



T.C

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
MULTİPLE MYELOM VE LENFOMA HASTALARINDA
KÖK HÜCRE DOZUNUN VE BEDEN KİTLE İNDEKSİNİN
ENGRAFMAN ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. BETÜL GÜNDÜZ**

MALATYA- 2020

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
MULTİPLE MYELOM VE LENFOMA HASTALARINDA
KÖK HÜCRE DOZUNUN VE BEDEN KİTLE İNDEKSİNİN
ENGRAFMAN ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. BETÜL GÜNDÜZ

HEMATOLOJİ BİLİMDALİ
TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET ALİ ERKURT

MALATYA- 2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multiple Myelom (MM).....	3
2.1.1.Epidemiyoloji	3
2.1.2.Patogenez	3
2.1.3. Klinik ve Tanı.....	3
2.1.4.Evreleme	4
2.1.5.Prognoz.....	5
2.1.6.Tedavi	5
2.1.7.Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	6
2.2. Lenfoid Kanserler.....	7
2.2.1.Hodgkin Lenfoma (HL)	7
2.2.1.1.Epidemiyoloji.....	7
2.2.1.2.Klinik ve Tanı.....	7
2.2.1.3.Evreleme	8
2.2.1.4.Risk Değerlendirmesi	8
2.2.1.5.Tedavi	9
2.2.1.6.Yanıt Değerlendirmesi.....	10
2.2.1.7.Refrakter ve Nüks Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı.....	11

2.2.2.Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)	11
2.2.2.1.Tanı ve Klinik	11
2.2.2.2.Sınıflandırma	11
2.2.2.3.Evreleme	13
2.2.2.4.Risk Değerlendirmesi	14
2.2.2.5.Tedavi	15
2.2.2.5.1.Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi	15
2.2.2.5.2.Foliküler Lenfoma Tedavisi	16
2.2.2.5.3.Mantle Hücreli Lenfoma Tedavisi.....	18
2.2.2.5.4.Marjinal Zon Lenfoma Tedavisi.....	18
2.2.2.5.5.T Hücreli Lenfoma Tedavisi	19
2.2.2.6.Yanıt Değerlendirmesi.....	19
2.3. Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN).....	19
3. MATERYAL VE METOT.....	23
3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması	23
3.2. İstatistik Yöntemi	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	37

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT hocam başta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma;

Birlikte çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum, asistanlık hayatım boyunca hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen başta Dr. Ayşe NURANSOY CENGİZ, Dr. Sevtap KARAMAN, Dr. Gülşah YAMANCAN olmak üzere birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına;

Benim bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, maddi manevi desteklerini her zaman hissettiğim sevgili anne ve babama, varlıklarından güç aldığım değerli kardeşlerime ve tüm aileme sonsuz sevgi, saygılarımla...

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Betül GÜNDÜZ
MALATYA /2020

ÖZET

Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multiple Myelom ve Lenfoma Hastalarında

Kök Hücre Dozunun ve Beden Kitle İndeksinin Engrafman Üzerindeki Etkisi

Amaç: Çalışmamızda; OKHN yapılmış olan lenfoma veya MM tanılı hastalarda, CD34 (+) kök hücre dozunun ve hastanın BKİ'nin, engrafman süresi ve nakil sonrası hastanede kalış süresi üzerindeki etkisini göstermeyi ve sonuçlarımızı literatür verileri ile karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde lenfoma ve MM tanısı ile Ocak 2015–Kasım 2019 tarihleri arasında OKHN yapılmış olan 302 hastanın verileri retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları üzerinden incelendi.

Bulgular: Hastaların demografik verileri, BKİ, verilen CD34 (+) kök hücre dozu, trombosit-nötrofil engrafman süresi, nakil sonrası hastanede kalış süresi incelendi. Tüm hasta gruplarında trombosit engrafmanı ortalama 14.06 ± 4.4 gün, nötrofil engrafmanı ortalama 11.5 ± 2.6 gün, hastanede kalış süresi ise ortalama 16 ± 4.0 gün olarak saptandı. Hastalar CD34 (+) kök hücre dozuna göre $<3 \times 10^6/\text{kg}$, $3-5 \times 10^6/\text{kg}$ ve $>5 \times 10^6/\text{kg}$ olarak üç gruba ayrıldığında, infüze edilen CD34 (+) kök hücre dozu arttıkça nötrofil-trombosit engrafman süresinde ve hastanede kalış süresinde kısalma tespit edildi ($p=0.001$). BKİ'ne göre hastalar zayıf, normal, fazla kilolu, obez olarak dört gruba ayrılarak karşılaştırıldığında, BKİ ile engrafman süresi ve hastanede kalış süresi arasında anlamlı istatistiksel sonuç elde edilmedi ($p>0.05$).

Sonuç: OKHN yapılan hastalarda, hastaya verilen CD34 (+) kök hücre dozu arttıkça engrafman süresi ve nakil sonrası hastanede kalış süresi kısalırken ($p=0.001$), hastaların BKİ ile engrafman süresi ve hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Anahtar Kelimeler: BKİ, CD34 (+) Kök Hücre Dozu, Engrafman, OKHN

ABSTRACT

The Effect of Stem Cell Dose and Body Mass Index on Engraftment in Multiple Myeloma and Lymphoma Patients Who Previously Had Autologous Stem Cell Transplantation

Aim: In this study we planned to retrospectively show relationship between number of CD34 (+) stem cell and body mass index how affect duration of hospital stay with engraftment time at the patient who get auto-HSCT for multiple myeloma or lymphoma.

Material and Method: We studied 302 MM patients and lymphoma patients who get auto-HSCT at Inonu University Department of Hematology Bone Marrow Transplant Center between January 2015-November 2019. We research that patients retrospectively via hospital data server and patients special files.

Results: Patients demographic datas, BMI, CD34 (+) stem cell dosage for treatment, neutrophil and platelet engraftment time as well as duration after transplantation were examined. When all patient groups were evaluated, the mean platelet engraftment was 14.06 ± 4.4 days, the mean neutrophil engraftment was 11.5 ± 2.6 days and that patients mean hospital stay was 16 ± 4 days. We divided patients into three groups as $<3 \times 10^6/\text{kg}$, $3-5 \times 10^6/\text{kg}$ and $>5 \times 10^6/\text{kg}$ according to the CD34 (+) stem cell dose given to the patient. The dose of infused CD34 (+) stem cell increasing directly affected shortening of the duration neutrophil-platelet engraftment time and with length of hospital stay ($p=0.001$). According to the BMI, when the patients were divided into four groups as weak, normal, overweight and obese no significant statistical results were obtained between BMI and engraftment time and length of hospital stay ($p>0.05$).

Conclusion: In patients with OKHN, while CD34 (+) stem cell dose increased, the duration of engraftment and hospital stay after transplantation decreased ($p=0.001$), there was no significant relationship between BMI and duration of engraftment and hospital stay ($p>0.05$).

Key Words: Auto-HSCT, BMI, CD34 (+) Stem Cell Dose, Engraftment

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABVD	: Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
AVD	: Adriamisin, Vinblastin, Dakarbazin
BEACOPP	: Bleomisin, Etoposid, Adriamisin, Siklofosfamid, Onkovin, Prokarbazin, Prednizon
BEAM	: Karmustin, Etopozid, Sitarabin, Melfalan
BeEAM	: Bendamustin, Etopozid, Sitarabin, Melfalan
BNLI	: British National Lymphoma Investigation
Bu/Cy	: Busulfan, Siklofosfamid
Bu/Mel	: Busulfan, Melfalan
CBV	: Siklofosfamid, Karmustin, Etopozid
CIBMTR	: Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CD 34 (+)	: Cluster of Differentiation 34 (+)
CHOEP	: Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Etoposid, Prednizon
CHOP	: Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon
DA-EPOCH	: Etoposid, Prednizon, Vinkristin, Siklofosfamid, Doksorubisin
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DHAP	: Dexametazon, Sisplatin, Sitarabin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein-Barr Virus
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
FL	: Foliküler Lenfoma
FLIPI	: Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks
GDP	: Gemsitabin, Dexametazon, Sisplatin
GELF	: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GHSg	: German Hodgkin Study Group
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HL	: Hodgkin Lenfoma
ICE	: İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
IGEV	: İfosfamid, Gemsitabin, Vinorelbin
IMWG	: International Myeloma Working Group

IPI	: Uluslararası Prognostik İndeks, International Prognostic Index
ISS	: International Staging System
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MALT Lenfoma	: Mukozaya Bağlı Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoması
MGUS	: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MM	: Multiple Myelom
MR	: Manyetik Rezonans
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NK	: Natural Killer
NMDP	: National Marrow Donor Program
NLPHL	: Nodüler Lenfosit Predominat Hodgkin Lenfoma
OKHN	: Otolog Kök Hücre Nakli
PAD	: Bortezomib, Doksorubisin, Dexametazon
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi
R-CHOP	: Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon
R-CVP	: Rituksimab, Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon
R-Hyper-CVAD	: Rituksimab, Siklofosfamid, Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon
RİT	: Radyoimmünoterapi
RT	: Radyoterapi
RVD	: Bortezomib, Lenalidomid, Dexametazon
SMM	: Smoldering Multiple Myeloma
VAD	: Vinkristin, Doksorubisin, Dexametazon
VCD	: Bortezomib, Siklofosfamid, Dexametazon
VTD	: Bortezomib, Talidomid, Dexametazon
YDKT	: Yüksek Doz Kemoterapi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 4.1. Hastaların Tanılara Göre Dağılımı	24
Şekil 4.2. HL Hastalarının Alt Grup Dağılımı.....	26
Şekil 4.3. NHL Hastalarının Alt Grup Dağılımı.....	26
Şekil 4.4. MM Hastalarının Alt Grup Dağılımı.....	27
Şekil 4.5. BKİ ve Periferik CD34(+) Hücre Miktarı Arasındaki İlişki	28
Şekil 4.6. Verilen CD34(+) Kök Hücre Dozu ve Nakil Sonrası Hastanede Kalış Süresi, Nötrofil Engrafmanı ve Trombosit Engrafmanı Arasındaki İlişki.....	30
Şekil 4.7. BKİ ve Nakil Sonrası Hastanede Kalış Süresi, Nötrofil Engrafmanı ve Trombosit Engrafmanı Arasındaki İlişki	31

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Durie-Salmon Evreleme Sistemi	5
Tablo 2.2. Ann Arbor Evrelemesi Cotswolds Modifikasyonu.....	8
Tablo 2.3. Erken Evre Hastalarda Risk Değerlendirmesi	9
Tablo 2.4. Uluslararası Prognostik İndeks (İleri Evre Hastalar).....	9
Tablo 2.5. WHO 2016 Sınıflaması Lenfoid Neoplazmlar	12
Tablo 2.6. Ann Arbor Evreleme Sistemi.....	14
Tablo 2.7. Lugano Gastrointestinal Lenfoma Evreleme Sistemi	14
Tablo 2.8. Uluslararası Prognostik Skorlama	15
Tablo 2.9. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik Skorlama	15
Tablo 2.10. Modifiye GELF ve BNLI Kriterleri.....	17
Tablo 4.1. Hematolojik Tanılara Göre Cinsiyet Dağılımı.....	24
Tablo 4.2. Hematolojik Tanılara Göre Hastaların Yaş Dağılımı	25
Tablo 4.3. Hastaların BKİ'ye Göre Dağılımı.....	25
Tablo 4.4. Hastaların Aldıkları Kemoterapi Seri Sayılarına Göre Dağılımı.....	27
Tablo 4.5. Hastaların RT Alıp-Almadıklarına Göre Dağılımları	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple myelom (MM), plazma hücrelerinin monoklonal immunoglobulin üretimi ile karakterize malign hastalıdır. Anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, serum protein konsantrasyonunda artış, serum ve/veya idrarda monoklonal protein artışı izlenen durumlarda şüphelenilir (1). Lenfoid kanserler, farklı diferansiyasyon evrelerindeki T-B lenfosit ve Natural Killer (NK) hücrelerinin malign çoğalması sonucunda oluşur ve kaynak aldıkları hücrenin diferansiyasyon basamağına göre farklı immünolojik, morfolojik ve klinik özelliklere sahiptirler. Lenfoid kanserler periferik kan ve kemik iliğinin primer tutulumu ile seyreden lösemi formunda veya immün sistem kaynaklı solid tümör formunda seyreden lenfoma ile karşımıza gelebilmektedir. Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN), MM hastaları için küratif olmamakla beraber hastalıksız ve tüm sağkalımı uzatmaktadır. 65 yaş altındaki hastalara ve 65 yaş üstü performans durumu iyi olan hastalara OKHN önerilmektedir. Nüks/refrakter Hodgkin Lenfoma (HL) hastaları için OKHN önerilen uygun tedavi seçeneğidir. Non-Hodgkin lenfomalarda (NHL) OKHN için uygun zamanı belirlemeye yönelik yapılan çalışmalar devam etmekle beraber Mantle hücreli lenfoma, T hücreli lenfoma gibi ağırsif lenfomalarda kemoterapi/radyoterapi ile ilk tam veya kısmi yanıt alındıktan sonra, Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve Foliküler lenfomada ise nüks veya refrakter olgularda OKHN önerilmektedir.

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) myeloablasyona sebep olacak yüksek dozlarda kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulandıktan sonra hastaya kök hücre verilmesi ile hematopoezin tekrar sağlanması esasına dayanır (2). Kök hücre kaynağına göre 3 tip HKHN mevcuttur. Allojenik HKHN’de kök hücreler sağlıklı başka bir vericiden elde edilmekte, singeneik HKHN’de vericive hasta monozygotik ikizlerdir ve otolog HKHN ise hastadan toplanan kök hücreler hastaya geri verilmektedir.

OKHN; mobilizasyon, aferez, hastaya hazırlık rejiminin uygulanması sonrasında kök hücre infüzyonu, engrafman ve immün sistemin tekrardan yapılması, nakil yanıtı ve erken-geç dönem komplikasyonların izlenmesini içerir. Hastanın cinsiyeti, tanı anındaki evresi, nakil öncesi aldığı kemoterapi sayısı, radyoterapi öyküsü, tanı ile nakil arasında geçen süre, vücut ağırlığı, infüze edilen CD34 (+) kök hücre miktarı engrafmanı etkileyen faktörler arasındadır. İnfüze edilecek optimal CD34 (+) kök hücre

miktarı netlik kazanmamış olmakla beraber, en az 2×10^6 CD34 (+) kök hücre/kg verilmesi önerilmektedir.

Bu çalışmada; İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde Ocak 2015 ve Kasım 2019 tarihleri arasında OKHN yapılmış olan MM ve lenfoma tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi. Bu hastalarda beden kitle indeksi (BKİ) ve infüze edilen CD34 (+) kök hücre miktarının engrafman ve nakil sonrası hastanede kalış süresi üzerindeki etkisi incelenmiş olup kendi sonuçlarımız ile literatür sonuçları arasındaki benzerlik ve farklılıklar ortaya çıkarılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Myelom (MM)

MM, plazma hücrelerinin monoklonal immunoglobulin üretimi ile karakterize malign hastalıdır. Klinik olarak anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, serum protein konsantrasyonunda artış, serum ve/veya idrarda monoklonal protein artışı ile seyretmektedir (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

MM hematolojik kanserlerin %16'sını, tüm kanserlerin ise %1-2'sini oluşturmaktadır. Tanı sırasında ortalama yaş 66 olup, 40 yaş altında tanı alan hastalar %2 civarındadır. Birinci derece akrabasında MM tanısı olan kişilerde normal popülasyona göre risk 3.7 kat artmıştır (3).

2.1.2. Patogenez

MM, patogenezi tam olarak açıklanamamış olmakla beraber postgerminal merkez plazma hücrelerinin malign transformasyonundan kaynaklanmaktadır. Malign transformasyon üzerinde genetik ve mikroçevrenin etkili olduğu düşünülmektedir.

