

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HODGKİN VE NON-HODGKİN LENFOMALI
HASTALARA AİT OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE
NAKLİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba TURGUT

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2014

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HODGKİN VE NON-HODGKİN LENFOMALI
HASTALARA AİT OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE
NAKLİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba TURGUT

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ

ESKİŞEHİR

2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Tuğba TURGUT' a ait "Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalara Ait Otolog Periferik Kök Hücre Nakli Sonuçlarının Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:01.04.2014

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Aysen AKALIN İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .../.../..... Tarih ve .../... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirdiğim uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimlerini, tecrübe ve bilgilerini, anlayış ve sabır içinde benden esirgemeyen, uzman olarak yetişmemde büyük katkılarını gördüğüm tüm değerli hocalarıma; tez çalışmam süresince her türlü bilgi, donanım ve deneyimini benimle paylaşan ve yol gösteren, meslek bilgisi ve ahlakı ile yetişmemde önemli paya sahip değerli tez hocam Doç.Dr.Eren GÜNDÜZ'e; ayrıca hazırlamış olduğum tez çalışmamın sonuçlarının değerlendirilmesinde büyük destekleri olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç.Dr. Fezan MUTLU ve Arş.Gör.Özge ÇEVİKALP'e teşekkür ederim.

ÖZET

Turgut,T. Hodgkin ve Non-hodgkin Lenfomalı Hastalara Ait Otolog Periferik Kök Hücre Nakli Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakli Ünitesi, Eskişehir,2014. Biz çalışmamızda merkezimize ait nakil sonuçlarının kesitsel analizini yaparak sonuçlarımızı Türkiye ve dünya verileriyle karşılaştırmayı ve prognostik faktörleri saptamayı amaçladık.Bu çalışmada Temmuz 2000 ile Ocak 2012 tarihleri arasında OHKHN yapılan 40 Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) ve 45 Hodgkin Lenfoma (HL) hastasının verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Her iki gruptaki hastalarda; hastalık ve nakil ile ilgili klinik, laboratuvar ve demografik özellikler değerlendirildi. Hastalısız sağkalım süresi (HSS) ve genel sağkalım süresini (GSS) etkileyen klinik, laboratuvar ve demografik faktörler araştırıldı. Relaps ve mortalite oranları hesaplandı. Çalışmamızda OHKHN yapılan HL grubu hastalarda (O-HL) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yaş, tanı anındaki hastalık evresi, nakil öncesi radyoterapi (RT) alma, tanı anında ektranodal tutulum olması, verilen kök hücre miktarı, hücre toplama ve nakil arası süre ve nötrofil engrafman süresinin GSS'yi etkilediği bulundu. Nakil öncesi remisyon varlığının GSS'yi uzatırken ($p=0,031$); nakil sonrası relaps durumunun ise GSS'yi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı ($p=0,016$) görüldü. Ayrıca yüksek beta-2 mikroglobulin düzeyinin HSS'yi azalttığı saptandı ($p=0,042$). OHKHN yapılan NHL grubu hastalarda (O-NHL) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da nakil öncesi RT alma, tanı anında ektranodal tutulum olması, verilen kök hücre miktarı, trombosit engrafman süresi, hastanede kalış süresi GSS açısından önemli bulundu. Nakil öncesi remisyon ve nakil sonrası relaps durumunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde GSS'yi ($p=0,016$) ; CRP'nin ise HSS'yi ($p=0,024$) etkilediği belirlendi. O-HL'de 2.yılda ölenlerin sayısı 4 kişi (%8,8) ve 5. yılda 7 kişi (%15,5) iken relaps olanların sayısı 2.yılda 14 kişi (%31,1) ve 5.yılda 17 kişi (%37,7) idi. Ölen O-HL'lı hastalarda medyan sağkalım 39,00 (6,00-72,00) ay olarak bulundu. O-NHL'de 2.yılda ölenlerin sayısı 13 kişi (%32,5) ve 5. yılda 16 kişi (%40) iken relaps olanların sayısı 2.yılda 13 kişi (%32,5) ve 5.yılda 16 kişi (%40) idi. Ölen O-NHL'lı hastalarda medyan sağkalım 12,50 (5,00-23,75) ay olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Otolog hematopoetik kök hücre nakli,prognoz,lenfoma

ABSTRACT

Turgut, T. Evaluation of Results in Patients Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma Whom Underwent Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Hematology, Stem Cell Transplantation Unit, Eskişehir, 2014.

In this study, we aimed to compare our transplantation results with the present data and determine the prognostic factors. In this study, data of 40 patients with Non-Hodgkin lymphoma (NHL) and 45 patients with Hodgkin lymphoma (HL) whom underwent AHSCT between July 2000 and January 2012 in our transplantation center were retrospectively evaluated. Clinical, laboratory and demographic characteristics about disease and transplantation were evaluated in two groups of patients. Clinical, laboratory and demographic characteristics affecting disease free survival (DFS) and overall survival (OS) were evaluated. Relapse and mortality rates were also calculated. Although it was not statistically significant; age, disease stage at the time of diagnosis, radiotherapy before transplantation, extranodal involvement at the time of diagnosis, amount of stem cell, period between collecting stem cell and transplantation and time to neutrophil engraftment were found affecting overall survival in HL patients. Remission status before transplantation prolonged OS ($p=0,031$); relapse after transplantation decreased OS ($p=0,016$). High Beta 2 microglobulin level was decreased DFS ($p=0,042$). Although it was not statistically significant; radiotherapy before transplantation, extranodal involvement at the time of diagnosis, amount of stem cell, time to platelet engraftment, duration of hospital stay were found significant for OS in NHL patients. Remission status before transplantation and relapse after transplantation affected OS ($p=0,016$) and CRP affected DFS ($p=0,024$). Four patients (%8,8) died and 14 patients (%31,1) relapsed in the second year; 7 patients (%15,5) died and 17 patients (%37,7) relapsed in the fifth year in HL group. Median survival was 39 (6-72) months. Thirteen patients (%32,5) died and 13 (%32,5) relapsed in the second year; 16 patients (%40) died and 16 (%40) patients relapsed in the fifth year in NHL group. Median survival was 12,5 (5-23,75) months.

Key Words: Autologous hematopoietic stem cell transplantation, prognosis, lymphoma

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHKHN	Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
APKHN	Allojenik periferik kök hücre nakli
ATLL	Erişkin T hücreli lösemi/lenfoması
BMDW	Bone Marrow Donor Worldwide
CMV	Sitomegalovirus
CRP	C-reaktif protein
DM	Diabetes mellitus
EBV	Ebstein barr virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKH	Embriyonik kök hücre
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
ESH	Eritrosit sedimantasyon hızı
FDG	Florodeoksiglukoz
FEN	Febril nötropeni
FNHL	Foliküler NHL
G-CSF	Granülosit koloni stimüle edici faktör
GHSG	German Hodgkin's Lymphoma Study Group
GSS	Genel sağkalım süresi
GVHH	Graft versus host hastalığı
GVL	Graft versus lösemi
HKH	Hematopoetik kök hücre
HKHN	Hematopoetik kök hücre nakli
HL	Hodgkin Lenfoma
HLA	İnsan lökosit antijeni
HTLV- 1	İnsan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü 1
HSS	Hastaliksız sağkalım süresi
IPI	Uluslararası Prognostik İndeks
KHL	Klasik Hodgkin Lenfoma
Kİ	Kemik iliği

KML	Kronik myeloid lösemi
KT	Kemoterapi
LAP	Lenfadenopati
LDH	Laktat dehidrogenaz
LF-HL	Lenfositten Fakir HL
LZ-HL	Lenfositten Zengin HL
MALT	Mucosa associated lymphatic tissue
MH-HL	Miks Hücreli HL
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-hodgkin Lenfoma
NLPHL	Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
NS-HL	Nodüler Sklerozan HL
OHKHN	Otolog hematopoetik kök hücre nakli
O-HL	Otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan Hodgkin lenfoma grubu hastalar
O-NHL	Otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan Non- Hodgkin lenfoma grubu hastalar
PET-BT	Pozitron emisyon tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
PKKH	Periferik kan kök hücre
RIT	Radyoimmunoterapi
RS	Reed Stenberg
RT	Radyoterapi
RSS	Relapssız sağkalım süresi
SLL	Küçük lenfositik lenfoma
TSH	Tiroid stimulan hormon
WHO	World Health Organization
YDKT	Yüksek doz kemoterapi
β 2M	Beta 2 mikroglobulin

ŞEKİLLER

	Sayfa
1. Kök hücreler ve farklılaşmaları	24
2. Kök hücreler ve hematopoez	25
3. O-HL’de relaps olmayan hastalarda nakil sonrası sağkalım	45
4. Relaps olan O-HL’lerde nakil sonrası sağkalım	45
5. O-HL’de nakil öncesi prognoza etkili faktörlerin belirlenmesi	46
6. O-HL için HSS’yi etkileyen laboratuvar parametreleri	46
7. O-HL’de GSS’ye etki eden nakille ilişkili parametreler	47
8. O-NHL’de relaps olmayan hastalarda nakil sonrası sağkalım	54
9. Relaps olan O-NHL’lerde nakil sonrası sağkalım	55
10. O-NHL’de nakil öncesi prognoza etkili faktörlerin belirlenmesi	54
11. O-NHL için HSS’yi etkileyen laboratuvar parametreleri	54
12. O-NHL’de GSS’ye etki eden nakille ilişkili parametreler	55
13. O-HL ve O-NHL’de relapsın nakil sonrası sağkalıma etkisi	62

TABLOLAR

	Sayfa
1. 2001/2008 World Health Organization HL sınıflamas	6
2. HL’da Modifiye (Costwold) Ann Arbor Evrelemesi	8
3. Erken evre hastalıkta (Evre I ve II) çeşitli çalışma grupları tarafından önerilen ve kullanılan risk puanlama sistemleri	9
4. Non-Hodgkin Lenfoma WHO Sınıflaması	13
4. Non-Hodgkin Lenfoma WHO Sınıflaması (Devamı)	14
5. Biyolojik davranışlarına göre NHL	14
6. NHL’li hastanın değerlendirilmesi	16
7. Non-Hodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi	18
8. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)	19
9. ECOG skorlama sistemi	20
10. IPI Skoruna Göre Remisyon ve Sağkalım Oranları	20
11. Erişkinler için önerilen nakil prosedürlerinin sınıflandırılması, 2009	30
12.O-HL ve O-NHL’nin genel özellikleri	37
13. HL alt tiplerine göre hasta dağılımı	38
14. O-HL’nin tanı anındaki hastalık evreleri	39
15. O-HL’in OHKHN öncesi aldığı KT	39
16.OHKHN öncesi aldıkları KT rejimleri	40
17. O-HL’nin OHKHN sırasındaki ve OHKHN sonrasındaki hastalık durumları	40
18. O-HL hastalarının nakil öncesi çalışılan hematolojik tetkikleri	41
19. O-HL’de nakil ile ilgili veriler	42
20.O-HL’nin OHKHN sonrası FEN nedeniyle aldığı tedaviler	42

	Sayfa
21.O-HL'nin aldığı mobilizasyon rejimleri	43
22. O-HL'nin OHKHN sonrası aldıkları tedaviler	43
23.OHKHN sonrası aldıkları KT rejimleri	44
24. NHL alt tiplerine göre hasta dağılımı	48
25. O-NHL'nin tanı anındaki hastalık evreleri	48
26. O-NHL'ın OHKHN öncesi aldığı KT	48
27. O-NHL'nin OHKHN sırasındaki ve OHKHN sonrasındaki hastalık durumları	49
28. O-NHL hastalarının nakil öncesi çalışılan hematolojik tetkikleri	50
29. O-NHL'de nakil ile ilgili veriler	51
30.O-NHL'nin OHKHN sonrası FEN nedeniyle aldığı tedaviler	51
31.O-NHL'nin aldığı mobilizasyon rejimleri	52

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix-x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hodgkin Lenfoma	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2.Etyoloji	3
2.1.3. Klinik Özellikler	4
2.1.4. Hodgkin Lenfomada Tanı	4
2.1.5. Hodgkin Lenfoma Sınıflaması	5
2.1.6. Hodgkin Lenfomada Evreleme	7
2.1.7. Prognostik Faktörler	8
2.1.8. Klasik Hodgkin Lenfomada Tedavi	9
2.1.9 Hodgkin Lenfomada Takip	11
2.2.1. Epidemiyoloji	12
2.2.2 Etyoloji ve Patogenez	12
2.2.3. Histopatoloji ve Sınıflama	13
2.2.4. Non-Hodgkin Lenfomada Klinik	15
2.2.5. Non-Hodgkin Lenfomada Tanı	15

	Sayfa
2.2.9 Non-Hodgkin Lenfomada Tedavi Foliküler non-Hodgkin lenfoma	20
2.3.Kök Hücre	23
2.3.1. Kök Hücre Türleri	24
2.4 Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları	25
2.4.1.Kemik İliği	25
2.4.2.Periferik Kan	25
2.4.3.Kordon Kanı	25
2.4.4.Fetal Hematopoetik Sistem	26
2.5.Hematopoetik Kök Hücre Nakli	26
2.5.1.Tarihçe	27
2.5.2.Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli	28
2.5.3.Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli	29
2.5.4.Hematopoetik Kök Hücre Mobilizasyonu ve Toplanması	31
2.5.5.Yeni Ajanlarla Kök Hücre Mobilizasyonu:	33
2.5.6. Engrafman	34
3.GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	38
4.2. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Non-Hodgkin Lenfoma	47
Grubu Hastalar	
5.TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	65

1. GİRİŞ

Kök hücreler vücudumuzda bütün dokuları ve organları oluşturan ana hücrelerdir. Henüz farklılaşmamış olan bu hücreler, sınırsız bölünebilme, kendi kendini yenileme, organ ve dokulara dönüşebilme yeteneğine sahiptirler (1). Hematopoetik kök hücreler; kemik iliğinde, göbek kordon kanında ve çevre kanında bulunur. Özel yöntemlerle üretilebilen ve kan hücrelerine dönüşebilen kök hücrelerdir (2). Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) kemik iliği ve/veya immun sistemi doğuştan veya tümör, kemoterapi ve radyoterapi gibi nedenlerle hasar görmüş kişilerde, hematopoetik sistemin yeniden yapılanmasını sağlamak amacıyla pluripotent kök hücrelerin (CD34 + hücreler) alıcıya nakledilmesidir (3,4). HKHN'nin ilkesi, yüksek dozda kemoterapi ve/veya radyoterapi ile malign hücreleri yok etmek ve daha sonra otolog veya allojenik kök hücrelerle kemik iliğinin yeniden rejenerasyonunu sağlamaktır. HKHN; kök hücrenin temin edildiği donöre göre otolog, allojeneik ve singeneik olmak üzere 3 alt gruba ayrılır (5). Daha yakın tarihlerde başlayıp, giderek artan sayıda uygulanmaya başlayan periferik kök hücre nakilleri (6,7) ile transplantasyon biyolojisi ve destek tedavisi uygulamalarındaki hızlı gelişmeler sayesinde transplantasyona bağlı mortalite ve morbidite oranı çok daha az olmaya başlamıştır (8). Ülkemizde OHKHN aktivitesinin başlamasıyla, 1990'li yılların ortalarından itibaren başta akut lösemiler, lenfomalar ve myelom olmak üzere çok sayıda hematolojik malignitenin tedavisinde OHKHN kullanılmıştır. Literatüre dayalı endikasyonlar dikkate alındığında Türkiye'de yıllık gerçekleşen nakil sayısı beklenenden en az 10 kat azdır. (9). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde 1998 yılından beri HKHN uygulanmaktadır. İlk OHKHN 1998 yılında HL tanılı bir hastaya uygulanmıştır. Çalışmamızda OHKHN yapılan HL ve NHL'li hastalarda; nakil sırasındaki yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, eşlik eden hastalıklar, hastalık alt tipleri, ekstranodal tutulum varlığı, tanı anındaki hastalık evreleri, nakil öncesi kaç sıra KT aldığı, OHKHN öncesinde verilen RT, nakil sırasındaki hastalık durumu, son tedavi ile nakil arası süre, nakil öncesi hematolojik/biyokimyasal/mikrobiyolojik parametreler, nakil yapılan yıl, nakil öncesi kullanılan hazırlık rejimleri, mobilizasyon rejimi, verilen kök hücre miktarı,

nötrofil ve trombosit engrafman süreleri, hücre toplama ve nakil arası geçen süre, son tedavi ve hücre toplama arası geçen süre, febril nötropeni (FEN) nedeniyle kullanılan ilaçlar, ortalama hastanede kalış süresi, NHL hastalarında ECOG skorlaması, nakil yanıtları, nakil sonrası hastalıksız sağkalım süresi, nakil sonrası remisyon gibi GSS'ni etkileyebilecek demografik ve nakil ile ilişkili faktörlere bakıldı. Ayrıca nakil sonrası relaps/progresyon gelişme durumu, relaps/progresyona kadar geçen süre, nakil sonrası aldığı tedaviler, nakil sonrası ölüm nedeni ile sağkalım süresi incelendi. Bu çalışma ile nakil başarısını etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve nakil sonuçlarının kesitler analizinin yapılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma (HL), ilk kez 1832 yılında Sir Thomas Hodgkin tarafından postmortem olarak lenf bezi ve dalağı incelenen 7 olguluk bir seri ile tanımlanmış olup bu antiteye özel bir isim verilmemiştir (10). Birbirinden bağımsız olarak 1898 ve 1902 yıllarında Carl Sternberg ve Dorothy Reed adlı iki bilim adamı hastalık tanısı için tipik olan Reed-Sternberg hücrelerini tanımlamışlardır (11,12). Hodgkin Lenfoma olarak isimlendirilmesi 1865 yılında Dr. Samuel Wilks tarafından yapılmıştır (13). Hodgkin lenfoma başlangıçta inflamatuvar bir tablo olarak düşünülmüş, 1967'de yapılan çalışmada klonal bir süreç olduğu netleşmiştir (14,15). İlginç bir şekilde HL'de diğer maligniteler ve non- Hodgkin lenfomadan farklı olarak, malign hücreler tümör dokusunun %1'inden azını oluşturur ve büyümüş lenf nodundaki hücrelerin çoğu poliklonal reaktif inflamatuvar hücrelerdir.

2.1.1. Epidemiyoloji

HL tüm lenfoma olgularının %14'ünü, tüm kanser olgularının %1'ini oluşturmaktadır. Ülkemizde sağlıklı bir kanser kayıt sistemi olmamakla birlikte HL'nın tüm kanser olgularının %1'ini ve tüm lenfoma olgularının %30'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (16). Her yaşta görülebilmekle birlikte 15-34 yaş ve 60 yaş üzerinde olmak üzere bimodal yaş dağılımı göstermektedir. Genç erişkin popülasyonda yüksek sosyoekonomik statü ile HL görülmesi arasında artmış bir risk vardır (17,18).

2.1.2.Etyoloji

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte sorumlu olduğu düşünülen çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Genetik faktörler, sosyoekonomik durum, immüsupresyon, başta Epstein barr virus (EBV) olmak üzere çok sayıda virüs, çevresel ve mesleki etkenler bu faktörler arasında sayılabilir (19). İnfeksiyöz mononükleoz hikayesi olanlarda HL sıklığı normal popülasyona göre 3 kat daha fazladır (20,21).

2.1.3. Klinik Özellikler

Hodgkin lenfomalı hastaların yaklaşık %90'ında görülen ilk bulgu lenf bezlerinin büyümesidir (22). Tutulan lenf nodu lastik kıvamında elastik ve ağrısızdır. Lenfadenopatilerin en sık görüldüğü yer %80 oranında servikal bölgedir. Servikal bölgenin tutulumu tek veya iki taraflı olabilir. İlk gelişte mediastinal bölgenin %60, aksiller bölgenin %6-20, inguinal bölgenin %6 oranında tutulduğu bildirilmiştir (23). Hastaların % 20'sinde ise lenfadenopati (LAP) diyafragma altındadır (24). Bir lenf nodu veya nodal kitlenin ≥ 10 cm olmasına bulky hastalık denir (25). Hastaların %25-30'u B semptomları olarak adlandırılan ve kötü prognostik faktör olarak bilinen; ateş($>38^{\circ}\text{C}$), gece terlemesi, kilo kaybı (son 6 ay içinde kilosunun %10'undan fazlası) şikayetleri ile başvurabilmektedir (26). İntratorasik hastalığı olanlarda öksürük, göğüs ağrısı, dispne ve nadiren hemoptizi olabilir. Supraklavikular, infraklavikular veya göğüs ön duvarında kitle ile karşımıza çıkabileceği gibi vena kava superior sendromu veya plevral efüzyon ile de prezente olabilir. Beynin parankimal ya da meningeal tutulumu nadirdir (27).

Hodgkin lenfoma bir sonraki lenf düğümü bölgesine aşama aşama yayılır. Genellikle gidiş şekli boyundan mediastene, çölyak lenf nodlarına, buradan da dalak, karaciğer ve kemik iliğine doğrudur (28,29). Hodgkin lenfomada diffüz hematojen yayılımdan önceki son aşama dalak tutulumudur. Bu nedenle karaciğer tutulumu varsa dalak da mutlaka tutulmuştur. Kemik iliği tutulumu, yaygın hastalığı olan ve B semptomları bulunan kötü prognozlu histolojik alt gruplarda saptanır. Ender olarak kemik (genellikle osteolitik), böbrek ve akciğer parankim tutulumu da olabilir. Ancak Hodgkin lenfomada primer ektranodal hastalık çok nadirdir (28,30).

2.1.4. Hodgkin Lenfomada Tanı

Tanısal incelemeler öncelikle hikaye, tam bir sistemik fizik muayene ile birlikte tam kan sayımı, laktat dehidrogenaz (LDH), serum elektrolitleri, albümin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal testler, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum beta-2 mikroglobulin düzeyi ve radyolojik tetkikleri içermektedir. Hematolojik ve kimyasal kan parametreleri hastalığın yaygınlığıyla korelasyon göstermeyen, özellikli olmayan değişiklikler gösterebilir. Normokrom normositer anemi, lökomoid reaksiyon, eozinofili (özellikle kaşıntısı olan hastalarda),

lenfopeni (ileri evre ve kötü prognostik tipte) görülebilir (28,29). ESH yüksek olabilir ve hastalık aktivitesini gösteren testlerden biridir. Hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak C-reaktif protein (CRP), ferritin gibi akut faz reaktanları da artabilir (31). Anemi ilerlemiş hastalığın bir bulgusu olabilir ve genellikle demir depolarının kullanımının bozulmasından kaynaklanır. Aynı zamanda hastalığa eşlik eden Coomb's pozitif hemolitik anemi şeklinde olup, retikülositoz ve kemik iliği hiperplazisi tespit edilebilir (32,33). CRP, LDH, ferritin, haptoglobin, β 2 mikroglobulin ve fibrinojen tümör yükü veya tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda CD25, CD30, CD4, CD8 ve IL-10'un prognoz açısından önemli belirteçler olduğu vurgulanmıştır, ancak günümüzde bu testler rutin olarak uygulanmamaktadır (34).

Tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi yetersizdir. Tercihen eksizyonel lenf nodu biyopsisi ile değerlendirme yapılır. HL tanısı, hastalık için karakteristik olan Reed-Sternberg hücreleri veya varyantlarının görülmesi ile konulmaktadır (35).

Tanı ve evreleme amaçlı akciğer grafisi, toraks, abdominopelvik bilgisayarlı tomografi ve kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Karaciğer ve dalak tutulumu şüphesi olan hastalar, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile değerlendirilebilir. Klinik açıdan değerlendirme sorunu olan ya da boyun bölgesine radyoterapi planlanan olgularda ek olarak boyun tomografisi çekilebilir (36). Konvansiyonel görüntüleme tekniklerinin haricinde son zamanlarda başlangıç evrelemede Florodeoksiglukoz (FDG) ile Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) artan bir şekilde kullanıma girmiştir. Kanser hücrelerinde glukoz metabolizma hızı yüksektir ve PET-BT kanser hücrelerindeki florodeoksiglukoz kullanım derecesini, çevreleyen yapısal dokudan bağımsız olarak tespit eder (37).

