid temelli rejimler ve İEV CD34 kök hücre sınır değeri $5 \times 10^6/\text{kg}$ alındığında kök hücre toplama başarısı açısından anlamlı bir fark gözlenmedi.

Siklofosfamid en sık kullanılan kök hücre mobilizasyon rejimi iken ideal siklofosfamid dozunun ne olduğu konusunda ortak bir görüş yoktur. Çalışmalarda $1.5-7 \text{ gr/m}^2$ dozları kullanılmıştır. 7 gr/m^2 ile 4 gr/m^2 'nin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada 4 gr/m^2 dozunda da yeterli CD34 toplanması nedeniyle, hematolojik yan etkiler göz önüne alındığında yüksek doz siklofosfamid kullanımının gerekli olmadığı belirtilmiştir (145).

Mayo Klinikte de düşük doz ile nötropenik periyodun 72 saat sürmesi ve hastaların %10'undan daha az bir kısmında trombosit ihtiyacı görülmesi nedeniyle siklofosfamid 3 gr/m^2 dozunda kullanılmaktadır (146).

Jantunen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kök hücre mobilizasyonunda $1.2-2 \text{ gr/m}^2$ ile 4 gr/m^2 siklofosfamid dozları karşılaştırılmış ve progenitor hücre mobilizasyonu açısından iki farklı doz ile yaklaşık olarak eşit etkinlik gösterilmiştir. Düşük doz siklofosfamid ile daha tolere edilebilir toksik profil elde edilmiş ve 2 gr/m^2 daha makul bir doz olarak kabul edilmiştir (147).

Diğer bir randomize çalışmada MM hastalarında mobilizasyonda 7 gr/m^2 ile 2.4 gr/m^2 siklofosfamid dozları karşılaştırılmış ve düşük doz siklofosfamid ile daha düşük doz G-CSF kullanımı gösterilmiş ve mobilizasyonun hospitalizasyon gerektirmeden yapıldığı belirtilmiştir (149).

Başka bir çalışmada MM'lı hastalarda 3-4 gr/m² ile 1-2 gr/m² siklofosfamid dozları karşılaştırılmış, toplam CD34 ürün miktarı 3-4 gr/m² ile daha fazla elde edilmiş ancak yüksek doz siklofosfamid alan hastaların %38'inde nötropenik ateş gelişirken düşük doz siklofosfamid ile bu oran %13 olarak saptanmıştır (152).

NHL'lı hasta grubunda yapılmış prospektif bir çalışmada 4 gr/m² ile 1.5 gr/m² siklofosfamid dozları karşılaştırılmış, 4 gr/m² dozu ile toplam CD34 hücre miktarının daha yüksek olduğu ancak grade 3-4 lökopeninin %94'e karşı %8 grade 3-4 trombositopeninin %54'e karşı %0 ve nötropenik ateşin %40'a karşı %8 gibi daha yüksek oranlarda ortaya çıktığı görülmüştür. Bu sonuçlarla düşük doz siklofosfamidin daha tercih edilebilir olduğu belirtilmiştir (163).

Bizim çalışmamızda siklofosfamid temelli (düşük doz siklofosfamid, yüksek doz siklofosfamid, HCVAD) kemoterapi rejimleri CD34 kök hücre sınır değeri 3x10⁶/kg alındığında kök hücre toplama başarısı açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular literatürdeki bazı verilerle uyumluluk göstermektedir.

Günümüzde mobilizasyon etkinliği yüksek, altta yatan hastalığa da etkili bir kurtarma tedavisi olarak da kullanılan kombine kemoterapi protokolleri sitokinlerle birlikte özellikle G-CSF eşliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Lenfoma hastalarında platin grubu kemoterapi rejimlerinin (DHAP, ICE, ESHAP) etkin kurtarma tedavisi rejimi olmalarının yanında etkin birer mobilizasyon rejimi oldukları da görülmüştür.

20 NHL'lı hastanın yer aldığı bir çalışmada ESHAP kemoterapisi sonrası toplanan CD34 kök hücre sınır değeri 2x10⁶/kg, 1-2x10⁶/kg ve <1x10⁶/kg alındığında 16 hastada (%80) kök hücrelerin 2x10⁶/kg ve üstünde toplandığı görülmüştür (171).

Multipl myelomalı bir hasta grubunda kök hücre mobilizasyon rejimi olarak CVAD ve DHAP rejiminin karşılaştırıldığı bir çalışmada CD34 kök hücre mobilizasyonu açısından DHAP'ın CVAD'a göre 2 kat daha etkin bir mobilizasyon rejimi olduğu gösterilmiştir (172).

Hodgkin lenfomalı hastalarda başarılı bir kurtarma kemoterapi rejimi olarak kullanılan DHAP'ın CD34 kök hücre mobilizasyonundaki etkinliği

göstermek için tasarlanan bir çalışmada 105 hastada CD34 kök hücre sınır değeri $2 \times 10^6/\text{kg}$ alındığında hastaların %97.1'inde (102) başarılı mobilizasyon sağlandığı gözlenmiştir (173).

Relaps refrakter NHL'lı hastaların alındığı bir çalışmada ICE kemoterapi rejiminin CD34 kök hücre toplama açısından başarılı bir mobilizasyon rejimi olabileceği belirtilmiştir (174).

Bizim çalışmamızda kök hücre mobilizasyonu amaçlı kullanılan platin temelli kemoterapi rejimleri olan DHAP, ESHAP ve ICE rejimlerinin üçünün de CD34 kök hücre toplamada başarılı olduğu gözlenirken ikili karşılaştırmalarda DHAP ve ICE rejimleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. ESHAP rejimi ile kök hücre toplama oranının diğer platin temelli rejimlere göre daha başarılı olduğu gözlenmiştir. ESHAP'ın başarılı bir mobilizasyon rejimi olduğunu gösteren diğer çalışmalarla uyumludur. Nakil sonrası engraftman yetmezliği olası hastalarda ya da yedek kök hücre saklanması planlanan hastalarda ESHAP rejimi tercih unsuru olabilir.

Kemik iliği infiltrasyonu ve radyoterapi uygulanmış olması mobilizasyon yeterliliğini etkileyen faktörlerdir. Çalışmamızda bu parametrelerin yer almaması göz önünde tutulmalıdır.