Neredeyse tüm vakalardan önce önemi belirlenememiş monoklonal gamopati (MGUS) plazma hücre proliferasyon bozukluğu izlenmektedir. MGUS, %3 oranında 50 yaş üzerinde saptanmaktadır (4). MM, tedavi gerektirmeyen asemptomatik smoldering multiple myelom (SMM) ve tedavi gerektiren multiple myelom (aktif) olarak sınıflandırılır (5).

2.1.3. Klinik ve Tanı

MM tanılı hastaların çoğu kemik iliği ve diğer organların plazma hücre infiltrasyonuna bağlı gelişen semptom ve bulgularla veya hafif zincir kaynaklı böbrek hasarı ile başvurur.

Anemi, kemik ağrısı, kreatinin yüksekliği, halsizlik, hiperkalsemi, kilo kaybı en çok saptanan semptom ve bulgulardır.

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG), MM tanısı için son organ hasarının önemi üzerinde durmaktadır. MM tanı için aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır (6);

- ✓ Kemik iliği klonal plazma hücresi %10 ve üzerinde olmalı veya biyopsi ile kanıtlanmış yumuşak doku veya kemik plazmasitomu olmalıdır.
- ✓ Ve ek olarak aşağıdakilerden biri veya daha fazlası;

Hiperkalsemi: Serum kalsiyumu >11 mg/dl veya laboratuvar üst limitinden en az 1 mg/dl yüksek olması (C)

Renal Yetmezlik: Glomerüler Filtrasyon Hızı <40 ml/dk veya serum kreatinin >2 mg/dl (R)

Anemi: Hemoglobin <10 g/dl veya normal alt sınırdan 2 g/dl'den daha fazla düşük olması (A)

Kemik lezyonları: Görüntüleme ile saptanmış bir veya daha fazla 5 mm ve üzeri osteolitik lezyon olması (B). Osteolitik lezyon olmaması durumunda saptanan osteoporoz, kemik fraktürü, Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografide (PET-BT) tutulum olması yeterli kemik lezyonu değildir. Bu durumlarda biyopsi alınmalıdır.

Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı % 60 ve üzerinde olması (S)

Serbest hafif zincir oranının 100'ün üzerinde olması (Li)

Manyetik Rezonansda (MR) birden fazla 5 mm ve üzeri fokal lezyon saptanması (M)

SMM'de, serum M proteini ≥ 3 g/dl veya idrar M proteini 24 saatte ≥ 500 mg, kemik iliği klonal plazma hücre oranı % 10-60 olup amiloidoz ve myelom tanımlayıcı olay (CRAB-SLiM) eşlik etmemektedir.

MGUS, serum M proteini <3 g/dl, idrar M proteini 24 saatte <500 mg, kemik iliği plazma hücre oranı $<10\%$ ve amiloidoz ve myelom tanımlayıcı olay (CRAB-SLiM) eşlik etmemektedir.

2.1.4. Evreleme

MM tanısı konulduktan sonra prognozu belirlemek için evreleme yapılmaktadır. İki temel evreleme sistemi bulunmaktadır; Durie-Salmon Evrelemesi ve Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) (7). ISS'de albumin ve beta-2 mikroglobulin kullanılmaktadır. Bunlar renal yetmezlik gibi hasta kaynaklı komorbiditelerden etkileneceği için ISS güncellenmiş ve kromozomal anomaliler, laktat dehidrogenaz (LDH) değeri kriterlere eklenmiştir. Durie-Salmon Evrelemesi ise son organ hasarı (anemi, renal hasar, kemiklerde litik lezyon, hiperkalsemi) ve immunoglobulin ölçümlerine dayanmaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1.Durie-Salmon Evreleme Sistemi

Durie Salmon Evreleme Sistemi	
Evre 1	Hgb >10 g/dl Serum Ig G <5g/dl, Serum Ig A<3g/dl, İdrar Hafif Zinciri <4g/gün Serum kalsiyumu normal sınırlarda Kemik litik lezyon yok
Evre 2	Evre 1 ve 3 ye uymayanlar
Evre 3	Hgb <8.5 g/dl Serum Ig G >7g/dl, Serum Ig A >5g/dl, İdrar Hafif Zinciri >12g/gün Serum kalsiyumu >12 mg/dl İleri düzeyde litik kemik lezyonları
Evre 3 serum kreatinin düzeyine göre; kreatinin <2mg/dl: A, kreatinin ≥2mg/dl: B olarak gruplandırılır.	

Hgb: Hemogloblin

2.1.5. Prognoz

MM tanılı hastalarda ortalama yaşam süresi 3-4 yıl olmakla beraber bu süre 6 ay-10 yıl arasında değişebilmektedir (8). Prognozu, hastaya ait faktörler (yaş, komorbiditeler, performans durumu) ve hastalığın biyolojik özellikleri etkilemektedir. T(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p13), kromozom 1 anormallikleri (1q amplifikasyonu ve 1p delesyonu), hipodiploidi, normal değerlerin en az 2 kat üzerinde LDH değeri yüksek risk oluştururken, trizomi, t(11;14), t(6;14) standart risk taşımaktadır (9).

2.1.6. Tedavi

SMM ve MGUS'un aksine aktif MM tanısı konan bütün hastalar tedavi edilmelidir. Tedavi edilmedikleri takdirde semptomatik hastalar 6 ay gibi bir sürede mortal seyretmektedir (10). Semptomatik olmayan hastalarda kemoterapi ile sağkalımın uzadığı gösterilememiştir (11).

Tanı ve risk sınıflaması yapıldıktan sonra hastalar OKHN'ye uygunluğu açısından değerlendirilmelidir. OKHN küratif olmamakla beraber hastalıksız ve tüm sağkalımı uzatmaktadır. 65 yaş altındaki hastalara ve 65 yaş üstü performans durumu iyi olan hastalara OKHN önerilmektedir.

Nakile uygun olan hastalarda indüksiyon tedavisi olarak vinkristin, doksorubisin, dexametazon (VAD) artık öncelikli tercih değildir. Vinkristin nörotoksik etkisinden dolayı bortezomib ve talidomid benzeri ilaçların kullanımını sınırlandırmaktadır.

OKHN için uygun olmayan hastalarda veya ilk nüks sonrası OKHN düşünölen hastalarda öçlü bir rejim ile 8-12 kür tedavi önerilmektedir. OKHN uygulanacak hastalarda ise başlangıç tedavi olarak 3-6 kür kemoterapi sonrasında OKHN önerilmektedir. Bortezomib içeren ve içermeyen indüksiyon tedavilerinin kıyaslandığı meta analizlerde bortezomib içeren tedavilerin diğerlerine göre daha üstün olduğı gösterilmiştir (5). Bortezomib, siklofosfamid, dexametazon (VCD), bortezomib, doksorubisin, dexametazon (PAD), bortezomib, talidomid, dexametazon (VTD), bortezomib, lenalidomid, dexametazon (RVD) gibi seçenekler mevcut olup yan etki profili dikkate alınarak hastaya uygun olan tedavi seçilmelidir.

OKHN'nin erken veya nüks sonrasında yapılması benzer sağkalım oranlarına sahip bulunmuştur (12). Hasta bazında bireyselleştirerek OKHN zamanına karar verilmelidir. Hastanın tercihi, yaşı, risk sınıflandırması, başlangıç kemoterapisine verdiği cevap, merkezin kök hücreyi saklayabilme durumu nakil zamanını etkileyen faktörlerdir.

Yapılan çalışmalar ilk transplantasyondan tam yanıt elde edilemeyen hastalarda ve sitogenetik olarak yüksek riskli olan hastalarda çift transplantasyonun daha üstün olduğunu göstermektedir (13).

MM'nin küratif tedavisi olmamasından dolayı bazı merkezler nakilden 2 ay sonra pekiştirme tedavisi verilmesini ve nakil olmayan hastalarda da indüksiyon tedavisinden sonra idame tedavi ile devam edilmesini önermektedirler (14).

2.1.7. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

IMWG kriterleri tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılmaktadır (15).

Mükemmel Tam Yanıt: Tam yanıt kriterlerine ek olarak kemik iliğinde immünhistokimya veya immünfloresan ile plazma hücre yokluğunun gösterilmesi ve normal hafif zincir oranının olmasıdır.

Tam Yanıt: Serum, idrarda M proteinin immünfiksasyon ile saptanmaması, kemik iliğinde plazma hücre oranının % 5'in altında olması, plazmositomun olmamasıdır.

Çok İyi Kısmi Yanıt: Serum, idrarda M proteinin immünfiksasyonda saptanıp, elektroforezde saptanmaması, serum M proteininin $\geq$ % 90 azalması, idrar M proteininin <100 mg/24 saat olmasıdır.

Kısmi Yanıt: Serum M proteini $\geq$ % 50 azalması, idrar M proteini <200 mg/24 saat veya $\geq$ % 90 azalması, serum ve idrarda M protein ölçülemiyorsa serbest hafif zincirde $\geq$ % 50 azalma olması, serbest hafif zincirde başlangıçta ölçülemiyorsa kemik

iliği plazma oranı başlangıçta $\geq$ % 30 olmak şartıyla % 50 azalması ve yumuşak doku plazmositomunun $\geq$ % 50 azalmasıdır.

Progresif Hastalık: Serum, idrar M proteininde % 25 artış olması, M proteini ölçülemeyen hastalarda hafif zincir oranında % 25 artış olması, M proteini ve hafif zincir ölçülemeyen hastalarda kemik iliği plazma hücresinde % 10 artış olmasıdır.

Stabil Hastalık: Progresif hastalık, kısmi yanıt, çok iyi kısmi yanıt ve tam yanıt tanımlarına uymayan hastalıktır.

2.2. Lenfoid Kanserler

2.2.1. Hodgkin Lenfoma (HL)

2.2.1.1. Epidemiyoloji

HL en sık 20-40 yaş arasında görülürken 50 yaşından sonra ikinci pikini yapar (16). Toplumda insidansı 2-3/100.000'dir. % 90 Klasik HL görülürken daha az oranda Nodüler Lenfosit Predominat Hodgkin Lenfoma (NLPHL) izlenmektedir. HL histolojik alt tipleri bölgenin sosyoekonomik durumu, Human Immunodeficiency Virus (HIV), Epstein-Barr Virus (EBV) ile enfekte olmasına ve maruziyet yaşına göre dağılım farklılığı göstermektedir. Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde Klasik HL, alt tiplerinin görülme sıklığı (17);

Nodüler Sklerozan % 70

Mikst Sellüler Tip HL % 20-25

Lenfosit Zengin Tip HL % 5

Lenfosit Fakir Tip HL < % 1'dir.

2.2.1.2. Klinik ve Tanı

Tanı ve histolojik alt tiplendirme için eksizyonel lenf nodu biyopsisi önerilmektedir. Lenf nodu bölgesi tutulumu birden fazla ise öncelikli olarak servikal, supraklavikular, aksiller bölge eksizyon için tercih edilir. Klasik HL'de patolojik olarak Reed-Sternberg hücreleri görülürken, NLPHL'de ağırlıklı olarak lenfosit hücreleri izlenir. Reed-Sternberg hücreleri immunofenotipik olarak % 100 CD30 pozitif, % 75-85 CD15 pozitif, CD45 negatiftir (18). Lenfosit dominant hücreler CD15, CD30 negatif iken, CD20, CD45 pozitifdir.

Klasik HL hastalarının çoğunda asemptomatik lenfadenopati veya akciğer grafisinde mediastinal kitle saptanmakta, % 40 kadarında B semptomları; 38 derecenin üzerinde ateş, son 6 ayda içinde % 10'dan fazla kilo kaybı ve gece terlemesi görülmektedir. Lenfadenopati % 60-80 servikal ve/veya supraklavikular, % 30 aksiller,

% 10 inguinal, % 50-60 mediastinal, % 30 retroperitoneal bölgede saptanmakta ve ağrısız, lastik kıvamındadır. Yayılım genellikle komşu lenf nodlarına lenfatik yollarla olmaktadır.

2.2.1.3. Evreleme

HL evrelemesi için Ann Arbor kriterlerinin Cotswolds modifikasyonu ile uyarlanmış Lugano sınıflaması kullanılmaktadır (19) (Tablo 2.2). Kitlesel hastalık (bulky), posterior-anterior akciğer grafisinde torakal 5.-6. intervertebral disk seviyesinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü geçen mediastinel kitle veya en uzun çapı 10 cm'den büyük olan kitle olarak tanımlanır.

Tablo 2.2. Ann Arbor Evrelemesi Cotswolds Modifikasyonu

Evre 1	Tek bir lenf nodu bölgesi (I) veya tek bir ekstralenfatik bölgenin tutulumu (IE)
Evre 2	Diyafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (II) ve/veya aynı tarafta ekstralenfatik bölge tutulumu (IIE)
Evre 3	Diyafragmanın iki tarafında lenf nodu bölgesi (III) ve/veya ilişkili ekstralenfatik bölge tutulumu (IIIE), dalak tutulumu (IIIS),
Evre 4	Bir veya daha fazla ekstralenfatik organın diffüz tutulumu
B semptomları; Kilo kaybı, ateş, gece terlemesi Eşlik ediyorsa B, etmiyorsa A	

2.2.1.4. Risk Değerlendirmesi

Evre 1-2 erken evre, evre 3-4 ise ileri evre hastalık olarak adlandırılmaktadır. Erken evre hastalar, Avrupa Kanseri Araştırma-Tedavi Kuruluşu (EORTC), Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSG) ve Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (NCCN) kriterlerine göre iyi ve kötü progostik olarak gruplandırılır (Tablo 2.3). Kriterlerden herhangi birini taşıyorsa kötü prognostik olarak kabul edilmektedir. Prognostik risk modellerinin birbirine göre üstünlüğü bulunmamaktadır (20).

İleri evre hastalar ise Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) kriterlerine göre prognostik açıdan değerlendirilmektedir (Tablo 2.4).

Tablo 2.3. Erken Evre Hastalarda Risk Değerlendirmesi

Risk Faktörü	EORTC	GHSG	NCCN
Yaş	≥50	-	-
B semptomları ve Sedimentasyon	B semptomu var, >30 mm/saat B semptomu yok, ESH >50 mm/saat	B semptomu var, >30 mm/saat B semptomu yok, ESH >50 mm/saat	B semptomu var veya >50 mm/saat
Mediastinal Kitle	>0.35	>0.33	>0.33
Lenf Nodu Bölge Sayısı	≥4	≥3	≥4
Ekstranodal Kitle	var	-	-
Kitlesel Hastalık	-	-	>10 cm

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer, GHSG: German Hodgkin Study Group, NCCN: National Comprehensive Cancer Network

Tablo 2.4. Uluslararası Prognostik İndeks (İleri Evre Hastalar)

Serum albumin <4 g/dl	
Hemoglobin <10.5 g/dl	
Erkek cinsiyet	
Evre 4 hastalık	
>45 yaş	
Lökositoz (>15.000 micro/L)	
Lenfositopeni(<600 micro/L veya Lökosit sayısının %8'inden az olması)	
Her risk faktörü 1 puan	
0-2 puan	Düşük risk
3-4 puan	Orta risk
5-7 puan	Yüksek risk

2.2.1.5. Tedavi

Klasik Tip Hodgkin Lenfoma

Tedavi seçimini hastaların evresi ve prognostik faktörler belirlemektedir.

Erken Evre İyi Prognostik Grup;

Kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) kombinasyonları önerilmektedir. 2 kür adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) tedavisi verildikten sonra PET ile ara değerlendirme yapılarak Deauville skoru 1-4 arasında ise tutulu alana RT (TART), Deauville skoru 5 ise tekrar biyopsi alınması, biyopsi alınamadığı durumlarda 2 kür yüksek doz bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, onkovin, prokarbazin, prednizon (BEACOPP) ve TART uygulaması önerilmektedir. Sekonder malignite riski yüksek, Deauville skoru 1-2 olan hastalarda; RT verilmeden toplam 4 kür ABVD alternatif tedavi seçeneğidir (21).

