

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

**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN  
NONHODGKİN VE HODGKİN LENFOMA  
OLGULARIMIZIN KLİNİK  
ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİ SONUÇLARININ  
RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cansu ATMACA MUTLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI Prof.Dr.Güray SAYDAM

İZMİR,2016

## TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK'e olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca sahip olduğu bilgi birikim ve görüşleriyle beni yönlendiren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Güray SAYDAM'a;

Veri analizinde bilgi ve deneyimlerini paylaşan Sayın Doç. Dr. Raika Durusoy'a;

4 yıl boyunca birlikte olduğumuz ve zor günleri beraber göğüslediğimiz ve tezim süresince bana destek olan arkadaşlarım Dr.Ayşenur ARSLAN, Dr.İsmail BULGUR ve Fatma KEKLİK'e;

Eğitimim süresince birlikte çalıştığımız ve tezim süresince yardımlarını eksik etmeyen tüm hemşire ve personel arkadaşlara;

Beni yetiştiren,emeğin kutsallığına inanmamı ve hayatımı haksızlıkların karşısında mücadele ekseninde kurmamı öğreten sevgili anneme ve babama,

Bu zorlu tez ve asistanlık sürecinin tüm aşamalarında sadece varlığı ile dahi bana güç veren, her zorluğu birlikte aştığımız eşim Dr. İnan MUTLU'ya

Teşekkür ederim.

Dr. Cansu ATMACA MUTLU

İzmir, 2016

## İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	3
ŞEKİL LİSTESİ .....	4
KISALTMALAR.....	5
ÖZET.....	7
SUMMARY.....	9
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
2.GENEL BİLGİLER.....	12
2.1.HODGKİN LENFOMA.....	12
2.2.NON-HODGKİN LENFOMA.....	19
2.3. KÖK HÜCRE NAKLİ.....	24
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
4.BULGULAR.....	31
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	44
6.KAYNAKLAR.....	51

## **TABLULAR LİSTESİ**

**Tablo 1.**Hodgkin lenfoma sınıflaması

**Tablo 2.** Hodgkin Lenfoma Evrelemesi Ann Arbor ölçütlerinin Coswold Uyarlaması

**Tablo 3.** Erken Evre Hodgkin Lenfomada Risk Değerlendirmesi

**Tablo 4.**Non-Hodgkin lenfoma sınıflaması

**Tablo 5.** Non-Hodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi

**Tablo 6.** Uluslararası Prognostik indeks (IPI)

**Tablo 7.** Hodgkin lenfoma hastalarının klinik ve demografik özellikleri

**Tablo 8.** Non-Hodgkin lenfoma hastalarının klinik ve demografik özellikleri

**Tablo 9.** Hodgkin lenfoma hastalarında RT tedavisi

**Tablo 10.** Non-Hodgkin lenfoma hastalarında RT tedavisi

**Tablo 11.** Hodgkin lenfoma hastalarının OHKHN öncesi hastalık durumu

**Tablo 12.** Non-Hodgkin lenfoma hastalarının OHKHN öncesi hastalık durumu

**Tablo 13.** Hodgkin lenfoma hastalarında mobilizasyon rejim

**Tablo 14.** Non-Hodgkin lenfoma hastalarında mobilizasyon rejim

**Tablo 15.** Hodgkin lenfoma hastalarında transplantasyon verileri

**Tablo 16.** Non-Hodgkin lenfoma hastalarında transplantasyon verileri

**Tablo 17.** Hodgkin lenfoma hastalarında nötropenik ateş ve yaklaşım

**Tablo 18.** Non-Hodgkin lenfoma hastalarında Nötropenik ateş ve yaklaşım

**Tablo 19.** Hodgkin lenfoma hastalarında OHKHN yanıt

**Tablo 20.** Non-Hodgkin lenfoma hastalarında OHKHN yanıt

**Tablo 21.** Hodgkin lenfoma hastalarında nakil sonrası izlem

**Tablo 22.** Non-Hodgkin lenfoma hastalarında nakil sonrası izlem

## **ŐEKİLLER LİSTESİ**

**Şekil 1.** HL ve NHL tanıdan itibaren sağkalım süresi

**Şekil 2.**HL ve NHL OHKHN sonrası takipte nüks süresi

**Şekil 3.** HL ve NHL OHKHN sonrası sağkalım süresi

## **KISALTMALAR**

**ABVD:** Doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin içeren kemoterapi rejimi

**AHKHN:** Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

**BEACOPP:** Bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid/vinkristin, prokarbazin ve prednizolon içeren kemoterapi rejimi

