T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RELAPS/REFRAKTER HODGKİN HASTALIĞI SONRASI OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL OLGULARININ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezel ELGÜN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2021

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RELAPS/REFRAKTER HODGKİN HASTALIĞI SONRASI OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL OLGULARININ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezel ELGÜN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

BURSA-2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET iii
SUMMARY v
KISALTMALAR viii
TABLOLAR xi
GİRİŞ 1
GENEL BİLGİLER 3
1. Hodgkin Lenfoma 3
1.1. Tanım ve Tarihçe 3
1.2. Epidemyoloji 3
1.3. Etiyoloji 4
1.4. Patofizyoloji 4
1.5. Sınıflandırma 5
1.6. Klinik 6
1.7. Prognostik faktör 8
1.8. Evreleme 9
1.9. Tedavi 11
1.10.Hodgkin lenfoma takip 18
2. Kök hücre 18
2.1. Kök hücre türleri 19
2.2. Hematopoetik kök hücre 20
2.3. Hematopoetik kök hücre kaynakları 21
2.3.1. Kemik iliği 21
2.3.2. Periferik kan 21
2.3.3. Kordon kanı 22
2.4. Tarihçe 22
2.5. Hematopoetik kök hücre nakli 24
2.6. Hematopoetik kök hücre mobilizasyon ve toplanması 24
2.7. Yeni ajanlarla kök hücre mobilizasyonu 26
2.8. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli 27
2.9. Otolog hematopoetik kök hücre nakli 28
2.10. Kimerizm ve Engraftman 32
2.11. Transplantasyon komplikasyonları 33

3. Hodgkin Lenfoma ve Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli 34
GEREÇ ve YÖNTEM 36
1. Çalışma Tasarımı 37
2. İstatistiksel Analiz 38
BULGULAR 39
TARTIŞMA 57
SONUÇLAR 68
KAYNAKLAR 70
TEŞEKKÜR 78
ÖZGEÇMİŞ 79

ÖZET

Relaps/refrakter Hdogkin Lenfoma (HL) hastaların yaklaşık %50'si nüks, progresyon gelişmesi ya da komplikasyonlar nedeniyle eks olabilir. Kurtarma tedavisi ardından otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) standart bir yaklaşımdır. Nakil hastalık kontrolü sağlama, yaşam kalitesini iyileştirme veya semptomları hafifletmek amacıyla uygulanılabilir. Çalışmamızda OHKHN sonrası sağkalım süresine etki eden prognostik risk faktörlerinin belirlenmesini amaçladık.

Relaps/refrakter HL tanılı 18 yaşından büyük OHKHN uygulanılan toplam 35 hasta dahil edildi. Hastaların bilgileri hastane sisteminden elde edildi. Hastalıksız (HSS) ve genel sağkalım süreleri (GSS) tahmin edilmesi için Kaplan-Meier survey analizi ve potansiyel prognostik değişkenleri değerlendirmek için Cox regresyon modeli kullanıldı.

Kurumumuzda Ocak 2009 – Mart 2020 yılları arasında relaps/refrakter HL tanılı OHKHN yapılan 35 hasta yer almaktadır. Hastaların %54'ü erkektir. Medyan tanı yaşı 29 (14-62) ve nakil yaşı 33 (22-62)' tür. Primer kemoterapi sonrasında hastaların %34'ü refrakter, %66'sı remisyonda olduğu saptandı. Kurtarma tedavisi sonucunda %26 tam yanıt, %6 parsiyel yanıt, %68 refrakter olarak saptandı. OHKHN sonrası hastaların %77'si yaşıyor; %23'ü eks oldu. Eks olan hastaların %88'i lenfoma kaynaklı, %12'si lenfoma harici nedenden kaybedildi. OHKHN sonrası hastaların %49'unda remisyon; %51'inde relaps gelişti. Relaps olan hastaların tedavisi sonrasında %39'u remisyon, %17'si refrakter saptanırken %44'ü eks oldu. Takiplerine göre genel sağkalım oranları 3 aylık %89, 1 yıllık %86, 3 yıllık %75, 5 yıllık %75; hastalıksız sağkalım oranları 3 aylık %77, 1 yıllık %67, 3 yıllık %32, 5 yıllık %21 olarak saptandı. OHKHN sonuçlarına göre ortalama GSS 100 (±8.9) ay; HSS 60 (±10.7) aydır. OHKHN sonrası ölenlerin medyan sağkalım 11 (±4.5) ay; nüksedenlerin sağkalım 32 (±5.7) ay idi.

Çalışmamızda relaps süresinin 12 ay altında olması (p=0.033) ve nüks anındaki sedimentasyon düzeyinin normal olması (p=0.021) HSS

üzerinde anlamlı etkisi olduğu görüldü. Nüks anında LDH düzeyinin normal olması (p=0.022) GSS üzerinde anlamlı etkisi görüldü. Çok değişkenli analizde GSS üzerinde etkili prognostik risk faktörü saptanmadı. Ek olarak HSS üzerinde hemoglobin düzeyinde artışın relaps riskini 1.67 kat arttırdığı; nötrofil engraftmanında bir birimlik artışın relaps riskini %30 düzeyinde azalttığı saptandı. Ancak çalışmamızda anlamlı olmayan risk faktörlerinin sağkalım sürelerini belirgin uzattığı görüldü. Erken evre, tanı yaşı 40'ın altında olması, kadın cinsiyeti, histolojik tanı noduler sklerozan Hogkin lenfoma (NSCHL), B semptom olmaması, tanı anı LDH, sedimentasyon ve beta-2 mikroglobulin normal olması, bulky kitle olmaması, nakil öncesi radyoterapi alması, primer kemoterapiye yanıt vermesi, nüks anı beta-2 mikroglobulin normal olması ve kurtarma rejim sayısının artması HSS'lerini yaklaşık 1 ile 5 yıl ve GSS'lerini yaklaşık 4 ay ile 5 yıl arasında uzattığı saptandı.

Relaps/ refrakter HL yüksek riskli olması nedenli OHKHN yapılan hastaların mortalitesinin yüksek olduğu görülmektedir. Ancak mortaliteyi azaltmak için yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Günümüzde OHKHN sonrası sağkalımı iyileştirmek amacıyla prognostik faktörlerin araştırılması amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmada merkezimizdeki relaps/refrakter HL tanılı OHKHN uygulanılan hastaların GSS ve HSS sonuçlarına etki eden risk faktörleri değerlendirildi. Ek olarak diğer çalışma sonuçları ile karşılaştırılıp farklı ve benzer yönleri saptandı.

Anahtar Kelimeler: Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Hodgkin Lenfoma, Genel Sağkalım Süresi (GSS), Hastalıksız Sağkalım Süresi (HSS)

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE RESULTS OF AUTOLOGICAL HEMATOPOETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AFTER RELAPS/REFRACTORY HODGKIN DISEASE

Approximately 50% of patients with relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma (HL) may die due to recurrence, progression, or complications. After salvage treatment, Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) is a standard approach. Transplantation can be applied to provide disease control, improve quality of life, or alleviate symptoms. In our study, we aimed to determine the prognostic risk factors that affect the survival time after AHSCT.

A total of 35 patients who are older than 18 years of age, diagnosis of relapsed/refractory HL and underwent AHSCT were included. The information of the patients was obtained from the hospital system. Kaplan-Meier survey analysis was used to estimate progression-free (PFS) and overall survival (OS). Cox regression model was used to evaluate potential prognostic variables.

There are 35 patients diagnosed with relapsed/refractory HL who underwent AHSCT between January 2009 and March 2020 in our hospital. 54% of patients are male. The median age of diagnosis is 29 (14-62) and the age of transplant is 33 (22-62). After primary chemotherapy, 34% of the patients were refractory and 66% were in remission. Rescue treatment resulted in 26% complete response, 6% partial response, and 68% refractory. After AHSCT, 77% of patients were alive and 23% were died. That patients who died, 88% died due to lymphoma, and 12% died due to a cause other than lymphoma. After AHSCT, 49% patients developed remission and

51% patients relapsed who were 39% remission, 17% refractory and 44% died after treatment. The overall survival time was 89% at 3 months, 86% at 1 year, 75% at 3 years and 75% at 5 years; disease-free survival time was 77% at 3 months, 67% at 1 year, 32% at 3 years, and 21% at 5 years. According to AHSCT's results, mean OS is 100 (±8.9) months and PFS is 60 (±10.7) months. The median survival of those who died after AHSCT was 12 (±4.5) months; survival of those who relapsed was 33 (±5.7) months.

In our study, it was observed that the duration of relapse was less than 12 months (p=0.033) and the sedimentation level at the time of recurrence was normal (p=0.021) had a significant effect on PFS. Normal LDH level at the time of recurrence (p=0.022) had a significant effect on OS. No prognostic risk factor effective on OS was detected in multivariate analysis. In addition, it was found that an increase in hemoglobin level on PFS increased the risk of relapse 1.67 times. It was determined that a one-unit increase in neutrophil engraftment on PFS reduced the risk of relapse by 30%. However, in our study, it was observed that non-significant risk factors significantly extended survival times. PFS durations are extended approximately 1 to 5 years and OS durations are extended between 4 months and 5 years by early stage, age at diagnosis below 40, female gender, histological diagnosis nodular sclerosing Hogkin lymphoma (NSCHL), no B symptoms, normal diagnosis of LDH, sedimentation and beta-2 microglobulin, no bulky mass, radiotherapy before transplantation, responding to primary chemotherapy, having normal beta-2 microglobulin at the time of relapse, and increasing the number of rescue regimens.

Patients who underwent AHSCT because of high risk of relapsed/refractory HL seem to have a high mortality. However, there are not enough studies to reduce mortality. Today, studies are carried out to investigate prognostic factors in order to improve survival after AHSCT. In the study, the risk factors affecting the OS and PFS results of the patients who underwent AHSCT with a diagnosis of relapsed/refractory HL in our center were evaluated. In addition, our study was compared with the results of other studies in order to detect differences and similarities.

Keyword: Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Hodgkin Lymphoma, Overall Survival (OS), Progression-Free Survival (PFS)

KISALTMALAR

ABVD : Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin

AHKHN : Allojenik hematopoetik kök hücre nakli

AHSCT : Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

ALT : Alanin Aminotransferaz

ASBMT : Amerikan Kan ve İlik Nakli Derneği

AVD : Adriamisin, Vinblastin, Dakarbazin

BEACOPP : Bleomisin, Etoposid, Doksorubisin, Siklofosfomid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizolon

BEAM : Carmustin, Etoposid, Sitarabin, Melfalan

Bu/Cy : Busulfan, Siklofosfomid

Bu-Cy-E : Busulfan, Siklofosfamid, Mesna, Etoposid

BV : Brentuximab Vedotin

CAR-T : Chimeric Antigen Receptor T-cell – therapy

CBV : Karmustin, Etoposid, Siklofosfomid

CCI : Charlson Komorbiditr İndeksi

CFU : Colony Forming Unit

CHOP : Siklofosfomid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizolon

CMV : Cytomegalovirus

Cy/TBI : Siklofosfomid, Tüm vücut ışınlanması

DHAP : Deksametazon, yüksek doz Sitarabin, Cisplatin

DLCO : Helyum Difüzyonlu Solunum Testi

DMSO : Dimetil Sülfoksit

EBMT : Avrupa Kemik İliği Nakli Derneği

EBV : Ebstan Barr Virus

ECOG : Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

ESHAP : Etoposid, Metilprednizolon, yüksek doz Sitarabin, Cisplatin

FDG-PET : Fluorodeoksiglukoz positive emission tomografi

FEN : Febril Nötropeni

FEV1 : Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm

Flu/Bu : Busulfan, Fludarabin

Flu/Bu/TT : Fludarabin, Busulfan, Tiotepa

Flu/Cy : Fludarabin, Siklofosfomid

Flu/Mel : Fludarabin, Melfalan

Flu/TBI : Fludarabin,Tüm vücut ışınlanması

G-CSF : Granulosit Koloni Stimule Edici Faktör

GDP : Gemsitabin, Deksametazon, Cisplatin

GemOx : Gemsitabin, Oksiplatin

GHSG : Alman Hodgkin Çalışma Grubu

GSO : Genel Sağ Kalım Oranı

GSS : Genel Sağkalım Süresi

GVD : Gemsitabin, Vinorelbin, Lipozomal doksorubisin

GVHD : Graft-versus-host hastalığı

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HKH : Hematopoetik Kök Hücre

HKHN : Hematopoetik Kök Hücre Nakli

HL : Hodgkin Lenfoma

HLA : Insan Lökosit Antijeni

HRS : Reed Sternberg Cell

HSO : Hastalıksız Sağ Kalım Oranı

HSS : Hastalıksız Sağkalım Süresi

ICE : İfosfomid, Karboplatin, Etoposid

IGEV : İfosfomid, Gemsitabin, Etoposid, Vinorelbin

IPS : Uluslararası prognostik skor

ISCT : Uluslararası Hücresel Tedavi Birliği

KHL : Klasik Hodgkin Lenfoma

KPS : Karnofsky Performans Skoru

KT : Kemoterapi

LDH : Laktat Dehidrogenaz

LRCHL : Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma

MCCHL : Mikst Sellüler Hodgkin

MMR : Mediasten kitle oranı

MOPP : Mekloretamin, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizolon

MTR : Mediasten toraks oranı

NLPHL : Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

NSCHL : Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma

OHKHN : Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

OS : Overall Survival

PAM : Transpalntasyon Öncesi Mortalite Değerlendirme Skoru

PFS : Progression-Free Survival

PVAG : Prednizon, Vinblastin, Doksorubisin, Gemsitabin

R-Benda : Ritüksimab, Bendamustin

R-CHOP : Ritüksimab, Siklofosfomid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizolon

R-CVP : Ritüksimab, Siklofosfomid, Vinkristin, Prednizolon

RT : Radyoterapi

SC :Subkutan enjeksiyon

TART : Tutulum olan Bölgeye Uygulanan Radyoterapi

TBI : Tüm vücut ışınlaması

VEPEMB : Vinblastin, Siklofosfomid, Prokarbazin, Prednizon, Etopozis, Mitoksantin, Bleomisin

WHO : World Health Organization

TABLOLAR

Tablo-1: Hodgkin Lenfoma sınıflaması
Tablo-2: Hodgkin Lenfoma patolojik bölgelerin sıklığı
Tablo-3: Tanı ve tedavi öncesi aşamadaki hastalara yapılması uygun olan tetkikler
Tablo-4: Erken evre Hodgkin Lenfoma prognoz değerlendirmesi
Tablo-5: İleri evre Hodgkin Lenfoma prognoz değerlendirmesi
Tablo-6: Prognostik puanına göre sonuçlar
Tablo-7: Ann-Arbor evrelemesi
Tablo-8: Deauville kriterleri
Tablo-9: EVRE IA/IIA (Non-Bulky kitle) KHL Tedavi Algoritması
Tablo-10: EVRE IB/IIB veya IA/IIA(Bulky-kitle) KHL Tedavi Algoritması
Tablo-11: EVRE III-IV KHL Tedavi Algoritması
Tablo-12: Refrakter KHL Tedavi Algoritması
Tablo-13: Relaps KHL Tedavi Algoritması
Tablo-14: Noduler Lenfosit Predominant HL Tedavi Algoritması
Tablo-15: Noduler Lenfosit Predominant HL Relaps/ Refrakter Tedavi Algoritması
Tablo-16: Relaps/Refrakter HL Sistemik Tedavisi
Tablo-17: Başarısız mobilizasyon için risk faktörleri
Tablo-18 ECOG
Tablo-19: Hematopoetik Kök Hücre Endikasyonları (EBMT-2017)
Tablo-20: Otolog HKHN sonrası takibi
Tablo-21: Hastaların genel özellikleri
Tablo-22: Hastaların nakil öncesi prognostik skor özellikleri
Tablo-23: Hastaların nakil öncesi uygulanılan kurtarma tedavisi özellikleri
Tablo-24: OHKHN öncesi uygulanılan KT rejimleri
Tablo-25: Hastaların tanı ve nüks anındaki laboratuvar ölçümleri
Tablo-26: Hastaların nakil ile ilgili değişkenlerine ilişkin ölçümleri
Tablo-27: Hastaların nakil sonrasındaki FEN etkeni ve tedavileri

Tablo-28: Nakil sonrası komplikasyonlar
Tablo-29: Hastaların nakil öncesi mobilizasyon ile ilgili değişkenlerinin dağılımı
Tablo-30: Hastaların nakil sonrası tedaviye yanıt durumları
Tablo-31: Nakil sonrası immunoterapi, kemoterapi ve radyoterapi alan hastaların dağılımı
Tablo-32: Genel ve hastalıksız sağ kalım oranları
Tablo-33: Hastalıksız sağkalım süresinin nakil öncesi döneme göre incelenmesi
Tablo-34: Hastalıksız sağkalım süresine etki eden bağımsız risk faktörlerini belirlemeye yönelik Cox regresyon analizi sonuçları
Tablo-35: Genel sağkalım süresinin nakil öncesi döneme göre incelenmesi

ŞEKİLLER

Şekil 1: Kök hücre gelişimi
Şekil 2: Nakil sonrası hastalıksız sağkalım
Şekil 3: Nakil sonrası genel sağkalım

GİRİŞ

Hodgkin lenfoma lenf düğümlerini ve lenfatik sistemi içeren nadir görülen bir malignitedir (1). Klasik HL lenfomaların yaklaşık %10'unu oluşturur. Lenfoma çeşitli biyolojik, histolojik ve klinik özellikleri nedenli farklı prognozlara sahiptir. Son zamanlarda HL hastaların yönetiminde önemli ilerleme olup hastaların %80 tedavi edilmektedir. HL hastaların uzun süreli tedaviye bağlı toksisitelerin azalması ve tedaviye cevap oranlarının artması nedenli erken evre hastalığın %10-20 ve ileri evre hastalığın %30 kadar nüks olasılığı azalmaktadır (2,3). Bu nedenle hastaların yaklaşık %20'si primer relaps/refrakter HL olarak değerlendirilir (4).

HL tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve kombine tedaviler uygulanırken relaps/refrakter HL'de yüksek doz kemoterapi ile beraber OHKHN günümüzde uygulanılan tedavidir. Tedavide brentixumab vedotin, nivolumab veya pembrolizumab; anti-PD1 antikorları gibi yeni ajanlar geliştirilmiştir. Bunlara rağmen hematopoetik kök hücre nakli agresif HL için sadece standart bir tedavi seçeneği değil, günümüzde önemli bir tedavi seçeneği olmaktadır (5).

Kök hücre farklılaşma, kendini yenileme, sınırsız bölünme yeteneğine sahip olmasıyla vücudumuzdaki tüm doku ve organları oluşturur. Hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, göbek kordonu ve periferik kan kullanılabilir. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), kök hücrelerin şimdiye kadar kanıtlanmış tek klinik kullanım alanıdır. Başlangıçta yüksek doz kemoterapi ve radyasyon sonrası kanserli hastaların kurtarma tedavisi ve hematopoetik sistemdeki ciddi eksikliklerin düzeltilmesi amacıyla HKHN kullanılırken; son zamanlarda maligniteler ve otoimmun bozukluklar içinde uygulanılan tedavidir (6). Kök hücre kaynağı, konsolidasyon rejimi, monoklonal antikor kullanımı ve nonmyeloablatif hazırlama rejimin geliştirilmesi ile komplikasyon ve ölüm oranı önemli derecede azalmıştır (7). Konsolidasyon rejiminin yüksek sitotoksik miyeloablatif etkisiyle nakil

öncesinde kemik iliğinde toksik etki oluşur. Takibinde mobilizasyon ile toplanan CD34 + hücrelerin kemik iliğine infüzyonu yapılıp birkaç hafta sonra hematopoezle ilik tamamen işlevsel duruma gelmesiyle HKHN yapılmış olur.

Yüksek riskli hastalar oldukları için nakilden en iyi sonucu alabileceklerin belirlenmesi gerekmektedir. Literatüre bakıldığında nakil başarısını etkileyen faktörler olarak tam yanıtlı hastalarda optimal tedavinin uygulanması, nakil öncesi miyelosupresyon etkisinin daha az olan kurtarma tedavisinin uygulanması, CD34+ hücre mobilizasyonun başarılı olması, primer tedaviyle remisyon sağlanması, relaps süresinin ≥ 12 ay olması, B semptomu olmaması, kurtarma tedavisi sayısı < 2, ekstranodal tutulum içermemesi, nakil öncesi FDG-PET'in negatif olması, ECOG <1, bulky kitlesi olmaması, sedimentasyon < 40 mm/h, LDH < 250 L/h, anemi <12 g/dl, kurtarma tedavisine en azından parsiyel yanıt alınması gösterilmiştir (1,8–11). Ancak günümüzde OHKHN takibinde progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalımı etkileyen kabul edilmiş standart prognostik risk faktörleri yoktur.

Bu çalışmamızda Ocak 2009 ve Mart 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakli Ünitesinde takip edilen relaps/refrakter HL'da kurtarma tedavisi olarak OHKNH uygulanılan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Araştırmamızda hastaların tanı anı ve tedavi dönemindeki durumunu değerlendirmek için hastalık evresi, tanı yaşı, histopatolojik tipi, B semptomu, tanı anındaki laboratuvar bulguları (LDH, beta-2 mikroglobulin, sedimentasyon, hemogram), kemik iliği tutulumu, komorbiditeleri, ekstranodal tutulum, birinci basamaktaki tedavileri, birincil tedaviye verilen yanıt, nükse kadar geçen süre, kurtarma tedavisi, kurtarma tedavisi yanıtına bakıldı. Nakil sırasında mobilizasyonda kullanılan yöntem, ürün CD34 düzeyi, nakile kadar geçen süre, nakil rejimi, komplikasyonlar, febril nötropeni etkeni ve kullanılan ilaçlar, nötrofil ve trombosit engraftman süresi, hastanede geçen süre, nakil sonrası yanıtı, relapsa kadar geçen süre, uygulanılan tedaviler, ölüm nedenleri, nakil sonrası sağ kalım incelendi. Belirtilen kriterlerin nakil sonuçları ve sağkalım üzerindeki etkilerinin analizini amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1.Hodgkin Lenfoma

1.1.Tanım ve Tarihçe

Hodgkin lenfomalar malign Reed-Stenberg hücrelerinin (HRS) non neoplastik enflamatuar hücre popülasyonuyla birlikte oluşturduğu lenfoid malignitelerdir (12). Thomas Hodgkin tarafından 1832'de tanımlanmıştır. Ayrıca lenfogranülamatöz, lenfadenom, malign granuloma gibi adlarla da tanımlanmıştır. Hastalık bir lenf düğümünden diğerine yayılıp sistemik semptomların ortaya çıkmasıyla ilerler (13). HL terimi 1990'ların sonunda germinal merkez veya postgerminal merkez B hücrelerinden kaynaklanan malignite olarak kabul edildi (8). Klasik HL'da HRS'leri görülürken noduler predominant lenfosit HL'da T lenfosit baskınlığı görülmektedir. Kesin tanı için eksizyonal lenf düğümü biyopsisi gereklidir (14).

WHO sınıflanmasına göre yaygın görülen klasik HL ve daha nadir görülen noduler predominant lenfosit HL (NLPHL) olarak ikiye ayrılır. Klasik HL'nın subgrupları ; Noduler sklerozis HL (NSCHL), Miks sellüler HL (MCCHL), Lenfositten zengin HL (LRCHL), Lenfositten fakir HL (LPHL)' dır (1).

1.2.Epidemiyoloji

HL insidansı 1970'lerin ortasına kadar sabitken; günümüzde oran azalmaktadır. HL nadir görülen bir hastalıktır. Avrupa ve Amerika'da insidansı 100000'de 2-3'tür (15). Hastalığın bimodal dağılımında genç yaşlarda 20-40 yaş arasında ve ileri yaşta 55 yaş ve üstünde görülme riski artmaktadır (16). Ek olarak yeni tanı lenfomaların yaklaşık %21'i ergenlik döneminde (15 ile 19 yaş arasında) tanı alır ve bu da HL hastalarının neredeyse üçte ikisini oluşturur. HL; Amerika'da yeni tanı alan malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir. Malignite nedenli ölümlerin yıllık yaklaşık

%5'i HL'dan kaynaklanmaktadır. İkibin onyedi yılında HL teşhisi alan hastaların yaklaşık %56'sını erkekler oluşturmaktadır. Ancak NSCHL kadınlarda daha sık görülmektedir (15,17).

1.3.Etiyoloji

HL etiyolojisinde ailesel faktörler, viral maruziyet ve immün sistemin baskılanması yer almaktadır (16). Ailesel faktörler içinde aynı cinsiyet kardeşlerde hastalık meydana gelme riski 10 kat artmaktadır. Monozigot ikiz kardeşlerde dizigot ikizlere göre önemli oranda risk artmaktadır (18). Ek olarak araştırmalar HL etiyolojisinde enfeksiyonun rol oynadığını gösterdi. Tümör örneklerinde EBV genomu görülmektedir (19). HIV ile enfekte olanlarda HL riskinde artış görülmektedir. Ayrıca bağışıklığı baskılanmış HL hastalarının ileri evrede HIV pozitif olması tedavide prognozu kötü etkilemektedir (20).

1.4.Patofizyoloji

Modern polikemoterapi ile KHL'nın %80'inden fazlası tedavi edilmektedir. Bu tedavi başarısına rağmen, KHL patogenezi hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Bildiklerimiz germinal merkez veya post germinal merkez B lenfositlerin farklı proliferasyonu, antiapoptotik yol üzerinden HRS' sine dönüşmesidir. Takibinde polimorf enflamatuar hücreler ve HRS ile lenf düğümlerine infiltre olurlar. Histolojik alt tipleri infiltre eden hücrelerin oranına göre değişir. HRS ile beraber olan non-neoplastik bölge küçük lenfositler, eozinofiller, nötrofiller, makrofajlar, plazma hücreleri, fibroblastlar, kollajen birikimi ve fibrozis içerir.