Erken Evre Kötü Prognostik Grup;

2 kür ABVD tedavisi verildikten sonra PET ile yanıt değerlendirmesi yapılır. Tedavi seçenekleri; 4 kür ABVD sonrasında RT veya alternatif olarak da 2 kür ABVD + 2 kür yüksek doz BEACOPP sonrasında RT verilmesidir (22). Sekonder malignite riski yüksek olan hastalarda RT yerine ABVD tedavisinin 6 küre uzatılması önerilmektedir (23).

İleri Evre Hastalık;

2 kür ABVD sonrasında PET ile ara değerlendirme yapılır. Deauville skoru 1-3 arasında ise 4 kür Adriamisin, Vinblastin, Dakarbazin (AVD) sonrasında PET ile değerlendirme ve tutulum var ise RT verilmesi (24), Deauville skoru 4-5 ise 2 kür daha ABVD verilmesi sonrasında PET ile değerlendirme yapılarak toplam 6 küre tamamlanması önerilmektedir.

Diğer tedavi seçeneği ise 4 kür BEACOPP verilmesi sonrasında PET ile değerlendirme yapılması önerilir. PET negatif ise TART önerilmemektedir (25).

Nodüler Lenfosit Predominant Tip Hodgkin Lenfoma

Evre-IA hastalıkta TART yeterli iken evre-II ve ileri evre hastalıkta Klasik HL gibi tedavi önerilmektedir. NLPHL, CD20 pozitif olmasından dolayı rituksimab kemoterapi protokollerine eklenebilir.

2.2.1.6. Yanıt Değerlendirmesi

Tedavi sonu değerlendirme RT öncesi, KT sonrası yapılmalıdır. Uluslararası Çalışma Grubu yanıt kriterlerine göre (26);

Tam Yanıt: Hastalık ve hastalığa bağlı klinik semptom bulunmamaktadır. Karaciğer, dalak palpe edilemez ve ele gelen kitle yoktur. PET de tutulum saptanmaz.

Kısmi Yanıt: En büyük 6 lezyonun en uzun çaplarının toplamının en az % 50 azalması ve diğer lezyonların, karaciğerin, dalağın boyutunda artış olmamasıdır.

Refrakter Hastalık: Kısmi ve tam yanıt kriterlerine uymayan ilerleyici hastalığın olmadığı durumdur.

Progresif Hastalık: Yeni lezyon gelişmesi veya önceki tutulan bölgelerin en az % 50'sinde artış olmasıdır. Yeni lezyonun uzun çapı >1.5 cm veya kısa çapı >1 cm olmalıdır.

2.2.1.7. Refrakter ve Nüks Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

Biyopsi tekrarı yapılmalıdır. Kurtarma kemoterapisi sonrasında PET ile değerlendirme yapılmalı ve tam yanıt elde edildiye OKHN önerilmektedir. Kısmi yanıt olması durumunda nakil öncesi ikinci bir kurtarma tedavisi, RT önerilmektedir (27). Başka bir yaklaşım ise kısmi yanıt veya daha az yanıt elde edilen hastalarda ek kurtarma tedavisi verilmeden OKHN yapılmasıdır (28). Nakil öncesi remisyon durumu 5 yıllık sağ kalım açısından önemli belirleyicidir.

Kurtarma rejimlerinin birbirlerine üstünlüğü bulunmamaktadır (29). İfosfamid, karboplatin, etoposid (ICE), dexametazon, sisplatin, sitarabin (DHAP), ifosfamid, gemesitabin, vinorelbin (IGEV), gemesitabin, dexametazon, sisplatin (GDP) sık tercih edilen kurtarma tedavileridir. Genellikle 2 kür uygulanır.

2.2.2. Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)

2.2.2.1. Tanı ve Klinik

Farklı diferansiyasyon evrelerindeki T-B lenfosit ve NK hücrelerinin malign çoğalması sonucunda oluşur. Kliniği tutulan alana ve tipine göre sessizden en agresife kadar değişim göstermektedir.

Agresif lenfomalar çoğunlukla hızlı büyüyen kitle, B semptomları, yüksek serum LDH ve yüksek ürik asit düzeyleri ile başvururken, yavaş seyirli lenfomalar daha sinsi ilerleyen ağrısız, sert lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali ile başvururlar (30).

Tanı için eksizyonel lenf nodu biyopsisi önerilmektedir. Tanı anında tam kan sayımı, detaylı biyokimya, serum LDH, Beta-2 mikroglobulin, HIV, Hepatit B-C virüsü, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, akım sitometri ve kromozomal anomalileri saptamak için genetik tetkiklerin çalışılması ve PET-BT taraması önerilmektedir.

2.2.2.2. Sınıflandırma

Morfolojik, sitogenetik, immünofenotipik, moleküler genetiğe dayanarak sınıflandırılmaktadır. 2016 yılında revize edilmiş olan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması yaygın olarak kullanılmaktadır (31) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. DSÖ 2016 Sınıflaması Lenfoid Neoplazmlar

Prekürsör B hücre neoplazileri
B hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemi
Olgun B hücre neoplazileri
Küçük lenfositik lenfoma/Kronik lenfositler lösemi
Monoklonal B hücreli lenfositoz
B hücreli prolenfositik lösemi
Hairy cell lösemi
Splenik marjinal zon lenfoması
Mukozaya bağlı ektranodal marjinal zon lenfoması (MALT lenfoma)
Lenfoplazmositik lenfoma
Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) IgM, μ , γ , α hastalığı
Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) IgA
Plazma hücre miyelomu
Soliter kemik plazmasitomu
Ekstraosseöz plazmasitom
Nodal marjinal zon lenfoması
Foliküler lenfoma
Duodenal tip foliküler lenfoma
In situ foliküler lenfoma
Pediyatrik tip foliküler lenfoma
Primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma
Mantle cell lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)
Merkezi sinir sisteminin primer DBBHL'si
Histiyosit/T hücresinden zengin büyük B hücreli lenfoma
Primer kutanöz DBBHL
Kronik inflamasyon ile ilişkili DBBHL
Epstein - Barr virüsü pozitif DBBHL
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma
Plazmablastik lenfoma
Primer efüzyon lenfoma
Burkitt lenfoma
DBBHL ve Klasik Hodgkin lenfoma arasında ara özelliklere sahip, sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma

Tablo 2.5. DSÖ 2016 Sınıflaması Lenfoid Neoplazmlar-(Devam)

Prekürsör T hücre neoplazileri
T hücreli lenfoblastik lenfoma/ lösemi
Olgun T ve NK hücre neoplazileri
T hücreli prolenfositik lösemi
T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
Agresif NK hücreli lösemi
EBV + çocukluk çağı T hücreli lenfoması
Hidroa vaksiniforme benzeri lenfoproliferatif hastalık
Yetişkin T hücreli lenfoma/lösemi
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, burun tipi
Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma
İntestinalmonomorfik epiteliotropik T hücreli lenfoma
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Pannikülit benzeri subkutanöz T hücreli lenfoma
Mikozis fungoides
Sezary sendromu
CD30 (+) primer kutanöz T hücreli lenfoproliferatif bozukluklar
γ - δ Primer kutanöz T hücreli lenfoma
Periferik T hücreli lenfoma
Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma
Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK +/-

2.2.2.3. Evreleme

Hastalığın evresi prognoz hakkında bilgi vermekte ve tedavi seçimini yönlendirmektedir. Evreleme için Ann Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Ann Arbor Evreleme Sistemi

Evre1	Tek bir lenf nodu bölgesi (I) veya tek bir ekstralenfatik bölgenin tutulumu (IE)
Evre 2	Diyafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (II) ve/veya aynı tarafta ekstralenfatik bölge tutulumu (IIE)
Evre 3	Diyafragmanın iki tarafında lenf nodu bölgesi (III) ve/veya ilişkili ekstralenfatik bölge tutulumu (IIIE), dalak tutulumu (IIIS),
Evre 4	Bir veya daha fazla ekstralenfatik organın diffüz tutulumu

Gastrik mukozaya bağlı ektranodal marjinal zon lenfomada (MALT lenfoma) Ann Arbor evreleme sistemi yeterli olmamaktadır. Bu hastalarda Lugano gastrointestinal lenfoma evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2.7).

Tablo2.7. Lugano Gastrointestinal Lenfoma Evreleme Sistemi

Evre 1	Tümör gastrointestinal sistemde sınırlı. Tek veya çoklu lezyonlar olabilir.
Evre 2	Tümör batına yayılmıştır.
Evre 2 ₁	Lokal lenf nodu tutulumu mevcut
Evre 2 ₂	Uzak lenf nodu tutulumu mevcut
Evre 2 ₃	Komşu organ-doku serozasıpenetreolmuştur
Evre 3	Bu sistemde evre 3 hastalık yok
Evre 4	Yaygın ektranodal tutulum veya supradiyafragmatik lenf nodu tutulumu mevcuttur.

2.2.2.4. Risk Değerlendirmesi

Hastalığın prognozu hakkında ve tedavi yanıtını öngörmede kullanılan Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir (Tablo 2.8). Foliküler lenfoma hastalarında ise Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI) kullanılmaktadır (32) (Tablo 2.9).

Tablo 2.8. Uluslararası Prognostik Skorlama

>60 yaş	
Serum LDH normalden yüksek	
ECOGkriterlerine göre performans durumu ≥ 2	
Evre 3-4 hastalık	
Ekstranodal tutulum bölgesi >1	
Her risk faktörü 1 puan	
0-1 puan	Düşük risk
2 puan	Düşük - orta risk
3 puan	Yüksek - orta risk
4-5 puan	Yüksek risk

LDH: Laktat Dehidrogenaz ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Tablo 2.9. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik Skorlama

>60 yaş	
Serum LDH normalden yüksek	
Hemoglobin <12 g/dl	
Evre 3-4 hastalık	
Lenf nodu tutulum bölgesi >4	
Her risk faktörü 1 puan	
0-1 puan	Düşük risk
2 puan	Orta risk
≥ 3 puan	Yüksek risk

LDH: Laktat Dehidrogenaz

2.2.2.5. Tedavi

2.2.2.5.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi

DBBHL, NHL'nin en yaygın görülen alt tipidir.

Erken evre hastalık DBBHL'nin % 30-40'ını oluşturur. Erken evrede önerilen tedavi 3 kür rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon (R-CHOP) + TART veya 6-8 kür R-CHOP tedavisidir. Kitlesel hastalığı olanların ileri evre gibi tedavi edilmesi önerilmektedir (33). RT uygulanamayacağı durumlarda 4 kür sonra ara değerlendirme yapılması tam yanıt durumunda tedavinin 6 küre tamamlanması, kısmi yanıt elde edilmesi halinde tedavinin 8 küre tamamlanması önerilir.

İleri evre hastalıkta 6-8 kür R-CHOP tedavisi uygulanır. 4 kür sonra yapılan ara değerlendirmede, tam yanıt alındıysa tedavinin 6 küre tamamlanması, kısmi yanıt ise 8 küre tamamlanması önerilmektedir. Ara değerlendirmede yanıtı olmayan hastalarda ikinci sıra tedaviye geçilmeli ve yüksek doz kemoterapi (YDKT) + OKHN önerilmektedir.

Takiplerde hastaların % 30'undan fazlasında nüks gelişmektedir. Bu hastalardan tekrar biyopsi alınmalıdır. Tekrarlayan hastalıkta, YDKT + OKHN için uygun olan hastalarda 2-4 kür platin bazlı (ICE/DHAP) veya gemesitabin bazlı tedavi rejimleri sonrasında tam veya kısmi yanıt elde edilmesi halinde nakil önerilmektedir. Nakil için uygun olmayan hastalarda gemesitabin bazlı tedaviler, bendamustin + rituksimab kombinasyonu kullanılabilir (16).

Santral sinir sistemi profilaksisi (34);

- Ekstranodal bölge tutulumu birden fazla ve serum LDH düzeyi normalden yüksek ise (35, 36),

- Bu kriterlerden 4 veya daha fazlası varsa;

Serum LDH düzeyi normalden yüksek, <60 yaş, serum albumin <3.5 g/L, retroperitoneal lenf nodu tutulumu var, ekstranodal bölge tutulumu birden fazla (37)

- Göz, testis, epidural bölge veya mediasten tutulumu mevcutsa (35),

- Eş zamanlı kemik iliği tutulumu varsa önerilmektedir (38).

2.2.2.5.2. Foliküler Lenfoma Tedavisi

NHL içinde ikinci en sık görülen alt tiptir. Foliküler lenfoma (FL) tedavisi başvuru anındaki hastalığın evresine göre değişmektedir (39).

Hastaların % 15-30'u erken evrede tanı almaktadır. Erken evre hastalıkta TART, TART'a bağlı morbidite açısından yüksek riskli ise bekle-gör yaklaşımı veya rituksimab monoterapisi önerilmektedir. Kötü klinik özelliklere sahip, Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) kriterlerine göre yüksek tümör yükü olan veya lokal RT uygulanamayan hastalarda ileri evre hastalık gibi sistemik kemoterapi tercih edilebilir (40).

İleri evre FL hastalarında tedavi yaklaşımı büyük farklılıklar göstermektedir. Stabil, semptomatik olmayan FL hastaları için acil tedavi endikasyonu bulunmamaktadır fakat yakın izlenmelidirler. Bazı hastalar yıllarca stabil seyrederken, bazı hastalar da ise hastalık hızlı ilerlemektedir. Nadiren de spontan remisyon izlenmektedir. Tedaviye başlamada British National Lymphoma Investigation (BNLI) kriterleri veya modifiye GELF kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.10).

Tablo 2.10. Modifiye GELF ve BNLI kriterleri

Modifiye GELF Kriterleri	BNLI Kriterleri
Yüksek tümör yüküne ait bulgular;	Son 3 ayda hastalığın ilerlemesi
-Kitle >7 cm	Ciddi organ tutulumu
-Her biri >3cm ve >3 lenf alanının tutulumu	Makroskopik karaciğer veya böbrek tutulumu
-Splenomegali (semptomatik)	Kemik lezyonları
-Kitleye bağlı organ basısı	Kaşıntı veya B semptomları
-Peritoneal assit veya plevral efüzyon	Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı sitopeni
B semptomlarının olması	
ECOG >1	
Yüksek LDH veya $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi	

LDH: Laktat Dehidrogenaz, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, BNLI:British National Lymphoma Investigation, GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires

Tedavi endikasyonu olan hastalarda kemoterapi rejimine rituksimab eklemenin sağ kalımı artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (41, 42). R-CHOP, rituksimab-bendamustin, rituksimab, siklofosamid, vinkristin, prednizolon (R-CVP) tedavi seçenekleri önerilmektedir. Fludarabin içeren rejimler hematolojik toksisitesi yüksek olması nedeniyle önerilmemektedir. Yoğun immünokemoterapi için uygun olmayan hastalarda radyoimmünoterapi (RİT), tek ajan rituksimab veya tek başına alkilleyici ajanlar ya da bunların rituksimab ile kombinasyonları uygulanabilir (16).

Tam veya kısmi yanıt alınan hastalarda rituksimab idame tedavisi 2 yıl süreyle, 2 ayda bir önerilmektedir. Birinci basamak tedavide OKHN'in faydası sınırlı olmasından dolayı başlangıç tedavisine yanıt alınan hastalarda OKHN önerilmemektedir.

FL hastalarının % 10'undan azı başlangıç tedavisine yanıt vermemektedir. Mevcut tedavilerin küratif olmamasından dolayı yanıt veren hastalarda da ilerleyen dönemlerde nüks meydana gelebilmektedir (43). Nüks ve dirençli hastalıkta agresif lenfomaya dönüşme riski olmasından dolayı tedavi öncesinde tekrar biyopsi önerilmektedir. Tek ajan rituksimabtan 12 ay önce, kemoimmünoterapidin 24 ay önce gelişen nüksler, erken nüks olarak değerlendirilmektedir. İkinci basamak tedavide çapraz tedavi (CHOP aldıysa bendamustin veya tam tersi), fludarabin, platin, alkilleyici ajan bazlı tedavi rejimleri, radyoimmünoterapi, tümör yükü düşük ise tek ajan

rituksimab önerilmektedir. OKHN progresyonsuz ve genel sağ kalımı uzatmasından dolayı tedavi sonrasında tam yanıt alınması halinde önerilmektedir. Geç nükslerde tek ajan rituksimab, Anti CD20 monoklonal antikor tedavisi ile birlikte kemoterapi, PI3K inhibitörü (idelalisib, copanlisib), radyoimmünoterapi önerilmektedir.