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**CHOP:** Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon içeren kemoterapi rejimi

**CMV:** Sitomegalovirus

**DHAP:** Deksametazon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin içeren kemoterapi rejimi

**EBV:** Epstein Barr Virus

**EPOCH:** Etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid ve doksorubisin içeren kemoterapi rejimi

**EORTC:** European Organisation for Research and Treatment for Cancer

**FDG:** 2-Fluoro-2-Deoksi-D-Glukoz

**G-CSF:** Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör

**GHSB:** German Hodgkin Study Group

**GVHD:** Greft Versus Host Hastalığı

**HL:** Hodgkin Lenfoma

**HLA:** Human Lökosit Antijen

**HyperCVAD:** Hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon içeren kemoterapi rejimi

**HKH:** Hematopoietik Kök Hücre Nakli

**ICE:** İfosfamid, karboplatin ve etoposid içeren kemoterapi rejimi

**IPI:** Uluslararası Prognostik İndeks, International Prognostic Index

**KH:** Kök Hücre

**KT :** Kemoterapi

**LZ-HL:** Lenfositten Zengin Tip Hodgkin Lenfoma

**LF-HL:** Lenfositten Fakir Tip Hodgkin Lenfoma

**MS-HL:** Mikst Sellüler Tip Hodgkin Lenfoma

**MTO:** Mediasten-Toraks oranı

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

**NHL:** Non-Hodgkin Lenfoma

**NLPHL:** Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

**NS-HL:** Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma

**OHKHN:** Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli

**PET:** Pozitron Emisyon Tomografisi

**REAL:** Revize Edilmiş Avrupa-Amerikan Lenfoma Sınıflaması

**RS:** Reed-Sternberg Hücresi

**RT:** Radyoterapi

**WHO :** World Health Organization

## ÖZET

**Amaç:** Otolog hematopoietik kök hücre nakli ile relaps/refrakter Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma hastaların tedavisinde kür ya da uzun süreli sağkalım amaçlanmaktadır. Biz bu çalışmaya aldığımız hastaları klinik özellikleri ve tedavi sonuçları açısından değerlendirmeyi ayrıca bu verileri kendi aralarında ve literatürdeki verilerle karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 2008 Ocak ve 2014 Aralık tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lenfoma tanısı ile otolog hematopoietik kök hücre nakli (OHKHN) yapılmış olan 56 Hodgkin lenfoma (HL) ve 108 non-Hodgkin lenfoma (NHL) hastasının verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların verileri arşivdeki hasta dosyalarından ve hastane bilgisayar kayıt sisteminden elde edildi.

