

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN LENFOMA HASTALARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BEYZA DEMİR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN LENFOMA HASTALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BEYZA DEMİR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ABDULLAH HACİHANİFİOĞLU

ETİK KURUL ONAYI: KOÜ GOKAEK 2024/63

2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……..VI

KISALTMALAR …….....VII

TABLOLAR LİSTESİ……..X

ŞEKİLLER LİSTESİ ……..XI

1. GİRİŞ VE AMAÇ ……1

2. GENEL BİLGİLER ……3

2.1. HODGKİN LENFOMA ……3

2.1.1. TANIM…….. 3

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ ….……...3

2.1.3. ETİYOLOJİ ……...3

2.1.4. SINIFLANDIRMA ……...3

2.1.5. KLİNİK ÖZELLİKLER ...…….4

2.1.6. TANI VE EVRELEME ….……....4

2.1.7. PROGNOZ …… ……...6

2.1.8. TEDAVİ ……6

2.1.8.1. NÜKS VEYA DİRENÇLİ HASTALIĞIN TEDAVİSİ …...……7

2.1.8.2. TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ…….....7

2.2. NON-HODGKİN LENFOMA…….....8

2.2.1. TANIM …….....8

2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ …….....8

2.2.3. ETİYOLOJİ …….....9

2.2.4. SINIFLANDIRMA ……10

2.2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER ……...12

2.2.6. TANI VE EVRELEME ……....13

2.2.7. PROGNOZ ……...13

2.2.8. TEDAVİ ……...13
2.2.9. NON-HODGKİN LENFOMA ALT TİPLERİ ……14
2.2.9.1. DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA ……..14
2.2.9.2. FOLİKÜLER LENFOMA ……...14
2.2.9.3. KÜÇÜK LENFOSİTİK LENFOMA ……...15
2.2.9.4. MANTLE HÜCRELİ LENFOMA ……..15
2.2.9.5. MARJİNAL ZON LENFOMA ……....15
2.2.9.6. BURKITT LENFOMA ……....16
2.2.9.7. ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA ……...16
2.2.9.8. MİKOZİS FUNGOİDES …….....16

2.3. KÖK HÜCRE …….....17
2.3.1. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE ……...17
2.3.2. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ……...18
2.3.2.1. ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ …….....18
2.3.2.2. OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ …….....18
2.3.3. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAKLARI …….....19
2.3.3.1. KEMİK İLİĞİ …….....19
2.3.3.2. PERİFERİK KAN …….....19
2.3.3.3. UMBLİKAL KORD KANI…….20
2.3.4. OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ BASAMAKLARI ……..20
2.3.4.1. MOBİLİZASYON …….....20
2.3.4.1.1. MOBİLİZASYON REJİMLERİ ……..20
2.3.4.2. AFEREZ …….....21
2.3.4.3. HAZIRLIK REJİMLERİ …….....21
2.3.4.4. KÖK HÜCRE İNFÜZYONU VE ENGRAFMAN ……...21

3. GEREÇ VE YÖNTEM…….....23

4. BULGULAR …….....25

5. TARTIŞMA …….....44

6. SONUÇ …….....48

7. ÖZET …….....50

8. ABSTRACT …….....52

9. KAYNAKLAR …….....55

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bizlere her zaman yol gösteren ve iyi birer hekim olmamızda emeklerini esirgemeyen başta iç hastalıkları anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Berrin Çetinarslan'a, sayın dekan yardımcımız Prof. Dr. Ayten Yazıcı'ya ve iç hastalıkları anabilim dalındaki tüm hocalarıma,

Tez çalışmam süresince desteğini ve ilgisini esirgemeyen, her zaman anlayışlı ve güleryüzlü olan tez danışmanım sayın Prof Dr Abdullah Hacihanefioğlu'na,

Asistanlık sürecimi güzelleştiren tüm değerli çalışma arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, eğitim hayatımda her zaman beni destekleyip hekimlik mesleğine yönlendiren canım anneme, canım kardeşime, hayatıma girdiğinden beri elimi hiç bırakmayan, asistanlık eğitimim ve tez sürecinde de her daim yanımda olan, desteğini ve ilgisini esirgemeyen biricik sevgilim, çok değerli eşim Burak Demir'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

KISALTMALAR

ABVD : Adriamisin/Doksorubisin-Bleomisin-Vinblastin-Dakarbazin

ASHAP : Doksorubisin-Metilprednizolon-Yüksek Doz Sitarabin-Sisplatin

BEACOPP: Bleomisin-Etoposid-Adriamisin-Siklofosfamid-Vinkristin-Prokarbazin-Prednizon

BKİ : Beden Kitle İndeksi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BV : Brentuksimab-Vedotin

CHOP : Siklofosfamid-Doksorubisin-Vinkristin-Prednisolon

DBBHL : Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DHAP : Deksametazon-Yüksek Doz Sitarabin-Sisplatin

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EBV : Epstein Barr Virüsü

ECOG : Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu

EORTC : Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü

ESHAP : Etoposid-Metilprednizolon-Sitarabin-Sisplatin

ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FLIP : Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik Indeks

G-CSF : Granülosit-Koloni Stimülan Faktör

GELA : Fransa Lenfoma Çalışma Grubu

GHSC : Alman Hodgkin Çalışma Grubu

GM-CSF : Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktör

GVHD : Graft Versus Host Hastalığı

HGB : Hemoglobin

HHV-8 : İnsan Herpes Virüsü-8

HIV : İnsan İmmünyetmezlik Virüsü

HL : Hodgkin Lenfoma

HTLV-1 : İnsan T Hücresi Lenfotropik Virüsü-1

IARC : Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

ICE : Ifosfomid-Karboplatin-Etoposid

IEV : Ifosfomid-Epirubisin-Etoposid

IPS : Uluslararası Prognostik Skor

KLL : Kronik Lenfositik Lösemi

LAP : Lenfadenopati

LDH : Laktat Dehidrogenaz

MALT : Mukoza İlişkili Lenfoid Doku

MATRIX : Metotreksat, Sitarabin, Thiotepa, Ritüksimab

MM : Multiple Myelom

MZL : Marjinal Zon Lenfoma

NHL : Non-Hodgkin Lenfoma

NK : Doğal Öldürücü Hücre

NLPHL **:** Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

OHKHN **:** Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

OS **:** Genel Sağkalım

PD-1 **:** Programlanmış Hücre Ölümü Proteini

PET **:** Pozitron Emisyon Tomografisi

PFS **:** Progresyonsuz Sağkalım

REAL **:** Revize Edilmiş Avrupa-Amerikan Lenfoid Neoplazm Sınıflaması

TBI **:** Tüm Vücut Işınlama

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1 **:** Ann Arbor Sınıflaması

Tablo 2 **:** Lugano Sınıflaması (Gözden Geçirilmiş Ann Arbor Sınıflaması)

Tablo 3 **:** Erken evre Hodgkin Lenfoma için kötü prognoz faktörleri

Tablo 4 **:** İleri evre Hodgkin Lenfoma için Uluslararası Prognoz Skoru

Tablo 5 **:** Deauville Kriterleri

Tablo 6 **:** Non-Hodgkin Lenfoma ilişkili enfeksiyonlar

Tablo 7-8 **:** Non-Hodgkin Lenfoma 2022 DSÖ Sınıflandırması

Tablo 9 **:** Non-Hodgkin Lenfomada kromozomal translokasyonlar

Tablo 10-11 : Demografik bulgular

Tablo 12-13 : CD34 kök hücre sayısı ile ilişkili faktörler

Tablo 14-15: Nötrofil engrafman süresi ile ilişkili faktörler

Tablo 16-17: Trombosit engrafman süresi ile ilişkili faktörler

Tablo 18-19: Progresyonsuz sağkalım analizleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 **:** Non-Hodgkin Lenfoma dünyada yaşa göre insidans ve mortalite

Şekil 2 **:** Hematopoez

Şekil 3 **:** Otolog kök hücre transplantasyon süreci

Şekil 4-5 **:** CD34 kök hücre sayısını etkileyen faktörler

Şekil 6-7-8-9 **:** Nötrofil engrafman süresini etkileyen faktörler

Şekil 10-11-12: Trombosit engrafman süresini etkileyen faktörler

Şekil 13 **:** 100. gün Deauville skoru ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfoma iyi tanımlanmış ve birbirinden farklı klinik, morfolojik, immünofenotipik ve sitogenetik özelliklere sahip geniş ve heterojen bir hastalık grubudur. Lenf nodlarında veya ekstranodal yapılardaki B, T lenfositler veya doğal öldürücü (NK) hücrelerin anormal klonal çoğalmasından köken alır.[1] Vücutta her organı tutabilir. Klinik prezentasyon tutulan organa göre değişse de genel olarak lenfadenopati ve sistemik semptomlarla kendini göstermektedir.

Temelde iki ana gruba ayrılır. Hodgkin Lenfoma tüm lenfomaların yaklaşık %10'luk kısmını oluştururken, Non-Hodgkin Lenfoma %90'lık kısmı oluşturur ve en sık görülen hematolojik malignitedir.[2] DSÖ-Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan 2022 GLOBOCAN (Küresel Kanser Gözlemevi) verilerine göre NHL dünyada en sık görülen 10. kanserken, HL 26. kanserdir. Ülkemizde ise NHL en sık 10., HL en sık görülen 20. kanserdir.[3] İlk detaylandırılmış lenfoma sınıflaması 1994 yılında Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu tarafından 'Revize Edilmiş Avrupa-Amerikan Lenfoid Neoplazm Sınıflaması (REAL)'dır. Sonrasında DSÖ 2001 yılında lenfoid neoplazm sınıflamasını yayınlanmış 2008 ve 2016'da da revize edilmiştir.[4,5] 80'den fazla lenfoid neoplazm türü tanımlanmıştır.[6]

Tanı eksizyonel lenf nodu biyopsisiyle konulmaktadır. Klinik evreleme Ann Arbour Evreleme Sistemiyle yapılmaktadır.[7] Tedavi seçimi hastalığın alt tipine ve evrelemesine göre değişmektedir. Yeni tanı HL hastalarının % 80 kadarında kombinasyon kemoterapileriyle kür elde edilebilirken %5-10 kadarı kemoterapiye dirençlidir, %10-30 kadarıysa nüks eder. NHL hastalarının da %20-30 kadarında standart kombinasyon kemoterapileriyle tam remisyon elde edilememektedir. Relaps/Refrakter lenfomada yüksek doz kemoterapi ve otolog periferik kök hücre nakli uygulanır.[8]

Hematopoetik kök hücreler tüm kan ve immun sistem hücrelerini oluşturan multipotent özellikteki hücrelerdir. Otolog hematopoetik kök hücre nakli yüksek doz kemoterapi sonrası hastanın kendi kök hücrelerinin hastaya tekrar verilmesi işlemidir. Mobilizasyon (kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kana geçişi), aferez (periferik kandan kök hücrelerin toplanması), uygun hazırlık rejiminin verilmesi ve ardından kök hücre infüzyonu basamaklarından oluşur. Başarılı bir nakil tüm basamakların koordine ve kontrollü yürütülmesiyle mümkündür.[9,10]

Çalışmamızda, kliniğimizde otolog periferik kök hücre nakli yapılan lenfoma hastalarının verilerini inceleyerek literatür ile olan benzerlik ve farklılıkları ortaya koymayı, mobilizasyon başarısına, nakil sonrası erken hematopoetik iyileşmeye ve progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörlerin değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HODGKİN LENFOMA

2.1.1. TANIM

Lenfoma tanımı malign B ve T lenfosit hücrelerinden veya doğal öldürücü (NK) hücrelerden oluşan geniş bir neoplazm grubunu ifade etmek için kullanılır.[1] Hodgkin Lenfoma; Thomas Hodgkin tarafından lenfadenopati ve splenomegalisi olan hastalarda 1832 yılında ilk defa tanımlanmış olup Carl Sternberg ve Dorothy Reed ilk kez Hodgkin hastalığı terimini kullanmışlardır. 1990'lı yıllara kadar Hodgkin hastalığı olarak dile getirilse de germinal veya postgerminal merkez kaynaklı malignite olmasının ortaya konması ile günümüzde Hodgkin lenfoma (HL) tanımı daha yaygın olarak kullanılmaktadır.[11–13]

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

HL'nin görülme sıklığı yılda 2-3/100.000 kişi olup erkeklerde daha sıktır. Hastalığın ilk piki yaşamın 3. dekatında, ikinci piki ise 60 yaş sonrasında görülmektedir. Genç erişkinlerde nodüler sklerozan tip daha sık izlenirken, çocuk, yaşlı ve immünsüpresif kişilerde mikst sellüler tip daha fazla görülür.[14]

2.1.3. ETİYOLOJİ

HL'nın etiyolojisinde başta EBV olmak üzere coğrafya, sosyoekonomik faktörler, HIV enfeksiyonu, ailesel faktörler suçlanmaktadır. [15]

2.1.4. SINIFLANDIRMA

Lenfoid doku neoplazmları DSÖ tarafından 2001 de sınıflandırılmış ve bu sınıflandırma 2008 de güncellenmiştir.[16] Lenfomalar; Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma olarak iki büyük gruba ayrılırken Hodgkin lenfoma; nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) ve klasik tip HL olarak ikiye ayrılır. Klasik HL kendi içinde 4 alt gruba daha ayrılır. Bunlar; nodüler sklerozan, mix-selüler, lenfositten zengin, lenfositten fakir. Hodgkin lenfomaların %5 lik bir kısmında ise alt tip belirlenememektedir.[17]

2.1.5. KLİNİK ÖZELLİKLER

HL genellikle supradiyafragmatik lenf nodu büyümesi ile prezente olur. Sonrasında çevre lenf nodlarına ve dalağa aşama aşama şeklinde yayılır. En sonunda da kemik iliği, kemik, akciğer, karaciğer gibi ektranodal yayılım gösterir. Hastaların üçte birinde sistemik semptomlar dediğimiz ateş, üşüme, gece terlemesi görülür (B semptomları). Ayrıca pek çok hasta da kronik kaşıntı ile başvurabilir. Klasik HL'da her alt tip kendine özgü klinik ve histolojik özelliklere sahiptir. Lenfositten zengin tip; Periferik lenf nodundan başlar, mediasten tutulumu nadirdir. Genellikle erken evrede tanı alır ve klasik HL nın en iyi prognozlu alt tipidir. Nodüler Sklerozan alt tip genellikle genç kadınlarda, yaşamın 2-3. dekadında mediastende ortaya çıkar. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen tiptir. Mix-selüler tip genellikle periferik lenf nodu veya dalak tutulumuyla prezente olur. EBV ile ilişkili olan tiptir ve immun yetmezlikli hastalarda daha yaygındır. Lenfositten fakir tip ise en az görülen ve en kötü prognozlu alttiptir. NLPHL ise genellikle 2.ve 4. dekad arasında genç erkeklerde erken evrede bulgu verir. Servikal, axillar, inguinal veya mezenterik lenf nodlarını tutar. Extranodal tutulum yapmaz.[1,17]

2.1.6. TANI VE EVRELEME

Tanı biyopsi ile konulur. En uygun yöntem lenf nodunun tamamen çıkartılmasıdır. İnce iğne ve tru-cut biyopsiler malign hücre toplam hücre popülasyonunun azınlığını oluşturacağından yetersiz kalır. Tanıyı doğrulamak için malign Reed-Stenberg hücrelerini göstermek önemlidir.[18]

Evrelemede altın standart PET-BT'dir. Hastalığın lokalizasyonunu ve yayılımını tanımlar, hastalığın prognozu hakkında fikir verir, yanıt değerlendirme veya progresyonu karşılaştırma konularında bir temel oluşturur. Ancak evreleme tedavi öncesi risk derecelendirmesi ve tedavi seçimi için kullanılan prognostik faktörlerden yalnızca biridir. Ann Arbor Evreleme Sistemi ile Hodgkin lenfoma 4 evreye ayrılır. Ayrıca B semptomlarının bulunup bulunmamasına göre de A ve B olarak 2 alt grupta değerlendirilir. Bu evreleme 1988 yılında Cotswold'da modifiye edilmiştir.[19]

Tablo 1: ANN ARBOR EVRELEMESİ[20]

EVRE	
I.	Tek lenf nodu veya tek ekstralenfatik alan
II.	Diyafragmanın aynı tarafında multiple lenf nodları
III.	Diyafragmanın her iki tarafında yayılmış lenf nodları
IV.	Ekstranodal tutulum

Bu kriterler ışığında kazanılan deneyimler ve ilerlemeler sonrasında Haziran 2011'de İsviçre'nin Lugano şehrinde 11. Uluslararası Malign Lenfoma Konferansı'nda Kuzey Amerika, Avrupa, Japonya ve Avustralya'daki büyük klinik çalışma gruplarını ve kanser merkezlerini temsil eden hematologların, onkologların, patologların, radyologların, radyasyon onkologlarının ve nükleer tıp hekimlerinin katıldığı bir çalıştay düzenlenmiş ve evreleme ve tedaviye yanıt kriterlerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. 2014'te 12. Uluslararası Malign Lenfoma Konferansı'nda da Lugano Sınıflaması geliştirilmiştir. Evre; FDG tutan lenfomalarda Pet-BT, tutmayanlarda BT ile belirlenir.[19]

Tablo 2: GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ ANN ARBOR EVRELEMESİ (LUGANO SINIFLAMASI)[19]

EVRE	**TUTULUM**	**EKSTRANODAL TUTULUM (E)**
Erken evre		
I.	Tek lenf nodu veya bitişik lenf nodları grubunun tutulumu	Lenf nodu tutulmadan tek ekstranodal tutulum
II.	Diyafragmanın aynı tarafında multiple lenf nodlarının tutulumu	Evre 1 veya 2 nodal tutulum ile birlikte sınırlı bitişik ekstranodal yayılım
İleri evre		
III.	Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu tutulumu veya dalak tutulumu ile birlikte yalnızca diyafragma üstündeki lenf nodlarının tutulumu	Kullanılmaz
IV.	Ek olarak komşuluğu olmayan ekstranodal tutulumlar	Kullanılmaz
Kitlesel(Bulky) hastalık: Tek bir nodal kitlenin >10cm olması veya aynı seviyedeki transtorasik çapın 1/3 ünden büyük olması		
*B semptomları bulunmasına göre evrelemenin sonuna 'A' veya 'B' eklenir.		

2.1.7. PROGNOZ

Hastalar temelde üç prognostik gruba ayrılır. Erken evre (evre 1-2) iyi riskli ve kötü riskli hastalar şeklinde gruplandırılırken ileri evre (evre3-4) en kötü prognozlu gruptur. Erken evrede kötü prognostik faktörler: 50 yaş üzeri hasta, eritrosit sedimentasyon hızının yüksek olması, bulky hastalık (büyük kitle), tutulan lenf nodu bölge sayısının fazla olmasıdır.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) ve Alman Hodgkin Lenfoma Çalışma Grubunun (GHSC) oluşturduğu erken evre hastalıkta prognostik faktörleri gösteren modeller aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.[21]

Tablo 3: Erken Evre Hodgkin Lenfoma için Kötü Prognoz Faktörleri

	GHSG	EORTC
Risk faktörleri(RF)	büyük mediastinal kitle	büyük mediastinal kitle
	ekstranodal hastalık	>50 yaş
	ESR yüksekliği*	ESR yüksekliği*
	≥3 alanda lenf nodu	≥4 alanda lenf nodu

*Eritrosit sedimentasyon hızı (B semptomu yoksa ≥ 50, B semptomu varsa ≥ 30)

İleri evre Hodgkin lenfoma için en sık kullanılan risk sınıflaması Uluslararası Prognostik Skordur (IPS-7).[22] 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) hakkında fikir verir. IPS yedi klinik parametre içerir: erkek cinsiyet, 45 ve üzeri yaş, evre 4 hastalık, hgb < 10,5 g/dl, lökosit sayısı ≥ 15000/mm^3, lenfosit sayısı < 600/mm^3 veya lökosit sayısının %8'inden az olması, albümin < 4gr/dl olması.[23]

2.1.8. TEDAVİ

Hodgkin lenfomada ilk tedavi evreye göre 3 alt grupta belirlenir: erken evre iyi riskli, erken evre kötü riskli ve ileri evre. Genel olarak erken evrede daha kısa süreli kemoterapiler ve ardından radyoterapi alırken ileri evrede daha uzun süreli kemoterapiler alırlar ve yalnızca seçilmiş hastalara radyoterapi uygulanır.