Yanıt değerlendirmesi için 4 kür sonra ve tedavi bitiminden 6-8 hafta sonra PET-BT ile görüntüleme yapılmalıdır.

2.2.2.5.3. Mantle Hücreli Lenfoma Tedavisi

Standart tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Nakil için uygun olmayan hastalarda konvansiyonel kemoimmünoterapi (R-CHOP, R-DHAP, R-bendamustin) sonrasında idame rituksimab tedavisi, nakil için uygun olan hastalarda ise konvansiyonel kemoimmünoterapi sonrası yanıt alınması halinde OKHN önerilmektedir (44). Yoğun kemoimmünoterapi (rituksimab, siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon (R-Hyper-CVAD)/Metotreksat/Sitarabin) >65 yaş, komorbit hastalığı olanlarda önerilmemektedir. Konvansiyonel kemoimmünoterapi + lokal RT erken evre hastalarda önerilmektedir (45).

Nüks hastalıkta tekrar biyopsi alınması önerilmektedir. Erken nüks gelişen hastalarda ilk verilen tedavi rejiminden farklı bir rejim kullanılması önerilmektedir. Nüks veya refrakter hastalıkta yeni ajanlardan lenalidomid (46), ibrutinib (47) ile beraber rituksimab tedavisi, bendamustin +/- R, bortezomib +/- R (48) tedavi seçeneklerindendir. OKHN yapılmış hasta grubunda nüks gelişmesi durumunda ikinci OKHN'in tedavide yeri bulunmamaktadır. Fakat öncesinde OKHN yapılmamış hasta grubunda kurtarma tedavisi olarak YDKT sonrasında OKHN uygulanabilir (49).

2.2.2.5.4. Marjinal Zon Lenfoma Tedavisi

H.pylori pozitif erken evre Gastrik MALT lenfoma tedavisinde H.pylori eradikasyonu önerilir. Tedavi sonrasında seri endoskopik kontrol yapılması ve yanıt alınamadığı durumlarda lokal RT önerilmektedir (50). Cerrahi rezeksiyon kanama, obstrüksiyon, perforasyon gibi komplikasyon gelişmiş olan hastalarda önerilmektedir (51). H.pylori negatif erken evre Gastrik MALT lenfoma hastalarında da H.pylori eradikasyonu önerilmektedir. Eradikasyon tedavisinden 2-3 ay sonra yapılan kontrol endoskopide hastalık saptanması durumunda hasta onkolojik tedavi açısından değerlendirilmelidir (52). Lokal RT, alkilleyici ajanlar, tek ajan rituksimab, pürin analoglarının rituksimab ile kombinasyonları tedavide kullanılmaktadır (53).

İleri evre Gastrik MALT lenfomada aktif H.pylori enfeksiyonu varsa eradikasyon tedavisi verilmesi, sonrasında da rituksimab +/- kemoterapi önerilmektedir. H.pylori enfeksiyonu yoksa hastalar semptomatik olana kadar tedavi ertelenmesi önerilir (54).

Splenik marjinal zon lenfomada tedavi semptomatik olan hastalarda önerilmektedir. Splenektomi, tek ajan rituksimab veya alkilleyici ajanlar, fludarabin, rituksimab bazlı kemoterapi rejimleri önerilmektedir (55).

Nodal marjinal zon lenfoma hastalarında erken evrede radyoterapi ve cerrahi uygulanabilir. Asemptomatik ileri evre hastalarda bekle-gör yaklaşımı, semptomatik hastalarda ise oral alkilleyici ajanlar, pürin analogları ve kemoimmünoterapi etkili tedavi yaklaşımlarıdır (56).

2.2.2.5.5. T Hücreli Lenfoma Tedavisi

T Hücreli Lenfoma, NHL'nin % 15'inden daha azını oluşturur. Antrasiklin bazlı tedaviler temel tedavi rejimini oluşturmaktadır. Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, etoposid, prednizon/siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin prednizon (CHOEP/CHOP) kemoterapileri yüksek nüks oranlarına sahip olmalarına rağmen standart olarak uygulanan protokollerdir (57). Yoğun kemoterapi için uygun olmayan hastalarda gemsitabin veya brentuksimab monoterapisi uygulanabilmektedir (58, 59).

Dirençli tekrarlayan hastalıkta tekrar biyopsi alınması önerilir. Kemik iliği nakli için uygun olan hastalarda kurtarma rejimi sonrasında OKHN veya uygun vericisi varsa allojenik kemik iliği nakli önerilmektedir. Kurtarma rejimi olarak GDP, ICE, DHAP, etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin (DA-EPOCH), bendamustin, praletreksat, romidepsin tercih edilebilir. CD30 pozitif olan hastalarda nakil öncesi brentuksimab kullanımı önerilmektedir. Kemik iliği nakli için uygun olmayan hastalarda gemsitabin, praletreksat, bendamustin, romidepsin, belinostat, alemtuzumab, brentuksimab veya radyoterapi tercih edilebilir (16).

2.2.2.6. Yanıt Değerlendirmesi

Tedavi yanıtı, PET-BT'de ölçülen kitle boyutuna göre Lugano kriterlerinde tam, kısmi yanıt, stabil hastalık, progrese hastalık olarak değerlendirilir. Başlangıçta kemik iliği tutulumu olan hastalara kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.

2.3. Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN)

OKHN yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında hastadan toplanan kök hücrelerin hastaya geri verilmesi işlemidir. Birçok merkezde kök hücre kaynağı

olarak periferik kan, kemik iliğine tercih edilmektedir (60). Kemik iliği ve periferik kandan elde edilen kök hücrelerin karşılaştırılmış olduğu çalışmada, periferik kan kök hücresi ile gerçekleştirilmiş olan nakil, kemik iliğine göre engrafman süresi, maliyet ve yaşam kalitesi açısından daha üstün bulunmuştur (61, 62). OKHN lenfoma, MM, lösemi, meme kanseri, germ hücreli tümörler ve otoimmün hastalıklarda uygulanmaktadır.

OKHN basamakları; mobilizasyon ve aferez, hazırlık rejimi, kök hücre infüzyonu, engrafman ve immün sistemin tekrardan yapılanması, nakil yanıtının ve erken-geç dönem komplikasyonların izlenmesini içerir.

Kemik iliği kaynaklı kök hücreler, ameliyathane şartlarında lokal veya genel anestezi altında çoklu kemik iliği aspirasyonu ile toplanır. National Marrow Donor Program (NMDP) klavuzlarına göre toplanması önerilen kemik iliği hacmi 20 ml/kg'dır (63).

Kök hücrelerin uyarıcı faktörlerle kemik iliğinden perifere geçiş işlemine mobilizasyon denilmektedir. Mobilizasyon için büyüme faktörleri (G-CSF, GM-CSF), siklofosamid, kemoterapötikler, kök hücre faktörleri ve CXC-R4 antagonisti pleriksafor kullanılmaktadır. Mobilizasyon sonrasında kök hücreler aferez yöntemiyle santral venöz kataterden toplanılır. Periferden kök hücre toplanabilmesi için lökosit sayısı $>1 \times 10^9/L$ olmalıdır (64). Optimal CD34 (+) kök hücre miktarı henüz netlik kazanmamış olmakla birlikte, American Society for Blood and Marrow Transplantation konsensüsüne göre CD34 (+) kök hücre miktarının minimum $2 \times 10^6/kg$ olması ve $1-2 \times 10^6/kg$ arasında ise bireysel olarak hasta açısından karar verilmesi önerilmektedir (65). Daha yüksek dozda CD34 (+) kök hücre verilmesi, trombosit engrafmanının daha hızlı olmasına ve genel sağkalım üzerinde olumlu etkiye sahip olmakla beraber nötrofil engrafmanı üzerinde minimum etkiye sahiptir (66).

NHL tanılı otolog nakil yapılmış olan hastaların incelendiği tek merkezli bir çalışmada 8.2×10^6 CD34 (+) kök hücre/kg'dan fazla kök hücre infüzyonunun lenfosit düzelmesi, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım üzerinde daha iyi yanıtlar verdiği saptanmıştır (67).

Aferez işlemi, kan bileşenlerinin ayrıştırılması ve istenen elemanların toplanması şeklinde iki basamaktan oluşur. Kan elemanlarının ayrılması için santrifüj, filtrasyon veya her ikisi birlikte kullanılmaktadır. Toplam aferez seans sayısı 4'ü ve bir seansın uzunluğu 5 saati geçmemelidir.

Kriyoprezervasyon, aferez sonrası elde edilen ürünün dondurulup saklanması işlemidir. Hücrelerin en uygun şekilde canlılığını koruyabilmek için 48 saat içinde ürünün dondurularak saklanması önerilmektedir. Kök hücreler kriyoprezervasyon için diğer hücrelere kıyasla daha dayanıklıdır. Kriyokoruyucu madde olarak dimetilsülfoksit kullanılmaktadır (68).

OKHN öncesi hazırlık rejimi hastanın primer hastalığına bağlı olarak değişmektedir.

MM'de önerilen hazırlık rejimi 200 mg/m² melfalan olup, yaşlılarda ve böbrek hastalığı olanlarda doz modifikasyonu yapılmalıdır. Alternatif olarak önerilen tiotepa, busulfan, siklofosfamid veya yüksek doz idarubisin, siklofosfamid, melfalan gibi daha yoğun tedavi rejimlerinin, 200 mg/m² melfalan tedavisine üstünlüğü bulunmamaktadır (69). Hazırlık rejimi uygulandıktan 24 saat sonra kök hücre hastaya verilmelidir. Nötrofil engraftmanı ortalama 12 günde, trombosit engraftmanı ise ortalama 16 günde gerçekleşmektedir (70). Tandem nakil standart tedavi olarak tüm hastalara önerilmemekle beraber yüksek riskli hastalarda önerilmektedir (71).

OKHN nüks/refrakter HL hastalarında standart tedavi yaklaşımıdır. Hazırlık rejimi olarak karmustin, etopozid, sitarabin, melfalan (BEAM) kullanılmaktadır. Önerilen alternatif tedavi rejimleri ise busulfan, siklofosfamid (Bu/Cy), busulfan, melfalan (Bu/Mel), siklofosfamid, karmustin, etopozid (CBV)'dir. Klasik HL tanılı otolog nakil yapılmış olan 1000'den fazla hastayı içeren bir çalışmada alternative tedavi rejimlerinin BEAM'a kıyasla daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72). Tandem nakil ile tek nakili doğrudan karşılaştıran çalışma olmamakla birlikte kötü prognostik gruptaki hastalarda bile tandem nakilin belirgin yararı gösterilememiştir (73, 74).

Nüks veya refrakter DBBHL, FL'de ve agresif FL'de önerilen ilk tedavi OKHN'dir. Mantle cell lenfomada ilk tam/kısmi yanıt elde edildikten sonra veya nüks/refrakter lenfomada OKHN yapılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) tarafından yapılmış olan bir analizde; OKHN yapılmış, birinci basamak kemoterapiden sonra 134 kısmi veya tam remisyonda olan hasta ve ikinci sıra basamak kemoterapiden sonra 115 kısmi veya tam remisyonda olan hasta ve daha sonraki bir zamanda OKHN yapılmış olan 132 hasta karşılaştırılmış. Çalışmanın sonucuna göre birinci veya ikinci basamak kemoterapiden sonra tam remisyonda yapılan OKHN'de 5 yıllık sağ kalım oranları benzer saptanmış, ilk kısmi/tam remisyonda yapılan nakille daha sonraki bir zamanda

yapılan nakilin kıyaslamasında ise ilk kısmi/tam remisyonda yapılan nakilin 5 yıllık sağ kalım oranları daha üstün bulunmuştur (75). Marjinal zon lenfoma ve T hücreli lenfomada nakil ile ilgili veriler kısıtlı olup hastanın yanıt durumuna, nakil için uygun olup olmamasına göre karar verilmektedir.

NHL’de ideal hazırlık rejimi bilinmemekle birlikte tercih edilen hazırlık rejimi merkezin deneyimine, hastanın komorbiditesine ve rejimin uzun ve kısa sürede toksisitesine bağlı olarak değişmektedir. Kullanılan hazırlık rejimleri BEAM, CBV, Bu/Cy, Bu/Mel + tüm vücut ışınlaması, siklofosfamid +/- etopozid + tüm vücut ışınlaması, bendamustin, etopozid, sitarabin, melfalan (BeEAM)’dır (76, 77). Bunlardan en çok tercih edilenler BEAM ve CBV’dir. Hazırlık rejimine anti-CD20 monoklonal antikor eklemenin yanıt üzerine belirgin faydası gösterilememiştir.

Kök hücre infüzyonu diğer süreçlere kıyasla yatak başında yapılan kolay bir işlemdir. Dondurulup saklanan ürünler yatak başında eritilerek hızlı infüzyon ile birkaç dakikada hastaya verilir. Periferik kan kök hücre infüzyonu ile ateş, bulantı, kusma, öksürük, baş ağrısı, kızarma ve nadiren bronkospazm gibi küçük toksisiteler nispeten yaygın görülmekle beraber kendi kendine sınırlamaktadır. Bu tarz reaksiyonlar çoğunlukla aferez ürünüdeki mononükleer dışı hücrelerin veya granülositlerin miktarı ve kriyokoruyucu olarak kullanılan dimetilsülfoksit ile ilişkilidir (78, 79). Kardiyak aritmiler, elektrolit bozuklukları ve hipotansiyon gibi infüzyona bağlı önemli yan etkiler nadir görülmektedir (80).

Engrafman, hazırlık rejimi ile gelişen aplazi tablosunun, kök hücre infüzyonu sonrasında kök hücrelerin kemik iliğine yerleşmesi ve hücre serilerinin tekrar oluşması ile ortadan kalkmasına verilen isimdir. Nötrofil engrafmanı, mutlak nötrofil değerinin takip eden 3 gün $>0.5 \times 10^9/L$ olduğu ilk gün, trombosit engrafmanı ise trombosit değerinin trombosit desteği olmadan, takip eden 3 gün $>20 \times 10^9/L$ olduğu ilk gün olarak tanımlanır (81).

Hastanın cinsiyeti, tanı anındaki evresi, nakil öncesi aldığı kemoterapi sayısı, radyoterapi öyküsü, tanı ile nakil arasındaki geçen süre, vücut ağırlığı, infüze edilen CD34 (+) kök hücre miktarı engrafmanı etkileyen faktörler arasındadır. Erken evre, radyoterapi öyküsü olmayanlarda nötrofil engrafmanı daha hızlı olurken, genç, infüze edilen CD34 (+) kök hücre miktarı daha yüksek hastalarda trombosit engrafman süresi kısalmaktadır (82).

3.MATERYAL VE METOT

3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması

Bu çalışmada, 01.01.2015–31.10.2019 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde lenfoma ve MM tanısı ile otolog HKHN yapılmış olan 38 HL, 87 NHL ve 177 MM hastasının verileri retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları üzerinden Helsinki Deklerasyonu kararları, hasta hakları yönetmeliği ve etik kurallara uygun olarak Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay alınarak incelendi (Onay numarası: 2020/532).