HRS ayrı nükleer loblarda en az iki nükleole sahip ve 'baykuş gözü'' ne benzer görünümündedir. Hücreler kromatin yapısı soluk, perinükleol açıklığa sahip, eozinofilik nükleol (halo) ve bol bazofilik sitoplazmaya sahiptir. HRS'leri bir dizi antijen (CD30,CD15,CD70,TARC,IRF4 vb) içermektedir. İmmünofenotipinde CD30 tüm HRS'inde belirtilirken CD15 %75-85'inde bulunur. HRS'nin immun sistem kontrol noktası PDL-1 ve PDL-2 ligandlarıdır (12,21).

1.5.Sınıflandırma

WHO sınıflamasına göre HL'nın %90'nı KHL olup patolojik özelliklere göre alt tiplere ayrılır (9).

Tablo 1. Hodgkin Lenfoma Sınıflaması (9)

-Klasik Hodgkin Lenfoma
-Noduler Sklerozan KHL (NSCHL) -Miks Sellüler KHL (MCCHL) -Lenfositten zengin KHL (LRCHL) -Lenfositten fakir KHL (LPHL)
-Noduler Lenfosit Baskın HL (NLPHL)

Klasik HL'nın yaygın klinik göstergesi ağrısız lenfadenopati olmasına rağmen alt tiplerlerde kendine özgü klinik özellikler vardır. En yaygın görülen alt tipi NSCHL'dır. KHL hastalarının %70'i NSCHL'dır. Ergen ve genç erişkinlerde daha sık görülüp genellikle servikal, supraklavikular ve mediastinal bölgede lokalizedir. Hastaların %80'inde mediastinal lenfadenopati olup yaklaşık yarısında bulky kitle mevcuttur. Patofizyolojisinde laküner tip HRS hücreleriyle inflamatuar yapıda skleroz bulunur. Diğer KHL alt tiplerinden farklı olarak EBV ile daha az ilişkili ve daha iyi prognoza sahiptir (14,18).

Miks sellüler HL hem gençlerde hem de yaşlılarda mevcuttur. Genellikle ileri evre tanı alıp kötü prognozludur (22). KHL hastalarının %20-25'ini MCCHL oluşturur. HIV ile enfekte hastalar ve gelişmekte olan ülkelerde sıktır. Patofizyolojisinde HRS hücreleriyle sklerozan fibrozis olmayıp inflamasyon ön plandadır (11).

Lenfositten fakir HL; KHL hastaların %1'inden azını oluşturup en nadir alt tipidir. Genelde yaşlılarda ve kazanılmış immunsüprese hastalarda görülmektedir. Tipik olarak periferik lenfadenopati olmaksızın yaygın hastalık semptomları görülmektedir. Diğer alt tiplerine göre daha agresif seyirlidir (14,18).

Lenfositten zengin HL daha sık erkeklerde görülür. Başvuru sırasında konstitüsyonal semptomlar yaygınken ekstranodal tutulum nadirdir. Genellikle sınırlı nodal tutulum ile mediasteni koruyan klasik servikal bölge tutulumu görülür. LRCHL erken evrede saptanıp geç rekürrens eğilimindedir (16). KHL hastalarının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Diğer alt tiplerden farklı olarak lenf düğümünün içinde nötrofil veya eozinofil olmaksızın HRS bulunur (8). Ayrıca daha çok immünofenotiplerindeki Reed-Stenberg hücreleri görülmektedir (22).

Noduler lenfosit baskın HL; klasik HL' dan farklıdır. Tipik HRS'lerine sahip değildir. Katlanmış loblu çekirdekten oluşan daha büyük neoplastik hücreler olan lenfositik ve histiyositik hücreler karakterizedir. Klasik HL'den farklı olarak CD20 pozitif; CD 30 ve CD15 negatiftir (5). HL hastalarının yaklaşık %5'ini oluşturur. Genellikle asemptomatiktir. Ailesel riski olan erkeklerde görülme ihtimali artmaktadır. Yaklaşık %80'ni erken evrede lenfadenopati ile başvurur ve iyi prognozludur (8).

1.6.Klinik

KHL genellikle yavaş seyirlidir, ancak hastalığın temposu değişken olabilir. Çoğu asemptomatik lenfadenopati ile başvurur. Yaklaşık %40'ında B semptomları (ateş >38°C, gece terlemesi veya son altı ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı) mevcut. B semptomu erken evre KHL hastalarının yaklaşık %20'sinde ve ileri evre hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir. Hastaların üçte ikisinde görülen lenfoadenopati sıkı, ağrısız ve lastik kıvamındadır. Lenfadenopatinin %60 ile 80'i servikal ve/veya supraklavikular düğümlerde yer almaktadır. Mediastinel kitleler asemptomatik olabileceği gibi öksürük, nefes darlığı veya retrosternal göğüs ağrısı yapabilir. Ayrıca mediastinel nadiren kitleler perikardiyal veya plevral efüzyon ya da vena kava superior sendromu ile prezentasyonu olabilir. Büyük mediastinal lenfadenopati olması KHL'nın tedavisinde olumsuz prognostik faktördür (12,23,24).

Tablo 2. Hodgkin Lenfoma Patolojik Bölgelerin Sıklığı (12)

TUTULUM YERİ:	**SIKLIĞI:**
Sol servikal nod	%60-70
Sağ servikal nod	%50-60
Mediastinel nod	%50-60
Paraaortik nod	%30-40
Sol aksiller nod	%30-35
Sağ aksiller nod	%25-35
Dalak	%30-35
Hiler nod	%15-35
İliak nod	%15-20
İnguinal nod	%8-15
Karaciğer	%2-6
Mezenterik nod	%1-4
Waldeyer halkası	%1-2
Ekstranodal tutulum	%10-15
Kemik iliği	%1-4
Diğer (akciğer, kemik vb)	%10-12

KHL hastalarında non-spesifik semptom olarak alkol alımı sonrasında tutulan kemik bölgesinde veya lenfadenopatide ağrı, karın ağrısı, iştahsızlık, splenomegali, hepatomegali veya nadiren asit, cilt lezyonları, kemik ağrısı tanımlanabilir. Ayrıca nadir fulminan hepatit, merkezi sinir sistemi, nefrotik sendrom da görülebilir (12,25).

HL hastalarının değerlendirilmesinde lenfadenopatinin varlığı, süresi, kıvamı, eşlik eden semptomlar, daha önce kemoterapi veya radyoterapi alması, immünsüpresif durum veya HIV enfeksiyonu öyküsü, ailede lenfoproliferatif hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. HL'yı tespit etmek ve histolojik alt tiplerini belirlemek için doku biyopsisi gereklidir. Biyopsi için uygun ulaşılabilen lenf düğümü seçilmelidir. Birden fazla lenf düğümü var ise şüpheli olan servikal, supraklavikular veya aksiller lenf düğümünden biyopsi tercih edilir. Periferik lenfadenopati olmayan hasta için ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ile biyopsi yapılmalıdır (16,23).

Tablo 3. Tanı ve Tedavi Öncesi Aşamadaki Hastalara Yapılması Uygun Olan Tetkikler (26)

Tanı: Lenf nodu veya şüpheli organ biyopsisi
Klinik bulguların değerlendirilmesi: B semptomların varlığı Ateş >38°C Gece terlemesi Kilo kaybı (son 6 ayda %10' dan fazla kayıp) Lenf bezlerinin lokalizasyonu Organomegali Solunum sıkıntısı
Laboratuvar değerlendirme: Tam kan sayımı Sedimentasyon hızı Geniş biyokimyasal tetkikler Gebelik testi HbsAg, Anti-HIV, Anti-HCV testleri
Görüntüleme yöntemleri: Tanısal kontrastlı BT PET-BT Solunum fonksiyon testi Ekokardiyografi
Kemik İliği Biyopsisi: Açıklanamayan sitopeni ve PET tutulumu olmayan hastalarda

1.7.Prognostik faktör

HL hastalarında prognostik faktörlerin ve evrenin doğru bir şekilde değerlendirilmesi uygun tedavi seçimi için kritik öneme sahiptir. Relaps açısından riskli hastaların belirlenmesi ile aşırı veya yetersiz tedavi uygulanılmasından kaçınılmaktadır (21). Prognostik Faktör Projesi ile farklı prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu çalışma ile 45 yaş üzeri, evre IV hastalık, erkek cinsiyeti, lökosit sayısı> 15 000 hücre/L, lenfosit sayısı <600 hücre/L, albumin <4.0 g/dL, hemoglobin <10.5 g/dL olup yedi değişken tanımladı. Hastalarda 5 veya daha fazla faktör olması 5 yıllık HS0 %42 iken; faktör içermeyenlerde 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı (HSO) %84 bulunmuştur (27).

Tedavi seçiminde ilk bakılan faktörler ise histoloji (klasik HL veya NLPHL), evre (sınırlı veya ilerlemiş hastalık), kötü prognostik özelliklerin

varlığı, konstitüsyonel semptomlar, bulky kitle içermesi (tek tutulumda çapı> 10 cm) olarak tanımlanır.

Tablo 4. Erken Evre Hodgkin Lenfoma Prognoz Değerlendirmesi (26)

	GHSG	EORTC	NCCN
Yaş		>50	
Histoloji		MCCHL, LPHL	
ESR ve B semptom	B (-) ise >50; B (+) ise >30	B (-) ise >50; B (+) ise >30	>50 veya B (+)
Mediastinel kitle	MMR>0.33	MTR>0.35	MMR>0.33
Nodal tutulum	>2	>3	>3
Ekstranodal lezyon	Var		
Bulky kitle			>10 cm

*LPHL: Lenfositten fakir HL MCCHL HL: Miks Sellüler HL ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı
*MMR: Mediasten kitle oranı
*MTR: Mediasten toraks oranı

Tablo 5. İleri Evre Hodgkin Lenfoma Prognoz Değerlendirmesi (26)

İleri Evre Prognostik Faktörtleri:
Yaş>_45 Evre IV Erkek cinsiyeti Lökosit>15. 000 hücre /ul Lenfosit <600 hücre/ul veya <%8 Albumin <4.0 g/dl Hemoglobin <10.5 g/dl

Tablo 6. Prognostik Puana Göre Sağkalım Sonuçları (26)

Faktörler	5 Yıllık Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	5 Yıllık Genel Sağkalım Süresi (Ay)
0	84	89
1	77	90
2	67	81
3	60	78
4	51	61
≥ 5	42	56

1.8.Evreleme

Cotswold modifikasyonlu Ann Arbor evrelemesi 1988'den beri kullanılmaktadır. Ann Arbor evrelemesinde HL lenf nodunun diafragmanın bir veya her iki tarafında olması, lenf nodlarının sayısı, bulky kitlesi olması, ekstranodal hastalık ve tipik sistemik belirti (B semptomu) olmasına dayanmaktadır. Ekstranodal tutulumu belirtmek için 'E' sembolü eklenirken

kötü prognoz özelliği anlamına gelmez. Evrelemede bulky kitle (tek bir lenf düğümünün 10 cm veya daha büyük olması ya da mediastinal lenf düğümünün toraks çapının üçte birinden daha büyük olması) kötü prognostik özellik olarak tanımlanmıştır (16,22).

Fluorodeoksiglukoz positive emission (FDG-PET) standart radyografik yöntemlere göre HL evrelemede önemli bir araçtır. Tanıda FDG-PET çok yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir. Deauville ölçeği ile FDG-PET bulgularına dayanarak prognoz belirlenir (14,20,21,25,26).

Tablo 7. Ann-Arbor Evrelemesi (26)

Evre I	Tek bir lenf düğümü (I) veya tek bir ekstranodal organ veya bölge (IE)
Evre II	Diafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf düğümü (II) ya da diafragmanın aynı tarafında bir veya daha fazla ekstranodal organ ve sistem tutulumu olması (IIE)
Evre III	Diafragmanın her iki tarafında tutulum olması (III) eşlik eden ekstranodal organ veya bölge tutması (IIIE) veya dalak tutulumu (IIIS) veya her ikisinin tutulumu (IIISE)
Evre IV	Yaygın bir veya daha fazla lenf nodu tutulumu olan ve/veya uzak alanda izole ekstranodal organ tutulumu

*Her aşamada semptom varlığına göre A veya B 'ye bölünür. B semptomlar 38 °C üzerinde ateş, yoğun gece terlemesi veya son 6 ayda vücut ağırlığının yüzde 10 'dan fazla açıklanamayan kaybıdır.
*Bulky kitle bir lenf düğümünün 10 cm veya daha büyük olması veya göğüs grafisinde mediastinel kitlenin göğüs kafesi çapından üçte birinden büyük olmasıdır. Bulky kitle 'X' ile gösterilir.

Tedavide FDG-PET taraması tüm tedaviye yol gösterebilir. İkinci tedavi döngüsünden sonra ara tarama ile HSS ve GSS tahmin edilebilir, ek olarak tedavi sonrasında tarama ile radyoterapi uygulanacak bölgeler belirlenir. FDG-PET pozitif tutulum alanı var ise tekrar biyopsi alınıp konfirme edilir. Evre, ekstranodal hastalık veya diğer prognostik faktörlerden daha iyi sonuç öngörebilir (16,29).

Tablo 8. Deauville Kriterleri (26)

PUAN	FDG-PET SONUCU:
1	Tutulum yok
2	Tutulum <mediasten
3	Tutulum> mediasten <karaciğer
4	Tutulum karaciğere kıyasla orta derece artmıştır.
5	Tutulum karaciğere kıyasla belirgin artmıştır.
X	Beklenmeyen alanlarda lenfoma ile ilgili tutulum

1.9.Tedavi

Günümüzde yapılan çalışmalar ile HL patofizyolojisinin anlaşılması kemoterapi ve radyoterapi rejimlerinde iyileşmeye neden olup sağ kalım artmaktadır (28). Genel kural olarak erken evre hastalığı olanlarda kemoterapiyi takiben radyoterapi ile kombinasyon tedavi uygulanırken ileri evre hastalığı olanlarda ise radyoterapi olmadan uzun süre kemoterapi uygulanmaktadır (16).

Erken evre HL'da genişletilmiş alana radyoterapi uygulamasına göre tutulum olan bölgeye uygulanan radyoterapinin (TART) iyileşme oranlarında ve progresyonsuz sağ kalımda daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca genişletilmiş alana radyoterapi ile ciddi yan etkiler gelişip mediastinel bölgeye uygulanılan radyoterapi sonrasında kalp hastalıkları, tiroid disfonksiyonu, pnömoni, pulmoner fibrozis, kronik yorgunluk ve en önemlisi ikincil malignite (başta akciğer ve meme solid tümörleri gibi) riskinde artış görülmektedir.

Erken evre HL'da yan etkileri daha az ve daha güvenilir tedaviler uygulanılmaktadır. Radyoterapi dozunu azaltmak için kemoterapi ile kombine tedaviler uygulanmaktadır. Başlangıçta MOPP (mekloretamin,vinkristin, prokarbazin ve prednizolon) ile kombinasyon yapılmış ancak kemik iliği baskılanması ve doğurganlık üzerine toksisitesi nedeniyle terk edilmiştir. Stanford V çalışmasında (doksorubisin,vinblastin,mekloretamin,vinkristin, bloemisin,etoposid ve prednizon) TART ile kombinasyonu fayda sağlamaktadır. Tedavide dönüm noktası olan çalışma ise dört kür ABVD (doksorubisin,bleomisin,vinblastin,dakarbazin) ve TART uygulaması ile dört kür ABVD ve genişletilmiş radyoterapi uygulaması sonuçlarının eşdeğer olmasıdır. Bu çalışmalar ile genişletilmiş radyoterapi uygulaması nerdeyse terk edilip radyoterapi dozunun azaltılması başarılmıştır. Ayrıca bulky kitlesi olan HL'da nüks eğiliminden dolayı kemoterapi ile TART kombine uygulanmasının faydalı olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda bulky kitlesi veya ekstranodal tutulumu olan hastalara kombine tedavi uygulandığında HSO %80; yalnız radyoterapi uygulandığında ise %40-55 olarak belirtilmiştir.

Sonuç olarak bulky kitlesi olan evre I-II HL‘da dört kür ABVD ve 20-35 Gy ile TART uygulanması standart tedavi kabul edilmektedir.

Çalışmalarda iyi prognoza sahip erken evre HL’da (Evre I, II) 4-6 kür ABVD ile 2 kür ABVD +/- 20 Gy TART tedavi sonuçları benzer olduğu saptanmıştır. Kötü prognoza sahip erken evre HL 4 kür ABVD +30 Gy RT ile 2 kür doz arttırılmış BEACOPP (bleomisin,etoposid,doksorubisin, siklofosfomid,vinkristin,prokarbazin,prednizolon) tedavi sonuçlarının benzer olduğu saptandı. Ancak BEACOPP daha çok toksik etkisi olup standart tedavi olarak 4 kür ABVD +30 Gy RT uygulanmaktadır. Ayrıca ABVD rejiminde bleomisin yan etkisinden dolayı ya bleomisin çıkartılıp AVD rejimi uygulanabilir (periferik nöropati ve nötropenik enfeksiyon sık görülen yan etkidir) ya da yerine brentuksimab vedotoin gibi yeni ajanlar kullanılabilir. (20,23,25,28).

Çalışmalarda ileri evre HL’da uluslararası prognostik skoru (IPI) üç ve üzeri olan hastalar 8 kür ABVD ile 4 kür doz arttırılmış BEACOPP sonrası 4 kür standart BEACOPP uygulaması karşılaştırıldığında HSS ve GSS’de fark saptanmamıştır. Başka bir çalışmada 4 kür ABVD ile en az 2 kür doz arttırılmış BEACOPP karşılaştırıldığında HSS BEACOPP ile avantajlıyken GSS’de fark saptanmamıştır (26). AHL 2011 LYSA çalışmasında 2 kür doz arttırılmış BEACOPP sonrası FDG-PET pozitif olan hastalarda doz arttırılmış BEACOPP uygulanmasına devam edilmesi HSS’nin daha iyi olduğu gösterilmiştir (27). İleri evre KHL merkeze bağlı olarak tedavi değişmekle birlikte GHSG (Alman Hodgkin Çalışma Grubu) daha çok BEACOPP tavsiye edilip Amerika merkezli çalışmalarda ise ABVD tavsiye edilmektedir (24). BEACOPP rejimi standart ve doz arttırılmış olarak iki farklı şekilde uygulanmaktadır. Doz arttırılmış BEACOPP ile HL‘da iyileşme oranı %10 daha fazla olduğu görülmüştür (13). Doz arttırılmış BEACOPP ABVD’ye göre doğurganlığı daha fazla etkiler ancak her iki rejimde bleomisin içermesi nedenli pulmoner toksisite riski fazladır (26).

Deauville skoruna göre 1-3 olanlarda 2 kür ABVD sonrasında 4 kür ABVD ya da 4 kür AVD (bleomisin çıkartılması) uygulanmasında HSO ve genel sağkalım oranında (GSO) fark saptanmamıştır. Skoru 5 olanlarda

brentixumab vedotoin AVD veya ABVD kombine edilmesi karşılaştırıldığında HSO yüksek olup GSO benzerdir (23,27).

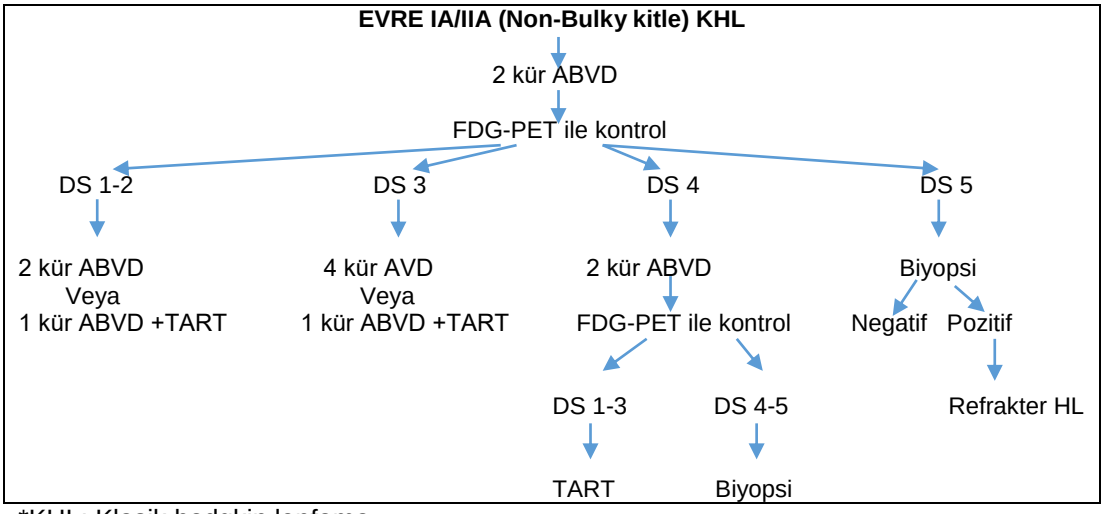
Relaps hastalık; birinci basamak tedaviye cevabı kısmı remisyon olup sonrasında nüks olan ya da en az 3 ay tam remisyon sağlandıktan sonra nüks olandır. Refrakter hastalık tedavi sonunda remisyon sağlanamayan hastalık olarak tanımlanır (4). Relaps/reftrakter HL'da kurtarma tedavisi olarak ESHAP (etoposid,metilprednizolon,yüksek doz sitarabin,cisplatin), ICE (ifosfomid,karboplatin,etoposid) ve DHAP (deksametazon,yüksek doz sitarabin,cisplatin) platin içeren rejimler iken; GemOx (Gemsitabin,oksiplatin), IGEV (ifosfomid,gemsitabin,etoposid, vinorelbin), GDP (gemsitabin,deksametazon,cisplatin) ve GVD (gemsitabin, vinorelbin,lipozomal doksorubisin) gibi gemsitabin içeren rejimler uygulanabilir. Genel olarak kemosensitif relaps/refrakter HL'da tedavi sonrasında FDG-PET ile kontrol edilir. Kök hücre mobilizasyonu sonrasında OHKHN uygulanır. OHKHN'de konsolidasyon rejimi BEAM (carmustin, etoposid,sitarabin,melfalan), mini–BEAM, CBV (karmustin,etoposid, siklofosfomid), BuCy, TBI (tüm vücut ışınlaması) kullanılmaktadır. Uygulanılan rejimlerin sonuçlarında mortalite benzer iken nüks oranı farklıdır.

Yüksek doz kemoterapi veya OHKNK sonrası prognozu kötü ilerleyen hastalarda yeni ajanlar geliştirilmektedir (22). Yeni ajanlar olarak brentixumab vedotin, PD-L1 ve PD-L2'i (programlı hücre ölüm yolağı inhibitörleri) hedefleyen monoklonal antikorlarda nivolumab ve pembrolizumab uygulanabilir. Ayrıca gemsitabin, vinorelbin, CD 30'a karşı geliştirilen T hücre kimerik antijen reseptörü (CAR-T), Epstein-Barr virüse özgü otolog sitotoksik T-lenfosit ve natürel killer aktive edici anti-CD16 /CD30 antikorları, lenalidomid, everolimus, JAK inhibitörleri, histon deasetilaz inhibitörleri ve bruton kinaz inhibitörleri çalışılmakta olan ajanlardır. Relaps /refrakter HL'da OHKHN standart tedavi olup remisyon elde edildikten sonra 1 ay içinde konsolidasyon rejimi uygulanılmalıdır. OHKHN'den sonra nüks olması halinde kurtarma kemoterapisi, radyoterapi (RT), hedefe yönelik ajanlar, allojeneik HKHN, gemsitabin bazlı palyatif kemoterapiler uygulanabilir (4,20,27,29).

Yaşlı hastalarda ABVD rejiminin toksisitesi genç hastalara göre 2-3 kat daha fazla görülebilir. VEPEMB (28 günde vinblastin, siklofosfomid, prokarbazin, prednizon, etopozis, mitoksantin ve bleomisin), PVAG (21 günde bir prednizon, vinblastin, doksorubisin, gemsitabin) ve CHOP (28 günde bir siklofosfomid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) gibi rejimler uygulanabilir (26).

Erken evre NLPHL'de kombine tedaviler yerine kemo-immünoterapi veya radyoterapi tercih edilebilir. Performansı zayıf hastalarda tedavisiz izlem veya tekli ritüksimab uygulanabilir. İleri evre NLPHL prognozu ileri evre KHL' dan daha kötüdür. İleri evre hastalıklarda radyoterapi, kemo-immünoterapi veya tekli ritüksimab uygulanabilirken tedavilerin birbirine karşı üstünlüğünü gösteren çalışma yoktur. Genellikle radyoterapi dozu 30-36 Gy'dir. NLPHL' da CD20+ olması nedenli hedef monoklonal antikora karşı rituksimab tedavisi fayda sağlayabilir. Kemoimmünoterapide R-CHOP (ritüksimab,siklofosfomid, doksorubisin,vinkristin,prednizolon), R-CVP (ritüksimab,siklofosfomid, vinkristin,prednizolon), R-Benda (ritüksimab,bendamustin), ABVD benzer yanıt oranları bildirilmiştir. Rituksimab uygulanmasında ABVD veya doz arttırılmış BEACOPP rejimine eklendiğinde HSS'de değişiklik saptanmamıştır. Nüks NLPHL de kurtarma tedavileri sonrasında OHKHN adayıdır (11,23).