Erken evre, iyi risk grubu: 2-4 kür ABVD* kemoterapisi ardından 20-30 Gy radyoterapi

Erken evre, kötü risk grubu: En az 4 kür ABVD kemoterapisi ardından 30Gy radyoterapi[24]

ABVD*: Adriamisin/doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin

İleri evre Hodgkin lenfomada altın standart 6-8 kür ABVD kemoterapisi kabul edilir.[25] Bununla birlikte ileri evre hastalık için geliştirilen BEACOPP (bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) kemoterapisi daha iyi tümör kontrolü ve genel sağkalım sağlar. Ancak daha yüksek toksisite ve daha yüksek oranda akut miyeloid lösemi, myelodisplastik sendrom ve infertilite riski nedeniyle IPS ≥ 4 olan hastalarda verilmesi daha uygundur.[24,25]

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin lenfoma diğer alt tiplerden biyolojik ve klinik seyir olarak oldukça farklıdır. Bu nedenle tedavide de farklılıklar mevcuttur. Erken evre ve risk faktörü yoksa lenf nodu çıkarılır ve radyoterapi uygulanır. İleri evre hastalıkta ise ABVD-Ritüksimab kombine tedavisi uygulanır (hücreler CD20 eksprese ettiği için)[24]

2.1.8.1. NÜKS VEYA DİRENÇLİ HASTALIĞIN TEDAVİSİ

Yüksek başarı oranlarına rağmen %5-10 hastada kemoterapi ve/veya radyoterapiye direnç, %10-30 hastada ise tedaviye yanıt verdiği halde sonradan nüks görülebilmektedir. Bu hastalara kurtarma kemoterapisi, ardından da otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulanır.[24] Çoğunlukla kullanılan kurtarma rejimleri: DHAP (deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin), ASHAP (doksorubisin, metilprednizolon, yüksek doz sitarabin, sisplatin), ICE (ifosfomid, karboplatin, etoposid).[26]

OKHN sonrası yüksek riskli hastalarda (1 yıldan önce nüks, primer refrakter hastalık) Brentuksimab vedotin (anti CD30 monoklonal antikoru) (BV) konsolidasyon tedavisi önerilir.[27]

Hodgkin lenfoma PD-1 monoklonal antikorlarıyla olan immünoterapiye oldukça duyarlıdır çünkü malign Hodgkin Reed Stenberg hücreleri yüzeylerinde PD-1 ligand aşırı ekspresyonu olmaktadır. Bu nedenle OKHN sonrası relaps/refrakter hastalığı olanlarda Nivolumab, Pembrolizumab tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.[28]

2.1.8.2. TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hodgkin lenfomada tedavi sonrası yanıt değerlendirme için PET-BT kullanılır.[19] Kemoterapi sonrası inflamatuar değişiklikler 2 haftaya kadar devam eder. Tedaviye radyoterapi de eklenmişse süreç 2-3 ay hatta daha fazla da uzayabilmektedir. Bu nedenle görüntülemenin tedavi bitiminden en az 3 hafta tercihen de 6-8 hafta sonra yapılması önerilmektedir.[29]

Tedaviye yanıt değerlendirilirken PET yorumlanmasında basit ve tekrarlanabilir kriterler oluşturmak için 2009 yılında Fransa, Deauville'de yıllık GELA (Groupe d'Etude des

Lymphomes de l'Adulte) toplantısında bir çalıştay düzenlenmiş, böylece de 5 puanlık bir ölçek oluşturulmuştur.[30] Bu ölçeğe göre tedavi sonunda Deauville skoru ≥ 4 olan rezidüel metabolik hastalık varlığı tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmektedir.[19]

Tablo 5: Deauville Kriterleri[30]

1. Tutulum yok
2. Tutulum ≤ mediasten
3. Tutulum > mediasten fakat ≤ karaciğer
4. Tutulum > karaciğer (orta derecede artmış)
5. Tutulum > karaciğer (belirgin düzeyde artmış) ve/veya yeni gelişen tutulumlar

2.2. NON-HODGKİN LENFOMA

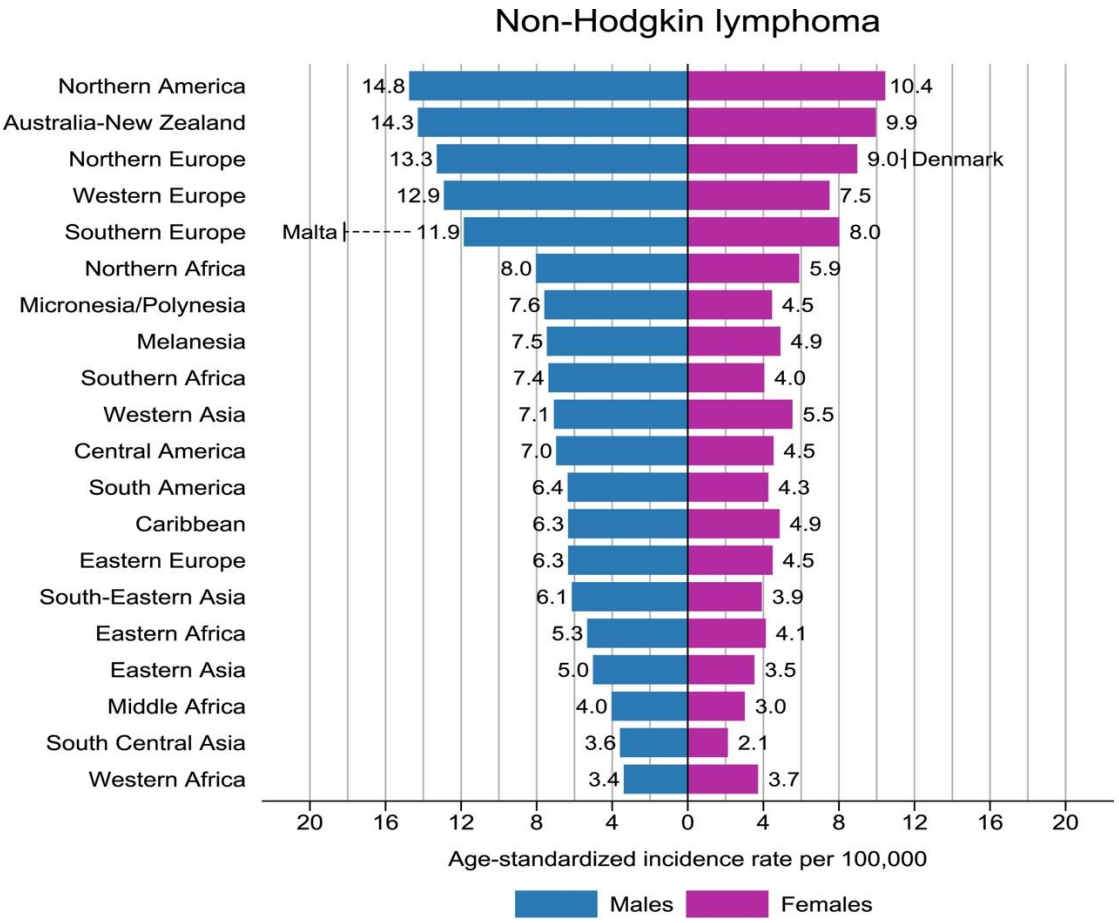
2.2.1. TANIM

Non-Hodgkin lenfomalar farklı biyolojik, histolojik ve klinik özellikler gösteren lenfoid malign neoplazmlardır. Tüm lenfomaların %90'ını oluştururlar. Non-Hodgkin lenfomaların %85-90 kadarı B lenfositlerden köken alırken kalan kısmı T lenfositlerden ve NK hücreleren kaynaklanır.[31,32]

2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Non-Hodgkin lenfomalar dünyada en sık görülen 10. kanser, en sık görülen hematolojik malignitedir. Yine kansere bağlı ölümlerde 11. sıradadır.[3] Sıklığı son yıllarda artış hızı azalmakla birlikte artmaya devam etmektedir. Her yıl dünyada yaklaşık 287.000 yeni vaka tespit edilmektedir. En yüksek insidans Kuzey Amerika, Avrupa, Okyanusya ve bazı Afrika ülkelerinde görülürken, en düşük insidans Güney Asyada görülmektedir. Hastalığın görülme sıklığı ve mortalite erkeklerde ve yaşlılarda daha yüksektir.[33]

Şekil 1: Non Hodgkin lenfoma dünyada yaşa göre insidans ve mortalite (DSÖ, 2022)[3]



2.2.3. ETİYOLOJİ

Non-Hodgkin lenfoma genetik faktörler, kronik inflamatuar hastalıklar (Sjögren, çölyak, romatoid artrit gibi), enfeksiyonlar (helikobakter pilori ile MALT lenfoma, insan T lenfotropik virüs (HTLV-1) ile T hücreli lösemi/lenfoma, Epstein Barr virüsü ile Burkitt lenfoma, HHV-8 ile primer efüzyon lenfoması, Klamidya Psittaki ile oküler adneksal lenfoma, hepatit C ile dalak veya büyük hücreli lenfoma ilişkisi gibi), immünsupresyon, kimyasallar ile ilişkilendirilmiştir.[34]

Tablo 6: Non Hodgkin Lenfoma ilişkili enfeksiyonlar[35]

Enfeksiyon etkeni	NHL alt tipi
Lenfosit transforme edici virüsler	
Epstein Barr virüsü	Burkitt lenfoma
İnsan Herpes virüs-8 (HHV-8)	Primer efüzyon lenfoması ve Diffüz büyük B hücreli lenfoma
İnsan T Lenfotrofik Virüsü Tip 1	Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
İmmunsupresyon yapan etkenler	
HIV (İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü)	AIDS-ilişkili NHL'lar
Kronik immün stimulasyon yapan etkenler	
Plazmodyum Falsiparum	Burkitt lenfoma
Hepatit C virüsü	şüphelidir.
Helikobakter Pilori	Gastrik MALT NHL
Campylobacter Jejuni	Küçük intestinal MALT NHL
Klamidya Psittaki	Oküler adnexal MALT NHL
Borrelia Afzelii	Kutanöz MALT NHL

2.2.4. SINIFLANDIRMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün lenfoid neoplazmlar sınıflamasına göre Non-Hodgin lenfomalar dört ayrı grupta incelenbilir: Öncü B ve T hücreli neoplazmlar, olgun B hücreli neoplazmlar, olgun T-/NK hücreli neoplazmlar ve immün yetmezlik ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar.[32]

Tablo 7: Non-Hodgkin Lenfoma 2022 DSÖ Sınıflandırması[36]

B HÜCRE NEOPLAZİLERİ
Prekürsör B Hücre Neoplaziler Prekürsör B hücreli lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
Olgun B Hücre Neoplazileri -Predominant Dissemine/ Lösemik Neoplaziler -Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma -B-hücreli Prolenfositik Lenfoma -Lenfoplazmositik Lenfoma /Waldenström- Makroglobulinemisi -Splenik Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma -Hairy-cell (tüylü hücreli) Lösemi -Plazma Hücre Neoplazileri *Plazma Hücreli Myelom *Plazmositom *Monoklonal İmmunoglobulin Depo Hastalığı *Ağır Zincir Hastalığı
Primer Ekstranodal Neoplaziler -Ekstranodal Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma (MALT lenfoma) -Mediastinal (Timik) Büyük B-hücreli Lenfoma -İntravasküler Büyük B-hücreli Lenfoma -Primer Efüzyon Lenfoması -Lenfomatoid Granülomatozis
Predominant Nodal Neoplaziler -Nodal Marjinal Zon B-hücreli Lenfoma -Folliküler Lenfoma -Mantle cell Lenfoma -Büyük B-hücreli Lenfoma -Burkitt Lösemi/Lenfoma

Tablo 8: Non-Hodgkin Lenfoma 2022 DSÖ Sınıflaması[36]

T VE NK HÜCRE NEOPLAZİLERİ
Prekürsör T Hücre Neoplaziler Prekürsör T hücreli lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
Olgun T Hücre Neoplazileri Predominant Dissemine / Lösemik Neoplaziler -T-hücreli Prolenfositik Lenfoma -T-hücreli Large Granüler Lenfoma -Agresif NK hücreli Lösemi -Erişkin T hücreli Lösemi/Lenfoma
Primer Ekstranodal Neoplaziler -Ekstranodal NK/T hücreli Lenfoma, Nazal tip -Enteropati-tip T hücreli Lenfoma -Hepatosplenik T hücreli Lenfoma -Subkutan Pannikülit-benzeri T hücreli Lenfoma -Blastik NK hücreli Lenfoma -Mycosis Fungoides/Sezary Sendromu -Primer Kutanöz CD–30 pozitif T hücreli -Lenfoproliferatif hastalık
Predominant Nodal Neoplaziler -Anjioimmunoblastik T hücreli -Lenfoma Periferik T hücreli Lenfoma, belirtilmemiş -Anaplastik Büyük Hücreli

2.2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER

Klinik prezentasyon tutulum yerine, alt tipe göre değişkenlik gösterse de hastaların üçte ikisi (Hodgkin lenfomadan daha sık) ağrısız lenfadenopati (en sık servikal LAP) ile prezente olur. Bazı hastalarda dirençli ateş, gece terlemesi ve açıklanamayan kilo kaybı da eş zamanlı olarak görülebilmektedir.[31,32] Ekstranodal tutulum Non-Hodgkin lenfomada Hodgkin lenfomaya göre daha sıktır.[37] En sık ekstranodal tutulum ise gastrointestinal sistemdir (mide).[38]

Non Hodgkin Lenfomaları klinik olarak basitçe indolent (yavaş seyirli) ve agresif/çok agresif seyirli olarak ikiye ayırabiliriz. İndolent (düşük grade) lenfomalar üreter, spinal kord gibi bölgelere bası yapmadıkça asemptomatik seyredebilirken, agresif (yüksek grade) lenfomalar kitlenin hızlı büyümesi nedeniyle hastalık seyri kısa sürede çok kötüye gidebilir.[39]

2.2.6. TANI VE EVRELEME

Non-Hodgkin lenfomaların çok çeşitli histolojik ve klinik görünümlere sahip olması tanıyı zorlaştırmaktadır.[31] Tanıda altın standart doku biyopsisidir.[37]

Non-Hodgkin lenfoma da ilk olarak 1971'de Hodgkin lenfoma için geliştirilmiş Ann Arbor sınıflandırmasının gözden geçirilmiş şekliyle evrelenir.[31] Ann Arbor evrelemesi önceki bölümlerde Tablo 2'de özetlenmiştir.

2.2.7. PROGNOZ

DSÖ sınıflamasına göre 30'dan fazla Non-Hodgkin Lenfoma alt tipi tanımlanmıştır ve bu alt tipler birbirinden farklı klinik ve moleküler özelliklere sahiptir. Bu alt tiplerin doğru yönetimi için bazı prognostik faktörler seçilmiştir.

Agresif Non-Hodgkin Lenfomalar için geliştirilen Uluslararası Prognostik İndekste (IPI) 5 parametre bulunur: yaş > 60 olması, Ann Arbor evre 3-4 hastalık, yüksek LDH düzeyi, ECOG (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) performans skorunun ≥ 2 olması, birden fazla ekstranodal bölgenin tutulmuş olması.[40]

2.2.8. TEDAVİ

Non Hodgkin Lenfomaların tedavi yönetimi alt tipine, klinik sınıflamasına (indolen, agresif, çok agresif) göre belirlenir. En çok tercih edilen kombinasyon kemoterapileri bunların içinde de en sık CHOP rejimidir. CHOP rejimi Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednisolon içerir. CD 20 pozitif olan hastalarda tedaviye Anti CD20 monoklonal antikoru olan Ritüksimab eklenir. Kemoterapi sonrası remisyona girmeyen veya remisyona giren ama sonrasında nüks eden hastalarda otolog kök hücre nakli yapılır.[41]

2.2.9. NON-HODGKİN LENFOMA ALT TİPLERİ

2.2.9.1. DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Non-Hodgkin lenfomaların en yaygın alt tipidir, agresif davranış gösterir. Tüm vakaların yaklaşık üçte birini oluşturur. Tanı anında çoğu hasta ileri evrededir. CD19, 20, 22, ve CD79a eksprese ederler.[39] Kendi içinde de birçok alt tipe ayrılır. Örneğin; mediastinal DBBHL mediastinal kitle ile prezente olur ve genç kadınlarda daha sıktır. Plazmoblastik DBBHL sıklıkla HIV enfeksiyonu ile ilişkilidir, baş-boyun tutulumu yapar ve genelde CD 20 eksprese etmediği için Ritüksimab'tan fayda görmez.[31]

Gen ekspresyon profili köken aldığı hücreye göre aktive B hücre benzeri tip (ABC) germinal merkezli B hücre benzeri tip (GCB) olarak iki gruba ayrılır. Bu iki grup kemoterapiye ve hedefe yönelik ajanlara farklı yanıt verir.[42]

2.2.9.2. FOLİKÜLER LENFOMA

Foliküler lenfoma ABD ve batı Avrupa'da ikinci en yaygın görülen lenfoma türüdür. Tüm Non-Hodgkin lenfomaların %20'sini oluşturur. Ortalama tanı yaşı 60 civarıdır. Boyutu artıp azalabilen ağrısız periferik lenfadenopati ile bulgu verir. CD10 eksprese ederken, CD5 ve CD23 negatiftir. En sık görülen translokasyon Bcl-2 yapımına yol açan t(14;18)dir.[39] Sentroblast (büyük çentiksiz folikül hücresi) oranına göre grade 1,2,3 olarak derecelendirilir. Grade 3 kendi içinde sentroblast tabakalarına göre 3A ve 3B olarak ikiye ayrılır.[31] Foliküler lenfomanın prognozu ve tedavi seçenekleri çeşitli ve değişken olduğu için alternatif bir prognostik indeks geliştirilmiştir. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIP) 5 parametreye göre hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplar: yaş (>60), evre (Ann Arbor 3-4), hemoglobin değeri (<12g/dl), lenf nodu bölgesi (>4), LDH düzeyinin yüksek olması.[43]

Tablo 9: Non-Hodgkin lenfomada kromozomal translokasyonlar[39]

NHL histolojik alttip	**Translokasyon**	**Sıklığı**	**Proto-onkogen**
Lenfoplazmositik lenfoma	t(9;14)(p13;q32)	%50	PAX-5
Foliküler lenfoma	t(14;18)(q32;q21) t(2;18)(p11;q21) t(18;22)(q21;q11)	%80-90	BCL-2
Mantle hücreli lenfoma	t(11;14)(q13;q32)	%70	BCL1/cyclin D1
MALT lenfoma	t(11;18)(q21;q21) t(1;14)(p22;q32)	%50 nadir	API2/MLT BCL-10
DBBHL	der(3)(q27)	%35	BCL-6
Burkitt Lenfoma	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11;q24) t(8;22)(q24;q11)	%80 %15 %5	c-MYC
Anaplastik T hücreli Lenfoma	t(2;5)(p23;q35)	%60 (yetişkinde)	NPM/ALK

2.2.9.3. KÜÇÜK LENFOSİTİK LENFOMA

Küçük lenfositik lenfoma, KLL'nin (Kronik Lenfositik Lösemi) doku eşdeğeri olarak kabul edilir. Aralarındaki fark; Küçük Lenfositik Lenfoma' da periferik kanda monoklonal B lenfosit sayısı < $5x10^9$/L iken KLL'de > $5x10^9$/L dir.[44]

2.2.9.4. MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

Ortalama tanı yaşı 58'dir. Agresiftir, yaygın lenfadenopati ile prezente olur. Lenfomatöz polipozisin en yaygın görüldüğü lenfoma tipidir. Gastrointestinal sistem tutulumu sıktır. Bazı hastalarda sadece kan ve kemik iliği tutulumu görüldüğünden KLL ile karışabilir.[31] CD19+, CD20+, CD5+ iken CD10 ve CD23 negatiftir. Karakteristik translokayon t(11;14) tür.[45]

2.2.9.5. MARJİNAL ZON LENFOMA

Klinik olarak nodal veya ekstranodal şekilde prezente olur. Ekstranodal formu daha sık görülür (en sık mide). Üç alt tipe ayrılır: MALT tipi ekstranodal lenfoma, Nodal Marjinal Zon

Lenfoma ve Primer Splenik Marjinal Zon Lenfoma. Bu alt tipler lenfomanın ortaya çıktığı organa göre farklı özellikler gösterirler. Patogenezde Helikobakter Pilori, Hepatit C virüsü, Campylobacter jejuni, Klamidya Psittaki ve Borrelia Burgdorferi gibi etkenlerin kronik enfeksiyonu rol oynar.[46] MALT ve Splenik Marjinal Zon Lenfoma yavaş seyirli ve beklenen yaşam süresi uzunken, Nodal MZL agresif seyirli ve sağkalım süresi daha kısadır.[47]

MALT tipi MZL'da CD19, CD20, CD22 pozitif, CD5, CD10, CD23 negatiftir ve t(11;18) tipiktir. Bu translokasyonun görüldüğü vakalar H. Pylori eradikasyon tedavisine dirençlidir.[46,47]

Splenik MZL nadirdir, HCV virüs enfeksiyonu ile ilişkilidir ve splenomegali çoğu hastada vardır. Periferik lenf nodu tutulumu genellikle görülmez. 7q delesyonu karakteristiktir.