2.1.5. dgkin Lenfoma Sınıflaması

Son 20 yıl içindeki biyolojik ve klinik çalışmalar sonucunda 2008 World Health Organization (WHO) sınıflamalarında HL'nın iki tipten oluştuğu kabul edilmiştir. Bu iki tipin klinik özellikleri ve davranışları, immüfenotipleri, morfolojileri, neoplastik hücrelerin immünglobulin transkripsiyonları ve hücresel zeminlerindeki içerikleri farklılık gösterirler (Tablo 1) (38).

Tablo 1. 2001/2008 World Health Organization HL sınıflaması

1.Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL)

2. Klasik HL (KHL)

- a. Nodüler Sklerozan HL (NS-HL)
 - b. Lenfositten Zengin HL (LZ-HL)
 - c. Miks Hücreli HL (MH-HL)
 - d. Lenfositten Fakir HL (LF-HL)
-

Nodüler Lenfosit Predominant Tip Hodgkin Lenfoma:

HL'nin %2-10'unu oluşturur. Olguların %75'i evre IA'dır ve organ tutulumu nadirdir. Karakteristik olarak Reed-Stenberg hücreleri sayıca azdır, benign olarak kabul edilen lenfosit ve/veya histiyositler baskındır. Histopatolojik ayırimda patlamış mısır (popcorn) hücreleri adı verilen ve nodüler lenfosit predominant tip HL için özgün olduğu düşünülen hücreler ile nodüler görünüm mevcuttur. Bu hücreler diferansiasyonun sentroblastik basamağındaki monoklonal germinal merkez B hücrelerinden köken alırlar ve RS hücrelerden farklı immünofenotipik özelliklere sahip olup CD15 ve CD30 negatif iken CD19, CD20 yanısıra Bcl-6 pozitifdir (39). Hastalık genellikle yavaş seyirlidir ve ortanca yaşam süresi uzundur (26,40). Diğer Hodgkin lenfomalardan farklı özelliklerinden biri de geç relapsların görülebmesidir. Çoklu relapslara karşı hastalık genellikle indolent (yavaş seyirli) özelliğini korur (13,41).

Klasik Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma:

Endüstriyel ülkelerde HL'nin en sık görülen tipidir ve vakaların %60-80'ini oluşturur. Median görülme yaşı 28 olup kadınlarda kısmen daha fazladır. Hastaların önemli bir kısmı mediastinel kitle ve bulky hastalık ile prezente olabilir. Vakaların yaklaşık %40'ında başvuru anında B semptomları mevcuttur. Histolojik incelemede sklerotik bantlar, nodüler görünüm, RS hücrelerinin varyantları mevcuttur (13).

Klasik Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma:

Klasik HL'nin %3-5'ini oluşturur (42). Az sayıda RS hücrelerinin eşlik ettiği küçük olgun lenfositlerden zengin bir tablo mevcut olup diffüz ya da nodüler patern gözlemlenebilir. NLPHL ile benzer sıklıkta izlenmektedir. Ortalama yaş NLPHL ve diğer KHL alt tiplerine göre daha yüksek olup hastaların yaklaşık %70'i erkektir. Periferik lenf nodularının tutulumu tipik olup mediastinal tutulum (%15) ve kitlesel hastalık seyrek. Birçok hasta evre I ve evre II hastalık sırasında tanı almaktadır. Klinik yavaş seyirli ve uzun dönem prognoz iyidir (38).

Klasik Miks Hücreli Hodgkin Lenfoma:

Endüstriyel ülkelerde tüm HL'lerin %15-25'ini oluştururken gelişmekte olan ülkelerde vakaların %50 kadarını oluşturur. Polimorf diffüz ya da nodüler infiltrat içinde dağılmış klasik RS hücreleri görülür. Erkek/kadın oranı 3/1 olup başlangıç anında sıklıkla B semptomları eşlik eder ve tanı anında hastaların çoğu evre III-IV'tür (13). Klinik seyir nodüler lenfositten zengin tip ve nodüler sklerozan tip HL'ye göre daha agresiftir ve tedavi edilmezse yaşam süresi kısadır (43).

Klasik Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma:

KHL'nin nadir görülen alt tipi olup vakaların %5'ten daha azını oluşturur. Ortalama yaş 37'dir. Çoğunlukla abdominal organlar, retroperitoneal lenf nodları ve kemik iliği tutulur. Zeminde yaygın RS hücrelerinin olduğu lenfosit sayısının az olduğu histolojik alt tiptir. Hastaların %70'i ileri evre hastalıkta tanı alır ve yaklaşık %80'inde B semptomları görülür (38).

2.1.6. Hodgkin Lenfomada Evreleme

Hodgkin lenfomada prognoz ve tedavi seçimini etkileyen en önemli parametrelerden biri klinik evrelemedir. Evreleme Ann Arbor sınıflandırmasına göre yapılır. Bu evreleme sisteminde dalak, timus, Waldeyer halkası, appendiks ve peyer plakları nodal olarak değerlendirilmektedir. Yaygın olmayıp lokalize ektranodal tutulumlar da E ile gösterilmektedir. Ancak yaygın ektranodal tutulum evre IV olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca B semptomları varlığında A ve B diye ayrılmaktadır. (Tablo 2) (44).

Tablo 2. HL'da Modifiye (Costwold) Ann Arbor Evrelemesi

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

A: Sistemik semptom yok.

B: Son 6 ay içinde bazal vücut ağırlığının %10'undan daha fazlasının kaybı, yineleyen ve açıklanamayan 38°'nin üzerindeki ateş, yineleyen gece terlemeleri

Kitlesel (bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön - arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle

2.1.7. Prognostik Faktörler

1998 yılında Hasenclever ve Diehl tarafından önerilen 'International Prognostic Score' (IPS) yaygın bir şekilde kabul görmüştür. Yaş (≥ 45), erkek cinsiyet, hemoglobin < 10.5 g/dl, Evre IV hastalık, lökosit sayısı $\geq 15.000/\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $< 600/\text{mm}^3$ veya lökosit sayısının %6'sından az olması, albumin < 4 g/dl olması özellikle ileri evre hastalıkta kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmiştir (45).

Erken evre HL'de ise National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG) tarafından kullanılması önerilen prognostik faktörler kabul görmüştür (Tablo 3) (46).

Tablo 3. Erken evre hastalıkta (Evre I ve II) çeşitli çalışma grupları tarafından önerilen ve kullanılan risk puanlama sistemleri

Risk faktörü	NCCN	GHSG	EORTC
Yaş			≥50
ESH ve B semptomları	Asemptomatik ≥50	Asemptomatik >50 Semptomatik >30	Asemptomatik >50 Semptomatik >30
MTO	>0.33	>0.33	0.35
Lenf düğümü alan sayısı	>3	>2	>3
Ekstranodal hastalık	>1	Herhangi bir	

NCCN: National Comprehensive Cancer Network;

GHSG: German Hodgkin Study Group;

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer;

MTO: Mediastinal-toraks kitle oranı

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Yukarıda tanımlanan risk faktörlerinden hiçbirisini taşımayan hastalar “erken evre iyi prognostik grup” olarak belirlenirken risk faktörü taşıyan hastalar “erken evre kötü prognostik grup” olarak kabul edilir.

2.1.8. Klasik Hodgkin Lenfomada Tedavi

Tedavi, hastanın fizyolojik durumu, histolojik tip, klinik evre ve prognoza etkili faktörler göz önüne alınarak yapılır ve hastaların %80’inden fazlasında uzun süreli bir sağkalım hatta kür sağlamak mümkün olabilmektedir. HL’nin tedavisi kombine model tedavi olarak benimsenmiştir. Tedavi protokolü kemoterapi ve tutulmuş alan radyoterapisini kapsamaktadır. Seçilmiş vakalarda kemoterapi tek başına tedavi edici olabilir (25).

Hodgkin lenfoma tedavi planı açısından; A) Nodüler lenfosit predominant tip, B) Erken evre- iyi prognostik tip, C) Erken evre-kötü prognostik tip ve D) İleri evre hastalık olarak başlıca dört gruba ayrılmaktadır .

Erken Evre İyi Prognostik Faktörlü Klasik Hodgkin Lenfomada Tedavi

Günümüzde bu grup hastalar için kısa süreli 2-4 kür ABVD ya da 8 haftalık Stanford V ve ardından tutulmuş alan RT'si (30 Gy) önerilmektedir. Radyoterapinin uygun olmadığı hastalarda 6 kür ABVD de uygulanabilir (46).

Erken Evre Kötü Prognostik Faktörlü Klasik Hodgkin Lenfomada Tedavi

Yaygın mediastinal hastalıkta akciğer, perikard ve göğüs duvarına uzanım, sıklıkla eşlik eder. Plevral efüzyon da görülebilir (47). Kombine KT ve RT ile %80 relapssız sağkalım süresi (RSS) izlenirken, yalnız RT ile %40-45 RSS bildirilmiştir (48). Yapılan çalışmalara göre, erken evre olumsuz prognostik faktörlü hastalığın standart tedavisinde kabul gören yaklaşım 4-6 kür ABVD kemoterapisi ve ardından 30 Gy tutulmuş alan RT'sidir (49).

İleri Evre Klasik Hodgkin Lenfomada Tedavi

Genellikle tek başına kombine kemoterapi ile tedavi edilir. Radyoterapi kitlesel hastalığı olan ya da kemoterapi sonrası artık hastalığı bulunan olgularda uygulanabilir. Kombine kemoterapi seçeneği olarak 6-8 kür ABVD, 12 haftalık Stanford V ya da 4 kür doz artırılmış BEACOPP uygulanabilir. Medikal olarak uygun olmayan hastalarda tedavi yaklaşımı bireyselleştirilmelidir (50).

Relaps Refrakter Hastalık Tedavisi

Relaps hastalık; primer tedavi tamamlandıktan sonra tam remisyona giren hastalığın ilerlemesidir ve %10-30 hastada görülür. Refrakter hastalık ise; primer tedavi sırasında hastalığın ilerlemesi veya tedaviye rağmen değişiklik olmaması ve bunların patolojik olarak gösterilmesidir ve hastaların %5-10'unda görülür. Relaps, hem erken hem de ileri evredeki tüm HL hastaları için en önemli sorun olmaya devam etmektedir. Relaps hastalık çoğunlukla 1 ila 5 yıl arasında görülmektedir (51, 52). Başlangıç tedavisi olarak KT alan hastalarda relaps görülmesi durumunda kullanılacak tedaviler arasında kurtarıcı KT, kurtarıcı RT ve yüksek doz KT (YDKT) sonrası otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) veya allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) sıralanabilir. Refrakter veya relaps hastalıkta otolog kök hücre

destekli yüksek doz kemoterapi standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Bu alandaki ilk randomize çalışma Linch ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş olup standart kurtarma rejimleri OHKHN ile kıyaslandığında 3. yıl takiplerinde üç yıllık hastalıksız sağkalım oranı HKHN grubunda %53 ve kemoterapi grubunda %10'dur (53). Relaps ve refrakter HL hastalarını kapsayan tek kollu çalışmalarda OKHN'nin avantajları araştırılmış, refrakter hastalarda sonuçların daha olumsuz olduğu bildirilmiştir. Transplantasyon sonucunu etkileyen birçok prognostik faktör ortaya konmuştur. Multipl relaps, ileri yaş, kötü performans, B semptomları, ileri evre, ektranodal hastalık, anemi ve relapsa kadar geçen sürenin kısa oluşu olumsuz prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (54).

Genel görüş olarak 12 aydan önce ortaya çıkan nüksler dirençli hastalık gibi yönetilir. Erken nüks ve dirençli hastalıkta otolog periferik HKHN uygulanır. Bunun öncesinde platin ya da gemitabin bazlı rejimler 2-4 kür uygulanır. Kök hücre nakli için uygun olmayan hastalarda benzer rejimler 6 küre kadar uygulanabilir. 12 aydan daha sonra nüks eden olgularda ise ilk sıra tedavinin tekrarı ya da otolog periferik HKHN uygulanır. İkinci ya da daha sonraki nükslerde standartlaşmış tedavi yaklaşımı yoktur. Uygun donörü bulunan hastalarda allojeneik hematopoetik kök hücre nakli düşünülebilir (55).

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomada Tedavi

Nodüler lenfosit predominant Hodgkin Lenfomada (NLPHL); klinik seyir, prognoz ve yaşam süresi diğer HL tiplerinden daha iyidir. Evre I ve II vakalar sadece 30 Gy tutulan alan radyoterapisi ile tedavi edilebilir. Tedavide tutulmuş alan RT veya kısa KT sonrası bekle gör politikası gibi en az toksik olan rejimler uygulanmaktadır. Evre III ve IV vakalar ise klasik Hodgkin hastalığı alt tipleri gibi tedavi edilir (56). Sınırlı nüks hastalıkta tek başına rituksimab, yaygın nüks hastalıkta ise kemoterapi ya da rituksimab ile kombine kemoterapi kullanılabilir (57-59).

2.1.9 Hodgkin Lenfomada Takip

Hikaye ve fizik muayene ilk iki yılda 3 ayda bir, daha sonraki 3 yılda 6 ayda bir, daha sonra ise yıllık aralıklarla takip yapılmalıdır. Kontroller esnasında ayrıntılı bir hikaye ve fizik muayene ile birlikte tam kan sayımı, ESH, biyokimya, LDH testleri

ve gerekirse görüntüleme yapılır. PET BT rutin izlemde önerilmez. Baş-boyun bölgesine RT alan hastaların tiroid fonksiyonları Tiroid Stimulan Hormon (TSH) düzeyine bakmak suretiyle 1. , 2. yıllardan başlayarak en azından 5 yıl süreyle takip edilmelidir. Göğüs bölgesine RT uygulanan premenopozal hastalar (özellikle 25 yaş altında olanlar) sekonder meme kanseri gelişimi açısından tedaviden 8-10 yıl sonra klinik olarak taranmalıdır (60-62). Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İkincil malignite riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak uygulanmalıdır.

2.2. Non-Hodgkin Lenfoma

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) bağışıklık sisteminin kemik iliği, lenf düğümleri, karaciğer, dalak ve gastrointestinal kanal gibi bölgelerindeki B, T ve doğal öldürücü hücrelerden köken alan, klonal lenfoid sistem tümörleridir (63). Hematolojik tümörler arasında klinik davranış, morfoloji, hücre kökeni, etyoloji ve patogenez yönünden çok heterojen bir hastalık grubunu oluşturur (64).

2.2.1. Epidemiyoloji

NHL yeni tanıli kanser vakalarının %4'ünü oluşturmaktadır ve hem kadın hem de erkeklerdeki yeni tanıli kanser sebepleri arasında altıncı sırada yer almaktadır. NHL sıklığı gittikçe artmaktadır. Bunun sebebi kısmen human immunodeficiency virus (HIV) ile enfeksiyonun artmasıdır. NHL'li hastaların tanı anındaki medyan yaşı da ellili yaşlardan altmışlı yaşların başlangıcına kadar yükselmiştir. NHL'li hastalarda farklı coğrafi bölgelerde farklı özellikler gözlenebilir ve belirli alt gruplar ön planda olabilir (65,66). Tüm dünyada en sık görülen histolojik tip diffüz büyük B hücreli lenfomadır (67). Ekstranodal lenfoma sıklığı %40'ın üzerindedir ve en sık gastrointestinal sistemde görülmektedir (68). Küçük lenfositik lenfoma (SLL) yaşlılarda görülür. Foliküler lenfoma (FNHL) orta-erişkin yaşlarda belirgindir. Lenfoblastik lenfoma erkek adolesan ve genç erişkin çağda görülme eğilimindedir. Burkitt lenfoma çocuklar ve genç erişkinlerde görülür (69).

2.2.2 Etyoloji ve Patogenez

Organ transplantasyonu sonrasında yapılan immünsupresif ilaçlara bağlı olarak lenfoma riski artmıştır (70). AIDS'li hastalarda lenfoma gelişme riski normal

populasyona oranla altmış kat fazladır (71). Çevresel ajanlar ve kazanılmış genetik bozuklukların hastalığın etiyojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı B hücreli lenfomaların sebebi olan Epstein-Barr virüsü (EBV); endemik Burkitt Lenfomalı olguların % 95'inde, endemik olmayanların % 20'sinde tespit edilmiştir (72,73). Bu lenfoma tipinde 8. kromozomdan 14. Kromozoma translokasyon vardır. Erişkin T hücreli lösemi / lenfomaların, HTLV-1 (İnsan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü) ile ilişkili olduğu görülmüştür. NHL hastalarının büyük çoğunluğunda kromozom anomalisi vardır. En sık kromozom anomalileri t (8;14), t (14;18) ' dir (73). Lenfoma riskinin romatoid artrit, Hashimoto tiroiditi ve Sjögren hastalığında arttığı, sistemik lupusta da NHL gelişme riskinin yüksek olduğu ve ayrıca Helicobacter pylori ile de MALT lenfomaları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (74).

2.2.3. Histopatoloji ve Sınıflama

Patolojik özellikleri klinik özelliklerle birleştiren, immünofenotipleme, sitogenetik çalışmalarını da içeren, klinik kullanım açısından en elverişli olan sınıflama World Health Organization (WHO) sınıflamasıdır (75). Bu sınıflama tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Non-Hodgkin Lenfoma WHO Sınıflaması

B-hücreli neoplazmlar	
Prekürsör B hücreli neoplazmlar:	
Prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma (Prekürsör B hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL))	
Olgun (periferik) B-hücreli neoplazmlar:	
B hücreli kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma	
B hücreli prolenfositik lösemi	
Lenfoplazmositik lenfoma	
Mantle hücreli lenfoma	
Foliküler lenfoma	
Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma	
Nodal marjinal zon B hücreli lenfoma	
Dalağın marjinal zon lenfoması	
Saçlı hücreli lösemi	
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	-Mediastinal büyük B-hücreli lenfoma
	-Primer effüzyon lenfoması
Burkitt lenfoma/Burkitt hücreli lösemi	
Plazmasitom/Plazma hücreli miyelom	

Tablo 4. Non-Hodgkin Lenfoma WHO Sınıflaması (Devamı)

T-hücreli ve NK-hücreli neoplazmlar
Prekürsör T-hücreli neoplazmlar
Prekürsör T-lenfoblastik lenfoma/lösemi (Prekürsör T hücreli ALL)
Olgun(periferik) T ve NK hücreli neoplazmlar
T hücreli prolenfositik lösemi
T hücreli granüler lenfositik lösemi
NK hücreli lösemi
Mikozis fungoides/Sezary sendromu
Periferik T hücreli lenfoma
Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma (angiosentrik tip)
Enteropatik tip T hücreli lenfoma
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
Anaplastik T hücreli lenfoma
NK: Natural Killer

Lenfomalar hem klinik hem de patolojik olarak çok heterojen hastalıklardır. Bundan dolayı histopatolojik sınıflama; lenfomaların biyolojik davranışlarının, prognozlarının ve tedavi protokollerinin standardize edilmesi için önemlidir. Nodüler, foliküler ve küçük lenfoid hücre morfolojisi yavaş gelişen hastalık ile ilişkili iken blastik hücre ve büyük hücreler kötü prognoz ile ilişkilidir (74). NHL biyolojik davranışlarına göre; indolent, lokalize indolent, agresif, yüksek derecede agresif olarak gruplandırılmıştır (Tablo 5) (76,77).

Tablo 5. Biyolojik davranışlarına göre NHL

İNDOLENT LENFOMALAR
Foliküler lenfoma
Küçük lenfositik lenfoma
Lenfoplazmositik lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
Splenik marjinal zon B hücreli lenfoması
Nodal marjinal zon B hücreli lenfoması
Mikozis fungoides
T hücreli granüler lenfositik lösemi
LOKALİZE İNDOLENT LENFOMALAR
Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
AGRESİF LENFOMALAR
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Periferik T hücreli lenfoma
YÜKSEK DERECEDE AGRESİF LENFOMALAR
Burkitt lenfoma
Lenfoblastik lenfoma

2.2.4. Non-Hodgkin Lenfomada Klinik

Non-Hodgkin Lenfoma, lenf bezlerinin lokal ya da yaygın, ağrısız büyümesiyle karakterize bir hastalıktır. Yüzde on olguda lenf bezleri ağırlıdır. Sıklıkla servikal, supraklavikuler, aksiller, ingiunal ve diğer bölge lenf bezleri tutulur. B semptomları görülebilir. Mide, bağırsaklar, kemik, cilt, akciğer, tükürük bezleri, meme ve santral sinir sistemi en sık görülen ektranodal yerleşim bölgeleridir. Non-Hodgkin Lenfomalı hastalarda karaciğer ve dalak infiltre olabilir, testiste kitle saptanabilir. Kemik iliği tutulumu düşük dereceli lenfomlarda daha sık olmak üzere sıklıkla tespit edilir (78). Hastalık kendisini doğrudan ve sadece ekstralenfatik organlarda ortaya koymuşsa primer ektranodal lenfoma olarak adlandırılır. İmmünoblastik ve diffüz büyük hücreli lenfomlarda ektranodal tutulum sık görülürken, mediastinal tutulum yüksek dereceli lenfoblastik lenfomada daha sık görülür. Vena Cava Superior sendromu korkulan toraks komplikasyonlarından biridir. Gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı olarak; abdominal kitle, karın ağrıları, gastrointestinal sistem kanaması, intestinal obstrüksiyon, diyare gibi semptomlar olabilir. Obstrüksiyon veya metabolik komplikasyonlar sonunda akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Mukozis Fungoides ve ATLL (Erişkin T – hücreli lösemi/lenfoması) gibi cilt tutulumu yapan lenfomalar dışında da lenfomlara ait cilt tutulumları olabilir (74).

2.2.5. Non-Hodgkin Lenfomada Tanı

Non-Hodgkin Lenfomada, biyopsi dışında tanı koydurucu nitelikte bir laboratuvar bulgusu yoktur. $\beta 2$ mikroglobulin ve laktat dehidrogenaz yükselebilir ve prognozun kötü olduğunu gösterir. Lenfoma tanısını doğrulamak için uygun doku biyopsisininin histolojik incelemesi gereklidir ki bu etkilenmiş bir lenf nodunun eksizyonel biyopsisi ile yapılır. Ektranodal yerleşimli hastalıkta ise tutulmuş bölgeden uygun şekilde biyopsi alarak tanı konur. Histolojik tanı konmuş hastalarda evrelemek için, kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (79) (Tablo 6). Hastalık yayılımını değerlendirmek için toraks, abdomen ve pelvik BT ile görüntüleme yapılır. Lenf nodlarının 1 cm çapından büyük olması hastalık tutulumu olarak kabul edilir. Tedavi öncesi PET-BT çekilmesi, tedaviye yanıtın izlenebilmesi ve rezidüel kitlelerin değerlendirilebilmesi için önerilmektedir (75).

Tablo 6. NHL'li hastanın değerlendirilmesi

<p>Hikaye (HIV riski, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, immunosupresif tedavi) ve fizik muayene</p> <p>Tam kan sayımı</p> <p>Kan biyokimyası (elektrolitler, ürik asit, kalsiyum)</p> <p>Karaciğer fonksiyon testleri (bilirubin, alkalen fostafaz, AST, ALT, serum protein elektroforezi)</p> <p>Laktik dehidrogenaz düzeyi (LDH)</p> <p>Solubl-interlökin-2-reseptör düzeyleri (SIL-2R) (mümkünse)</p> <p>β2- mikroglobulin düzeyi</p> <p>Akciğer filmi (ön ve yan)</p> <p>Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi</p> <p>BOS incelemesi</p> <p>Kranial, servikal, torakal ve abdominal BT, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT)</p> <p>Batın USG</p> <p>İmmünofenotipik ve sitogenetik araştırmalar</p> <p>Hastanın klinik durumuna göre yapılması gerekenler:</p> <p>Kemik tarama</p> <p>İntravenöz ürogram</p> <p>GİS baryum çalışmalarını</p> <p>MRI</p> <p>Lenfanjiografi</p> <p>Peritoneal, perikardial, plevral sıvının incelenmesi</p> <p>Burkitt lenfomada diş muayenesi</p>

2.2.6. Non-Hodgkin Lenfomanın Sık Rastlanan Tipleri

Foliküler Lenfoma; indolent lenfomaların %70'ini, tüm NHL'ların ise %20'sini oluşturur. Foliküler lenfomalar genelde 50 yaşın üstünde görülür ve tanı konulduğunda hastalık yaygın durumdadır. En sık nodal tutulum ile birlikte splenik ve kemik iliği tutulumu görülür. Yavaş seyirli olmaları nedeniyle ileri evreye rağmen medyan genel sağkalım 8–12 yıl arasındadır (80, 81).