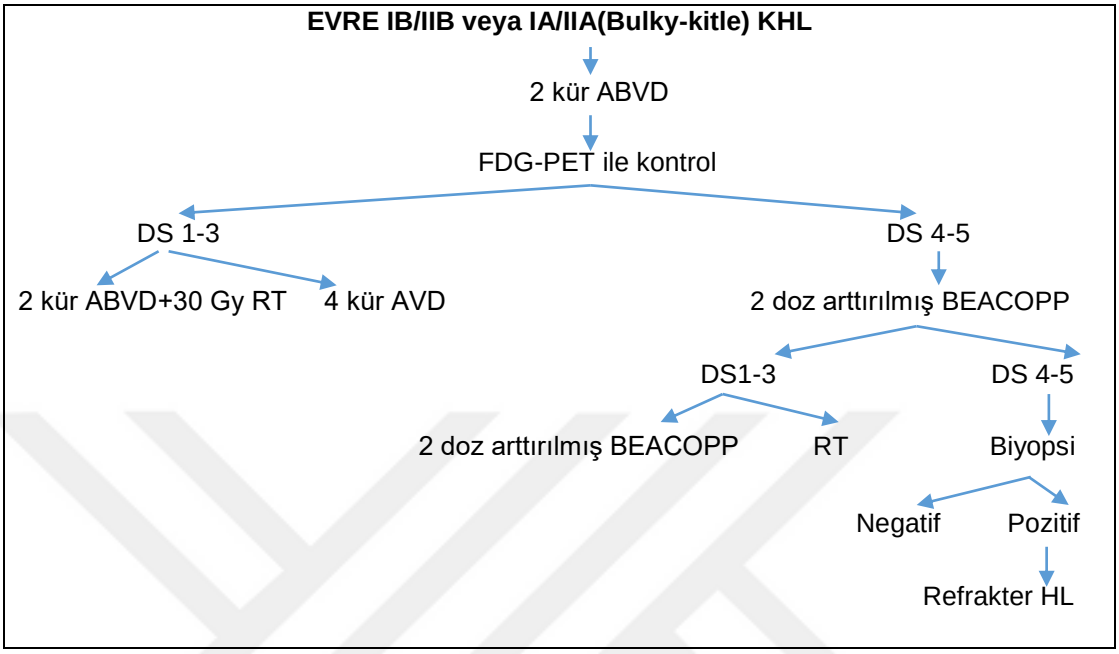
Tablo 9. EVRE IA/IIA (Non-Bulky kitle) KHL Tedavi Algoritması (1, 23)



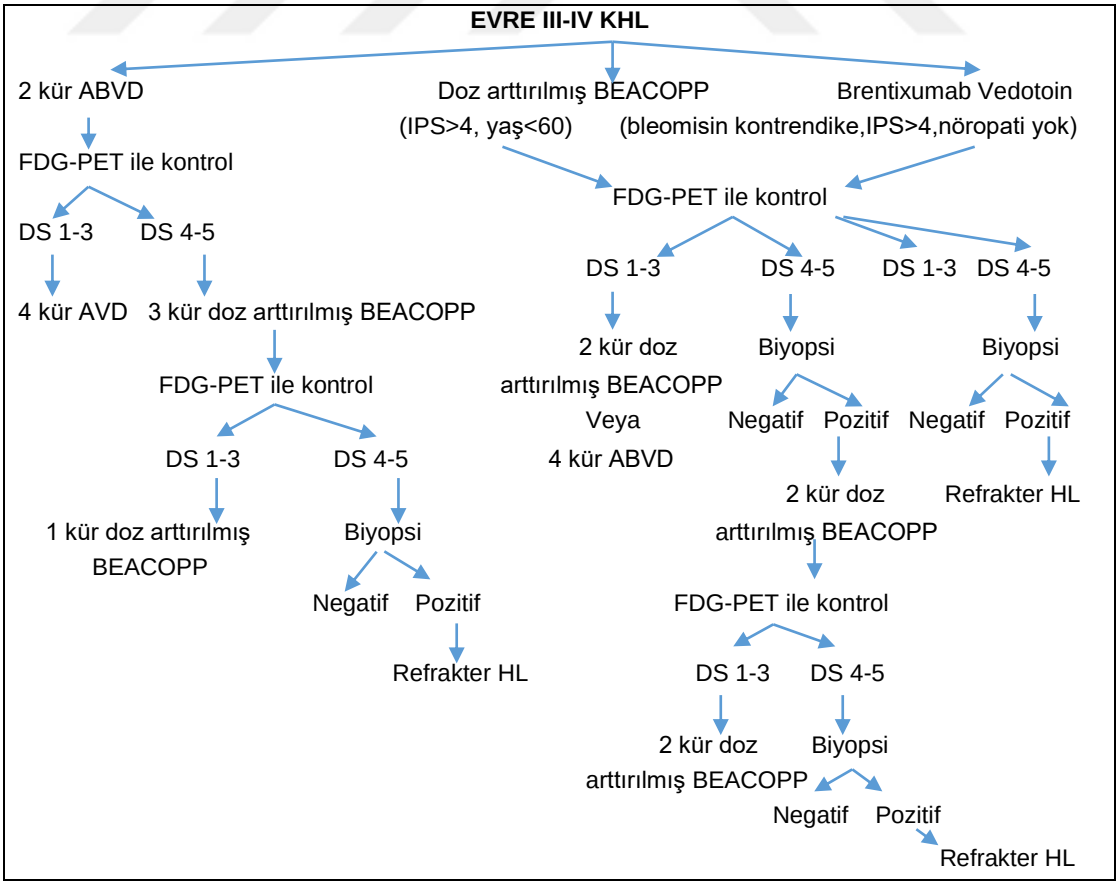
*KHL: Klasik hodgkin lenfoma
*DS: Deauville skoru
*ABVD: Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin

*TART: Tutulum olan bölgeye uygulanan radyoterapi
*FDG-PET: Fluorodeoksiglukoz positive emission

Tablo 10. EVRE IB/IIB veya IA/IIA(Bulky-kitle) KHL Tedavi Algoritması (1, 23)

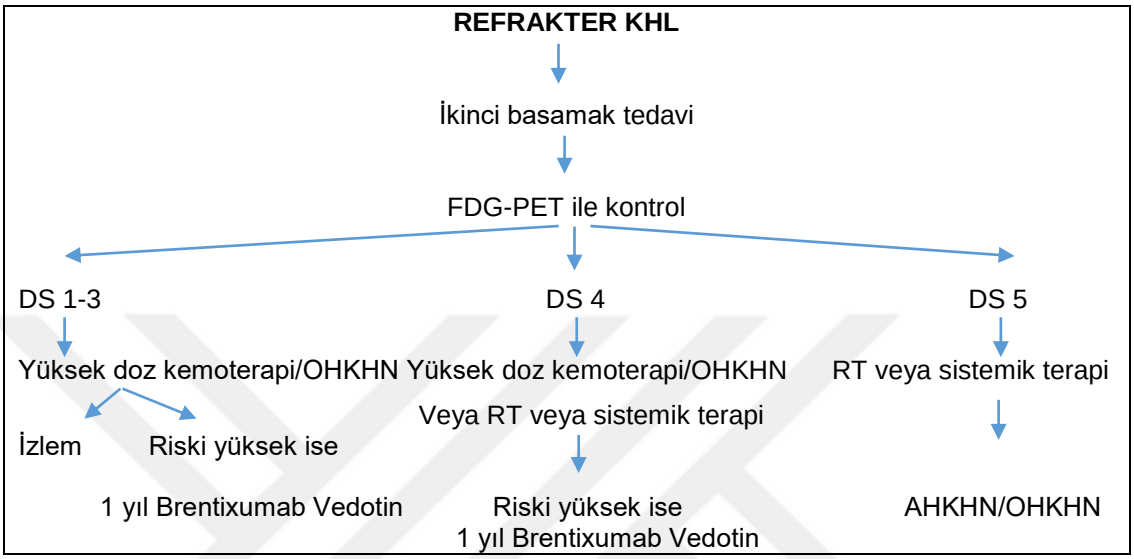


Tablo 11. EVRE III-IV KHL Tedavi Algoritması (1, 23)



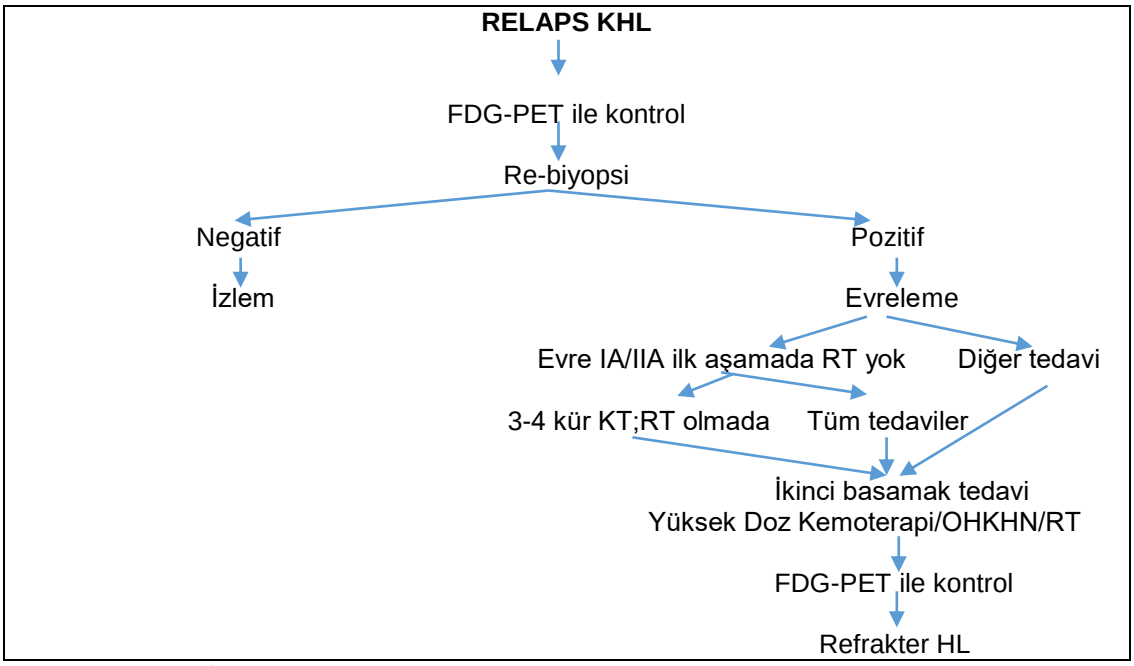
*RT: Radyoterapi
*BEACOPP: Bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfomid, vinkristin, prokarbazin, prednizolon
*AVD: Doksorubisin, Vinblastin, Dakarbazin
*IPS: Uluslararası prognostik skorlama

Tablo 12. Refrakter KHL Tedavi Algoritması (1)



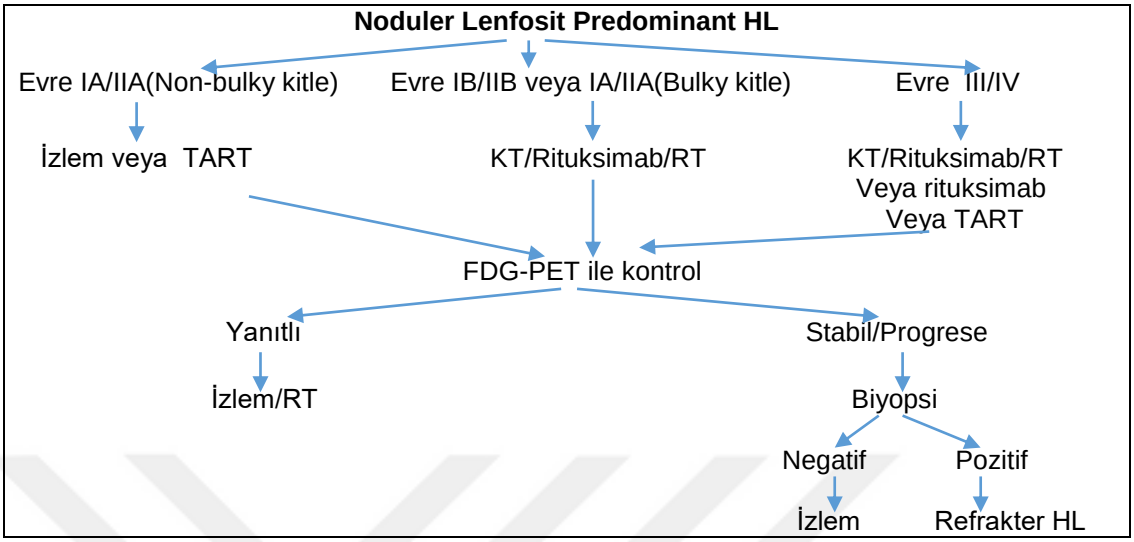
*OHKHN: Otolog hematopoetik kök hücre nakli
*AHKHN: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli

Tablo 13. Relaps KHL Tedavi Algoritması (1)

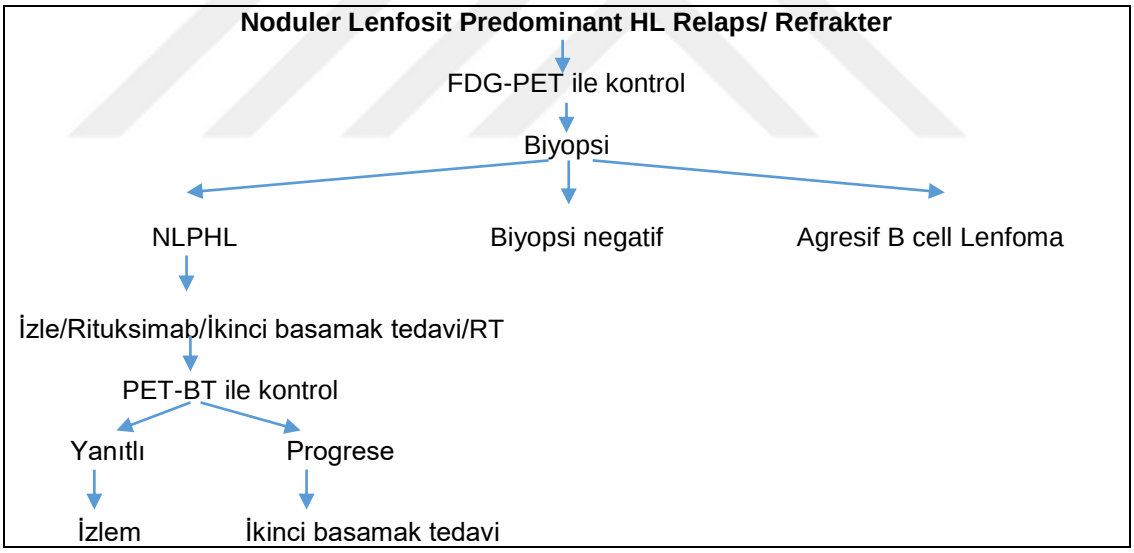


*KT: Kemoterapi

Tablo 14. Noduler Lenfosit Predominant HL Tedavi Algoritması (1)



Tablo 15. Noduler Lenfosit Predominant HL Relaps/ Refrakter Tedavi Algoritması (1)



***NLPHL: Noduler Lenfosit Predominant HL

Tablo 16. Relaps/Refrakter HL Sistemik Tedavisi (1)

	İkinci Basamak Tedavi	**Sonraki seçenek**
KHL	-Brentixumab vedotin -Brentixumab vedotin+bendamustin -Brentixumab vedotin+nivolumab -DHAP (dexametason, metilprednizolon, yüksek doz cytrabin) -ESHAP (etoposid, metilprednizolon, yüksek doz sitarabin,cisplatin) -Gemsitabin/bendamustin/vinorelbin -GVD (gemsitabin, vinorelbin, lipozomal doxorubisin) -ICE (ifosfomid, carboplatin, etoposid) -IGEV (ifosfomid, gemsitabin, vinorelbin) -Pembrolizumab	-Bendamustin -Bendamustin+carboplatin+etoposid -C-MOPP (siklofosfomid, vincristin, procarbazin, prednisone) -Everolimus -GCD (gemsitabin, carboplatin, dexametason) -GEMOX (gemsitabin, oxaplatin) -Lenalidomid -MINE (etoposid, ifosfomid, mesna, mitoxantron) -Mini-BEAM (carmustin, cytarabin, etoposid, melphalan) -Nivolumab -Pembrolizumab
NLPHL	-R+DHAP -R+CHOP -R+ESHAP -R+ABVD -R+ICE -R+CVP -R+IGEV -R+Bendamustin	

1.10.Hodgkin lenfoma takip

Tedavi tamamlandıktan sonraki ilk iki yıl üç veya altı aylık; üç yıl boyunca altı veya on iki aylık aralıklarla kontrol öneriliyor. Ek olarak klinik özelliklerine göre takip aralığı değişebilir. Takipleri sırasında nüks hastalığı düşündüren semptomları (B semptomu,kaşıntı,lenfadenopati,abdominal dolgunluk,nefes darlığı gibi) ve tedavi toksisitesi açısından (kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemi semptomları; tiroid hastalığı,ikinci kanser gibi) araştırılmalıdır. Özellikle ilk üç ile beş yıl içinde HL nüks açısından izlenmesi önemlidir. Ancak potansiyel nüksün semptomsuz olabileceği düşünülüp izlemde rutin görüntüleme çalışmaları (BT ve/veya FDG-PET) yapılır (1).

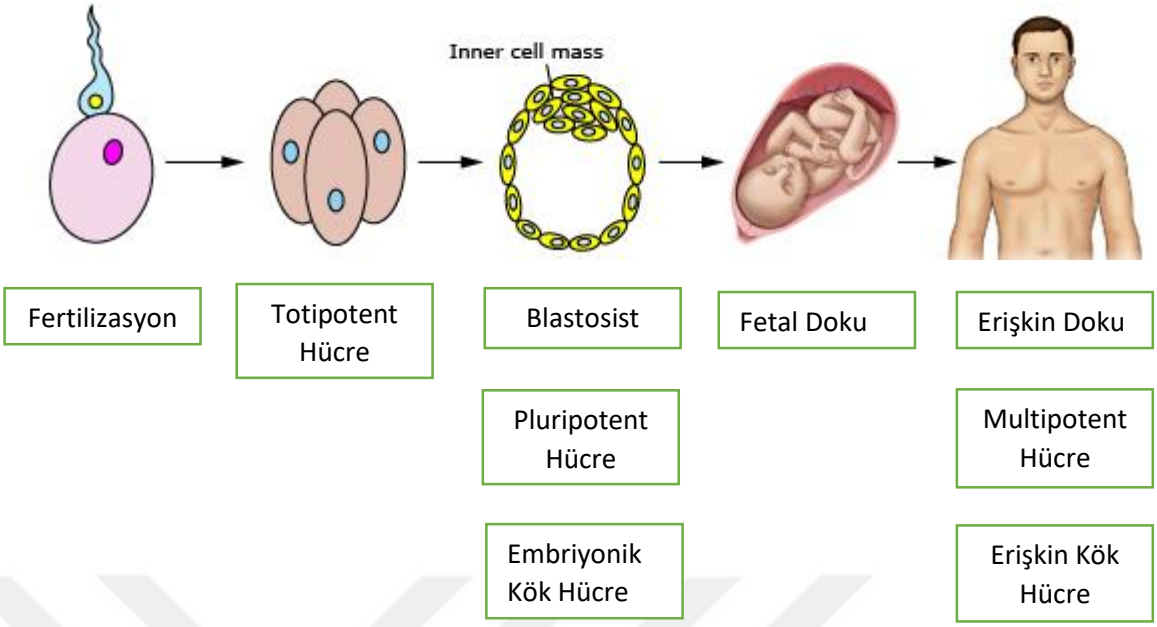
2.Kök hücre

Kök hücre kendini yenileme ve farklılaşma özelliğine sahip klonal bir hücredir. Vücudumuzdaki diğer hücrelerin aksine şartlanmayıp uyarı alması ile özel bir hücreye dönüşebilir. Kendini yenilerken yavru hücreler, kök hücreler veya daha fazla farklılaşmamış hücreler gelişebilir. İlk olarak hematopoetik sistemde tespit edilmiş olsalar da muhtemelen birçok dokuda bulunmaktadır (31).

Kök hücre farklılaşmasında totipotent, pluripotent, multipotent ve unipotent terimleri kullanılır. Yumurta fertilizasyonu sonrasında devam eden bölünme ile oluşan hücrelere totipotent hücre denir. Totipotent hücre hem embriyonik hem de ektraembriyonik dokular dahil organizmanın tüm hücre tipine farklılaşma kapasitesine sahiptir. Embriyo fertilizasyonundan 4-5 gün sonra oluşan yapıya blastosist denir. Dışını çevreleyen hücre tabakasına trofoblast, içindeki oyuk kaviteye blastosel; blastosel ucunda yaklaşık 30 hücreye iç hücre grubu denir. Bu üç yapının birleşimi ile blastosit oluşur. Fertilizasyonun devamında 7-10 gün sonra pre-implantasyon döneminde blastosistin iç hücre kitlesinden pluripotent hücreler gelişir. Pluripotent hücre embriyonik kök hücre ve embriyonik germ hücresi olarak ayrılır. Embriyonik germ hücresinden mezoderm, endoderm, ektoderm hücreleri meydana gelir. Gelişimin 10-14. gününde kök hücrelerin multipotent ve unipotent olarak kısıtlandığı düşünülmektedir. Multipotent hücre sınırlı farklılaşma potansiyeline sahiptir. Örneğin mezodermal dokudan hematopoetik sistem hücreleri; ektodermal dokudan sinir sistemi hücreleri ve endodermal dokudan karaciğer hücreleri farklılaşmaktadır. Unipotent hücreden tek tip hücre gelişir. Farklılaşmış kök hücre unipotent hücre diye tanımlanabilir.

2.1.Kök hücre türleri

Kök hücreler embriyonel kök hücreler ve erişkin kök hücreleri olarak ikiye ayrılır. Embriyonik kök hücre iç hücre grubundan gelişir. Hücreler farklılaşmamış olup sınırsız üreme potansiyelleri vardır. Erişkin kök hücresi ise vücudumuzdaki birçok dokuda yer almaktadır. Embriyoner kök hücrelere göre daha fazla farklılaşmışlardır. Kök hücre erişkin kök hücreye dönüştükten sonra farklılaşma özelliği devam etmemektedir. Erişkin kök hücreler kaynaklandığı dokunun bütün özelliklerine sahip ve yenilenebilen hücrelerdir. Erişkin kök hücreler bölünerek progeniter veya prekürser hücreleri oluşturur (32,33).



Şekil 1.Kök hücre gelişimi (12)

2.2.Hematopoetik kök hücre

Embriyonik kök hücre CD45+ hücrelerinin başarılı şekilde oluşmasını sağlayan kök hücre faktörü (SCF), FMS benzeri tiroizin kinaz 3 ligandı (FLT3L), interlökin-3, interlökin-6, G-CSF ve kemik iliği proteini (BMP-4) gibi sitokinlerin uyarması ile hematopoetik kök hücreye farklılaşır. Genellikle kök hücreler bölündüğünde oluşan yavru hücrelerden en az biri ana kök hücrenin biyolojik özelliklerini tamamen içerir. Bu sayede hematopoetik kök hücrenin (HKH) tükenmesi önlenirken, hematopoetik doku büyük ölçüde çoğalır ve farklılaşıp çeşitli hasarları onarır. Periferik kandaki bütün kan hücreleri HKH' den gelişmektedir. Multipotent hücre farklılaşarak olgun kan hücreleri gelişmesiyle hematopoez olarak tanımlanır. Aslında hematopoez CD34+ HKH'nin farklılaşma ve yenilenme özelliğinden yararlanılıp kemik iliği ile az miktarda HKH bulunan periferik kan arasında hücrelerin migrasyonudur. Eritrosit, trombosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit, T ve B lenfosit ,natürel killer ve dendritik hücreler olgun kan hücreleridir (31-34).

Hematopoez yapımı sternum, vertebra, manibrum, pelvik ve uzun kemiklerin metafizleri başta olup radius, ulna, femur, fibula gibi kemiklerin diyafiz bölgesinde gerçekleşmektedir. Hematopoetik progenitor hücre gelişiminde hücresel elemanlar (kemik, kemik iliği stroması ve mikro-ortam)

ve büyüme faktörleri gereklidir. Stromal hücre ağı; hematopoetik kök hücre ve progenitor hücrelerinin proliferasyonu, hayatta kalmasını, farklılaşmasını sağlayan ayrıca adezyon molekülleri, hematopoetik büyüme faktörleri veya sitokinleri üretip bu hücrelerin gelişmesini kolaylaştıran yapı stromal hücre ağıdır. HKH' nin diğer hücrelerden ayrılmasını bazı yüzey işaretleyiciler sağlar. Bu yüzey işaretleyiciler HKH ve progenitör hücrenin ikisinde de bulunan CD34 antijenidir. Daha olgun progenitör hücrede CD38 ve diğer monoklonal antikorlar görülmektedir. Ayrıca HKH' nin diğer belirteçleri CD45, CD90, CD117, CD133, CD164, CXCR-4 gösterilebilir (34-37).

2.3.Hematopoetik kök hücre kaynakları

2.3.1.Kemik iliği

Kemik iliği 50 yıldan uzun süredir HKH'nin kaynağı olarak kullanılmaktadır. Kemik iliği, kan ile birlikte vücudun en büyük organlarından biri olup ana hematopoetik organ olarak değerlendirilebilir. Eritrositin, granülositin, monositin, lenfositin ve trombositin üretiminden sorumlu primer lenfoid dokudur (37).

Yapılan çalışmalar da kemik iliğinden elde edilen HKH'lerin periferik kandan elde edilenlere göre daha uzun engraftman oluşturmaktadır. Ancak kemik iliği HKH'sinde akut ve kronik GVHD görülme sıklığı daha fazla olmasına rağmen GSS ve HSS benzer gösterilmiştir. Gorin ve arkadaşları hem otolog hem de allojenik HKHN için kemik iliğinden elde edilen kök hücrenin periferik kandan elde edilene göre daha iyi sağ kalımı olduğunu göstermiştir (38).

2.3.2.Periferik kan

HKH kaynağı olarak periferik kan da kullanılmaktadır. HKH'nin %5-20'si periferik kanda bulunur. Kemik iliğindeki HKH'ler bazı sitokinler (G-CSF) ile çoğaltılıp periferik kana mobilize olur. Lökoferez ile periferde bulunan HKH 'ler toplanır. Sitokinle mobilize edilmiş periferdeki HKH kemik iliğindeki hücrelerin 2 katından fazladır. Bu sayede nakil sonrasında alıcıda nötrofil ve

trombosit engraftmanı daha çabuk olur. Ek olarak immün sistemin yapılanması daha erken gelişir (39).

Kıyaslamalara rağmen zaman ve maliyet açısından değerlendirildiğinde OHKHN'nin %95 ile AHKHN'nin %70'inde periferik kan HKH'si tercih edilmektedir (40).