**Bulgular:** Transplant sonrası toplam 164 hastanın verileri değerlendirildi. Bu hastalardan 108'i non-Hodgkin lenfoma 56'sı Hodgkin lenfoma tanılıydı. 108 NHL hastasının 41'i kadın (%37.96), 67'si erkekti (%62.03). 56 HL tanılı hastanın 20'si kadın (%35.71), 36'sı erkekti (%64.28). NHL hastalarının yaşları 19-70 arasındaydı ve medyan yaş 53 olarak saptandı, HL hastalarının yaşları 22-69 arasındaydı ve medyan yaş 40 olarak saptandı. Transplant sırasında toplam 13 hasta öldü. Bu hastalardan 1'i HL kalan 12'si NHL tanılıydı. OHKHN sonrası izleme devam edilen 96 NHL tanılı hastadan 52'sinde (%54.16) tam yanıt, 25'inde (%26.04) parsiyel yanıt elde edildi, 19 (%19.79) hasta ise tedaviye refrakter olarak değerlendirildi. OHKHN sonrası tedavi yanıtı değerlendirilen 55 HL tanılı hastadan 37'sinde (%67.27) tam yanıt, 9'unda (%16.36) parsiyel yanıt elde edildi, 9 (%16.36) hasta ise tedaviye refrakter olarak değerlendirildi. Nakil sonrası izleme alınan 55 HL hastasının median takip süresi 50 aydı (12-180). Bu hastalardan 11'i (%20) izlemde ayrıldı, 29 (%52.72) hastada izlem süresi boyunca nüks saptanmadı. 15 (%27.27) hastada ise nüks saptandı. 9 (%16.36) hasta takipte öldü. Nakil sonrası izleme alınan 96 NHL hastasının median takip süresi 36 aydı (5-110). Bu hastalardan 16'sı (%16.66) izlemde ayrıldı. 38 (%39.58) hastada izlem süresi boyunca nüks saptanmadı. 42 (%43.75) hastada ise nüks saptandı. 42 (%43.75) hasta takipte öldü. HL ve NHL'nın tanıdan itibaren toplam sağkalım süresi ,



OHKHN sonrası sağkalım süresi ve OHKHN sonrası nüks süresinin karşılaştırması HL lehine anlamlı yüksek sonuçlanmıştır.

**Sonuç:** HL ve NHL tedavisinde birçok yeni tedavi seçeneği bulunmuştur. Bu tedaviler ile hastaların hem toplam sağkalım hem de hastalıksız sağkalım sürelerinde artış izlenmiştir. Relaps yada refrakter lenfoma tedavisi ise hala önemli bir sorundur.Günümüzde bu lenfomaların tedavisinde OHKHN standart tedavi haline gelmiştir. Bu çalışmada kendi merkezimizin verilerini elde ettik, verilerimizi literatür ile benzer ve farklı yönlerini gördük.

**Anahtar kelimeler:**Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma,otolog kök hücre nakli

## SUMMARY

**Objektive:** Autologous stem cell transplantation can offer potential long-term remission or cure in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) and Hodgkin lymphoma (HL). In our study, we aimed to compare our data with literature.

**Materials and Methods:** 108 NHL patients and 56 HL patients with autologous stem-cell transplantation in Ege University Hospital from January 2008 through December 2014 for relapsed or refractory HL and NHL were analysed retrospectively. The information about the patients who are included is reached from Ege University recorded data.

**Results:** 164 patients could be evaluated after transplantation. Median age of HL was 40 years (22-69) and NHL was 53 years (19-70). 41 (38%) patients were female, 67 (62%) were male from all of 108 NHL patients. 20 (35%) were female, 36 (65%) were male from all of 56 HL patients. 13 of the patients died during transplantation period. 1 of them who was died in early period is HL, 12 of them who were died in early period are NHL. Complete remission was obtained in 37 (67.27%) in HL; 52 (54.16%) in NHL. Partial remission in 9 (16%) in HL; 25 (26%) in NHL. Refractory disease in 9 (16%) in HL; 19 (19.7%) in NHL. After autolog transplantation in HL patients, the median following time is 50 months. (12-180). 11 patients (20% of 55 HL) gave up following, 29 (52.7%) patients did not relaps, 15 (27%) patients relapsed and 9 (16.3%) patients died during time. After autolog transplantation in NHL patients, the median following time is 36 months. (5-110). 16 patients (16% of 96 HL) gave up following, 38 (39%) patients did not relaps, 42 (43%) patients relapsed and 42 (43%) patients died during time. Overall survival and progression free survival is significantly higher in HL patients than NHL patients after autolog transplantation.

**Conclusion:**The treatment of relaps/refractory HL and NHL is complicated even using new chemotherapy agents and radiotherapy. Autologous stem-cell transplantation is the standard treatment of relapsed or refractory HL and NHL patients. we aimed to compare our data with literature.