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma; yeni tanı konulan NHL'ların % 30'unu oluşturmaktadır ve en sık görülen NHL tipidir. Hastalar genellikle hızlı büyüyen kitle ve B semptomları ile başvurmaktadır. İki veya daha fazla IPI risk faktörü olan hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı ve genel sağkalım oranı % 50'den daha azdır (80,81).

Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması; marjinal zon lenfomalar lenf nodlarını tuttuğunda monositoid B-hücreli lenfoma olarak adlandırılırken ektranodal bölgeleri (GİS, akciğer, tiroid, meme, cilt) tuttuğunda mucosa associated lymphatic tissue (MALT) lenfoması olarak adlandırılır. Ektranodal tutulum (çoğunlukla mide) hastaların çoğunda mevcuttur (80, 81).

Mantle hücreli lenfoma; lenf nodlarında, kemik iliğinde, kanda, dalakta ve bazen de gastrointestinal sistemde görülür (lenfomatoz polipozis). Çoğunlukla yaşlılarda görülür, ileri evrededir ve asemptomatiktir. Diğer lenfomalara göre genel sağkalım süresi (GSS) daha kısadır (80,81). Olguların %70'inde t(11;14)(q13;q32) mevcuttur (82).

Burkitt lenfoma; yüksek dereceli agresif seyirli bir NHL tipidir. EBV ile kuvvetli bir ilişkisi vardır. Spesifik kromozomal anomali t(8;14) olguların %80'inden fazlasında görülür (83). Çoklu ajan kemoterapi protokolleri ile çocuklarda uzun dönem remisyon oranı mükemmel olup sağkalım %85 civarında iken erişkinlerde prognoz hala kötüdür (84).

Ektranodal Natural Killer (NK) /T-hücreli lenfoma; özellikle nazal ve paranazal sinus bölgesine ektranodal yayılım gösteren yaygın nekroz ve anjioinvazyon ile karakterize agresif lenfomalardandır. Yalnızca cildi tutan NK/T-hücreli lenfomaların prognozu daha iyidir. Enteropati tipi intestinal T-hücreli lenfoma ince barsakları tutar ve gluten sensitif enteropati ile birliktedir (80, 81). Erişkin T hücreli lösemi/lenfomalar tüm lenfomaların yaklaşık %15'ini oluşturur. Uzakdoğu'da daha sık görülmektedir. HTLV-1 enfeksiyonu ile ilişkilidir (85).

Anaplastik büyük hücreli lenfomalar; karsinomlarla karışabilmektedir. Bu lenfomalar çoğunlukla T-hücre orijinlidirler ve özellikle deri olmak üzere ektranodal tutulumla birliktedir (81).

2.2.7 Non-Hodgkin Lenfomada Evreleme

NHL evrelemesinde Ann Arbor evreleme sistemi kullanılır. Ann Arbor evreleme sistemi, hastalığın anatomik yayılımına ve eşlik eden sistemik semptomların

varlığına dayanmaktadır. Ann Arbor evreleme sistemi Tablo 7’de özetlenmiştir (80,81). Ann Arbor sınıflamasında tümör kitlesinin büyüklüğü göz önüne alınmamıştır. Oysa büyük tümör kitlesi kötü prognoz yönünde önemli bir ölçüttür. Günümüzde bu eksikliği gidermeyi hedefleyen yeni bir sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Costwolds olarak adlandırılan bu sınıflandırma genelde Ann Arbor sınıflamasına benzer. Ann Arbor sınıflamasından farklı olarak tümör kitlesinin büyüklüğü göz önüne alınır, ayrıca Evre III olguları farklı lenf bezleri tutulumlarına göre alt gruplara ayrılır. Tümör kitlesi toraks çapının 1/ 3’ünden fazla olanlar için X, remisyona giren ancak lenf nodu kalıntıları olduğu için çok emin olunamayan olgulara CRu (complete remission unconfirmed) denir (74). Ann Arbor sınıflaması Tablo 8’de gösterilmiştir (86).

Tablo 7. Non-Hodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi

EVRE	AÇIKLAMA
I	I Bir lenf nodu bölgesi tutulumu
	IE Tek bir ekstralatenfatik lokal bölge tutulumu veya direkt yayılım ile tutulum
II	II Diaframın bir tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinde tutulum
	IIIE Tek bir lenf nodu bölgesi ve tek bir ekstralatenfatik bölgenin lokalize tutulumu
	IIS Dalak tutulumu
	IIES Ekstralatenfatik ve dalak tutulumu
III	III*(1,2) Diafragmanın her iki tarafında tutulum *1:Üst abdomen –renal ven üstü, 2:Pelvik/paraaortik/mezenterik lenf nodu tutulumu
	IIIIE Lenf nodu bölgeleri ve lokalize ekstralatenfatik tutulum
	IIIIES Lenf nodu bölgeleri ve lokalize ekstralatenfatik bölge ve dalak tutulumu
IV	IV Yaygın ekstralatenfatik/organ tutulum
A	Sistemik semptom yok
B	Ateş,gece terlemesi veya kilo kaybı var
*X	*10 cm’yi aşan veya mediasteninin 1/3’ünden büyük kitle

*Costwolds evreleme sistemine göre eklenmiştir

2.2.8 Non-Hodgkin Lenfomada Prognoz

Histopatoloji, hastalığın evresi ve bazı bildirimlerde yüzey belirteçleri hastalığın prognozunu ve tedaviye yanıtı önemli derecede etkiler. T hücreli lenfomalı hastalarda prognoz genellikle B hücrelilerden daha kötüdür. Klinik parametreler ile prognoz ilişkisini göstermek için Uluslararası Prognostik İndeks geliştirilmiştir (87) (Tablo 8). Uluslararası prognostik indeks hesaplamada kullanılan ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skorlama sistemi Tablo 9’da gösterilmiştir (88). Uluslararası Prognostik İndeks (IPI), tedaviyi belirlemede Ann Arbor evreleme sisteminden daha faydalı olmaktadır (89). Histolojik tipin agresif olması, kemik iliği tutulumu, serum LDH yüksekliği (500 ve üzeri), ileri klinik evre (evre III veya IV), tanı konulduğu zamanki yaşın 60’tan büyük olması, Beta 2 mikroglobulin (β 2M) düzeyinin yüksek olması, B semptomlarının bulunması, hastanın performans durumunun düşük olması, ektranodal tutulan bölge sayısının 2 veya daha fazla oluşu, büyük tümör kitlelerinin varlığı (10 cm’den büyük) ve Ki-67 antijen pozitifliği hastalığın kötü prognoz kriterleridir (74,90,91).

Tablo 8. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

Kötü risk faktörleri	Yaş > 60 yaş Serum LDH > 1 x normal Performans Durumu 2-4 (ECOG ölçütleri) Evre III-IV Ektranodal tutulum > 1 bölge
IPI	Her risk faktörü bir puan olarak değerlendirilir.
Düşük	0-1
Düşük-orta	2
Yüksek-orta	3
Yüksek	4-5

Tablo 9. ECOG skorlama sistemi

ECOG SKORLAMA SİSTEMİ	
0	Kısıtlılık olmadan tüm normal aktivitelerini yerine getirir, semptom yok.
1	Hasta semptomatiktir ancak günlük aktivitelerini yerine getirebilir.
2	Günün yarısından daha az bir kısmını yatağa bağımlı olarak geçirir.
3	Günün yarısından daha fazla bir kısmını yatağa bağımlı olarak geçirir.
4	Kişisel bakımını yapamaz, hasta yatağa bağımlıdır.

IPI skoruna göre remisyon ve sağkalım oranı kategorilere göre değişmektedir (Tablo 10) (92).

Tablo 10. IPI Skoruna Göre Remisyon ve Sağkalım Oranları:

Kategori	Komplet remisyon oranı	5 yıllık Sağkalım oranı
0-1 Düşük risk	% 87	% 73
2 Düşük/Orta risk	% 67	% 50
3 Orta/Yüksek risk	% 55	% 43
4 Yüksek risk	% 44	% 26

2.2.9 Non-Hodgkin Lenfomada Tedavi Foliküler non-Hodgkin Lenfoma:

Erken evre hastalık (Evre I-II): Düşük tümör yükü olan olgularda tutulu alan radyoterapi (30-40 Gy) tercih edilirken abdominal ya da kitlesel hastalık gibi yüksek tümör yüklü hastalarda 6-8 kür Rituksimab (R)-kemoterapi uygulanmalıdır. KT ya da RT sonrası ya da kısmi yanıt elde edilmiş olgular izleme alınır. İzlemede gelişecek nüks ya da başlangıçta dirençli veya ilerleyici hastalığı olan olan olgularda ikinci sıra tedavi denir.

İleri evre hastalık (Evre III-IV): Olguların büyük çoğunluğunda küratif tedavi modalitesinin henüz olmaması, sekonder neoplazi riski varlığı ve ayrıca %20 -25 olguda spontan gerileme olasılığı bulunması nedeniyle kemoterapi yalnızca semptomatik olgularda düşünülmelidir. Tedaviye başlamada genellikle GELF kriterleri kullanılır. Tedavi endikasyonu olan uygun hastalarda 8 kür rituksimabla

birlikte 8 kür CVP /6 kür CHOP/ 6 kür MCP/ 6 kür FCM/ 6 kür bendamustin uygulanabilir. Yoğun immünokemoterapi için kontrendikasyonu bulunan hastalarda tedavi yaklaşımı olarak tek başına rituximab, tek ajan alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, klorambusil) ya da bunların R ile kombinasyonları uygulanabilir.

Pekiştirme/İdame: Kemoterapi sonrası tam yanıt elde edilen olgularda 2 yıl süreyle 2-3 ayda bir Rituximab idame tedavisi önerilmektedir. Kısmi yanıt elde edilen olgularda radioimmünoterapi (RIT) önerilmektedir.

Nüks ve dirençli hastalık:

- Agresif lenfomaya transformasyon riski bulunması nedeniyle biyopsi tekrarı kesin önerilmektedir.
- İkinci sıra tedaviye başlamadan önce tedaviye başlama ölçütleri yeniden gözönünde bulundurulmalıdır. Tedavi endikasyonu olan hastalarda ikinci sıra tedavisinin seçimi önceki tedavilerin etkinliğine bağlıdır.
- RIT eşlik eden hastalığı olan ve özellikle ileri yaştaki olgularda etkin tedavi modalitesidir. Aksi takdirde konsolidasyon olarak tercih edilmelidir.
- İki yıllık rituksimab idamesi indüksiyonda antikor tedavisi uygulanmış hastalarda dahi nüks hastalıkta kullanılabilir.
- İkinci sıra tedavi sonrası pekiştirme tedavisi olarak olog hematopoietik kök hücre nakli uygulanabilir.
- Seçilmiş olgulardaki nüks hastalıkta potansiyel küratif amaçlı allogeneik hematopoietik kök hücre nakli düşünülebilir (93).

Mantle hücreli non-Hodgkin lenfoma:

65 yaş altı ve uygun hastalar: Doz yoğun immünokemoterapi rejimleri uygulanmalıdır. Bu amaçla ya R-HiperCVAD- MA kullanılır (konsolidasyon amaçlı kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi gerekmez) ya da hiperCVAD-MA, Nordic rejimi (R maks-CHOP+ HDAC), ardışık tedavi (3 kür R-CHOP + 3 kür R-DHAP) veya R CHOP tedavisinin ardından konsolidasyon amaçlı olog hematopoietik kök hücre nakli uygulanır.

65 yaş üstü ve uygun hastalar: R-CHOP, R-bendamustin ya da R-EPOCH gibi konvansiyonel immünokemoterpi rejimleri uygulanır.

Eşlik eden hastalığı olan ve uygun olmayan hastalar: Bu hastalar tedavisiz izlenebilir ya da palyatif radyoterapi, tek ajan rituksimab, rituksimablı ya da rituksimabsız klorambusil veya R-bendamustin uygulanabilir.

Kısmi yanıt, ilerleyici hastalık ve nüks durumunda: Verici olan ve uygun hastalara allojeneik hematopoitik kök hücre nakli uygulanır. Vericisi olmayan uygun hastalar ile eşlik eden hastalık nedeniyle uygun olmayan hastalara rituksimablı ya da rituksimabsız bendamustin, bortezomib, kladribin, FC, FCM, FM, lenalidomid, PC ya da talidomid uygulanabilir. İlk sıra rituksimab içeren tedaviden sonra ilk 6 ayda nüks olan olgularda rituksimab tercih edilmez (94).

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma:

Erken Evre (Evre I-II):

A. Düşük riskli olgular ($IPI \leq 1$): Kitlesel hastalık yoksa, 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP uygulanır ya da 4 kür R-CHOP ardından 30-36 Gy tutulu alan radyoterapi (TART) tercih edilebilir. Kitlesel hastalık varlığında 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP uygulanır. Ayrıca TART da uygulanabilir. Kemoterapi grubunda 3 ya da 4. kür sonrası yapılan değerlendirmede tam yanıt ya da kısmi yanıt elde edilmiş ise, başlangıçta planlanan tedavi tamamlanır. Tam yanıtli hastalar izleme alınırken kısmi yanıt, dirençli ya da ilerleyici hastalığı olanlar ikinci sıra tedavi yaklaşımına alınır. Kemoterapi grubunda 3 ya da 4. kür sonrası yapılan değerlendirmede direnç ya da ilerleyici hastalık saptanırsa yine ikinci sıra tedavi yaklaşımı uygulanır.

B. Yüksek riskli olgular ($IPI > 1$): Standart yaklaşım olarak 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP uygulanır. Üç-dört kür KT sonrası yapılan değerlendirmede tam ya da kısmi yanıtli hastalarda planlanan tedavi tamamlanırken tedavi tamamlandığında kısmi yanıtta kalan ya da dirençli veya ilerleyici hastalığı olan hastalara ikinci sıra tedavi uygulanır.

İleri Evre (Evre III-IV): 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP uygulanır. 3-4 kür KT sonrası yapılan değerlendirmede tam ya da kısmi yanıtli hastalarda planlanan tedavi tamamlanırken tedavi tamamlandığında kısmi yanıtta kalan ya da dirençli veya ilerleyici hastalığı olan hastalara ikinci sıra tedavi uygulanır.

Dirençli-İlerleyici hastalık (İkinci sıra tedavi)

İzlemler sırasında olguların %30'undan fazlasında nüks gözlenmektedir. Nüks olgularda histolojik doğrulamanın önemi büyüktür. Özellikle rituksimab uygulanan hastalarda ilk tanıdan 12 ay sonraki nükslerde CD20 pozitifliğinin gösterilmesi gerekir. Küratif tedavi şansı olan olgularda tanı anındaki değerlendirmeler aynen yapılmalıdır. İlk sırada yeterli rituksimab + antrasiklin bazlı kemoterapi almış olgularda aşağıdaki uygulamalar yapılır:

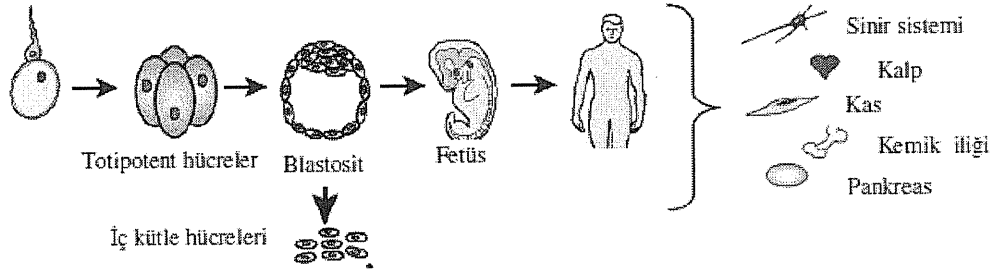
- 1) Yüksek doz kemoterapiye uygun hastalara 2 ya da 4 kür platin tabanlı (DHAP/ESHAP/ICE/MINE) veya gemitabin tabanlı rejimler uygulanır. Rituksimab protokollere dahil edilebilir. Tam ya da kısmi yanıt elde edilen olgularda otolog hematopoietik kök hücre nakli uygulanır. Yüksek doz tedavi seçimi merkezin deneyimine göredir. En sık kullanılan rejim BEAM'dir. İkinci sıra tedavi sonrası en az kısmi yanıt elde edilemeyen ya da dirençli olgularda palyatif RT ve destek tedavileri uygulanabilir. Bu hastalar deneysel çalışmalara da yönlendirilebilir. Seçilmiş olgularda allojenik hematopoietik kök hücre nakli uygulanabilir.
- 2) Yüksek doz tedaviye uygun olmayan hastalara 6 küre dek benzer ikinci sıra tedavi yaklaşımları uygulanabilir. Bu hastalar deneysel çalışmalara da yönlendirilebilir (95).

2.3. Kök Hücre

Kök hücreler vücudumuzda bütün dokuları ve organları oluşturan ana hücrelerdir. Henüz farklılaşmamış olan bu hücreler, sınırsız bölünebilme, kendi kendini yenileme, organ ve dokulara dönüşebilme yeteneğine sahiptirler. İki tip kök hücre vardır; birincisi “embriyonik kök hücre”dir ve blastosistin iç kütesinden köken alır. İç kütle hücreleri fetusu oluştururlar (Şekil 1). İkinci tip hücreler ise “Embriyonik olmayan kök hücre”dir ve erişkin kök hücreler olarak adlandırılmaktadırlar. Genellikle kaynakları kemik iliği olup çevre kanında, kordon kanında ve fetal karaciğerde de bulunabilirler (96).

Kök hücreler farklılaşma kapasitelerine göre totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar (97). Totipotent kök hücreler embriyoyu oluşturan tüm hücreleri, dokuları ve uterusu embriyonun gelişimini destekleyecek doku ve hücreleri oluşturma kapasitesine sahiptir. Pluripotent hücreler endoderm, mezoderm, ektoderm germ dizilerine ait dokuları oluşturma kapasitesine

sahiptir. Bu üç embriyonik germ tabakası vücuttaki bütün hücrelerin embriyonik kaynağıdır (98). Biraz daha özelleşmiş hücrelere ise multipotent hücreler denilmektedir (99). Kök hücrelerin farklılaşması Şekil 1’de gösterilmiştir (100,101).



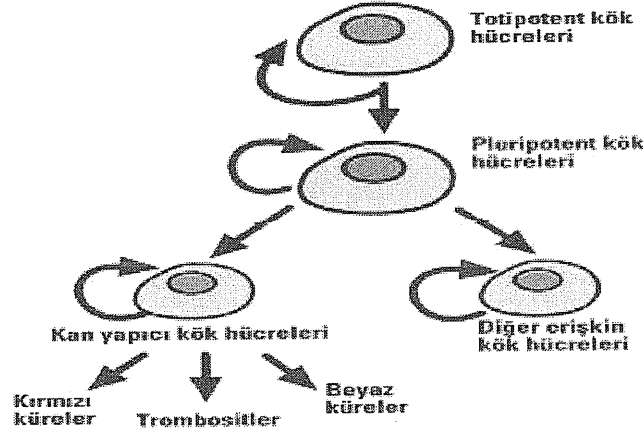
Şekil 1. Kök hücreler ve farklılaşmaları

2.3.1. Kök Hücre Türleri

Embriyonik kök hücre (EKH): Embriyoda erken evrede bulunan totipotent kök hücreler olarak tanımlanır. Embriyonik kök hücreleri, in vitro olarak döllenmiş ve ihtiyaç fazlası embriyolardan veya istemli sonlandırılan gebeliklerden elde edilmektedir (102). EKH’ler pluripotent özellikte olup her 3 germ yaprağını (ektoderm, mezoderm, endoderm) oluşturabilme kapasitesine sahiptir (103).

Erişkin somatik kök hücre: Erişkin bireylerden elde edilen, buldukları dokuların farklı birçok hücrelerini oluşturabilen (multipotent), embriyonik kök hücrelere göre daha sınırlı sayıda hücre tipini oluşturma yeteneğine sahip hücrelerdir (104).

Hematopoetik kök hücre (HKH): Hematopoetik kök hücre, kemik iliğinde, göbek kordon kanında ve çevre kanında bulunan ve özel yöntemlerle erişkinde belli büyüme faktörlerinin yardımı ile üretilebilen ve kan hücrelerine dönüşebilen kök hücrelerdir. Kanda bulunan eritrosit, lökosit ve trombositler erişkin hayatta da devamlı olarak üretildikleri için bu kök hücreleri elde etmek daha kolay olmuştur (102). Kemik iliğindeki HKH’ler pluripotent özellikte olup en az 10 farklı (eritrosit, nötrofil, monosit/makrofaj, bazofil, eozinofil, mast hücreleri, trombosit, B ve T lenfositler, dentritik hücreler) fonksiyonel hücre tipini oluşturabilirler (105).



Şekil 2.Kök hücreler ve hematopoez

2.4. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları

2.4.1.Kemik İliği

HKH'lerin klasik kaynağı kemik iliğidir. 40 yıldan daha fazla süredir kök hücre kaynağı olarak kullanılmaktadır. İlikteki her yüz bin hücreden yaklaşık bir tanesi uzun dönem kan elemanlarını şekillendiren kök hücredir. Diğerleri; stromal hücreler, kan progenitör hücreleri yanısıra olgun ya da olgunlaşmakta olan beyaz ve kırmızı kan hücrelerinden oluşur.

2.4.2.Periferik Kan

Uzun süredir dolaşımda kök ve progenitör hücrelerin küçük bir miktarda var olduğu bilinmektedir. Son 20 yılda granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) gibi bir sitokinin donöre enjekte edilmesi ile hücrelerin ilikten kana geçerek büyük miktarlarda dolaşımda bulunabilecekleri gösterilmiştir. Geçen 20 yılda otolog ve allojenik nakiller tercihen kemik iliğinden değil periferik dolaşımdan alınan kök hücreler ile gerçekleştirilmiştir.

2.4.3.Kordon Kanı

1990'ların başında insan göbek kordonu ve plasentadan alınan kanın zengin bir HKH kaynağı olduğu anlaşıldı. Bu doku hamilelik süresince fetusun gelişimini destekler ve doğum sırasında bebekle birlikte alınıp genellikle atılır. Fanconi anemili

çocuklarda başarılı ilk umbilikal kordon kanı naklinden sonra bu hücrelerin toplanması ve tedavi amaçlı kullanımı hızla gelişmiştir. 1992’de umbilikal kordon kanının toplanmaya başlanmasından beri kordon kanı kaynaklı HKH’ler binlerce hastaya nakil amacıyla uygulanmıştır.

2.4.4.Fetal Hematopoetik Sistem

Klinik kullanıma henüz girmese de araştırmalarda gösterilen önemli bir HKH kaynağı fetal kan üreten dokulardır. HKH’ler bütün omurgalıların erken dönem gelişiminde görülür. Fareler üstünde yapılan bir çalışmada HKH üretiminin embriyonun gelişiminde ve fetus organizasyonunda önemli bir rol oynadığı gözlenmiştir. En erken hematopoetik aktivite fare embriyo hayatının 7. gününde yolk kesesinde görülür. HKH üretiminin diğer bölgesi AGM (aort, gonadlar, fetal böbreğin gelişmeye başladığı bölge)’de ortaya çıkar. AGM’deki HKH’ler kan damarları hattındaki endotelial hücrelerde de artış olmasını sağlar. Bu HKH artışı fare embriyosunda 10 ile 11. günlerde (insanda 4-6.haftada) bölünme gerçekleşir ve daha sonrasındaki birkaç gün içerisinde karaciğere geçerler. Doğum yaklaştıkça, karaciğerdeki HKH’ler bölünmeye başlar ve dalağa, timusa oradan da kemik iliğine yerleşirler (106).