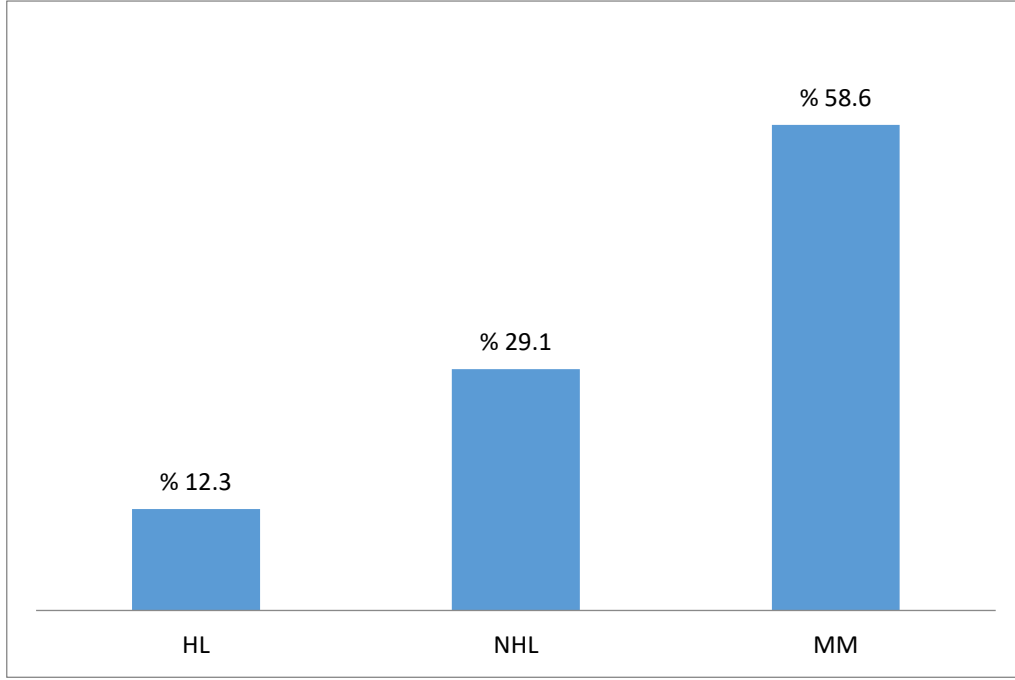
Hastaların yaşı, cinsiyeti, BKİ, tanı ve tanı alt tipi, aldıkları kemoterapi seri sayıları, radyoterapi alıp-almadıkları, hazırlık rejimi, mobilizasyon rejimi, periferik CD34 (+) kök hücre miktarı, nakil sırasında hastalara verilen CD34 (+) kök hücre miktarı, nakil sonrası ilk 100 gün içindeki mortalite, trombosit ve nötrofil engrafman süreleri değerlendirildi.

3.2. İstatistik Yöntemi

Çalışmada istatistiksel analizlerde, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 programı kullanıldı. Normallik analizi için Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen hasta grupları arasındaki parametrelerin karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Çalışmamızda istatistiksel olarak $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 01.01.2015–31.10.2019 tarihleri arasında otolog HKHN yapılan 302 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. 302 hastanın; 174'ü (% 57.6) MM, 38'si (% 12.6) HL ve 90'ı (% 29.8) ise NHL tanılarına sahipti (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastaların Tanılara Göre Dağılımı

Hastaların 104'ü (% 34.4) kadın, 198'i (% 65.6) erkekti. MM hastalarının 70'i (% 40.2) kadın, 104'ü (% 59.8) erkek, NHL hastalarının 24'ü (% 26.7) kadın, 66'sı (% 73.3) erkek, HL hastalarının 10'u (% 26.3) kadın, 28'i (% 73.7) erkekti (Tablo 4.1).

Tablo4.1. Hematolojik Tanılara Göre Cinsiyet Dağılımı

	Tanılar		
	HL	NHL	MM
Cinsiyet	n (%)	n (%)	n (%)
Kadın	10 (% 26.3)	24 (% 26.7)	70 (% 40.2)
Erkek	28 (% 73.7)	66 (% 73.3)	104 (% 59.8)

Hastaların yaşları 18-76 arasında olup, 65 yaş altında olan hasta sayısı 231 (% 76.5), 65 yaş ve üzeri olan hasta sayısı ise 71 (% 23.5)'di. MM hastalarının yaşları 34-

75 arasında olup 123 hasta (% 70.7) 65 yaşından küçük, 51 hasta (% 29.3) 65 yaş ve üzerindeydi. NHL hastalarının yaşları 18-75 arasında olup, 72 hasta (% 80) 65 yaşından küçük, 18 (% 20) hasta 65 yaş ve üzerindeydi. HL hastalarının yaşları 18-76 arasında olup, 36 hasta (% 94.7) 65 yaşından küçük, 2 hasta (% 5.3) 65 yaş ve üzerindeydi. Tablo 4.2’de hasta verileri sunulmaktadır.

Tablo 4.2. Hematolojik Tanılara Göre Hastaların Yaş Dağılımı

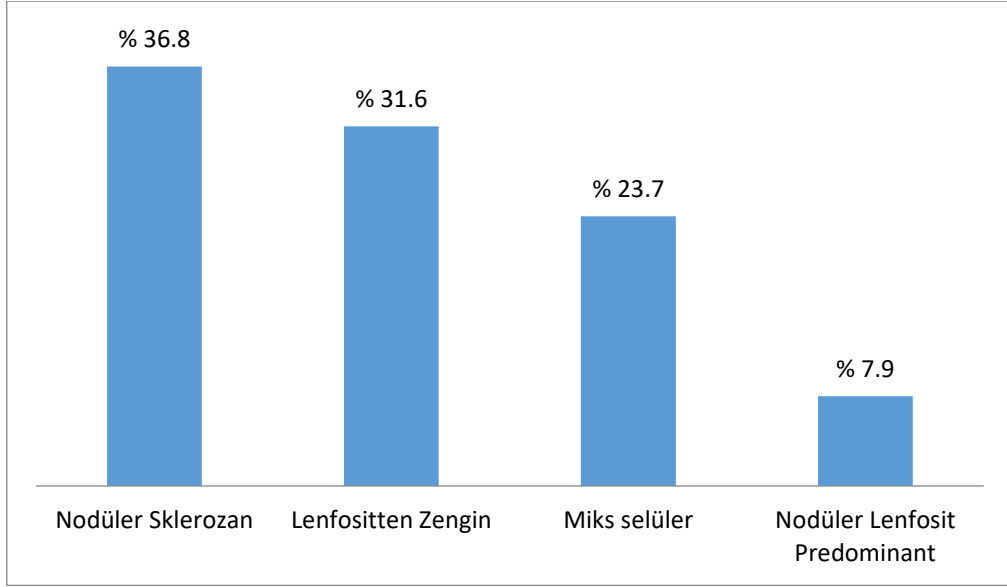
	Tanılar		
	HL	NHL	MM
Yaş Dağılımı	n (%)	n (%)	n (%)
<65 yaş	36 (% 94.7)	72 (% 80)	123 (% 70.7)
≥65 yaş	2 (% 5.3)	18 (% 20)	51 (% 29.3)

BKİ’ye göre hastalar zayıf (<18.5 kg/m²), normal (18.5-24.9 kg/m²), fazla kilolu (25-29.9 kg/m²) ve obez (≥30 kg/m²) olarak sınıflandırıldı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların BKİ’ye Göre Dağılımı

BKİ = Ağırlık (kg)/Boy (m ²)				
Zayıf n (%)	Normal n (%)	Fazla Kilolu n (%)	Obez n (%)	Toplam Hasta Sayısı n (%)
13 (% 4.3)	114 (% 37.7)	105 (% 34.8)	70 (% 23.2)	302 (% 100)

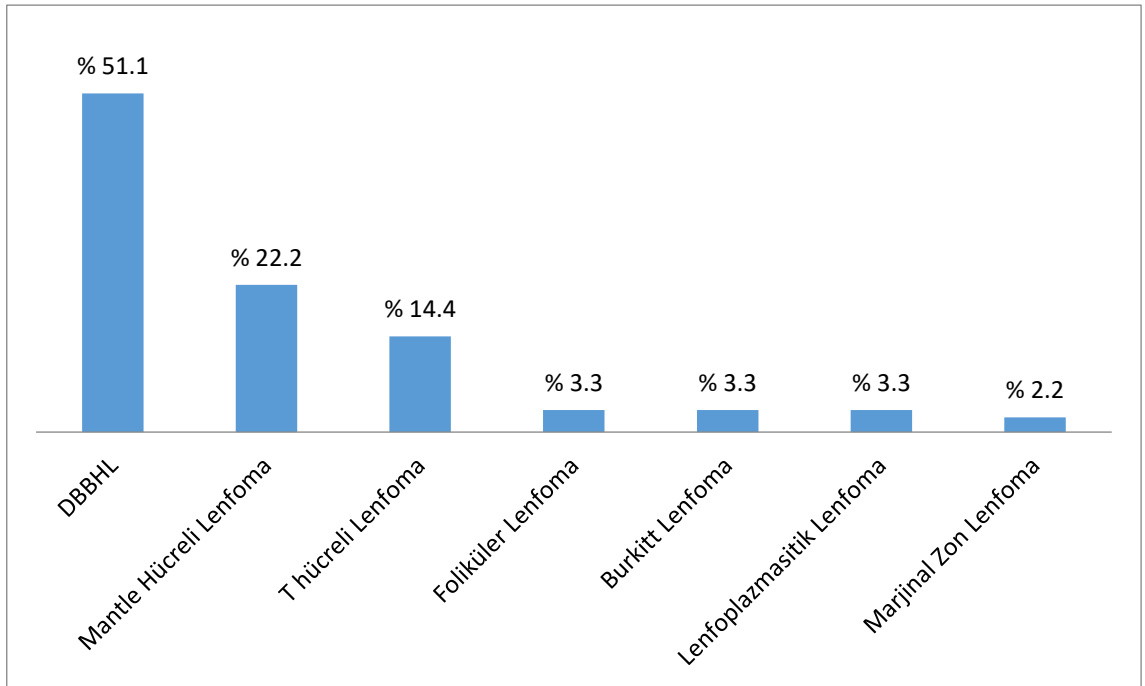
38 HL hastasının alt tiplerine bakıldığında, 14’ünün (% 36.8) nodüler sklerozan, 9’unun (% 23.7) miks sellüler, 12’sinin (% 31.6) lenfositten zengin, 3’ünün (% 7.9) nodüler lenfosit predominant grupta olduğu belirlendi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. HL Hastalarının Alt Grup Dağılımı

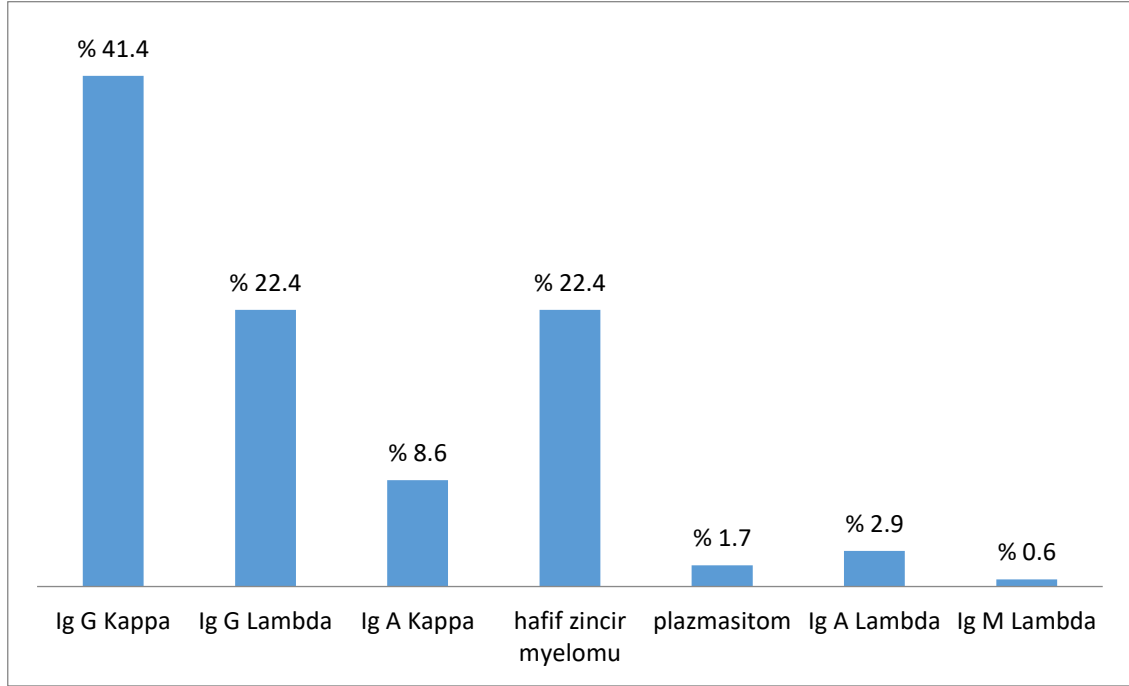
90 NHL hastasının alt tiplerine bakıldığında, 46'sının (% 51.1) DBBHL, 13'ünün (% 22.2) mantle hücreli lenfoma, 13'ünün (% 14.4) T hücreli lenfoma, 3'ünün (% 3.3) foliküler lenfoma, 3'ünün (% 3.3) Burkitt lenfoma, 3'ünün (% 3.3) lenfoplazmasitik lenfoma, 2'sinin (% 2.2) marjinal zon lenfoma grubunda olduğu belirlendi (Şekil 4.3).

Çalışmamızdaki 128 lenfoma hastasının 36'sı (% 28.1) erken evre, 92'si (% 71.9) ileri evredeydi.



Şekil 4.3. NHL Hastalarının Alt Grup Dağılımı

174 MM hastasının alt tiplerine bakıldığında, 72'sinin (% 41.3) Ig G kappa, 39'unun (% 22.4) Ig G lambda, 39'unun (% 22.4) hafif zincir myelomu, 15'inin (% 8.6) Ig A kappa, 5'inin (% 2.8) Ig A lambda, 3'ünün (% 1.7) plazmositom, 1'inin (% 0.5) Ig M lambda grubunda olduğu belirlendi (Şekil 4.4). MM hastalarının Durie-Salmon evrelemesine göre dağılımları, 52 (% 29.9) hasta evre 1, 55 (% 31.6) hasta evre 2, 64 (% 36.8) hasta evre 3 olarak saptanırken, plazmositom tanılı 3 hasta evrelendirilemedi.



Şekil 4.4. MM Hastalarının Alt Grup Dağılımı

Hastalar OKHN öncesinde aldıkları kemoterapi seri sayılarına göre ve radyoterapi alıp almadıklarına göre değerlendirildi (Tablo 4.4), (Tablo 4.5). Tüm hasta grupları incelendiğinde 149 (% 49.3) hasta tek seri, 115 (% 38.1) hasta iki seri, 38 (% 12.6) hastanın üç seri veya üzerinde kemoterapi aldıkları saptandı. Nakil öncesi 289 (% 95.7) hasta RT almamışken, 13 (% 4.3) hastaya RT uygulandığı saptandı.