**Keywords:**Hodgkin lymphoma,non-Hodgkin lymphoma,autolog transplantation

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Lenfomalar lenforetiküler sistemden kaynaklanan heterojen grup neoplazmlardır. Lenfomanın temel hücresel bileşeni lenfosittir; lenfoid topluluğun olduğu her yerde gelişebilirler. Lenfomalar; Hodgkin lenfoma (HL) (%40) ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) (%60) olarak ikiye ayrılırlar.

Hematopoitik kök hücre nakli; kemik iliği yada periferik kandan hematopoitik kök hücrelerin toplanması ve infüzyon yoluyla verilmesidir. Hematopoitik kök hücre nakli; kök hücrelerin elde edildiği donöre göre otolog hematopoitik kök hücre nakli, allojeneik hematopoitik kök hücre nakli olarak sınıflandırılır.

Otolog kök hücre nakli ile birlikte yüksek doz kemoterapi relaps/refrakter lenfoma hastalarında günümüzde tercih edilen tedavi şeklidir. Biz bu çalışmamızda retrospektif olarak; Ocak 2008 ve Aralık 2014 tarihleri arasında non-Hodgkin ve Hodgkin lenfoma tanısı olan ve otolog kök hücre nakli yapılan, dosyalarına ulaşabildiğimiz hastaların klinik verilerini, tedavi yöntemlerini ve sağ kalım verilerini araştırmayı planladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.HODGKİN LENFOMA (HL)**

#### **2.1.1.Tanım**

HL ilk kez Thomas Hodgkin tarafından 1832 yılında tanımlanmış olup daha sonra Sir Samuel Wilks 1865 yılında ilk defa bu hastalığı Hodgkin hastalığı olarak isimlendirmiştir(1). Carl Sternberg ve Dorothy Reed adlı iki bilim adamı birbirinden bağımsız olarak 1898 ve 1902 yıllarında hastalığın tipik tanısal hücresi olarak bilinen Reed-Sternberg (RS) hücrelerini tanımlamışlardır(2-4).Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfomadan 20.yüzyılın başlarında Reed-Sternberg hücrelerinin tanınması ile ayrılmıştır.RS hücrelerinin kökeni lenfoid hücre (özellikle B hücre tipi) olarak saptandığı için,"Hodgkin Hastalığı" yerine "Hodgkin lenfoma" terimi kullanılmaktadır.

#### **2.1.2.Epidemiyoloji:**

Hodgkin lenfoma, tüm kanserlerin %1'ini, lenfomaların ise %25-40'ını oluşturmaktadır. Türkiye'de tüm kanser vakalarının %1'ini; lenfomaların ise %30'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir. İnsidansı dünya üzerinde değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliğin sebebi net değildir.Olası nedenler arasında EBV enfeksiyonu ile ilişkili herhangi bir genotip , düşük sosyoekonomik durumun sonucu olarak çocukluk çağında kalabalık ortamda geçiş gösteren henüz keşfedilmemiş, bu duruma predispozan oluşturabilecek infeksiyöz vektörlerin varlığı veya intrensek genetik farklılıklar sayılabilir(4).

HL'nın yaş dağılımı bimodal bir özellik göstermektedir.İlk pik üçüncü dekatta ikinci pik ise 50 yaş üzeridir.Erkek /kadın oranı 1.4:1 olarak bildirilmektedir(5).

### 2.1.3.Etyoloji:

HL etiyojisinden sosyoekonomik koşullar, genetik faktörler, EBV başta olmak üzere viral enfeksiyon öyküsü, immüsupresyon, otoimmün hastalıklar sorumlu tutulmaktadır(6).

### 2.1.4.Tanı:

Eksizyonel lenf düğümü biyopsisi ile tanı konulur. İnce iğne aspirasyon biyopsisi tanı için yeterli değildir.Tanı için Reed-Sternberg hücresinin varlığının gösterilmesi gereklidir. İmmunhistokimyasal çalışmalar alt grupları ayırmada yardımcı olabilir.

### 2.1.5.Sınıflandırma:

WHO sınıflamasında HL iki alt gruptan oluşmaktadır. Tablo 1 de özetlenmiştir.