Kök hücre toplama amaçlı verilen kemoterapi rejimleri tek başına sitokinlere göre daha etkin mobilizasyon sağlamasına karşın olumsuz yönleri de mevcuttur. Bu olumsuzluklar; hastaneye yatış gerektirmesi, aplazi döneminde gelişen enfeksiyöz komplikasyonlar, enfeksiyonlara bağlı antibiyotik, antifungal tedavi, renal yetmezlik, trombosit ve eritrosit transfüzyonu gereksinimidir. Mobilizasyonda bildirilmiş mortaliteler de mevcuttur. Kök hücre toplama amacıyla verilen değişik kemoterapi rejimleri kullanılırken kemoterapi sonrası gelişebilecek komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Kök hücre toplama amaçlı verilen kemoterapi rejimleri sonrası gelişen hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkiler değişen oranlarda bildirilmiştir.

Kök hücre mobilizasyonu amacıyla verilen İEV kemoterapi rejimi ve siklofosfamid+etoposide kemoterapi rejiminin toksisite açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada İEV kolunda grade 3-4 nötropeni %89 hastada gözlenirken siklofosfamid+etoposid kolunda %100 olarak gözlenmiştir. Diğer yan etkiler İEV

ve siklofosfamid+etoposid kolları karşılaştırıldığında; grade 3-4 anemi %19'a karşı %0, grade 3-4 trombositopeni %55'e karşı %44, nötropenik ateş %42'ye karşı %50 oranında saptanmış olup İEV kolunda 1 hastada septik şoka bağlı ölüm gözlenmiştir (154).

700 MM'lı hastada mobilizasyonda siklofosfamid kullanımı ile non stafilokokal bakteriyemi insidansında artış ve daha fazla sayıda aferez ihtiyacı görülmüştür (144).

MM'lı hastalarda yapılan bir çalışmada 3-4 gr/m² ile 1-2 gr/m² siklofosfamid dozları karşılaştırılmış, toplam CD34 ürün miktarı 3-4 gr/m² ile daha fazla elde edilmiş ancak yüksek doz siklofosfamid uygulanan hastaların %38'inde nötropenik ateş gelişirken düşük doz siklofosfamid ile bu oran %13 olarak saptanmıştır (152).

NHL'lı hasta grubunda yapılmış prospektif bir çalışmada 4 gr/m² ile 1.5 gr/m² siklofosfamid dozları karşılaştırılmış, 4 gr/m² dozu ile grade 3-4 lökopeninin %94'e karşı %8, grade 3-4 trombositopeninin %54'e karşı %0 ve nötropenik ateşin %40'a karşı %8 gibi daha yüksek oranlarda ortaya çıktığı görülmüştür. Bu sonuçlarla düşük doz siklofosfamidin daha tercih edilebilir olduğu belirtilmiştir (163).

Randomize çalışmada MM hastalarında mobilizasyonda 7 gr/m² ile 2.4 gr/m² siklofosfamid dozları karşılaştırılmış ve düşük doz siklofosfamid ile mobilizasyonun hastane yatışı gerektirmeden yapıldığı belirtilmiştir (149).

Mayo Klinikte de düşük doz ile nötropenik periyodun 72 saat sürmesi ve hastaların %10'undan daha az bir kısmında trombosit ihtiyacı görülmesi nedeniyle siklofosfamid 3 gr/m² dozunda kullanılmaktadır (146).

Lenfomalı relaps 90, primer refrakter 32 hastanın alındığı ve İEV'in başarılı periferik kök hücre mobilizasyon rejimi olduğunu gösteren bir çalışmada İEV kemoterapi rejimi sonrası gelişen toksisite düzeyleri değerlendirilmiş ve grade 4 nötropeni %79.6, grade 4 trombositopeni %31.1 oranında geliştiği gözlenmiştir (166).

NHL'lı 72 hastanın alındığı bir çalışmada yüksek doz siklofosfamid ve DHAP kemoterapi rejimi toksisite açısından karşılaştırıldığında siklofosfamid kolunun %18'inde hemorajik sistit gelişirken, DHAP kolunda gözlenmemiştir.

DHAP kolunda grade 1 nörolojik komplikasyonlar ve grade 2 akut renal yetmezlik görülürken siklofosfamid kolunda izlenmediği bildirilmiştir (161).

Başka bir çalışmada periferik kök hücre mobilizasyonu amacıyla verilen ESHAP kemoterapi rejimi toksisite analizinde 2 hastada trombosit replasmanı ihtiyacı, 3 hastada ciddi nötropeni, 4 hastada nötropenik ateşin geliştiği bildirilmiştir (170).

ICE kemoterapi rejiminin periferik kök hücre mobilizasyon rejimi olarak kullanıldığı bir çalışmada ICE rejimi sonrası toksisite değerlendirilmiş; %29.4 hastada grade 3-4 trombositopeni %12.9 hastada hastaneye yatış gerektiren grade 4 nötropeni gelişmiş olup 5 hastada nörolojik toksisite, 1 hastada supraventriküler taşikardi gözlenmiştir (174).

Bizim çalışmamızda üç ana mobilizasyon rejimi grade 3-4 toksisite gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. Siklofosfamid temelli kemoterapi rejimi verilen 111 hastanın 8'inde (% 7.2), platin temelli kemoterapi rejimi alan 80 hastanın 5'inde (% 6.3) grade 3-4 toksisite gözlenirken, İEV kemoterapi rejimi alan 12 hastanın hiçbirisinde grade 3-4 toksisite gözlenmedi. Üç ana grup mobilizasyon rejimi arasında grade 3-4 toksisite gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Siklofosfamid temelli kemoterapi rejimleri grade 3-4 toksisite gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. Düşük doz siklofosfamid kemoterapi rejimi verilen 47 hastanın 2'sinde (% 4.3), yüksek doz kemoterapi rejimi alan 42 hastanın 3'ünde (%7.1), HCVAD kemoterapi rejimi alan 22 hastanın 3'ünde (%13.6) grade 3-4 toksisite gözlemlendi. Platin temelli kemoterapi grade 3-4 toksisite gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. DHAP kemoterapi rejimi verilen 16 hastanın 2'sinde (% 12.5), ESHAP kemoterapi rejimi alan 51 hastanın 2'sinde (%3.9), ICE kemoterapi rejimi alan 11 hastanın 1'inde (%9.1) grade 3-4 toksisite gözlenirken, EDAP kemoterapi rejimi alan 2 hastanın hiçbirinde grade 3-4 toksisite gelişimi gözlenmedi. Tüm bu sonuçlar literatürde bildirilen toksisite oranlarından daha düşüktür.