2.3.3.Kordon kanı

Kordon kanı doğum sırasında plasentadan alınan kandır. Göbek kordon kanı AHKHN ile tedavi edilen hematolojik hastalıklarda alternatif bir kaynaktır. Kordon kanı düşük hücre düzeyi içerdiğinden pediatrik yaştaki hematolojik bozukluklar ve metabolik depo hastalıkları için kullanılabilir (41).

2.4.Tarihçe

HKH nakli sınırlı hastalık için bir tedavi seçeneği olarak kullanılsa da zaman içinde endikasyonları genişlemiştir. Nakil bazen kan hücresi üretiminin doğuştan ve/veya edinsel kusurlarını düzeltir. Bazen de yüksek doz sitotoksik tedavi sonrasında hemotopoezi onarır ve/veya adoptif immunoterapi oluşturmaktadır. Bu nedenle Thomas ve arkadaşları 1950'li yıllarda radyasyon ve kemoterapi alan hastalara kemik iliği infüzyonu yapıldığını bildirmişlerdir (31,40–42).

OHKHN 1960'lı yılların başında başarısız olmasına rağmen lenfohematopoetik malignitelerde çalışmalar devam edilmiş. Bu dönemde insan lökosit tiplemesinin (HLA) daha iyi anlaşılması, HLA uyumu, hazırlık rejiminin geliştirilmesi ve graft-versus-host-hastalığının (GVHD) önlenmesi ve tedavi edilmesi çalışmalarının artması ile AHKHN kullanılmaya başlanmış. Gelişmeler ile 1970'lerde aplastik anemi ve lösemi için nakil sayısı artmış ve sağ kalım oranı %70'in üzerine çıkartılmıştır. Aynı yılın sonlarında Thomas ve arkadaşları tüm vücut ışınlanması ve siklofosfomid uygulaması ile AHKHN' ne başlamıştır (43).

Nakile ilginin artmasıyla 1980'lerde otolog kök hücrelerin dondurularak korunması ve saklanması ilgili uygulamalar artmış. Kemoterapi ve/veya kemoterapi olmadan koloni uyarıcı faktörlerin uygulanması sonrasında periferik kanda hematopoetik kök hücre sayısında arttırılması ve

kök hücre toplanması geliştirilmiştir. Kessinger ve arkadaşları tarafından periferik kök hücreler allojenik nakil için kullanılmıştır. Bu çalışma ile HKH'nin periferik kan kullanılmasıyla daha hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanı sağlanıp intravenöz antibiyotik ve kan transfüzyonu ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1986'da Ulusal Kemik İliği Nakil Donör Kayıt Defteri ve Ulusal İlik Bağış Programı geliştirildi. Bu program ile uygun HLA eşleşmesi olmayan hastalara uygun kök hücre donörlerini aramaya ve periferik kan veya kemik iliğinden hematopoetik kök hücrelerinin toplanmasının koordine edilmesi başlandı.

Hem OHKHN hem de AHKHN'de 1990'ların sonunda HKH kaynaklarının kullanımı ve HLA tiplemesinin daha iyi anlaşılmasıyla başarılı sonuçlar elde edilmiş. Miyeloablatif olmayan kök hücre nakli hematolojik hastalık ve solid tümör için alternatif tedavi seçeneği olarak kullanıldı. Bu sayede tedavinin hematolojik toksisitenin minimal olması sağlandı (43). Göbek kordon kanının zengin bir kök hücre kaynağı olabileceği düşünülüp kullanılmaya başlanmış. Kordon kanı kök hücre kaynağı olarak toplanıp daha sonra kullanılmak için saklanabilir. Bazı ortamlarda, toplam kök hücre dozunu arttırmak için çift göbek kordon kanı transplantta kullanılabilir (44).

Çeşitli kötü huylu ve kötü huylu olmayan hematolojik ve otoimmün hastalıkların tedavisi için HKHN kullanımı 21.Yüzyılda da artmaya devam etmiştir. Amerikan Kan ve İlik Nakli Derneği (ASBMT), Uluslararası Hücresel Tedavi Birliği (ISCT) ve Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği (EBMT) önerileri bazı hematolojik hastalıkların nakil uygunluğunda ve zamanlamasında ülkemizde de olduğu gibi rehber olabilmektedir. Günümüzde HLA tiplemesinin anlaşılmasındaki gelişmeler devam etmektedir. Akut GVHD tedavisi için mezenkimal kök hücrelerin kullanımı ve kronik GVHD tedavisinde ekstrakorporel fotoferez uygulanmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Günümüzde devam eden klinik deneylerden çok şey öğrenilmiş olmasına rağmen, nakildeki temel kavramların çoğu aynı kalmıştır (38,40–45).

2.5.Hematopoetik kök hücre nakli

HKH bir bireyin yaşamı boyunca kan hücresi üretimini sürdürür. HKH hemanjioblastlara yol açan mezodermal germ tabakasından başlayarak farklı anatomik yerlerde gelişir. Fetal HKH proliferasyon ve farklılaşmasıyla vücudun diğer yapılarını oluşturmak için göç eder. Fetal HKH'nin yetişkin HKH'ye göre daha hızlı kendini yenileme potansiyeli vardır. Fetüsün erken aşamasında immün sistemin saflığı nedenli yabancı antijenlere karşı immünolojik cevap oluşmayıp fetal tolerans gelişir. Eğer yeterince erken dönemde fetal HKH toplanırsa yabancı antijenleri 'kendi' olarak tanıyıp onları reddedemez (6,33,46–48).

HKH'ler klinikte çeşitli amaçlar için kullanılabilir, ancak birincil kullanımı yüksek doz kemoradyoterapi rejimi uygulanmış hastaların hematopoetik dokularını yeniden oluşturmaktır. Diğer kullanım yerleri immün yetmezlik, depo hastalıkları, osteoporoz, talasemi, orak hücreli anemi, şiddetli aplastik anemi, kemik iliği yetmezliği sendromu ve diğer kalıtsal ve edinsel habis olmayan hastalıklardır. Transplantasyon engraftman ile hematopoetik iyileşmeyi sağlar, immün sistemi düzeltir ve enzim eksikliğinde düzeyinin artması amaçlanmaktadır (40,49). Nakil sürecinde dikkatli hasta ve donör seçimi, HKH biyolojisinin anlaşılması ve bağışıklık sisteminin daha güvenli tutulduğu prosedürlerin geliştirilmesiyle gerçekçi tedavi umudu olmayan hastalıklarda fayda sağlamaktadır.

2.6.Hematopoetik kök hücre mobilizasyon ve toplanması

Günümüzde kök hücre kemoterapili veya kemoterapisiz büyüme faktörü (G-CSF) ile hematopoetik progenitör hücrelerin sayısını önemli ölçüde arttırıldıktan sonra aferez ile periferik kandan elde edilir (49). Kök hücre kaynağı %70-90'ı periferik kök hücreden elde edilmektedir. Ancak kemik iliği kök hücre kaynağı olarak sınırlı endikasyonlarda kullanılmaktadır (34). Kemik iliği yerine periferik kök hücrenin kullanımı anestezi ve ameliyathane ortamının ihtiyacını azaltır, hastanede kalma süresini kısaltır, nötrofil ve trombosit engraftmanın erken gelişmesiyle transfüzyon ihtiyacını azaltır (50).

Periferik kanda kök hücre mobilizasyonu sitokin ve kemoterapi olmak üzere iki farklı yöntem ile yapılır. Sitokin ile mobilizasyonda G-CSF kullanılır. G-CSF miyeloid hiperplazisi ve adezyon moleküllerinin gelişmesiyle CD34+ hücrelerinin dolaşıma salınmasını indükler. Şu anda kullanılan G-CSF sitokinleri filgrastim ve lenograstimdir. Önerilen dozlar 5-7 ardışık gün için filgrastim 10 µg/kg/gün SC ve 4-6 ardışık gün için lenograstim 10 µg/kg/gün SC'dır. Lökoferez mobilizasyon için filgrastim veya lenograstim kullanımına bakılmaksızın 5.günde yapılır. Lökoferezden önce periferik kanda CD34+ hücrelerinin ölçümü zorunlu değildir, ancak toplanacak hücrenin tahmin edilmesinde yardımcı olur. Toplanan hücre sayısı yetersizse G-CSF 1-2 gün daha uygulanır. Üçüncü lökoferezden sonra toplamada beklenen hedefe ulaşılmaz ise başarısız bir mobilizasyon olarak kabul edilebilir. Sitokin ile mobilizasyonun avantajı düşük toksisite, öngörülebilir lökoferez süresi, ayakta tedavi uygulanması ve daha düşük maliyettir. Dezavantajı kemo-mobilizasyona göre daha düşük CD34+ hücre üretilmesidir. G-CSF ile mobilizasyon altta yatan hastalığı stabil seyredenler için daha çok kullanılabilir.

Kemoterapinin + G-CSF ile kombinasyonunda tümör yükünün azaltılması ve daha çok HKH toplanması gereken durumlarda tercih edilir. Kombinasyonda siklofosfomid 2 g/m^{2}'lik dozdan yaygın olarak kullanılır. Kemoterapi hastalıkta HKH'yi harekete geçirmek için kullanılabilir. Miyelosupresif tedaviden sonra HKH mobilizasyonu için G-CSF dozları filgrastim 5 µg/kg/gün SC ve lenograstim 150 µg/m^{2}/gün SC'dır. G-CSF ile mobilizasyon kemoterapinin tamamlanmasından sonra başlayıp lökofereze kadar devam etmelidir. Çoğu protokol kemoterapi bitiminden 1-5 gün sonra G-CSF başlanmasını önermektedir. Sitokinlere kemoterapi eklenmesinin en büyük avantajı daha az aferez işlemi ile daha çok hücre toplanmasının sağlanmasıdır. Dezavantajı ise tedaviye bağlı toksisite gelişmesi, çoğu vaka hastanede tedavi edilmesi gerekir, kemoterapili mobilizasyon ile kemik iliğinde hasar oluşabilir ve daha yüksek maliyeti olmasıdır (34).

Başarılı bir kemik iliği nakli için ana gösterge toplanan kök hücre dozunun yani alıcının kg başına düşen çekirdekli hücre sayıdır. Yeterli hücre

toplanmasını değerlendirmek için işlem arasında hücre sayımı yapılmalıdır. Periferik kandan toplanan kök hücreler için CD34+ hücresi sayılabilir. Kriyoprezerve edilmiş kök hücrelerin çözülmesinden önce ise canlılık testi yapılmalıdır. Lökoferez optimal başlangıç noktası için periferik kanda CD34+ hücresi en yüksek noktada olmalıdır. OHKHN'de CD34+ hücre sayısı hematopoetik engraftman kalitesinin en önemli göstergesidir. Herhangi bir kılavuzda yazılı olmamasına rağmen deneyimler CFU GM/kg' deki sonuçların CD34 + hücre/kg cinsinden hesaplanan sonucuna göre yaklaşık 1-1,5 log altında olduğunu göstermiştir. (Bu nedenle 10^6/kg olarak ifade edilir.) CD34+ hücre sayısının >20/uL olması durumunda lökoferez hızlı bir şekilde başlatılmalıdır.

CD34+ hücrenin optimal dozu henüz belirlenmemiştir. Toplanacak HKH hedefi altta yatan hastalığa göre de değişebilir. Ek olarak daha hızlı nötrofil ve trombosit iyileşmesi sağlanması, hastanede yatışın azalması, kan tranfüzyonu ihtiyacının azalması ve antibiyotik ihtiyacının azalmasını etkilediği için 4-5 10^6 hücre/kg hedeflenmelidir. Mobilize olan hücreler >8-10 10^6 hücre/kg ise süper mobilizatör denir; ancak bu kadar yüksek sayıda HKH infüzyonundan sonra sonuçlar oldukça spekülatiftir. Zayıf mobilizörler genellikle <2x10^6 hücre/kg toplanmasıdır. Toplanan maksimum kök hücre 20 mL/donör vücut ağırlığını geçmemelidir.

Mobilizasyonun ardından %75 yorgunluk %68 ilik toplanması yerinde ağrı %52'sinde bel ağrısı görülebilir. Kök hücre toplanması ya pelvik kemikten kemik iliği aspirasyonuyla ya da periferik kandan lökoferez ile yapılabilir. Genelde hasta için daha az stresli olması, daha hızlı engraftman gelişmesi ve hematolojik iyileşme sonuçlarının daha iyi olmasından dolayı lökoferez ile toplanma tercih edilir (40).

2.7.Yeni ajanlarla kök hücre mobilizasyonu

Büyüme faktörü ile mobilizasyon başarısız olması durumunda kemoterapatik ajanlar ile kombinasyonu uygulanabilir. Bu sayede hastalığa sitoredüksiyon ve mobilizasyon etkisi beraber olmaktadır. Bazı merkezlerde DHAP ve ICE gibi rejimler kök hücre mobilizasyonunda kullanabilmektedir. Büyüme faktörlerine kemoterapi eklenmesi sinerjistik etki ile sonuçlanır.

Kemoterapi ile malign hastalar için daha sitoredüksiyon sağlanırken yalnızca otolog nakilde uygulanır (51).

Yeni ajanlardan CXCR4 inhibisyonu olan pleriksafor da kullanılabilir. Pleriksafor stromal hücre kaynakları ile periferik kök hücre arasındaki iletişiminde CXCR4 reseptörünü inhibe eder. Genellikle yüksek masraf nedeniyle büyüme faktörü ve kemoterapi ile yeterli sayıda CD34+ hücrenin mobilize edilemeyen hastalar için kullanılabilir. Ek olarak ilk aferez ile hedeflenen hücre toplanmasının en az üçte birini toplamak mümkün değilse de pleriksafor kullanılabilir. Uygulanmasında en az dört gün G-CSF uygulandıktan sonra akşamları deri altı pleriksafor (240 mcg/kg) ve G-CSF (10 mcg/kg) uygulanıp ertesi gün CD34+ hücre toplanır (47,52).

Tablo 17. Başarısız mobilizasyon için risk faktörleri (26)

-Yaş> 60 -İleri evre -Nakil öncesinde çok sayıda tedavi alması -Daha önce fludarabin, melfalan, lenalidomid ile tedavi edilmesi -CD34+ hücre sayısının düşük olması -Mobilizasyon öncesinde trombosit sayısının düşük olması

Kök hücre faktörü (SCF, c-kit ligand) tek başına kullanımı sınırlı aktivitesi olup G-CSF ile kombine kullanılabilir. FLT3 ligand; kök hücre faktörüne benzer bir büyüme faktörüdür. Rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) G-CSF ile kemoterapi takiben ilk mobilizasyon denemesinde başarısız ise kullanılabilir (53).

2.8. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli

AHKHN HLA uyumlu donörden yeterli sayıda kök hücrenin toplanması ve alıcıya hazırlık rejimi uygulandıktan sonra HKH'nin infüzyonunun yapılmasıdır (54). AHKHN verici ile alıcı arasında kalıcı kimerizm sağlanması için HKH'nin değiştirilmesini amaçlayan yenilikçi bir tedavidir.

AHKHN'nin başarısızlığı hastanın immün sistemden etkilenmektedir. Başarısızlığının en önemli nedeni başta HLA uyumsuzluğu olup HLA

olmayan polimorfizmler içinde de özellikle minör histocompatability complex (MHC), killer immunglobulin-like receptors (KIR) ve diğer polimorfik genler rol oynamaktadır. HLA uyumunda alıcı ve verici HLA-A, -B, -C ve –DR, -DQ alellerin eşleşmesi gerekmektedir. HLA'lar için kısmen eşleştirilmiş akrabaların donör olarak kullanılması ile HKHN daha fazla kişiye uygulanılabilir (34,46,47).

Hastanın hazırlık rejimi ile miyeloablatif hali oluşturulduktan sonra sağlıklı donörden hematopoetik kök hücrenin alınması ile alıca da vericinin hemato-immunopoetik sistemi oluşturulur. Başlıca endikasyonları lösemi, lenfoproliferatif hastalık, miyelodisplazi, talasemi ve şiddetli aplastik anemi gibi habis ve habis olmayan hastalıklardır. İlk 3-12 ay arası derin immün yetmezlik vardır. CD4 + T hücre düzeyi ilk aylarda azalmış olup CD8/CD4 oranı 6-12 ay arasında yüksek kalır. Alıcının kan grubu yaklaşık 60 gün içinde vericininkine değişir. Allojenik nakillerde tedavi toksisitesi, veno-oklüziv hastalıklar, GVHD ve enfeksiyonlar görülen komplikasyonlardır. Allojenik nakilde singeneik, akraba ve akraba dışı donör kullanılabilir. Allojenik nakil yüksek morbidite, mortalite ve maliyeti olup sadece seçilmiş hastalarda yapılması gereken prosedürdür. İdeal akraba donörü olmayan hastalarda ulusal ve uluslararası kök hücre donör bankalarından akraba dışı gönüllü donör bulunması amacıyla araştırma yapabilmektedir (50,51).

2.9.Otolog hematopoetik kök hücre nakli

OHKHN hastayı şiddetli kemik iliği hasarından kurtarmak için kendi hematopoetik kök hücrelerinin intravenöz infüzyonudur. Genellikle hastanın hematopoetik kök hücreleri dondurularak saklanıp infüzyondan önce çözülür (49).

OHKHN'de kriyoprezervasyon ile saklanılan kök hücreler eritilip infüzyon mümkün olduğunca hızlı yapılır. İnfüzyon sırasında komplikasyon gelişmesi halinde hızı azaltılıp gerekirse kesilir. Otolog hematopoietik hücrelerin çözüldükten sonra canlı kalması ve nakledilmesi için dimetilsülfoksit (DMSO) kullanılır. HKH'ler nitrojenin sıvı veya gaz fazıyla kriyoprezerve edilir. DMSO'nun -1°C/dk' da dondurma ve hızlı çözünme özelliğinden yararlanılmaktadır. DMSO toksisitesinden korunmak için 24 saat

içinde bir hastaya eritilerek verilecek olan kök hücre miktarı 1000 ml yi geçmemelidir (47,52).

OHKHN'de değerlendirilmesi için komorbidite skoru Charlson Komorbiditr İndeksi (CCI), Transpalntasyon Öncesi Mortalite Değerlendirmesi (PAM) skoru, Karnofsky Performans Skoru (KPS) veya Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) kullanılabilir. CCl ile nüks olmayan mortalite oranının daha iyi yansıtmaktadır. PAM'da sekiz değişken içermektedir. Değişkenleri yaş, donör tipi, hastalık riski, hazırlık rejimi, DLCO, FEV1, kreatin ve ALT'yi içermektedir. Sadece 2 yıldaki mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır. Nakil öncesindeki geçirilen enfeksiyon ve tedavilerin sorgulanması; laboratuvar çalışmalarında karaciğer ve böbrek fonksiyonu, elektrolit değerleri, daha önceden enfeksiyon ajanlara maruz kalınması, göğüs röntgeni, elektrokardiyogram, akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesi içeren solunum fonksiyon testi, kraniyel tutulum olan hastalarda meningeal tutulum değerlendirilmesi için görüntülemeler; altta yatan hastalığın yeniden evrelenmesi yapılarak değerlendirilmelidir (34,53,54).

Tablo 18. ECOG (12)

PUAN	TANIM
0	Tamamen aktif, performans kısıtlanması yok
1	Yorucu fiziksel aktivite kısıtlanır; tamamen ayakta ve hafif işler yapılabiliyor
2	Her türlü öz bakım yeteneğine sahip ancak herhangi bir iş faaliyetinde bulunamıyor; günün %50' sini uyanık geçiriyor.
3	Yalnızca sınırlı kişisel bakım yeteneğine sahip; günün %50' den fazlasını yatakta veya sandalyede geçiriyor.
4	Tamamen kişisel bakımını bıraktı; herhangi bir kişisel bakım yapamaz, tamamen yatak veya sandalye ile yaşantısı sınırlı
5	Ölü

OHKHN için farklı hazırlık rejimleri uygulanmaktadır. Hazırlık rejimleri hastanın komorbiditesi, rejimin kısa ve uzun vadeli toksisitesi ve kurumsal tercihlerden değişir. OHKHN hazırlık rejiminde BEAM genellikle uygulanmakta olup çeşitli rejimler tanımlanmıştır.

Miyeloablatif rejim; kemik iliğindeki hematopoietik hücreleri tahrip eder. Nakil rejeksiyonunu önlemek için immun sistemin baskılanması önemlidir. Bu nedenle rejim uygulanmasından bir ile iki hafta içinde derin

pansitopeni beklenir. BEAM (Carmustin, Etoposid, Sitarabin, Melfalan); Cy/TBI (Siklofosfomid, tüm vücut ışınlanması); Bu/Cy (Busulfan, Siklofosfomid); Flu/Bu (Busulfan, Fludarabin); Yüksek doz Melfalan, CBV (Karmustin, Etoposit, Siklofosfomid) rejimleri yer alır.

Yoğunluğu azaltılmış rejim; miyeloablatif olan ve olmayan tanımlarına uymayan ara rejimdir. İmmun sistemini baskılayıp hematopoetik kök hücre desteği gerektirecek kadar morbidite ve mortaliteyle sonuçlanacak sitopenilere neden olur. Flu/Mel (Fludarabin, Melfalan); Flu/Bu (Fludarabin, Busulfan); Flu/Cy (Fludarabin, Siklofosfomid); Flu/Bu/TT (Fludarabin, Busulfan, Tiotepa) rejimleri yer alır.

Miyeloablatif olmayan rejim; tek başına minimal sitopeni meydana getirecek ve kök hcüre desteği gerektirmeyen rejimdir. Rejim uygulandıktan sonra progenitör hücreleri etkiler ve takibinde dört ile altı haftada otolog engraftman sağlanır. Flu/TBI (Fludarabin,tüm vücut ışınlanması) ; TLI/ATG ; düşük doz TBI rejimleri yer almaktadır (54,56–58).

Tablo 19. Hematopoetik Kök Hücre Endikasyonları (EBMT -2017) (40)

OHKNT	AHKNT
1) AML (TR1 iyi ve orta risk) 2) AML-M3 (TR2) 3) ALL (PH negatif standart risk, PH pozitif) 4) Diffüz Büyük Hücreli Lenfoma (Kemosensitif relaps) 5) Mantle Hücreli Lenfoma (TR1, öncesinde otolog nakil yoksa) 6) Plazmablastik Lenfoma 7) Primer veya sekonder Santral Sistem Lenfoması 8) Lenfoblastik Lenfoma (>TR2 veya kemosensitif relaps) 9) Burkitt Lenfoma (TR1,>TR2 veya kemosensitif relaps) 10) Foliküler Lenfoma (TR2 veya kemosensitif relaps) 11) Periferal T hücre Lenfoma (TR1, TR2 veya kemosensitif relaps) 12) Klasik Hodgkin Lenfoma (Kemosensitif relaps veya refrakter) 13) Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (TR2 veya kemosensitif relaps) 14) Multiple Miyelom (Tüm hastalar 1.nakil; sitogenetik yüksek riskli hastalıkta,1. sıra tedavi (OHKHN dahil) almış, refrakter,2./3. sıra tedavi sonrası >parsiyel remisyon) 15) POEMS sendromu 16) Amiloidoz 17) Waldesntröm Makroglobulinemisi (Kemosensitif hastaık veya >TR2; yüksek riskli hastalık) 18) Solid Tümörler • Germ hücreli tümörler • Ewing Sarkom • Böbreğin Malign Neoplazi • Adrenal Bezin Malign Neoplazi • Retinoblastom • Beyin Tümörleri 19) Otoimmun Hastalıklar • SLE • Romatoid Artrit • Evans Sendromu • İmmun Trombositopenik Purpura • Otoimmün Hemolitik Anemi • Crohn Hastalığı • Multiple Skleroz • Sistemik Sklerozis	1) AML (TR1 orta ve yüksek risk; TR2, TR3; relaps/refrakter) 2) AML-M3 3) ALL (PH negatif ve pozitif TR1; TR2, relaps/refrakter) 4) KML (TKİ' lere refrakter; akselere faz, blastik kriz) 5) Myelodisplastik Sendrom (IPSS orta ve yüksek riskli; sekonder AML) 6) Kronik Miyelomonositer Lösemi 7) KLL 8) Prolenfositik Lösemi 9) Diffüz Büyük B-hücreli Lenfoma (Primer veya sekonder refrakter) 10) Mantle hücreli Lenfoma 11) Lenfoblastik Lenfoma (TR1 Kİ tutulumu olan; TR2 veya kemosensitif relaps/refrakter) 12) Burkitt Lenfoma (TR2 veya kemosensitif relaps/refrakter) 13) Folliküler Lenfoma (Kemosensitif relaps/refrakter; OHKHN başarısızlığı sonrası TR2) 14) Periferal T hücreli Lenfoma (TR2 veya kemosensitif relaps/refrakter) 15) Klasik Hodgkin Lenfoma (OHKHN başarısızlığı sonrasında Kemosensitif relaps; refrakter) 16) Multiple Miyelom (Sitogenetik yüksek riskli hastalarda;3. sıra tedavi sonrası relaps/ refrakter) 17) Plazma Hücreli Lösemi 18) Langerhans Hücreli Histiositoz 19) Hemafagositik Lenfohistiositoz 20) Maligne Olmayan Hematolojik Bozukluklar • Talasemi Major • Orak Hücreli Anemi • Ağır Aplastik Anemi • Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri (kemik iliği yetmezliği birlikte) • Kalıtsal Ağır Aplastik Anemi • Fankoni Anemisi veya Diskeratozis Konjenita 21) Otoimmun Hastalıklar • Evans Sendromu • İmmun Trombositopenik Purpura • Otoimmün Hemolitik Anemi

*TR: Tam remisyon
*SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
*AML: Akut miyeloid lösemi
*PH: Philadelphia Chromosome
*TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

*ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi
*****IPSS: Uluslararası prognostik skorlama sistemi
*KLL: Kronik lenfositik lösemi
*KML: Kronik myeloid lösemi
*Kİ: Kemik iliği

2.10.Kimerizm ve Engraftman

Yüksek doz kemoterapinin toksisitesinin üstünden gelmek ve hematopoetik iyileşmeyi kolaylaştırmak için yeterli sayıda CD34 + hücre gerekir. Ek olarak CD34+ hücre alt grupları ve immün hücre alt gruplarının (B hücre, T hücre, NK hücre, dendritik hücre) gibi immün iyileşmeyi etkilediği konusundan artan bir görüş vardır. Bu yüzden HKH hematopoezis sağlanmasının yanı sıra etkin bir immünoterapinin de parçasıdır.