2.5.Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) kemik iliği ve/veya immun sistemi doğuştan veya tümör, kemoterapi ve radyoterapi gibi nedenlerle hasar görmüş kişilerde, hematopoetik sistemin yeniden yapılanmasını sağlamak amacıyla pluripotent kök hücrelerin (CD34 + hücreler) alıcıya nakledilmesidir (107,108). Malign olan ve olmayan birçok hastalıkta HKHN kullanımı giderek artmıştır (109). HKHN’nin ilkesi, yüksek dozda kemoterapi ve/veya radyoterapi ile malign hücreleri yok etmek ve daha sonra otolog veya allojenik kök hücrelerle kemik iliğinin yeniden rejenerasyonunu sağlamaktır. HKHN; kök hücrenin temin edildiği donöre göre otolog, allojeneik ve singeneik olmak üzere 3 alt gruba ayrılır (110). Singeneik nakil genetik olarak tam uyumlu bireyler arasında yapılır. Tek yumurta ikizleri buna örnek olarak verilebilir (111).

2.5.1.Tarihçe

1940 ve 1950'lerde hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, insanlarda progenitör hücre transplantasyonun temellerini atmıştır. Bu çalışmalarda, hematopoetik hücrelerin kaynağı kemik iliğiydi (Kİ). İlk kayıtlı insan kemik iliği nakli deneyimi 1939 yılında altına bağlı aplazisi olan hastaya, aynı kan grubundan olan erkek kardeşinden yapılmıştır. Transplantasyon başarılı olmamış ve hasta beş gün sonra ölmüştür (112,113). Aynı yumurta ikizlerinden Kİ ile yapılan ilk başarılı transplant 1959 yılında bildirilmiştir (114).

HKHN fikrinin pratiğe uygulanmasında Hiroşima ve Nagazaki'ye atılan atom bombalarının neden olduğu kemik iliği yetmezliği ve tedavisindeki çaresizlik önemli bir tetikleyicidir. 1959 yılında Yugoslavya'da gelişen nükleer kaza, HKHN için bir başlangıç olmuştur (115). Mathe ve ark. 1968 yılında yayınladıkları makalede 21 olguya HKHN yaptıklarını, bu olgulardan 6'sında iliğin tutmadığı, 10'unda reddedildiğini, 4 olgunun lösemisinin ilik nakli ile kontrol edilememesi sebebiyle hastalıktan kaybedildiğini, 1 tek olgunun ise 20 ay yaşatılabildikten sonra enfeksiyon nedeniyle öldüğünü rapor etmişlerdir (116-119).

İnsanda otolog hematopoetik hücre uygulamasına yönelik girişimler 1958 yılında başlamıştır (120). Mc Farland ve ark. 1959 yılında Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı beş olguda yüksek doz mekloreタミン sonrası dondurulmamış otolog kemik iliği hücrelerini kullanmışlardır (121).

Ülkemizde ilk otolog kemik iliği nakli 1984 yılında Hacettepe Üniversitesi, ilk otolog periferik kök hücre nakli ise 1992 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde uygulanmıştır. İnsan lökosit antijenlerinin (HLA) 1960'larda keşfedilmesi ile kemik iliği nakli yeni bir safhaya girmiş sonraki çalışmalar, immünkompetan hastalarda engrafmanı sağlamak için, Kİ infüzyonu öncesinde immünsüpresif tedavi vermek gerektiğini göstermiştir (122,123). Daha yakın tarihlerde başlayıp, giderek artan sayıda uygulanmaya başlayan periferik kök hücre nakilleri (124,125) ile transplantasyon biyolojisi ve destek tedavisi uygulamalarındaki hızlı gelişmeler sayesinde transplantasyona bağlı mortalite ve morbidite oranı çok daha az olmaya başlamıştır (126).

2.5.2. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Allojenik nakilde graflar sinjeneik, insan lökosit antijenleri (HLA) uyumlu kardeş veya akraba olmayan donörlerden elde edilmektedir. Bu kaynaklardan en çok kullanılan ve başarılı olunan HLA tam uyumlu kardeşlerden yapılandır. Sinjeneik graft genetik olarak eş ikizlerden elde edilmekte ancak bu kaynak nadiren bulunabilmektedir. Akraba olmayıp fenotipik olarak HLA uyumlu donörlerden alınan graflarla da başarılı transplantasyonlar yapılabilmektedir (127,128).

İlk allojenik periferik kök hücre nakli (APKHN) uygulaması 1989'da Kessinger ve ark. tarafından 18 yaşında 3. remisyonda akut lenfoblastik lösemili hastaya yapılmıştır (129). Donöre G-CSF uygulanarak yapılan ilk APKHN ise Dreger ve ark. tarafından 1991 de gerçekleştirilmiştir (130). İki kez greft yetmezliği gelişen akut nonlenfoblastik lösemili 47 yaşındaki kadın hastada donörün üçüncü genel anesteziyi kabul etmemesi üzerine G-CSF desteğinde yapılan aferez ile başarılı engrafman sağlanmıştır. G-CSF kullanılarak doğrudan yapılan ilk APKHN uygulaması ise 1993'de Russell ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (131). Weaver ve ark. ise 1993'de aynı uygulamayı ilk kez sinjeneik transplantasyonda kullanmışlardır (132).

Allojenik HKHN'de tedaviye bağlı toksisite, erken ve geç dönem infeksiyonlar, veno-oklüziv hastalık, akut ve kronik graft-versus-host hastalığı (GVHH) post-transplant komplikasyonlardan bir kısmını oluşturmaktadır. Allojenik HKHN'de hedef, hematopoietik ve immünolojik toparlanma elde etmek ve graft versus host hastalığı (GVHH) gelişmesinden kaçınmaktır. Lösemi ve malign hastalığı olanlarda diğer önemli bir nokta da relapsın önlenmesinde önemli olan graft-versus lösemi/tümör (GVL/GVT) etkisidir. GVL etkisi ve GVHH'ye T lenfositler aracılık etmektedir. GVL etkisi ve GVHH patogenezinin tam olarak anlaşılması ile hem nükslerin önlenmesi hem de allojenik HKHN'de önemli mortalite ve morbidite nedeni olan GVHH'nin önlenmesi klinik sonuçları önemli ölçüde etkileyecektir. (133,134).

AHKHN'nin aşamaları; hastaya transplant kararı verilmesinin ardından, vericinin seçimi, hasta ve vericinin hazırlanması, hazırlık rejimi verilmesi, kök hücre toplanması ve infüzyonu, GVHH profilaksisi, destek tedavisi ve engrafman takibi şeklinde olmaktadır (135,136). AHKHN'de akraba ideal donör olmakla beraber ihtiyacı olan hastalarda bulunma oranı %30'dur. Diğer hastalar için ulusal ve

uluslararası kök hücre donör bankalarından akraba dışı gönüllü donör bulunması amacıyla araştırma yapılabilmektedir (137). Uygun kardeş vericisi olmayan hastalarda akraba olmayan verici bulabilme şansı etnik özelliklere, HLA gruplarının sıklığına göre değişkenlik göstermekle birlikte uygun verici bulunması zaman almaktadır. Günümüzde Dünya Kemik İliği Bankası (Bone Marrow Donor Worldwide = BMDW) havuzunda on milyonu aşkın gönüllü verici bulunmaktadır (138-140).

2.5.3.Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Otolog kök hücre nakli, hastadan elde edilen ve aynı hastaya geri verilen kök hücreleri tanımlar. Yüksek doz kemoterapi alan hastalarda kemik iliği yetmezliği olmakta ve hasta kaybedilmektedir. Bunu önlemek için hastanın hematopoetik kök hücreleri toplanır ve uygun şartlarda dondurulur, yüksek doz tedavi sonrası dondurulan kök hücreler eritilerek katater aracılığı ile hastaya geri verilir. Otolog kök hücre nakli kemosensitif malignitelerde yüksek doz kemoterapi verilmek için yapılan işlemdir (141). Otolog HKHN'da avantaj olarak; verici gerekmemesi, GVHH olmaması, ileri yaşlarda dahi uygulanabilirliği ve CMV riskinin az olması gösterilebilir. Tüm bu uygulanan işlemlerden sonra bile hastalık, hastaların çoğunda nüks edebilmektedir (142,143).

Otolog kök hücre ile yüksek doz kemoterapi malign hastalıkların büyük bir bölümüne karşı etkilidir. İlk başarılı otolog hematopoetik hücre nakli 1959'da rapor edilmiştir. Remisyonda iken elde edilen kemik iliği nüks bir çocuk akut lenfoblastik lösemi (ALL) vakasına total vücut ışınlamasından sonra verilmiştir. Bu yaklaşım hematolojik malignensilerde ve seçilmiş solid tümörlerin tedavisinde artan bir oranda kullanılmaktadır (144).

Günümüzde yüksek doz uygulanabilen farklı anti- kanser ilaçlarının geliştirilmesi, güvenli tüm vücut ışınlanması, kemik iliği ve periferik kandaki HKH'lerin karakteristiği, toplanması ve işlenmesi, güçlü antibiyotiklerin kemik iliği aplazisinde ciddi enfeksiyonları önlemek veya tedavi edebilmek için kullanılması, özellikle trombosit transfüzyon desteği yapılması, kemik iliği fonksiyonlarının daha kısa sürede düzelmesi ve HKH'lerin sirkülasyona katılması için hematopoietik büyüme faktörleri geliştirilmesi gibi konularda çok önemli bilgiler elde edilmiş durumdadır. Bu önemli destek yöntemlerinin geliştirilmesi sayesinde yüksek doz tedaviyi takiben HKHN yapılması hızlı bir şekilde arttı (145). European Group for

Blood and Marrow Transplantation tarafından önerilen OHKHN endikasyonları Tablo 11'de özetlenmiştir (146).

Otolog kök hücre nakli aşamaları; hasta seçimi, mobilizasyon rejimi ve kök hücre aferezi, kök hücrelerin dondurulması, yüksek doz kemoterapi, dondurulan hücrelerin eritilerek hastaya verilmesi ve destek tedavisi şeklinde olmaktadır.

Tablo 11. Erişkinler için önerilen nakil prosedürlerinin sınıflandırılması, 2009

Hastalık	Hastalık durumu	OHKHN
Lösemiler		
AML	KR1 (düşük risk*)	KS/I
	KR1 (orta risk*)	S/I
	KR1 (yüksek risk*)	KS/I
	KR2	KS/II
	KR3, yeni relaps	GTE/III
	M3 moleküler direnç	GTE/III
	M3 moleküler	KR2 S/II
	Relaps veya direnç	GTE
ALL	KR1 (standard/orta)	G/III
	KR1 (high risk*)	G/II
	KR2, yeni relaps	GTE/II
	Relaps veya direnç	GTE/III
KML	İlk kronik faz (KF), imatinib başarısızlığı	G/II
	Akselere faz veya > ilk KF	G/III
	Blast krizi	GTE/III
Myelofibrozis	Birincil veya ikincil, orta veya yüksek Lille skoru	GTE/III
MDS	RA,RAAB	GTE/III
	RAAB,iAML KR1 veya KR2	KS/II
	Çok ileri evre	GTE/III
KLL	Kötü-riskli hastalık	KS/II
Lenfomalar		
Diffüz büyük B hücreli Lenfoma	KR1 (orta/yüksek IPI, nakilde)	KS/I
	KT duyarlı relaps;≥ KR2	S/I
	Dirençli.	GTE/II
Mantle hücreli lenfoma	KR1	S/II
	KT duyarlı relaps;≥KR2	S/II
	Dirençli.	GTE/II
Lenfoblastik lenfoma ve Burkitt lenfoma	KR1	KS/II
	KT duyarlı relaps;≥ KR2	KS/II
	Dirençli.	GTE/II
Foliküler B- hücreli NHL	KR1 (orta/yüksek IPI, nakilde)	KS/I
	KT duyarlı relaps;≥ KR2	S/I
	Dirençli.	GTE/II
T- hücreli NHL	KR1 KS/II	
	KT duyarlı relaps;≥ KR2	G/II
	Dirençli.	GTE/II

Tablo 11. Erişkinler için önerilen nakil prosedürlerinin sınıflandırılması, 2009 (Devamı)

KHL	KR1 KT duyarlı relaps;≥KR2 Dirençli.	GTE/I S/I KS/II
NLPHL	KT duyarlı relaps;≥ KR2 Dirençli.	GTE/III KS/III KS/III
Diğer hastalıklar		
Myelom		S /I
Amiloidoz		KS/II
Ağır aplastik anemi	Yeni tanı Relaps veya direnç	GTE/III GTE/III
PNH		GTE/III
Meme kanseri	Adjuvant yüksek risk	KS/I
Meme kanseri	Metastatik yanıt	G/KS/II
Germ hücreli tümörler	Duyarlı relaps	KS/II
Germ hücreli tümörler	Üçüncü sıra direnç	S/I
Over kanseri	KR/PR	G/I
Over kanseri	Platin-duyarlı relaps	GTE/III
Medulloblastom	Cerrahi sonrası	G/KS
Küçük-hücreli akciğer kanseri	Sınırlı	G/I
Renal hücreli karsinom	Metastatik, sitokin-dirençli	GTE/III
İmmün sitopeniler, Sistemik sklerozis, Multiple skleroz, SLE, Crohn's Hastalığı		KS/II
KIDP		G/III

Kısaltmalar: KIDP: Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Poliradikülönöropati; KS; klinik seçim (dikkatli yapılmış kar-zarar değerlendirmesine göre), KR1, 2, 3; birinci, ikinci, üçüncü KR, G; gelişimsel (daha fazla çalışmaya ihtiyaç var), GTE; genellikle tavsiye edilmez, IPI; international prognostic index, PNH; paroksizmal nokturnal hemoglobüni, RA=refrakter anemi, RAAB; refrakter anemi ile aşırı blast, S; standard bakım (genellikle uygun hastalara verilir), AML; akut myeloid lösemi, iAML=ikincil AML; SLE=sistemik lupus eritromatozus, MDS; miyelodisplastik sendrom, NLPHL; nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma, KHL; klasik hodgkin lenfoma, KML; kronik myelositik lösemi .

* Kategorizasyon uluslararası çalışmalara uygun olarak, başlıca beyaz küre sayısı, tanıda sitogenetik ve moleküler belirteçler ve remisyon elde edilene kadar geçen süre temel alınarak yapıldı.

2.5.4.Hematopoetik Kök Hücre Mobilizasyonu ve Toplanması

Başlangıçta kemik iliği transplantasyonu için kök hücreler genel anestezi altında kemik iliğinden çoklu toplamalar ile elde edilmekteydi. Bu durum hastaneye yatışı gerektirmekte ve sıklıkla daha önceki radyasyon veya kemoterapi nedeniyle yetersiz hücre toplanmasına yol açmakta idi. Bugün kök hücreler, kemoterapili veya kemoterapisiz büyüme faktörü (G-CSF) uygulanması sonrası periferik kandan elde edilir. Bu teknik kök hücre toplanması daha kolay ve hastaya daha az ağrılıdır ayrıca hematopoetik engrafman ve hücrelerin olgunlaşması daha hızlıdır (144).

Periferik kan lökositlerinin %0,05'ten daha azı kararlı durum şartları altında CD34+ hücrelerdir. Transplantasyon için yeterli hücre toplamak için CD34+

hücrelerin kemik iliğinden periferik kana mobilize edilmesi gerekir (147). Kemoterapi ve büyüme faktörleri ile CD34+ hücreler periferik kan lökositlerinin %6'sına kadar arttırılmıştır (148,149). OHKHN için CD34 (+) kök hücre sayısının $>2.5 \times 10^6/\text{kg}$ olması yeterlidir (150).

Periferik kan kök hücre (PKKH) mobilizasyonunu etkileyen faktörler yaş, cinsiyet, büyüme faktörünün tipi, büyüme faktörünün dozu (bölünmüş doza karşılık tek doz), hastanın tanısı, kemoterapi rejimi, önceki kemoterapilerin sayısı ve uygulanmış radyoterapilerdir (151). Tek dozluk bir G-CSF'den ziyade bölünmüş dozda uygulamalar, sağlıklı donörlerde ve ayrıca hastalarda daha yüksek PKKH toplanmasını sağlamıştır (152,153). Dreger ve ark., hastanın carmustine (BCNU) ve melfalan gibi PKKH için toksik kurtarma rejimlerine maruz kalmasının PKKH verimini ve fonksiyonunu zıt şekilde etkileyen kritik bir faktör olduğunu belirledi (154). Bu nedenle, PKKH toplanması Kİ hasarı meydana gelmeden önce, hastalığın erken bir safhasında yapıldığında çok daha verimli olmaktadır (155).

Mobilizasyon işlemi yaralanma ve inflamasyon sırasında oluşan stres sinyallerine yanıt olarak kemik iliği deposundan kök hücre ve progenitörlerin salınımının artması şeklindeki fizyolojik yanıtı taklit eder.

Kök hücre mobilizasyonu mezenkimal stromal ve hematopoetik hücreler arasındaki fizyolojik etkileşimin bozulmasını gerektirir. Mobilizasyon işlemi; nötrofil ve osteoklastların, kemoterapi ve G-CSF gibi sitokinlerle tekrarlayan stimülasyonu sonucu oluşan aktivasyonu tarafından başlatılır. Membrana bağlı kök hücre faktörü (SCF) salınımı, progenitör hücre çoğalması, adezyon moleküllerinin aktivasyon ve/veya degradasyonu olur.

Kemoterapi ile Kök Hücre Mobilizasyonu: Tek başına siklofosfamid ($3-7 \text{ gr/m}^2$) kök hücre üzerine önemli toksisitesi olmaması nedeniyle uygun bir mobilizasyon ajanı olarak kullanılmıştır (156-158). Mobilizasyon amaçlı uygulanan kemoterapinin maligniteyi tedavi etmek ve tümörün kemoterapiye duyarlılığını test etmek gibi rolleri de vardır (159).

Tek başına kemoterpi ile kök hücre mobilizasyonu ; diğer alternatiflere göre daha sınırlı mobilizasyon etkinliği, sitopeniye bağlı enfeksiyon ve kanama riski ve düzelme dönemini belirlemede zorluk nedeniyle günümüzde nadiren kullanılır.

Sitokinler ile Kök Hücre Mobilizasyonu: Hematopoetik sitokinler periferik kanda dolaşan HKH yoğunluğunu geçici olarak arttıran etkin ajanlardır. Hematopoez üzerine değişik basamaklarda farklı etkilere sahip hematopoetik sitokinlerin (G-CSF, GM-CSF, SCF, flt-3 ligand, trombopoetin, IL-1, IL-3, IL-8 vb) kemik iliğinden periferik kana HKH mobilizasyonunda değişik derecelerde etkili oldukları gösterilmiştir (160). G-CSF (5 µg/kg/gün) günümüzde var olan mobilize edici ajanların en güvenilir olanıdır (158). Daha yüksek dozlarda (10 µg/kg/gün) daha etkin mobilizasyon olmakta ve 4, 5, 6, 7. günlerde kök hücreler periferik kandan toplanabilmektedir.

Kemoterapi ve Sitokinlerle Kök Hücre Mobilizasyonu: Otolog nakilde hematopoetik sitokin veya sitokin kombinasyonlarının altta yatan hastalığa özgü kemoterapi protokolleriyle birlikte uygulanması, tek başına sitokin veya kemoterapiye göre mobilizasyon etkinliğini belirgin olarak artırır. Günümüzde en sık kullanılan mobilizasyon şeklidir (159).

Kemoterapi ve sitokin ile mobilizasyonun hastaneye yatış gerektirmesi, aplazi döneminde gelişen enfeksiyöz komplikasyonlar, antibiyotik kullanımı ve transfüzyon gereksinimi gibi olumsuz yönleri de vardır (161).

2.5.5.Yeni Ajanlarla Kök Hücre Mobilizasyonu:

Plerixafor, CXCR4/SDF1a bağlanmasının geri dönüşümlü inhibitörüdür. CD34+ hücreleri periferik kana mobilize eder. SDF-1 ve CXCR4 arasındaki etkileşim kök hücrelerin homing ve göçünde önemlidir. Plerixafor, G-CSF ile uyarılmış CD34+ hücre mobilizasyonunu ve aferezle toplanan CD34+ hücre sayısını önemli ölçüde artırır. Tek doz plerixafor (240 µ/kg) ya da 5 gün G-CSF rejimi sonrası aferezle toplanan CD34+ hücre miktarı kıyaslanabilir ölçülerdedir. Önemli toksisiteye rastlanmamıştır ve geç graft yetmezliği gözlenmemiştir. Otolog hematopoetik progenitör hücre mobilizasyonunda plerixafor ile birlikte G-CSF kullanımı tek başına G-CSF'ye üstündür. Yeni CXCR4 agonisti moleküller (örneğin CTCE-0021) ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (162).

2.5.6. Engrafman

Hazırlama rejimini takip eden aplazi sonrasında, hematopoetik ana hücrelerin hastanın kemik iliğine yerleşerek yaşam için gerekli olan kan elemanlarını dışarıdan yardım gerekmeyecek şekilde üretmeye başlaması ve devam ettirmesine engrafman adı verilmektedir.

Nötrofil Engrafmanı: Ardışık 3 gün boyunca desteksiz mutlak nötrofil sayısının $>0.5 \times 10^9/L$ olması veya $1 \times 10^9/L$ olduğu ilk gün.

Trombosit Engrafmanı: Ardışık 3 gün boyunca desteksiz trombositlerin $>20 \times 10^9/L$ olması veya $>50 \times 10^9/L$ olduğu ilk gün.

Lenfoid Engrafman: İmmün yeniden yapılanma

Engrafmana Etki Eden Faktörler

1. Hazırlık rejimi: Myeloablatif olan rejimlerde olmayanlara ve indirgenmiş dozda olanlara göre belirgin olarak engrafman süresi uzamaktadır.
2. Antimikrobiyal profilaksi: Kinolon profilaksisi altında engrafman hızlanırken, trimetoprim- sulfametaksazol altında uzama göstermektedir.
3. Kemik iliği stromal yapısı: Fibrozisli olgularda teorik olarak uzamış engrafman beklenirken yapılan çalışmalarda bu durum kanıtlanmamıştır .
4. Kök hücre kaynağı: PKH ile kemik iliğine göre belirgin olarak daha hızlı nötrofil ve trombosit engrafmanı izlenmektedir .
5. Kök hücre içeriği: CD34 miktarı arttıkça nötrofil ve trombosit toparlanma süreleri kısalmaktadır .
6. Nakil sonrası büyüme faktörü (G-CSF) kullanımı: Nakil sonrası büyüme faktörü ile hematopoetik toparlanma hızlanmaktadır .
7. Hipersplenizm: KML ve miyelofibrozisi olan masif splenomegali olgularında splenektomi önerilmemektedir (163).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde Temmuz 2000 ile Ocak 2012 tarihleri arasında OHKHN yapılan lenfoma hastalarının sonuçları değerlendirildi. Çalışma 08.03.2012 tarihli 2012/25 numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirildi. Çalışmada 85 hastanın verileri hasta ve/veya hasta yakınından bilgilendirilmiş onam belgesi alındıktan sonra geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışma ile ilgili hasta bilgileri hasta dosyalarından ve hastanenin elektronik kayıtlarından elde edildi. Tanı ve tedavisi merkezimizde yürütülen hastalar ile birlikte diğer tedavi merkezlerinde tanı alıp tedavi verilen ve OHKHN ünitemizde yapılan hastalar da çalışmaya dahil edildi. Hastaların 40'ının tanısı NHL iken 45'inin tanısı HL idi. Sonuçların değerlendirilmesi HL ve NHL'li hastalar olarak iki ayrı grupta yapıldı. OHKHN yapılan HL grubu hastalar O-HL grubu ve OHKHN yapılan NHL grubu hastalar O-NHL olarak isimlendirildi. Her iki gruptaki hastalarda; nakil sırasındaki yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, eşlik eden hastalıklar, hastalık alt tipleri,ekstranodal tutulum varlığı, tanı anındaki hastalık evreleri, nakil öncesi kaç sıra KT aldığı, OHKHN öncesinde verilen radyoterapi (RT), nakil sırasındaki hastalık durumu, son tedavi ile nakil arası süre, nakil öncesi hematolojik/biyokimyasal/mikrobiyolojik parametreler, nakil yapılan yıl, nakil öncesi kullanılan hazırlık rejimleri, mobilizasyon rejimi, verilen kök hücre miktarı, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri, hücre toplama ve nakil arası geçen süre, son tedavi ve hücre toplama arası geçen süre, febril nötropeni (FEN) nedenli kullanılan ilaçlar, ortalama hastanede kalış süresi, NHL hastalarında ECOG skorlaması, nakil yanıtları, nakil sonrası hastaliksız sağkalım süresi, nakil sonrası remisyon gibi GSS'yi etkileyebilecek demografik ve nakil ile ilişkili faktörlere bakıldı. Ayrıca nakil sonrası relaps/progresyon gelişme durumu, relaps/progresyona kadar geçen süre, nakil sonrası verilen tedaviler, nakil sonrası ölüm nedeni ile sağkalım süresi incelendi.