Otolog kök hücre transplantasyonunun başarısı yeterli sayıda kök hücrenin infüzyonuna bağlıdır. Bu nedenle kök hücre mobilizasyonunu etkileyen faktörlerin tanımlanması önem taşımaktadır. HKH mobilizasyonunu etkileyen önemli faktörlerden biri önceden uygulanan sitotoksik tedavilerin yoğunluğudur

(175-178). Mobilizasyon öncesi radyoterapi uygulanması mobilizasyon etkinliğini azaltılabileceği gösterilmiştir (176,178). Ardışık yoğun kemoterapi rejimleri arasındaki sürenin kısa olması (179), kemik iliği infiltrasyonunun varlığı (175), ileri yaş (177) mobilizasyon yeterliliğini etkileyen faktörler arasındadır.

Bir çalışmada tanı, aferez öncesi tedavi sayısı, tanıdan afereze kadar geçen süre, aferezin 1. günündeki lökosit ve CD34+ hücre sayısı, filgrastim kullanımı, kök hücre mobilizasyonunu etkileyen faktörler olduğu görülmüştür (180).

Bizim çalışmamızda kök hücre verimini ve miktarını belirleyen olası değişkenler olan cinsiyet, tanı, yaş, mobilizasyon öncesi kemoterapi dizin sayısı, mobilizasyon öncesi aldığı kurtarma rejimi sayısı, hastalık süresi parametreleri için yapılan regresyon analizinde anlamlı bir değişken saptanmadı.

Sonuç olarak, üç ana mobilizasyon rejimi arasında mobilizasyon yeterliliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı. ESHAP rejiminin mobilizasyon sonrası toplanan CD34 hücre sayısı açısından diğer platin temelli rejimlerinden anlamlı olarak başarılı olduğu gözlemlendi. Lenfoma tanılı çok dizi tedavi uygulanan, ürün CD34 toplama ihtimali az olan, yedek (“back-up”) kök hücre saklanması planlanan hastalarda ESHAP rejimi tercih edilebilir. Platin temelli rejimlerin nefrotoksik potansiyeli nedeniyle renal yetmezliği olan olgularda diğer rejimler (siklofosfamid temelli ve İEV) etkin kök hücre mobilizasyonu için tercih edilebilir. Bu çalışmada düşük ve yüksek doz siklofosfamid temelli rejimler arasında mobilizasyon yeterliliği ve toksisite açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak literatürde yüksek dozların daha toksik olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle düşük doz siklofosfamid temelli rejimler tercih edildiğinde toksisitesi daha iyi yönetilebilir.

6. SONUÇLAR

- 1) Kök hücre mobilizasyonu amacıyla uygulanan siklofosfamid temelli, platin temelli kemoterapi rejimleri ve İEV kemoterapi rejimi mobilizasyon yeterliliği açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.207$).
- 2) Siklofosfamid temelli kemoterapi rejimleri arasında yer alan düşük doz siklofosfamid (2.4 gr/m^2) , yüksek doz siklofosfamid (4 gr/m^2) ve HCVAD kemoterapi rejimleri mobilizasyon yeterliliği açısından karşılaştırıldığında bu üç alt grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.491$).
- 3) Siklofosfamid temelli kemoterapi rejimleri ve İEV kemoterapi rejimi toplanan CD34 hücre sayısı açısından karşılaştırılmıştır. Toplam 92 MM'lı hastada iki grup arasında CD34 hücre toplama yeterliliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=1.000$).
- 4) Siklofosfamid temelli kemoterapi rejimlerinden düşük doz siklofosfamid kemoterapi rejimi uygulanan ve yüksek doz siklofosfamid kemoterapi rejimi uygulanan toplam 83 MM'lı hasta toplanan CD34 hücre sayısı açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında CD34 hücre toplama başarısı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.649$).
- 5) Toplanan ürün CD34 sayıları açısından üç ana mobilizasyon kemoterapi rejimi arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. ($p=0.169$).
- 6) Siklofosfamid temelli kemoterapi rejimi uygulanan hastalarda ($n=111$) toplanan ürün CD34 sayıları açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.5$).
- 7) Platin temelli kemoterapi rejimlerinden ESHAP'ın mobilizasyon sonrası toplanan CD34 hücre sayısı açısından diğer platin temelli rejimlerinden anlamlı olarak başarılı olduğu gözlenmiştir (**$p=0.001$**).
- 8) Üç ana grup mobilizasyon kemoterapisi sonrası “grade” 3-4 toksisite gelişimine göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.624$).
- 9) Kök hücre verimini ve miktarını etkilemesi olası değişkenler için yapılan regresyon analizinde istatistiksel anlamda önemli olan bir değişken saptanmadı ($R^2=0.198$).

7. ÖZET

Bu çalışmanın amacı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde OHKHT'u planlanan MM, HL, NHL tanılı hastalara hematopoietik kök hücre mobilizasyonu amaçlı uygulanan, bilinen ve etkinliği çalışmalarla gösterilmiş siklofosfamid temelli ve platin temelli kemoterapi rejimleri ile az bilinen İEV rejiminin kök hücre toplama yeterliliği, kök hücre yeterliliğini etkileyen faktörler ve toksisite açısından karşılaştırılmasıdır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında Ocak 2000 ile Nisan 2010 tarihleri arasında farklı kemoterapi rejimleri ile periferik kök hücre mobilizasyonu yapılan 94 MM, 37 HL ve 72 NHL tanılı 203 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Ana mobilizasyon rejimleri siklofosfamid temelli, platin temelli rejimler ve İEV kemoterapi rejimi yeterli CD34 kök hücre düzeyi $\geq 3 \times 10^6/\text{kg}$ olarak alındığında kök hücre toplama yeterliliği açısından aralarında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Siklofosfamid temelli alt gruplardan olan düşük doz siklofosfamid, yüksek doz siklofosfamid, HCVAD rejimleri yeterli CD34 kök hücre düzeyi $\geq 3 \times 10^6/\text{kg}$ olarak alındığında aralarında kök hücre toplama yeterliliği açısından anlamlı bir fark gözlenmedi.