Tablo 4.4. Hastaların aldıkları kemoterapi seri sayılarına göre dağılımı

Kemoterapi seri sayısı	Tüm hasta grupları n (%)
1	149 (% 49.3)
2	115 (% 38.1)
≥3	38 (% 12.6)

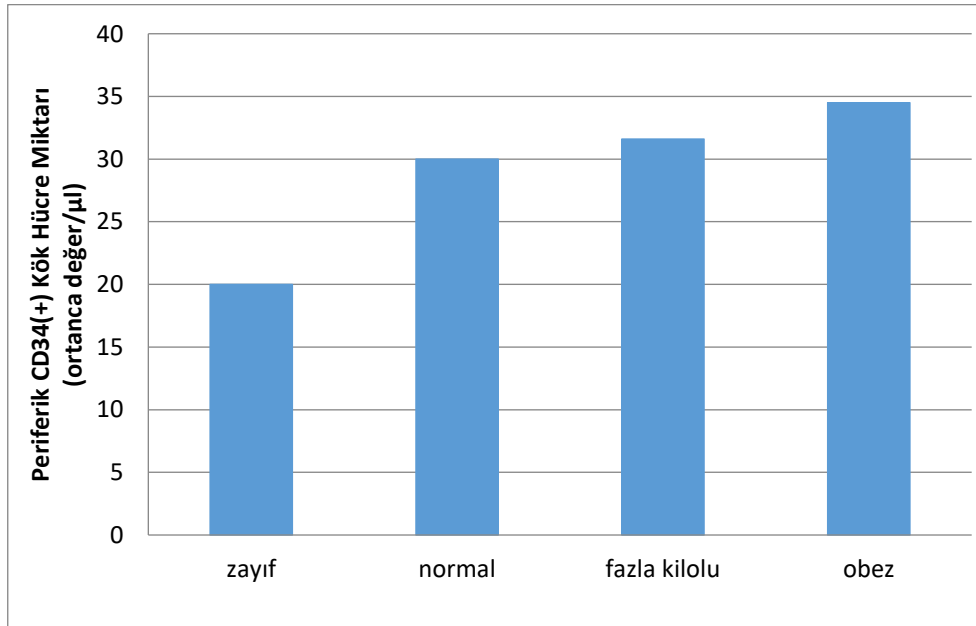
Tablo 4.5. Hastaların RT alıp-almadıklarına göre dağılımları

	Tüm hasta grupları n (%)
RT alan	13 (% 4.3)
RT almayan	289 (% 95.7)

Hazırlık rejimi olarak MM hastalarından, 168 (% 96.5) hastaya melfalan, 6 hastaya (% 3.5) busulfan, siklofosfamid, etoposid (BU-CY-E) rejiminin uygulandığı, lenfoma hastalarından 63 (% 49.2) hastaya BU-CY-E, 56 (% 43.8) hastaya BEAM, 8 (% 6.3) hastaya melfalan, fludarabin, thiotepa (MF-TT), 1 (% 0.8) hastaya ise ICE rejiminin uygulandığı tespit edildi.

194 (% 64.2) hastada sadece G-CSF, 101 (% 33.4) hastada G-CSF+ siklofosfamid ile yeterli mobilizasyon sağlanırken, 5 hastada G-CSF+siklofosfamid sonrası, 2 hastada G-CSF sonrasında yeterli mobilizasyon sağlanamaması nedeniyle pleriksafor uygulanmıştır ve pleriksafor sonrasında yeterli kök hücre toplanmıştır.

Periferik CD34 (+) kök hücre miktarı, 28 hastada ulaşılamaması nedeniyle 274 hastada değerlendirildi. Mobilizasyon sonrasında elde edilen periferik CD34 (+) kök hücre miktarı 3-596/ μ l arasında olup ortalanca değeri 31.3/ μ l saptandı. BKİ'ye göre 274 hastanın periferik CD34 (+) kök hücre miktarı değerlendirildiğinde zayıf kişilerde ortalanca değer 20/ μ l, normal kişilerde ortalanca değer 30/ μ l, fazla kilolularda ortalanca değer 31.6/ μ l, obez kişilerde ortalanca değer 34.5/ μ l idi.

**Şekil 4.5. BKİ ve Periferik CD34 (+) Kök Hücre Miktarı Arasındaki İlişki**

BKİ ve periferik CD34 (+) kök hücre miktarı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

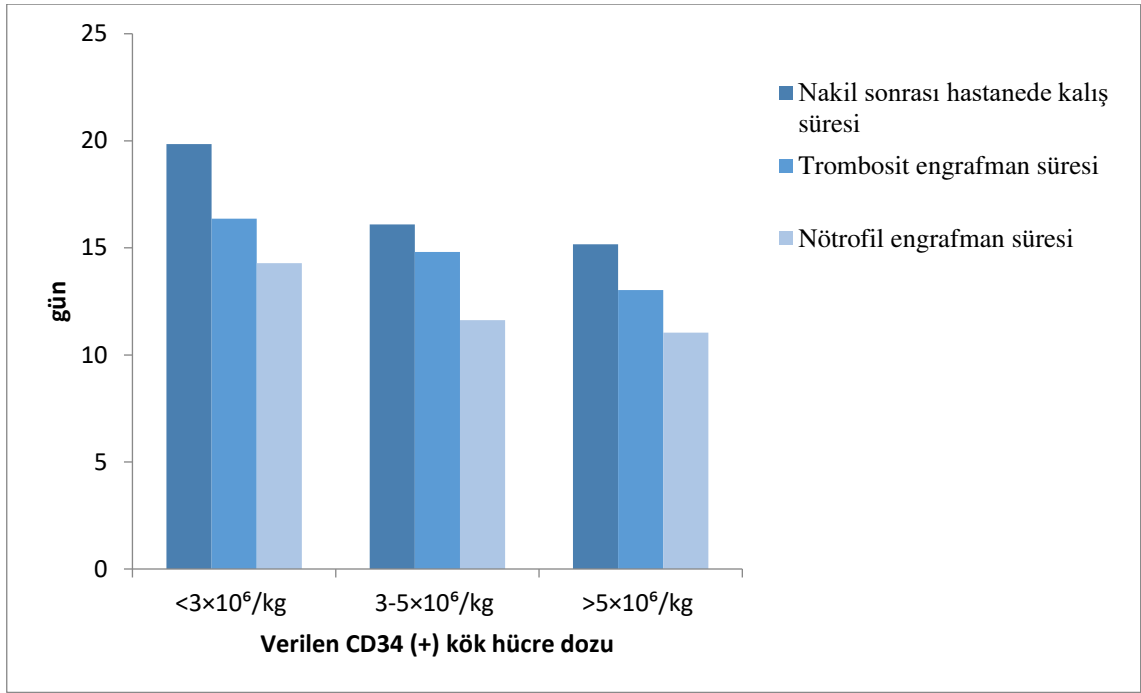
Hastaya infüze edilen CD34 (+) kök hücre miktarı 28 (% 9.3) hastada $<3 \times 10^6/\text{kg}$, 131 (% 43.4) hastada $3-5 \times 10^6/\text{kg}$ ve 143 (% 47.4) hastada $>5 \times 10^6/\text{kg}$ idi. Tüm hasta gruplarında engrafman süresi değerlendirildiğinde, trombosit engrafmanı 7-44 gün aralığında olup ortalama 14.06 ± 4.4 gün, nötrofil engrafmanı ise 8-33 gün aralığında olup ortalama 11.5 ± 2.6 gün olduğu belirlendi.

İnfüze edilen CD34 (+) kök hücre miktarı $<3 \times 10^6/\text{kg}$ olan grupta 28 hastadan 1'i (% 3.5) nakil sırasında kaybedilmiştir. 27 hastadan 5'inde (% 18.5) beklenen sürede engrafman gerçekleşmedi. 22 hastada trombosit engrafmanı 11-26 gün arasında olup ortalama değeri 16.3 ± 4.3 gün, nötrofil engrafmanı 9-33 gün arasında olup ortalama değeri 14.2 ± 5.02 gündü. Nakil sonrası hastanede kalış süresi 14-34 gün olup ortalama değeri 19.8 ± 5.5 gün olarak saptandı.

İnfüze edilen CD34 (+) kök hücre miktarı $3-5 \times 10^6/\text{kg}$ olan 131 hastadan 12'sinde (% 9.1) beklenen sürede engrafman gerçekleşmedi. 119 hastada, trombosit engrafmanı 8-44 gün arasında olup ortalama değeri 14.8 ± 5.09 gün, nötrofil engrafmanı 8-19 gün arasında olup ortalama değeri 11.6 ± 1.9 gündü. Nakil sonrası hastanede kalış süresi 10-29 gün olup ortalama değeri 16.09 ± 3.6 gün olarak saptandı.

İnfüze edilen CD34(+) kök hücre miktarı $>5 \times 10^6/\text{kg}$ olan 143 hastadan 8'inde (% 5.5) beklenen sürede engrafman gerçekleşmedi. 135 hastada, trombosit engrafmanı 7-30 gün arasında olup ortalama değeri 13.02 ± 3.5 gün, nötrofil engrafmanı 8-23 gün arasında olup ortalama değeri 11.04 ± 2.4 gündü. Nakil sonrası hastanede kalış süresi 8-30 gün olup ortalama değeri 15.1 ± 3.5 gün olarak saptandı.

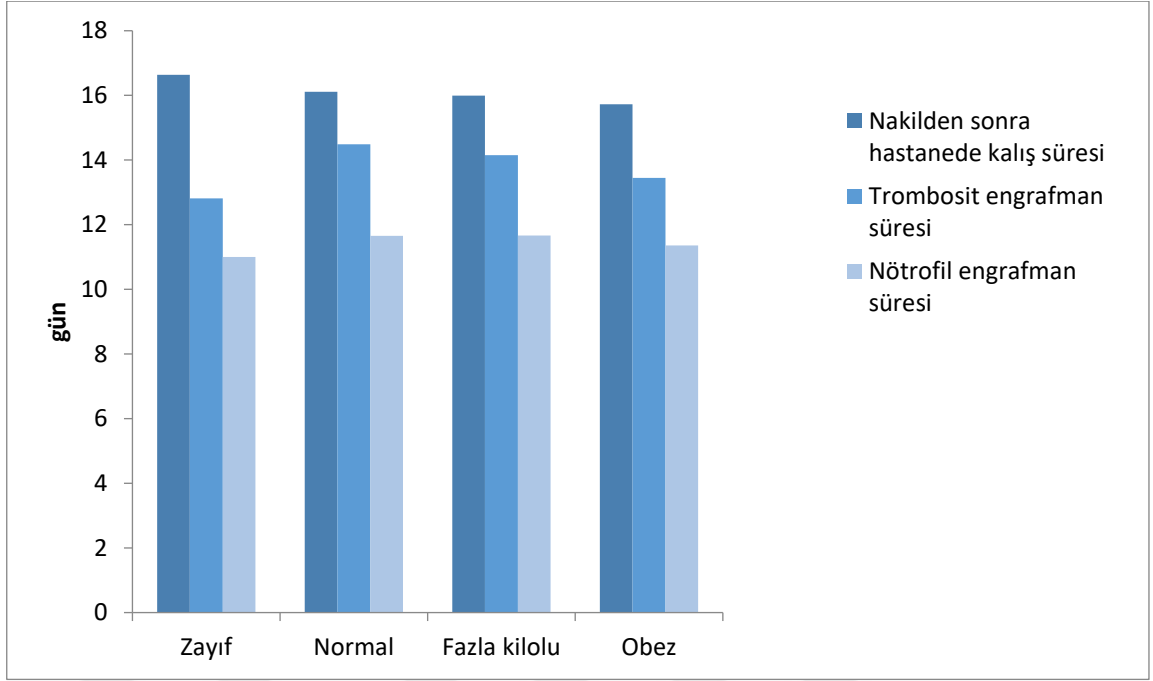
İnfüze edilen CD34 (+) kök hücre miktarı ve nakil sonrası hastanede kalış süresi, nötrofil engrafmanı, trombosit engrafmanı arasındaki ilişki şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Verilen CD34 (+) Kök Hücre Dozu ve Nakil Sonrası Hastanede Kalış Süresi, Nötrofil Engrafmanı ve Trombosit Engrafmanı Arasındaki İlişki

İnfüze edilen CD34 (+) kök hücre miktarı arttıkça nötrofil ve trombosit engrafman süresinin ve hastanede kalış süresinin kısaldığı tespit edildi ($p=0.001$).

BKİ'ye göre engrafman süresi ve hastanede kalış süreleri değerlendirildiğinde, zayıf hastalarda trombosit engrafmanı 7-19 gün ortalama 12.8 ± 3.6 gün, nötrofil engrafmanı 9-15 gün ortalama 11 ± 2.04 gün olup, nakil sonrası hastanede kalış süresi ise 12-29 gün ortalama 16.6 ± 5.1 gündü. Normal kilolu hastalarda trombosit engrafmanı 7-35 gün ortalama 14.4 ± 4.6 gün, nötrofil engrafmanı 8-33 gün ortalama 11.6 ± 3.07 gün olup, nakil sonrası hastanede kalış süresi ise 11-34 gün, ortalama 16.1 ± 4.1 gündü. Fazla kilolu hastalarda trombosit engrafmanı 8-44 gün ortalama 14.1 ± 4.7 gün, nötrofil engrafmanı 8-23 gün ortalama 11.6 ± 2.5 gün olup, nakil sonrası hastanede kalış süresi ise 10-30 gün ortalama 15.9 ± 3.8 gündü. Obez hastalarda trombosit engrafmanı 7-26 gün ortalama 13.4 ± 3.7 gün, nötrofil engrafmanı 8-20 gün ortalama 11.3 ± 2.2 gün olup, nakil sonrası hastanede kalış süresi ise 8-29 gün ortalama 15.7 ± 3.8 gündü (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. BKİ ve Nakil Sonrası Hastanede Kalış Süresi, Nötrofil Engrafmanı ve Trombosit Engrafmanı Arasındaki İlişki

BKİ ile engrafman süresi ve hastanede kalış süresi arasında anlamlı istatistiksel sonuca ulaşılmadı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

OKHN yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında hastadan toplanan kök hücrelerin kemik iliği fonksiyonunu tekrar sağlayabilmek için hastaya geri verilmesi işlemidir. Kemik iliği nişinden periferik kana çıkarılan CD34 (+) kök hücreler aferez cihazları ile toplanarak, dondurulup saklanılır. Hazırlık rejimi sonrasında çözülerek hastalara geri infüze edilir. Hazırlık rejimi ile gelişen nötropeni ve trombositopeni tablosu engraftman gelişimi ile sonlanır.

MM hastalarında OKHN, 65 yaş altı ve 65 yaş üzeri performans durumu iyi olan hastalar için standart tedavi yaklaşımıdır. Nüks/refrakter HL, DBBHL, FL hastalarında OKHN yaygın olarak uygulanmaktadır. OKHN küratif bir tedavi olmamakla beraber hastalıksız ve tüm sağkalımı uzatmaktadır.

Çalışmamızda hastalara verilen CD34 (+) kök hücre dozunun ve hastanın BKİ'nin, engraftman ve hastanede kalış süresi üzerine etkili olup olmadığını araştırdık.

Allojenik kemik iliği naklinde engraftmanı geciktiren immünolojik faktörler daha iyi tanımlanmış olmakla birlikte OKHN'de engraftman süresindeki uzama insidansı ve klinik özellikler iyi bilinmemektedir (83). OKHN hematolojik maligniteler için temel bir tedavidir, ancak nakledilen CD34 (+) kök hücre miktarının klinik sonuçlar üzerindeki etkisi hala araştırılmaktadır. American Society for Blood and Marrow Transplantation konsensüsüne göre CD34 (+) kök hücre miktarının minimum $2 \times 10^6/\text{kg}$ olması ve $1-2 \times 10^6/\text{kg}$ arasında ise bireysel olarak hasta açısından karar verilmesi önerilmektedir (65).

692 hastada yapılan bir çalışmada başarılı ve optimal sürede engraftman sağlanabilmesi için gerekli CD34 (+) kök hücre miktarının $>5 \times 10^6/\text{kg}$ olması gerektiği ileri sürülmüştür (84). Nath ve ark. tarafından OKHN yapılmış 112 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada CD34 (+) kök hücre dozu arttıkça nötrofil engraftmanın daha hızlı olduğu gösterilmiştir (85). Duggan ve ark. tarafından OKHN yapılmış 170 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise CD34 (+) kök hücre miktarının engraftman için belirleyici bir faktör olduğu ve optimal engraftman süresi için gerekli olan hücre dozunun $>10 \times 10^6/\text{kg}$ olması gerektiği ileri sürülmüştür (86). Oran ve ark. tarafından OKHN yapılmış olan 225 hasta üzerinde retrospektif olarak yapılmış olan başka bir çalışmada ise engraftman için en güçlü faktörün CD34 (+) kök hücre miktarı olduğu ve $3-5 \times 10^6/\text{kg}$ arasındaki kök hücre miktarının engraftman için ideal en

az değeri olduğu bulunmuştur (87). Lutfi ve ark. tarafından OKHN yapılmış 1162 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada CD34 (+) kök hücre miktarı $\geq 3 \times 10^6/\text{kg}$ olan hasta grubunun, CD34 (+) kök hücre miktarı $< 3 \times 10^6/\text{kg}$ olan hasta grubuna göre engrafman gerçekleşme olasılığının 6 kat daha fazla ve daha kısa sürede olduğu saptanmıştır (83). Jeyaraman ve ark. tarafından OKHN yapılmış 108 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar CD34 (+) kök hücre miktarına göre $< 2 \times 10^6/\text{kg}$ ve $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ olarak iki gruba ayrılmış ve engrafman süresi, nakil sonrası hastanede kalış süresi ve 100 gün içinde mortalite açısından değerlendirilmişlerdir. Çalışma sonucunda, her iki grupta da engrafman ve hastanede kalış süresi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (88). Stiff ve ark. tarafından MM ve lenfoma tanısıyla OKHN yapılmış olan 438 hastanın geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada, hastalar CD34 (+) kök hücre miktarlarına göre $2-4 \times 10^6/\text{kg}$, $4-6 \times 10^6/\text{kg}$, ve $> 6 \times 10^6/\text{kg}$ olarak üç gruba ayrılmışlar. Gruplar arasında kısa süreli trombosit ve nötrofil engrafman süreleri arasında anlamlı fark saptanmazken, hastaların 100.gün, 6.ay ve 12.ay kontrollerinde CD34 (+) kök hücre miktarı artışı ile trombosit ve eritrosit transfüzyon ihtiyacının azaldığı ve trombosit $> 150 \times 10^6$ olan hasta sayısının artış ile korele olduğu gösterilmiştir (89).