Nodal MZL ortalama 50-62 yaş aralığında daha çok kadın hastalarda görülür. HCV virüs enfeksiyonu ile birliktelik olabilir.[47]

2.2.9.6. BURKİTT LENFOMA

Burkitt Lenfoma oldukça agresiftir. İnsanda en hızlı büyüyen tümörlerdendir. Epstein Barr virüsü ile ilişkilidir. Çocuklarda sık görülür. Mikroskopta görülen tipik 'yıldızlı gökyüzü manzarası' görünümü apoptozise uğrayan tümör hücrelerini içeren makroflardan kaynaklanır. t(8;14) tipiktir, t(2;8) veya t(8;22) de görülebilir. Bu translokasyonlar sonucunda MYC onkogeni oluşur. Burkitt Lenfoma'nın DSÖ klasifikasyonuna göre 3 klinik varyantı bulunur: Endemik(sıtmanın endemik olduğu bölgelerde), sporadik ve immün yetmezlikle ilişkili tip. Endemik tipte çoğunlukla çene ve periorbital tutulum, sporadik tipte iste ileoçekal tutulum ve karın ağrısı görülür.[48]

2.2.9.7. ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA

Bütün Anaplastik Büyük Hücreli Lenfomalar CD30 pozitiftir. Hastaların bir kısmında ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz) overekspresyonu olur ve t(2;5) mutasyonu görülebilir. Bu hasta grubu daha gençtir ve prognozu daha iyidir.[31]

2.2.9.8. MİKOZİS FUNGOİDES

En sık görülen kütanöz T hücreli lenfomadır. Sezary sendromu ise bu hastalığın eritrodermik ve lösemik formuna verilen addır.[49,50]

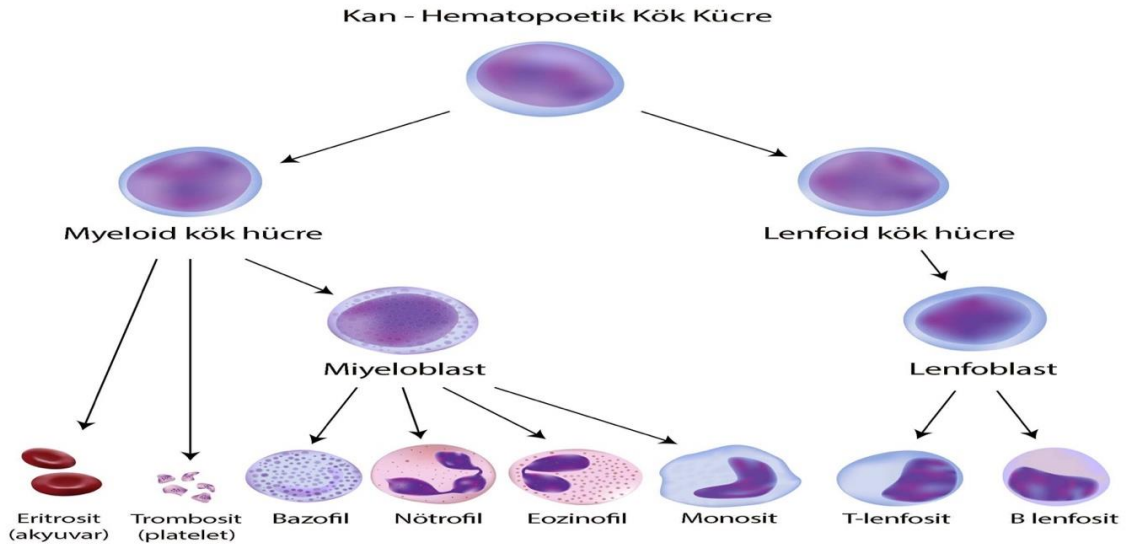
2.3. KÖK HÜCRE

Kök hücreler insan vücudunda özelleşmiş diğer hücrelere dönüşebilen ve sürekli bölünerek yenilenebilen hücrelerdir. Elde edildikleri kaynaklara göre embriyonik ve erişkin kök hücreler olarak ikiye ayrılırlar. Embriyonik ve erişkin kök hücrelerinin iki temel özelliği kendini yenileyebilme (self-renewal) ve farklılaşabilmedir (plastisite). Farklılaşma kapasitelerine göre ise totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent ve unipotent hücreler olarak sınıflandırılırlar. Totipotent hücreler tüm hücre tiplerine dönüşebilir. Embriyonik kök hücreler pluripotent özellik gösterirken(üç germ katmanını da oluşturabilirken), erişkin kök hücreler multipotenttir yani bulundukları dokudaki hücre tiplerine farklılaşabilirler.[10,51]

2.3.1. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE

Hematopoetik kök hücreler tüm kan ve immun sistem hücrelerini oluşturan multipotent özellikteki hücrelerdir. Hematopoetik kök hücreler CD34 yüzey antijeni ve hematopoetik büyüme faktörleri için reseptörler eksprese ederler. Embriyoda kan hücreleri ilk olarak yolk sac'da üretilir. İntrauretin 6. Haftada karaciğer, 7. Haftada dalak hematopoetik hücreler tarafından kolonize olur. Erişkinde ise tüm kan hücreleri kemik iliğinde bulunan kök hücreler tarafından oluşturulur.[52]

Şekil 2: Hematopoez



2.3.2. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Hematopoetik kök hücre nakli lösemi, lenfoma, multiple myelom gibi malign ve aplastik anemi, talasemi gibi malign olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılan ve birçok hastalık için kür şansı sağlayan tek tedavi yöntemidir.[53]

1959'da Donnal Thomas ve meslektaşları yüksek doz rasyasyon maruziyeti sonrası ileri evre lösemili iki hastaya kemik iliği infüzyonu uyguladılar ve hastalar kaybedilse de süreçte hematopetik iyileşme yaşandığını gözlemlediler. Böylece kök hücreyle ilgili çalışmalara öncülük etmiş oldular.[54]

Özetle hematopetik kök hücre nakli kemik iliğinin fonksiyonelliğini yeniden sağlanması için hematopetik progenitör hücrelerin intravenöz infüzyonundan oluşur. Kök hücre vericisine göre allojenik ve otolog olmak üzere ikiye ayrılır.

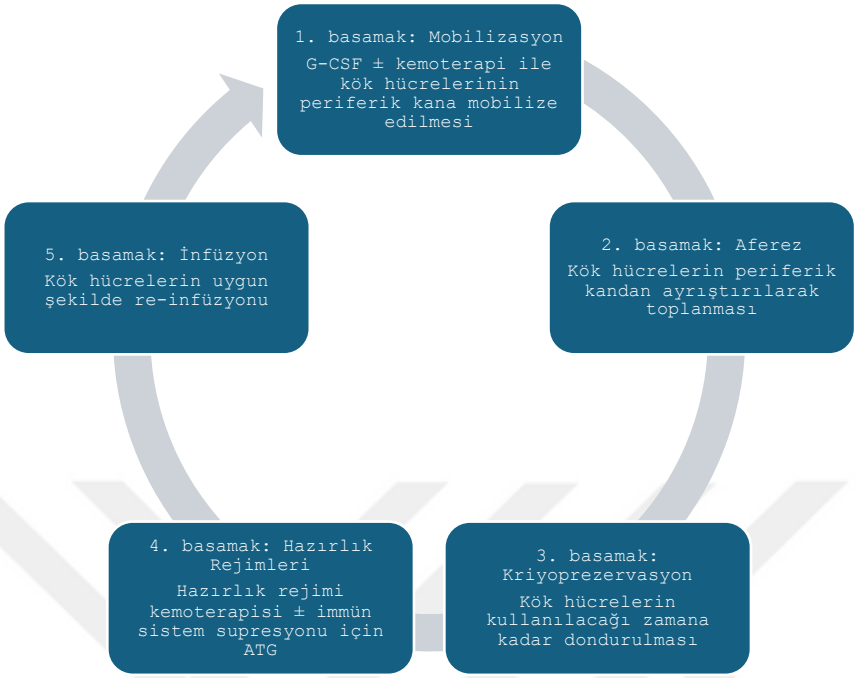
2.3.2.1. ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Kök hücrelerin bir donörden (vericiden) başka bir kişiye verilmesi işlemidir. Lösemi ve myeloproliferatif hastalıklarda daha çok tercih edilir. Daha yüksek graft-versus-host hastalığı riski nedenli > 60 yaş hastalarda pek tercih edilmez.[9]

2.3.2.2. OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ

Otolog kök hücre nakli yüksek doz kemoterapi sonrası hastanın kendi kök hücrelerin hastaya tekrar verilmesi işlemidir. Özellikle multiple myelom ve lenfomalarda tercih edilmektedir. Graft-versus-host riski olmadığı için yaşlı hastalara da uygulanabilir.[9] Transplantasyon işlemi çeşitli basamaklardan oluşan kompleks bir süreçtir ve başarılı bir transplantasyon için tüm basamakların koordine ve kontrollü olarak yönetilmesi gereklidir. Aşağıdaki şemada nakil basamakları özetlenmiştir.

Şekil 3: Otolog Kök Hücre Transplantasyon Süreci: g-csf: granülosit-koloni stimülan faktör; ATG: anti-timosit globülin[55]



2.3.3. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAKLARI

Otolog veya allojenik nakil için kullanılacak hematopetik kök hücreler kemik iliği, periferik kan veya umblikal kord kanından elde edilebilir.[53]

2.3.3.1. KEMİK İLİĞİ

Posterior iliak kemikten aspirasyon yoluyla kök hücre toplanmasıdır. Ön iliak kemik ve sternum da gerekli durumlarda kullanılabilir. Engrafman ve iyileşme süresi periferik kandan daha yavaştır. Giderek daha az kullanılan bir yöntem olmaktadır.[53,54]

2.3.3.2. PERİFERİK KAN

Erişkinde en yaygın kullanılan kök hücre kaynağıdır. Kemik iliğine göre engrafman daha hızlıdır. Periferik kanda hematopetik kök hücre sayısı azdır. Bu nedenle öncesinde kemoterapili veya kemoterapisiz G-CSF (granülosit-koloni stimülan faktör) ile mobilizasyon sağlanır. Mobilizasyonu takiben aferez işlemiyle kök hücreler toplanır.[53]

2.3.3.3. UMBLİKAL KORD KANI

Doğumda kordon kanındaki kök hücrelerin ayrıştırılıp saklanması işlemidir. Umblikal kord transplantasyonu kolay ve güvenle temin edilebilir olması daha az viral bulaş ve GVHD riski nedenli avanajlıdır. Bununla birlikte kordon kanında diğer kök hücre kaynaklarına göre daha az miktarda kök hücre bulunur. Bu da hematolojik iyileşmeyi geciktirir, enfeksiyon riskini ve transplantasyon sonra erken mortalite riskini arttırır.[53]

2.3.4. OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ BASAMAKLARI

2.3.4.1. MOBİLİZASYON

Daha düşük maliyet, daha az invaziv olması, hızlı engrafman sağlanması gibi nedenlerden dolayı hematopoetik kök hücre kaynağı olarak periferik kan tercih edilir. Ancak periferik kanda kök hücre sayısı azdır. Kemik iliğinden periferik kana kök hücre geçişi mobilizasyon işlemi ile sağlanır. Mobilizasyondaki altın standart ajan G-CSF'dir. Nakil için yeterli hematopoetik kök hücre sayısının sağlanması için G-CSF ile birlikte başka mobilizasyon ajanları ve kemoterapiler kullanılabilir.[56]

2.3.4.1.1. MOBİLİZASYON REJİMLERİ

Otolog hematopoetik kök hücre naklinde transplante edilen kök hücre miktarı naklin başarısı için önemli bir faktördür. Mobilizasyon için sitokinler tek başına ya da kemoterapiyle birlikte (kemomobilizasyon) kullanılır. G-CSF ve GM-CSF hematopoetik progenitör hücrelerin proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu uyararak mobilizasyonu indükler. Bu sitokinlere kemoterapötik ajanların eklenmesi kemomobilizasyon olarak adlandırılır. Kemomobilizasyonda elde edilen CD34+ kök hücre sayısı daha fazla ve aferezde tümör hücresi kontaminasyonu daha az olacağı için sıklıkla tercih edilir.

Siklofosfomid, paklitaksel gibi myelosupresif etki yapan kemoterapötikler hematopoetik iyileşmeyi stimüle eden aplaziyi indükler. G-CSF ve GM-CSF ile çok çeşitli kemoterapötik ajanlar kullanılabilir. Bunlarda en sık kullanılanlar siklofosfomoid, IEV (ifosfomid, epirubisin, etoposid), DHAP ve ESHAP (etoposid, Ara-C, metilprednizolon ve sisplatin), ICE (ifosfomid, karboplatin, etoposid)'dır.

Son yıllarda toksisiteyi arttırmadan mobilizasyon verimini arttırabilmek için pegfilgrastim, plerixafor gibi yeni ajanlar da kullanılmaktadır. Pegfilgrastim (pegile G-CSF) G-CSF'in uzun ömürlü bir varyantıdır. Plerixafor ise CXCR-4 isimli kemokin reseptörünün seçici ve geri

dönüşümlü antagonistidir ve SDF-1 (stromal hücre kaynaklı faktör) etkileşimini bozar. Böylece kök hücrelerin dolaşıma salınmasını sağlar.[57]

2.3.4.2. AFEREZ

Periferik kandan yeterli sayıda CD34+ kök hücrelerin toplanması yani başarılı bir aferezde mobilizasyon rejimi, hücre toplanma zamanı, işenen kan hacmi, hastanın durumu gibi faktörler önem taşımaktadır. Yalnızca G-CSF ile mobilize edilen hatalarda zirve CD34+ sayısı 4.-5. Günlerde beklenirken, kemomobilizasyon yapılanlarda 12.-15. Günler arasında değişebilmektedir. Aferez başlanması için gereken eşik değer klinikler arası değişkenlik gösterse de genellikle 10-20 CD34+ hücre/mL arasındadır. Hastalar aferez ünitesine santral veya periferik venöz kateter aracılığıyla bağlanır.[58]

Otolog nakil için >$2x10^6$ CD34 hücre/kg, allojenik nakil için > $5x10^6$ CD34 hücre/kg toplanmalıdır.[55,59]

2.3.4.3. HAZIRLIK REJİMİ

Otolog kök hücre naklinde hasta ve donör aynı kişidir. Transplantasyon öncesi hematolenfopoetik sistemin ablasyonu için yüksek doz kemoterapi verilir. Bu kemoterapi hazırlık rejimi olarak adlandırılır. Hazırlık rejimleri üç kategoriye ayrılır: myeloablatif, indirgenmiş dozda ve non-myeloablatif tedavi.

Myeloablatif tedavide yüksek doz kemoterapi tüm vücut ışınlamasıyla (TBI) birlikte veya birlikte olmadan uygulanır. Geri dönüşümsüz pansitopeniye neden olur. Non-myeloablatif tedavide ise sitopeni minimal ve toksisite daha azdır ve immünsupresyonu da kapsamaktadır.[55,60]

2.3.4.4. KÖK HÜCRE İNFÜZYONU VE ENGRAFMAN

Kriyoprezerve edilmiş kök hücreler nakil yapılmadan önce 37°C'de ısı banyosu kullanılarak çözdürülür. Çözdürüldükten sonra santral kateter aracılığıyla infüzyon gerçekleştirilir.

Nakil sonrası engrafman, aplazik olan kemik iliğinde hücre serilerinin tekrar ortaya çıkarak hematolojik kan tablosunun düzelmesi durumudur. Başarılı bir otolog veya allojenik hematopoetik kök hücre nakli hızlı ve kalıcı engrafman gerektirmektedir. Hızlı ve kalıcı engrafmanı sağlamada en önemli faktörler kök hücre kaynağı ve verilen hazırlık rejimleridir.

Bu zamana kadar yapılan çalışmalar otolog naklin allojenik nakile göre daha hızlı engrafman sağladığını göstermiştir.[9,55]

Büyüme hormonu ve transfüzyon desteği olmadan mutlak nötrofil sayının birbirini takip eden üç gün boyunca >500/mm^3, trombosit sayısının >20 000/mm^3, hemoglobin değerinin 8g/dL olduğu ilk gün engrafman kabul edilir.[9,61]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 01/02/2024 tarihli ve GOKAEK-2024/02.39 2024/63 numaralı kararla onaylanmıştır. Çalışmamızda retrospektif veri taraması yapıldığından herhangi bir bütçe kullanılmamıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ, YERİ, TARİHİ

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde Ekim 2017- Şubat 2024 tarihleri arasında otolog periferik kök hücre nakli yapılan 56 lenfoma hastasının hastane sistemi, e-nabız sistemi ve hasta takip dosyaları üzerinden elde edilen laboratuvar değerleri, görüntülemeleri ve epikrizleri incelenerek, gözlemsel, tanımlayıcı ve retrospektif olarak değerlendirildi.

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME KRİTERLERİ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde ekim 2017'den, şubat 2024'e kadar otolog periferik kök hücre nakli yapılan 18 yaş üstü lenfoma hastaları çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.4. ARAŞTIRMA YÖNTEMİ

Hastaların yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, ek hastalıklar, tanı tarihi, lenfoma tipi, nakil öncesi verilen mobilizasyon rejimi, nakilde verilen CD34+ kök hücre sayısı, tam kan sayımı sonuçları, nakil öncesi ve nakilden sonra 100. günde çekilen PET-BT görüntülemelerindeki Deauville skorları, mortalite sebepleri incelenerek kaydedildi. Elde edilen verilerle nötrofil ve trombosit engrafman süreleri, progresyon durumları, mortalite oranları değerlendirildi.

Beden kitle indeksine göre <18,5kg/m^2 olanlar zayıf, 18,5-24,9 kg/m^2 olanlar normal kiloda, 25-29,9 kg/m^2 olanlar fazla kilolu, >30 kg/m^2 olanlar obez olarak değerlendirilerek gruplandırıldı

Nakil gününden itibaren büyüme hormonu ve transfüzyon desteği olmadan mutlak nötrofil sayının birbirini takip eden üç gün boyunca >500/mm^3, trombosit sayısının >20 000/mm^3 olduğu ilk gün engrafman olarak kabul edilerek nötrofil ve trombosit engrafman süreleri hesaplandı.

Sağkalım sürelerinin hesaplanmasında OHKHN yapılan ilk gün başlangıç olarak kabul edildi. Progresyon/ nüks saptanmayan yaşayan hastalarda sağkalım son poliklinik kontrol tarihine kadar geçen süreye kadar hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov, Shapiro-Wilk test ile ölçülmüştür. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nitel verilerin analizinde MC Nemar testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizindeki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Sağkalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli) ve Kaplan Meier Kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Kocaeli Üniveristesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı Kemik İliği Transplantasyon ünitesinde Ekim 2017- Şubat 2024 tarihleri arasında otolog periferik kök hücre nakli yapılan 56 Lenfoma hastası dahil edilmiştir. Hastaların 35'i (%62,5) erkek, 21'i (%37,5) kadın olup, yaş ortalaması 49,3 (22-72) yıl idi.

25 hasta (%44,6) Hodgkin Lenfoma, 31 hasta (%55,4) Non-Hodgkin Lenfoma tanılıyken; Non-Hodgkin Lenfoma tanılı hastaların 10'u (%17,9) DBBHL, 7'si (%12,5) Mantle Cell Lenfoma, 5'i (%8,9) Anaplastik Büyük T hücreli Lenfoma, 4'ü (%7,1) Foliküler Lenfoma, 1'i (%1,8) Marjinal Zon Lenfoma, 2'si (%3,6) Sınıflandırılamayan Matür B hücreli Lenfoma, 2'si (%3,6) periferik T hücreli Lenfoma alt tipindeydi.

Nakil öncesi hesaplanan BKİ'ne göre hastaların 2'si (%3,6) zayıf, 20'si (%35,7) normal, 23'ü (%41,1) fazla kilolu, 11'i (%19,6) obez idi.

Tanı anında hastaların 40'ında (%71.4) komorbidite yok iken, 16'sında (%28.6) var idi. Komorbiditesi olan hastalar incelendiğinde 11'i (%19.6) Diyabetes Mellitus, 7'si (%12 5) HT, 4'ü (%7.1) koroner arter hastalığı, 1'i (%1.8) de ek bir malignite tanılı idi.

Hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası 100. gün PET-BT görüntülemelerine göre Deauville skorları hesaplandı. Nakil öncesi 42 hastanın (%75) Deauville skoru 1-2-3 iken 13 hastanın (%23,2) skoru 4-5'ti. 100. gün PET-BT'de 40 hastanın (%71,4) Deauville skoru 1-2-3 iken 11 hastanın (%19,6) skoru 4-5'ti. 1 hastanın pet-bt görüntülemelerine ulaşılamadığı için deauville skorları hesaplanamadı. 4 hastanın nakil sonrası 100. Günden önce ölmesi sebebiyle 100. Gün deauville skoru ve nüks durumu belirlenemedi. 2 hastanın nakil sonrası engrafman olmadan ölmesi sebepli engrafman süreleri hesaplanamadı.

56 hastanın tümüne mobilizasyon işlemi kemomobilizasyon şeklinde uygulandı. 11'ine (%19,6) ICE, 11'ine (%19,6) R-ICE, 11'ine (%19,6) B-ICE, 9'una (%16,1) R-DHAP, 8'ine (%14,3) B-DHAP, 5'ine (%8,9) MATRIX, 1'ine (%1,8) ESHAP rejimi mobilizasyon olarak sitokinlerle birlikte verildi.

Hastalara ait demografik bulgular Tablo 10 ve 11 'de özetlenmiştir.