Nakil sonrasında vericinin hematopoetik hücrelerinin alıcıda bulunmasına kimerizm denir. AHKHN' de greftin seyrinde kimerizim yol göstericidir. HKH' de alıcı ve vericinin bir arada bulunması durumuna karışık kimerizm; tüm hücrelerin donör kaynaklı olmasına tam kimerizm denir (40).

Nakil öncesinde hazırlık rejimi sonrasında miyeloablatif etkiyle aplazi gelişen kemik iliğinin hematopoez etkisiyle tekrardan kan hücresi üretmesine engraftman denir. Mobilizasyonla elde edilen kök hücrenin kemik iliğine yerleşmesi engraftman oluşumu ile sağlanır. HKHN takibinde 7-21 günde engraftman oluşması beklenir. Engraftman aşağıdaki kriterlerin meydana gelmesi ile sağlanır:

Nötrofil engraftmanı: Desteksiz olarak üç gün boyunca nötrofil değeri> $0.5X10^9$ /L olduğu ilk gün veya bir gün >$1X10^9$ /L olmasıdır.

Trombosit engraftmanı: Desteksiz olarak üç gün boyunca trombosit değeri >$20X10^9$ /L ve devamında >$50X10^9$ /L olduğu ilk gündür.

Engraftman süresine etki eden kriterler:

-Miyeloablatif rejim uygulanması ile süre uzamaktadır.

-Kinolon kullanımında süre kısalırken; Trimetoprim/sulfametoksazol kullanımında süre uzamaktadır.

-Kök hücre kaynağının periferik kan olması ile kemik iliği oluşumuna göre engraftman süresini kısalmaktadır.

-Mobilizasyon ile elde edilen CD34+ kök hücre sayısı arttıkça nötrofil ve trombosit engraftman süresi kısalır.

-Splenektomili hastalarda engraftman süresinde uzama bildirilmektedir (54, 55).

2.11.Transplantasyon komplikasyonları

HKHN sırasında ve sonrasındaki komplikasyonları ve yan etkileri önlemek için destek tedavisi uygulanmaktadır. Nakil sonrasında komplikasyonlar immünsüpresyon etkisiyle ateş olabileceği gibi nötropeni nedenli bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonu; ilaç reaksiyonu, transfüzyon reaksiyonu, tromboz-kanama, mukozit, sinusoidal obtruksiyon sendromu, kapiller kaçış sendromu, engraftman ve peri engraftman sendromu, diffüz alveolar hemoraji, trombotik mikroanjiopati, posterior reversible lökoensefalopati sendromu, idiopatik pneumonia sendromu, GVHD, sitokin salınımı, rejeksiyon, hemofagositoz sendroma neden olabilir.

Başlıca görülen komplikasyon nötropenik ateşdir. Transplantasyon sonrasında aplazi döneminde ateş yüksekliği olmasıdır. En sık nedeni gram negatif bakteriyel enfeksiyonu sayılabilir. HKHN'den sonra hastanın immün sisteminin baskılanması genelde 2-4 hafta sürebilir. Nötropenik ateş HKHN' den sonra 30 gün içinde gelişir ise engraftman öncesi, 30 ile 100 gün içinde gelişir ise erken nakil sonrası, 100 günden sonra gelişir ise geç nakil sonrası enfeksiyon olarak tanımlanabilir. Bu dönemde ampirik tedavi önemliyken enfeksiyon odağı olarak mukozit, gastrointestinel sistem, pulmoner sistem, genitoüriner sistem, kardiyovasküler sistem değerlendirilmelidir.

Rejeksiyon; donör hücrelerinin konakçı hücreler tarafından immün mekanizma nedenli reddedilmesidir. Primer greft reddi nakilden +28.güne kadar nötrofil $<0.5x10^9$/L, hemoglobin <8 g/L ve trombosit <20x10E9/L iken; sekonder greft reddi ilk engraftmandan sonra nüks, enfeksiyon, ilaç kullanımı olmadan nötrofil $<0.5\ 10^9$/L olmasıdır (34).

Tablo 20. Otolog HKHN sonrası takibi (26)

Taburculuktan +100. Güne kadar
-Hemaolojik iyileşme sağlanana kadar hastaneye yakın yaşaması tavsiye edilir. -Transfüzyon gereksinimi takip edilmeli -Temel hematolojik ve biyokimyasal testler bakılmalı -Hastalığa özgü testlere bakılmalı
+100. Gün ile +3. Ay arasında
-Primer hastalığın durumu değerlendirilmelidir. -Hematolojik ve biyokimyasal testler, hastalığa spesifik tümör belirteçleri bakılmalı -NHL, HL ve solid organ malignetelerinde kemik iliği biyopsisi ile değerlendirilebilir. -Primer hastalığa bağlı görüntüleme testleri yapılmalı
Uzun dönemde
-2 yıla kadar 6 ayda bir, daha sonra yıllık takip edilir. -En az 5 yıl boyunca nüks ve/veya progresyon izlenmelidir. -Kemoterapi +/- radyoterapiden sonra sekonder malignite riski veya MDS' ye dönüşme riski değerlendirilmelidir.

3.Hodgkin Lenfoma ve Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Günümüzdeki çalışmalarda relaps ve refrakter HL hastalarında geleneksel kurtarma tedavisi ve OHKHN arasında GSS için fark saptanmamıştır. Ancak OHKHN'nin HSS'nin daha iyi ve mortalitesi daha düşük olduğu saptanmıştır. Kurtarma tedavisi başarısız olan relaps/refrakter HL hastaların prognozu kötüdür ancak genç ve uygun durumda ise OHKHN standart tedavidir.

Kurtarma tedavisi sayesinde tümör yükü azalan hastalarda OHKHN sonuçlarının iyileştiği gösterilmiştir. Tedavilerin karşılaştırılmasında Fransa' da yapılan çalışmada indüksiyon tedavisi sonrasında kısmı remisyon elde edilen refrakter HL hastalarında OHKHN'de 5 yıllık HSO %87; GSO %61 olduğu saptanmış (p=0.02). 5 yıllık GSO'nı OHKHN'de %92 ve kurtarma tedavisi sonrasında %77'idi (p=0.2). Kurtarma tedavisi ile OHKHN karşılaştırmak güçtür. Bu durum değerlendirilen hastaların yaşı, uygulanılan birincil ve ikincil kemoterapi rejimlerin farklı olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca OHKHN çoklu nüksü olan ve kötü prognozlu hastalara yapıldığı için prospektif çalışmaların buna göre değerlendirilmesi önemlidir (8,46). Stanford Üniversitesi' nin analizinde relaps sürelerini 12 aydan kısa ve uzun olanlar karşılaştırıldığında relaps süresi <12 ay ise 4 yıllık HSO OHKHN' de %56,

kurtarma tedavisinde %19 olarak görülmüş ($p<0.01$). GSO sırasıyla %58 ve %38'idi ($p=0.15$). Relaps süresi >12 ay olanlarda GSO ve HSO'da önemli fark görülmemiştir. Özellikle ilk bir yıl içinde relaps gelişen hastalarda OHKHN'in sağkalım avantajı saptanmıştır. GHSG'da çoklu relaps olan hastalarda iki tedavi arasında önemli fark saptanmamış olup OHKHN önerilmektedir (33).

Tedavi seçim kriterleri, hasta özellikleri, yüksek doz tedavi rejimleri ve destekleyici bakım farklılıkları nedenli farklı çalışmalarda OHKHN sonuçlarına etki eden risk faktörlerinin karşılaştırmasını değerlendirmek zordur. Birçok çalışmada OHKHN'in de olumsuz prognostik faktör olarak bulky kitle olması, transplantasyon öncesi minimal hastalık olması, transplantasyon öncesi tedavi çeşitliliğinin fazla olması, hastanın performans durumunun kötü olması, remisyon süresinin kısa olması, transplantasyonda veya relaps anında ekstranodal tutulum olması, relaps sırasında sistemik semptomları olması, kemoterapi dirençli olması, erkek cinsiyeti, ileri yaş, relapsın ileri evre olması, transplantasyon sonrası progresyon, transplantasyon sırasında LDH yüksekliği, anemi ve hipoalbunineminin olmasının değerlendirilebileceği gösterilmiştir. Ek olarak çalışmalarda risk faktörlerinin GSO'ya göre HSO'yı daha çok etkilediği görülmüştür (49).

Nakil öncesi primer tedaviye tam yanıt elde edilen hastalarda OHKHN daha iyi sonuç verir. Bu nedenle brentiksumab vedotoin ve anti PDL-1 gibi aktif yeni ajanların tedaviye eklenmesi tam remisyon oranlarını arttırmaktadır. Kurtarma rejimini karşılaştıran çalışmalarda kemosensitif hastaların OHKHN üzerinde sağkalım süresine olumlu etkisi bildirilmiştir. Transplanstasyon öncesinde radyoterapi uygulanmasının lokal olarak tümör yükünü azaltması nedenli GSS'de avantajlı olabileceği gösterilmiştir. İmmünoterapi ile transplantasyon sonrasında immün fonksiyonu güçlendirmesi nedenli OHKHN'de HSS ve GSS'yi olumlu etkilemektedir.

Primer tedaviye yanıtsız olan ve relaps süresi 12 ayın altında olan HL hastalarında OHKHN uygun bir seçenektir. Relaps süresi 12 aydan uzun ise uygulanılan tedaviler değişebilir. Ancak çoklu nüksü olan hastalarda ise OHKHN'i öncelikle düşünülmelidir (58–60).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 15 Nisan 2020 Tarihli ve 2020-6/12 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra yürütülmüştür.

1.Çalışma Tasarımı

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde Ocak 2009 - Mart 2020 tarihleri arasında relaps/refrakter Hodgkin Lenfoma tanılı otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan 35 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

1. Nakil sonrası Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Transplantasyon polikiniğinde takipli olmak
2. 18 yaş üzeri olmak

Çalışma harici bırakılan hastalar şunlardır:

1. 18 yaş altında nakil uygulanan hastalar
2. Allojenik kemik iliği nakli uygulanan hastalar
3. Merkezimizde nakil olduktan sonra takibine devam etmeyen ya da dış merkezde devam eden hastalar

Hastaların nakil öncesi, nakil süreci ve nakil sonrası takibine ilişkin fizik muayene notları, laboratuvar sonuçları, görüntüleme sonuçları Uludağ Üniversitesi Hastanesi poliklinik kayıtları ve servis izlem kayıtları üzerinden alındı. Hodgkin Lenfoma tanıları eksizyonal lenf nodu biyopsisi ile konuldu. İmmühistokimyasal boyama yöntemleri ile alt tip sınıflaması yapıldı. Modifiye Ann Arbor Evrelemesi kullanıdı. Tedavi rejimine yanıtı değerlendirmede laboratuvar sonuçları, bilgisayarlı tomografi veya FDG-PET ve kemik iliği

biyopsi sonuçları değerlendirildi. National Comptehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzuna göre tam yanıt, parsiyel yanıt ve primer refrakter olarak yanıt değerlendirmesi yapıldı. Hastanın performans durumu, laboratuvar sonuçları, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi, elektrokardiyogramla değerlendirildi. Uygun endikasyonu olan hastalar transplantasyon polikliniğinde nakil konusunda bilgilendirilip hazırlık işlemi uygulanmıştır. Mobilizasyonla yeterli kök hücre hazırlanıp nakil işlemi için infüzyonun yapıldığı ilk gün 0.gün olarak kabul edildi.

Genel sağkalım tanı anından herhangi bir nedenden ölüme kadar veya son vizite tarihine kadar olan süre; progresyonsuz sağkalım nakilden relaps, progresyon veya herhangi bir nedenden ölüme kadar olan süre olarak tanımlandı (61).

Hastalarda aşağıdaki parametreler değerlendirilmiştir;

Tanı anında subtipleri, evre, cinsiyet, tanı yaşı, komorbidite, B semptomu, bulky kitle, ekstranodal tutulum, kemik iliği tutulumu, tanı anında ve nüks sırasında LDH, sedimentasyon ve beta-2 mikroglobulin düzeyi, tanı anında ve nüks sırasında hemogram, primer tedavi ve kür sayısı, primer tedaviye yanıt, kurtarma tedavisi ve kür sayısı, kurtarma tedavisine yanıt, relaps süresi, radyoterapi uygulanması, immünoterapi uygulanması, tedavi sonu FDG-PET yantı, nakil yaşı, nakil öncesi mobilizasyon rejimi, CD34+ hücre düzeyi, nötrofil engraftmanı, trombosit engraftmanı >20000, trombosit engraftmanı >50000, mobilizasyon ile nakil arası süre, hastanede yatış süresi, nakil sonrası komplikasyonlar, FEN etkeni, FEN gelişme süresi, nüksedenler ve nüks sürelerinin GSS ve HSS üzerine etkisi incelenmiştir. Ayrıca nakil sonrasında relaps/progresyon gelişme durumu, relaps/progresyona kadar geçen süre, nakil sonrası verilen tedaviler, nakil sonrası ölüm nedenleri incelendi.

2.İstatistiksel analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum: maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise n (%) ile ifade edilmiştir. Hastalıksız ve genel sağkalım sürelerinin

belirlenmesi amacıyla Kaplan-Meier analizi yapılmıştır ve yaşam eğrileri log-rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ek olarak hastalıksız ve genel sağkalım süreleri üzerinde etkili oldu düşünülen risk faktörlerini belirlemeye yönelik olarak Cox regresyon analizi yapılmış olup sonuçlar Wald istatistik değeri ve hazard oranları ile birlikte %95 güven aralığında raporlanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde Ocak 2009-Mart 2020 tarihleri arasında relaps/refrakter Hodgkin Lenfoma sonrası otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan 35 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Hematoloji poliklinik takiplerinde relaps/refrakter HL tanılı ve OHKHN yapılan hastalar toplam 321 HL hastalarının %11'ini oluşturmaktadır.

Relaps/refrakter hodgkin lenfoma tanılı hastaların genel özellikleri Tablo-21 de raporlanmıştır.

Tablo-21: Hastaların genel özellikleri

	n=35
Tanı Yaşı (yıl)	29 (14-62)
<40 yıl	29 (%83)
≥40 yıl	6 (%17)
Nakil Yaşı (yıl)	33 (22-62)
<40 yıl	26 (%74)
≥40 yıl	9 (%26)
Cinsiyet	
Kadın	16 (%46)
Erkek	19 (%54)
Tanı	
NSCHL	24 (%68,5)
MCCHL	7 (%20)
LRCHL	3 (%8,5)
NLPHL	1 (%3)
Evre	
2A	6 (%17)
2B	9 (%26)
3A	2 (%6)
3B	5 (%14)
4A	4 (%11)
4B	9 (%26)
Tanı Anında B Semptomu	23 (%66)
Bulky Kitle	5 (%14)
Ekstra Nodal Tutulum	9 (26)
Kemik İliği Tutulumu	
Normosellüler	30 (%86)
Lenfosit İnfiltrasyonu	5 (%14)
Tanı Anında LDH	
Normal	21 (%60)
Yüksek	14 (%40)

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n(%) olarak verilmiştir.

Tablo-21 (Devam): Hastaların genel özellikleri

	n=35
Tanı Anında Beta 2 Mikroglobulin	
Normal	25 (%71)
Yüksek	10 (%29)
Tanı Anında Sedimentasyon	
Normal	11 (%31)
Yüksek	24 (%69)
Nüks Anında LDH	
Normal	19 (%54)
Yüksek	16 (%46)
Nüks Anında Beta 2 Mikroglobulin	
Normal	22 (%63)
Yüksek	13 (%37)
Nüks Anında Sedimentasyon	
Normal	11 (%31)
Yüksek	24 (%69)
Primer Tedavinin Kür Sayısı	
Tek Rejim	32 (%91)
Çok Rejim	3 (%9)
Primer Tedaviye Yanıt	
Remisyon	23 (%66)
Refrakter	12 (%34)
Kurtarma Tedavisine Yanıtı	
Tam Yanıtlı	9 (%26)
Kısmi Yanıtlı	2 (%6)
Refrakter	24 (%68)
Nakil Öncesi Primer KT	
ABVD	31 (%88)
CHOP	2 (%6)
BEACOPP	1 (%3)
MOPP	1 (%3)
Kurtarma Tedavisi Rejim Sayısı	
1 Rejim	15 (%43)
>1 Rejim	20 (%57)
Nakil Öncesi RT	12 (%34)
Relaps Süresi	
Refrakter	12 (%34)
<2 Ay	1 (%3)
2-12 Ay	6 (%17)
>12 Ay	16 (%46)
Nakil Öncesi Mobilizasyon	
G CSF	5 (%14)
Etoposid + G CSF	13 (%37)
DHAP + G CSF	14 (%40)
Pleriksafor + G CSF	3(%9)

Veriler n(%) olarak verilmiştir.
*DHAP: Deksametazon, yüksek doz sitarabin, cisplatin

Çalışmaya katılanların medyan tanı yaşı 29 (minimum-maksimum; 14-62) yıl olarak bulunmuştur. Çalışmada tanı yaşına göre 40 yaş altı olan hastaların oranı %83; kırk yaş ve üzeri olanların oranı ise %17 olarak

bulunmuştur. Hastaların medyan nakil yaşı ise 33 (minimum-maksimum; 22-62) yıl olarak belirlenmiştir. Medyan yaşına göre gruplama yapıldığında ise 40 yaş altı olan hastaların oranı %74; kırk yaş ve üzeri olanların oranı ise %26 olarak bulunmuştur. Hodgkin lenfomalı hastalar cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde ise %54'ünün erkek, %46'sının ise kadın olduğu görülmektedir. Hodgkin Lenfomalı 6 hastanın ek hastalığı bulunuyordu. Bu hastalıklar koroner arter hastalığı 3, diyabetes mellitus 2, astım 1 kişiydi.

Tanı dağılımına göre incelendiğinde hastaların %68.5'inin Noduler sklerozan HL tanısı aldığı görülmektedir. Miks sellüler HL tanısı alan hastaların oranının %20, lenfositten zengin tanısı alan hastaların oranının %8.5 ve Nodüler lenfosit predominant tanısı alan hastaların oranının ise %3 olduğu görülmektedir.

Evre dağılımına göre incelendiğinde hastaların ağırlıklı olarak 2B (%26), 2A (%17) ve 4B (%26) olduğu görülmektedir. Tanı anında B semptomu gözlenen hastaların oranının %66, bulky kitle gözlenen hastaların oranının %14 ve ekstranodal tutulum gözlenen hastaların oranının ise %26 olduğu belirlenmiştir.

Kemik iliği tutulumuna göre incelendiğinde ise normosellüler tutulum gözlenen hastaların oranının %86 ve lenfosid infiltrasyonu gözlenen hastaların oranının ise %14 olduğu belirlenmiştir.

Tanı anında hastaların %40'ının LDH düzeyinin yüksek, %29'unun beta 2 mikroglobulin düzeyinin yüksek ve %69'unun ise sedimentasyon düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Nüks anına göre incelendiğinde ise hastaların %46'sının LDH düzeyinin yüksek, %37'sinin beta 2 mikroglobulin düzeyinin yüksek ve %69'unun ise sedimentasyon düzeyinin yine yüksek olduğu belirlenmiştir.

Primer tedeviye yanıt oranına göre incelendiğinde ise hastaların %66'sında remisyon, %34'ünde ise refrakterlik gözlenmiştir. Hastaların primer kemoterapinin rejim sayısına göre yapılan inceleme sonucunda %91' inin tek rejim aldığı; geriye kalan %34'lük grubun ise çoklu rejim aldığı belirlenmiştir. Nakil öncesi primer KT türüne göre incelendiğinde ise ağırlıklı olarak hastaların ABVD tedavisi aldığı görülmektedir (%88). Kurtarma

tedavisine verilen yanıt oranları incelendiğinde ise hastaların %26'sının tam yanıtlı, %6'sının kısmi yanıtlı ve %68'inin ise refrakter olduğu belirlenmiştir. Kurtarma tedavisinde uygulanan rejim sayısına göre incelendiğinde ise tek rejim alan hastaların oranının %43 olduğu belirlenirken, hastaların %57'sinin ise tek rejimden daha fazla sayıda rejim aldığı belirlenmiştir. Nakil öncesi RT alan hasta oranı ise %34 olarak belirlenmiştir.

Relaps süresine göre değerlendirme yapıldığında ise hastaların %34' ünün refrakter olduğu, %3'ünün iki aydan daha kısa, %17'sinin 2-12 ay arası ve %46'sının ise 12 aydan daha fazla relaps süresine sahip olduğu belirlenmiştir.

Nakil öncesi mobilizasyon durumuna göre incelendiğinde G CSF' nin %14 oranında olduğu, Etoposid + G CSF oranının %37, DHAP + G CSF oranının %40 ve Pleriksafor + G CSF oranının ise %9 olduğu görülmüştür.

Relaps/refrakter hodgkin lenfoma tanılı hastaların nakil öncesi prognostik skor özellikleri Tablo-22 de raporlanmıştır.

Tablo-22: Hastaların nakil öncesi prognostik skor özellikleri

	n=35
Nakil Öncesi IPI Skoru	
<3	30 (%86)
≥3	5 (%14)
HCT CL SKOR	
0	25 (%71)
1	7 (%20)
2	2 (%6)
3	1 (%3)

Veriler n (%) olarak verilmiştir.
*IPI: International Prognostic Index
*HCT CL: Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index

IPI skoruna göre değerlendirildiğinde ise %86 oranında hastanın IPI skorunun 3'ün altında olduğu; %14'ünün ise 3 ve üzeri IPI skoruna sahip olduğu görülmüştür. HCT CL skoruna göre incelendiğinde ise hastaların büyük bölümünün (%71) skorunun 0 olduğu görülmüştür. Hastaların %20 sinin skorunun 1, %6'sının 2 ve %3'ünün ise 3 değerine sahip olduğu görülmektedir.

Relaps/refrakter hodgkin lenfoma tanılı hastaların nakil öncesinde uygulanılan kurtarma tedavisi özellikleri Tablo-23 de raporlanmıştır.

Tablo-23: Hastaların nakil öncesi uygulanılan kurtarma tedavisi özellikleri

	n=35
Kurtarma Tedavisi	
İmmünoterapi	13 (%37)
DHAP	33 (%94)
Brentıxumab	13 (%37)
Nivolumab	8 (%23)
Gemsitabin	10 (%29)
ICE	4 (%11)
IGEV	2 (%6)
ABVD	6 (%17)

Veriler n(%) olarak verilmiştir.
* DHAP: Deksametazon, yüksek doz sitarabin, cisplatin
*ICE: İfosfomid, karboplatin, etoposid
*IGEV: İfosfomid, gemsitabin, etoposid, vinorelbin
*ABVD: Doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin

DHAP verilen hasta oranının %94, brentixumab verilen hasta oranının %37, nivolumab verilen hasta oranının %23, gemsitabin verilen hasta oranının %29, ICE verilen hasta oranının %11, IGEV verilen hasta oranının %6 ve ABVD verilen hasta oranının %17 olduğu görülmektedir. Hastaların %37' sinin immünoterapi aldığı belirlenmiştir.

Tablo 24. OHKHN öncesi uygulanılan KT rejimleri (26)

ABVD: Doxorubisin 25 mg/m2 ıv 1 ve 15.günler, Bleomisin 10 IU/m2 ıv 1 ve 15.günler, Vinblastin 6 mg/m2 ıv 1 ve 15.günler, Dakarbazin 375 mg/m2 ıv 1 ve 15.günler
MOPP: Mekloretamin 6 mg/m2 ıv 1 ve 8.günler, Vinkristin 1,4 mg/m2 1 ve 8.günler, Prokarbazin 100 mg/m2 1 ve 14.günler, Prednizon 40 mg/m2 po 1 ve 14.günler
BEACOPP: Bleomisin 10 IU/m2 ıv 8.gün, Etoposid 200 mg/m2 ıv 1-3.günler, Doxorubisin 35 mg/m2 ıv 1.gün, Siklofosfomid 1250 mg/m2 ıv 1.gün, Vinkristin 1.4 mg/m2 ıv 8.gün, Prokarbazin 100 mg/m2 po 1-7.günler, Prednizon 40 mg/m2 ıv 1-14.günler, G-CSF sk 8.gün
CHOP: Siklofosfomid 750 mg/m2 ıv 1.gün, Doksorubisin 50 mg/m2 ıv 1.gün, Vinkristin 1.4 mg/m2 ıv 1.gün, Metilprednizolon 100 mg/gün po 5 gün
DHAP: Cisplatin 100 mg/m2 ıv 1.gün, Sitarabin 2x2 gr/m2 ıv 2.gün, deksametazon 40 mg po 1-4.günler
ICE: Sitarabin 800 mg/m2/gün ıv 1.,2.,3. Günler, İdarubisin 8 mg/m2/gün ıv 1.,2.,3. Günler, Etoposid 150 mg/m2/gün ıv 1.,2.,3. Günler
IGEV: Prednizolon 100 mg 1-4.günler, Gemsitabin 800 mg/m2 ıv 1 ve 4.günler, Vinorelbin 20 mg/m2 ıv 1.gün, İfosfomid 2 gr/m2 ıv 1-4.günler

Çalışmaya katılan hastaların tanı anında ve nüks anında belirlenen laboratuvar ölçümlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo-25 de verilmiştir.