Platin temelli olan DHAP, ESHAP, ICE, EDAP rejimleri kök hücre toplama başarısı açısından karşılaştırıldığında ESHAP rejiminin diğer rejimlere göre anlamlı olarak yüksek düzeyde kök hücre toplama oranına sahip olduğu gözlemlendi. Diğer platin alt grubu rejimler kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Tandem(çift) transplantasyon düşünülen MM'lı hastalarda siklofosfamid temelli rejimler ve İEV rejimi yeterli kök hücre düzeyi $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ olarak kök hücre mobilizasyon yeterliliği açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark gözlenmedi. Düşük doz siklofosfamid ve yüksek doz siklofosfamid yine yeterli kök hücre düzeyi $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ alındığında aralarında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Siklofosfamid temelli, platin temelli kemoterapi rejimleri ve İEV kemoterapi rejimi hafif (grade 0-2) ya da ağır (grade 3-4) toksisite (CTC version 2) gelişimi açısından karşılaştırıldığında ağır toksisite gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kök hücre verimini ve miktarını belirleyen olası değişkenler olan cinsiyet, tanı, yaş, dizi sayısı, kurtarma tedavisi sayısı, hastalık süresi parametreleri için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı bir değişken saptanmadı.

Kısıtlamalarına rağmen bu retrospektif analiz Üniversitemiz Hematoloji Bilim Dalında takipli multipl myelom ve lenfoma tanılı hastalarda uygulanan farklı kök hücre mobilizasyon rejimlerinin etkinliği hakkında bilgi vermektedir. Üç ana kemoterapi rejimi arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen seçilmiş (mobilizasyon başarısının yetersiz olması beklenen ve yedek kök hücre ayrılması planlanan) lenfoma tanılı olgularda ESHAP rejimi kök hücre mobilizasyonu için tercih edilebilir.

Anahtar sözcükler: Lenfoma, Myelom, Kök Hücre Mobilizasyonu, İEV Rejimi

8. ABSTRACT

Comparison of various hematopoietic stem cell mobilization regimens in patients with lymphoma and myeloma

The aim of this study was to compare the collected numbers of peripheral stem cell, the factors affecting stem cell sufficiency, and the toxicity profiles of IEV, a little known mobilization regimen, to well known platin- or cyclophosphamide-based mobilization protocols those were proved to be effective in various studies. The study population was composed by the patients who underwent stem cell mobilization before autologous hematopoietic stem cell transplantation (SCT) with the diagnoses of multiple myeloma (MM), Hodgkin lymphoma (HL), and non-Hodgkin lymphoma (NHL) in the hospital of School of Medicine, Akdeniz University, Antalya. Data about the peripheral stem cell mobilization procedures of 94 patients with MM, 37 with HL, and 72 with NHL, which performed between January 2000 and April 2010, were retrospectively analyzed.

When compared, there were no differences between platin-or cyclophosphamide-based mobilization regimens and IEV chemotherapy schema in terms of sufficiency of peripheral stem cell harvest that was predefined as the collected number of peripheral stem cells $\geq 3 \times 10^6/\text{kg}$ for single SCT and 5×10^6 for tandem SCT. There were also no significant differences between low dose cyclophosphamide, high dose cyclophosphamide, and HCVAD among the subgroups of cyclophosphamide-based regimens. The number of peripheral blood stem cells collected by use of ESHAP, a platin-based regimen, was significantly higher than the other platin-based regimens including DHAP, ICE, and EDAP. The toxicity profiles of cyclophosphamide-, platin-based chemotherapies, and IVE were similar. In order to determine the independent predictors of efficacy of stem cell harvest procedure and count of collected stem cells, age, sex, diagnosis, number of mobilization lines, number of salvage therapies, duration of disease were included into multiple logistic regression analysis. However, no association was obtained.

Although the retrospective nature and relatively small sample size of this study are the major limitations, our results give important information about the different mobilization regimens used in myeloma and lymphomas. Use of ESHAP may be preferable with an acceptable toxicity profile for peripheral stem cell mobilization in patients with lymphoma. However, data about the independent predictors of successful stem cell collection remain obscure.

Key words: Lymphoma, Myeloma, Stem Cell Mobilization, IEV Regimen.

9. KAYNAKLAR

1. Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(2): 93-106.
2. Blank U, Karlsson G, Karlsson S. Signaling pathways governing stem-cell fate. *Blood* 2008; 111(2): 492-501.
3. Metcalf D. Hematopoietic cytokines. *Blood* 2008; 111(2): 485-91.
4. Taichman RS. Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. *Blood* 2005; 105(7): 2631-9.
5. Wilson A, Trumpp A. Bone marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nature Rev Stem Cells Collection* 2008; S5.
6. Papayannopoulou T, Scadden DT. Stem-cell ecology and stem cells in motion. *Blood* 2008; 111(8): 3923-30.
7. Xie Y, Yin T, Wiegraebe W. Detection of functional haematopoietic stem cell niche using real-time imaging. *Nature* 2009; 457(7225): 97-101.
8. Terstappen LW, Huang S, Safford M. Sequential generations of hematopoietic colonies derived from single nonlineage-committed CD34+CD38- progenitor cells. *Blood* 1991; 77(6): 1218-27.
9. Sutherland HJ, Eaves CJ, Eaves AC. Characterization and partial purification of human marrow cells capable of initiating long-term hematopoiesis in vitro. *Blood* 1989; 74(5): 1563-70.
10. Glimm H, Eisterer W, Le K. Previously undetected human hematopoietic cell populations with short-term repopulating activity selectively engraft NOD/SCID-beta2 microglobulin-null mice. *J Clin Invest* 2001; 107(2): 199-206.
11. Gunji Y, Nakamura M, Osawa H. Human primitive hematopoietic progenitor cells are more enriched in KITlow cells than in KIThigh cells. *Blood* 1993; 82(11): 3283-9.
12. Kiel MJ, Yilmaz OH, Iwashita T. SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells. *Cell* 2005; 121(7): 1109-21.
13. Ratajczak MZ, Pletcher CH, Marlicz W. CD34+, kit+, rhodamine123(low) phenotype identifies a marrow cell population highly enriched for human hematopoietic stem cells. *Leukemia* 1998; 12(6): 942-50.
14. Chu P, Lutzko C, Stewart AK, Dubé ID. Retrovirus-mediated gene transfer into human hematopoietic stem cells. *J Mol Med* 1998; 76(3-4): 184-92.