Tablo-10 Demografik bulgular
(bki: beden kitle indeksi, ICE:Ifosfamid, Karboplatin, Etoposid, R: Ritüksimab, B: Brentüksimab, DHAP:Deksametazon, yüksek doz Sitarabin ve Sislatin, MATRIX:Metotreksat, Sitarabin, Thiotepa, Ritüksimab, ESHAP:Etoposid, Metilprednizolon, yüksek doz Sitarabin ve Sisplatin)

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		22.0 - 72.0	54.0	49.3 ± 14.5
Cinsiyet	Erkek			35 62.5%
	Kadın			21 37.5%
Nakile Girişte BKİ (kg/m2)		13.1 - 42.7	26.2	26.4 ± 5.6
BKİ	<18.5			2 3.6%
	18.5-24.9			20 35.7%
	24.9-29.9			23 41.1%
	≥ 30			11 19.6%
Ek Hastalık	(-)			40 71.4%
	(+)			16 28.6%
	Diyabetes Mellitus			11 19.6%
	Hipertansiyon			7 12.5%
	Koroner Arter Hastalığı			4 7.1%
	Ek Malignite			1 1.8%
Lenfoma Tipi	Hodgkin Lenfoma			25 44.6%
	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma			10 17.9%
	Mantle Cell Lenfoma			7 12.5%
	Anaplastik Büyük T Hücreli Lenfoma			5 8.9%
	Foliküler Lenfoma			4 7.1%
	Periferik T Hücreli Lenfoma			2 3.6%
	Sınıflandırılamayan Matür B			2 3.6%
	Marjinal Zon Lenfoma			1 1.8%
Mobilizasyon Rejimi	ICE			11 19.6%
	R-ICE			11 19.6%
	B-ICE			11 19.6%
	R-DHAP			9 16.1%
	B-DHAP			8 14.3%
	MATRIX			5 8.9%
	ESHAP			1 1.8%

Hastaların 16'sında (%28,6) nakilde verilen CD34+ kök hücre sayısı < $5x10^6$ iken, 40'ında (%71,4) ≥ $5x10^6$'ydı.

Nakil sonrası nötrofil engrafman süresi ortalaması 11,8 gündü. 12 hastanın (%21,4) nötrofil engrafmanı ≤ 10gün sürerken, 42 hastanın (%75) >10 gün sürdü. 2 hastada ise ex oldukları için süre hesaplanamadı.

Trombosit engrafman süresi ortalaması ise 10,8 gündü. 35 hastada (%62,5) ≤ 10gün sürerken, 19 hastada (%33,9) >10 gün sürdü. 2 hastanın ise ex olmaları sebepli engrafman süreleri hesaplanamadı.

Nakil sonrası 41 hastada (%73,2) nüks gözlendi. 1 hasta ise 100. gün PET-BT çekilemeden ex olduğu için nüks durumu belirlenemedi.

10 hasta (%17,9) nakil sonrası takipte ex oldu. Ex olan hastaların 6'sında (%60) ölüm nedeni enfeksiyon, 2'sinde (%20) COVID enfeksiyonu, 2'sinde (%20) ise hastalık kaynaklı gelişen kardiyovasküler komplikasyonlardı.

Tablo-11

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Nakil Öncesi Deauville Skoru		1.0 - 5.0	1.0	2.1 ± 1.4
Nakil Öncesi Deauville Skoru	I-II-III			42 75.0%
	IV-V			13 23.2%
	Bilgi Yok			1 1.8%
Nakil Sonrası 100.Gün Deauville Skoru		1.0 - 5.0	1.0	2.1 ± 1.6
Nakil Sonrası 100.Gün Deauville Skoru	I-II-III			40 71.4%
	IV-V			11 19.6%
	Bilgi Yok			5 8.9%
CD34 Kök Hücre Sayısı (x10e6/kg)		3.1 - 33.6	5.6	7.4 ± 5.5
CD34 Kök Hücre Sayısı	<5			16 28.6%
	≥ 5			40 71.4%
Nötrofil Engrafman Süresi (Gün)		8.0 - 21.0	11.0	11.8 ± 2.4
Nötrofil Engrafman Süresi	≤ 10 Gün			12 21.4%
	> 10 Gün			42 75.0%
	Bilgi Yok			2 3.6%
Trombosit Engrafman Süresi (Gün)		6.0 - 24.0	10.0	10.8 ± 3.5
Trombosit Engrafman Süresi	≤ 10 Gün			35 62.5%
	> 10 Gün			19 33.9%
	Bilgi Yok			2 3.6%
Progresyon(Nüks)	(-)			41 73.2%
	(+)			14 25.0%
	Bilgi yok			1 1.8%
EX	(-)			46 82.1%
	(+)			10 17.9%
EX Nedeni	Enfeksiyon			6 60.0%
	Kardiyovasküler Sebepler			2 20.0%
	Covid			2 20.0%
Progresyonsuz Sağkalım Süresi (Ay)		0.0 - 73,0	12,6	22,7 ± 20,7

Tablo-12

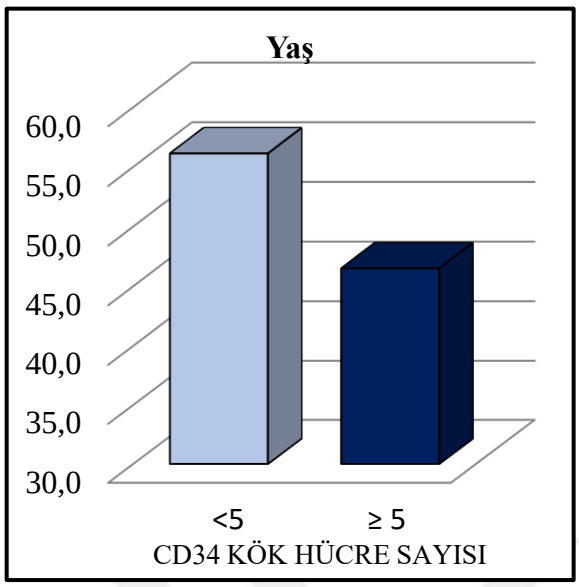
		CD34 Kök Hücre Sayısı						p	
		<5 (n:16)			≥ 5 (n:40)				
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Yaş		56.1 ± 14.0		62.5	46.5 ± 14.0		50.5	***0.017***	m
Cinsiyet	Erkek	13	81.3%		22	55.0%		0.067	X^2
	Kadın	3	18.8%		18	45.0%			
Nakile Girişte BKİ (kg/m2)		28.1 ± 6.3		26.8	25.7 ± 5.2		25.5	0.090	m
BKİ	<18.5	1	6.3%		1	2.5%		0.167	X^2
	18.5-24.9	2	12.5%		18	45.0%			
	24.9-29.9	8	50.0%		15	37.5%			
	≥ 30	5	31.3%		6	15.0%			
Ek Hastalık	(-)	11	68.8%		26	65.0%		0.789	X^2
	(+)	5	31.3%		14	35.0%			
Lenfoma Tipi									
Hodgkin		7	43.8%		18	45.0%		0.932	X^2
Diffüz Büyük B Hücreli		2	12.5%		8	20.0%			
Mantle Cell		1	6.3%		6	15.0%			
Diğer T Hücreli		2	12.5%		0	0.0%			
Marjinal Zon		1	6.3%		0	0.0%			
Anaplastik Büyük T Hücreli		1	6.3%		4	10.0%			
Foliküler		1	6.3%		3	7.5%			
Sınıflandırılamayan Matür B		1	6.3%		1	2.5%			
Mobilizasyon Rejimi	ICE	4	25.0%		7	17.5%		0.523	X^2
	R-DHAP	1	6.3%		8	20.0%		0.206	X^2
	R-ICE	3	18.8%		8	20.0%		0.915	X^2
	MATRIX	2	12.5%		3	7.5%		0.617	X^2
	B-ICE	3	18.8%		8	20.0%		0.915	X^2
	B-DHAP	2	12.5%		6	15.0%		0.809	X^2
	ESHAP	1	6.3%		0	0.0%		0.286	X^2

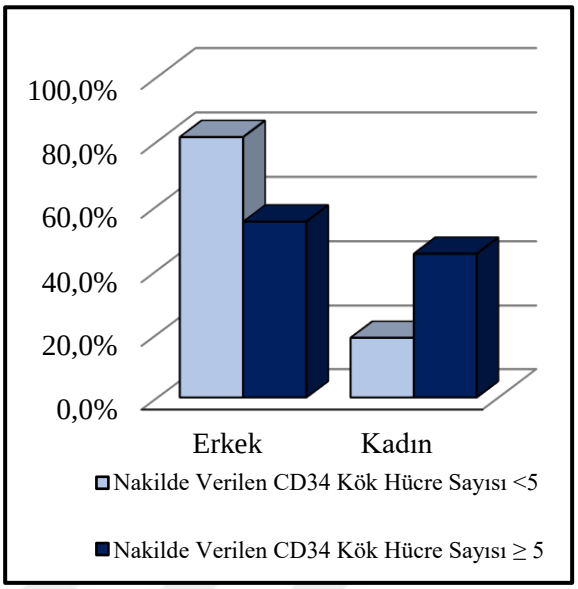
[m] Mann-whitney u test / [X^2] Ki-kare test (Fischer test)

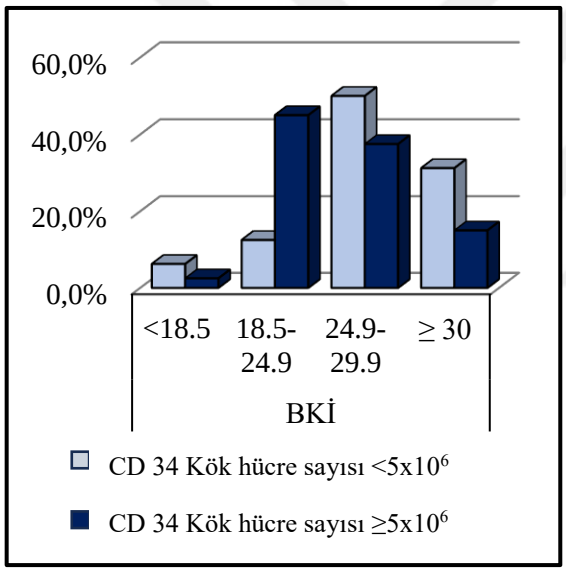
Çalışmamızda CD34 kök hücre sayısı ile hastaların yaşı arasında ilişki gösterilmiş olup, CD34 kök hücre sayısı ≥5x10^6 olan grupta hastaların yaşı CD34 kök hücre sayısı <5x10^6 olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 12, Şekil 4)

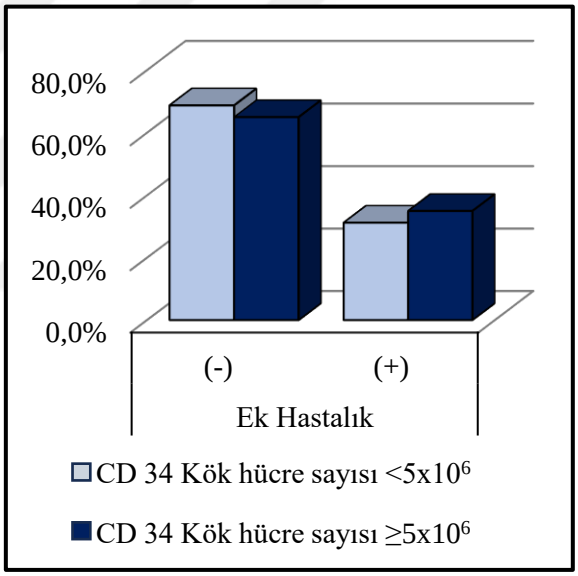
Hastaların cinsiyeti, beden kitle indeksi, komorbidite varlığı, lenfoma tipi ve verilen mobilizasyon rejimi türünün elde edilen CD 34+ kök hücre sayısında belirgin etkisi olmadığı gösterilmiştir. (Tablo 12, Şekil 4)

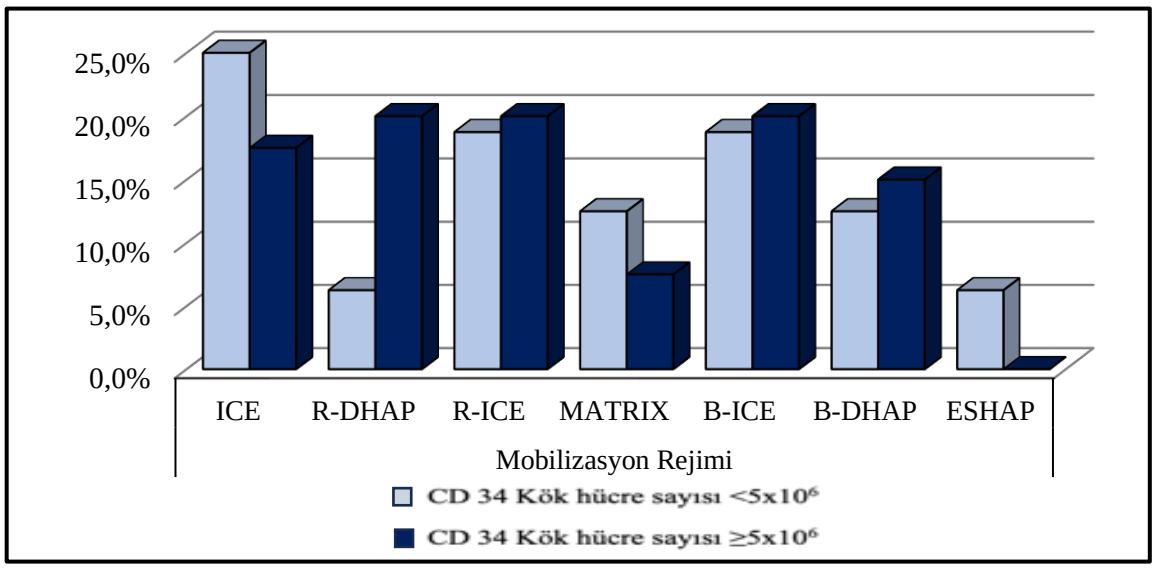
Şekil 4


Yaş
60,0
55,0
50,0
45,0
40,0
35,0
30,0
<5
≥ 5
CD34 KÖK HÜCRE SAYISI


100,0%
80,0%
60,0%
40,0%
20,0%
0,0%
Erkek
Kadın
Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı <5
Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı ≥ 5


60,0%
40,0%
20,0%
0,0%
<18.5
18.5-24.9
24.9-29.9
≥ 30
BKİ
CD 34 Kök hücre sayısı <5x10⁶
CD 34 Kök hücre sayısı ≥5x10⁶


80,0%
60,0%
40,0%
20,0%
0,0%
(-)
(+)
Ek Hastalık
CD 34 Kök hücre sayısı <5x10⁶
CD 34 Kök hücre sayısı ≥5x10⁶


25,0%
20,0%
15,0%
10,0%
5,0%
0,0%
ICE
R-DHAP
R-ICE
MATRIX
B-ICE
B-DHAP
ESHAP
Mobilizasyon Rejimi
CD 34 Kök hücre sayısı <5x10⁶
CD 34 Kök hücre sayısı ≥5x10⁶

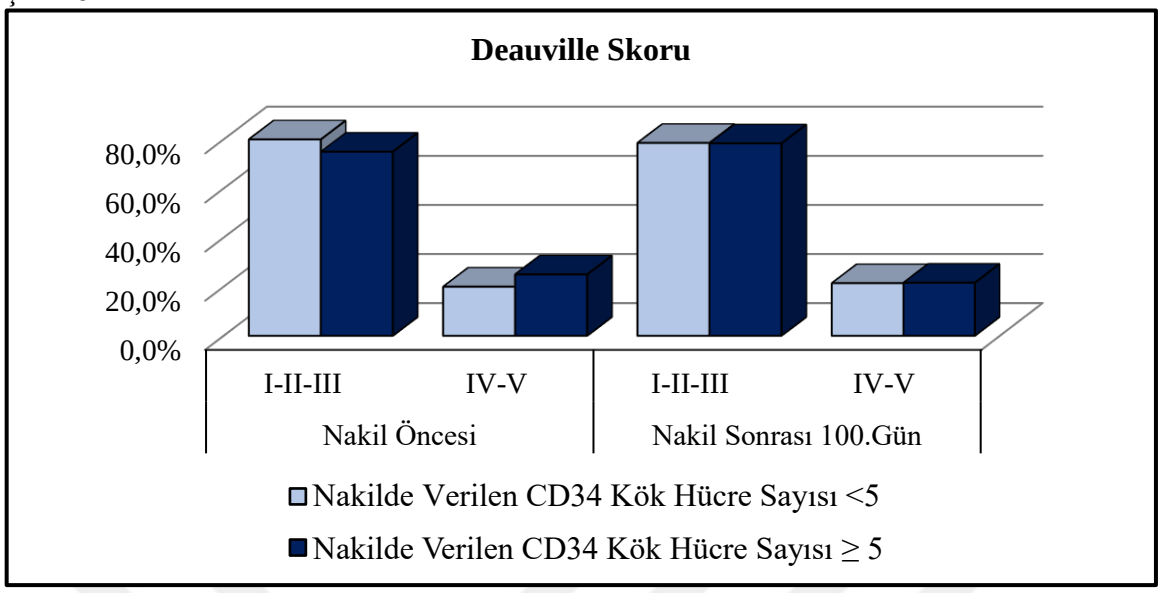
Hastalar nakilde verilen CD 34 kök hücre sayısı < $5x10^6$ ve ≥ $5x10^6$ olanlar şeklinde gruplandırıldığında kök hücre sayısının nakil sonrası 100. gün deauville skorunu, nüks riskini, ex olma durumunu nötrofil ve trombosit engrafman sürelerini belirgin şekilde etkilemediği gösterilmiştir. (Tablo 13, Şekil 5)

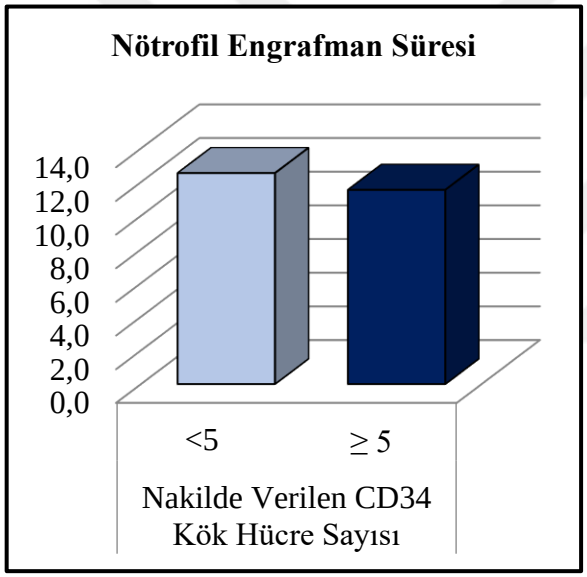
Tablo-13

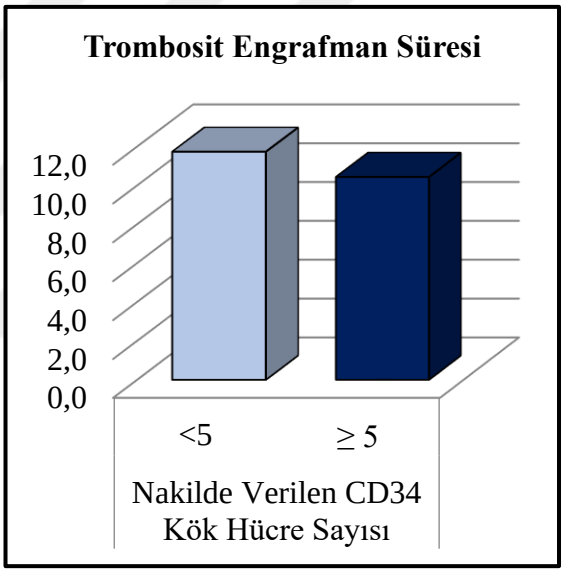
		Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı				p	
		<5 (n:16)		≥ 5 (n:40)			
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Deauville Skoru							
Nakil Öncesi		2.0 ± 1.4	1.0	2.2 ± 1.4	1.5	0.622	m
Nakil Öncesi	I-II-III	12 80.0%		30 75.0%		0.697	X²
	IV-V	3 20.0%		10 25.0%			
Nakil Sonrası 100.Gün		2.0 ± 1.7	1.0	2.1 ± 1.6	1.0	0.608	m
Nakil Sonrası 100.Gün	I-II-III	11 78.6%		29 78.4%		0.988	X²
	IV-V	3 21.4%		8 21.6%			
Nötrofil Engrafman Süresi		12.5 ± 3.2	12.0	11.5 ± 2.0	11.0	0.232	m
Nötrofil Engrafman Süresi	≤ 10 Gün	3 20.0%		9 23.1%		0.808	X²
	> 10 Gün	12 80.0%		30 76.9%			
Trombosit Engrafman Süresi		11.7 ± 4.6	10.0	10.4 ± 2.9	10.0	0.499	m
Trombosit Engrafman Süresi	≤ 10 Gün	9 60.0%		26 66.7%		0.646	X²
	> 10 Gün	6 40.0%		13 33.3%			
Nüks	(-)	12 80.0%		29 72.5%		0.570	X²
	(+)	3 20.0%		11 27.5%			
EX	(-)	11 68.8%		35 87.5%		0.098	X²
	(+)	5 31.3%		5 12.5%			