Veriler SPSS software 15 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Hastaların yaşam analizleri Kaplan-Meier survival analiz yöntemiyle yapıldı. Sağkalım sürelerinin hesaplanmasında kök hücre infüzyonu yapılan ilk gün başlangıç olarak alındı. Mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesinde ve göreceli risk tayininde Cox regresyon testi ile multivariate regresyon analizi kullanıldı.

Nakil öncesi dönemde hastalara nakile bağlı gelişebilecek erken ve geç dönem komplikasyonlar hakkında bilgi verildikten sonra tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam belgesi alındı. Hastaların öyküsü, sistemik muayene bulguları, sistemik semptomları ve ek hastalıkları ayrıntılı bir şekilde kaydedildi. Hastalardan nakil öncesi dönemde istenen tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerini içeren laboratuvar sonuçları değerlendirildi. Hastalarda kardiovasküler sistem; fizik muayene, 12 derivasyonlu elektrokardiyogram ve ekokardiyografi ile değerlendirilmişti. Solunum sistemi fizik muayene, posterior-anterior akciğer grafisi, zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) ve zorlu vital kapasite ile değerlendirilmişti. Hastaların tümünde ejeksiyon fraksiyonu $\geq\%60$, FEV1 $\geq\%80$ idi. Hastalara HL ve NHL tanıları lezyondan alınan biyopsi ile konulmuş, immünohistokimyasal boyama yöntemleri ayırıcı tanı ve alt tip sınıflamasında kullanılmıştı. HL ve NHL sınıflamasında WHO sınıflama sistemi (2001 ve 2008 yılı) dikkate alındı (Tablo 1, Tablo 4). Hastaların tanı anındaki evreleri değerlendirilirken fizik muayene, görüntüleme ve sistemik semptomları dikkate alındı, evrelendirme HL'da Modifiye (Costwold) Ann Arbor Evrelemesine, NHL'da ise Ann-Arbor evrelemesine göre yapıldı (Tablo 2, Tablo 7). Tedavi rejimine yanıtı değerlendirmede fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri ve başlangıçta anormal olan radyolojik testlerin karşılaştırmalı sonuçları dikkate alındı. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzuna göre yanıt değerlendirmesi yapıldı (184).

Tablo 12.O-HL ve O-NHL'nin genel özellikleri

Karakteristik özellikler	O-HL n (%)	O-NHL n (%)
Hasta sayısı	45 (100)	40 (100)
Ortanca nakil yaşı(aralık), yıl	38 (19-55)	46 (24-61)
Cinsiyet		
Kadın	16 (35,6)	12 (30)
Erkek	29 (64,4)	28 (70)
Histolojik alt tip		
Hodgkin Lenfoma		
Nodüler sklerozan tip	28 (62,2)	--
Mikst selüler tip	10 (22,2)	--
Lenfosit zengin	3 (6,7)	--
Nodüler lenfosit predominant	3 (6,7)	--
Lenfosit fakir	1 (2,2)	--
Non-Hodgkin Lenfoma		
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	--	18 (45)
Mantle Hücreli Lenfoma	--	7 (17,5)
T Hücreli Lenfoma	--	9 (22,5)
Burkitt Lenfoma	--	1 (2,5)
Anaplastik T Hücreli Lenfoma	--	1 (2,5)
B Hücreli Lenfoma (sınıflandırılmayan)	--	3 (7,5)
Foliküler Lenfoma	--	1 (2,5)
Tanı Anındaki Hastalık Evresi		
I	1 (2,2)	--
II	12 (26,6)	5 (12,5)
III	20 (44,4)	14 (35)
IV	10 (22,2)	21 (52,5)
OHKHN sırasında remisyon durumu		
Tam Remisyon	31 (68,9)	28 (70)
Kısmi Remisyon	14 (31,1)	10 (25)
Refrakter	--	2 (5)
OHKHN Öncesi RT		
Evet	9 (20)	6 (15)
Hayır	36 (80)	34 (85)
Nakil yılı		
2005 yılı ve öncesi	4 (8,8)	8 (20)
2006 yılı ve sonrası	41 (91,2)	32 (80)

4. BULGULAR

Bu çalışmada Temmuz 2000 ile Ocak 2012 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde OHKHN yapılan 85 lenfomalı hastanın sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi.

4.1. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hodgkin Lenfoma Grubu Hastalar

O-HL'li hastaların 16 (%35,6)'sı kadın, 29 (%64,4)'u erkek idi. Hastaların HL alt tiplerine ve tanı anındaki hastalık evrelerine göre dağılımı tablo 13 ve 14'te özetlenmiştir.

Tablo 13. HL alt tiplerine göre hasta dağılımı

ALT TİP	n(%)
Nodüler Sklerozan	28 (62,2)
Mikst Selüler	10 (22,2)
Lenfositten Zengin	3 (6,7)
Nodüler Lenfosit Predominant	3 (6,7)
Lenfositten fakir	1 (2,2)

Tablo 14. O-HL'nin tanı anındaki hastalık evreleri

ALT TİP	n(%)
1A	1 (2,2)
2A	6 (13,3)
2B	4 (8,9)
2BS	2 (4,4)
3A	9 (20)
3B	10 (22,2)
3BS	1 (2,2)
4A	1 (2,2)
4B	9 (20)
4BS	2 (4,4)
Toplam	45 (100)

O-HL'nin OHKHN öncesi kaç sıra KT aldığı Tablo 15'te gösterilmiştir.

Hastaların OHKHN öncesi aldıkları KT rejimleri de Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 15. O-HL'in OHKHN öncesi aldığı KT

OHKHN öncesi aldığı KT sırası	n (%)
1	2 (4,4)
2	28 (62,2)
3	13 (28,9)
4	1 (2,2)
5	1 (2,2)
Toplam	45 (100)

Tablo 16.OHKHN öncesi aldıkları KT rejimleri

<p>KT rejimleri: ABVD: Doksorubisin 25 mg/m² 1. ve 15. günler, Bleomisin 10 mg/m² 1. ve 15. günler, Vinblastin 6 mg/m² 1. ve 15. günler, Dakarbazin 375 mg/m² 1. ve 15. günler ICE: İdarubisin : 8 mg/m²/gün. 1., 2. ve 3. günler, Ara-C (Sitarabin): 800 mg/m²/gün. 1., 2. ve 3 günler, VP-16 (Etoposid): 150 mg/m²/gün. 1., 2. ve 3. günler. DHAP: Deksametazon 40 mg/gün, Ara-C: 2x2g/m², 2. ve 3. günler, Sisplatin: 100 mg/m² IMVP16: İfösfamid 1000 mg/m² iv 1-5.günler, Metotreksat 30 mg/m² iv 3. ve 10. günler, VP-16 100 mg/m² iv 1-3. günler İGEV: İfösfamid 2 gr/m² 1-4. günler, Gemsitabin 800 mg/m² 1. ve 4. gün, Vinorelbin 20 mg/ m² 1. gün, Prednizolon 100 mg 1-4. günler CHOP: Siklofosfamid 750 mg/m² IV 1.gün Doksorubisin 50 mg/m² IV 1.gün Vinkristin 1.4 mg/m² IV 1.gün metilprednizolon 100 mg/gün oral 5 gün BEACOPP: Bleomisin 10 mg/m² iv 8.gün, Etoposid 100 mg/m² iv 1-3.gün, Doksorubisin 25 mg/m² iv 1.gün, siklofosfamid 650 mg/m² iv 1.gün, Vinkristin 1,4 mg/m² iv 8.gün, Prokarbazin 100 mg/m² iv 1-7.gün, Prednizon 40 mg/m² iv 1-13.gün</p>

O-HL'li hastaların 25 (%55,6)'i Eskişehir'de yaşıyorken; 20 (%44,4)'si şehir dışında yaşıyordu. O-HL hastalarının 39 (%86,7)'unda eşlik eden herhangi bir hastalık yokken; 6 (%13,3)'sında ek bir hastalık bulunuyordu. Bu hastalıklar diabetes mellitus 2 (%4,4), HBV pozitifliği 2 (%4,4), otoimmün hastalık (Raynaud fenomeni) 1 (%2,2) ve serebral infarkt 1 (%2,2) kişiydi.

O-HL'nin 13 (%28,9)'ünde ektranodal tutulum varken, 32 (%71,1)'sinde ektranodal tutulum yoktu.

HL tanısından OHKHN'ne kadar geçen sürede O-HL'nin % 20'si RT almışken OHKHN yapıldıktan sonra O-HL'den %6,7'si RT almıştı.

O-HL'nin OHKHN sırasındaki ve OHKHN sonrasındaki hastalık durumları Tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17. O-HL'nin OHKHN sırasındaki ve OHKHN sonrasındaki hastalık durumları

	Tam remisyon n (%)	Kısmi remisyon n (%)
OHKHN sırasındaki hastalık durumu	31 (68,9)	14 (31,1)
OHKHN sonrasındaki remisyon durumu	37 (82,2)	8 (17,8)

Hastaların HL tanısı aldıktan sonra aldığı son tedavi ile OHKHN yapılmasına kadar geçen süre ortalama 2,7 (1-8) aydı.

O-HL'in tümünde hazırlık rejimi olarak BEAM protokolü kullanıldı.

BEAM protokolü:

1. Melfalan: 140 mg/m², -2.gün
2. Ara-C: 2x200 mg/m², -6, -5,-4 ve -3. günler
3. Etoposid : 200 mg/m², -6, -5,-4 ve -3. günler
4. BCNU: 300 mg/m², -7. gün.

Laboratuvar:

Tüm O-HL'nin çalışılan hemostaz tetkikleri normaldi. Trombofili açısından araştırılan O-HL'li hastaların 1 (%2,2)'inde protein-C düşük , 4 (%8,9)'ünde protein-S düşük saptandı, 2 (%4,4) hastada aktive protein C rezistansı saptandı ancak nakil süresince bu hastaların hiçbirinde arteriyel ve/veya venöz tromboz izlenmedi. Hastaların hiçbirinde antitrombin 3 düşüklüğü ve antinükleer antikor pozitifliği saptanmazken, 4 (%8,9) hastada lupus antikoagülanı pozitif saptandı.

O-HL hastalarının nakil öncesi çalışılan hematolojik tetkikleri tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. O-HL hastalarının nakil öncesi çalışılan hematolojik tetkikleri

Laboratuvar parametresi	Ortanca değer (%25-75)
Hemoglobin	11,4 gr/dl (10-12,5)
Beyaz küre sayısı	8,1x10 ³ /ul (5,4-10,8)
Absolü nötrofil sayısı	6,2x10 ³ /ul (4-7,9)
Absolü lenfosit sayısı	1,1x10 ³ /ul (0,8-1,6)
Trombosit sayısı	243 x10 ³ /ul (192-297)
Sedimantasyon	35 mm/saat (23-47)
CRP	1,8 mg/dl (0,7-4,7)
Beta-2 mikroglobulin	2,04 mg/dl (1,7-3,2)
Retikülosit sayısı	%1,2 (0,6-2,05)
IgG	846 mg/dl (773-1360)
IgA	199 mg/dl (134-287)
IgM	61,5 mg/dl (54-89,5)

Mikrobiyolojik araştırmada tüm O-HL'nin çalışılan HCV, HIV sonuçları negatif bulundu. HBV pozitifliği olan 2 (%4,4) kişi mevcuttu.

Ayrıca nakil öncesi çalışılan tüm biyokimyasal parametrelerin (açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler) ortalaması normal aralıktadır bulundu.

Tablo 19. O-HL'de nakil ile ilgili veriler

	Ortanca (%25-%75)
Kök hücre miktarı ($\times 10^6$ CD34 + hücre/kg)	4,84 (4,2-5,5)
Nötrofil engrafmanı (gün)	9 (9-10)
Trombosit engrafmanı (gün)	10 (9-11)
Hücre toplama-nakil arası süre (ay)	2 (2-3)
Son tedavi-nakil arası süre (ay) *	2 (1-4)
Hastanede kalış süresi (gün)	30 (26-38)

* Son tedavi ve nakil arası süre hesaplanırken hücre toplama için kullanılan DHAP protokolü remisyon için kullanılan protokollerden biri olarak kabul edildi.

O-HL'nin OHKHN sonrası FEN nedeniyle aldığı tedaviler tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20.O-HL'nin OHKHN sonrası FEN nedeniyle aldığı tedaviler

Febril nötropeni nedenli aldığı tedavi	n (%)
Yok	3 (6,7)
Antibakteriyel	34 (75,6)
Antibakteriyel+Antifungal	7 (15,6)
Antibakteriyel+Antifungal +Antiviral	1 (2,2)
Toplam	45 (100)

O-HL'nin hücre toplama öncesi aldıkları mobilizasyon rejimleri tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21.O-HL'nin aldığı mobilizasyon rejimleri

Mobilizasyon rejimi	n (%)
G-CSF	22 (48,9)
DHAP+G-CSF	11 (24,4)
SİKLOFOSFAMİD+G-CSF (4 gr/m ² iv 1 gün)	11 (24,4)
ETOPOSİD+G-CSF 500 mgr/m ² iv 3 gün	1 (2,2)
TOPLAM	45 (100)

G-CSF:Granülosit koloni stimüle edici faktör

Nakil sonrası özellikler:

O-HL'nin OHKHN sonrası takiplerinde 28 (%62,2)'inde relaps olmazken, 17 (37,8)'sinde relaps gözlemlendi. Relapsa kadar geçen süre ortanca 6 ay (5-24) idi.

O-HL'nin OHKHN sonrası 37 (%82,2)'sinde tam remisyon gözlenirken, 8(%17,8)'inde kısmi remisyon gözlemlendi.

O-HL'nin OHKHN sonrası relaps nedeniyle aldıkları tedaviler Tablo 22'de gösterilmiştir. O-HL'nin OHKHN sonrası aldıkları KT rejimleri de Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 22. O-HL'nin OHKHN sonrası aldıkları tedaviler

Tedavi	n (%)
Yok	28 (62,2)
KT	5 (11,1)
KT+RT	3 (6,7)
KT+AKHN	9 (20)
Toplam	45 (100)

Tablo 23.OHKHN sonrası aldıkları KT rejimleri

<p>KT rejimleri: IMVP-16:İfosfamid 1000 mg/m² iv 1-5.günler, Metotreksat 30 mg/m² iv 3. ve 10. günler, VP-16 100 mg/m² iv 1-3. günler BEACOPP: Bleomisin 10 mg/m² iv 8.gün, Etoposid 100 mg/m² iv 1-3.gün, Doksorubisin 25 mg/m² iv 1.gün, siklofosfamid 650 mg/m² iv 1.gün, Vinkristin 1,4 mg/m² iv 8.gün, Prokarbazin 100 mg/m² iv 1-7.gün, Prednizon 40 mg/m² iv 1-13.gün EPOCH: Etoposid 50 mg/m² 1-4. günler, Vinkristin 0,4 mg/m² 1-4. günler, Doksorubisin 10 mg/m² 1-4. günler, Siklofosfamid 750 mg/m². gün, Prednizolon 60 mg/m² 1-2. günler VAPEC: Doksorubisin 35 mg/m² 1,3,5,7,9,11. haftalar, Siklofosfamid 350 mg/m² 1,5,9. haftalar, Etoposid 100 mg/m² 1-5. günler, Vinkristin 1,4 mg/m² 2,4,6,8,10. haftalar, Bleomisin 10 mg/m² 2,6,10. haftalar, Metotreksat 12,5 mg 1,5,9. haftalar, Prednizolon 50 mg 6 hafta boyunca her hafta 25 mg azaltarak IGEV: İfosfamid 2 gr/m² 1-4. Günler, Gemsitabin 800 mg/m² 1. ve 4. gün, Vinorelbin 20 mg/ m² 1. gün, Prednizolon 100 mg 1-4. günler</p>

Hastaların 34 (%75,6)'ü yaşıyorken, 11 (%24,5)'i öldü. Ölenlerin 8 (%17,8)'inin relaps nedeniyle, 3 (%6,7)'ünün lenfoma dışı nedenlerle öldüğü saptandı.

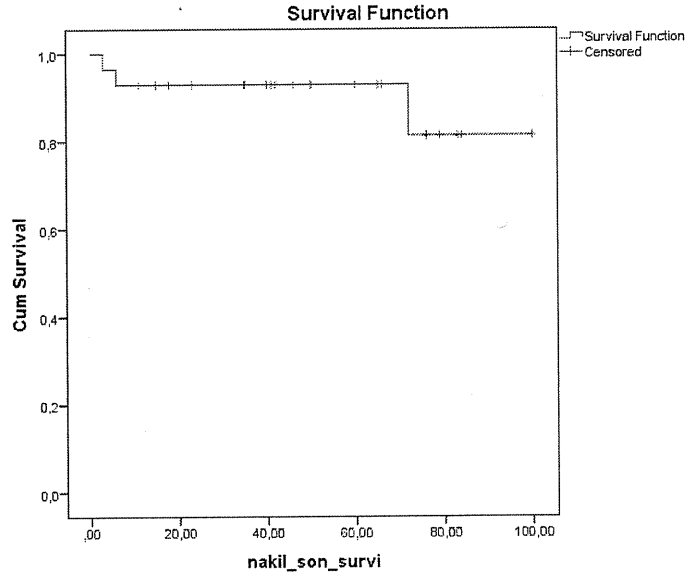
OHKHN sonrası genel sağkalım(GSS) 140,9±10,4 ay; hastalıksız sağkalım (HSS) ortalama 89,93±5,41 ay idi(Şekil 1).

O-HL'de OHKHN sonrası AHKHN yapılan hasta sayısı 9 (%20) idi.

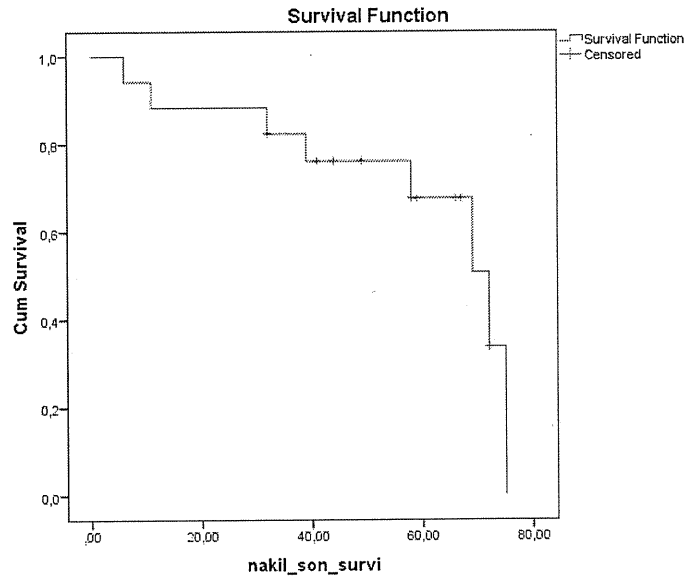
O-HL'de ilk 100 gün içinde ölen hasta sayısı 1 idi ve hasta enfeksiyon nedeniyle kaybedildi.

O-HL'de 2.yılda ölenlerin sayısı 4 kişi (%8,8) ve 5. yılda 7 kişi (%15,5) iken relaps olanların sayısı 2.yılda 14 kişi (%31,1) ve 5.yılda 17 kişi (%37,7) idi. Ölen O-HL'li hastalarda medyan sağkalım 39,00 (6,00-72,00) ay olarak bulundu.

Kaplan-Meier yöntemine göre nakil sonrası median 96 ay takip süresince hastaların sağkalım olasılığı %44, tanıdan itibaren median 140 aylık takip süresinde sağkalım olasılığı %59 olarak hesaplandı.



Şekil 3. O-HL’de relaps olmayan hastalarda nakil sonrası sağkalım
 Relaps olan O-HL’lerde nakil sonrası sağkalım $59,4 \pm 5,9$ ay idi
 (Şekil4).



Şekil 4. Relaps olan O-HL’lerde nakil sonrası sağkalım

O-HL'de demografik, laboratuvar ve nakille ilişkili parametreler Cox Regresyon (Backward Stepwise Wald) analizi ile incelendi. Yaş, tanı anındaki hastalık evresi, nakil öncesi RT alma, tanı anında ektranodal tutulum olması ve nakil öncesi remisyon varlığı incelendiğinde ölüm riskini belirleyen faktörün nakil öncesi remisyon varlığı olduğu bulundu ($p=0,031$)(Şekil 5). Diğer parametreler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Remisyon varlığının ölüm riskini 3.95($OR=1/0.265=3.77$) kat azalttığı bulundu.

	B	SE	Wald	df	Sig.	OR=Exp(B) %95(ALT_UST)	OR=%95(ALT_UST)	
Remisyon	-1,328	,617	4,628	1	,031	,265	,079	,889

Şekil 5. O-HL'de nakil öncesi prognoza etkili faktörlerin belirlenmesi

Cox Regresyon analizi ile prognostik önemi olabilecek laboratuvar bulguları incelendiğinde O-HL için HSS'yi etkileyen tek faktör beta-2 mikroglobulindi ($p=0,042$), ölüm riskini 1,56 kat arttırdığı bulundu (Şekil 6).

	B	SE	Wald	df	Sig.	OR=Ex(B)	OR=%95 (ALT_UST)	
ESH	,019	,011	2,633	1	,105	1,019	,996	1,042
CRP	-,116	,116	,997	1	,318	,890	,709	1,118
B2MIK	,447	,221	4,116	1	,042	1,564	1,015	2,410
Remisyon	-1,328	,617	4,628	1	,031	,265	,079	,889
ALB	-,451	,750	,362	1	,548	,637	,146	2,771
LDH	,001	,001	,505	1	,477	1,001	,998	1,004

Şekil 6. O-HL için HSS'yi etkileyen laboratuvar parametreleri

O-HL'de nakille ilişkili parametrelerden kök hücre miktarı, hücre toplama ve nakil arası geçen süre, son tedavi ve nakil arası süre, trombosit engrafman süresi, nötrofil engrafman süresi, nakil sonrası tedavi alıp almamak ve nakil sonrası relaps durumu incelendiğinde; kök hücre miktarı, hücre toplama ve nakil arası sürenin uzunluğu, nötrofil engrafman süresi ve relaps durumu HSS açısından önemli bulundu ($p=0,041$) ancak bu parametrelerden sadece relaps durumunun GSS'ye etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,016$) ve relaps varlığının ölüm riskini 6,86 kat arttırdığı görüldü (Şekil 7).