Tablo-25: Hastaların tanı ve nüks anındaki laboratuvar ölçümleri

	n=35
Tanı Anı	
LDH	229.5 (153-547)
Beta 2 Mikroglobulin	1850.5 (1377-3503)
Sedimentasyon	34 (2-105)
Lökosit	7575 (1320-22300)
Nötrofil	5135 (810-17900)
Lenfosit	1530 (201-7320)
Hemoglobin	11.49±1.84
Trombosit	301.411±131.262
Nüks Anı	
LDH	232 (138-674)
Beta 2 Mikroglobulin	1979 (1110-5206)
Sedimentasyon	32 (2-120)
Lökosit	8140 (2600-25500)
Nötrofil	5880 (1100-21600)
Lenfosit	1853.88±921.97
Hemoglobin	11.63±2.03
Trombosit	281.500 (15.500-1030.000)

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo-25 incelendiğinde hastaların tanı anındaki medyan LDH düzeyi 229.5 (minimum- maksimum, 153-547) ve nüks anındaki medyan LDH düzeyi ise 232 (minimum- maksimum, 138-674) olarak bulunmuştur. Beta 2 mikroglobulin için ise tanı anındaki medyan değeri 1850.5 (minimum-maksimum, 1377-3503) ve nüks anındaki medyan değeri ise 1979 (minimum-maksimum, 1110-5206) olarak belirlenmiştir. Sedimentasyon düzeyine ait tanı anındaki medyan ölçüm değeri 34 (minimum- maksimum, 2-105) ve nüks anındaki medyan düzeyi ise 32 (minimum- maksimum, 2-120) olarak saptanmıştır. Tanı anındaki medyan lökosit düzeyi 7575 (minimum-maksimum, 1320-22300) ve nüks anındaki medyan düzeyi ise 8140 (minimum- maksimum, 2600-25500) olarak bulunmuştur. Nötrofil ölçümünün tanı anındaki değeri 5135 (minimum- maksimum, 810-17900) ve nüks anındaki medyan değeri ise 5880 (minimum- maksimum, 1100-21600) olarak belirlenmiştir. Tanı anına ait medyan lenfosit düzeyi 1530 (minimum-maksimum, 201-7320) ve nüks anındaki ortalama düzeyi ise 1853.88 ±921.97 olarak belirlenmiştir. Tanı anındaki ortalama hemoglobin düzeyi 11.49±1.84 olarak belirlenirken, nüks anındaki ortalama değeri ise 11.63±2.03 olarak belirlenmiştir. Tanı anındaki ortalama trombosit düzeyi ise

301.411±131.262 olarak saptanmış olup, nüks anındaki ölçümü ise 281.500 (minimum- maksimum, 15.500-1030.000) olarak hesaplanmıştır.

Tablo-26 da ise Hodgkin lenfoma tanılı hastaların nakil ile ilgili değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistiklere yer verilmiştir.

Tablo-26: Hastaların nakil ile ilgili değişkenlerine ilişkin ölçümleri

	n=35
Ürün C34 Sayısıı	6.24(3.01-68.36) x10 ^{6}/kg
Nötrofil Engrafman (Gün)	11(0-16)
Trombosit Engrafman >20000 (Gün)	11(0-32)
Trombosit Engrafman >50000 (Gün)	15(0-92)
Mobilizasyon ile nakil arası süre (Gün)	48(17-385)
Hastanede yatış süresi (Gün)	25(11-60)

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Tablo-26 incelendiğinde medyan C34 düzeyi 6.24 (minimum-maksimum, 3.01-68.36) olarak ölçülürken, medyan nötrofil engrafmanı ise 11 gün (minimum- maksimum, 0-16) olarak belirlenmiştir. Medyan trombosit engrafmanı (>20000) 11 gün (minimum-maksimum, 0-32) ve medyan trombosit engrafmanı (>50000) ise 15 gün (minimum- maksimum, 0-92) gün olarak beliirilenmiştir. Mobilizasyon ile nakil arasında geçen süre ise 48 gün (minimum-maksimum, 17-385) olarak belirlenirken, medyan hastanede yatış süresi ise 25 gün (minimum- maksimum, 11- 60) olarak hesaplanmıştır.

Tablo-27 de hastaların nakil sonrası FEN etkeni ve tedavilerine yönelik tanımlayıcı istatistiklere yer verilmiştir.

Tablo-27: Hastaların nakil sonrasındaki FEN etkeni ve tedavileri

	n=35
FEN Etkeni	
Gram pozitif bakteriler	4 (%11)
Gram negatif bakteriler	8 (%23)
Gram pozitif & negatif bakteriler	23 (%66)
FEN Gelişme Süresi (Gün)	4 (1 -21)
FEN Tedavisi	
Antibiyotik	31 (%89)
Antibiyotik+Antifungal	4 (%11)

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

FEN etkeninin dağılımına göre incelendiğinde gram pozitif bakteri oranı %11, gram negatif bakteri oranı %23 ve gram pozitif ile gram negatif bakteri birlikte görülme oranı ise %66 olarak belirlenmiştir. Medyan FEN

gelişme süresi 4 gün (minimum-maksimum, 1-21) olarak belirlenmiştir. FEN tedavisi dağılımına göre incelendiğinde hastaların %89'ına antibiyotik tedavisi ve %11'ine ise antibiyotik ve antifungal tedavisi verildiği görülmektedir.

Tablo-28 de ise nakil sonrası komplikasyonların dağılımı verilmiştir.

Tablo-28: Nakil sonrası komplikasyonlar

	n=35
CMV-DNA	2 (%6)
Galaktomannan	
Negatif	34 (%97)
Pozitif	1 (%3)
Febril Nötropeni	35 (%100)
Mukozit	12 (%34)
Tifilitis	8 (%23)
Engraftman Sendromu	1 (%3)
Abse	1 (%3)
Nöbet	1 (%3)
Miyokard infarktüsü ve Aritmi	2 (%6)

*CMV: Sitomegalovirüs

Tablo-28 incelendiğinde, CMV gözlenen hasta oranı %6 iken, mukozit gözlenen hastaların oranının ise %34 olduğu görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda tifilitis gözlenme oranı %23 olarak belirlenirken, engraftman sendromu gözlenen hastaların oranının ise %3 olduğu belirlenmiştir. Abse ve nöbet gözlenen hastaların oranı %3 olup, miyokard infarktüsü ve aritmi gözlenme oranının ise %6 olduğu görülmektedir.

Nakil öncesi mobilizasyon, nakil öncesi başarısız mobilizasyon rejimi ve mobilizasyon sayısının dağılımı Tablo-29 da verilmiştir.

Tablo-29: Hastaların nakil öncesi mobilizasyon ile ilgili değişkenlerinin dağılımı

Nakil Öncesi	**n=35**
Mobilizasyon	
G CSF	5 (%14)
Etoposid + G CSF	13 (%37)
DHAP+ G CSF	14 (%40)
Pleriksafor + G CSF	3 (%9)
Başarısız Mobilizasyon Rejimi	
Başarılı	29 (%83)
G CSF	2 (%6)
Etoposid + G CSF	1 (%3)
DHAP+ G CSF	3 (%8)
Mobilizasyon Sayısı	
1	29 (%83)
>1	6 (%17)

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

Hastaların nakil öncesi mobilizasyon rejimleri incelendiğinde %14' ünün G CSF, %37'sinin Etoposid + G CSF, %40'ına DHAP + G CSF ve %8' ine Pleriksafor + G CSF verildiği belirlenmiştir. Ek olarak hastaların %83' ünde uygulanan mobilizasyon rejimleri başarılı olurken, %6'sında G CSF rejiminin başarısız, %3'ünde Etoposid + G CSF rejiminin başarısız ve %8' inde ise uygulanan DHAP+ G CSF rejiminin başarısız olduğu belirlenmiştir. Nakil öcesi mobilizasyon sayısına bakıldığında ise tek mobilizasyon oranının %83 ve birden fazla mobilizasyon oranının ise %17 olduğu görülmektedir.

Hastaların son kurtarma tedavisinden ile OHKHN yapılana kadar geçen süre ortalama 15 (1-103) aydı. OHKHN' den relapsa kadar geçen süre ortalama 15 ay (1-51) idi.

OHKHN'inde 34 hastaya hazırlık rejimi olarak BEAM protokolü, 1 hastaya Bu-Cy-E protokolü kullanıldı.

BEAM Protokolü:

Carmustin 300 mg/m^2 -6.gün

Etoposid 200 mg/m^2 -5,-4,-3,-2.gün

Sitarabin 2x200 mg/m^2 -5,-4,-3,-2.gün

Melfalan 140 mg/m^2 -1.gün

Bu-Cy-E Protokolü:

Busulfan 0.8 mg/kg -5,-4. gün

Siklofosfamid 60 mg/kg -3,-2. gün

Mesna 60 mg/kg -3,-2. gün

Etoposid 400 mg/m^2 -3,-2. gün

Nakil sonrası yanıt oranları ise Tablo-30 da verilmiştir. Tablo incelendiğinde 35 hodgkin lenfoma tanılı hastanın %23'ünün eks olduğu, yaşayanların ise %49'unda remisyon gözlendiği, %51'inde relaps olduğu görülmektedir. Eks olan 8 hastanın 7 tanesi lenfoma nedenli, bir tanesinin ise lenfoma dışı nedenli kaybedildi. Eks nedeni olarak serobravasküler trombüs, subaraknoid kanama, sepsis, alveoler hemoraji, miyokard infarktüsü saptanmıştır. Nakil sonrasında 1 hastada sekonder malignite olarak akciğer malignitesi gelişmiştir.

OHKHN' den sonra ilk 100 gün içinde ölen hasta sayısı 4 idi ve ölüm nedenlerine göre enfeksiyon 3, miyokard infarktüsünden 1 kişiydi. OHKHN' nin 1.yılında ölenlerin sayısı 1 kişi ve 3.yılında ölenlerin sayısı 3 kişi iken relaps olanların sayısı 1.yılda 9 kişi, 3.yılda 6 kişi ve 5.yılda 2 kişiydi.

Tablo-30: Hastaların nakil sonrası tedaviye yanıt durumları

	n=35
Nakil Sonrası Yanıt	
Eks	8 (%23)
*Lenfoma Nedenli**	7 (%88)
*Lenfoma Dışı Nedenli**	1 (%12)
Yaşıyor	27 (%77)
*Remisyon**	17 (%49)
*Nüks**	18 (%51)
OHKHN Sonrası Relaps Hastaların Durumu	18 (%51)
*Eks**	8 (%44)
*Remisyon**	7 (%39)
*Refrakter**	3 (%17)

Veriler n (%) olarak verilmiştir.
**İlgili frekanslara karşılık gelen yüzde değerler eks n=8, yaşıyor n=27, OHKHN sonrası relaps hastaların durumu n=18 hasta dikkate alınarak hesaplanmıştır*

Tablo-30 da verilen bulgulara ek olarak hastaların %40'ına nakil sonrasında tedavi verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %31'i immünoterapi alırken, %11'i kemoterapi ve %6'sı ise nakil sonrasında radyoterapi almıştır.

Nakil sonrasında immunoterapi, kemoterapi ve radyoterapi alan hastaların dağılımı Tablo-31 de verilmiştir.

Tablo-31: Nakil sonrası immunoterapi, kemoterapi ve radyoterapi alan hastaların dağılımı

Nakil Sonrası	**n=35**
İmmunoterapi	11 (%31)
Kemoterapi	4 (%11)
Radyoterapi	2 (%6)

Veriler n (%) olarak verilmiştir.

Üç aylık, 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları Tablo-32 de verilmiştir.

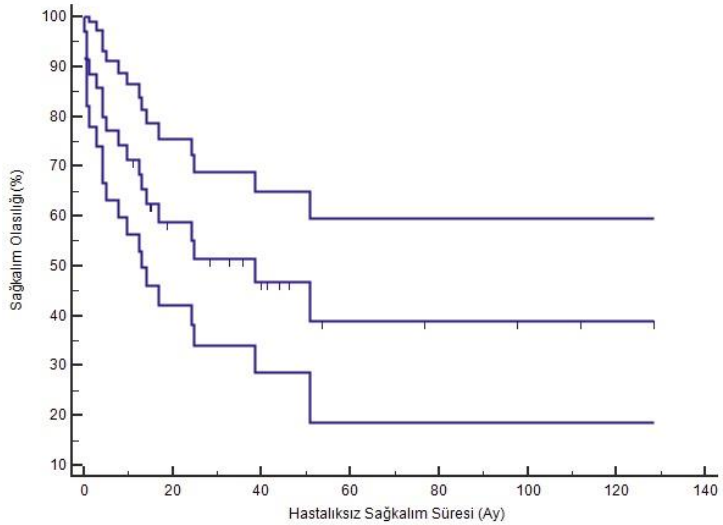
Tablo-32: Genel ve hastalıksız sağ kalım oranları

Süre	Genel sağkalım	Hastalıksız sağkalım
3 ay	%89	%77
1 yıl	%86	%67
3 yıl	%75	%32
5 yıl	%75	%21

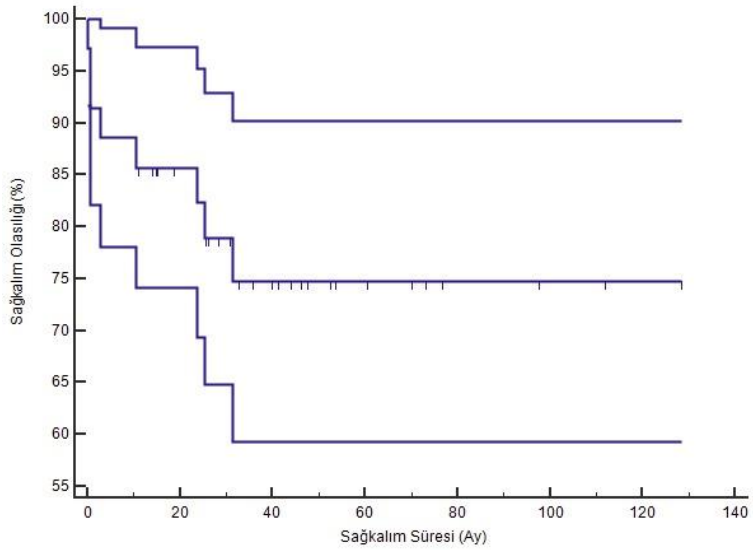
Tablo-32 de genel ve hastalıksız sağkalım oranları verilmiştir. Tablo incelendiğinde 3 aylık genel sağkalım oranının %89.6, 1 yıllık %86, 3 yıllık %75 ve 5 yıllık genel sağkalım oranının ise %75 olduğu görülmektedir. Hastalıksız sağkalım süresine ait sağkalım oranları incelendiğinde ise 3 ay için %77, bir yıl için %67, üç yıl için %32 ve beş yıl için %21 olarak belirlenmiştir.

OHKHN sonrası genel sağkalım 99 (±8.9) ay; hastalıksız sağkalım ortalama 60 (±10.7) aydır. OHKHN sonrası eks olan hastaların medyan sağkalımı 11 (± 4.5) ay, nükseden hastaların medyan sağkalımı 32 (±5.7) aydır.

Nakil sonrası hastalıksız sağ kalım süresine ait sağ kalım grafiği şekil-2 ve nakil sonrası genel sağkalıma ait sağkalım grafiği ise şekil-3 de verilmiştir.



Şekil-2: Nakil sonrası hastalıksız sağkalım



Şekil-3: Nakil sonrası genel sağkalım

Nakil öncesi dönemde hastalıksız sağkalım süresinin, sağkalım süresi üzerinde etkili olduğu düşünülen değişkenlere göre karşılaştırması Tablo-33 de verilmiştir.

Tablo-33: Hastalıksız sağkalım süresinin nakil öncesi döneme göre incelenmesi

n=35	Risk altındaki hasta sayısı (%) [a]	Nüks Sayısı (%) [b]	Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri
Evre				
Erken evre	15 (%43)	9 (%60)	24 ± 14	0.327
Geç evre	20 (%57)	9 (%45)	51 ± 29	
Tanı Yaşı				
<40 yıl	29 (%83)	14(%48)	51 ± 22	0.369
≥40 yıl	6 (%17)	4 (%67)	12 ± 8	
Cinsiyet				
Kadın	16 (%46)	7 (%44)	51 ± 21	0.233
Erkek	19 (%54)	11 (%58)	14 ± 9	
Tanı				
NSHL	24 (%69)	12(%50)	51 ± 21	0.758
Diğer	11 (%31)	6 (%55)	25 ± 8	
Komorbidite				
Var	6 (%17)	3 (%50)	25 ± 12	0.866
Yok	29 (%83)	15 (%52)	38 ± 18	
Tanı Anında B Semptomu				
Var	23 (%66)	11 (%48)	38 ± 19	0.872
Yok	12 (%34)	7 (%58)	25 ± 20	
Tanı Anında LDH				
Normal	21 (%60)	11 (%52)	38 ± 23	0.999
Yüksek	14 (%40)	7 (%50)	25 ± 8	
Tanı Anında Beta 2 Mikroglobulin				
Normal	25 (%71)	13 (%52)	38 ± 16	0.813
Yüksek	10 (%29)	5 (%50)	25 ± 12	
Tanı Anında Sedimentasyon				
Normal	11 (%31)	4 (%36)	83 ± 18	0.289
Yüksek	24 (%69)	14 (%58)	38 ± 9	
Ekstranodal Tutulum				
Var	9 (%26)	2 (%22)	77 ± 12	0.131
Yok	26 (%74)	16 (%62)	51 ± 11	
Bulky Kitle				
Var	5 (%14)	1 (%20)	35 ± 8	0.253
Yok	30 (%86)	17 (%57)	55 ± 11	
Kemik İliği Tutulumu				
Normosellüler	30 (%86)	16 (%53)	58 ± 11	0.775
Lenfosid İnfiltrasyonu	5 (%14)	2 (%40)	60 ± 21	
Primer Kemoterapi Kür Sayısı				
Tek Rejim	32 (%91)	18 (%56)	-	-
*Çoklu Rejim**	3 (%9)	0	-	
Nakil Öncesi Radyoterapi				
Var	12 (%34)	5 (%42)	79 ± 17	0.389
Yok	23 (%66)	13 (%57)	47 ± 11	

a: n =35 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir,
b: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir

**: Birim sayısı istatistiksel analize yeterli olmadığı için ilgili grup analize dahil edilmemiştir. Genel sağkalım süresi medyan±standart hata ve ortalama±standart hata olarak verilmiştir.*

Tablo-33(Devam): Hastalıksız sağkalım süresinin nakil öncesi döneme göre incelenmesi

n=35	Risk altındaki hasta sayısı (%)[a]	Nüks Sayısı (%)[b]	Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri
Primer Tedaviye Yanıt				
Remisyon	23 (%66)	11 (%48)	51 ± 21	0.153
Refrakter	12 (%34)	7 (%58)	13 ± 11	
Relaps Süresi				
≤12 ay	19 (%54)	12 (%63)	35 ± 10	**0.033**
>12 ay	16 (%46)	6 (%38)	80 ± 15	
Nüks Anında LDH				
Normal	19 (%54)	9 (%47)	51 ± 24	0.784
Yüksek	16 (%46)	9 (%56)	24 ± 14	
Nüks Anında Beta 2 Mikroglobulin				
Normal	22 (%63)	11 (%50)	51 ± 26	0.679
Yüksek	13 (%37)	7 (%54)	25 ± 14	
Nüks Anında Sedimentasyon				
Normal	11 (%31)	2 (%18)	102 ± 17	**0.021**
Yüksek	24 (%69)	16 (%67)	36 ± 8	
DHAP				
Var	33 (%94)	17 (%52)	-	-
*Yok**	2 (%6)	1 (%50)	-	
Kurtarma Tedavisi Rejim Sayısı				
1 Rejim	15 (%43)	7 (%47)	54 ± 11	0.982
>1 Rejim	20 (%57)	11 (%55)	58 ± 11	
İmmunoterapi				
Var	13 (%37)	11 (%85)	32 ± 5	0.829
Yok	22 (%63)	7 (%32)	68 ± 13	
Nakil Öncesinde IPI Skoru				
<3	30 (%86)	5(%16,67)	55 ± 11	0.280
≥3	5 (%14)	1(%5,88)	79 ± 46	
Nakil Öncesi Mobilizasyon				
G CSF	5 (%14)	1 (%20)	35 ± 7	0.212
Diğer	30 (%86)	17 (%57)	54 ± 11	
Nakil Öncesi Mobilizasyon Sayısı				
1	29 (%83)	15 (%53)	57 ± 12	0.876
>1	6 (%17)	3 (%50)	53 ± 18	
Nakil Yaşı				
<40 yıl	29 (%83)	13 (%45)	38 ± 17	0.805
≥40 yıl	6 (%17)	5 (%83)	17 ± 7	
FEN Etkeni				
Gram pozitif bakteri	4 (%11)	2(%50)	32 ± 3	
Gram negatif bakteri	8 (%23)	3 (%38)	72 ± 18	0.837
Gram pozitif & negatif bakteri	23 (%66)	13 (%57)	57 ± 12	

a: n =35 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir,

b: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir
**: Birim sayısı istatistiksel analize yeterli olmadığı için ilgili grup analize dahil edilmemiştir.*
Genel sağkalım süresi medyan±standart hata ve ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

Tablo-33 hastalıksız sağkalım süresinin nakil öncesi dönem ile ilişkili olan değişkenlere göre karşılaştırmalarını içermektedir. Tablo incelendiğinde relaps süresine göre hastalıksız sağkalım süresinin farklılık gösterdiği görülmektedir (p=0.033). Relaps süresi ≤12 ay olan hasta grubunda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 35 (±10) ay olarak belirlenirken, 12 ay üzeri relaps süresine sahip hasta grubunda ise 80 (±15) ay olarak bulunmuştur. Bununla birlikte nüks anında sedimantasyon düzeyi düşük ve yüksek olarak belirlenen hasta grupları arasında da hastalıksız sağkalım süresinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p=0.021). Sedimantasyon düzeyi normal olarak belirlenen hasta grubunda ortalama sağkalım süresi 102 (±17) ay ve sedimantasyon düzeyi yüksek olan grupta ise 36 (±8) ay olarak bulunmuştur. Tablo-33 de yer verilen diğer değişkenler göre ise hastalıksız sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Hastalıksız sağkalım süresi üzerine etki eden risk faktörlerini belirlemek amacıyla Tablo-33 de yer verilen değişkenler ve bu değişkenlere ek olarak tanı ve nüks anındaki lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin ve trombosit düzeyleri, CD34 düzeyi, mobilizasyon ile nakil arasında geçen süre, nötrofil engraftmanı, trombosit engraftmanı (>20000), trombosit engraftmanı (>50000) ve hastanede yatış süresi öncelikle tek değişkenli cox regresyon analizi ile test edilmiş olup, analiz sonucunda p<0.25 kriterinin sağlaması durumunda ise çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edilmiştir. Bu doğrultuda, çok değişkenli Cox regresyon modeline tanı anındaki hemoglobin düzeyi, nüks anındaki trombosit düzeyi, CD34 düzeyi, nötrofil engraftmanı, trombosit engraftmanı (>20000), trombosit engraftmanı (>50000), hastanede yatış süresi, cinsiyet, ekstra nodal tutulum, nüks anındaki sedimantasyon düzeyi, tedaviye yanıt, relaps süresi ve nakil öncesi mobilizasyon değişkenleri dahil edilmiştir. Değişken seçim yöntemi olarak ileriye doğru seçim algoritması benimsenmiş olup Cox regresyon analizine ait final adımında elde edilen bulgular Tablo-34 de raporlanmıştır.

Tablo -34: Hastalıksız sağkalım süresine etki eden bağımsız risk faktörlerini belirlemeye yönelik Cox regresyon analizi sonuçları

Faktör	Wald	p-değeri	HR	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Tanı anında hemoglobin düzeyi	3.77	0.003	1.67	1.19	2.34
Nötrofil engraftmanı	8.90	0.003	0.70	0.55	0.88
Relaps süresi					
≤12 ay(ref.kat)	-	-	1	-	-
>12 ay	9.07	**0.003**	0.15	0.05	0.52

HR: Hazard Oranı; Ref.Kat: Referans kategori
Cox regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0.003)

Analize ait final adımı incelendiğinde regresyon modelinin anlamlı olduğu görülmektedir (p<0.001). Tanı anında ölçülen hemoglobin düzeyindeki bir birimlik artışın nüks riskini 1.67 kat düzeyinde arttırdığı belirlenmiştir. Bununla birlikte nötrofil engraftmanında gözlenecek bir birimlik artışın ise relaps riskini %30 düzeyinde azalttığı belirlenmiştir. Ek olarak relaps süresinin >12 ay olduğu grup için ise nüks riskinin %85 düzeyinde azaldığı görülmüştür.

Nakil öncesi dönemde genel sağkalım süresinin, sağkalım süresi üzerinde etkili olduğu düşünülen değişkenlere göre karşılaştırması Tablo-35 de verilmiştir. Tablo incelendiğinde nüks anında LDH düzeyi normal ve yüksek olarak belirlenen hasta grupları arasında genel sağkalım süresinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p=0.022). LDH düzeyi normal olarak belirlenen hasta grubunda ortalama sağkalım süresi 81(±14) ay ve LDH düzeyi yüksek olan grupta ise 92(±5) ay olarak bulunmuştur. Tablo-34 de yer verilen diğer değişkenler göre ise hastalıksız sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Genel sağkalım süresi üzerine etki eden risk faktörlerini belirlemek amacıyla Tablo-35 de yer verilen değişkenler ve bu değişkenlere ek olarak tanı ve nüks anındaki lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin ve trombosit düzeyleri öncelikle tek değişkenli Cox regresyon analizi ile test edilmiş olup, analiz sonucunda p<0.25 kriterinin sağlaması durumunda ise çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edilmiştir. Bu doğrultuda, çok değişkenli Cox regresyon modeline tanı yaşı, tanı, nüks anındaki LDH düzeyi ve immunoterapi değişkenleri dahil edilmiştir. Analiz sonucunda elde edilen Cox

regresyon modeli anlamlı bulunmadığı için (p>0.05) bu analize ait bulgular raporlanmamıştır.