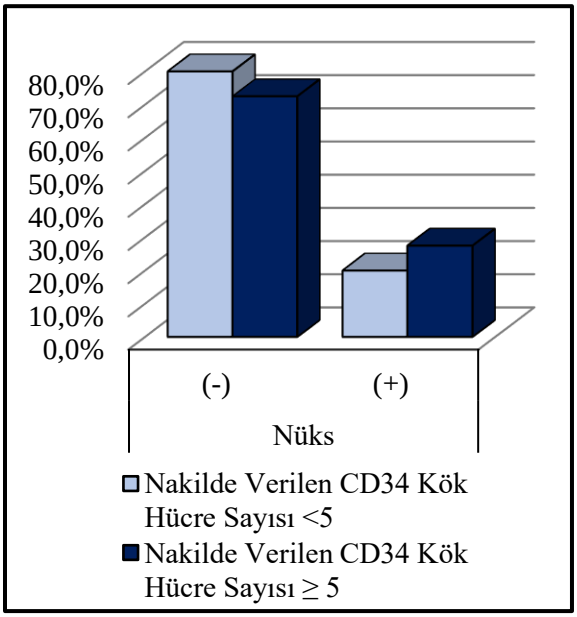
[m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test

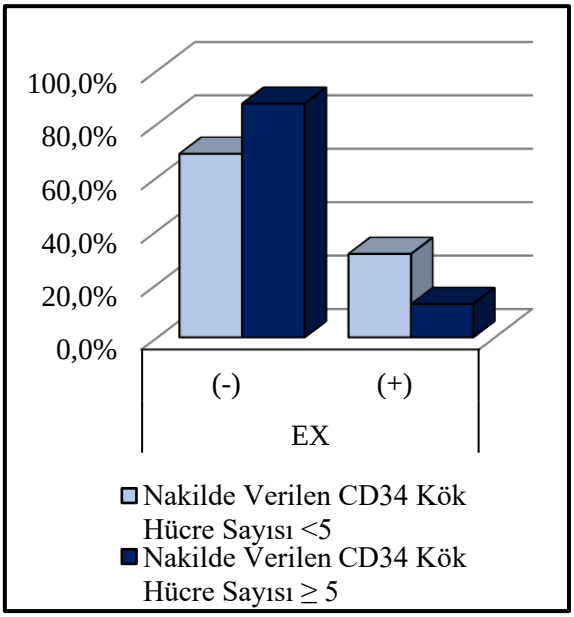
Şekil 5


Deauville Skoru
80,0%
60,0%
40,0%
20,0%
0,0%
I-II-III
IV-V
I-II-III
IV-V
Nakil Öncesi
Nakil Sonrası 100.Gün
Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı <5
Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı ≥ 5


Nötrofil Engrafman Süresi
14,0
12,0
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
<5
≥ 5
Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı


Trombosit Engrafman Süresi
12,0
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
<5
≥ 5
Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı


80,0%
70,0%
60,0%
50,0%
40,0%
30,0%
20,0%
10,0%
0,0%
(-)
(+)
Nüks
Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı <5
Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı ≥ 5


100,0%
80,0%
60,0%
40,0%
20,0%
0,0%
(-)
(+)
EX
Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı <5
Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı ≥ 5

Hastaların engrafman sürelerine etki eden faktörlere bakıldığında; komorbidite durumu, ve verilen mobilizasyon rejimi türü ile nötrofil engrafman süresi arasında ilişki gösterilmiştir.(Tablo 14)

Tablo-14

		Nötrofil Engrafman Süresi						p	
		≤10 Gün (n:12)			>10 Gün (n:42)				
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Yaş		45.3 ± 15.9		44.5	49.8 ± 14.2		54.5	0.360	m
Cinsiyet	Erkek	7	58.3%		27	64.3%		0.706	X²
	Kadın	5	41.7%		15	35.7%			
Nakile Girişte BKİ (kg/m2)		24.6 ± 4.4		24.2	26.9 ± 5.9		26.6	0.211	t
BKİ	<18.5	0	0.0%		2	4.8%		0.718	X²
	18.5-24.9	7	58.3%		13	31.0%			
	24.9-29.9	3	25.0%		18	42.9%			
	≥ 30	2	16.7%		9	21.4%			
Ek Hastalık	(-)	11	91.7%		25	59.5%		***0.037***	X²
	(+)	1	8.3%		17	40.5%			
Lenfoma Tipi									
Hodgkin Lenfoma		7	58.3%		18	42.9%		0.343	X²
Diffüz Büyük B Hücreli		1	8.3%		8	19.0%			
Mantle Cell		0	0.0%		6	14.3%			
Diğer T Hücreli		1	8.3%		1	2.4%			
Marjinal Zon		1	8.3%		0	0.0%			
Anaplastik Büyük T Hücreli		1	8.3%		4	9.5%			
Foliküler		0	0.0%		4	9.5%			
Sınıflandırılamayan Matür B		1	8.3%		1	2.4%			
Mobilizasyon Rejimi	ICE	6	50.0%		5	11.9%		***0.004***	X²
	R-DHAP	3	25.0%		4	9.5%		0.175	X²
	R-ICE	1	8.3%		10	23.8%		0.240	X²
	MATRIX	1	8.3%		4	9.5%		1.000	X²
	B-ICE	0	0.0%		11	26.2%		***0.047***	X²
	B-DHAP	1	8.3%		7	16.7%		0.667	X²
	ESHAP	0	0.0%		1	2.4%		1.000	X²

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test (Fischer test)

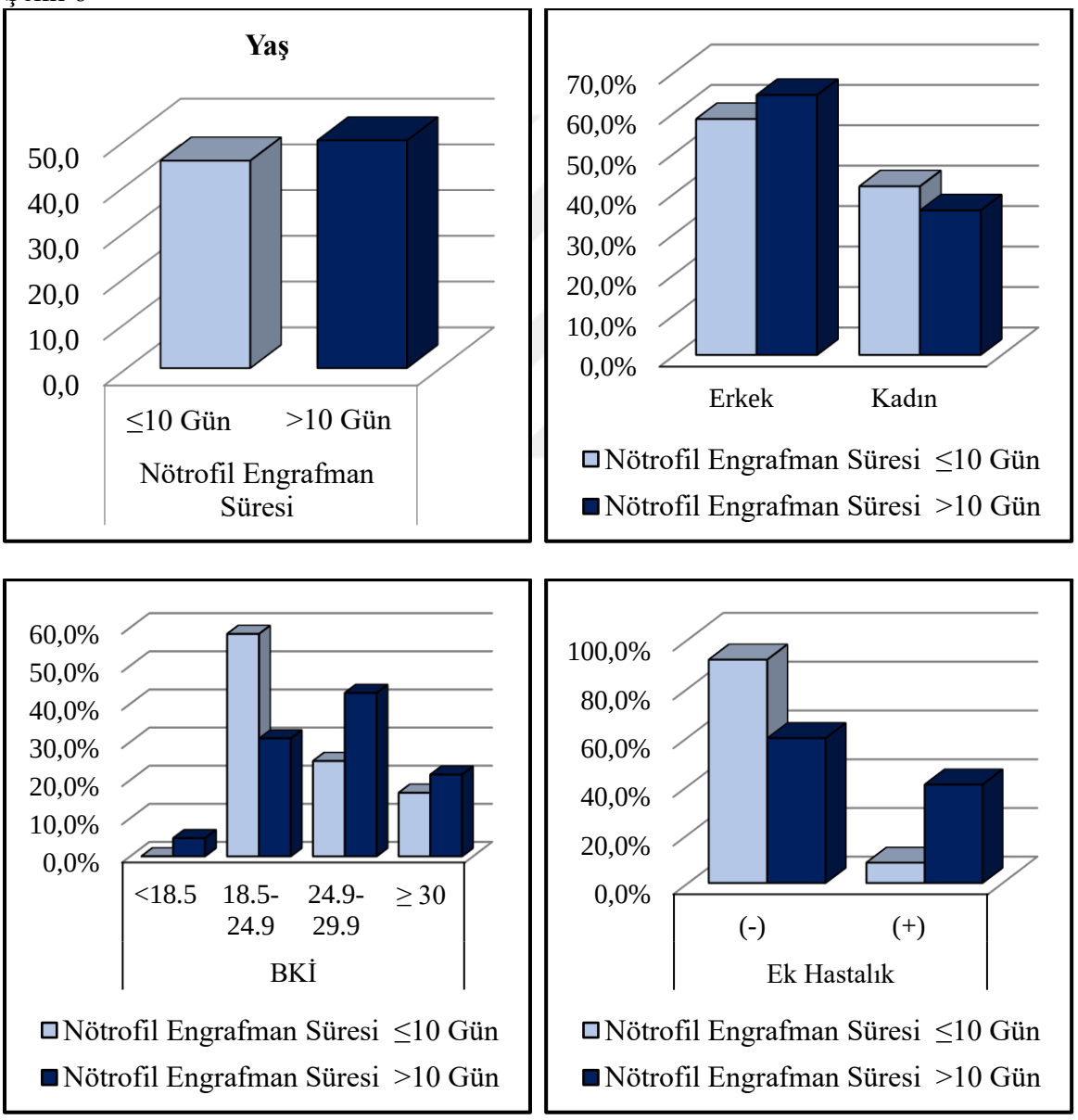
Buna göre nötrofil engrafman süresi >10 gün olan grupta tanı anında ek hastalık bulunma oranı nötrofil engrafman süresi ≤10 gün olan gruptan anlamlı (0.037) olarak daha yüksekti.

Mobilizasyonda ICE rejimi tercih edilen hastaların nötrofil engrafmanı olma sürelerinin anlamlı olarak daha kısa olduğu gösterilirken (p=0.004), B-ICE tercih edildiğinde ise nötrofil engrafmanının daha uzun sürede olduğu istatistiksel olarak gösterildi (p=0.047).

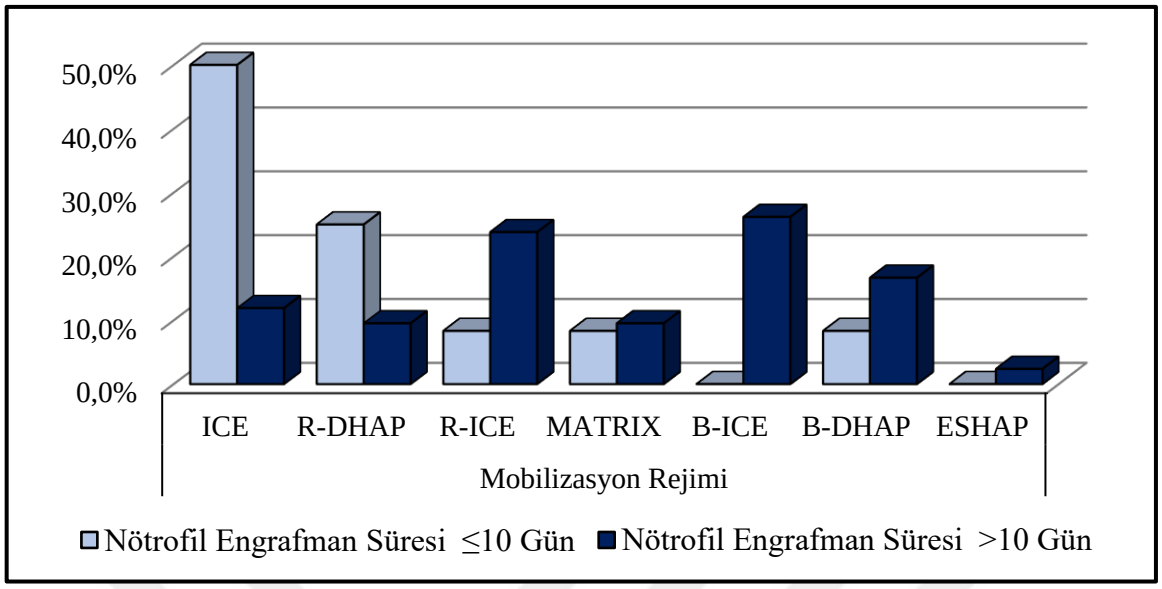
Diğer mobilizasyon rejimleriyle nötrofil engrafman süresi arasında ilişki kurulamamıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, bki ve lenfoma tipiyle nötrofil engrafman süresi arasında belirgin ilişki gösterilememiştir.

Şekil 6



Şekil7



Tablo-15

		Nötrofil Engrafman Süresi						p	
		≤ 10 Gün (n:12)			>10 Gün (n:42)				
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Deauville Skoru									
Nakil Öncesi		1.6 ± 0.9		1.0	2.2 ± 1.5		1.0	0.375	m
Nakil Öncesi	I-II-III	11	91.7%		30	73.2%		0.178	X²
	IV-V	1	8.3%		11	26.8%			
Nakil Sonrası 100.Gün		1.2 ± 0.4		1.0	2.4 ± 1.7		1.0	***0.045***	m
Nakil Sonrası 100.Gün	I-II-III	12	100.0%		28	71.8%		***0.038***	X²
	IV-V	0	0.0%		11	28.2%			
Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı (x10e6/kg)		9.4 ± 7.4		6.6	6.8 ± 4.8		5.4	0.186	m
CD34 Kök Hücre Sayısı	<5	3	25.0%		12	28.6%		0.808	X²
	≥ 5	9	75.0%		30	71.4%			
Trombosit Engrafman Süresi		10.1 ± 4.7		9.0	11.0 ± 3.1		10.0	0.118	m
Trombosit Engrafman Süresi	≤ 10 Gün	10	83.3%		25	59.5%		0.128	X²
	> 10 Gün	2	16.7%		17	40.5%			
Nüks	(-)	11	91.7%		29	69.0%		0.115	X²
	(+)	1	8.3%		13	31.0%			
EX	(-)	12	100.0%		34	81.0%		0.176	X²
	(+)	0	0.0%		8	19.0%			

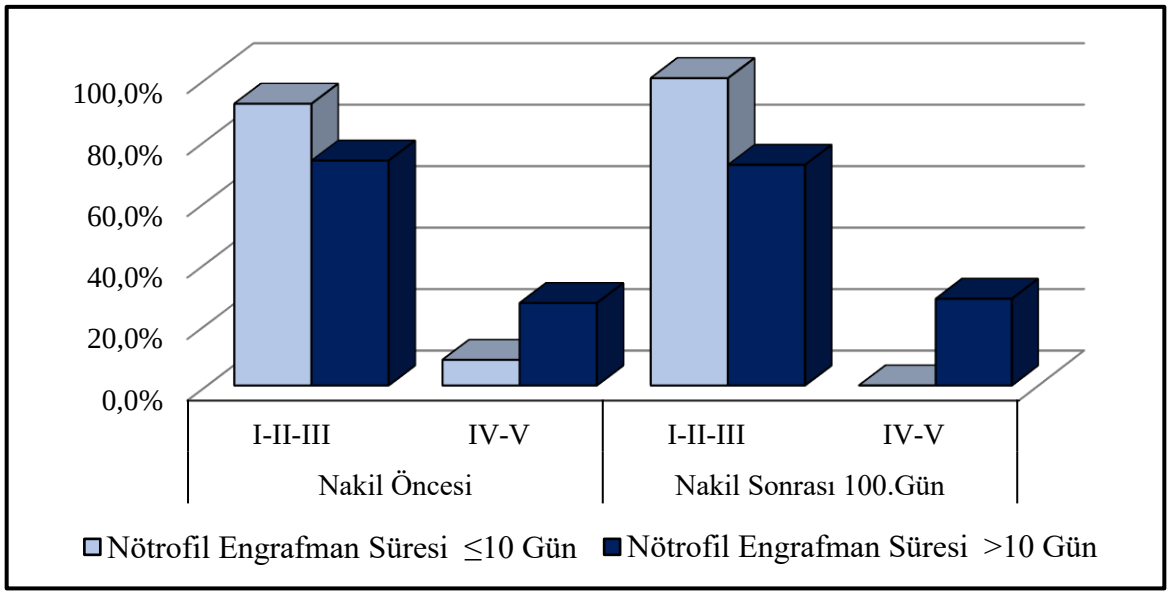
[m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test (Fischer test)

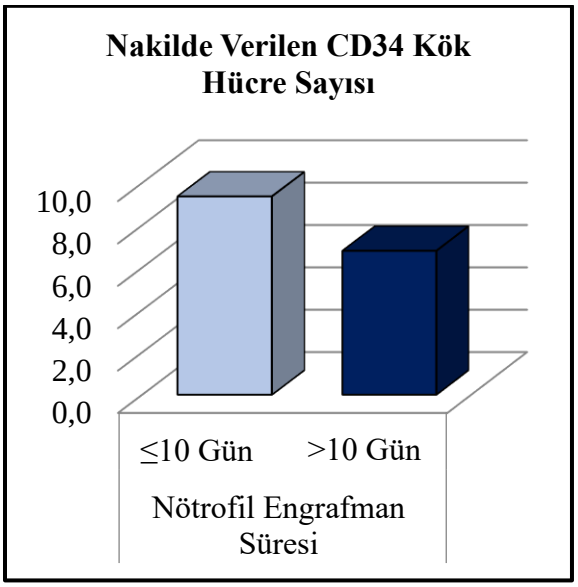
Hastalar nakil öncesi ve nakil sonrası 100. gün deauville skorları 1,2,3 ve 4,5 olanlar olarak gruplandırılarak incelendiğinde;

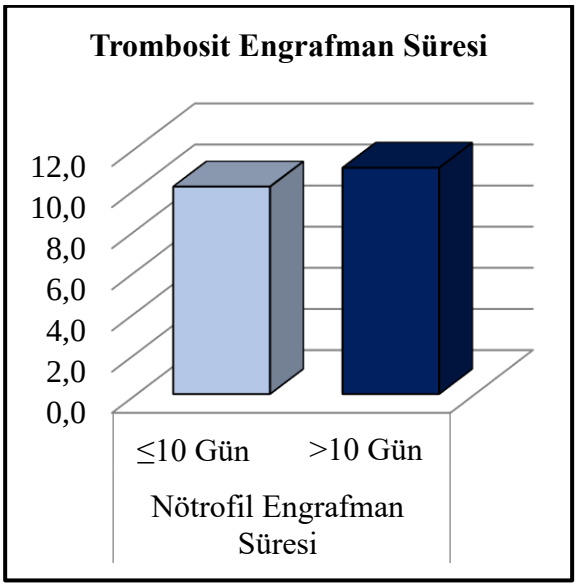
Nakil öncesi deauville skoruyla nötrofil engrafmanı arasında ilişki kurulamazken, nötrofil engrafmanı 10 günden uzun süren hastaların 100. Gün deauville skorlarının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$)

Nötrofil engrafmanıyla verilen CD34 kök hücre sayısı, hastanın nüks ve ex durumu ve trombosit engrafman süresiyle de arasında belirgin ilişki görülmedi.

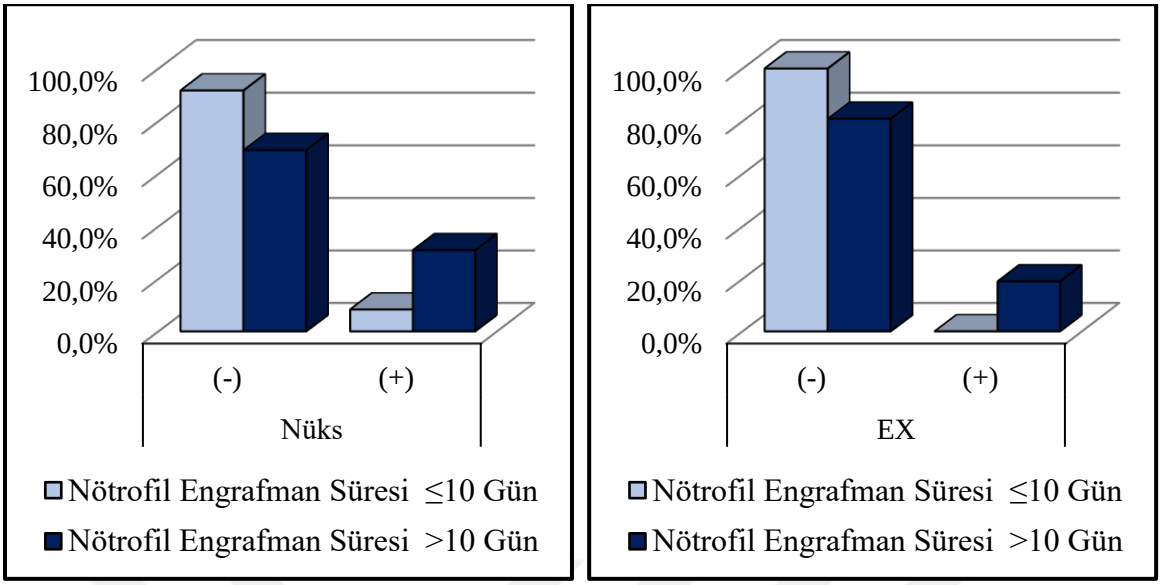
Şekil 8







Şekil 9



Hastanın yaşı ve lenfomanın tipi nötrofil engrafman süresini etkilemezken trombosit engrafman süresiyle yaş ve lenfoma tipi arasında ilişki istatistiksel olarak gösterilmiştir.