	B	SE	Wald	df	Sig.	OR=Exp(B)	OR=%95(ALT_UST)	
Kök hücre miktarı	-,263	,344	,586	1	,444	,769	,392	1,507
Hücre toplama-nakil arası süre	,192	,169	1,292	1	,256	1,212	,870	1,689
Nötrofil engrafmanı	-,195	,293	,446	1	,504	,822	,464	1,459
Relaps	1,925	,801	5,780	1	,016	6,857	1,427	32,945

Şekil 7. O-HL'de GSS'ye etki eden nakille ilişkili parametreler

4.2. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Non-Hodgkin Lenfoma Grubu Hastalar

O-NHL'li hastaların 12 (%30)'si kadın, 28 (%70)'i erkek idi. Hastaların NHL alt tiplerine ve tanı anındaki hastalık evrelerine göre dağılımı tablo 24 ve 25'te özetlenmiştir.

Tablo 24. NHL alt tiplerine göre hasta dağılımı

ALT TİP	n(%)
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	18 (45)
Mantle Hücreli Lenfoma	7 (17,5)
T Hücreli Lenfoma	9 (22,5)
Burkitt Lenfoma	1 (2,5)
Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	1 (2,5)
B Hücreli Lenfoma (sınıflandırılmayan)	3 (7,5)
Foliküler Lenfoma	1 (2,5)
Toplam	40 (100)

Tablo 25. O-NHL'nin tanı anındaki hastalık evreleri

ALT TİP	n(%)
2A	3 (7,5)
2B	2 (5)
3A	9 (22,5)
3B	3 (7,5)
3BS	2 (5)
4A	1 (2,5)
4B	19 (47,5)
4B	1 (2,5)
Toplam	40 (100)

O-NHL'nin OHKHN öncesi kaç sıra KT aldığı Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. O-NHL'in OHKHN öncesi aldığı KT

OHKHN öncesi aldığı KT sırası	n (%)
1	8 (20)
2	27 (67,5)
3	3 (7,5)
4	2 (5)
Toplam	40 (100)

O-NHL'li hastaların 29 (%72,5)'u Eskişehir'de yaşıyorken; 11 (%27,5)'i şehir dışında yaşıyordu. O-NHL hastalarının 20 (%50)'sinde eşlik eden herhangi bir hastalık yokken; 20 (%50)'sinde ek bir hastalık bulunuyordu. Bu hastalıklar DM 3 (%7,5), HT 6 (15), HBV pozitifliği 5 (%12,5), depresyon 2 (%5), otoimmün hastalık (Sjögren sendromu, antifosfolipid antikor sendromu) 2 (%5) ve vasküler hastalık 2 (%5) ve diğer hastalıklar (akut renal yetmezlik, mental retardasyon, hiperlipidemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertiroidi, hipotiroidi) 7 (%17,5) kişiydi.

O-NHL'nin 24 (%60)'ünde ektranodal tutulum varken, 16 (%40)'sında ektranodal tutulum yoktu.

NHL tanısından OHKHN'ye kadar geçen sürede O-NHL'nin % 15'i RT almışken OHKHN yapıldıktan sonra O-NHL'dan %7,5'i RT almıştı.

O-NHL'nin OHKHN sırasındaki ve OHKHN sonrasındaki hastalık durumları Tablo 28'de özetlenmiştir.

Tablo 27. O-NHL'nin OHKHN sırasındaki ve OHKHN sonrasındaki hastalık durumları

	Tam remisyon	Kısmi remisyon	Refrakter
OHKHN sırasındaki hastalık durumu n (%)	28 (70)	10 (25)	2 (5)
OHKHN sonrasındaki remisyon durumu n (%)	35 (87,5)	5 (12,5)	--

NHL tanısı aldıktan sonra aldığı son tedaviden OHKHN yapılmasına kadar geçen süre ortalama 2,2 (1-7) aydı.

Hastaların tümünde hazırlık rejimi olarak CBV (siklofosfamid 1500 mg/m² 1-4.günler, etoposid 125-400 mg/m² 12 saatte bir toplam 6 doz, karmustin (BCNU) 300-600 mg/m² 1.gün) kullanıldı.

Laboratuvar:

Tüm O-NHL'nin çalışılan hemostaz tetkikleri normaldi. Trombofili açısından araştırılan O-NHL'lı hastaların 1 (%2,5)'inde protein-C düşük , 8 (%20)'inde protein-S düşük saptandı , 3 (%7,5) hastada aktive protein C rezistansı, 6 (%15)'sında antitrombin 3 düşüklüğü saptandı ancak nakil süresince bu hastaların hiçbirinde arteriyel ve/veya venöz tromboz izlenmedi. Hastaların 2 (%5)'sinde antinükleer antikor; 1 (%2,5)'inde lupus antikoagulanı pozitif saptandı.

O-NHL hastalarının nakil öncesi çalışılan hematolojik tetkikleri Tablo 28'de gösterildi.

Tablo 28. O-NHL hastalarının nakil öncesi çalışılan hematolojik tetkikleri

Laboratuvar parametresi	Ortanca değer (%25-75)
Hemoglobin	- 11,8 gr/dl (10,2-12,6)
Beyaz küre sayısı	4,8x10 ³ /ul (4,3-6,9)
Absolü nötrofil sayısı	2,9x10 ³ /ul (2,5-4,4)
Absolü lenfosit sayısı	0,8x10 ³ /ul (0,5-1,3)
Trombosit sayısı	206 x10 ³ /ul (158-274)
Sedimentasyon	23 mm/saat (14-37)
CRP	1 mg/dl (0,5-1,7)
Beta-2 mikroglobulin	3,1 mg/dl (2,5-4)
Retikülosit sayısı	%1,4 (0,7-2,4)
IgG	561 mg/dl (434-1029)
IgA	72,3 mg/dl (49-100)
IgM	34 mg/dl (21-76)

Mikrobiyolojik araştırmada tüm O-NHL'in çalışılan HCV, HIV sonuçları negatif bulunurken HBV pozitifliği 5 (%12,5) hastada saptandı.

Tablo 29. O-NHL’de nakil ile ilgili veriler:

	Ortanca (%25-%75)
Kök hücre miktarı (10 ⁶ CD34+ hücre/kg)	5,34 (3,89-6,4)
Nötrofil engrafmanı (gün)	9 (8-10)
Trombosit engrafmanı (gün)	10 (8,5-12,5)
Hücre toplama-nakil arası süre (ay)	2 (1-2,5)
Son tedavi-nakil arası süre (ay) *	1 (1-3)
Hastanede kalış süresi (gün)	30 (24-36)

* Son tedavi ve nakil arası süre hesaplanırken hücre toplama için kullanılan DHAP protokolü remisyon için kullanılan protokollerden biri olarak kabul edildi.

O-NHL’in OHKHN sonrası FEN nedeniyle aldığı tedaviler tablo 30’da gösterilmiştir. O-NHL’in hücre toplama öncesi aldıkları mobilizasyon rejimleri tablo 31’de gösterilmiştir.

Tablo 30.O-NHL’nin OHKHN sonrası FEN nedeniyle aldığı tedaviler

Febril nötropeni nedenli aldığı tedavi	n (%)
Yok	1 (2,5)
Antibakteriyel	34 (85)
Antibakteriyel+Antifungal	5 (12,5)
Toplam	40 (100)

Tablo 31.O-NHL'nin aldığı mobilizasyon rejimleri

Mobilizasyon rejimi	n (%)
G-CSF	11 (27,5)
DHAP+G-CSF	13 (32,5)
SİKLOFOSFAMİD+G-CSF	7 (17,5)
ETOPOSİD+G-CSF	9 (22,5)
TOPLAM	40 (100)

G-CSF:Granülosit koloni stimüle edici faktör

Nakil sonrası özellikler:

O-NHL'nin OHKHN sonrası takiplerinde 20 (%50)'sinde relaps olmazken, 14 (%35)'ünde relaps gözlemlendi, 3 hasta ise takip dışı kaldı. Relapsa kadar geçen süre ortanca 12 (5,5-23,5) ay idi.

O-NHL'nin OHKHN sonrası 35 (%87,5)'inde tam remisyon gözlenirken, 5 (%12,5)'inde kısmi remisyon gözlemlendi.

O-NHL'ın OHKHN sonrası aldıkları tedaviler tablo 32'de gösterilmiştir.

Tablo 32. O-NHL'nin OHKHN sonrası aldıkları tedaviler

Tedavi	n (%)
Yok	24 (60)
KT	7 (17,5)
KT+AKHN	3 (7,5)
KT+RT+AKHN	1 (2,5)
RT	2 (5)
Takip dışı	3 (7,5)

Toplam

40 (100)

Tablo 33. OHKHN sonrası aldıkları KT rejimleri

KT rejimleri:

IMVP-16:İfosfamid 1000 mg/m² iv 1-5.günler, Metotreksat 30 mg/m² iv 3. ve 10. günler, VP-16 100 mg/m² iv 1-3. günler

İGEV:İfosfamid 2 gr/m² 1-4. Günler, Gempitabin 800 mg/m² 1. ve 4. gün, Vinorelbin 20 mg/ m² 1. gün, Prednizolon 100 mg 1-4. günler

R-CP: Rituksimab 375 mg/ m², Siklofosfamid 400 mg/m² 1. gün, Vinkristin 1,4 mg/m² 1. gün, Prednizolon 100 mg/m² 1-5. günler

ESAP: C-Ara 2 mg/m² 1. gün, Prednizolon 500 mg/m² 2-5. günler, Etoposid 60 mg/m² 2-5. günler, Sisplatin 25 mg/m² 2-5. günler

R-ICE: Rituksimab 375 mg/ m², Ifosfamid 5 gr/m² 4. gün, Mesna 5 gr/m² 4. gün, Karboplatin 5x(GFR+25) mg (maksimum 800 mg) 4. gün, Etoposid 100 mg/ m² 3-5. günler, G-CSF 5 mcg/kg/gün 7-14. günler

R-DHAP: Rituksimab 375 mg/ m², Dekametazon 40 mg 1-4. günler, Sisplatin 100 mg/m² 1. gün, C-Ara 2 gr/ m² 2. gün

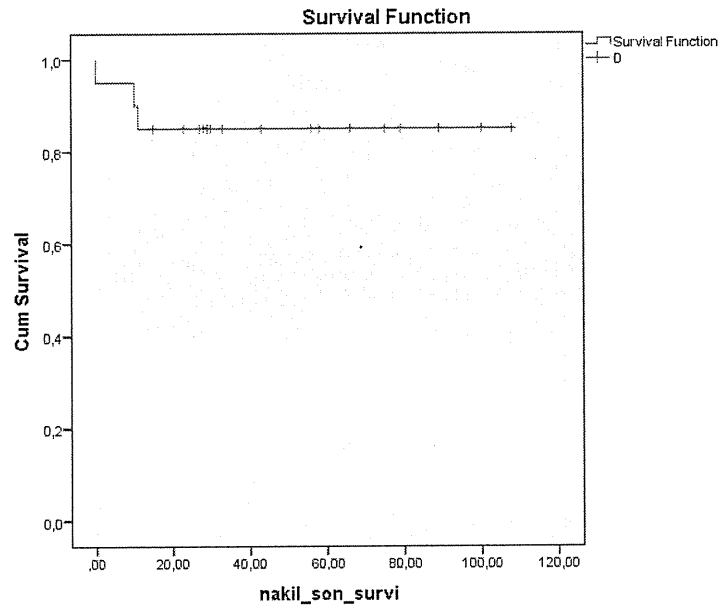
Hastaların 22 (%55)'si yaşıyorken, 15 (%37,5)'i öldü ve takipdışı olan 3 (%7,5) kişinin bilgilerine ulaşamadı. Ölenlerin 12 (%30)'si relaps nedeniyle, 3 (%7,5)'ünün lenfoma dışı nedenlerle öldüğü saptandı.

O-NHL'de GSS 98,2±10,7 ay; hastalıksız sağkalım 92,8±8 ay idi (Şekil 8).

O-NHL'de OHKHN sonrası AHKHN yapılan hasta sayısı 4(%10) idi.

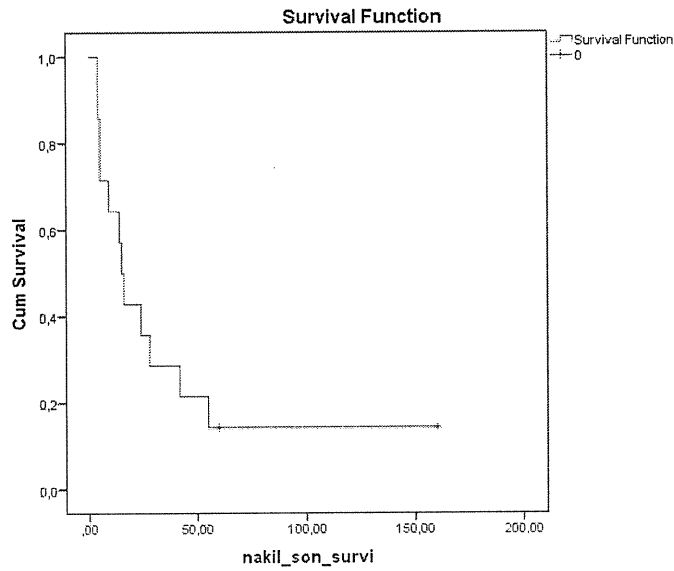
O-NHL'de ilk 100 gün içinde ölen hasta sayısı 1 (%6,3) idi ve hasta kök hücre infüzyonu sırasında geçirdiği myokard enfarktüsü nedeniyle kaybedildi.

O-NHL'de 2.yılda ölenlerin sayısı 13 kişi (%32,5) ve 5. yılda 16 kişi (%40) iken relaps olanların sayısı 2.yılda 13 kişi (%32,5) ve 5.yılda 16 kişi (%40) idi. Ölen O- NHL'lı hastalarda medyan sağkalım 12,50 (5,00-23,75) ay olarak bulundu.



Şekil 8. O-NHL’de relaps olmayan hastalarda nakil sonrası sağkalım

Relaps olan O-NHL’lerde nakil sonrası sağkalım $38,6 \pm 13,8$ ay idi (Şekil 9).



Şekil 9. Relaps olan O-NHL'lerde nakil sonrası sağkalım

O-NHL’de demografik, laboratuvar ve nakille ilişkili parametreler Cox Regresyon (Backward Stepwise Wald) analizi ile incelendi. Yaş, tanı anındaki hastalık evresi, nakil öncesi RT alma, tanı anında ektranodal tutulum olması ve nakil öncesi remisyon varlığı incelendiğinde nakil öncesi RT alma, tanı anında ektranodal tutulum olması ve nakil öncesi remisyon durumu HSS açısından önemli bulundu($p=0,047$) ancak bu parametrelerden sadece nakil öncesi remisyon durumu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,016$)(Şekil 10). Remisyon varlığının ölüm riskini $3.95(OR=1/0.253=3.95)$ kat azalttığı bulundu.

	B	SE	Wald	df	Sig.	OR=Exp(B) %95 (ALT_UST)	OR=%95(ALT_UST)	
Radyo- terapi	-1,749	1,066	2,691	1	,101	,174	,022	1,406
Ekstra- nodal tutulum	-,675	,559	1,458	1	,227	,509	,170	1,522
Remisyo n varlığı	-1,375	,568	5,852	1	,016	,253	,083	,770

Şekil 10. O-NHL’de nakil öncesi prognoza etkili faktörlerin belirlenmesi

Cox Regresyon analizi ile prognostik önemi olabilecek laboratuvar bulguları incelendiğinde O-NHL için HSS’yi etkileyen faktör CRP idi ($p=0,024$) (Şekil 11).

	B	SE	Wald	df	Sig.	OR=Exp(B)	OR=%95 (ALT_UST)	
SEDİM	-,013	,014	,820	1	,365	,987	,959	1,015
CRP	,075	,033	5,060	1	,024	1,078	1,010	1,151

Şekil 11. O-NHL için HSS’yi etkileyen laboratuvar parametreleri

O-NHL'de nakille ilişkili parametrelerden kök hücre miktarı, hücre toplama ve nakil arası geçen süre, son tedavi ve nakil arası süre, trombosit engrafman süresi, nötrofil engrafman süresi, nakil sonrası tedavi alıp almamak ve nakil sonrası relaps durumu incelendiğinde; kök hücre miktarı, trombosit engrafman süresi, hastanede kalış süresi ve relaps durumu önemli bulundu ($p=0,01$) ancak bu parametrelerden sadece hastanede kalış süresi ($p=0,010$) ve relaps durumunun ($p=0,012$) GSS'ye istatistiksel olarak anlamlı idi (Şekil 12).

	B	SE	Wald	df	Sig.	OR=Exp(B)	OR=%95(ALT_UST)	
Kök hücre miktarı	,161	,147	1,193	1	,275	1,174	,880	1,567
Hastanede kalış süresi	,076	,030	6,663	1	,010	1,079	1,019	1,144
Trombosit engrafmanı	-,060	,050	1,442	1	,230	,942	,854	1,039
Relaps	,901	,358	6,314	1	,012	2,462	1,219	4,970

Şekil 12. O-NHL'de GSS'ye etki eden nakille ilişkili parametreler

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde takip ve tedavisi yapılan ayrıca tanı ve takipleri diğer sağlık merkezlerinde yapılırken OHKHN Osmangazi Üniversitesi'nde yapılmış olan HL ve NHL olgularının demografik, klinik, nakil ile ilişkili ve prognostik özellikleri incelenmiştir.

Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma grubu hastalarda OHKHN'nin uzun dönem sonuçlarını ve bu sonuçları etkileyen faktörleri inceleyen birkaç adet çalışma bulunmaktadır (163-172). Bu çalışmalarda cinsiyet, yaş, tanı ve nakil arası süre, tanıda kemik iliği tutulumunun olması, kaç sıra KT aldığı, kurtarma tedavisine yanıt, LDH değeri, nakil sırasındaki IPI skoru, histoloji, nakil öncesi remisyon durumu, hazırlama rejimi, OHKHN'ye yanıt, nakilden progresyona kadar geçen süre, kök hücre kaynağı (Kİ/periferik kan), mobilizasyon rejimi, nakil öncesi RT alma, B semptomu varlığı, ektranodal tutulum varlığı, nakil yılı, immünoterapi alınması incelenmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalardan farklı olarak; tanıda kemik iliği tutulumunun olması, kök hücre kaynağı, immünoterapi alınması incelenmezken, eşlik eden hastalıklar, son tedavi ile nakil arası süre, nakil öncesi hematolojik/biyokimyasal/mikrobiyolojik parametreler, verilen kök hücre miktarı, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri, hücre toplama ve nakil arası geçen süre, son tedavi ve hücre toplama arası geçen süre, febril nötropeni (FEN) nedeniyle kullanılan ilaçlar, ortalama hastanede kalış süresi, NHL hastalarında ECOG skorlaması, nakil sonrası remisyon durumu gibi parametreleri de değerlendirmeye alınmıştır. Başlangıçta kullanılan kemoterapi rejimlerinin başarısına rağmen lenfoma hastalarının yaklaşık üçte ikisi sonuç olarak kurtarma tedavisine ihtiyaç duyarlar (173). Bazıları lokalize radyasyon veya konvansiyonel kemoterapi rejimleriyle tedavi edilirler fakat ilk tedavi sonrası relaps olan seçilmiş hastalar için yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli kurtarıcı tedavi seçeneği olarak artan oranda tercih edilmeye başlanmıştır. Her ne kadar bu seçeneğin genel sağkalım üzerine etkisi henüz tam olarak bilinmese de özellikle kemoterapi duyarlı relaps HL ve NHL hastalarında hastalıksız sağkalım üzerinde standart kemoterapiden üstün olduğu gösterilmiştir (174-177).

OHKHN ile tedavi edilen lenfomalı hastaların %40-60'ında nakil sonrası 5 yıllık sağkalım beklenmektedir. Bu hastalarda relaps ve progresyon görülmesi tedaviyi başarısız kılan en önemli iki faktördür. Relaps ve progresyon sıklıkla nakil sonrası ilk 2 yılda görülür (178). 2 yıldan fazla remisyonda kalan hastaların uzun dönemdeki durumu ve geç relapsa sebep olan faktörler iyi bilinmemektedir. Uzun süreli sağkalıma ve relapsa etki eden prognostik faktörler belirlenmesi amaçlı yapılan çalışmalar sonucunda relapsların çoğunun ilk 2 yıl içinde görüldüğü tüm relapsların ise 5 yıl içerisinde görüldüğü, 5 yıllık sürede remisyonda olan bütün hastaların 10. yılda da aynı oranda remisyonda oldukları gösterilmiştir. Böylelikle O-HL ve O-NHL'da geç relapsın görülmediğini tespit etmişlerdi (178-180).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak O-HL grubu hastalarda 5 yıldan sonra relaps gözlenmezken, O-NHL grubu hastalardan sadece bir tanesinin sekizinci yılda relaps olduğu; diğer relapsların ilk beş yılda görüldüğü saptandı. Sekizinci yıl relaps olan hastamız evre 4 (intestinal tutulumlu), T hücreli NHL tanılı erkek bir hastaydı. Bu hasta nakil sonrası aldığı KT (IGEY) ile halen remisyondadır. Çalışmamızın 12 yıllık uzun bir dönemi kapsamaması da bu açıdan önemlidir. Merkezimizde lenfoma grubu hastalardaki ilk OHKHN; 2000 yılında HL tanılı 38 yaşındaki bir erkek hastaya yapılmıştır ve bu hasta relaps dışı bir nedenle 2012 yılında kaybedilmiştir.

HL hastalarının çoğu RT ve/veya konvansiyonel doz kemoterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir ve bu hastaların %70'i tanıdan sonra 10 yıl yaşamaktadır (181,182). Bununla birlikte hastaların azımsanmayacak oranı konvansiyonel tedaviye yeterli yanıt vermez ve sonunda hastalık nedeniyle ölür. Bu kısım hastalarda konvansiyonel doz ikinci sıra kemoterapi kullanımı düşük remisyon oranlarıyla birlikte ve %10'dan daha azında uzun dönem hastaliksız sağkalım izlenir (183,184). Birinci basamak tedavisi sonrası relaps görülen hastaların prognozu kötüdür. Bu yüzden ikinci tam remisyonda olan veya sensitif nüksü bulunan hastalarda yüksek doz kemoterapi ve OHKHN günümüzde tercih edilen tedavi rejimidir. OHKHN, primer refrakter hastalığı olan hastalar için de bir seçenektir (185). Bizim çalışmamızda refrakter HL hastası bulunmamakla birlikte literatürde relaps/refrakter HL'de 3 yıllık hastaliksız sağkalım %53 olarak bildirilmiştir.

O-HL hastalarındaki prognostik faktörleri inceleyen çalışmalar incelendiğinde; Nachbaur ve arkadaşlarının çok değişkenli Cox regresyon analizinde nakil sırasındaki hastalık evresi; toplam sağkalım, hastaliksız/progresyonsuz sağkalım ve relaps üzerinde etkili en güçlü parametre olarak bulundu (165). Sureda ve arkadaşlarının O-HL'li hastalarda uzun dönem prognostik verilerin incelendiği çalışmasında çok değişkenli analizde; tüm vücut ışınlamasını içeren rejim kullanılması ve OHKHN zamanı (1995 öncesi) non relaps mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi (171). Paltiel ve arkadaşlarının O-HL ve O-NHL'de yaptıkları çok değişkenli çalışmada ise O-HL'de relaps sonrası remisyona ulaşma, profilaktik immünoterapi kullanılması sağkalımla ilişkili bulundu (172). Navneet ve arkadaşlarının O-HL ve O-NHL'de uzun dönem sağkalım ve nakilden 2 yıl sonrasında geç relaps üzerinde yaptıkları çalışmada nakil sırasındaki yaşın (≥ 50) toplam sağkalım, hastaliksız sağkalım ve non-relaps mortalite üzerinde düşürücü etkisi varken relaps üzerinde etkisi bulunamadı. Tanıdan nakile kadar ki sürenin 12 aydan yüksek olması ise toplam sağkalım, hastaliksız sağkalım relaps ve non-relaps mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunurken erkek cinsiyet, karnofsky performans skorunun < 90 olması, TBI kullanımı, G-CSF ya da GM-CSF kullanımının düşük hastaliksız sağkalım oranı ve yüksek relaps ile ilişkili olduğu gösterilmişti (186). Wadehra ve arkadaşlarının O-HL'da yapmış oldukları çalışmada nakil sırasında refrakter hastalık bulunması ve bulky kitle varlığı sağkalım üzerine olumsuz etki gösteren en önemli faktörler idi (187). Lazarus ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastalığın KT duyarlılığı, nakil sırasındaki serum LDH düzeyi, nakil sırasındaki karnofsky performans skoru ve kullanılan başlangıç KT rejimi, nakil başarısı ve sağkalım üzerine etkisi olan faktörler olarak bulunmuş idi (188). Sucak ve arkadaşlarının nakil olan relaps ve/veya refrakter HL hastalarının verilerini inceledikleri bir çalışmada kemosenitif relapsın genel sağkalım oranı ve hastaliksız sağkalım oranı üzerindeki en etkili prognostik faktör olduğu bulunmuştu (189).