15. Couban S, Simpson DR, Barnett MJ. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood* 2002; 100: 1525-31.
16. Demirer T, Buckner CD, Appelbaum FR. Rapid engraftment after autologous transplantation utilizing marrow and recombinant granulocyte colony stimulating factor-mobilized peripheral blood stem cells in patients with acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 1995; 15: 915-22.
17. McCredie KB, Hersh EM, Freireich EJ. Cells capable of colony formation in the peripheral blood of man. *Science* 1971; 171(968): 293-4.
18. Siena S, Bregni M, Brando B. Circulation of CD34+ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of high-dose cyclophosphamide-treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1989; 74(6): 1905-14.
19. Socinski MA, Cannistra SA, Elias A. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 1988; 1(8596): 1194-8.
20. Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1992; 339(8794): 640-4.
21. Oken MM. Multiple Myeloma. *Med Clin North Am* 1984; 68: 3.
22. Goldschmidt H, Hegenbart U, Wallmeier M, Hohaus S, Haas R. Factors influencing collection of peripheral blood progenitor cells following high-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 98: 736-44.
23. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009; 114(9): 1729-35.
24. Kumar SK, Dingli D, Dispenzieri A. Impact of pretransplant therapy in patients with newly diagnosed myeloma undergoing autologous SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(12): 1013-9.
25. Gertz MA, Kumar S, Lacy MQ. Stem cell transplantation in multiple myeloma: impact of response failure with thalidomide or lenalidomide induction. *Blood* 2010; 115(12): 2348-53.
26. Sirohi B, Powles R, Mehta J. Complete remission rate and outcome after intensive treatment of 177 patients under 75 years of age with IgG myeloma defining a circumscribed disease entity with a new staging system. *Br J Haematol* 1999; 107(3): 656-66.

27. Qazilbash MH, Saliba RM, Hosing C. Autologous stem cell transplantation is safe and feasible in elderly patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(5): 279-83.
28. Badros A, Barlogie B, Siegel E. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001; 114(3): 600-7.
29. Siegel DS, Desikan KR, Mehta J. Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood* 1999; 93(1): 51-4.
30. Kumar SK, Dingli D, Lacy MQ. Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: Results from a matched pair analysis. *Am J Hematol* 2008; 83(8): 614-7.
31. Badros A, Barlogie B, Siegel E. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114(4): 822-9.
32. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89(3): 789-93.
33. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 1996; 335(2): 91-7.
34. Child JA, Morgan GJ, Davies FE. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348(19): 1875-83.
35. Attal M, Harousseau JL. Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Semin Hematol* 2001; 38(3): 226-30.
36. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004; 104(10): 3052-7.
37. UK myeloma forum. British Committee for Standards in Haematology. Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 115(3): 522-40.
38. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93(1): 55-65.
39. Lahuerta JJ, Grande C, Martínez-Lopez J. Tandem transplants with different high-dose regimens improve the complete remission rates in multiple myeloma. Results of a Grupo Español de Síndromes Linfoproliferativos/ Trasplante Autólogo de Médula Osea phase II trial. *Br J Haematol* 2003; 120(2): 296-303.

40. Lemoli RM, Martinelli G, Zamagni E. Engraftment, clinical, and molecular follow-up of patients with multiple myeloma who were reinfused with highly purified CD34+ cells to support single or tandem high-dose chemotherapy. *Blood* 2000; 95(7): 2234-9.
41. Fassas AB, Barlogie B, Ward S. Survival after relapse following tandem autotransplants in multiple myeloma patients: the University of Arkansas total therapy I experience. *Br J Haematol* 2003; 123(3): 484-9.
42. Barlogie B, Tricot GJ, van Rhee F. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006; 135(2): 158-64.
43. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol* 2007; 138(2): 176-85.
44. Corso A, Mangiacavalli S, Barbarano L. Limited feasibility of double transplant in multiple myeloma: results of a multicenter study on 153 patients aged <65 years. *Cancer* 2007; 109(11): 2273-8.
45. Tricot G, Spencer T, Sawyer J. Predicting long-term (> or = 5 years) event-free survival in multiple myeloma patients following planned tandem autotransplants. *Br J Haematol* 2002; 116(1): 211-7.
46. Jacobson J, Barlogie B, Shaughnessy J. MDS-type abnormalities within myeloma signature karyotype (MM-MDS): only 13% 1-year survival despite tandem transplants. *Br J Haematol* 2003; 122(3): 430-40.
47. Attal M, Harousseau JL, Facon T. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349(26): 2495-502.
48. Stadtmauer EA. Multiple myeloma, 2004--one or two transplants? *N Engl J Med* 2003; 349(26): 2551-3.
49. Cavo M, Tosi P, Zamagni E. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007; 25(17): 2434-41.
50. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic, B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2): 100-6.
51. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24(6): 929-36.
52. Björkstrand BB, Ljungman P, Svensson H. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple

myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1996; 88(12): 4711-8.

53. Oza AM, Ganesan TS, Leahy M. Patterns of survival in patients with Hodgkin's disease: long follow up in a single centre. *Ann Oncol* 1993; 4(5): 385-92.
54. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 830-43.
55. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327(21): 1478-84.
56. Somers R, Carde P, Henry-Amar M. A randomized study in stage IIIB and IV Hodgkin's disease comparing eight courses of MOPP versus an alteration of MOPP with ABVD: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1994; 12(2): 279-87.
57. Radford JA, Crowther D, Rohatiner AZ. Results of a randomized trial comparing MVPP chemotherapy with a hybrid regimen, ChlVPP/EVA, in the initial treatment of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1995; 13(9): 2379-85.
58. Viviani S, Bonadonna G, Santoro A. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results. *J Clin Oncol* 1996; 14(5): 1421-30.
59. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M. Standard and increased dose BEACOPP chemotherapy compared with CHOPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 2003; 348: 2386-95.
60. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM. Randomized comparison of ABVD, chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncology* 2005; 23: 4634-42.
61. Bonfante V, Santoro A, Vivian S. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP/ABVD. *J Clin Oncol* 1997; 15: 528-34.
62. Yuen AR, Rosenberg SA, Hope RT. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood* 1997; 89: 814-22.
63. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051-4.

64. André M, Henry-Amar M, Pico JL. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 222.
65. Philip T, Armitage JO, Spitzer G. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987; 316: 1493-8.
66. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapysensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540-5.
67. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T. Ageadjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003; 102: 1989-96.
68. Greb A, Bohlius J, Schiefer D. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD004024.
69. Jantunen E, Canals C, Rambaldi A. Autologous stem cell transplantation in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Haematologica* 2008; 93(12): 1837-42.
70. Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2472-9.
71. Kaiser U, Uebelacker I, Abel U. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4413-9.
72. Schouten HC, Bierman PJ, Vaughan WP. Autologous bone marrow transplantation in follicular non-Hodgkin's lymphoma before and after histologic transformation. *Blood* 1989; 74(7): 2579-84.
73. Freedman AS, Ritz J, Neuberg D. Autologous bone marrow transplantation in 69 patients with a history of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1991; 77(11): 2524-9.
74. Fouillard L, Gorin NC, Laporte JP. Feasibility of autologous bone marrow transplantation for early consolidation of follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1991; 46(5): 279-84.