Bununla birlikte komorbidite durumuyla nötrofil engrafman süresi arasında ilişki gösterilirken trombosit engrafman süresiyle arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Trombosit engrafman süresi 10 günden uzun süren hastalara bakıldığında yaşlarının engrafman süresi 10 gün ve altında olan hastalardan belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$).

Trombosit engrafman süresi 10 gün ve altında olan hastalarda Hodgkin lenfoma oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Mobilizasyon olarak ICE ve B-ICE rejimi verilen hastaların trombosit engrafmanının diğer mobilizasyon rejimlerine göre anlamlı olarak daha kısa sürdüğü gösterilirken, MATRIX rejimi verildiğinde ise sürenin uzadığı gösterildi. Diğer mobilizasyon rejimleriyle trombosit engrafman süresi arasında bir ilişki bulunamadı.

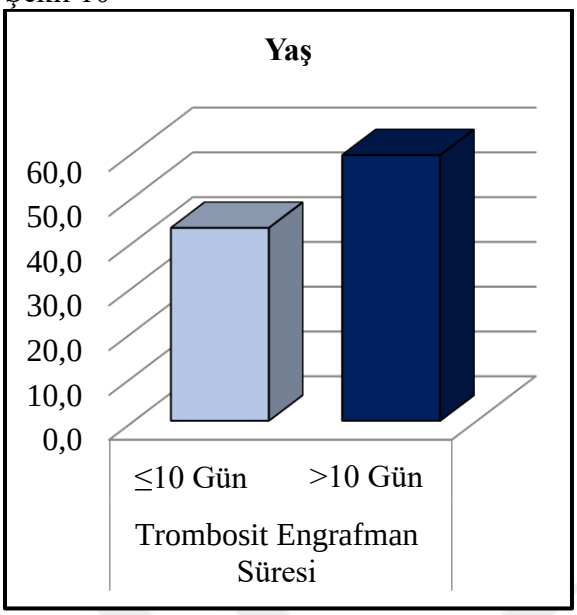
Cinsiyet, bki, nakil öncesi ve 100. gün deauville skoru, verilen CD34 kök hücre sayısı, nüks ve ex oranı ile de trombosit engrafmanı arasında ilişki gösterilememiştir.

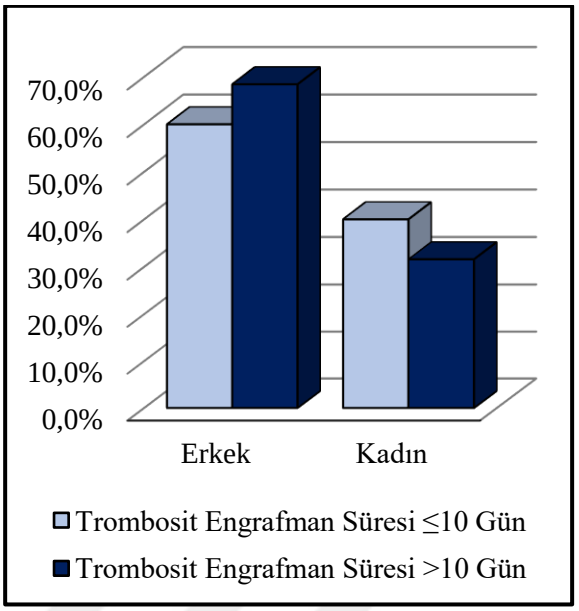
Tablo-16

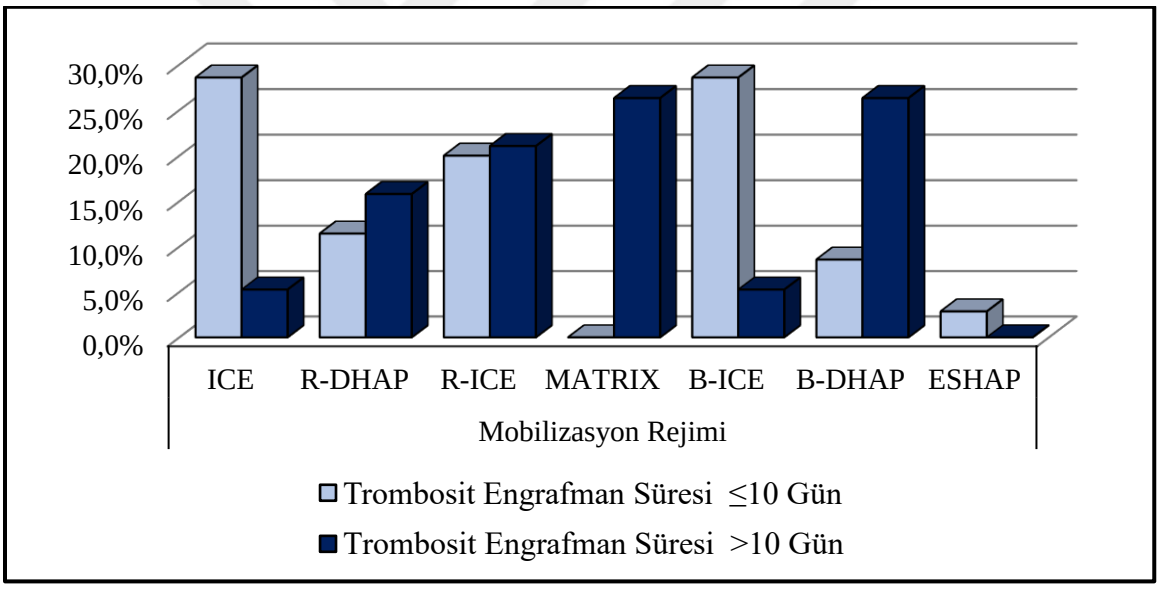
		Trombosit Engrafman Süresi						p	
		≤ 10 Gün (n:35)			>10 Gün (n:19)				
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Yaş		43.1 ± 14.0		40.0	59.3 ± 8.7		59.0	***0.000***	m
Cinsiyet	Erkek	21	60.0%		13	68.4%		0.541	X²
	Kadın	14	40.0%		6	31.6%			
Nakile Girişte BKİ (kg/m2)		25.8 ± 5.8		25.3	27.5 ± 5.2		26.5	0.289	t
BKİ	<18.5	2	5.7%		0	0.0%		0.424	X²
	18.5-24.9	14	40.0%		6	31.6%			
	24.9-29.9	13	37.1%		8	42.1%			
	≥ 30	6	17.1%		5	26.3%			
Ek Hastalık	(-)	25	71.4%		11	57.9%		0.314	X²
	(+)	10	28.6%		8	42.1%			
Lenfoma Tipi									
Hodgkin		23	65.7%		2	10.5%		***0.000***	X²
Diffüz Büyük B Hücreli		4	11.4%		5	26.3%			
Mantle Cell		2	5.7%		4	21.1%			
Diğer T Hücreli		1	2.9%		1	5.3%			
Marjinal Zon		0	0.0%		1	5.3%			
Anaplastik Büyük T Hücreli		4	11.4%		1	5.3%			
Foliküler		0	0.0%		4	21.1%			
Sınıflandırılamayan Matür B		1	2.9%		1	5.3%			
Mobilizasyon Rejimi	ICE	10	28.6%		1	5.3%		***0.042***	X²
	R-DHAP	4	11.4%		3	15.8%		0.649	X²
	R-ICE	7	20.0%		4	21.1%		0.927	X²
	MATRIX	0	0.0%		5	26.3%		***0.004***	X²
	B-ICE	10	28.6%		1	5.3%		***0.042***	X²
	B-DHAP	3	8.6%		5	26.3%		0.080	X²
	ESHAP	1	2.9%		0	0.0%		1.000	X²

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test (Fischer test)

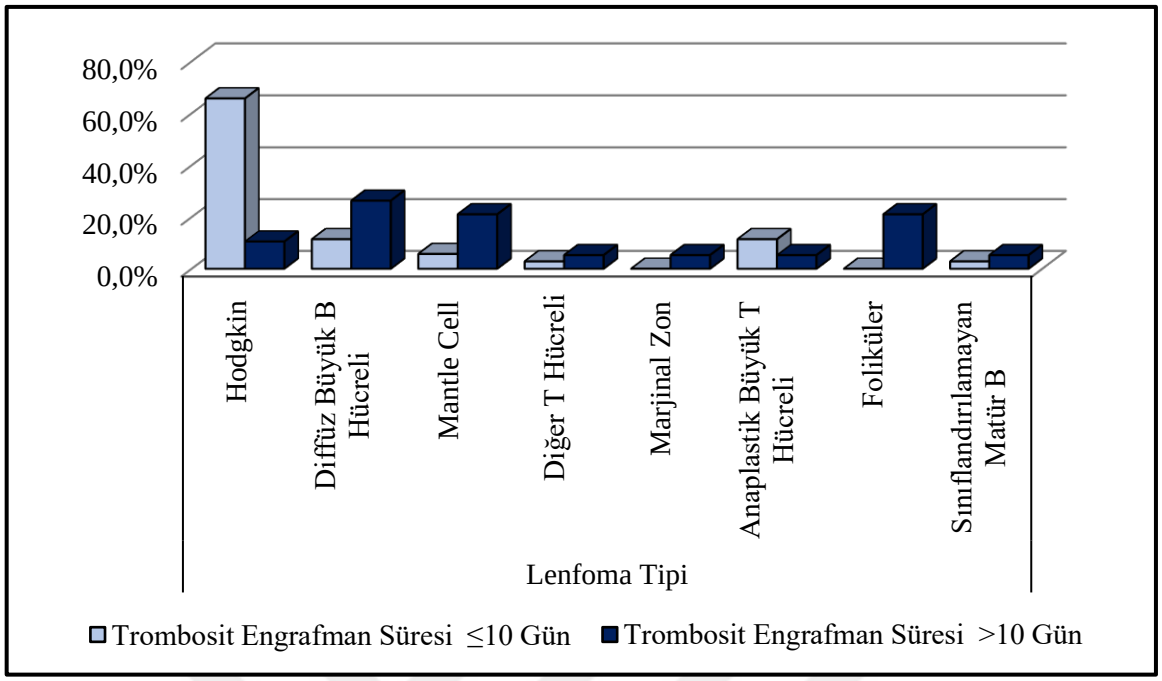
Şekil 10

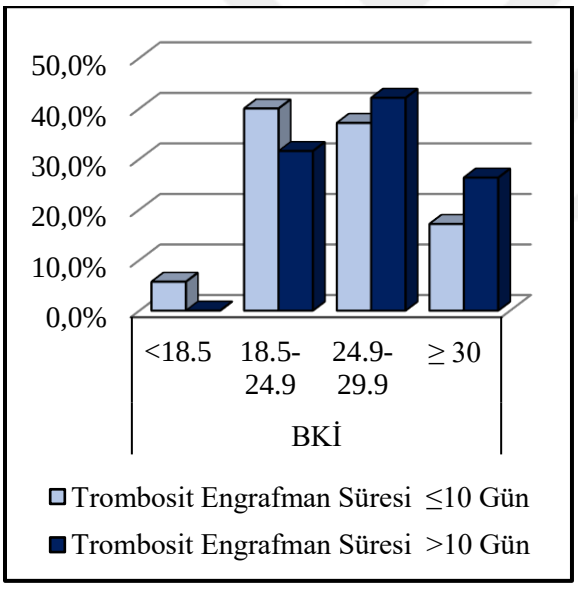

Yaş
60,0
50,0
40,0
30,0
20,0
10,0
0,0
≤10 Gün
>10 Gün
Trombosit Engrafman Süresi

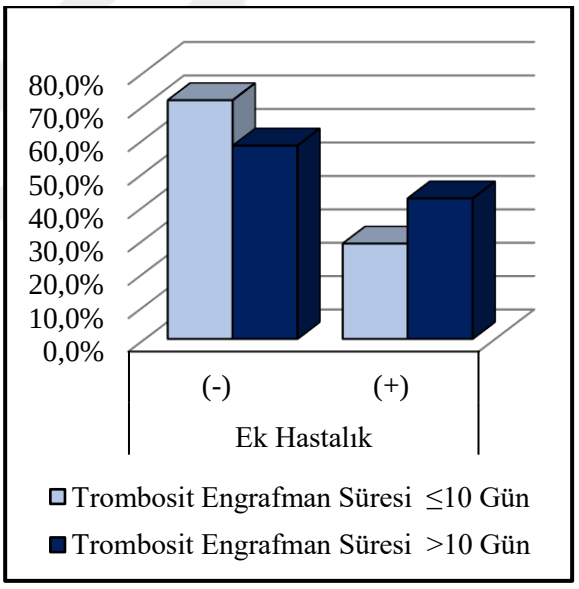

70,0%
60,0%
50,0%
40,0%
30,0%
20,0%
10,0%
0,0%
Erkek
Kadın
Trombosit Engrafman Süresi ≤10 Gün
Trombosit Engrafman Süresi >10 Gün


30,0%
25,0%
20,0%
15,0%
10,0%
5,0%
0,0%
ICE
R-DHAP
R-ICE
MATRIX
B-ICE
B-DHAP
ESHAP
Mobilizasyon Rejimi
Trombosit Engrafman Süresi ≤10 Gün
Trombosit Engrafman Süresi >10 Gün

Şekil 11







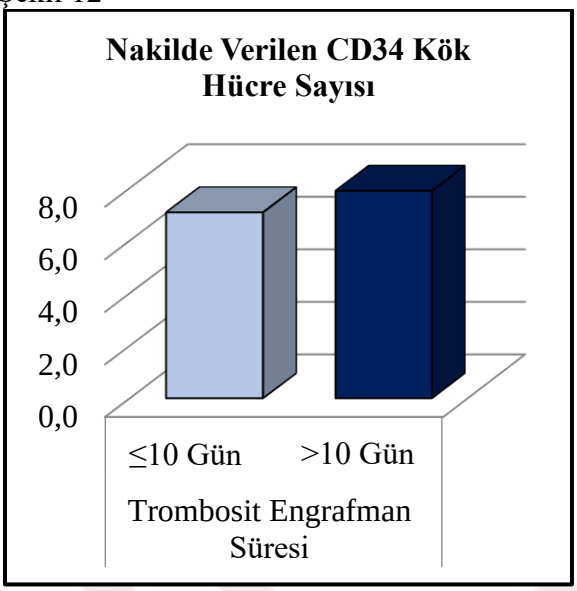
Nötrofil engrafman süresi trombosit engrafman süresini etkilemezken, trombosit engrafman süresi 10 günün üzerinde olan hastaların, 10 gün ve altında olanlara göre nötrofil engrafman süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu gösterilmiştir.

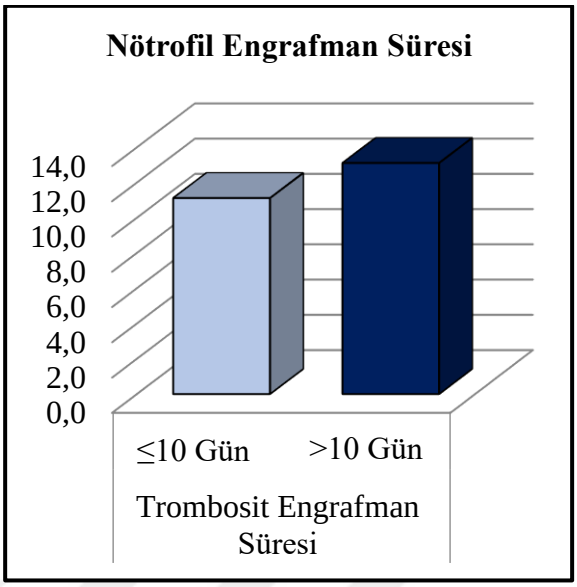
Tablo-17

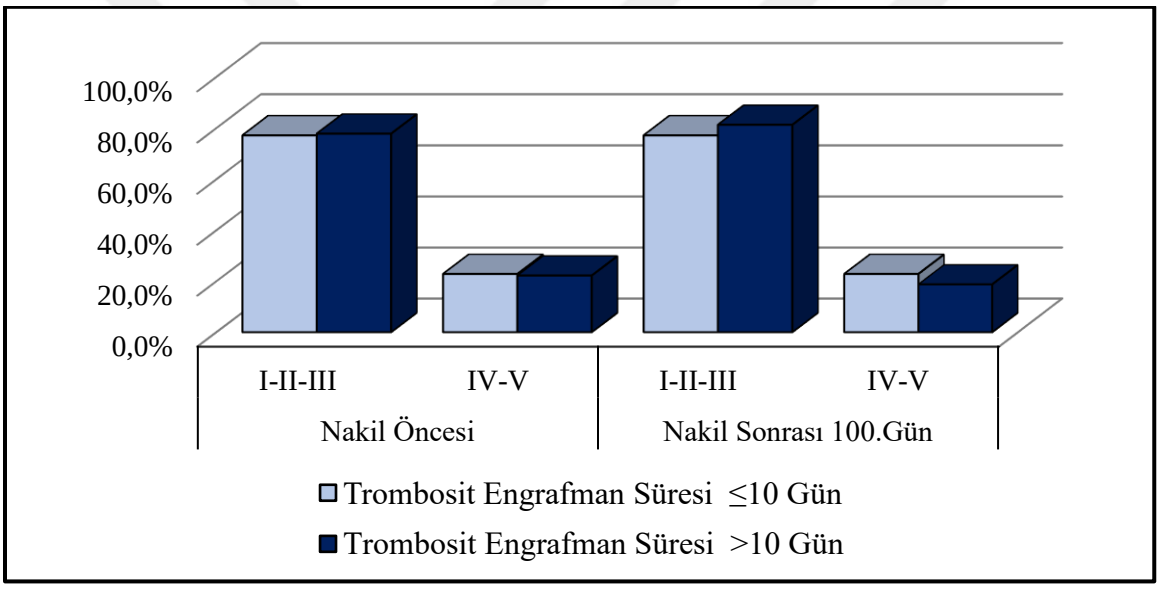
		Trombosit Engrafman Süresi						p	
		≤ 10 Gün (n:35)			>10 Gün (n:19)				
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Deauville Skoru									
Nakil Öncesi		2.2 ± 1.5		1.0	1.8 ± 1.2		1.0	0.421	m
Nakil Öncesi	I-II-III	27	77.1%		14	77.8%		0.958	X^2
	IV-V	8	22.9%		4	22.2%			
Nakil Sonrası 100.Gün		2.1 ± 1.7		1.0	2.0 ± 1.5		1.0	0.897	m
Nakil Sonrası 100.Gün	I-II-III	27	77.1%		13	81.3%		0.741	X^2
	IV-V	8	22.9%		3	18.8%			
Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı (x10e6/kg)		7.1 ± 4.7		5.6	7.9 ± 6.8		5.2	0.986	m
CD34 Kök Hücre Sayısı	<5	9	25.7%		6	31.6%		0.646	X^2
	≥ 5	26	74.3%		13	68.4%			
Nötrofil Engrafman Süresi		11.1 ± 1.8		11.0	13.1 ± 2.9		13.0	***0.002***	m
Nötrofil Engrafman Süresi	≤ 10 Gün	10	28.6%		2	10.5%		0.128	X^2
	> 10 Gün	25	71.4%		17	89.5%			
Nüks	(-)	25	71.4%		15	78.9%		0.547	X^2
	(+)	10	28.6%		4	21.1%			
EX	(-)	32	91.4%		14	73.7%		0.080	X^2
	(+)	3	8.6%		5	26.3%			

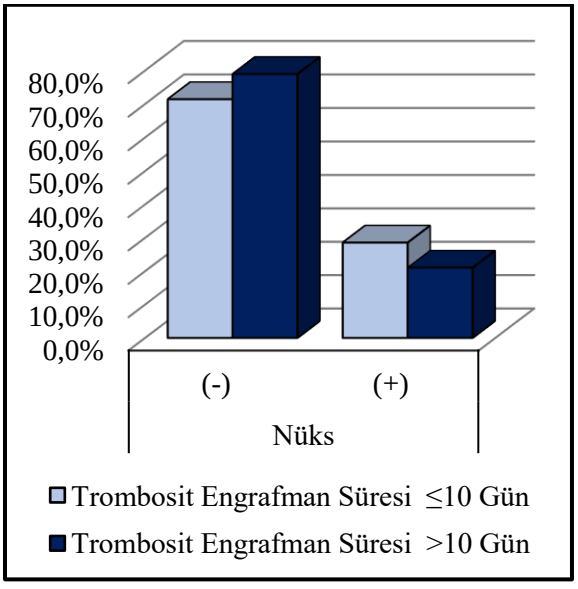
[m] Mann-whitney u test / [X^2] Ki-kare test

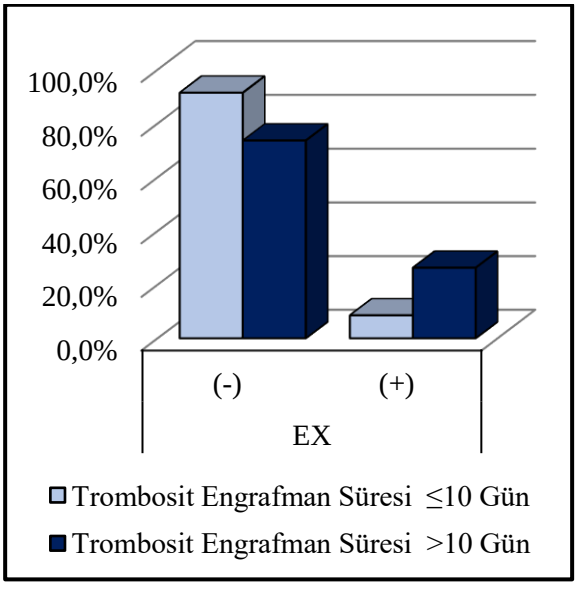
Şekil 12


Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
≤10 Gün
>10 Gün
Trombosit Engrafman Süresi


Nötrofil Engrafman Süresi
14,0
12,0
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
≤10 Gün
>10 Gün
Trombosit Engrafman Süresi


100,0%
80,0%
60,0%
40,0%
20,0%
0,0%
I-II-III
IV-V
I-II-III
IV-V
Nakil Öncesi
Nakil Sonrası 100.Gün
Trombosit Engrafman Süresi ≤10 Gün
Trombosit Engrafman Süresi >10 Gün


80,0%
70,0%
60,0%
50,0%
40,0%
30,0%
20,0%
10,0%
0,0%
(-)
(+)
Nüks
Trombosit Engrafman Süresi ≤10 Gün
Trombosit Engrafman Süresi >10 Gün


100,0%
80,0%
60,0%
40,0%
20,0%
0,0%
(-)
(+)
EX
Trombosit Engrafman Süresi ≤10 Gün
Trombosit Engrafman Süresi >10 Gün

Hastaların nakil sonrası progresyonsuz takip süreleri analiz edildiğinde progresyona kadar geçen en kısa süre 4 gün, en uzun süre 73 ay ve ortalama nakil sonrası progresyonsuz sağkalım süresi 22,7 ay olarak hesaplandı.