Tablo-35: Genel sağkalım süresinin nakil öncesi döneme göre incelenmesi

n=35	Risk altındaki hasta sayısı (%) [a]	Nüks Sayısı (%) [b]	Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri
Evre				
Erken evre	15 (%43)	4 (%27)	95 ± 14	0.695
Geç evre	20 (%57)	4 (%20)	90 ± 9	
Tanı Yaşı				
<40 yıl	29 (%83)	6 (%17)	51 ± 21	0.081
≥40 yıl	5 (%17)	3 (%50)	11 ± 8	
Cinsiyet				
Kadın	16 (%46)	3 (%19)	106 ± 9	0.557
Erkek	19 (%54)	5 (%26)	40 ± 13	
Tanı				
NSHL	24 (%69)	4 (%17)	106 ± 9	0.197
Diğer	11 (%31)	4 (%36)	51 ± 9	
Komorbidite				
Var	6 (%17)	2 (%33)	53 ± 13	0.549
Yok	29 (%83)	6 (%21)	101 ± 9	
Tanı Anında B Semptomu				
Var	23 (%66)	4 (%17)	90 ± 9	0.400
Yok	12 (%34)	4 (%33)	89 ± 9	
Tanı Anında LDH				
Normal	21 (%60)	6 (%29)	92 ± 12	0.351
Yüksek	14 (%40)	2 (%14)	95 ± 10	
Tanı Anında Beta 2 Mikroglobulin				
Normal	25 (%71)	5 (%20)	103 ± 9	0.373
Yüksek	10 (%29)	3 (%30)	112 ± 17	
Tanı Anında Sedimentasyon				
Normal	11 (%31)	2 (%18)	106 ± 14	0.762
Yüksek	24 (%69)	6 (%25)	75 ± 8	
Ekstranodal Tutulum				
Var	9 (%26)	1 (%11)	81 ± 14	0.419
Yok	26 (%74)	7 (%27)	96 ± 10	
Bulky Kitle				
Var	5 (%14)	1 (%20)	35 ± 7	0.902
Yok	30 (%86)	7 (%23)	98 ± 9	
Kemik İliği Tutulumu				
Normosellüler	30 (%86)	7 (%23)	99 ± 9	0.962
Lenfosid İnfiltrasyonu	5 (%14)	1 (%20)	78 ± 17	
Primer Kemoterapi Kür Sayısı				
Tek Rejim	32 (%91)	8 (%25)	-	-
*Çoklu Rejim**	3 (%9)	0	-	

a: n =35 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir,
b: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir
**: Birim sayısı istatistiksel analize yeterli olmadığı için ilgili grup analize dahil edilmemiştir.*
Genel sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

Tablo-35(Devam): Genel sağkalım süresinin nakil öncesi döneme göre incelenmesi

n=35	Risk altındaki hasta sayısı (%)[a]	Nüks Sayısı (%)[b]	Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri
Nakil Öncesi Radyoterapi				
Var	12 (%34)	4 (%33)	88 ± 16	0.368
Yok	23 (%66)	4 (%17)	92 ± 8	
Primer Tedaviye Yanıt				
Remisyon	23 (%66)	6 (%26)	96 ± 11	0.702
Refrakter	12 (%34)	2 (%17)	58 ± 7	
Relaps Süresi				
≤12 ay	19 (%54)	4 (%21)	77 ± 9	0.845
>12 ay	16 (%46)	4 (%25)	98 ± 13	
Nüks Anında LDH				
Normal	19 (%54)	7 (%37)	81 ± 14	**0.022**
Yüksek	16 (%46)	1 (%6)	92 ± 5	
Nüks Anında Beta 2 Mikroglobulin				
Normal	22 (%63)	5 (%23)	100 ± 11	0.843
Yüksek	13 (%37)	3 (%23)	75 ± 11	
Nüks Anında Sedimentasyon				
Normal	11(%31)	2 (%18)	102 ± 16	0.744
Yüksek	24 (%69)	6 (%25)	74 ± 8	
DHAP				
Var	33 (%94)	7 (%21)	-	-
*Yok**	2 (%6)	1 (%50)	-	
Kurtarma Tedavisi Rejim Sayısı				
1 Rejim	15 (%43)	4 (%27)	71 ± 11	0.560
>1 Rejim	20 (%57)	4 (%20)	104 ± 10	
İmmunoterapi				
Var	13 (%37)	1 (%8)	55 ± 4	0.147
Yok	22 (%63)	7 (%32)	89 ± 12	
Nakil Öncesi IPI Skoru				
<3	30 (%86)	8 (%27)	95 ± 10	0.256
≥3	5 (%14)	0	37 ± 15	
Tedavi Sonu PET				
Tam yanıtlı	17(%49)	3(%17,65)	105 ± 11	0.685
Stabil	10 (%28)	3(%30)	68 ± 14	
KC tutulumu veya yeni lezyonlar	8 (%23)	2(%25)	43 ± 6	
Kurtarma Tedavisine Yanıt				
Tam yanıtlı	9/33 (%26)	2 (%22)	90 ± 13	0.727
Refrakter	24/33 (%69)	6 (%25)	95 ± 11	

a: n =35 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir,
b: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir
**: Birim sayısı istatistiksel analize yeterli olmadığı için ilgili grup analize dahil edilmemiştir.*
Genel sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

Hodgkin Lenfoma tedaviye iyi yanıt veren bir hastalıktır ve yaklaşık %70'inin birinci basamak kemoterapiden sonra iyileştiği bilinmektedir. Relaps/refrakter HL hastaları konsolidasyon tedavi sonrasında OHKHN uygulanır. OHKHN yapılan hastaların yaklaşık %50'sinde ise remisyon sağlanmaktadır. Günümüzde moleküler inhibitörler veya hedefe yönelik tedavilerin gelişmesiyle OHKHN endikasyonları ve uygulanması önemli ölçüde değişmektedir. Yeni tedavilere rağmen yapılan çalışmalarda OHKHN' nin yeni tedavilerden daha üstün olduğu ve bazı patolojiler için potansiyel tedavi edici etkisi olduğu görülmüştür (56,57).

OHKHN sonuçlarının iyileştirilmesi amacıyla hastalarda ve süreçte etkili olan birçok kötü prognoz faktörü saptanmıştır (52). Literatürdeki çalışmalarda OHKHN sonuçlarını kötü etkilediği gösterilmiş faktörler: Tedavi sonrasında refrakter olması, relaps süresinin 12 ayın altında olması, B semptomu olması, kurtarma rejimi sayısının 2'den fazla olması, ekstranodal tutulum içermesi, transplantasyon öncesi FDG-PET'in pozitif olması, ECOG ≥ 1, bulky kitlesi olması, sedimentasyon 40 mm/h'in üstünde olması, LDH'ın 250 L/h'in üstünde olması, hemoglobinin 12 g/dl'nin üstünde olması, lökositoz ve lenfositoz olması, kurtarma tedavisine tam yanıt sağlanamamasıdır. Ancak şimdiye kadar OHKHN'in HSS ve GSS'yi belirleyen kabul edilen belirgin prognostik skor saptanmamıştır (63–66).

Çalışmamızda Ocak 2009 ile Mart 2020 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde takipli ve diğer sağlık merkezlerinde takipliyken Uludağ Üniversitesi'nde takip ve tedavisi devam eden relaps/refrakter HL tanılı hastaların tanı anı, nakil süreci ve sonrası özelliklerinin OHKHN sonuçlarına ve sağkalımı üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Bizim kurumumuzda takipli HL hastalarının %11'ine OHKHN uygulandı. Çalışmamızda OHKHN yapılan 35 hasta bulunmaktadır. Nakil sonrasında %49'u remisyon, %51'inde relaps gelişti. Relaps gelişen

hastaların tedavi sonrası yanıtında %39'u remisyon, %17'si refrakter, %44'ü eks oldu. Takiplerde ilk 3 ayda 9 hasta, 3 ay ile 1 yıl arasında 2 hasta, 1 ile 3 yıl arasında 8 hasta yeni nüks gelişirken 3 ile 5 yıl arasında nüks saptanmamıştır. Çalışmamızda nakil sonrası GSS 100 ay; HSS 60 ay olarak saptandı. OHKHN sonrasında GSO 3 aylık %89, 1 yıllık %86, 3 yıllık %75, 5 yıllık %75; HSO 3 aylık %77, 1 yıllık %67, 3 yıllık %32, 5 yıllık %21 saptandı. Çalışmamızın sonucunda sağkalım üzerine anlamlı olarak etki eden risk faktörleri relaps süresinin> 12 ay, nüks anında sedimentasyon yüksekliği, nüks anında LDH yüksekliği, tanı anında hemoglobin düzeyi, nötrofil engraftman süresi saptanmıştır.

Çalışmamızda %54'ü erkek olup OHKHN'nin sağkalımı üzerinde anlamlı etkisi görülmedi. Ancak kadınların erkeklere göre HSS'de yaklaşık 3 yıl, GSS'de yaklaşık 5 yıl ile daha uzun süreye sahip olduğu görülmüştür. Tanı anında hastaların %83'ü ve nakil anında ise hastaların %74'ü 40 yaşından küçüktür. Tanı yaşı ve nakil yaşı sağkalım üzerine anlamlı olarak saptanmamıştır. Ancak tanı yaşı <40 olanlar >40' a göre yaklaşık HSS 3 yıl 3 ay, GSS 3 yıl 4 ay; nakil yaşı <40 olanlar >40' a göre yaklaşık HSS'de 1 yıl 9 ay daha uzun süreye sahip olduğu görüldü. OHKHN yapılan hastalarda yaygın görülen histolojik tanı %69 ile NSCHL'dir. Diğer tanılar %20 MCCHL, %9 LRCHL, %3 NLPHL' dir. Histolojik tanının sağkalım üzerinde anlamlı etkisi görülmedi Ancak NSCHL tanılı hastaların diğer hastalara göre yaklaşık HSS 2 yıl 2 ay, GSS 4 yıl 7 ay daha uzun olduğu görülmüştür. NSCHL tanılı 24 hastadan 12 hasta, LRCHL tanılı 3 hastadan 1 hasta, MCCHL tanılı 7 hastadan 4 hasta, NLPHL tanılı olan 1 hastada OHKHN sonrası relaps geliştiği görülmüştür. Tanı anı evrelemesinde %47 evre I ve II, %53 evre III ve IV 'dür. Erken evrenin sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olmayıp sağkalım sürelerinde de belirgin süre uzatması görülmemiştir.

Literatürde primer kemoterapi sonrasında HL'nın %15 ile %20'sinde relaps veya refrakter geliştiği bildirilmiştir. Relaps/refrakter HL'da Rancea ve arkadaşları konvansiyonel tedavi sonrasında OHKHN yapılmasının hastalığın GSS'de etkisi olmayıp HSS'de etkili olduğunu göstermiştir (67). Başka bir çalışmada Peralez ve arkadaşları OHKHN'in sağkalımı relaps HL

hastalarında HSO %50 ile %60 arasında GSO %50 ile %80 arasında; refrakter HL için HSO %40 ile %45 GSO %30 ile %70 arasında değiştiği gösterilmiştir. Southwest Onkoloji Grup'u relaps/refrakter HL 92 hastanın 89' u tedavi edildi ve 82 hasta OHKHN sonrasında minimal rezidüal hastalık olmadan tamamladı. Takiplerinde 2 yıllık HSO %63 ve GSO %91' dir. Yüksek GSO olmasının nedeni muhtemelen OHKHN sonrasında brentixumab vedotin ve AHKHN dahil çeşitli kurtarma tedavi seçeneklerinin olmasından kaynaklanmaktadır (62-64).

Literatürde genç yaşta tanı alan relaps/refrakter HL hastalarda genellikle OHKHN uygulanırken yaşlı hastalarda kabul edilebilir toksisite nedenli öncelikle yeni nesil ajanlar uygulanabilir (3). Farklı çalışmalarda yeni nesil ajanların idame tedavide kullanılması ile daha uzun hayatta kalma süresi sağlanıp OHKHN de daha ileri yaşlarda yapılmaya başlamıştır. OHKHN genellikle 60 yaşın altındaki hastalarda gerçekleştirilirken komplikasyonların tedavi edilmesi ile 70 yaş üstündeki hastalara da uygulanabilir. OHKHN 70 yaş üstü uygulanılan hasta yüzdesi 1994-1995 %6'dan 2004-2005'te %25'e yükselmiştir (62). Nakil yapılan ileri yaş hasta sayısı artmasıyla yaş farkını karşılaştıran çalışmaların sayısı artmıştır. Puig ve arkadaşları OHKHN yapılan 60 yaş ve üstü 15 hasta, genç yaşta 157 hastayı karşılaştırdı. Üç yıl sonrasında HSO yaşlı grupta %73, genç grupta %56 (p=0.45); GSO yaşlı grupta %88 genç grupta %84'idi (p=0.80). Sonuç olarak yaşlı hastalarda genç hastalara göre benzer sağkalım ve toksisite görülmektedir. Ancak çalışmadaki genç hasta ortalaması 36 yaş; yaşlı hasta ortalaması ise 64 olup hastalar genç yaşlı popülasyonundan seçilmiştir. Başka bir çalışmada Bröckelmann ve arkadaşları ileri yaş ile sağkalımın azalmasında 1.88 kat risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Son yıllarda sağkalım yaşlı hastalarda daha iyi olduğu bildirilmesine rağmen GSO daha düşüktür (9). Bunun nedeni farklı hücresel histoloji, düşük performansı ile yan etkinin daha çok görülmesi olabilir. Histolojik tanı üzerine yapılan çalışmalarda sağkalım üzerinde etkisiz olması hasta sayısının az olması nedenli düşünülebilir. Ek olarak Bröckelmann ve arkadaşları evre III ve IV

birlikte risk fakötrü 1.49, evre IV için 1.9 kat risk faktörüne sahip olduğunu göstermişlerdir (58,68).

Çalışmamızda nakil öncesinde hastaların %17'sinin komorbiditesi bulunmaktadır. Komorbiditesi olan hastaların olmayanlara göre HSS 1 yıl 1 ay, GSS 4 yıl daha uzun olarak saptandı. Çalışmamızda hastaların değerlendirilmesinde komorbidite dışında performans değerlendirilmesi için IPI ve HCT-CL skoru kullanıldı. IPI skoru ≥3 olan %14 hasta; HCT-CL skoru yüksek olan %9 hastaya OHKHN yapılmıştır. Komorbidite ve skorların sağkalım üzerinde anlamlı etkisi görülmedi. Ancak HCT-CL skoru düşük olan hastaların yüksek olanlara göre GSS'si yaklaşık 4 yıl 10 ay daha uzun süreye sahip olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki hastaların %66'sı B semptomu tariflemektedir. Ancak sağkalımda anlamlı etkisi saptanmadı. Ayrıca Roerden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada B semptomlarının varlığı (n=12) 5 yıllık HSO %51 (p=0.01) ve GSO %66 (p=0.003) olarak gösterilmiştir (61).

Lazarus ve arkadaşlarının çalışmasında ortanca yaş 29 (7-64) ve %60 erkek, %60'ında B semptomu olduğu görülmüştür. Histolojik tanı %71'i NSCHL ve %60'ı evre III ve IV'dür. Çalışmamızdaki yaş, cinsiyet, histolojik tanı ve evre oranlarıyle benzer görülmüştür. OHKHN sonrası %56'sında remisyon, %37'sinde relaps görüldü. Takiplerinde 3 yıllık GSO %63, HSO %58 (p<0.001) idi (69).

Çalışmamızda olguların %14'ünün bulky kitlesi, %26'sının ekstranodal tutulum ve %14'ünün kemik iliği infiltrasyonu olduğu gösterildi. Bulky kitle, ekstranodal tutulum, kemik iliği infiltrasyonunun sağkalım üzerinde anlamlı etkisi saptanmadı. Ancak bulky kitlesi olanları olmayanlara göre HSS 1 yıl 8 ay, GSS 5 yıl 3 ay daha uzun süreye sahiptir. Bröckelmann ve arkadaşları çalışmalarında bulky kitlesi olmasının sağkalım azalmasında 1.73 kat risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (10,63). Ekstranodal tutulum olan hastaların olmayanlara göre GSS 1 yıl 3 ay; kemik iliği normosellüler olanların lenfoid infiltrasyonuna göre GSS 1 yıl 9 ay daha uzun olduğu görüldü.

Laboratuvar sonuçlarına göre çalışmamızda tanı anında LDH yüksekliği %40, beta-2 mikroglobulin yüksekliği %29, sedimentasyon yüksekliği %69; nüks anında LDH yüksekliği %46, beta-2 mikroglobulin yüksekliği %37, sedimentasyon yüksekliği %69 hastada görüldü. Tanı anı için LDH yüksekliği olanların normal olanlara göre HSS 1 yıl 1 ay, sedimentasyon yüksekliği olanların normal olanlara göre HSS 3 yıl 9 ay, GSS 2 yıl 7 ay, beta 2 mikroglobulin yüksekliği olanların normal olanlara göre HSS 1 yıl 1 ay; nüks anında LDH yüksekliği olanların normal olanlara göre HSS 2 yıl 3 ay,beta 2 mikroglobulin yüksekliği olanların normal olanlara göre HSS 2 yıl 2 ay GSS 2 yıl 1 ay, sedimentasyon yüksekliği olanların normal olanlara göre HSS 5 yıl 6 ay GSS 2 yıl 4 ay (p=0.021) daha uzun süreye sahiptir. Tanı ve nüks anındaki hemogram değerlerinin HSS üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde tanı anındaki hemoglobin düzeyi ortalama 11 g/dl olup bir birimlik artışın nüks riskini 1.67 kat arttırdığı belirtildi (p=0.03). Cortez ve arkadaşları OHKHN de hemoglobin> 10 g/dl olması sağkalım üzerinde olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Ancak LDH düzeyi ve B semptomu olması anlamlı olarak saptanmadı (11).

Çalışmamızda OHKHN öncesi radyoterapi %34 hastaya uygulanmış olup sağkalım üzerinde anlamlı etkisi görülmemiştir. Radyoterapi alan hastaların HSS'nin yaklaşık 3 yıl daha uzun olduğu görüldü. Çalışmamızdaki hastaların ileri evre ve kötü prognostik özellikte olması ve takip sürelerinin yeterli olmamasından dolayı radyoterapinin etkisiz olabileceği düşünülebilir. Başka çalışmalarda tümör yükü fazla olan, kötü prognostik faktörleri olan hastalara radyoterapi uygulandığında GSO'da önemli değişiklik olmayıp (p=0.15) 2 yıllık HSO'da %67'den %42'e azalttığı (p<0.01) görülmüştür. Lokal uygulanılan radyoterapinin (TART) sağkalım üzerindeki etkisi için Kahn ve arkadaşları 2 ay içinde TART uygulanılan 46 HL hasta ile uygulanmamış 46 hasta karşılaştırıldığında HSO iyileştirmesinde önemli ölçüde etkili iken (p=0.032) ancak GSO'da anlamlı etkili bulunmamıştır. TART'ın OHKHN öncesi veya sonrası uygulanmasının yararı hakkında bir veri yoktur (70,71).

Çalışmamızda primer tedavi sonu yanıtı %66'sı remisyonda %34'ü refrakterdir. Primer tedavi yanıtının remisyonda olmasıyla refrakter olanlara

göre yaklaşık HSS ve GSS' yi 3 yıl 2 ay kadar uzattığı görüldü. Takibimizdeki 35 hastanın %91'inde ABVD rejimi tekli veya kombine olarak uygulanmıştır. Diğer uygulanılan rejimler MOPP, BEACOPP, CHOP olup hastaların dış merkezdeki takiplerinde uygulanılmıştır. Primer tedavi sonrasında relaps süresi <12 ay olan %54'dür. Relaps süresinin <12 ay olması HSS üzerinde anlamlı etkili olduğu gösterilmiştir (p=0.033). Relaps süresinin> 12 ay olması yaklaşık HSS 3 yıl 9 ay, GSS 1 yıl 9 ay daha uzun yaşanmaktadır. Lazarus ve arkadaşlarının çalışmasında %80'inin relaps süresi 12 aydan fazladır. Bu özellikteki hastaların kurtarma tedavisine yanıtı %30'u remisyon, %11'i refrakterdir. Relaps/refrakter HL'ların OHKHN yanıtı %56'sında remisyon, %37'sinde relapsdır. Takiplerinde 3 yıllık GSO %63, HSO %58 (p<0.001) idi (65,66).

Çalışmamızda kurtarma tedavisi sonrası yanıtı %6 tam yanıt, %26 kısmı yanıt, %68 refrakterdir. Kurtarma rejim çeşidi birden fazla uygulanılan %57'dir. Kurtarma tedavisi olarak %94'ü DHAP rejimi ile en çok uygulanılan rejimdir. Diğer rejimler %11'i ICE, %6'sı IGEV, %17'si ABVD, %27'sı gemsitabin, %37'si brentixumab vedotin, %23'ü nivolumab uygulanmıştır. DHAP rejimi uygulanmasının GSS ve HSS üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür. Hastaların %57'sinde kurtarma tedavisi rejim sayısı çoklu uygulanılmıştır.

Bir dizi retrospektif çalışmada OHKHN'de kemoterapiye sonrası en azından parsiyel remisyon sağlanması GSS ve HSS için önemli prognostik faktördür. Farklı bir çalışmada 141 hasta kemoterapiye dirençli olmasının HSS ile ilişkilendirilip relaps riskini 2.9 kat arttırdığı gösterilmiştir (71–75). Kemoterapiye duyarlılık sağkalım süresindeki önemli bir etken olduğu Brokoli ve arkadaşları tarafından da kabul edilmektedir (11). Moskowitz ve arkadaşları nakil öncesi uygulanılan kurtarma tedavisi ile HSO %62'den %23' e ve GSO %66'dan %17'ye iyileştiği gösterilmiştir. Nakil öncesinde tam remisyon sağlanması ve FDG-PET negatif olan yani kemosensitif hastaların sağkalım üzerinde anlamlı etkisi gösterilmiştir (76). Stamatoullas ve arkadaşları nakil öncesi kemoterapi direnci ve kurtarma rejim sayısının artması HSS için olumsuz risk faktörü olduğunu göstermiştir. Kurtarma

kemoterapisi ile hızlı remisyon sağlanması, hastaları nakil öncesi ve sonrası kümülatif toksisiteden koruduğu için önemlidir (77). Kurtarma tedavisine göre Roerden ve arkadaşları DHAP kurtarma tedavisi sık kullanılıp diğerlerine göre sağkalımda fark göstermemiştir. Ancak en iyi kurtarma rejimi ile ilişkili randomize çalışma yoktur (61).

Çalışmamızda kurtarma tedavisinde immünoterapi %37 hastaya uygulanmıştır. Uygulanılan hastalar içinde 1 hasta nüksetmiş olup uygulanmamış hastalar içinde 7 hasta nüksettiği gösterilmiştir. Ancak immünoterapi uygulanmasının GSS ve HSS üzerinde anlamlı etkisi gösterilmemiştir. Bunun nedeni immünoterapi kullanımının yakın zamanda gelişmesi olduğu düşünülebilir. Günümüzde Santoro ve arkadaşları bendamustin, gemsitabin ve vinorelbin gibi immünoterapi sonrasında 59 hastanın %46'sı primer refrakter %37'sinde 1 yıllık tam yanıt görülmüştür. (60)

Kurtarma tedavisine yanıt OHKHN sonuçlarına en çok etkileyen faktör olarak gösterilmiştir. Bu durumu değerlendirilmek için FDG-PET negatif olması önemlidir (60). Çalışmamızda kurtarma tedavisi sonrası %49'u FDG-PET' de tam yanıt olmasına rağmen sağkalım üzerinde anlamlı etkisi gösterilmedi. FDG-PET'in tam yanıt olmasıyla rezidüel hastalık olmasına göre GSS yaklaşık 3 yıl daha uzun görüldü. Moskowitz ve arkadaşları kurtarma tedavisi sonrası FDG-PET pozitif ve negatif hastalarda HSO'yu sırasıyla %31 ve %75 bulmuşlardır (78).

Çalışmamızda OHKHN'de mobilizasyon amacıyla en sık %40 etoposid +G CSF uygulanılmıştır. Mobilizasyon ile nakil arası süre ortalama 71 gündür. Tüm hastalara OHKHN'de periferik kök hücre kullanılmıştır. OHKHN uygulanılan üründeki ortalama CD34 düzeyi; $6.24x10^6$ hücredir. İlk mobilizasyon uygulanmasında başarısız olan %17 hasta vardır. Kurumumuzda mobilizasyon başarısız olması halinde G CSF, DHAP + G CSF, etoposid + G CSF, pleriksafor + G CSF sırasıyla diğerine geçilip uygulanıldı. Başarısız mobilizasyon ile tedavide gecikme ve maliyet artışına neden olur. Son zamanlarda pleriksafor içeren mobilizasyon rejimleri başarısızlık oranlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir, ancak kök hücre

verimini en üst düzeye çıkarmak ve maliyeti en aza indirmek için ideal yöntem henüz belirlenmemiştir (79).

Çalışmamızda konsolidasyon için BEAM rejimi standart olarak uygulanmaktadır. Otuzbeş hastadan 1 hasta hariç nakil rejimi olarak BEAM rejimi uygulandı. BEAM rejimi dışında uygulanılan Bu-Cy-E rejimi sigorta nedenli carmustin onamı alınamadığı için 1 hastaya uygulanılmıştır. Hasta sayısının az olmasından iki rejimin karşılaştırılmasında anlamlı sonuç saptanmamıştır. Literatürde BEAM rejimi ile BEAM olmayan rejimlerin karşılaştırılmasında mortalitede fark yoktu, ancak BEAM olmayan rejimler ile yüksek relaps oranı görüldü. HSO ve GSO sırayla 3 yılda BEAM %62 ve %79; Bu-Cy-E %51 ve %65' idi (78).

Çalışmamızda OHKHN sonrasında 35 hastada FEN komplikasyonları gelişmiştir. FEN'de etken %66'sında gram pozitif ve negatif bakteri birlikte olup %23'ünde gram negatif bakteri saptanmıştır. Takiplerde gram pozitif olan 2 hasta, gram negatif olan 3 hasta, gram pozitif ve negatif olan 13 hastada OHKHN sonrası relaps geliştiği saptanmıştır. Antimikrobiyal tedavide profilaksi haricinde %89 hastada sadece antibiyotik tedavisi uygulanıldı. Farklı bir çalışmada lenfoma tanılı olması, ileri yaş, profilaksi almaması gram negatif bakteriyemi gelişmesinde risk faktörü olarak gösterilmiştir (80–84).