Bizim çalışmamızda da nakil sonrası relaps durumunun GSS'yi olumsuz olarak etkilediği bulundu ($p = 0,016$). Ayrıca nakil öncesi bakılan laboratuvar parametrelerinden beta-2 mikroglobulinin hastaliksız sağkalımı olumsuz etkileyen bir parametre olduğu saptandı ($p = 0,02$). Biz hastaların biyokimyasal değerlerine nakil öncesi baktık ve bir çok çalışmada ilişkili bulunan LDH'yi prognozla ilişkili bulmadık

ancak nakil öncesi hastalarımızın büyük kısmının(%68,9) tam remisyonda olması nedeniyle LDH değeri prognozu etkileyen bir faktör olarak bulunmamış olabilir. Ayrıca yine aynı sebeple; çalışmış olduğumuz ESH,CRP ve albümini de içeren parametreler HSS'yi etkilediği halde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olabilir. O-HL'de nakil sırasındaki hastalık durumunun ve bulky hastalık varlığının önemi incelendiğinde; birçok çalışmada sağkalım üzerine etkili önemli faktörler arasında gösterilmiş idi (180, 190-193).

Çalışmamızda O-HL'da refrakter hastalık bulunan hastamız yoktu ve bulky hastalık varlığı bizim parametrelerimiz içinde değildi. Çalışmamızda O-HL'de OHKHN sırasında remisyonda olmanın GSS üzerine etkisi olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,031$). Remisyon durumunun farklı çalışmalarda farklı sonuçlar vermesinin nedeni merkezlerin OHKHN öncesi uyguladığı KT rejimlerinin farklılığından kaynaklanabilir. KT rejimi seçimi hastaya ve hastalık durumuna göre yapılacağından daha ağır KT rejimi tercihi remisyonu indüklemeye daha başarılı olmuş olabilir. Nachbaur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada relaps insidansının OHKHN sırasındaki remisyon durumuna göre farklı olduğu görüldü. OHKHN sırasında tam remisyonda olanlarda relaps insidansı %30 iken tam remisyonda olmayan fakat kemosensitif hastalarda %44, refrakter hastalarda ise %40 bulundu (165). Bu çalışmadaki relaps-remisyon ilişkisi; bizim çalışmamızda bu iki faktörün O-HL'de prognostik faktörler olarak bulunmasını açıklayabilir.

O-HL'de yaşın GSS'ne etkisi incelendiğinde, Navneet ve arkadaşlarının 2002'de OHL'de yapmış oldukları bir çalışmada çok değişkenli analizde gösterilemese de, nakil yaşı kötü prognostik risk faktörleri arasında yer almış, yine 2006'da O-HL'de yapmış oldukları bir diğer çalışmada 50 ve üzerindeki yaşlarda yapılan OHKHN'nin genel sağkalım oranı ve hastaliksız sağkalım oranını azalttığı, non relaps mortaliteyi ise yükselttiği bulunmuş idi (190, 191). Wadehra ve arkadaşlarının 2006'da O-HL'de yapmış oldukları bir çalışmada yaşın sağkalım üzerine etkisi istatistiksel açıdan önemli saptanamamış idi (187). Çalışmamızda yaşın O-HL'de GSS'ne etkisinin istatistiksel olarak anlamsız bulunması hasta sayısının adı geçen çalışmalara göre düşük olmasına ve yaş aralığının geniş olmasına bağlı olabilir. Ayrıca yaşın her iki grup nakil hastasında da anlamlı etkisinin olmaması; performansı ve organ fonksiyonu iyi olan

hastalarda ileri yaşa rağmen OHKHN yapılabileceğini gösterebilir. Yaşla ilgili literatür verileri O-NHL'ye benzer şekildedir ve kesin üst yaş sınırı bildirilmemiştir.

Sureda ve arkadaşlarının çalışmasında O-HL'de 5 yıllık genel sağkalım olasılığı 57 ± 3 olarak saptanmıştı (171). Nachbaur ve arkadaşlarının O-HL'deki uzun dönem sonuçları inceledikleri çalışmada 5 yıllık GSS %56 ve HSS %49 olarak bulundu (165). Navneet ve arkadaşlarının çalışmasında ise O-HL'de 10 yıllık GSS %77 olarak bulundu (186). Bizim çalışmamızda ise nakil sonrası median 96 aylık takip süresinde hastaların sağkalım olasılığı %44, tanıdan itibaren 140 aylık takip süresinde sağkalım olasılığı %59 olarak hesaplandı.

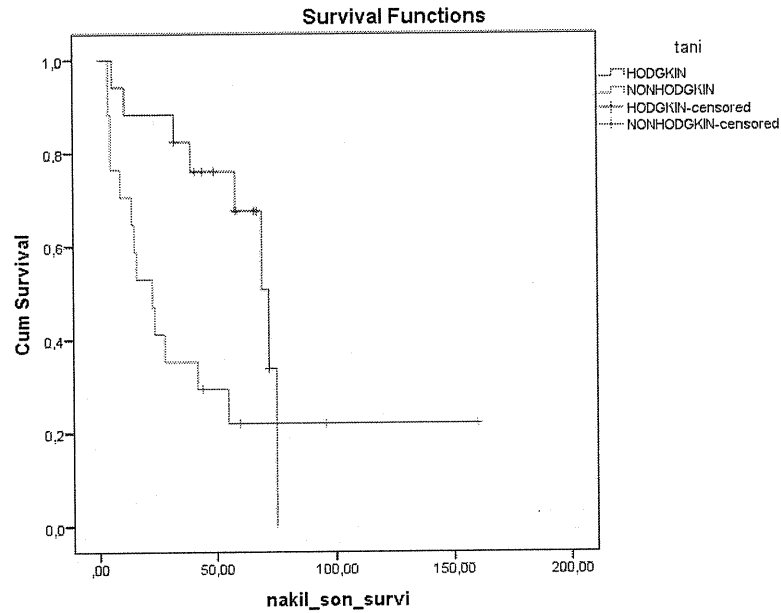
Nachbaur ve arkadaşlarının yaptığı, çeşitli hazırlama rejimlerinin kullanıldığı çalışmada hazırlama rejimi olarak BEAM rejiminin kullanılmasının daha iyi HSS/GSS ve daha düşük relaps riskiyle ilişkili olduğu gösterilmişti (165). Çalışmamızda tüm O-HL'de hazırlama rejimi olarak BEAM kullanıldığı için prognostik faktörler içinde incelenmedi.

Erişkinde yaygın ve agresif NHL'de CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednisolon) rejiminin standart tedavi olmasının yanında CD 20+ monoklonal antikolar da günümüzde standart tedavinin parçası haline gelmiştir (194,195). Geleneksel kombine kemoterapi yaygın orta veya yüksek dereceli NHL'nin yaklaşık %60'ında tam remisyona oluşturur (196). Oysa ilk sıra tedavi sonrası seçilmemiş hastaların yalnızca %40-50'si remisyonda kalır (196). Diğer yoğun üçüncü kuşak tedavilerin ise CHOP'tan daha iyi olduğu kanıtlanamamıştır (197). Şu anda yüksek doz KT ile birlikte OHKHN; relaps agresif NHL'li hastalarda tedavi seçeneğidir (198).

Chang ve arkadaşlarının O-NHL'nin incelendiği 8 yıllık bir çalışmada ileri yaş (45 yaş üstü), düşük performans durumu ve ilk remisyona ile transplantasyon arası sürenin uzun oluşu sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olarak bulundu (199). Kuittinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada progresyon sırasında $IPI \leq 2$ olması, progresyon sırasında normal LDH değeri, kurtarma tedavisine cevap ve progresyondan nakile kadar olan sürenin ≥ 7 ay olması GSS'yi etkileyen faktörler olarak bulundu (200). Vose ve arkadaşlarının O-NHL'de yapmış oldukları bir çalışmanın çok değişkenli analizinde ise; hastaların nakil sırasında remisyonda olmaması, tanı ile nakil arası sürenin < 12 ay olması, nakil yaşının 40 ve üzeri olması, tanı anındaki LDH

değerinin yüksek olması, KT direnci bulunması ve tanı ile relaps arası sürenin <12 ay olması sağkalımı olumsuz olarak etkileyen parametreler olarak bulunmuş idi. Ek olarak ilk tam remisyona süresinin kısa olması, relapsta; kemik iliği tutulumunun olması, kötü performans skorunun bulunması, yüksek IPI skorunun olması genel sağkalım oranı(GSO) ve progresyonsuz sağkalım oranı (PSO)'nın düşüklüğü ile ilişkili bulunmuştu (201,202). Guglielmi ve arkadaşlarının O-NHL'da yapmış oldukları bir çalışmada ise; nakil sırasındaki hastalık durumu, tanı ile nakil arası süre, nakil yaşı, tanı anındaki LDH değeri sağkalım üzerine etkisi olan parametrelerden idi (203). Howell ve arkadaşlarının O-NHL'de yapmış oldukları bir çalışmada ise; nakil sırasında hastalık durumunun tam remisyona olması, nakil yaşının 45'in altında olması, nakil öncesinde 2 den daha az KT rejimi almış olması, nakil sırasında kemosensitif hastalık varlığı ve nakil sırasında LDH düzeyinin normal olması sağkalım üzerine olumlu etkisi olan faktörler olarak bulundu (204). Çalışmamızda yaş, nakil öncesi RT alma, tanı anındaki hastalık evresi, ektranodal tutulum varlığı ve nakil öncesi remisyona durumunun GSS'yi etkilediği ancak yalnızca remisyona varlığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde ölüm riskini azalttığı bulundu ($p=0,016$). Suzuki ve arkadaşlarının relaps-refrakter lenfoma grubu hastalardaki prognostik faktörleri inceledikleri bir çalışmada yüksek CRP, yüksek LDH ve anemi varlığının olumsuz belirleyici faktörler olduğu bulunmuştu (205). Yine bizim çalışmamızda nakil öncesi çalışılan laboratuvar değerlerinin GSS'ye etkisi incelendiğinde sedimantasyon ve CRP'nin GSS üzerine etkisi olduğu ancak yalnızca CRP'nin istatistiksel olarak anlamlı şekilde GSS'yi etkilediği bulundu ($p=0,024$). Navneet ve arkadaşlarının çalışmasında relapsın en önemli ölüm nedeni olduğu bulunmuştu (186). Bizim çalışmamızda nakille ilişkili parametreler incelendiğinde hastanede kalış süresinin uzunluğu ($p=0,01$) ve nakil sonrası relaps gelişmesinin ($p=0,012$) GSS'yi olumsuz etkilediği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Literatürde hastanede kalış süresiyle ilgili bir veri bulamadık. Hastanede kalış süresi; OHKHN'nin başarısını, naklin yapıldığı merkezin personel durumu ile fiziki şartlarının uygunluğunu açıklayabilir. Bu da bizim çalışmamızın bu faktörün araştırılmasını teşvik etmesi açısından önemli olabilir.

Hem NHL hem de HL'de relaps durumunun nakil sonrası sağkalımı anlamlı şekilde azalttığı ve bu azalmanın HL'de daha çok olduğu görüldü ($p=0,06$) (Şekil 13).



Şekil 13. O-HL ve O-NHL’de relapsın nakil sonrası sağkalıma etkisi

O-NHL’de IPI skorunun GSS’ye etkisi incelendiğinde, Prince ve arkadaşlarının ONHL’ de yapmış oldukları bir çalışmada nakil öncesi relaps hastalıkta düşük IPI indeksinin olması olumlu prognostik faktörlerden biri olarak saptanmış idi (206). Bolwell ve arkadaşlarının O-NHL’de yapmış oldukları bir çalışmada yüksek IPI skorunun olması GSO ve PSO’nun düşüklüğü ile ilişkili bulunmuş idi (204). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hastaların IPI skoru relaps sırasında değil de OHKHN’e giriş sırasında değerlendirildi. Hem yaş, performans durumu hem de LDH, evre ve ektranodal tutulum gibi hastanın tümör yükünü yansıtan faktörleri birlikte değerlendirilmesini sağlayan IPI skoru çalışmamızda anlamlı bir faktör olarak bulunmadı. Çalışmamızda IPI skorunun anlamlı etkisinin olmaması, bizim bu skoru OHKHN öncesi uygulamamızdan ve OHKHN öncesi hastaların çoğunun (%70) tam remisyonda olmasından kaynaklanmış olabilir. Yine bu skoru hemen nakil öncesi uygulama sebebimiz ise dış merkezden sadece nakil için gönderilen ve hastalık başlangıcındaki özellikleri hakkında bilgi sahibi olamadığımız hastalarımızın bulunması idi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. O-HL'de nakil öncesi parametreler incelendiğinde remisyon varlığının sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olduğu bulundu ($p=0,031$).
2. O-HL'de nakil öncesi laboratuvar değerleri incelendiğinde O-HL için HSS'yi etkileyen faktörün beta-2 mikroglobulin olduğu bulundu ($p=0,042$).
3. O-HL'de nakil ve sonrası ile ilişkili parametreler incelendiğinde relaps varlığının GSS'ye olumsuz etkisi bulundu ($p=0,016$).
4. O-HL'de ilk 100 gün içinde ölen hasta sayısı 1 hasta idi ve enfeksiyon nedeniyle kaybedildi.
5. O-HL'de GSS $140,9 \pm 10,4$ ay; HSS ortalama $89,93 \pm 5,41$ ay idi.
6. O-HL'de 2.yılda ölenlerin sayısı 4 kişi (%8,8) ve 5. yılda 7 kişi (%15,5) iken relaps olanların sayısı 2.yılda 14 kişi (%31,1) ve 5.yılda 17 kişi (%37,7) idi. Ölen O-HL'li hastalarda medyan sağkalım 39,00 (6,00-72,00) ay olarak bulundu.
7. Relaps olan O-HL'lerde nakil sonrası sağkalım $59,4 \pm 5,9$ ay idi.
8. 12 yıllık takip süresi sonunda hastaların 34 (%75,6)'ü yaşıyorken, 11 (%24,5)'i öldü. Ölenlerin 8 (%17,8)'inin relaps nedeniyle, 3 (%6,7)'ünün lenfoma dışı nedenlerle öldüğü saptandı. Tüm relapsların ilk beş yılda gerçekleştiği saptandı.
9. HL tanısından OHKHN'ne kadar geçen sürede O-HL'nin % 20'si RT almışken OHKHN yapıldıktan sonra O-HL'dan %6,7'si RT almıştı. Nakil öncesi RT almanın GSS'yi olumsuz etkilediği ancak bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p=0,946$).
10. O-NHL'de nakil öncesi parametreler incelendiğinde remisyon varlığının sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olduğu bulundu ($p=0,016$).
11. O-NHL'de nakil öncesi laboratuvar değerleri incelendiğinde O-NHL için HSS'yi etkileyen faktörün CRP olduğu bulundu ($p=0,024$).

12. O-NHL'de nakil ve sonrası ile ilişkili parametreler incelendiğinde relaps varlığının ($p=0,01$) ve hastanede kalış süresinin uzunluğunun ($p=0,01$) GSS'ye olumsuz etkisi bulundu.

13. O-NHL'de ilk 100 gün içinde ölen hasta sayısı 1 hasta idi ve hasta nakil sırasında geçirdiği kalp krizi nedeniyle öldü.

14. O-NHL'de GSS $98,2\pm 10,7$ ay; HSS ortalama $92,8\pm 8$ ay idi.

15. O-NHL'de 2.yılda ölenlerin sayısı 13 kişi (%32,5) ve 5. yılda 16 kişi (%40) iken relaps olanların sayısı 2.yılda 13 kişi (%32,5) ve 5.yılda 16 kişi (%40) idi. Ölen O-NHL'li hastalarda medyan sağkalım 12,50 (5,00-23,75) ay olarak bulundu.

16. Relaps olan O-NHL'de nakil sonrası sağkalım $38,6\pm 14$ ay idi.

17. 12 yıllık takip süresi sonunda O-NHL'nin 22 (%55)'ü yaşıyorken, 15 (%37,5)'i öldü. Ölenlerin 12 (%17,8)'sinin relaps nedeniyle, 3 (%7,5)'ünün lenfoma dışı nedenlerle öldüğü saptandı ve takip dışı olan 3 (%7,5) kişinin bilgilerine ulaşılamadı. Relapsların 11'inin ilk beş yılda, 1 tanesinin ise 8. yılda gerçekleştiği saptandı.

18. NHL tanısından OHKHN'ye kadar geçen sürede O-NHL'nin % 15'i RT almışken OHKHN yapıldıktan sonra O-NHL'den %7,5'i RT almıştı. Nakil öncesi RT almanın GSS'yi olumsuz etkilediği ancak bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p=1,06$).

KAYNAKLAR

1. Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993 Apr 8;328:14:1023-30.
2. Kök Hücre Araştırmalarında Güncel Kavramlar. Türkiye Bilimler Akademisi Raporları, Sayı: 7. Ekim 2004.
3. Hoffman R. Hematopoietic Stem cell transplantation. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, editors. *Hematology Basic Principles and Practice* 3rd edition, New York: Churchill Livingstone; 2005;1551-69.
4. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. *Harrison principles of internal medicine* 15th edition, volume 1&2. New York: McGraw-Hill;2001.
5. Gürman G, Kahveci G, Akan H I, ve ark. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation as a second transplant for severe aplastic anemia: *Bone Marrow Transplant* 1995;15:4850-6.
6. Bender JG, Unverzagt K, Walker DE et al. Phenotypic analysis and characterization of CD34+ cells from normal human bone marrow, cord blood, peripheral blood, and mobilized peripheral blood from patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Clin Immunol Immunopathol* 70: 10-18, 1994.
7. Campos L, Bastion Y, Roubi N et al. Peripheral blood stem cells harvested after chemotherapy and GM-CSF for treatment intensification in patients with advanced lymphoproliferative diseases. *Leukemia* 7: 1409-1415, 1993.
8. Campos L, Bastion Y, Roubi N et al. Peripheral blood stem cells harvested after chemotherapy and GM-CSF for treatment intensification in patients with advanced lymphoproliferative diseases. *Leukemia* 7: 1409-1415, 1993.
9. 4. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi, Otolog Kök Hücre Transplantasyonu: Türkiye Deneyimi, M Çetin.
10. Hodgkin T. On some morbid appearances of absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans.* 1832;17:68-114.
11. Sternberg C. Aeber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukemia verlaufende Tuberkolose des lymphatischen Apparates. *Z Heilkunde* 1898;19:21-90.

12. Reed D, On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. *John Hopkins Hosp Rep* 1902;10:133–93.
13. Schnitzer B. Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:4:747-68.
14. Tindle BH, Parker JW, Lukes RJ."Reed Sternberg cells" in infectious mononucleosis? *Am J Clin Pathol* 1972;58:6:607-17.
15. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:11:1630-6.
16. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.
17. Alexander FE, McKinney PA, Williams J, et al. Epidemiological evidence for the two-disease hypothesis in Hodgkin's disease. *Int J Epidemiol* 1991;20:354–61.
18. Alexander FE, Ricketts TJ, McKinney PA, et al. Community lifestyle characteristics and incidence of Hodgkin's disease in young people. *Int J Cancer* 1991;148:10–4.
19. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97: 1466–74.
20. Munoz N, Davidson RLJ, Witthoff B. Infectious mononucleosis and Hodgkin's disease. *Int J Cancer*. 1978;22:10.
21. Kvale G, Hoiby EA, Pederson E. Hodgkin's disease in patients with previous infectious mononucleosis. *Int J Cancer*. 1979;23:593.
22. Martin D, Abeloff, James O, Armitage, Allen S, Lichter, John E. Niederhuber, *Clinical Oncology*, second edition, 2000: 2620-2657.
23. Klinik Gelişim, İstanbul Tabib Odası Süreli Bilimsel Yayını 2007, 20:2: 66.
24. Yahalom J, Straus D. Hodgkin's lymphoma. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 9th ed. Lawrence, KS: CMP Healthcare Media; 2005. p. 675.
25. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*, Philip Lanzkowsky, 4 th ed. (453-490).

26. Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R. Modern Hematology, Biology and Clinical Management. Second Edition. 2007; s242
27. Bjerrum OW, Hansen OE. Progressive multifocal leucoencephalopathy in Hodgkin's disease. Scand J Haematol. 1985; 34:442.
28. Rosen PJ, Lavey R, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). Cancer Treatment. 4th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1995; 951-979.
29. Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster F, Lukens J et al. (eds). Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed Egypt. Mass Pub. 1999; 2538-2571.
30. Bernhards J, Fischer R, Hubner K, et al. Histopathological classification of Hodgkin's Lymphoma. Results from the reference pathology of the German Hodgkin's trial. Annals of Oncology 1992; 3: 31-33.
31. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somer R: Erythrocyte Sedimentation Rate Predicts Early Relapse and Survival in early-stage Hodgkin's Disease. Ann Intern Med. 1991; 114: 361.
32. DeVita VT, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's Disease In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; 2242-2283.
33. Philip A Pizzo, David G Poplock Principles and Practice of Pediatric Oncology. Third Edition Lippincott Raven p. 523-543
34. Mason DY, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, Harris NL et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. Am J Surg Pathol 1994; 18: 526-530.
35. Harris NL. Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. Semin Hematol 1999; 36:220-32.
36. Türk Hematoloji Derneği, Lenfoma Tanı ve Tedavi Klavuzu 2012; 1:68-69.
37. Meyer RM, Ambinder RF, Stroobants S. Hodgkin's lymphoma: evolving concepts with implications for practice. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004; 184-202.
38. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed). IARC press, Lyon 2008.

39. Pinkus GS, Said JW. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular—further evidence for a B cell derivation. L&H variants of Reed-Sternberg cells express L26, a pan B cell marker. *Am J Pathol* 1988;133:211-7.
40. Chan WC. Cellular origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: Immunphenotypic and molecular studies. *Semin Hematol.* 1999;36:242.
41. Lee AI, LaCasce AS. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Oncologist* 2009;14:7:739-51.
42. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated with-in German Hodgkin's Study Group trials. *J Clin Oncol* 2005;23:24:5739-45.
43. Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J. Classification of malignant Lymphoid Disorder. *Williams Hematology seventh edition.* 2006;1466-1467.
44. Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Hodgkin Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Sürüm-1, Şubat 2012,67-68.
45. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:21:1560-14.
46. Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Hodgkin Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2012:1:, 69.
47. Horning JH. Hodgkin Lymphoma. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology. 6th ed.* McGraw-hill. 2001;1215-1235.
48. MacMahon B. Epidemiological evidence of the nature of Hodgkin's disease. *Cancer* 1957; 10:1045-1054.
49. Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Hodgkin Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2012:1: 71.
50. Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Hodgkin Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2012:1: 70.