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Progresyonsuz Takip Süresi (Ay)	0.0 - 73,0	12,6	22,7 ± 20,7

Progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörler incelendiğinde; cox regresyon analizinde yaşın, cinsiyetin, nakile girişte BKİ, ek hastalık varlığının, lenfoma tipinin, tercih edilen mobilizasyon rejiminin, nakil öncesi deauville skorunun, nakilde verilen CD34 kök hücre sayısının, nötrofil ve trombosit engrafman süresinin, progresyonsuz sağkalım süresi üzerine anlamlı ($p>0.05$) etkisi gözlenmemiştir.

Nakil sonrası 100.gün deauville skorunun ise progresyonsuz sağkalım süresi üzerine anlamlı-bağımsız ($p<0.05$) etkisi gözlenmiştir.

Tablo-18

	Tek Değişkenli Model		
	HR	% 95 GA	p
Yaş	0.987	0.951 - 1.024	0.497
Cinsiyet	0.417	0.116 - 1.496	0.180
Nakile Girişte BKİ (kg/m2)	1.048	0.948 - 1.159	0.359
Ek Hastalık	1.049	0.351 - 3.131	0.932
Lenfoma Tipi	0.952	0.748 - 1.212	0.691
Mobilizasyon Rejimi			
ICE	1.048	0.292 - 3.762	0.943
R-DHAP	1.890	0.247 - 14.458	0.540
R-ICE	0.934	0.259 - 3.361	0.916
MATRIX	1.621	0.211 - 12.446	0.642
B-ICE	0.956	0.267 - 3.429	0.945
B-DHAP	0.791	0.177 - 3.536	0.759
ESHAP	0.179	0.023 - 1.413	0.103
Deauville Skoru			
Nakil Öncesi	1.348	0.969 - 1.874	0.076
Nakil Sonrası 100.Gün	3.811	2.014 - 7.211	***0.000***
Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı	0.912	0.756 - 1.101	0.338
Nötrofil Engrafman Süresi (Gün)	1.043	0.855 - 1.271	0.679
Nötrofil Engrafman Süresi 10 Cut Off	4.510	0.588 - 34.580	0.147
Trombosit Engrafman Süresi (Gün)	0.999	0.849 - 1.175	0.986
Trombosit Engrafman Süresi 10 Cut Off	0.824	0.258 - 2.631	0.744
Cox Regresyon			

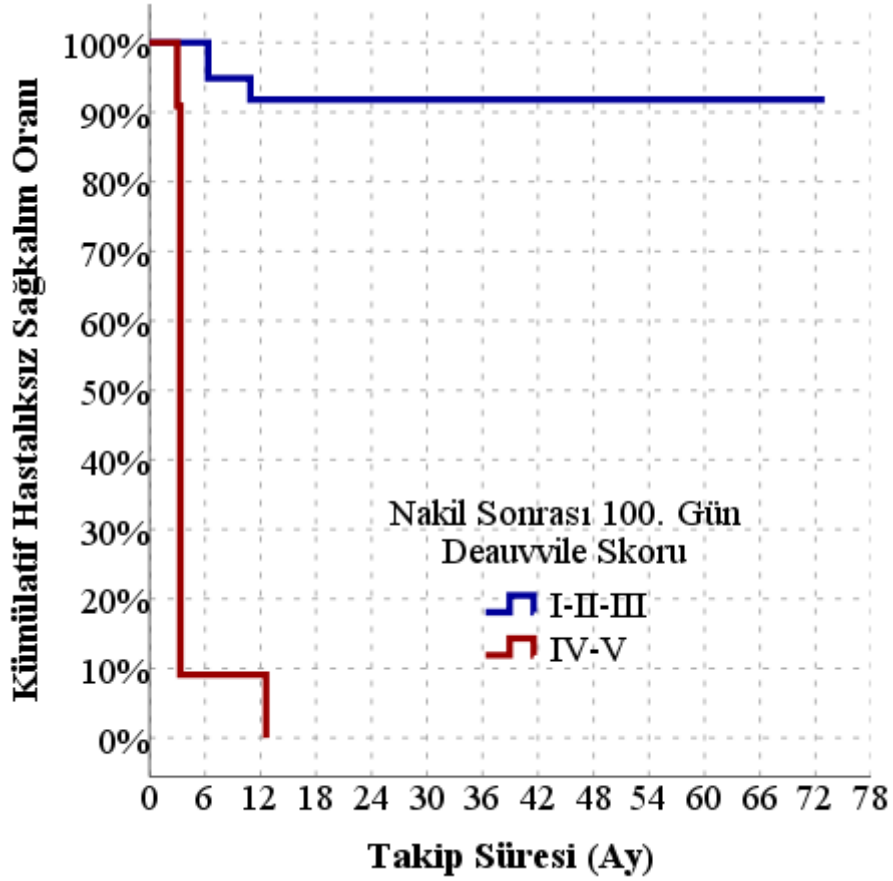
Nakil sonrası 100.gün deauville skoru I-II-III olan grupta öngörülen progresyonsuz sağkalım süresi (67.7 ay), nakil sonrası 100.gün deauville skoru IV-V olan (4.1 ay) olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo-19

		Progresyonsuz Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
Nakil Sonrası 100.Gün Deauville Skoru	I-II-III	67.7	61.9 - 73.5	***0.000***
	IV-V	4.14	2.48 - 5.80	
Toplam		53.5	44.8 - 62.2	

Kaplan Meier (Log Rank)

Şekil 13



5. TARTIŞMA

Lenfomalar Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalar olarak iki büyük gruba ayrılırlar. Non-Hodgin lenfomalar en sık görülen lenfoid maligniteyken, Hodgkin lenfomalar 2-3/100.000 oranında görülürler. Her iki grup da erkeklerde daha sık görülür. Hodgkin Lenfomalar ilk pikini yaşamın 3. dekadında, ikinci pikini ise 60 yaş sonrasında yaparken Non-Hodgkin lenfomalar genç erişkinlerde de görülebilmekle birlikte sıklığı yaş ilerledikçe artar.[14,17,31,33]

Gordan ve arkadaşlarının 90 lenfoma hastasıyla yaptıkları bir çalışmada hastaların %61 NHL, %49 HL tanılı, ortanca yaş 45, kadın erkek oranı 1/2,4'tü.[62] Lefrere ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise hastaların %14 HL, %86 NHL, ortanca yaş 54 ve kadın erkek oranı 1/2,5'ti.[63] Ülkemize bakacak olursak da Doğan ve arkadaşlarının 2020 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 386 NHL hastasıyla yaptıkları bir çalışmada en sık görülen alt tip %46,9 oranıyla DBBHL idi.[64] Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastaların %55,4 NHL, %44,6 HL, NHL hastalarının içinde en sık görülen alt tip DBBHL (%32,35), ortanca yaş 54 ve kadın erkek oranı 1/1,66 şeklinde bulundu.

Otolog Periferik Hematopoetik Kök Hücre Nakli başta lenfomalar ve multiple myelom olmak üzere hematolojik malign veya benign durumların tedavisinde kullanılan kür şansı sağlayan önemli bir tedavi şeklidir.[53] Otolog nakil için gereken minimum kök hücre dozu $2x10^6$hücre/kg olarak kabul edilmiştir ancak hematopoetik iyileşmeyi hızlandırmak ve sağkalımı uzatmak için çoğu merkezde 4-5$x10^6$ hücre/kg dozları hedeflenir.[65] Nakil sonrası hızlı hematolojik iyileşme enfeksiyon riskinin azalması ve hastanede yatış süresinin kısalması için önemlidir. Bu sebeplerden dolayı hematolojik iyileşmeyi hızlandırmada etkili faktörleri araştırmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Micallef ve arkadaşlarının 298 NHL ve 302 MM hastasıyla yaptıkları bir çalışmada NHL lenfoma hastalarında 60 yaş altında hedef kök hücre dozlarına anlamlı olarak daha sık ulaşıldığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada nötrofil ve trombosit engrafman sürelerinin yaş ile bir ilişkisi bulunamamıştır.[66] Rinaldi ve arkadaşlarının 190 kök hücre vericisiyle yaptıkları tek merkezli bir çalışmada da yaş ile toplanabilen kök hücre sayısı arasında negatif korelasyon bulunmuştur.[67] Patrick ve arkadaşlarının lenfoma hastalarıyla yaptığı bir başka çalışmada ise nötrofil engrafmanı ortalama 10 gün, trombosit engrafmanı ortalama 23 günde sağlanmış, 100 hastayla yapılan benzer bir başka çalışmada da nötrofil engrafmanı ortalama 11 gün, trombosit engrafmanı ise ortalama 15 gün sürmüş olup benzer bir başka çalışmada ise yine diğer çalışmadaki gibi engrafman süresinin kök hücre sayısı ve yaştan etkilenmediği

gösterilmiştir.[65,68] Pusic ve meslektaşlarının Amerika'da yaptıkları tek merkezli retrospektif 1834 lenfoma ve MM hastasının dahil edildiği bir çalışmada ise elde edilen kök hücre sayısı $10x10^6$ seviyelerine ulaştığında hem nötrofil hem de trombosit engrafmanının anlamlı bir şekilde kısaldığı tespit edilmiştir.[69]

Bizim çalışmamızda dahil edilen 56 hastanın yalnız 6'sında toplanabilen kök hücre sayısı $>10x10^6$ hücre/kg'dı ve kök hücre sayısı ile engrafman süresi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında çoğunlukla bizim çalışmamızda da olduğu gibi kök hücre sayısı ve hematopoetik iyileşme arası bir bağlantı kurulamasa da infüze edilen kök hücre sayısı ciddi oranda yükseltildiğinde ($>10x10^6$ hücre/kg gibi) engrafman sürelerinde kısalma olabileceği şeklinde çıkarım yapılabilir. Yine literatüre benzer şekilde çalışmamızda da yaş ile CD34 kök hücre sayısı arasındaki ilişki gösterilmiş olup hastalar toplanan kök hücre sayısı $5x10^6$ ve üzeri olanlar ile altında olanlar olarak iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Yaş arttıkça hedef kök hücre dozuna ulaşılabilme sıklığı anlamlı olarak azalmıştır. Çalışmamızda hastaların nötrofil engrafman süreleri ortalaması 11,8 gün trombosit engrafman süreleri ortalaması ise 10,8 gün olarak hesaplanmıştır. Yaş ile engrafman süreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında ise nötrofil engrafman süresiyle yaş arasında ilişki kurulamazken trombosit engrafman süresi 10 günden uzun olan hastaların 10 günden kısa olanlara göre yaşlarının belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda hastaların lenfoma türlerinin nakil sonrası hematopoetik iyileşmedeki etkinliğini de araştırdık. Hodgkin lenfomalı olan hastalarda Non-Hodgkin lenfomalı hastalara göre nakil sonrası trombosit engrafmanın istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha çabuk gerçekleştiğini gözlemlerken nötrofil engrafmanı üzerinde bir etkisi olmadığını yine Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfomanın kendi alt tipleriyle de hematopoetik iyileşme üzerinde belirgin bir fark olmadığını gözlemledik.

Literatür taraması yaparken hastaların beden kitle indekslerinin mobilizasyona ve hematopoetik iyileşmeye olan etkisini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma olduğunu tespit ettik. Khouri ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları 556 lenfoma ve MM hastasını dahil ettikleri retrospektif bir çalışmada hastalar bki değerlerine göre zayıf, normal kiloda, fazla kilolu ve obez olarak kategorize edilerek incelenmiş ancak beden kitle indeksinin CD34 kök hücre sayısı, nötrofil ve trombosit engrafman süreleri, progresyonsuz sağkalım süresi üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür.[70] Wang ve arkadaşlarının 375 sağlıklı donörle yaptıkları bir çalışmada BKİ arttıkça kök hücre toplamının ilk günündeki verimin arttığı yönünde bir tespit yapılsa da lenfoma tanılı hastalarla yapılan çoğu çalışmada Khouri ve arkadaşlarının

çalışmasında olduğu gibi bki indeksinin belirgin bir faktör olmadığı görülmüştür.[71] Bizim çalışmamızda da hastaların %3,6 zayıf, %35,7'si normal kiloda, %41,1'i fazla kilolu ve %19,6 sı obez idi ve yapılan çoğu çalışmaya benzer şekilde toplanan CD34 kök hücre sayısı, engrafman süreleri ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi saptanmadı.

Kemik iliğinden periferik kana CD34 kök hücrelerin geçişini sağlayan mobilizasyon işlemi için tek başına G-CSF yerine mobilizasyon başarısını arttırmak için genellikle kemo-mobilizasyon rejimleri tercih edilmektedir. Kemomobilizasyonda kısıtlı çalışmada ICE rejimiyle engrafman sürelerinde kısalma tespit edilse de çoğu çalışmada ilişki bulunamamıştır. Sarıcı ve arkadaşlarının kemomobilizasyonda DHAP, R-DHAP, ESHAP, R-ESHAP, ICE ve R-ICE rejimlerini inceledikleri 167 hastayı kapsayan retrospektif kohort çalışmasında bu mobilizasyon rejimlerinden herhangi biriyle engrafman süreleri, hematopoetik iyileşme ile belirgin bir ilişki gösterilememiştir.[72] Pavone ve arkadaşlarının 72 hastayla yaptığı benzer bir çalışmada da yine mobilizasyon rejimi ve engrafman süresi arası ilişki bulunamamıştır.[73]

Literatür taraması yapılırken kemomobilizasyon rejimlerinin etkinliğini karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma olması dikkat çekicidir. Bizim çalışmamızda 56 hastanın tamamı kemomobilizasyon yöntemiyle mobilize edilmiş olup ICE, R-ICE, B-ICE, R-DHAP, B-DHAP, MATRIX ve ESHAP rejimleri tercih edilmiştir. ICE rejimi tercih edilen hastalarda hem trombosit hem de nötrofil engrafmanı anlamlı olarak diğer rejimlere göre kısayken B-ICE verilenlerde trombosit engrafmanı kısalmış ancak nötrofil engrafmanı tam tersine uzama göstermiştir. Yine MATRIX rejimi verilenlerde diğer rejimlerle kıyaslandığında trombosit engrafmanı anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur.

Engrafman üzerine etkili diğer sebeplere baktığımızda çalışmamızda tanı anında ek hastalığı bulunanlarda nötrofil engrafmanının daha uzun sürdüğü ancak trombosit engrafmanının etkilenmediği tespit edilmiştir.

Lenfoma hastalarının evrelemesinde, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde FDG-PET kullanılır. Görüntülemenin yorumlanmasına belirli bir standardizasyon getirmek için de 5 ölçekli Deauville skorlaması tercih edilir. Deauville skoru ≥4 tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir.[19]

Çalışmamıza dahil olan hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası 100. Gün PET-BT görüntülemelerine göre Deauville skorlarını hesapladık. Deauville skoru 1, 2, 3 olanlar ile 4,5 olanları ayrı olarak gruplandırdık. Buna göre nakle girişte hastaların %75'inin skoru 1,2,3 iken %23,2'nin 4,5 'ti (1 hastaya ait görüntülemeye ulaşılamadı). Nakil sonrası 100. gün

skorlarına bakıldığındaysa %71,4'ünün skoru 1,2,3 iken %19,6 'sının skoru 4,5'ti (4 hasta ex olduğu için 100. gün görüntülemesi değerlendirilemedi.).

Filmont ve arkadaşlarının Florida'da yaptıkları bir çalışmada 60 lenfoma hastasının nakil öncesi ve nakil sonrası 100. Gün PET-BTleri çekilerek pozitif (rezidüel hastalık var) ve negatif (hastalık yok) olarak yorumlanmıştır. Nakil öncesi PET-BT de hastaların %75'i negatif olarak yorumlanırken 100. Gün görüntülemede %80'i negatif olarak yorumlanmış olup bizim çalışmamızla benzerdir. Çalışmada hastaların hem nakil öncesi hem de 100. gün PET-BT değerlendirmesinin progresyonsuz sağkalımı etkilediği gösterilmiştir.[74] Kassim ve arkadaşlarının yaptıkları 44 hastalık başka bir çalışmada ise 100 gün PET ile progresyonsuz sağkalım arasında pozitif korelasyon gösterilmiş olup nakil öncesi PET le progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunamamıştır.[75]

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 100. Gün Deauville skorunun progresyonsuz sağkalım üzerinde anlamlı-bağımsız etkisi gösterilmiştir. Ancak nakil öncesi Deauville skoruyla progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunamamıştır. 100. Gün Deauville skoru 1,2,3 olan hastaların progresyon olmadan takip edildikleri sürenin skoru 4,5 olanlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda nakil sonrası nötrofil engrafmanı 10 günden uzun süren hastalarda 100. Gün Deauville skorlarının da anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Trombosit engrafmanı içinse böyle bir ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamızda hastalara infüze edilen CD34 kök hücre sayısının progresyonsuz sağkalımla ilişkisi incelendiğinde kök hücre sayısının progresyonsuz sağkalım, nüks durumu ve mortalite üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür.

Sorique ve arkadaşlarının yaptığı 146 lenfoma hastasının olduğu bir çalışmada da benzer şekilde hastalarda nüks gelişmesinde, progresyonsuz sağkalım süresinde ve mortalitede CD34 kök hücre dozuna dayalı belirgin bir fark gözlenmemiştir. Buna karşın bizim çalışmamızdan farklı olarak yüksek doz CD34 kök hücre infüzyonunun özellikle erken trombosit engrafmanıyla güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir.[76]

6. SONUÇ

Çalışmamızda Ekim 2017 – Şubat 2024 yılları arasında otolog hematopoetik periferik kök hücre nakli yapılmış 56 lenfoma hastasını retrospektif olarak inceleyerek mobilizasyon başarısı ve progresyonsuz sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörleri ve bu faktörlerin birbirleriyle olan ilişkilerini ortaya koymayı amaçladık.

-İdeal bir mobilizasyonda yeterli sayıda kök hücre toplanabilmeli ve kısa sürede kalıcı engrafman sağlanmalıdır. Çalışmamızda mobilizasyon başarısı üzerinde hastanın yaşının, komorbidite varlığının, lenfoma tipinin ve mobilizasyon rejiminin etkili olduğu saptanmıştır.

-Hastanın yaşı arttıkça hedef kök hücre dozuna ($5x10^6$) ulaşılabilme sıklığının giderek azaldığı, trombosit engrafman süresinin ise uzadığı gözlenmiştir.

-Komorbidite varlığı nötrofil engrafman süresini uzatarak mobilizasyon başarısı üzerinde olumsuz etki yaratmaktadır.

-Hodgkin lenfomalı hastalara nötrofil engrafman süresi, NHL'lı hastalara göre anlamlı olarak daha kısa sürmektedir. Bu da nakil sonrası dönemde HL tanılı hastalarda daha az enfeksiyon riski ve çabuk hematopoetik iyileşmeyle ilişkilendirilebilir.