75. Colombat P, Donadio D, Fouillard L. Value of autologous bone marrow transplantation in follicular lymphoma: a France Autogreffe retrospective study of 42 patients. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13(2): 157-62.
76. Rohatiner AZ, Johnson PW, Price CG. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy for recurrent follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 1994; 12(6): 1177-84.
77. Ladetto M, Corradini P, Vallet S. High rate of clinical and molecular remissions in follicular lymphoma patients receiving high-dose sequential chemotherapy and autografting at diagnosis: a multicenter prospective study by the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2002; 100: 1559-65.
78. Deconinck E, Foussard C, Milpied N. High dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin based chemotherapy in the patients with advanced follicular lymphoma: a randomised multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005; 105: 3817-23.
79. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104(9): 2667-74.
80. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E. Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22(24): 4926-33.
81. Gyan E, Foussard C, Bertrand P. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2009; 113(5): 995-1001.
82. Sebban C, Mounier N, Brousse N. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006; 108(8):2540-4.
83. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008; 111(8): 4004-13.
84. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma:

results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 3918-27.

85. Sebban C, Brice P, Delarue R. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3614-20.
86. Ketterer N, Salles G, Espinouse D. Intensive therapy with peripheral stem cell transplantation in 16 patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 1997; 8(7): 701-4.
87. Freedman AS, Neuberg D, Gribben JG. High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 13-8.
88. Dreyling M, Lenz G, Hoster E. 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(7): 2677-84.
89. Murali S, Winton E, Waller EK. Long-term progression-free survival after early autologous transplantation for mantle-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(8): 529-34.
90. Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. *Br J Haematol* 2003; 120(5): 793-800.
91. Evens AM, Winter JN, Hou N. A phase II clinical trial of intensive chemotherapy followed by consolidative stem cell transplant: long-term follow-up in newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 140(4): 385-93.
92. Gianni AM, Magni M, Martelli M. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood* 2003; 102(2): 749-55.
93. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008; 112(7): 2687-93.
94. van 't Veer MB, de Jong D, MacKenzie M. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br J Haematol* 2009; 144(4): 524-30.

95. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol* 2009; 27(30): 6101-8.
96. Magni M, Di Nicola M, Devizzi L. Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma: evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood* 2000; 96(3): 864-9.
97. Mangel J, Buckstein R, Imrie K. Immunotherapy with rituximab following high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Semin Oncol* 2002; 29(1 Suppl 2): 56-69.
98. Thieblemont C, Antal D, Lacotte-Thierry L. Chemotherapy with rituximab followed by high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Cancer* 2005; 104(7): 1434-41.
99. Tam CS, Bassett R, Ledesma C. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 113(18): 4144-52.
100. Andersen NS, Donovan JW, Borus JS. Failure of immunologic purging in mantle cell lymphoma assessed by polymerase chain reaction detection of minimal residual disease. *Blood* 1997; 90(10): 4212-21.
101. Laudi N, Arora M, Burns L. Efficacy of high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Am J Hematol* 2006; 81(7): 519-24.
102. Ladenstein R, Pearce R, Hartmann O. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: a report from the European Lymphoma Bone Marrow Transplantation Registry. *Blood* 1997; 90(8): 2921-30.
103. Sweetenham JW, Pearce R, Taghipour G. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma--outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: results from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1996; 14(9): 2465-72.
104. Sweetenham JW, Santini G, Quian W. High dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2927-36.
105. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GELTAMO experience. *Ann Oncol* 2003; 14: 1768-75.

106. Corradini P, Tarella C, Zallilo F. Long term follow-up patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006; 20: 1533-8.
107. Desikan KR, Tricot G, Munshi NC. Preceding chemotherapy, tumour load and age influence engraftment in multiple myeloma patients mobilized with granulocyte colony-stimulating factor alone. *Br J Haematol* 2001; 112(1): 242-7.
108. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351(18): 1860-73.
109. Hari P, Pasquini MC, Vesole DH. New questions about transplantation in multiple myeloma. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20(10): 1230-42.
110. Berz D, McCormack EM, Winer ES. Cryopreservation of hematopoietic stem cells. *Am J Hematol* 2007; 82(6): 463-72.
111. Zhou P, Zhang Y, Martinez C. Melphalan-mobilized blood stem cell components contain minimal clonotypic myeloma cell contamination. *Blood* 2003; 102(2): 477-9.
112. Pilarski LM, Hipperson G, Seeberger K. Myeloma progenitors in the blood of patients with aggressive or minimal disease: engraftment and self-renewal of primary human myeloma in the bone marrow of NOD SCID mice. *Blood* 2000; 95(3): 1056-65.
113. Galimberti S, Morabito F, Guerrini F. Peripheral blood stem cell contamination evaluated by a highly sensitive molecular method fails to predict outcome of autotransplanted multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2003; 120: 405.
114. Gazitt Y, Reading CC, Hoffman R. Purified CD34+ Lin- Thy+ stem cells do not contain clonal myeloma cells. *Blood* 1995; 86: 381.
115. Bourhis JH, Bouko Y, Koscielny S. Relapse risk after autologous transplantation in patients with newly diagnosed myeloma is not related with infused tumor cell load and the outcome is not improved by CD34+ cell selection: long term follow-up of an EBMT phase III randomized study. *Haematologica* 2007; 92(8): 1083-90.
116. Stewart AK, Vescio R, Schiller G. Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(17): 3771-9.
117. Barbui AM, Galli M, Dotti G. Negative selection of peripheral blood stem cells to support a tandem autologous transplantation programme in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 116(1): 202-10.