Çalışmamızda, retrospektif olarak 302 hasta infüze edilen CD34 (+) kök hücre miktarına göre $< 3 \times 10^6/\text{kg}$, $3-5 \times 10^6/\text{kg}$ ve $> 5 \times 10^6/\text{kg}$ olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastaların CD34 (+) kök hücre miktarı, % 9.3'ünde $< 3 \times 10^6/\text{kg}$, % 43.4'ünde $3-5 \times 10^6/\text{kg}$, % 47.4'ünde ise $> 5 \times 10^6/\text{kg}$ idi. Tüm hasta gruplarında beklenen sürede engrafman gerçekleşmeyen toplam 25 hasta olup, engrafman gerçekleşen hastalarda ise trombosit engrafmanı 7-44 gün aralığında olup ortalama 14.06 ± 4.4 gün, nötrofil engrafmanı ise 8-33 gün aralığında olup ortalama 11.5 ± 2.6 gün olduğu saptandı. Hastanede kalış süresi ise tüm hasta gruplarında değerlendirildiğinde 8-34 gün aralığında, ortalama 16 ± 4.0 gün olduğu tespit edildi.

Engrafman ve hastanede kalış süresi gruplara göre değerlendirildiğinde ise; infüze edilen CD34 (+) kök hücre miktarı $< 3 \times 10^6/\text{kg}$ olan hasta grubunda hastaların % 18.5'inde beklenen sürede engrafman gerçekleşmedi. Engrafman gerçekleşen hastalarda ise trombosit engrafmanı 11-26 gün arasında olup ortalama değeri 16.3 ± 4.3 gün, nötrofil engrafmanı 9-33 gün arasında olup ortalama değeri 14.2 ± 5.0 gündü. Nakil sonrası hastanede kalış süresi ise 14-34 gün olup ortalama değeri 19.8 ± 5.5 gün saptandı. Infüze edilen CD34(+) kök hücre miktarı $3-5 \times 10^6/\text{kg}$ olan hasta grubunda ise %

9.1’inde beklenen sürede engrafman gerçekleşmedi. Engrafman gerçekleşen hastalarda trombosit engrafmanı 8-44 gün arasında olup ortalama değeri 14.8 ± 5.0 gün, nötrofil engrafmanı 8-19 gün arasında olup ortalama değeri 11.6 ± 1.9 gün saptandı. Nakil sonrası hastanede kalış süresi 10-29 gün olup ortalama değeri 16.09 ± 3.06 gündü. İnfüze edilen CD34 (+) kök hücre miktarı $>5 \times 10^6/\text{kg}$ olan hasta grubunda % 5.5’inde beklenen sürede engrafman gerçekleşmemiş olup, engrafman gerçekleşen hastalarda trombosit engrafmanı 7-30 gün arasında, ortalama değeri 13.02 ± 3.5 gün, nötrofil engrafmanı 8-23 gün arasında, ortalama değeri 11.04 ± 2.4 gün saptandı. Nakil sonrası hastanede kalış süresi ise 8-30 gün olup ortalama değeri 15.1 ± 3.5 gün olarak bulundu.

Çalışmamızda elde edilen veriler sonucunda hastaya verilen CD34 (+) kök hücre dozu arttıkça nötrofil ve trombosit engrafman süresindeki kısalmanın ve hastanede kalış süresindeki kısalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.001$). CD34 (+) kök hücre dozu ve engrafman süresi ile hastanede kalış süresi arasında pozitif korelasyon olduğunu, literatürle uyumlu olarak bizde çalışmamızda tespit ettik.

Lutfi ve ark. tarafından OKHN yapılan 1162 hastanın değerlendirildiği çalışmada yüksek kilonun engrafman üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu saptanmış ve bu bulgunun yetersiz beslenmeye ve maligniteye bağlı kilo kaybının engrafman üzerindeki olumsuz etkisine ve CD34 (+) kök hücre miktarının ideal kiloya göre daha yüksek dozda infüze edilmesine bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür (83). Khouri ve ark. tarafından 2004-2009 yılları arasında OKHN yapılmış 556 hasta BKİ’ye göre zayıf, normal, fazla kilolu ve obez olarak dört gruba ayrılmış ve bu hastalarda BKİ’nin nötrofil, trombosit engrafmanı üzerindeki etkisi, sağkalım üzerindeki etkisi ve hastanede kalış süresi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmada sağkalım açısından obez hastaların diğer gruplara göre daha iyi olduğu gösterilmiş olmakla beraber engrafman süresi üzerinde ve hastanede kalış süresi üzerinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (90). Jaime-Pérez ve ark. tarafından yapılmış olan benzer bir çalışmada OKHN yapılmış olan 77 hasta nakil sonrası ortalama 21 ay takip edilmiş. BKİ’ye göre zayıf, normal ve aşırı kilolu/obez olarak üç gruba ayrılmış olan 77 hasta engrafman süresine, nakil sonrası akut-kronik graft versus host hastalığı (GVHD) gelişme sıklığına, serum albümin ve açlık glukozuna göre değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış fakat genel sağkalım açısından obez hastaların daha iyi sağkalım sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiştir (91).

Obezitenin OHKN üzerindeki etkisi tartışmalı olmakla beraber göreceli olarak kontrendikasyon olduğu düşünülmektedir. Navarro ve ark. tarafından OKHN

yapılmış olan 4681 hasta BKİ'ne göre gruplandırılarak hastalıksız sağkalım, genel sağkalım, transplantasyona bağlı mortalite ve nüks açısından değerlendirilmiş ve çalışmanın sonucunda obez hastalarda anlamlı fark izlenmemiş olup, sadece obezitenin OKHN için kontrendikasyon olmadığı belirtilmiştir (92).

Çalışmamızda hastalar BKİ'ye göre zayıf ($<18.5 \text{ kg/m}^2$), normal ($18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$), fazla kilolu ($25-29.9 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) olarak dört gruba ayrıldı. Hastaların % 4.3'ü zayıf, % 37.7'si normal, % 34.8'i fazla kilolu, % 23.2'sinin obezdi. BKİ'ye göre engrafman süresi ve hastanede kalış süreleri değerlendirildiğinde, zayıf hastalarda trombosit engrafmanı 7-19 gün ortalama 12.8 ± 3.6 gün, nötrofil engrafmanı 9-15 gün ortalama 11 ± 2.04 gün olup, nakil sonrası hastanede kalış süresi ise 12-29 gün ortalama 16.6 ± 5.1 gün olarak bulundu. Normal kilolu hastalarda trombosit engrafmanı 7-35 gün ortalama 14.4 ± 4.6 gün, nötrofil engrafmanı 8-33 gün ortalama 11.6 ± 3.07 gün olup, nakil sonrası hastanede kalış süresi ise 11-34 gün, ortalama 16.1 ± 4.1 gün olarak bulundu. Fazla kilolu hastalarda trombosit engrafmanı 8-44 gün ortalama 14.1 ± 4.7 gün, nötrofil engrafmanı 8-23 gün ortalama 11.6 ± 2.5 gün olup, nakil sonrası hastanede kalış süresi ise 10-30 gün ortalama 15.9 ± 3.8 gün olarak bulundu. Obez hastalarda trombosit engrafmanı 7-26 gün ortalama 13.4 ± 3.7 gün, nötrofil engrafmanı 8-20 gün ortalama 11.3 ± 2.2 gün olup, nakil sonrası hastanede kalış süresi ise 8-29 gün ortalama 15.7 ± 3.8 gün olarak bulundu.

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak BKİ ile engrafman süresi ve hastanede kalış süresi arasında anlamlı istatistiksel sonuca ulaşılmadı ($p > 0.05$). Hastaların takip sürelerinin kısmen kısa olmasından dolayı BKİ ile sağkalım arasındaki ilişki çalışılamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

OKHN sonrasında engrafman süresini etkileyen bir çok faktör olmakla birlikte, yapılmış olan bir çok çalışmada engrafman üzerindeki en önemli faktörün CD34 (+) kök hücre miktarı olduğu gösterilmiştir. CD34 (+) kök hücre miktarı nakil sonrası erken dönemde OKHN başarısını tahmin etmek için kullanılan en iyi parametre olarak tanımlanmıştır.

Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda da hastaya verilen CD34 (+) kök hücre miktarı arttıkça engrafman süresinin ve hastanede kalış süresinin kısaldığı gösterilmiştir.

BKİ ile engrafman ve hastanede kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Obezite ile engrafman ve hastanede kalış süresi arasında olumsuz bir ilişkisi bulunmamakta olup, obez hastalarda bağımsız olarak nakil sonrası daha yüksek sağ kalım sonuçları mevcuttur. OKHN düşünülen hastalarda BKİ yerine diğer prognostik faktörler daha önemlidir. BKİ, tek başına OKHN için kontrendikasyon olarak düşünülmemelidir.

Obezitenin OKHN üzerinde tek başına kontrendikasyon oluşturmadığı yapmış olduğumuz çalışma sonucuna göre tarafımızca da desteklenmektedir.

Çalışmamızdaki sonuçlar literatürle uyumlu sonuçlar taşımakla beraber çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olması ve takip süresinin kısmen az olmasından dolayı, daha büyük serilerde çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings* 2003, 78: 21–33.
2. Soysal T. Hematolojik malignitelerde kök hücre destekli yüksek doz tedaviler, <http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/45/4509.pdf> 2 Ocak 2020
3. Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Houlston RS, Hemminki K. Analysis of 153115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. *Blood* 2019, 134: 960–9.
4. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the haematological malignancy research network. *British Journal of Cancer* 2011, 105: 1684–92.
5. *Türk Hematoloji Derneği. Multiple Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu*, İstanbul, Galenos Yayınevi, 2016
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BGM, Miguel JFS. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology* 2014, 15: 538–48.
7. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975, 36: 842–54.
8. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23: 3412–20.
9. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G, Ness BV, Chesi M, Minvielle S, Neri A, Barlogie B, Kuehl

- WM, Liebisch P, Davies F, Chen-Kiang S, Durie BGM, Carrasco R, Sezer O, Reiman T, Pilarski L, Avet-Loiseau H. International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma. *Leukemia* 2009, 23: 2210–21.
10. Osgood EE. The survival time of patients with plasmocytic myeloma. *Cancer Chemother Reports* 1960; 9:1.
 11. Kyle RA, Durie B, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, Miguel JS, Avet-Loiseau H, Hajek R, Chen WM, Anderson KC, Ludwig H, Sonneveld P, Pavlovsky S, Palumbo A, Richardson PG, Barlogie B, Greipp P, Vescio R, Turesson I, Westin J, Boccadoro M. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010, 24: 1121–7.
 12. Attal M, Lauwers-cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, Arnulf B, Macro M, Belhadj K, Garderet L, Roussel M, Payen C, Mathiot C, Femand JP, Meuleman N, Rollet S, Maglio ME, Zeytoonjian AA, Weller EA, Munshi N, Anderson KC, Richardson PG, Facon T, Avet-Loiseau H, Harousseau J, Moreau P. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone with transplantation for myeloma. *New England Journal of Medicine* 2017, 376: 1311–20.
 13. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, Raimondo FD, Volpe E, Ronconi S, Cangini D, Narni F, Carubelli A, Masini L, Catalano L, Fiacchini M, Vivo A, Gozzetti A, Lazzaro A, Tura S, Baccarani M. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25: 2434–41.
 14. Ludwig H, Durie BGM, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, Morgan G, Sonneveld P, Spencer A, Andersen KC, Facon T, Stewart KA, Einsele H, Mateos MV, Wijermans P, Waage A, Beksac M, Richardson PG, Hulin C, Niesvizky R, Lokhorst H, Landgren O, Bergsage PL, Orłowski R, Hinke A, Cavo M, Attal M. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012, 119: 3003–15.
 15. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole

- D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006, 20: 1467-73
16. *Türk Hematoloji Derneği*. Lenfoma Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, İstanbul, Galenos Yayınevi, 2018
 17. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (eds). International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
 18. Zukerberg LR, Collins AB, Ferry JA, Harris NL. Coexpression of CD15 and CD20 by reed-sternberg cells in hodgkin's disease. *American Journal of Pathology* 1991, 139: 475–83.
 19. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: the lugano classification. *Journal of Clinical Oncology* 2014, 32: 3059–67.
 20. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, Tresckow B, Böll B, Meissner J, Glunz A, Diehl V, Eich HT, Engert A, Borchmann P. Impact of risk factors on outcomes in early-stage hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Annals of Oncology* 2013, 24: 3070–6.
 21. Evens AM, Kostakoglu L. The role of FDG-PET in defining prognosis of hodgkin lymphoma for early-stage disease. *Blood* 2014, 124: 3356–64.
 22. Tresckow BV, Plu A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, Kral Z, Greil R, Topp MS, Meissner J, Zijlstra JM, Soekler M, Stein H, Eich HT, Mueller RP, Diehl V, Borchmann P, Engert A. Dose-intensification in early unfavorable hodgkin's lymphoma: final analysis of the german hodgkin study group HD14 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2012, 20: 907–13.
 23. Ng AK, Patricia Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, Tarbell NJ, Stevenson MA, Friedberg JW, Mauch PM. Second malignancy after hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood* 2002, 100: 1989–96.
 24. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, d'Amore F, Enblad G, Franceschetto A, Fulham M, Luminari S, O'Doherty M, Patrick P, Roberts T, Sidra G, Stevens L, Smith P, Trotman J, Viney Z, Radford

- J, Barrington S. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2016, 374: 2419–29.
25. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, Zijlstra J, Král Z, Fuchs M, Hallek M, Kanz L, Döhner H, Dörken B, Engel N, Topp M, Klutmann S, Amthauer H, Bockisch A, Kluge R, Kratochwil C, Schober O, Greil R, Andreesen R, Kneba M, Pfreundschuh M, Stein H, Eich HT, Müller R, Dietlein M, Borchmann P, Diehl V. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012, 379: 1791–9.
 26. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25: 579–86.
 27. Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, Sarina B, Todisco E, Anastasia A, Magagnoli M, Mazza R, Nozza A, Giordano L, Rodari M, Rinifilo E, Chiti A, Santoro A. Predictive value of early 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. *British Journal of Haematology* 2009, 145: 369–72.
 28. Josting A, Müller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Döhner H, Aurer I, Smardova L, Fischer T, Niederwieser D, Schäfer-Eckart K, Schmitz N, Sureda A, Glossmann J, Diehl V, DeJong D, Hansmann ML, Raemaekers J, Engert A. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2010, 28: 5074–80.
 29. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, Louie D, Gonzales M, Walits J, Coady-Lyons N, Qin J, Frank R, Bertino JR, Goy A, Noy A, O'Brien JP, Straus D, Portlock CS, Yahalom J. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001, 97: 616–23.
 30. Anderson T, Chabner BA, Young RC, Berard CW, Garvin AJ, Simon RM, DeVita VT. Malignant Lymphoma. 1. the histology and staging of 473 patients

- at the national cancer institute. *Cancer* 1982, 50: 2269-707
31. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the world health organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016, 127: 2375–90.
 32. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, Garcia-Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeek A, C Haïoun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani P, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004, 104: 1258–65.
 33. Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, Bittenbring J, Hänel M, Wilhelm S, Schubert J, Schmitz N, Löffler M, Rube C, Pfreundschuh M. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive b-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2014, 32: 1112–8.
 34. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large b-cell lymphoma. *Lancet Oncology* 2011, 12: 1258–66.
 35. Mcmillan A, Ardeshtna KM, Cwynarski K, Lyttelton M, McKay P, Montoto S. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: british committee for standards in haematology. *British Journal of Haematology* 2013, 163: 168–81.
 36. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U, Pfreundschuh M, Schmitz N. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma - a survey of 1693 patients treated in protocols of the german high-grade non-hodgkin's lymphoma study group (DSHNHL). *Annals of Oncology* 2007, 18: 149–57.
 37. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-hodgkin's lymphoma: a risk model. *Annals of Oncology* 2002, 13: 1099–107.
 38. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, Connors JM, Gascoyne RD. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large b-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Journal of Clinical Oncology* 2011, 29: 1452–7.

39. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016, 27: 83–90.
40. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, Offner FC, Gomez-Codina J, Belch A, Cunningham D, Wassner-Fritsch E, Stein G. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26: 4579–86.
41. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, Reiser M, Metzner B, Harder H, Hegewisch-Becker S, Fischer T, Kropff M, Reis HE, Freund M, Wörmann B, Fuchs R, Planker M, Schimke J, Eimermacher H, Trümper L, Aldaoud A, Parwaresch R, Unterhalt M. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the german low-grade lymphoma study group. *Blood* 2005, 106: 3725–32.
42. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, Sonet A, Brice P, Belhadj K, Cartron G, Audhuy B, Fermé C, Feugier P, Sebban C, Delwail V, Maisonneuve H, Gouill S, Lefort S, Brousse N, Foussard C, Salles G. Long-term follow up of the FL 2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica* 2013, 98: 1107–14.
43. Maurer MJ, Bachy E, Ghesquières H, Ansell SM, Nowakowski GS, Thompson CA, Inwards DJ, Allmer C, Chassagne-Clément C, Nicolas-Virelizier E, Sebban C, Lebras L, Sarkozy C, Macon WR, Feldman AL, Syrbu SI, Traverse-Glehan A, Coiffier B, Slager SL, Weiner GJ, Witzig TE, Habermann TM, Salles G, Cerhan JR, Link BK. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *American Journal of Hematology* 2016, 91: 1096–101.
44. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the european mantle cell lymphoma Network. *Lancet* 2016, 388: 565–75.

45. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 2003, 14: 1555–61
46. Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, Reeder CB, Haioun C, Polikoff J, Tilly H, Zhang L, Prandi K, Li J, Witzig TE. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Annals of Oncology* 2013, 24: 2892–7.
47. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielewska E. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2013, 369: 507–16.
48. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, Epner E, Krishnan A, Leonard JP, Nasta S, O'Connor OA, Shi H, Boral AL, Fisher RI. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Annals of Oncology* 2009, 20: 520–5.
49. Cassaday RD, Guthrie KA, Budde EL, Thompson L, Till BG, Press OW, Chauncey TR, Pagel JM, Petersdorf SH, Palanca-Wessels MC, Philip M, Bensinger WI, Holmberg LA, Shustov A, Green DJ, Libby EN, Maloney DG, Gopal AK. Specific features identify patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma benefitting from autologous hematopoietic cell transplantation. *Biology Blood Marrow Transplant* 2013, 19: 1403–6.
50. Schmidt WP, Schmitz N, Sonnen R. Conservative management of gastric lymphoma: the treatment option of choice. *Leukemia and Lymphoma* 2004, 45: 1847–52.
51. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, Karpeh MS. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Annals of Surgery* 2004, 240: 28–37.
52. Ruskoné-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BMP, Boot H, Du MQ, Megraud F, Montalban C, Raderer M, Savio A, Wotherspoon A. EGILS consensus report. gastric extranodal marginal zone b-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011, 60: 747–58.
53. Hitchcock S, Ng AK, Fisher DC, Silver B, Bernardo MP, Dorfman DM, Mauch PM. Treatment outcome of mucosa-associated lymphoid tissue/marginal zone non-hodgkin's lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physisc* 2002, 52: 1058–66.

54. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, Bouabdallah R, Tucci A, Vitolo U, Martelli M, Pettengell R, Salles G, Sebban C, Guillermo AL, Pinotti G, Devizzi L, Morschhauser F, Tilly H, Torri V, Hohaus S, Ferreri AJM, Zachée P, Bosly A, Haioun C, Stelitano C, Bellei M, Ponzoni M, Moreau A, Jack A, Campo E, Mazzucchelli L, Cavalli F, Johnson P, Thieblemont C. Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2017, 35: 1905–12.
55. Thieblemont C, Felman P, Berger F, Dumontet C, Arnaud P, Hequet O, Arcache J, Callet-Bauchu E, Salles G, Coiffier B. Treatment of splenic marginal zone b-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clinical Lymphoma* 2002, 3: 41–7.
56. McNamara C, Davies J, Dyer M, Hoskin P, Illidge T, Lyttelton M, Marcus R, Montoto S, Ramsay A, Wong WL, Ardeschna K. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *British Journal of Haematology* 2012, 156: 446–6
57. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, Peter N, Loeffler M, Rosenwald A, Pfreundschuh M. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the german high-grade non-hodgkin lymphoma study group. *Blood* 2010, 116: 3418–25.
58. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, Cartron G, Choufi B, Gyan E, Banos A, Jaccard A, Park S, Tournilhac O, Collela JS, Voillat L, Joly B, Le Gouill S, Saad A, Cony-Makhoul P, Vilque J, Sanhes L, Schmidt-Tanguy A, Bubenheim M, Houot R, Diouf M, Marolleau J, Béné MC, Martin A, Lamy T. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *Journal of Clinical Oncology* 2013, 31: 104–10.
59. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E, Gandolfi L, Broccoli A, Argnani L, Quirini F, Pileri S, Baccarani M. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Annals of Oncology* 2009, 21: 860–3.
60. Seshadri T, Al-Farsi K, Stakiw J, Ma C, Saragosa R, Franke N, Keating A, Crump M, Kuruvilla J. G-CSF-stimulated BM progenitor cells supplement

- suboptimal peripheral blood hematopoietic progenitor cell collections for auto transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2008, 42: 733-737
61. Vellenga E, Van Agthoven M, Croockewit AJ, Verdonck LF, Wijermans PJ, Van Oers MH, Volkers CP, Van Imhoff GW, Kingma T, Uyl-de Groot CA, Fibbe WE. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with relapsed lymphoma results in accelerated haematopoietic reconstitution, improved quality of life and cost reduction compared with bone marrow transplantation: the Hovon 22 study. *British Journal of Haematology* 2001, 114: 319–26.
 62. Vose JM, Sharp G, Chan WC, Nichols C, Loh K, Inwards D, Rifkin R, Bierman PJ, Lynch JC, Weisenburger DD, Kessinger A, Armitage JO. Autologous transplantation for aggressive non-hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial evaluating graft source and minimal residual disease. *Journal of Clinical Oncology* 2002, 20: 2344–52.
 63. Siddiq S, Pamphilon D, Brunskill S, Doree C, Hyde C, Stanworth S. Bone marrow harvest versus peripheral stem cell collection for haemopoietic stem cell donation in healthy donors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (1).
 64. Georges GE, Doney K, Storb R. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment. *Blood Advances* 2018, 2: 2020–8.
 65. Giralt S, Costa L, Schriber J, Dipersio J, Maziarz R, Mccarty J, Shaughnessy P, Snyder E, Bensinger W, Copelan E, Hosing C, Negrin R, Petersen FB, Rondelli D, Soiffer R, Leather H, Pazzalia A, Devine S. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies and recommendations. *Biology of Blood Marrow Transplantation* 2014, 20: 295–308.
 66. Ringden O, Barrett AJ, Zhang M, Loberiza FR, Bolwell BJ, Cairo MS, Gale RP, Hale GA, Litzow MR, Martino R, Russell JA, Tiberghien P, Urbano-Ispizua A, Horowitz MM. Decreased treatment failure in recipients of HLA-identical bone marrow or peripheral blood stem cell transplants with high CD34 cell doses. *British Journal of Haematology* 2003, 121: 874–85.
 67. Yoon DH, Sohn BS, Jang G, Kim EK, Kang BW, Kim C, Kim JE, Kim S, Lee DH, Lee JS, Park SJ, Park CJ, Huh J, Suh C. Higher infused CD34+ hematopoietic stem cell dose correlates with earlier lymphocyte recovery and better clinical outcome after autologous stem cell transplantation in non-hodgkin's lymphoma. *Transfusion* 2009, 49: 1890–900.

68. Kanda Y. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Rinsho Ketsueki* 2009, 50: 1420–6.
69. Fenk R, Schneider P, Kropff M, Huenerlituerkoglu AN, Steidl U, Aul C, Hildebrandt B, Haas R, Heyll A, Kobbe G. High-dose idarubicin, cyclophosphamide and melphalan as conditioning for autologous stem cell transplantation increases treatment-related mortality in patients with multiple myeloma: results of a randomised study. *British Journal of Haematology* 2005, 130: 588–94.
70. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A, Demuyneck HM, Link H, Zander A, Barge A. Randomised trial of filgrastim mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996, 347: 353–7
71. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer Journal* 2019, 9: 44.
72. Chen Y, Lane AA, Logan B, Zhu X, Akpek G, Aljurf M, Artz A, Bredeson CN, Cooke KR, Ho VT, Lazarus HM, Olsson R, Saber W, McCarthy P, Pasquini MC. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood Marrow Transplantation* 2015, 21: 1046–53.
73. Morschhauser F, Brice P, Fermé C, Diviné M, Salles G, Bouabdallah R, Sebban C, Voillat L, Casasnovas O, Stamatoullas A, Bouabdallah K, André M, Jais JP, Cazals-Hatem D, Gisselbrecht C. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26: 5980–7.
74. Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, Ghez D, Dupuis J, Marçais A, Deau-Fischer B, Bouabdallah R, Sebban C, Salles G, Brice P. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica* 2016, 101: 474–81.
75. Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, Ayala E, Burns LJ, Cashen A, Costa LJ, Freytes CO, Gale RP, Hamadani M, Holmberg LA, Inwards DJ, Lazarus HM, Maziarz RT, Munker R, Perales MA, Rizzieri DA, Schouten

- HC, Smith SM, Waller EK, Wirk BM, Laport GG, Maloney DG, Montoto S, Hari PN. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *Journal of Clinical Oncology* 2014, 32: 273–81.
76. Gaspard MH, Maraninchi D, Stoppa AM, Gastaut JA, Michel G, Tubiana N, Blaise D, Novakovitch G, Rossi JF, Weiller PJ. Intensive chemotherapy with high doses of BCNU, etoposide, cytosine arabinoside and melphalan (BEAM) followed by autologous bone marrow transplantation: toxicity and antitumor activity in 26 patients with poor-risk malignancies. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 1988, 22: 256–62.
 77. Murata M, Nishida T, Haneda M, Kanie T, Taji H, Iida H, Suzuki R, Hamaguchi M, Minami S, Kodera Y. A new preconditioning regimen with melphalan, busulphan and total body irradiation followed by low-dose immunosuppressant in allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology* 1999, 105: 799–802.
 78. Calmels B, Lemarié C, Esterni B, Malugani C, Charbonnier A, Coso D, de Colella JM, Deconinck E, Caillot D, Viret F, Ladaique P, Lapierre V, Chabannon C. Occurrence and severity of adverse events after autologous hematopoietic progenitor cell infusion are related to the amount of granulocytes in the apheresis product. *Transfusion* 2007, 47: 1268–75.
 79. Milone G, Mercurio S, Strano A, Leotta S, Pinto V, Battiato K, Coppoletta S, Murgano P, Farsaci B, Privitera A, Giustolisi R. Adverse events after infusions of cryopreserved hematopoietic stem cells depend on non-mononuclear cell in infused suspension and on patient age. *Blood* 2016, 108: 402.
 80. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, Navarro WH, Levine JE, Miller JP, Shaw BE, O'Donnell PV, Majhail NS, Confer DL. Lower risk for serious adverse events and no increased risk for cancer after PBSC vs BM donation. *Blood* 2014, 123: 3655–63.
 81. Arat M. Engrafman, tanımı ve belirlenmesi, kimerizm tayini, <http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/engrafmantanimivebelirlenmesikimerizmtayini.pdf> 3 Şubat 2020.
 82. Hassan MN, Fauzi HM, Husin A, Mustaffa R, Hassan R, Ibrahim MI, Noor NHM. Autologous peripheral blood stem cell transplantation among lympho

- proliferative disease patients: factors influencing engraftment. *Oman Medical Journal*. 2019, 34: 34–43.
83. Lutfi F, Skelton IV WP, Wang Y, Rosenau E, Farhadfar N, Murthy H, Cogle CR, Brown R, Hiemenz J, Wingard JR, Norkin M. Clinical predictors of delayed engraftment in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2020, 13: 23-31.
 84. Weaver CH, Hazelton B, Birch R, Palmer P, Allen C, Schwartzberg L, West W. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood* 1995, 86: 3961–9.
 85. Nath K, Boles R, McCutchan A, Vangaveti V, Birchley A, Irving I. The relationship between CD34+ stem cell dose and time to neutrophil recovery in autologous haematopoietic stem cell recipients—a single centre experience. *Transfusion and Apheresis Science* 2018, 57: 532–6.
 86. Duggan PR, Guo D, Luider J, Auer I, Klassen J, Chaudhry A, Morris D, Glück S, Brown CB, Russell JA, Stewart DA. Predictive factors for long-term engraftment of autologous blood stem cells. *Bone Marrow Transplantation* 2000, 26: 1299–304.
 87. Oran B, Malek K, Sanchorawala V, Wright DG, Quillen K, Finn KT, Valley ML, Skinner M, Seldin DC. Predictive factors for hematopoietic engraftment after autologous peripheral blood stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplantation* 2005, 35: 567–75.
 88. Jeyaraman P, Borah P, Dayal N, Pathak S, Naithani R. Adequate engraftment with lower hematopoietic stem cell dose. *Clinical Lymphoma, Myeloma Leukemia* 2020, 20: 260-263.
 89. Stiff PJ, Micallef I, Nademanee AP, Stadtmauer EA, Maziarz RT, Bolwell BJ, Bridger G, Marulka S, Hsu FJ, DiPersio JF. Transplanted CD34 + cell dose is associated with long-term platelet count recovery following autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with non-hodgkin lymphoma or multiple myeloma. *Biology Blood Marrow Transplantation* 2011, 17: 1146–53.
 90. Khouri J, Rybicki L, Majhail NS, Kalaycio M, Pohlman B, Hill B, Jagadeesh D, Dean R, Hamilton B, Sobecks R, Koo A, Liu H. Body mass index does not impact hematopoietic progenitor cell mobilization for autologous hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Apheresis* 2019, 34: 638–45.

91. Jaime-Pérez JC, Colunga-Pedraza PR, Gutiérrez-Gurrola B, Brito-Ramírez AS, Gutiérrez-Aguirre H, Cantú-Rodríguez OG, Herrera-Garza JL, Gómez-Almaguer D. Obesity is associated with higher overall survival in patients undergoing an outpatient reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplant. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2013, 51: 61–5.
92. Navarro WH, Loberiza FR, Bajorunaite R, van Besien K, Vose JM, Lazarus HM, Rizzo JD. Effect of body mass index on mortality of patients with lymphoma undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Biology Blood Marrow Transplantation* 2006, 12: 541–51.