-Mobilizasyon rejimi olarak ICE rejimi tercih edilenlerde diğer rejimlerle kıyaslandığında hem nötrofil hem de trombosit engrafman süresi anlamlı olarak daha kısa sürmektedir. ICE rejimi Brentuximab ile birlikte verildiğinde trombosit engrafmanı yine kısalırken nötrofil engrafmanının ise uzadığı görülmüştür.

-Mobilizasyon rejimi olarak MATRIX tercih edilenlerde ise trombosit engrafmanın anlamlı olarak uzadığı görülmüştür.

-Nötrofil engrafmanı 10 günden uzun süren hastalarda 100. Gün Deauville skorunun da anlamlı olarak arttığı görülmüştür.

-Nakil sonrası progresyonsuz sağ kalım üzerinde 100. gün Deuville skorunun etkili olduğu saptanmıştır. Skoru 1,2,3 olan hastaların progresyonsuz takip süresi 4,5 olanlardan anlamlı olarak daha yüksektir. Nakil öncesi Deauville skoru, yaş, cinsiyet, bki, lenfoma tipi, mobilizasyon rejimi, CD34 kök hücre sayısı ile progresyonsuz sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

-100. gün Deauville skoru progresyonsuz sağkalım üzerinde etkili ve nötrofil engrafman süresi uzayan hastalarda Deauville skoru da anlamlı olarak yükseliyorsa nötrofil engrafman süresi 10 günden uzun süren hastalar yakın dönemde ek tedavi düşünülebilir.

Çalışmamızdaki literatürle olan farklılıklar çalışmamızın retrospektif, tek merkezli ve kısıtlı hasta sayısıyla yapılmış olmasından kaynaklanabilir ancak yine de başta kliniğimizin verilerini sonrasında da bölgesel ve ülke geneli verileri yansıttığı için önem arzetmektedir.

7.ÖZET

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN LENFOMA HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Lenfoma dünyada ve ülkemizde en sık görülen hematolojik malignitedir. Uygun tedaviyle birçok hastada remisyon elde edilebilmesine karşın bir kısmı tedaviye dirençli olabilir veya bir süre sonra nüks gelişebilir. Relaps/Refrakter lenfomada standart tedavi yöntemi otolog periferik kök hücre naklidir. Çalışmamızda kliniğimizde otolog periferik kök hücre nakli yapılan lenfoma hastalarının verilerini inceleyerek mobilizasyon başarısına ve progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörlerin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza ekim 2017-şubat 2024 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde otolog periferik kök hücre nakli yapılmış olan 56 lenfoma hastası dahil edildi. Hastaların takip dosyaları ve Kocaeli Üniversitesi Nucleus bilgi sistemi üzerinden yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, ek hastalıklar, tanı tarihi, lenfoma tipi, nakil öncesi verilen mobilizasyon rejimi, nakilde verilen CD34+ kök hücre sayısı, tam kan sayımı sonuçları, nakil öncesi ve nakilden sonra 100. günde çekilen PET-BT görüntülemelerindeki Deauville skorları, mortalite sebepleri incelenerek kaydedildi. Elde edilen verilerle nötrofil ve trombosit engrafman süreleri, progresyon durumları, progresyona kadar geçen süreler, mortalite oranları hesaplanarak kaydedildi. Verilerin analizi için SPSS 28.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 35'i (%62,5) erkek, 21'i (%37,5) kadın olup, yaş ortalaması 49,3 (22-72), medyan yaş 54'tü. Tanı anında hastaların 19'unda (%33,9) ek hastalık vardı. 11 hastada (%19,6) diyabetes mellitus, 7 hastada (%12,5) hipertansiyon, 4 hastada(%7,1) koroner arter hastalığı, 2 hastada (%3,6) hipertiroidi, 2 hastada (%3,6) hipotiroidi, 1 hastada (%1,8) hiperlipidemi, 2 hastada (%3,6) kronik hepatit B, 1 hastada (%1,8) romatoid artrit, 1hastada(%1,8) de ek bir malignite tanısı olduğu görüldü. 25 hasta (%44,6) Hodgkin Lenfoma, 31 hasta (%55,4) Non-Hodgkin Lenfoma tanılıyken; Non-Hodgkin Lenfoma tanılı hastaların 10'u (%17,9) DBBHL, 7'si (%12,5) Mantle Cell Lenfoma, 5'i (%8,9) Anaplastik Büyük T hücreli Lenfoma, 4'ü (%7,1) Foliküler Lenfoma, 1'i (%1,8) Marjinal Zon Lenfoma,

2’si (%3,6) Sınıflandırılamayan Matür B hücreli Lenfoma, 2’si (%3,6) periferik T hücreli Lenfoma alt tipindeydi. Nakil öncesi hesaplanan BKİ’ne göre hastaların 2’si (%3,6) zayıf, 20’si (%35,7) normal, 23’ü (%41,1) fazla kilolu, 11’i (%19,6) obezdi. 56 hastanın tümüne mobilizasyon işlemi kemomobilizasyon şeklinde uygulandı. 11 hastaya (%19,6) ICE, 11 hastaya(%19,6) R-ICE, 11 hastaya (%19,6) B-ICE, 9 hastaya(%16,1) R-DHAP, 8 hastaya (%14,3) B-DHAP, 5 hastaya (%8,9) MATRIX, 1hastaya (%1,8) ESHAP rejimi mobilizasyon olarak G-CSF ile birlikte verildi. Hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası 100. gün PET-BT görüntülemelerine göre nakil öncesi 42 hastanın (%75) Deauville skoru 1-2-3 iken 13 hastanın (%23,2) skoru 4-5’ti. 100. gün Deauville skoru 40 hastanın (%71,4) 1-2-3 iken 11 hastanın (%19,6) skoru 4-5’ti. 1 hastanın pet-bt görüntülemelerine ulaşılamadığı için deauville skorları hesaplanamadı. 4 hastanın nakil sonrası 100. Günden önce ölmesi sebebiyle 100. Gün deauville skoru belirlenemedi. Hastaların 16’sında (%28,6) nakilde verilen CD34+ kök hücre sayısı $<5x10^6$ iken, 40’ında (%71,4) $\geq 5x10^6$’ydı. Nakil sonrası nötrofil engrafman süresi ortalaması 11,8 gündü. 12 hastanın (%21,4) nötrofil engrafmanı ≤ 10gün sürerken, 42 hastanın (%75) >10 gün sürdü. 2 hastada ise ex oldukları için süre hesaplanamadı. Trombosit engrafman süresi ortalaması ise 10,8 gündü. 35 hastada (%62,5) ≤ 10gün sürerken, 19 hastada (%33,9) >10 gün sürdü. 2 hastanın ise ex olmaları sebepli engrafman süreleri hesaplanamadı. Nakil sonrası 41 hastada (%73,2) nüks gözlendi. 1 hasta ise 100. gün PET-BT çekilemeden ex olduğu için nüks durumu belirlenemedi.10 hasta (%17,9) nakil sonrası takipte ex oldu. Ex olan hastaların 6’sında (%60) ölüm nedeni enfeksiyon, 2’sinde (%20) COVID enfeksiyonu, 2’sinde (%20) ise hastalık kaynaklıydı. Progresyonsuz sağ kalım süresi en fazla 73 ay, ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi 22,7 ay olarak bulundu.

Sonuç: Mobilizasyon başarısı üzerinde en etkili faktörler arasında hasta yaşı, ek hastalık varlığı, lenfoma tipi, ve mobilizasyon rejimi; progresyonsuz sağkalım üzerinde ise 100. gün Deauville skoru sayılabilir. Lenfomada otolog nakilde mobilizasyon başarısı ve progresyonsuz sağkalım üzerinde daha detaylı bilgi edinebilmemiz için daha büyük vaka serilerinin olduğu çok merkezli çalışmaların sayılarının artması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, otolog periferik kök hücre nakli, mobilizasyon, progresyonsuz sağkalım

8. ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH LENPHOMA WITH AUTOLOGOUS PERIPHERAL STEM CELL TRANSPLANTATION IN KOCAELI UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE HEMATOLOGY CLINIC

Introduction and Objective: Lymphoma is the most common hematological malignancy in the world and in our country. Although remission can be achieved in many patients with appropriate treatment, some may be resistant to treatment or may relapse after a while. The standard treatment method for relapsed/refractory lymphoma is autologous peripheral stem cell transplantation. In our study, we aimed to evaluate the factors affecting mobilization success and progression-free survival by examining the data of patients with lymphoma with autologous peripheral stem cell transplantation in our clinic.

Materials and Methods: Fifty-six lymphoma patients who underwent autologous peripheral stem cell transplantation at the Bone Marrow Transplantation Unit of the Hematology Clinic of Kocaeli University Faculty of Medicine between October 2017 and February 2024 were included in our study. Age, gender, body mass index, additional diseases, diagnosis date, lymphoma type, mobilization regimen given before transplantation, CD34+ stem cell count given during transplantation, complete blood count results, Deauville scores in PET-CT images taken before and on the 100th day after transplantation, and causes of mortality were examined and recorded through the patient follow-up files and Kocaeli University Nucleus information system. Neutrophil and platelet engraftment times, progression status, times to progression, and mortality rates were calculated and recorded using the obtained data. SPSS 28.0 program was used for data analysis.

Results: 35 (62.5%) of the patients were male and 21 (37.5%) were female, the mean age was 49.3 (22-72), and the median age was 54. At the time of diagnosis, 19 (33.9%) of the patients had comorbidities. 11 patients (19.6%) had diabetes mellitus, 7 patients (12.5%) had hypertension, 4 patients (7.1%) had coronary artery disease, 2 patients (3.6%) had hyperthyroidism, 2 patients (3.6%) had hypothyroidism, 1 patient (1.8%) had hyperlipidemia, 2 patients (3.6%) had chronic hepatitis B, 1 patient (1.8%) had rheumatoid arthritis, and 1 patient (1.8%) had an additional malignancy. While 25 patients (44.6%) were diagnosed with Hodgkin Lymphoma and 31 patients (55.4%) were diagnosed with Non-Hodgkin Lymphoma;

10 (17.9%) of the patients with Non-Hodgkin Lymphoma had DLBCL, 7 (12.5%) had Mantle Cell Lymphoma, 5 (8.9%) had Anaplastic Large T-cell Lymphoma, 4 (7.1%) had Follicular Lymphoma, 1 (1.8%) had Marginal Zone Lymphoma, 2 (3.6%) had Unclassified Mature B-cell Lymphoma, and 2 (3.6%) had Peripheral T-cell Lymphoma subtype. According to the BMI calculated before transplantation, 2 (3.6%) of the patients were underweight, 20 (35.7%) were normal, 23 (41.1%) were overweight, and 11 (19.6%) were obese. All 56 patients underwent mobilization in the form of chemomobilization. ICE was given to 11 patients (19.6%), R-ICE to 11 patients (19.6%), B-ICE to 11 patients (19.6%), R-DHAP to 9 patients (16.1%), B-DHAP to 8 patients (14.3%), MATRIX to 5 patients (8.9%), and ESHAP regimen together with G-CSF was given to 1 patient (1.8%) as mobilization. According to the PET-CT images of the patients before and on the 100th day after transplantation, the Deauville score of 42 patients (75%) was 1-2-3, while the score of 13 patients (23.2%) was 4-5. The Deauville score on the 100th day was 1-2-3 in 40 patients (71.4%), while the score of 11 patients (19.6%) was 4-5. Deauville scores of 1 patient could not be calculated because PET-CT images were not available. Deauville scores on the 100th day of 4 patients could not be determined because they died before Day 100 after transplantation. The CD34+ stem cell count given at transplantation was $<5x10^6$ in 16 patients (28.6%), while it was $\geq 5x10^6$ in 40 patients (71.4%). The mean duration of neutrophil engraftment after transplantation was 11.8 days. Neutrophil engraftment lasted ≤ 10 days in 12 patients (21.4%), while it lasted >10 days in 42 patients (75%). The duration could not be calculated in 2 patients because they died. The mean duration of platelet engraftment was 10.8 days. It lasted ≤ 10 days in 35 patients (62.5%), while it lasted >10 days in 19 patients (33.9%). Engraftment times could not be calculated in 2 patients because they died. Relapse was observed in 41 patients (73.2%) after transplantation. Relapse status could not be determined in 1 patient because they died before PET-CT could be performed on the 100th day. 10 patients (17.9%) died during follow-up after transplantation. The cause of death among the patients who died was infection in 6 (60%), COVID infection in 2 (20%), and lymphoma disease in 2 (20%) The maximum progression-free survival time was 73 months, and the average progression-free survival time was 22.7 months.

Conclusion: The most effective factors on mobilization success include patient age, comorbidities, lymphoma type, and mobilization regimen; and the 100th day Deauville score on progression-free survival. In order to obtain more detailed information on mobilization

success and progression-free survival in autologous transplantation in lymphoma, the number of multicenter studies with larger case series needs to increase.

Keywords: Lymphoma, autologous peripheral stem cell transplantation, mobilization, progression-free survival

9. KAYNAKLAR

1. Piris MA, Medeiros LJ, Chang KC. Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology*. 2020;52(1):154-165.
2. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-hodgkin lymphoma. *The lancet*. 2017;390(10091):298-310.
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263.
4. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84(5):1361-1392.
5. Yoo KH, Lee H, Suh C, CISL. Lymphoma epidemiology in Korea and the real clinical field including the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) trial. *Int J Hematol*. 2018;107:395-404.
6. de Leval L, Jaffe ES. Lymphoma classification. *The Cancer Journal*. 2020;26(3):176-185.
7. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiol Clin North Am*. 2008;46(2):175-198.
8. Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, et al. A review of autologous stem cell transplantation in lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12:217-226.
9. Gonçalves TL, Benvegnú DM, Bonfanti G. Specific factors influence the success of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(2):82-87.
10. Bongso A, Lee EH. Stem cells: their definition, classification and sources. *Stem Cells: from bench to bedside*. 2005;1.
11. Aterman K. Thomas Hodgkin (1798-1866). *Am J Dermatopathol*. 1986;8(2):157-167.
12. Wang H, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol*. 2019;184(1):45-59.
13. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *ASH Education Program Book*. 2009;2009(1):523-531.
14. Storm HH, Klint Å, Tryggvadóttir L, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant neoplasms of lymphoid, haematopoietic, and related tissue in the Nordic countries 1964–2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol (Madr)*. 2010;49(5):694-712.

15. Ghesquières H. Epidemiology of classical Hodgkin lymphoma. *Rev Prat*. 2023;73(6):611-614.

16. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(19):5019-5032.

17. Connors JM, Cozen W, Steidl C, et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):61.

18. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2020;95(8):978-989.

19. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(27):3059-3067.

20. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, Schöder H, Rademaker J. Imaging for staging and response assessment in lymphoma. *Radiology*. 2015;276(2):323-338.

21. Josting A, Wolf J, Diehl V. Hodgkin disease: prognostic factors and treatment strategies. *Curr Opin Oncol*. 2000;12(5):403-411.

22. Diefenbach CS, Li H, Hong F, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol*. 2015;171(4):530-538.

23. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(27):3383-3388.

24. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Vol 90. Elsevier; 2015:1574-1583.

25. Diehl V, Thomas RK, Re D. Part II: Hodgkin's lymphoma—diagnosis and treatment. *Lancet Oncol*. 2004;5(1):19-26.

26. Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2008;141(1):3-13.

27. von Tresckow B, Moskowitz CH. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. In: *Seminars in Hematology*. Vol 53. Elsevier; 2016:180-185.

28. Armand P, Chen YB, Redd RA, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019;134(1):22-29.

29. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(5):579-586.

30. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1257-1260.

31. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2012;380(9844):848-857.

32. Ansell SM. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Vol 90. Elsevier; 2015:1152-1163.

33. Farmanfarma KK, Kiasara SH, Hassanipour S, Salehiniya H. Non-Hodgkin's lymphoma in the world: an epidemiological review. *WCRJ*. 2020;7(6):e1520.

34. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Vol 80. Elsevier; 2005:1087-1097.

35. Engels EA. Infectious agents as causes of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2007;16(3):401-404.

36. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.

37. Singh R, Shaik S, Negi BS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(4):1834-1840.

38. Olszewska-Szopa M, Wróbel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(8):1119-1124.

39. Evans LS, Hancock BW. Non-hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2003;362(9378):139-146.

40. Sehn LH. Optimal use of prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma. *ASH Education Program Book*. 2006;2006(1):295-302.

41. Mawardi H, Cutler C, Treister N. Medical management update: Non-Hodgkin lymphoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2009;107(1):e19-e33.

42. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *New England journal of medicine*. 2018;378(15):1396-1407.

43. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-1265.

44. Santos FPS, O'Brien S. Small lymphocytic lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: are they the same disease? *The Cancer Journal*. 2012;18(5):396-403.

45. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, Horsman DE, Gascoyne RD. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;89(6):2067-2078.

46. Ferreri AJM, Zucca E. Marginal-zone lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;63(3):245-256.

47. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *ASH Education Program Book*. 2005;2005(1):307-313.

48. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al. Burkitt's lymphoma. *The Lancet*. 2012;379(9822):1234-1244.

49. Kazakov D V, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2004;18(4):397-415.

50. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(19):1978-1988.

51. McNamara LE, McMurray RJ, Biggs MJP, Kantawong F, Oreffo ROC, Dalby MJ. Nanotopographical control of stem cell differentiation. *J Tissue Eng*. 2010;1(1):120623.

52. Gunsilius E, Gastl G, Petzer AL. Hematopoietic stem cells. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2001;55(4):186-194.

53. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Cloning*. Published online 2010:105-117.

54. Panch SR, Szymanski J, Savani BN, Stroncek DF. Sources of hematopoietic stem and progenitor cells and methods to optimize yields for clinical cell therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(8):1241-1249.

55. Raiola AM, Ghiso A, Gambella M, Angelucci E. The HSCT procedure (II): Conditioning, hematopoietic stem cell infusion, supportive care, and monitoring. *Handb Clin Neurol*. 2024;202:117-134.

56. Chang HH, Liou YS, Sun DS. Hematopoietic stem cell mobilization. *Tzu Chi Med J*. 2022;34(3):270-275.

57. Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(3):181-195.

58. Babic A, Trigoso E. Cell source and apheresis. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT*. Published online 2018:71-87.

59. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(6):1360-1377.

60. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2009;15(12):1628-1633.

61. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(24):1815-1822.

62. Gordan LN, Sugrue MW, Lynch JW, Williams KD, Khan SA, Moreb JS. Correlation of early lymphocyte recovery and progression-free survival after autologous stem-cell transplant in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's Lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(11):1009-1013.

63. Lefrère F, Mauge L, Réa D, et al. A specific time course for mobilization of peripheral blood CD34+ cells after plerixafor injection in very poor mobilizer patients: impact on the timing of the apheresis procedure. *Transfusion (Paris)*. 2013;53(3):564-569.

64. Dogan A, Doğan NY, Erkurt MA, Ekinci Ö, Kuku İ, Kaya E. Clinical and pathological characteristics of patients with non-Hodgkin lymphoma cases in Eastern Turkey. *Cukurova Medical Journal*. 2020;45(2):533-540.

65. Stiff PJ, Micallef I, Nademanee AP, et al. 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 of Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(8):1146-1153.

66. Micallef IN, Stiff PJ, Stadtmauer EA, et al. Safety and efficacy of upfront plerixafor+ G-CSF versus placebo+ G-CSF for mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells in patients≥ 60 and< 60 years of age with non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1017-1023.

67. Rinaldi C, Savignano C, Pasca S, et al. Efficacy and safety of peripheral blood stem cell mobilization and collection: a single-center experience in 190 allogeneic donors. *Transfusion (Paris)*. 2012;52(11):2387-2394.

68. Turk HM, Komurcu S, Arpaci F, et al. Factors affecting engraftment time in autologous peripheral stem cell transplantation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(3):697-702.

69. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(9):1045-1056.

70. Khouri J, Rybicki L, Majhail NS, et al. Body mass index does not impact hematopoietic progenitor cell mobilization for autologous hematopoietic cell transplantation. *J Clin Apher*. 2019;34(6):638-645.

71. Wang TF, Wen SH, Chen RL, et al. Factors associated with peripheral blood stem cell yield in volunteer donors mobilized with granulocyte colony-stimulating factors: the

impact of donor characteristics and procedural settings. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(11):1305-1311.

72. Sarici A, Erkurt MA, Kuku I, et al. Selection of the mobilization regimen in lymphoma patients: A retrospective cohort study. *Transfusion and Apheresis Science*. 2021;60(5):103251.

73. Pavone V, Gaudio F, Guarini A, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with high-dose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29(4):285-290.

74. Filmont J, Gisselbrecht C, Cuenca X, et al. The impact of pre-and post-transplantation positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose on poor-prognosis lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Cancer*. 2007;110(6):1361-1369.

75. Kassim AA, Mineishi S, Greer JP, et al. Post-Transplant Positron Emission Tomography Using Fluorine 18-Fluoro-Deoxyglucose ([18F] FDG-PET) Correlates with Outcome in Patients with Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma Undergoing High Dose Chemotherapy Followed by Autologous Stem-Cell Transplantation (HDC/ASCT). Published online 2004.

76. Sorigue M, Sancho JM, Morgades M, et al. Relapse risk after autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma based on CD34+ cell dose. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(4):916-922.