51. Horning S. Hodgkin's disease. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye S (eds), *Textbook of Medical Oncology* (2nd ed) Martin Dunitz Publishers, London 2000, pp. 461–74.
52. Diehl V, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's disease. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Principles and Practice of Oncology* (6th ed), Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia Publisher, 2001, pp. 2339–86.
53. Linch DC, Winfield D, Goldstone A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341:1051–4.
54. Mendler JH, Friedberg JW. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2009;14:4:425-32.
55. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993;11:2258–72.
56. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zolinger R, Connors J. Hodgkin's lymphoma: Biology and Treatment Strategies for Primary, Refractory and Relapsed Deisases. *Hematology* 2003;225-242.
57. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al. Rituximab in lymphocyte predominant Hodgkin's disease: results of a Phase II Trial. *Blood*. 2003;101:4285–4289.
58. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, et al. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2003;101:2:420–424.
59. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, et al. BEACOPP, a new dose escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1997; 8: 143.
60. Rosen PJ, Lavey Rs, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). *Cancer Treatment*. 4.th ed. Philadelphia. W.B. Saunder Company. 1995; 951-979.

61. DeVita VT, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's Disease In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; 2242-2283.
62. Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster F, Lukens J et al. (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed Egypt. Mass Pub. 1999; 2538-2571.
63. Kenneth F, Fischer R. Lymphomas. In: Beutler E, Coller B, Lictman M, Kipps T, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology* (6th ed), Mc Graw-Hill Companies, New York 2001, pp. 1237-63.
64. Nicoladies C, Dimou S, Pavlidis N. Prognostic factors in aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas. *The Oncologist*. 1998;3:189-197.
65. Isikdogan A, Ayyildiz O, Buyukcelik O, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol* 83:265-9, 2004.
66. Swerdlow AJ. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30 (Suppl. 1):S3-S12, 2003.
67. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>.
68. Müller A, Ihorts G, Mertelsmann R, Engelhart M. Epidemiology of NHL: trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol*. 2005;84:1-12.
69. Wagner N, Bartlett N. Lymphoma. In: Govindan R, Arqueta M, editors. *The Washington Manual of Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 278-97.
70. Van Gorp J, Doornewaard H, Verdonck LF, Kloopping C, Vos PF, Van Den Tweel JG. Posttransplant T-cell lymphoma. *Cancer* 1994;73: 3064-3072
71. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Ancient* 1991;337:805-809
72. List AF, Greco FA, Vogler LB, Lymphoproliferative disease in immunocompromised hosts: The role of Epstein-Barr virus *J Clin Oncol* 1987;5:1673-1689

73. Jones JF , Shurin , Abramowsky C. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virüs infections.N Engl J Med 1988;318:733-741
74. Yamaç K. Hodgkin-dışı lenfoma.İçinde İliçin G,Biberoğlu K,Süleymanlar G,Ünal S(yazarlar).İç hastalıklar.Ankara:Güneş Kitapevi,2003:1913-1928
75. Armitage J. Staging Non-Hodgkin Lymphoma.Cancer J Clin. 2005;55:368-376.
76. Chan KCJ. The New World Health Organization Classification of Lymphomas. Hematol Oncol. 2001;19:129–50.
77. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005, National Cancer Institute. Bethesda, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>.
78. Armitage JO, Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DI, Hauser SL, Longo DL, Jameson JR, et al (eds) Harrison's Principles of Internal Medicine (15th ed), Mc Graw-Hill Companies, New York 2005, pp. 641–55.
79. Bears MH , Berkow R (eds) . The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed. West Point . Merck & Co 1999: 847-1000
80. Gürel N, Doğusoy G, Ferhanoglu B, Ülkü B, Molinas N, Tuzuner N. Immunophenotyping and DNA Flow cytometric analysis of Non_Hodgkin's Lymphoma. XIII th meeting of The International Society of Hematology, İstanbul Turkey, 3–8 September 1995 Abs.No: 905.
81. Ferhanoglu B. Yüksek Dereceli Hodgkin Dışı Lenfomalarda Güncel Tedavi Yaklaşımı. Kronik Lenfositik Lösemide Güncel Tedavi Yaklaşımı. İçinde: I. Uludağ Hematoloji Günleri, Hematolojik Onkoloji Sempozyumu Özet Kitabı, Bursa 2006; syf. 8–34.
82. Segal GH, Masih As, Fox AC, Jorgensen T, Scott M, Braylan RC. CD5-expression B-cell non-Hodgkin' lymphoma's with bcl-1 gen rearrangment have a relatively homogenous immunphenotype anda re associated with an overall poor prognosis. Blood.1995;85;1570.
83. Wright D. What is Burkitt lymphoma? J Pathol. 1997;182:125.

84. Cairo MS, Sposto R, Perkins SL, Meadows AT, Hoover-Regan ML, Anderson JR, Siegel SE, Lones MA, Tedeschi-Blok N, Kadin ME, Kjeldsberg CR, Wilson JF, Sanger W, Morris E, Kralio MD, Finlay JL Bukitt's and Burkitt like lymphoma in children and adolescents:a rewiev of the Children's Cancer Group Experience. Br J Haematol. 2003;120:660.
85. Tajima K. The forth nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan:Estimates of risk of ATL and its geographical and cilinical features.The T and B cell Malignancy Study Group. J Cancer.1990;45:237.
86. Baş ve boyun bölgesi Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfomaları, KBB ve BCC dergisi 11:3: 125- 140 ,2003
87. Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Mantle Hücreli Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2012:1: 50.
88. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649–55.
89. Foon KA ,Fisher RI. Lymphomas . In Beutler E, Litchman MA, CollerBS,Kipps TJ (eds). Williams Hematology . 6th ed. New York : Mc Graw –Hill Companies, 2001;1237-1262.
90. Coiffier B, Bastion Y, Berger F , Felman P, Byron PA. Prognostic factors in follicular lymphomas. Semin Oncol 1993;20: 89 -95.
91. Stein RS , Greer Jp , Flexner JM. Large – cell lymphomas : Clinical and prognostic features . J Clin Oncol 1990 ;8: 1370-1379.
92. Armitage JO, Cheson BD, Interpretation of clinical trials in diffuse large cell lymphoma. J Clin Oncol 1988; 6: 1335-47.
93. Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Foliküler Hodgkin-dışı Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Şubat 2012, 24-26.
94. Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Mantle Hücreli Hodgkin-dışı Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Şubat 2012, 39,40.
95. Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Yaygın Büyük B hücreli Hodgkin-dışı Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Şubat 2012, 51-55.
96. Tuch BE, Stem cells a clinical update. Aust Fam Physician 2006;35:9:719-21.
97. Jacobson LO, Marks EK, Gaston EO, et al. Role of the spleen in radiation injury. Proc Soc Exp Biol Med 1949;35:746–70.

98. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145–7.
99. Ertem M. Kordon Kanı Bankacılığı. *Güncel Pediatri Dergisi* 2005;3:43–5.
100. Genetic engineering, The future technology 2002-2007, (2008 Available From <http://www.bootstrike.com/Genetics/StemCells/obtainingstemcells.html>)
101. Reeve-Irvine Research Center Anatomy Lectures 2008, (Available from <http://www.reeve.uci.edu/anatomy/stemcells.php>)
102. Kök Hücre Araştırmalarında Güncel Kavramlar. Türkiye Bilimler Akademisi Raporları, Sayı: 7. Ekim 2004.
103. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 1987;4:7–25.
104. Becker A, McCulloch E and Till J. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 1963;197:452–4.
105. Bellantuono I. Hematopoietic stem cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:607–20.
106. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji Kök Hücre Özel Sayısı;2012:57-59.
107. Hoffman R. Hematopoietic Stem cell transplantation. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, editors. *Hematology Basic Principles and Practice* 3rd edition, New York: Churchill Livingstone; 2005;1551-69.
108. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. *Harrison principles of internal medicine* 15th edition, volume 1&2. New York: McGraw- Hill;2001.
109. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 1994;330:827-38.
110. Gürman G, Kahveci G, Akan H I, ve ark. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation as a second transplant for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:4850–6.
111. Akoglu T. Kemik iligi Transplantasyonu. In: _liçin G, Biberoglu S, Süleymanlar G, Ünal S, etitörler. _ç Hastalıkları 2. Baskı. Ankara:Günes Kitapevi, 2003;1959-68

112. Negrin RS, Blume KG. Allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation. In: Beutler E, Coller BS et al. Williams hematology McGraw Hill Press, 2001;209-49.
113. Osgood EE, Riddle MC, Mathew TJ: Aplastic anemia treated with daily transfusions and intra- venous marrow: Case report. *Ann Intern Med* 13:357, 1939.
114. Thomas ED, Lochte jr HL, Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow in man. *J Clin Invest* 1959;38:1790- 16.
115. Mathe G. Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental high dosage irradiation. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1959;4:226–38.
116. Hoffbrand AV, Fantini B. Achievements in Hematology in the Twentieth Century. *Seminars in Hematology* 1999;36:1–5.
117. Thomas ED. Bone Marrow Transplantation: A review. *Seminars in Hematology* 1999;36:95–103.
118. Mathe G. Amiel JL, Schwarzenberg L, et al. Hematopoietic chimera in man after allogeneic (homologous) bone marrow transplantation. *BMJ* 1963;2:1663–5.
119. Thomas ED, Buckner CD, Banalji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation. *Blood* 1977;49:511–33.
120. Kurnick N. B., Feder, B. H., Montano, A., Gerdes, J. C., and Nakamura, R. 1959, *Ann. Intern. Med.*, 51, 1204.
121. Mc Farland, W., Granville, N. B., and Dameshek, W. 1959, *Blood* 14, 503.
122. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al: Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 320: 197, 1989.
123. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al: Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 314:729-41, 1986.
124. Bender JG, Unverzagt K, Walker DE et al. Phenotypic analysis and characterization of CD34+ cells from normal human bone marrow, cord

- blood, peripheral blood, and mobilized peripheral blood from patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Clin Immunol Immunopathol* 70: 10-18, 1994.
125. Campos L, Bastion Y, Roubi N et al. Peripheral blood stem cells harvested after chemotherapy and GM-CSF for treatment intensification in patients with advanced lymphoproliferative diseases. *Leukemia* 7: 1409-1415, 1993.
 126. Campos L, Bastion Y, Roubi N et al. Peripheral blood stem cells harvested after chemotherapy and GM-CSF for treatment intensification in patients with advanced lymphoproliferative diseases. *Leukemia* 7: 1409-1415, 1993.
 127. Körbling M, Fliedner TM. Historical Perspective The evolution of clinical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 17: 675-78, 1996.
 128. Appelbaum FR. Marrow transplantation for hematological malignancies: A brief review current status and future prospect. *Semin Hematol* 25: 16, 1988.
 129. Kessinger A, Smith DM, Strandjord SE, et al. Allogeneic transplantation of blood derived, T cell-depleted hemopoietic stem cells after myeloablative treatment in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 4: 643-646, 1989.
 130. Dreger P, Suttorp M, Haferlach T, et al. Allogeneic granulocyte colony stimulating factor mobilised peripheral blood stem cells for treatment of engraftment failure after bone marrow transplantation. *Blood* 81: 1404-1409, 1993.
 131. Russell NH, Hunter A, Rogers S, et al. Peripheral blood stem cells as an alternative to marrow for allogeneic transplantation. *Lancet* 341:1482, 1993.
 132. Weaver CH, Buckner CD, Longin K, et al. Syngeneic transplantation with peripheral blood mononuclear cells collected after the administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 82: 1981-1984, 1993.
 133. To LB, Roberts MM, Haylock DN, et al. Comparison of hematological recovery times and supportive therapy requirements of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 9: 277-284, 1992.

134. 125.Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, et al. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high- dose chemotherapy. *Lancet* 339: 640-644, 1992.).
135. Siminovitch L, McCullouch E and Till J. The distribution of colony- cells among spleen colonies. *J Cell Comp Physiol* 1963;62:327-36.
136. Metcalf D. and Moore MAS. *Hematopoietic Cells*. North-Holland Publishers, Amsterdam 1971.
137. Hows J, Bradley BA, Gore S, et al. Prospective evaluation of unrelated donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:371-80.
138. Parkman R, Rapoport J, Rosen F. Human graft versus host disease. *J Invest Dermatol* 1980;74:276-9.
139. Paekman M, Vergani D. Transplantation. In: Paekman M, Vergani D (eds), *Basic and Clinical Immunology* (1st ed) Churchill Livingstone publishers U.K. 1997, pp 147-60.
140. Sachs DH, The major histocompatibility complex. In: Paul W. (ed) *Fundamental Immunology* (1st edition) Raven Press, Newyork 1984;303-46.
141. To, L.B ve ark 1992, Duncan, N ve ark 1996
142. Atamer T. Kemik İliği Transplantasyonu ve Sonuçları, *Aktüel Tıp dergisi*, 1996,1:79.
143. Demirer T, Buckner CD, Bensinger WI. Optimization of peripheral blood stemcell mobilization. *Stem Cells*, 1996, 14:106-116.
144. 4. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi, Otolog Kök Hücre Transplantasyonu: Türkiye Deneyimi, M Çetin.
145. Horowitz MM. Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (eds), *Hematopoietic Cell Transplantation* (2nd ed) Blackwell Science publisher 1999, pp. 12-8.
146. P Ljungman, M Bregni, M Brune, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:219-34.
147. Richman CM,Weiner RS,Yankee RS. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 1976;47:1031-9.

148. Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating hematopoietic stem cells for autotransplantation. 1997;37:896-903.
149. Weaver CH, Schwartzberg LS, Birch R, et al. Collection of peripheral blood progenitor cells after the administration of cyclophosphamide, etoposide, and granulocyte-colony-stimulating factor: an analysis of 497 patients. *Transfusion* 1997;37:896-903.
150. Kessinger A, Armitage JO. Harvesting marrow for autologous bone marrow transplantation from patients with malignancies. *Bone marrow transplant* 1987;2,15-8
151. Arslan Ö, Moog R, Periferik Kan Kök Hücrelerinin Mobilizasyonu ve Geniş Hacimli Lököferez il Toplanması. In: Türk Hematoloji Derneği, Kemik İliği Transplantasyonu, 2011-1;33.
152. Kroger N, Renges H, Kruger W, et al. A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation.
153. *Br Haematol* 2000;111:761-5. Kroger N, Zeller W, Hasan HT, et al. Stem cell mobilization with G-CSF alone in compared to a single dose ($1 \cdot 10$ lg/kg). *Bone Marrow Transplant* 1999;23:125-9.
154. Dreger P, Kloß M, Petersen B, Haferlach T, Löffler H, Loeffler M, et al. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not bone marrow grafts. *Blood* 1995;86:3970-8.
155. Renfro H, Arnold M, Vaughn L, Harvey RD, Hamilton E, Lonial S, Khoury HJ, Kaufman JL, Waller EK. A randomized clinical trial comparing granulocyte colony-stimulating factor administration sites for mobilization of peripheral blood stem cell transplantation. *Transfusion*. 2011 (Epub ahead of print)
156. To LB, Sheppard KM, Haylock DN. Single high doses of cyclophosphamide enable the collection of high numbers of hematopoietic stem cells from the peripheral blood. *Exp Hematol*. 1989;18:442-7.
157. Kotasek DD, Sheppard KM, Sager RE. Factors affecting blood stem cell collections following high dose cyclophosphamide mobilization in lymphoma, myeloma and solid tumours. *Bone Marrow Transplant*. 1992;9:11-8.

158. Dreger P, Gluckman E, Schmitz N. Source of hematopoietic stem cells. In: Blood and marrow Transplantation, the EBMT Handbook. Apperey JF, Gluckman E, Grathwol A, editor. 2000.p.69-90.
159. Krause DS, Mechanic SA, Synder EL. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells. In: Apheresis: Principles and Practice. McLeod BC, Price TH, Drew MJ, editors. AAAB Press, Bethesda, 1997.p.443-51.
160. Körbling M. Mobilization regimens for harvesting autologous and allogeneic peripheral blood stem cells. In Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation. Atkinson K, editors. 2nd ed. Cambridge University Press, 2000. p.1127-46.
161. Desikan KR, Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Comparable engraftment kinetics following peripheral blood stem cell infusion mobilized with granulocyte colony stimulating factor with or without cyclophosphamide in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 1547-53.
162. Arslan O, Moog R. Mobilization of peripheral blood stem cells. *Transfus Apher Sci* 2007;37:179-185.
163. Arat M. Engrafman, tanımı ve belirlenmesi, kimerizm tayini. *Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Kursu Kitabı.* 17-18 Ocak 2004.
164. Witzens-Harig M, Heilmann C, Hensel M, Kornacker M. Long-term follow-up of patients with non-Hodgkin lymphoma following myeloablative therapy and autologous transplantation of CD34+-selected peripheral blood progenitor cells. *Stem cells*, 2007 Jan;25:1:228-35.
165. Nachbaur D, Greinix HT, Koller E, Krieger O, Linkesch W, Kasparu H, Pober M, Hinterberger W. Long-term results of autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease (HD) and low-/intermediate-grade B non-Hodgkin's lymphoma (NHL): a report from the Austrian Stem Cell Transplantation Registry (ASCTR). *Ann Hematol.* 2005 Jul;84:7:462-73. Epub 2005 Feb 23.
166. Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM, Wang Z, Klein JP, Zhang MJ, Rizzo JD. Long-term survival and late relapse in 2-year survivors of autologous haematopoietic cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2009 Oct;147:1:129-39.

167. Kuittinen T, Wiklund T, Remes K, Elonen E, Lehtinen T, Kuittinen O, Leppä S, Putkonen M, Rätty R. Outcome of progressive disease after autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma: a nation-wide survey. *Eur J Haematol.* 2005 Sep;75:3:199-205.
168. Bertz H, Zeiser R, Lange W, Fetscher S, Waller CF, Finke J. Long-term follow-up after high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for high-grade B-cell lymphoma suggests an improved outcome for high-risk patients with respect to the age-adjusted International Prognostic Index. *Ann Oncol.* 2004 Sep;15:9:1419-24.
169. Bolwell B, Kalaycio M, Sobecks R, Andresen S, Mcbee M, Kuczkowski L, Rybicki L, Pohlman B. Autologous hematopoietic cell transplantation non-Hodgkin's lymphoma: 100 month follow-up. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Apr;29:8:673-9.
170. Mounier N, Gisselbrecht C, Brière J, Haioun C, Feugier P, Offner F, Recher C, Stamatoullas A, Morschhauser F, Macro M, Thieblemont C. Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated by front-line autotransplantation after complete remission: a cohort study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 15;22:14:2826-34.
171. Sureda A, Constans M, Iriando A, Arranz R, Caballero MD, Vidal MJ, Petit J, López A, Lahuerta JJ, Carreras E, García-Conde J, García-Laraña J, Cabrera R, Jarque I, Carrera D, García-Ruiz JC. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol.* 2005 Apr;16:4:625-33.
172. Paltiel O, Rubinstein C, Or R, Nagler A, Gordon L, Deutsch L, Polliack A, Naparstek E. Factors associated with survival in patients with progressive disease following autologous transplant for lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Apr;31:7:565-9.
173. Armitage JO, Vose JM, Bierman PH et al. Salvage therapy for patients with lymphoma. *Semin Oncol* 1994; 21: 82-85.

174. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995 Dec 7;333:23:1540-5.
175. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, Chopra R, Milligan D, Hudson GV. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet.* 1993 Apr 24;341:1051-4.
176. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Müller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V; German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002 Jun 15;359:9323:2065-71.
177. Simnett SJ, Stewart LA, Sweetenham J, Morgan G, Johnson PW. Autologous stem cell transplantation for malignancy: a systematic review of the literature. *Clin Lab Haematol.* 2000 Apr;22:2:61-72.
178. Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM, et al. Long-term survival and late relapse in 2-year survivors of autologous haematopoietic cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2009;147:129–39.
179. Van Besien K, Tabocoff J, Rodriguez M, et al. High-dose chemotherapy with BEAC regimen and autologous bone marrow transplantation for intermediate grade and immunoblastic lymphoma: durable complete remissions, but a high rate of regimen-related toxicity. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:549–55.
180. Wadehra N, Farag S, Bolwell B, et al. Long-term outcome of Hodgkin disease patients following high-dose busulfan, etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1343–9.
181. Longo DL, Young RC, Wesley M, Hubbard SM, Duffey PL, Jaffe ES, DeVita VT Jr. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1986 Sep;4:9:1295-306.

182. Prosnitz LR, Farber LR, Kapp DS, Scott J, Bertino JR, Fischer JJ, Cadman EC. Combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease: 15-year follow-up data. *J Clin Oncol*. 1988 Apr;6:4:603-12.
183. Longo DL, Duffey PL, Young RC, Hubbard SM, Ihde DC, Glatstein E, Phares JC, Jaffe ES, Urban WJ, DeVita VT Jr. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol*. 1992 Feb;10:2:210-8.
184. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, Devizzi L, Balzarotti M, Soncini F, Zanini M, Valagussa P, Bonadonna G. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol*. 1997 Feb;15:2:528-34.
185. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:439-49.
186. Navneet S, Majhail, Bajorunaite R, Lazarus H, Wang Z, Klein P. Long term survival and late relapse in 2-year survivors of autologous haematopoietic cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Br journal of Haematology* 2009,147,129-139.
187. Wadehra N, Farag S, Bolwell B, et al. Long-term outcome of Hodgkin disease patients following high-dose busulfan, etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1343-9.
188. Lazarus HM, Loberiza FR Jr, Zhang MJ. Autotransplants for Hodgkin's disease in first relapse or second remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry (ABMTR). *Bone Marrow Transplant* 2001;27:387-96.
189. Sucak GT, Cakar MK, Suyanı E, Akı Z, Altındal SE, Acar K. Outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma patients in a centre from Turkey. *Hematology*. 2013; 14:134-6.
190. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1065-72.

191. Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM, et al. Long-term survival and late relapse in 2-year survivors of autologous haematopoietic cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2009;147:129–39.
192. Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients in Vancouver. *Blood* 2005;106:1473-8.
193. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 1997;89:801–13.
194. Elias L, Portlock CS, Rosenberg SA. Combination chemotherapy of diffuse histiocytic lymphoma with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP). *Cancer*. 1978 Oct;42:4:1705-10.
195. Coiffier B. State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 10;23:26:6387-93.
196. Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Apr 8;328:14:1023-30.
197. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Apr 8;328:14:1002-6.
198. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995 Dec 7;333:23:1540-5.
199. Hyun Chang, June-Won Cheong, Jee-Sook Hahn. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma: an eight year experience. *Yonsei Med J*. 2006. Vol. 47, 604-613.
200. Kuittinen T, Wiklund T, Remes K, Elonen E, Lehtinen T, Kuittinen O, Leppä S, Putkonen M, Rätty R, Turpeenniemi-Hujanen T, Nousiainen T, Jantunen

- E. Outcome of progressive disease after autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma: a nation-wide survey. *Eur J Haematol.* 2005 Sep;75:3:199-205.
201. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2001;19:406–13.
202. Vose JM, Rizzo DJ, Tao-Wu J, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma in first relapse or second remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:116–27.
203. Guglielmi C, Gomez F, Conde Garcia E. Factors influencing the outcome of autologous stem cell transplant at first sensitive relapse in 247 adults with diffuse large-cell lymphoma. *Blood* 2000;96:794a (abstract).
204. Bolwell B, Kalaycio M, Sobecks R, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation non-Hodgkin's lymphoma: 100 month follow-up. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:673–9.
205. Suzuki K, Terui Y, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Takahashi S, Tsuyama N, Takeuchi K, Hatake K. Prognostic value of C-reactive protein, lactase dehydrogenase and anemia in recurrent or refractory aggressive lymphoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Jan;43:1:37-44. doi: 10.1093/jjco/hys194. Epub 2012 Nov 19.
206. Prince HM, Imrie K, Crump M, et al. The role of intensive therapy and autologous blood and marrow transplantation for chemotherapy-sensitive relapsed and primary refractory non-Hodgkin's lymphoma: identification of major prognostic subgroups. *Br J Haematol.* 1996;92:880–889.