Çalışmamızda OHKHN sonrası diğer komplikasyonlar %34'ü mukozit, %22'si tifilitis, %3'ü engraftman sendromu, %3'ü abse, %3'ü nöbet, %6'sı kardiyovasküler patoloji görüldü. CMV-DNA pozitifliği %6; galaktomannan pozitifliği %3'dür. Literatürde AHKHN sonrasında CMV daha çok görülmesine rağmen OHKHN sonrasıda nadir görülen bir komplikasyon olup yoğun tedavi alan ve yaşlı HL hastalarının yaklaşık %17'sinde ölüm oranında artış bildirilmiştir (84). Çalışmamızda mobilizasyon ile nakil arası süre, OHKHN sonrası hastanede yatış süresinin sağkalım üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda nötrofil ve trombosit engraftman süresi çoklu değişkenlik analizi ile değerlendirildiğinde sadece nötrofil engraftman süresinin HSS üzerinde anlamlı etkisi saptanmıştır. Nötrofil engraftmanın bir birimlik artışında relaps riski %30 düzeyinde azaldığı saptanmıştır (p=0.003).

Nötrofil engraftmanı ortalama 11 gün, trombosit engraftmanı (> 20000 ve> 50000) engraftmanı sırasıyla ortalama 11 ve 15 gündür.

Constans ve arkadaşları nötrofil engraftmanı ortalama 12 gün, trombosit >20000 engraftmanı 17 gün ($p<0.0001$) çalışmamıza göre nötrofil engraftman süresi benzer ancak trombosit >20000 engraftman süresi daha uzun sürdüğü görülmüştür (80). Colita ve arkadaşlarının çalışmasında farklı konsolidasyon tedavisi ile BEAM rejimi sonrasında yaklaşık nötrofil engraftmanı ortalama 10 gün, trombosit > 20000 engraftmanı 13 gündür (85). Sharma ve arkadaşlarının bildirdiği ortalama nötrofil engraftmanı 10 gün, trombosit engraftmanı 13 gündür. Sonuç olarak farklı çalışmalarda konsolidasyon rejimi hematolojik toksisiteyi ve engraftman gelişimini etkilemektedir (86,87). Ancak çalışmamızda engraftman ve hastanede yatış süresinin sağkalımda anlamlı etkisi saptanmadı. Takip ettiğimiz hastalarda 3 hasta nötrofil ve trombosit engraftmanına ulaşamadan eks oldu. Geriye kalan 33 hastanın 2' sinde taburculuk sonrası trombosit>50000 engraftmanı olup 1 hastada trombosit>20000 enraftmanı olmayıp İmmün Trombositopenik Purpura ön tanısıyla steroid tedavisi uygulandı.

Günümüzde OHKHN sonrasında nüks olan hastalara çalışmalar hala devam eden yeni nesil ajanlar kullanılmaktadır. Çalışmamızda nüks olan 18 hastaya brentixumab vedotin (BV), nivolumab, gemsitabin, radyoterapi, bendamustin uygulanıldığı görüldü. BV 7 hastaya, nivolumab 6 hastaya, gemsitabin 2 hastaya, radyoterapi 2 hastaya, bendamustin 1 hastaya uygulanıldı. Nivolumab uygulamasında 1 hastada toksik hepatit, BV uygulanmasından sonra 1 hastada serebrovasküler tromboz, bendamustinden sonra subaraknoid kanama, gemsitabin sonrasında sepsis görüldü. Nüks olanların takibinde 1 hasta plazmositom tanısı alıp radyoterapi; 1 hastada Akciğer Skuamöz Hücreli Kanser tanısı alıp KT ve RT uygulanıldı.

OHKHN sonrasında nüks eden hastalarda geleneksel tedaviler ile kalıcı yanıt elde etmek nadiren olur. Çalışmamızdaki gibi BV, nivolumab gibi yeni nesil ajanlar kullanılabilir. Bunlara rağmen çoğu hasta 1 yıl içinde ek tedaviye ihtiyaç duyar. BV'nin tek ajan olarak OHKHN sonrası relaps veya refrakter hastalara uygulanıldığı çok merkezli çalışmada %17'sinde tam yanıt

elde edildi. Ancak dirençli bir hastalık olduğu için hastaların %71'inin tam yanıt elde edilememesi veya tedaviden sonraki 3 ay içinde nüksettiği gösterilmiştir. Bu nedenle terapatik toksisitesi tolere edilebilir ise gemsitabin, vinorelbin, pegile lipozomal doksorubisin gibi kemoterapi ile kombine edilebilir. Özetle konsolidasyon tedavisinde brentiksumab vedotin uygulanması daha düşük sistemik toksisiteye neden olup kemoterapi ile kombine edilmesi durumunda tam remisyon oranında artış görülmektedir. OHKHN sonrasında minimal rezidüel hastalık olmadan da uygulanılan konsolidasyon tedavisi ilerleyen dönemdeki relaps veya progresyonu önleyebilir. Brentixumab vedotinin relaps/refrakter HL tanılı OHKHN sonrası 327 hastaya uygulandığında 2 yıllık takibinde HSO tedavi grubunda %65, plasebo grubunda %45'idi. Çalışma verilerine göre OHKHN sonrası brentixumab vedotinin idame tedavide de kullanımı önerilmektedir. BV'nin bildirilen en sık yan etkisi periferik duyusal nöropati, prefierik motor nöropati, nötropeni, trombositopeni, diyare, ateş, yorgunluktur. Çok merkezli CheckMate çalışmasında nivolumab uygulandıktan sonra %12 tam yanıt elde edilip GSS 11 ile 18 ay arasında gösterilmiştir. Nivolumaba bağlı önemli yan etkiler yorgunluk, diyare, infüzyon ile ilişkili semptomlardır. Ancak en yaygın ilacı bırakma nedeni %2 pnömoni ve %1 otoimmün hepatit olarak bildirilmiştir (88–92). Çalışmamızda olduğu gibi yeni nesil ajanların kullanımı artması ve takip sürelerinin uzaması ile sağkalım üzerinde etkisi yeniden değerlendirilebilir.

AHKHN relaps/refrakter HL hastaları için iyileşme sağlayan terapötik modallite olup yeni ajanlarının gelişmesiyle günümüzde daha az uygulanmaktadır. Geleneksel kemoterapi kombinasyonlarına ek olarak CD30' a yönelik monoklonal antikorların, histon deastilaz inhibitörleri ve immün modülatörlerinin kullanılmasını içerir. Tam remisyondaki hastalar için brentixumab vedotin kullanımı sonrası ortalama yanıt süresi 20 ay olarak görülmüştür. Nivolumab ve pembrolizumab için tahmini yanıt süresi sırasıyla 8 ve 11 ay olarak raporlanmıştır. CAR T-hücresi tedavisi ise küçük çaplı klinik çalışmalarda umut vaat ettiği gösterilmiştir. Birçok çalışmanın sonucu olarak tam yanıt oranları kabaca %20 ile %75 arasında değişmektedir. Tedavi

merkezlerinin deneyimlerine göre kurtarma tedavileri farklı kombinasyonlar ile uygulanabilir (8,57,70).

ABMTR çalışmasında OHKHN sonrası erken nüks olmayan ölüm %5'ten azdır. Bu oran refrakter hastalık nedenli ölümden daha düşüktür (71). Çalışmamızda İlk 1 ayda 3 hasta, 3 ay içinde 1 hasta, 1 yıl içinde 2 hasta, 3 yıl içnde 2 hasta eks oldu. Takip sırasında erken relaps olmayan ölüm oranı %38'dir. Eks nedenleri sekonder malignite gelişmesi 1 hasta; diğer nedenler sepsis, subaraknoid kanama, alveolar hemoraji saptandı. Kurumumuzun takibinde OHKHN sonrası hastaların %39'un remisyon, %17'nin refrakter, %44'ün eks olduğu görüldü.

Randomize çalışmalarda kurtarma tedavisinin HSS'yi iyileştirdiği ancak GSS'de yararlı olduğu gösterilmemiştir. Bu nedenle relaps/refrakter HL hastalarda OHKHN standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Relaps/refrakter HL yüksek riskli bir hastalık olup Arai ve arkadaşlarının çalışmasında OHKHN'nin başarısız sonuçlarının çok kötü olduğu ve relaps olan hastaların %80'inin 5 yıl içinde eks olduğunu göstermektedir. OHKHN sonrası remisyon süresi kısa olmasıyla hastayı kaybetme riski de artmaktadır. Ancak şimdiye kadar birkaç adet histolojik ve biyolojik parametre bildirilmiş olsa da açıkça prognostik kriter eksikliği vardır (60). Tanıda, nakil döneminde, nakil sonrası özelliklerin sağkalım üzerindeki etkisi bilinmesi ile OHKHN sonrası uzun remisyon süresi sağlanılabilir (1). Çalışmamızın sonucunda tek bir laboratuvar faktöründen ziyade agresif ve ilerlemiş hastalığı yansıtan birkaç risk faktörünün olumsuz profile katkıda bulunduklarını saptadık. Risk faktörlerinden sağkalım üzerine anlamlı olmamasına rağmen yaşam süresinin uzatması açısından da değerlendirdik. Çalışmalarda risk faktörlerinden daha çok anlamlı sonuç çıkartılması için örneklem grubunun genişletilmesi ve takip süresinin uzatılması gerekebilir. Ek olarak OHKHN sonuçlarını iyileştirmek için nakil sonrası erken müdahale edilip konsolidasyon tedavisi uygulanması en büyük yarar sağlayabilir. Yapılan çalışmalar ile gelecek zamanda yeni hedeflenen ajanların sonuçlarının iyileştirilmesi ve ek tedavi seçeneklerinin de artması beklenmektedir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda Ocak 2009- Mart 2020 tarihlieri arasında relaps/refrakter HL tanılı hastaların OHKHN sonuçlarına, GSS ve HSS'ye etki eden prognostik risk faktörlerinin retrospektif değerlendirmeyle belirlenmesi amaçlandı.

1. OHKHN sonrasında hastaların %49 remisyon; %51 relaps gelişti. Relaps olan hastalara uygun tedavi sonrasında %39 remisyon, %17 refrakter, %44 eks oldu.
2. OHKHN sonrası hastaların %77'si yaşıyor; %23'ü eks oldu. Eks olan hastaların %88'i lenfoma nedenli, %12'si lenfoma dışı nedenden kaybedildi.
3. Takiplerinde sağkalım oranları için GSO 3 aylık %89, 1 yıllık %86, 3 yıllık %75, 5 yıllık %75; HSO 3 aylık %77, 1 yıllık %67, 3 yıllık %32, 5 yıllık %21' dir.
4. OHKHN'ine relaps süresinin >12 ay olması HSS üzerinde etkili olduğu görüldü (p=0.033).
5. OHKHN'ine nüks öncesi sedimentasyon düzeyi yüksek olması HSS üzerinde etkili olduğu görüldü (p=0.021).
6. Cox regresyon analizinde tanı sırasında ortalama hemoglobin düzeyi 11 g/dl saptandı. Hemoglobin düzeyinde bir birimlik artışın nüks riskini 1.67 kat arttırdığı belirtildi (p=0.003)
7. Cox regresyon analizinde nötrofil engraftmanında bir birimlik artışın nüks riskini %30 düzeyinde azalttığı belirtildi.
8. OHKHN'de nüks anında LDH düzeyi yüksek olması GSS üzerinde etkili olduğu görüldü (p=0.022)
9. OHKHN' de ortalama GSS 100 (± 8.9) ay; HSS 60 (±10.7) aydır.
10. OHKHN sonrasında ilk 3 ayda 9 hasta,3 ay ile 1 yıl arasında 2 hasta,1 ile 3 yıl arasında 8 hasta nüks olurken, 3 ile 5 yıl arasında yeni nüks saptanmamıştır.

11. OHKHN sonrasında ilk 1 ayda 3 hasta, 3 ay içinde 1 hasta, 1 yıl içinde 2 hasta, 3 yıl içinde 2 hasta eks oldu.
12. OHKHN sonrasında ölen hastaların medyan sağkalımı 11 (±4.5) aydır.
13. OHKHN sonrası nüks olan hastaların medyan sağkalım 32 (±5.7) aydır.

KAYNAKÇA

1. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. NCCN guidelines ® insights hodgkin lymphoma, version 1.2018 featured updates to the NCCN guidelines. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2018;16(3):245–54.

2. Wells WA, Winter JN, Horning SJ, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. NIH Public Access. 2014;366(5):399–408.

3. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. New England journal of medicine. 2015;372(17):1598–607.

4. Fatobene G, Linardi C da CG, Moreira F, et al. Reassessment of risk factors and long-term results of autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma. Hematological Oncology. 2019;37(3):310–3.

5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer. 2015;136(5):E359–86.

6. Barriga F, Ramírez P, Wietstruck A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: Clinical use and perspectives. Biological Research. 2012;45(3):307–16.

7. Beksaç M. Hematopoietik Kök Hücrenin Moleküler Biyolojisi. Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi 27 Temel Moleküler Hematoloji Kursu. 2004;27–30.

8. Satish Shanbhag, MBBS, MPH et al. Hodgkin Lymphoma: a review and update on recent progress. HHS Public Access Author manuscript CA Cancer J Clin. Author manuscript; available in PMC 2019 March 01. 2019;68(2):116–32.

9. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, et al. High-dose chemotherapy and auto-SCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2011;46(10):1339–44.

10. Morschhauser F, Brice P, Fermé C, et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: Results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(36):5980–7.

11. Cortez AJP, Dulley FL, Saboya R, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in classical hodgkin's lymphoma. Revista

Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2011;33(1):10–4.

12. LaCasce AS, Andrea KN, Aster JC. Clinical presentation and diagnosis of classic Hodgkin lymphoma in adults. https://www.uptodate.com/; 2020.

13. Flavell KJ, Murray PG. Hodgkin's disease and the Epstein-Barr virus. Journal of Clinical Pathology - Molecular Pathology. 2000;53(5):262–9.

14. Ferhanoğlu B, Meltem Olga A. Lenfoma Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018. 2018. 131 p.

15. Thomas RK, Re D, Zander T, et al. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. Annals of Oncology. 2002;13(SUPPL. 4):147–52.

16. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American Journal of Hematology. 2018;93(5):704–15.

17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. A Cancer Journal for Clinicians. 2017;67(1):7–30.

18. Horwitz M, Wiernik PH. Pseudoautosomal linkage of Hodgkin disease. American Journal of Human Genetics. 1999;65(5):1413–22.

19. Weiss LM, Strickler JG, Warnke RA, et al. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. American Journal of Pathology. 1987;129(1):86–91.

20. Andrieu JM, Roithmann S, Tourani JM, et al. Hodgkin's disease during HIV1 infection: The French Registry Experience. Annals of Oncology. 1993;4(8):635–41.

21. Diehl V, Stein H, Hummel M, et al. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. American Society of Hematology. 2003;225–47.

22. Ekstrand BC, Horning SJ. Hodgkin's disease. Blood Reviews. 2002;16(2):111–7.

23. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(27):3059–67.

24. Adams HJA, Kwee TC, Keizer B, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25(5):921–7.

25. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation

Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143–238.

26. Kaya E, Adıgüzel C, Berber İ, et al. Türkiye Klinikleri Hematoloji. 2020. 53 p.

27. Hasenclever D, Dıehl V. A prognostıc score for advanced Hodgkın's dısease. The New England Journal of Medicine. Oct 23, 2020. 1998;1506–13.

28. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. Leukemia and Lymphoma. 2009;50(8):1257–60.

29. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A report from a joint Italian-Danish study. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(24):3746–52..

30. Hartmann F, Renner C, Jung W, et al. Anti- CD16/CD30 bispecific antibodies as possible treatment for refractory Hodgkin's disease. Leukemia and Lymphoma. 1998;31(3–4):385–92.

31. Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. Nature Publishing Group. 2006;441(7097):1068–74.

32. Tumbar T, Guasch G, Greco V, et al. Defining the Epithelial Stem Cell Niche in Skin. NIH Public Access. 2004;303(5656):359–63.

33. Barker N, Van Es JH, Kuipers J, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. Nature Publishing Group. 2007;449(7165):1003–7.

34. Blank U, Karlsson G, Karlsson S. Signaling pathways governing stem-cell fate. Blood. 2008;111(2):492–503.

35. Metcalf D. ASH 50th anniversary review Hematopoietic cytokines. Blood. 2009;111(2):485–91.

36. Doulatov S, Notta F, Laurenti E, et al. Hematopoiesis: A human perspective. Cell Stem Cell. 2012;10(2):120–36.

37. Travlos GS. Normal Structure, Function, and Histology of the Bone Marrow. Toxicologic Pathology. 2006;34(5):548–65.

38. Drexler B, Buser A, Infanti L, et al. Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host Disease. Transfusion Medicine and Hemotherapy. 2020;47(3):214–25.

39. Chılds R , Chernoff A , Contentın N , et al. Regressıon of metastatıc Renal-Cell Carcınoma after nonmyeloablatıve allogeneıc perıpheral-blood stem-cell transplantatıon. The New England Journal of Medicine.

2000;343:1–9.

40. Dufour C, Carreras E, Mohty M, et al. The EBMT Handbook;Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2018. 688 p.

41. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. Blood. 2013;122(4):491–8.

42. Thomas ED, Lochte HL, Cannon JH, et al. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. The Journal of clinical investigation. 1959;38:1709–16.

43. Ezzone SA. History of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Seminars in Oncology Nursing. 2009;25(2):95–9.

44. Ballen KK. New trends in umbilical cord blood transplantation. Blood. 2005;105(10):3786–92.

45. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine. 2003;349(26):2495–502.

46. Maccario R, Moretta A, Cometa A, et al. Human mesenchymal stem cells and cyclosporin a exert a synergistic suppressive effect on in vitro activation of alloantigen-specific cytotoxic lymphocytes. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2005;11(12):1031–2.

47. Couriel D, Hosing C, Saliba R, et al. Extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease: Does it work? Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2006;12(1 SUPPL. 2):37–40.

48. Holdsworth R, Hurley CK, Marsh SGE, et al. The HLA dictionary 2008: A summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. Tissue Antigens. 2009;73(2):95–170.

49. Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition. 2009. 1–1718 p.

50. Labonté L, Iqbal T, Zaidi MA, et al. Utility of Comorbidity Assessment in Predicting Transplantation-Related Toxicity Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2008;14(9):1039–44.

51. Narayanasami U, Kanteti R, Morelli J, et al. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. Blood. 2001;98(7):2059–64.

52. Iqbal M, Kharfan-Dabaja MA. Relapse of Hodgkin lymphoma after autologous hematopoietic cell transplantation: A current management perspective. Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy. 2020;14(2):95–103.

53. Rzepecki P, Oborska S, Gawroski K. Sources of Hematopoietic Stem Cells. New Advances in Stem Cell Transplantation. 2012.

54. Bosi A, Bartolozzi B, Guidi S. Allogeneic stem cell transplantation. Transplantation Proceedings. 2005;37(6):2667–9.

55. Demirer T. Periferik Kök Hücre Mobilizasyon Teknikleri Ve Mobilizasyona Etkili Faktörler. Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemikliği Transplantasyonu Kursu. 2019;84–91.

56. Storer BE, Gopal AK, Holmberg LA, et al. Comorbidities, Alcohol Use Disorder, and Age Predict Outcomes after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Lymphoma. 2017;22(9):1582–7.

57. Arpacı F. Hematopoietik kök hücre transplantasyonunda CD34 (+) hücre seleksiyonu ve ayıklama. Gülhane Tıp Dergisi 2011; 53: 226-231.

58. Chen Y, Lane AA, Logan B, et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Patients with Lymphoma Undergoing High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. HHS Public Access. 2017;176(1):139–48.

59. Arat M. Engrafman, Tanımı ve Belirlenmesi, Kimerizm Tayini. Türk Hematol Derneği Kan ve Kem İliği Transplantasyonu Kursu. 2004;107–14.

60. Broccoli A, Zinzani PL. The role of transplantation in Hodgkin lymphoma. British Journal of Haematology. 2019;184(1):93–104.

61. Roerden M, Sökler M, Kanz L, et al. Outcome after autologous stem cell transplantation in primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma—a long-term follow-up single center experience. Annals of Hematology. 2020;99(2):265–76.

62. Alsuliman T and Choufi B. Autologous hematopoietic stem-cell transplant in small-sized and peripheral centers : a 10-year experiment. Therapeutic Advances in Hematology Original. 2019;10: 1–7:1–7.

63. Bröckelmann PJ, Müller H, Casasnovas O, et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Annals of Oncologyl. 2017;28(6):1352–8.

64. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood. 2018;132(25):2639–42.

65. Arai S, Fanale M, Devos S, et al. Defining a hodgkin lymphoma

population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. Leukemia and Lymphoma. 2013;54(11):2531–3.

66. Ramsey SD, Nademanee A, Masszi T, et al. Quality of life results from a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous haematopoietic stem cell transplant for persons with Hodgkin lymphoma Scott. HHS Public Access. 2016;175(1):139–48.

67. Rancea M, von Tresckow B, Monsef I, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: A systematic review with meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2014;92(1):1–10.

68. Ahmed T, Rashid K, Waheed F, et al. Long-term survival of patients with resistant lymphoma treated with tandem stem cell transplant. Leukemia and Lymphoma. 2005;46(3):405–14.

69. Hahn T, McCarthy PL, Carreras J, et al. Simplified Validated Prognostic Model for Progression-Free Survival after Autologous Transplantation for Hodgkin Lymphoma. NIH Public Access. 2013;23(1):1–7.

70. Kahn S, Flowers C, Xu Z, et al. Does the addition of involved field radiotherapy to high-dose chemotherapy and stem cell transplantation improve outcomes for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma? International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2011;81(1):175–80.

71. Lazarus HM, Loberiza FR, Zhang MJ, et al. 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(4):387–96.

72. Constans M, Sureda A, Terol MJ, et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: Results and clinical variables affecting outcome. Annals of Oncology. 2003;14(5):745–51.

73. Martínez C, Salamero O, Arenillas L, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with active Hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of 61 patients from a single institution. Leukemia and Lymphoma. 2007;48(10):1968–75.

74. Perz JB, Giles C, Szydlo R, et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: Treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. Bone Marrow Transplant. 2007;39(1):41–7.

75. Czyzc J, Dziadziuszko R, Knopińska-Posłuszny W, et al. Two autologous transplants in the treatment of patients with Hodgkin's

lymphoma: Analysis of prognostic factors and comparison with a single procedure. Leukemia and Lymphoma. 2007;48(3):535–41.

76. Sureda A, André M, Borchmann P, et al. Improving outcomes after autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a European expert perspective. BMC Cancer. 2020;20(1):1–14.

77. Stamatoullas A, Brice P, Gueye MS, et al. Autologous stem cell transplantation for patients aged 60 years or older with refractory or relapsed classical Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies (SFGM-TC). Bone Marrow Transplant. 2016;51(7):928–32.

78. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018;131(15):1689–97.

79. Demirer T, Dean Buckner C, Bensinger WI. Optimization of peripheral blood stem cell mobilization. Stem Cells. 1996;14(1):106–16.

80. Constans M, Sureda A, Terol MJ, et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: Results and clinical variables affecting outcome. Annals of Oncology. 2003;14(5):745–51.

81. Blennow O, Ljungman P. The challenge of antibiotic resistance in haematology patients. British Journal of Haematology. 2016;172(4):497–511.

82. Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. Clinical Infectious Diseases. 2014;58(9):1274–83.

83. Girmenia C, Viscoli C, Piciocchi A, et al. Management of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae infections in stem cell transplant recipients: An italian multidisciplinary consensus statement. Haematologica. 2015;100(9):e373–6.

84. Marchesi F, Pimpinelli F, Di Domenico EG, et al. Association between CMV and invasive fungal infections after autologous stem cell transplant in lymphoproliferative malignancies: Opportunistic partnership or cause-effect relationship? International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(6)..

85. Colita A, Colita A, Bumbea H, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bon. Frontiers in Oncology. 2019;9(September):1–10.

86. Sharma A, Kayal S, Iqbal S,et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. Springerplus.

2013;2(1):1–6.

87. Kothari J, Foley M, Peggs KS, et al. A retrospective comparison of toxicity and initial efficacy of two autologous stem cell transplant conditioning regimens for relapsed lymphoma: LEAM and BEAM. Bone Marrow Transplant. 2016;51(10):1397–9.

88. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;385(9980):1853–62.

89. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin failure: a prospective phase 2 multi-cohort study. Lancet oncology. 2016;17(9):1283–94.

90. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(18):2183–9.

91. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II checkmate 205 trial. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(14):1428–39.

92. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. Annals of Oncology. 2007;18(6):1071–9.

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama ve uzmanlık eğitim sürecimde sahip olduğu bilgi birikim ve görüşleriyle yol gösteren hocam ve tez danışmanım Sayın Doç Dr. Vildan Özkocaman'a; asistanlık eğitimime büyük katkıları bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Alparslan Ersoy hocamız ve tüm hocalarıma;

Dört yıllık asistanlık hayatım boyunca bana destek olan eş kıdemlim Dr. Melike Yakarözkan'a;

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum asistan hekim, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlara;

Eğitim hayatım boyunca beni destekleyen, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen anne ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dr. Ezel ELGÜN

Bursa-2021

ÖZGEÇMİŞ

[redacted] tarihinde [redacted] ilçesinde doğdum. İlköğretim hayatımı sırasıyla İzmir Mustafa Urcan, Sadettin Tezcan ve Fevzi Özakat İlköğretim Okulunda tamamladım. 2005-2009 yılları arasında İzmir Narlıdere Anadolu Lisesinde okudum. 2009-2015 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesinde tıp eğitimimi aldım. Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak 04 Ekim 2017 tarihinde Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım ve halen bu bölümde araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.

Araştırma Görevlisi Dr. Ezel Elgün

Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bursa-2021