118. Mitterer M, Oduncu F, Lanthaler AJ. The relationship between monoclonal myeloma precursor B cells in the peripheral blood stem cell harvests and the clinical response of multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 1999; 106(3): 737-43.
119. White JM, Mufti GJ, Salisbury JR. Cutaneous manifestations of granulocyte colony-stimulating factor. *Clinical and Experimental Dermatology* 2006; 31: 206-7.
120. van Der Auwera P, Platzer E, Xu ZX. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of single doses of subcutaneous pegylated human G-CSF mutant (Ro 25-8315) in healthy volunteers: comparison with single and multiple daily doses of filgrastim. *American Journal of Hematology* 2001; 66: 245-51.
121. de la Rubia J, de Arriba F, Arbona C. Follow-up of healthy donors receiving granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection. Results of the Spanish Donor Registry. *Haematologica* 2008; 93: 735-40.
122. Holig K, Kramer M, Kroschinsky F. Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors. *Blood* 2009; 114: 3757-63.
123. Herbert KE, Prince HM, Ritchie DS. The role of ancestim (recombinant human stem-cell factor, rhSCF) in hematopoietic stem cell mobilization and hematopoietic reconstitution. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2009a; 10: 113-25.
124. Stewart DA, Smith C, MacFarland R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of plerixafor in patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2009; 15: 39-46.
125. Carrion R, Serrano D, Gomez-Pineda A. A randomised study of 10 microg/kg/day (single dose) vs 2 x 5 microg/kg/day (split dose) G-CSF as stem cell mobilisation regimen in high-risk breast cancer patients. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 32: 563-7.
126. Lefrere F, Zohar S, Bresson J. A double-blind low dose-finding phase II study of granulocyte colony-stimulating factor combined with chemotherapy for stem cell mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006a; 91: 550-3.
127. Narayanasami U, Kanteti R, Morelli J. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. *Blood* 2001; 98: 2059-64.

128. Nowrousian MR, Waschke S, Bojko P. Impact of chemotherapy regimen and hematopoietic growth factor on mobilization and collection of peripheral blood stem cells in cancer patients. *Annals of Oncology* 2001; 14(1): i29–36.
129. Karanth M, Chakrabarti S, Lovell RA. A randomised study comparing peripheral blood progenitor mobilisation using intermediate-dose cyclophosphamide plus lenograstim with lenograstim alone. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 34: 399–403.
130. Kopf B, De Giorgi U, Vertogen B. A randomized study comparing filgrastim versus lenograstim versus molgramostim plus chemotherapy for peripheral blood progenitor cell mobilization. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 38: 407–12.
131. Ataergin S, Arpaci F, Turan M. Reduced dose of lenograstim is as efficacious as standard dose of filgrastim for peripheral blood stem cell mobilization and transplantation: a randomized study in patients undergoing autologous peripheral stem cell transplantation. *American Journal of Hematology* 2008; 83: 644–8.
132. Ria R, Gasparre T, Mangialardi G. Comparison between filgrastim and lenograstim plus chemotherapy for mobilization of PBPCs. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45: 277–81.
133. Isidori A, Tani M, Bonifazi F. Phase II study of a single pegfilgrastim injection as an adjunct to chemotherapy to mobilize stem cells into the peripheral blood of pretreated lymphoma patients. *Haematologica* 2005; 90: 225–31.
134. Kroschinsky F, Holig K, Platzbecker U. Efficacy of single-dose pegfilgrastim after chemotherapy for the mobilization of autologous peripheral blood stem cells in patients with malignant lymphoma or multiple myeloma. *Transfusion* 2006; 46: 1417–23.
135. Russell N, Mesters R, Schubert J. A phase 2 pilot study of pegfilgrastim and filgrastim for mobilizing peripheral blood progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy. *Haematologica* 2008; 93: 405–12.
136. Tricot G, Barlogie B, Zangari M. Mobilization of peripheral blood stem cells in myeloma with either pegfilgrastim or filgrastim following chemotherapy. *Haematologica* 2008; 93: 1739–42.
137. Fruehauf S, Veldwijk M.R, Seeger T. A combination of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and plerixafor mobilizes more primitive peripheral blood progenitor cells than G-CSF alone: results of a European phase II study. *Cytotherapy* 2009; 11: 992–1001.
138. Dugan MJ, Maziarz RT, Bensinger WI. Safety and preliminary efficacy of plerixafor (Mozobil) in combination with chemotherapy and G-CSF: an open-label, multicenter, exploratory trial in patients with multiple myeloma

and non-Hodgkin's lymphoma undergoing stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45: 39–47.

139. Watanabe H, Watanabe T, Suzuya H. Peripheral blood stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor alone and engraftment kinetics following autologous transplantation in children and adolescents with solid tumor. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37: 661–8.
140. Wang S, Nademanee A, Qian D. Peripheral blood hematopoietic stem cell mobilization and collection efficacy is not an independent prognostic factor for autologous stem cell transplantation. *Transfusion* 2007; 47: 2207–16.
141. Meldgaard Knudsen L, Jensen L, Gaarsdal E. A comparative study of sequential priming and mobilisation of progenitor cells with rhG-CSF alone and high-dose cyclophosphamide plus rhG-CSF. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 26: 717–22.
142. Dingli D, Nowakowski GS, Dispenzieri A. Cyclophosphamide mobilization does not improve outcome in patients receiving stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 2006; 6: 384–8.
143. Lefrere F, Zohar S, Ghez D. The VAD chemotherapy regimen plus a G-CSF dose of 10 microg/kg is as effective and less toxic than high-dose cyclophosphamide plus a G-CSF dose of 5 microg/kg for progenitor cell mobilization: results from a monocentric study of 82 patients. *Bone Marrow Transplantation* 2006b; 37: 725–9.
144. Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 2009; 43: 619–25.
145. Fitoussi O, Perreau V, Boiron JM. A comparison of toxicity following two different doses of cyclophosphamide for mobilization of peripheral blood progenitor cells in 116 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 27: 837–42.
146. Gertz MA, Wolf RC, Micallef IN. Clinical impact and resource utilization after stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2010; doi:10.1038/bmt.
147. Jantunen E, Putkonen M, Nousiainen T. Low-dose or intermediate-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor for progenitor cell mobilisation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: 347–51.
148. Lerro K.A, Medoff E, Wu Y. A simplified approach to stem cell mobilization in multiple myeloma patients not previously treated with alkylating agents. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 32: 1113–7.
149. Petrucci MT, Avvisati G, La Verde G. Intermediate-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor is a valid alternative to highdose

- cyclophosphamide for mobilizing peripheral blood CD34+ cells in patients with multiple myeloma. *Acta Haematologica* 2003; 109: 184–8.
150. Gojo I, Guo C, Sarkodee-Adoo C. High-dose cyclophosphamide with or without etoposide for mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with multiple myeloma: efficacy and toxicity. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 34: 69–76.
 151. Fruehauf S, Klaus J, Huesing J. Efficient mobilization of peripheral blood stem cells following CAD chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 2007; 39: 743–50.
 152. Hiwase DK, Bollard G, Hiwase S. Intermediate-dose CY and G-CSF more efficiently mobilize adequate numbers of PBSC for tandem autologous PBSC transplantation compared with low-dose CY in patients with multiple myeloma. *Cytotherapy* 2007; 9: 539–47.
 153. Straka C, Hebart H, Adler-Reichel S. Blood stem cell collections after mobilization with combination chemotherapy containing ifosfamide followed by G-CSF in multiple myeloma. *Oncology* 2003; 65(2): 94–8.
 154. Hart C, Blank C, Krause SW. Ifosfamide, epirubicin, and etoposide (IEV) mobilize peripheral blood stem cells more efficiently than cyclophosphamide/ etoposide. *Annals of Hematology* 2007; 86: 575–81.
 155. Lazzarino M, Corso A, Barbarano L. DCEP (dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin) is an effective regimen for peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 28: 835–9.
 156. Gupta S, Zhou P, Hassoun H. Hematopoietic stem cell mobilization with intravenous melphalan and G-CSF in patients with chemoresponsive multiple myeloma: report of a phase II trial. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 35: 441–7.
 157. Vela-Ojeda J, Tripp-Villanueva F, Montiel-Cervantes L. Prospective randomized clinical trial comparing high-dose ifosfamide + GM-CSF vs high-dose cyclophosphamide + GM-CSF for blood progenitor cell mobilization. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 1141–6.
 158. Damon L, Damon LE, Gaensler K. Impact of intensive PBSC mobilization therapy on outcomes following auto-SCT for non- Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 42: 649–57.
 159. Deliliers GL, Annaloro C, Marconi M. Harvesting of autologous blood stem cells after a mobilising regimen with lowdose cyclophosphamide. *Leukemia & Lymphoma* 2002; 43: 1957–60.
 160. Mollee P, Pereira D, Nagy T. Cyclophosphamide, etoposide and G-CSF to mobilize peripheral blood stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 30: 273–8.

161. Pavone V, Gaudio F, Guarini A. Mobilization of peripheral blood stem cells with highdose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 29: 285–90.
162. Milone G, Leotta S, Indelicato F. G-CSF alone vs cyclophosphamide plus G-CSF in PBPC mobilization of patients with lymphoma: results depend on degree of previous pretreatment. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: 747–54.
163. Ahn J.S, Park S, Im A. High-dose versus low-dose cyclophosphamide in combination with G-CSF for peripheral blood progenitor cell mobilization. *Korean Journal of Internal Medicine* 2005; 20: 224-31.
164. O'Connell N, Gardiner N, Duggan C. Effective progenitor cell mobilization in lymphoproliferative disorders using ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV). *European Journal of Haematology Supplementum* 2001; 64: 33–6.
165. Pocali B, De Simone M, Annunziata M. Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) regimen as salvage and mobilization therapy for refractory or early relapsing patients with aggressive non Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2004; 45: 1605–9.
166. Bishton MJ, Lush RJ, Byrne JL. Ifosphamide, etoposide and epirubicin is an effective combined salvage and peripheral blood stem cell mobilisation regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *British Journal of Haematology* 2007; 136: 752–61.
167. Fox CP, McMillan AK, Bishton MJ. IVE (ifosfamide, epirubicin and etoposide) is a more effective stem cell mobilisation regimen than ICE (ifosphamide, carboplatin and etoposide) in the context of salvage therapy for lymphoma. *British Journal of Haematology* 2007; 141: 244–8.
168. Kim MK, Kim S, Lee SS, Sym. Rituximab-ESHAP as a mobilization regimen for relapsed or refractory B-cell lymphomas: a comparison with ESHAP. *Transfusion* 2007; 47: 1447–54.
169. Gobbi PG, Valentino F, Lambelet P. Shortened and intensified MJMA: an effective salvage therapy for relapsed and refractory lymphomas and a strong mobilizer of PBSCs. *Bone Marrow Transplantation* 2009; 44: 19–25.
170. Watts M, Ings S, Leverett D. ESHAP and G-CSF is a superior blood stem cell mobilizing regimen compared to cyclophosphamide 1.5 g mD2 and G-CSF for pre-treated lymphoma patients: a matched pairs analysis of 78 patients. *British Journal of Cancer* 2000; 82(2): 278–82.
171. Liu J, Chen C, Bai L. Predictors for Successful Mobilization of Peripheral Blood Progenitor Cells with ESHAP + G-CSF in Patients with Pretreated Non-Hodgkin's Lymphoma. *Chin Med Assoc* 2008; 71(6).
172. Dicke K.A, Sherman M. Comparison of STEM cell mobilization efficiencies in multiple myeloma patients using two different chemotherapy regimens, dhap and cvad. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:(abstr 2461).

173. Smardova L, Engert A, Haverkamp H. Successful mobilization of peripheral blood stem cells with the DHAP regimen (dexamethasone, cytarabine, cisplatin) plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with relapsed Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(7): 1017-22.
174. Moskowitz H, Bertino R, Glassman R. Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide: A Highly Effective Cyto-reduction and Peripheral-Blood Progenitor-Cell Mobilization Regimen for Transplant-Eligible Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(12): 3776-85
175. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 1995; 13(10): 2547-55.
176. Demirer T, Buckner CD, Gooley T. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(6): 937-41.
177. Morris CL, Siegel E, Barlogie B. Mobilization of CD34+ cells in elderly patients (≥ 70 years) with multiple myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regimen. *Br J Haematol* 2003; 120(3): 413-23.
178. Dreger P, Klöss M, Petersen B. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts. *Blood* 1995; 86(10): 3970-8.
179. Tarella C, Caracciolo D, Gavarotti P. Circulating progenitors following high-dose sequential (HDS) chemotherapy with G-CSF: short intervals between drug courses severely impair progenitor mobilization. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16(2): 223-8.
180. Kaygusuz I, Kantarcioğlu B, Toptaş T. Factors affecting stem cell mobilization in patients treated with hematopoietic peripheral stem cell transplantation factors affecting stem cell mobilization in patients treated with hematopoietic peripheral stem cell transplantation. *Marm Med Jour* 2011; 24(1): 31-7.