**Tablo1.Hodgkin lenfoma sınıflaması**

<b>1.Klasik HL</b>
-Nodüler Sklerozan HL (NS-HL) -Mikst Sellüler Tip HL (MS-HL) -Lenfosit Zengin Tip HL (LZ-HL) -Lenfosit Fakir Tip HL (LF-HL)
<b>2. Noduler Lenfosit Predominant HL (NLPHL)</b>

Hodgkin lenfomadaki neoplastik hücrelerin immünotipik özellikleri alt tipleri ayırmada yardımcı olur.Tipik RS hücreleri CD 30 (%80-100) ve CD 15 (%75-85) ile pozitif boyanır. B hücre belirteci olan CD20 klasik HL'nin %40'ında pozitifdir. Lenfosit predominant HL ise CD 20 ile kuvvetle pozitifdir, CD 30 ve CD 15 negatif saptanır(4).

**Lenfosit Zengin Tip HL:** Klasik HL'nin yaklaşık %5'ini oluşturur. Klasik HL'nin en iyi prognozlu histolojik alt grubunu oluşturmaktadır(7-9).

**Nodüler Sklerozan Tip HL:** Klasik HL'nin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen tiptir. Daha çok genç kadınlarda görülür. İyi prognozlu histopatolojik alt gruplardan biridir(7-9).

**Mikst Sellüler Tip HL:** Klasik HL'nin yaklaşık %20-25'ini oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür.Yaşlı ve çocuklarda sık görülür.Gelişmekte olan ülkelerde ve AIDS'li hastalarda en sık görülen tiptir. LZ-HL ve NS-HL histopatolojik tiplerine göre daha kötü seyir gösterir(7-9).

**Lenfositten Fakir Tip HL:** Klasik HL'nin %5'inden azını oluşturur.Tanı konulduğunda sıklıkla ileri evrededir.İleri yaşta görülür.Prognozu en kötü olan histopatolojik tiptir(7-9).

**Noduler Lenfosit Predominant HL:** Hodgkin lenfomalı olguların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Genç erkeklerde daha sık görülür. Neoplastik hücreler lenfosit ve histiyosit hücreleri (popcorn hücreler) olarak adlandırılmaktadır. Özellikle epiteloid histiyositlerin varlığı NLPHL için karakteristik bir özelliktir(10).

NLPHL, klasik HL'dan tutulum bölgeleri, hastalık seyri, prognozu açısından farklılıklar gösterir. Hastalık seyri çok yavaş olup, oldukça iyi bir prognoza sahiptir. Hastalısız dönem uzundur.Geç relaps yüksek oranda izlenmesine rağmen tedaviye yanıtı genellikle iyidir. NLPHL hastalarındaki neoplastik hücrelerin klasik HL'deki neoplastik hücrelerden farklı immünofenotipik özellikleri bulunmaktadır (10,11).

#### **2.1.6.Evreleme:**

HL evrelemesinde Ann-Arbor ölçütlerinin Costwold Uyarlaması kullanılmaktadır.Tablo 2'de özetlenmiştir.Kitlesele (bulky) hastalık ,en büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön-arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transfer transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinel kitle olarak tanımlanır.

**Tablo 2. Hodgkin Lenfoma Evrelemesi Ann-Arbor ölçütlerinin Coswold Uyarlaması**

<b>Evre I:</b> Tek lenf nodu alanı(I) veya bir ekstralenfatik alan(IE)
<b>Evre II :</b> Diafragmanın tek bir tarafında ,2 veya daha fazla lenf nodu bölgesi(II), veya lokalize ekstralenfatik organ veya alan tutulumu ile beraber diafragmanın tek bir tarafında,2 veya daha fazla lenf nodu bölgesi(IIIE)
<b>Evre III:</b> Diafragmanın her iki tarafında lenf nodu alanları(III),fokal ekstralenfatik yayılım eşlik edebilir(IIIIE)
<b>Evre IV:</b> Bir veya daha fazla ekstralenfatik organ veya alanın diffüz tutulumu

A; B semptomları yok

B; Aşağıdakilerden en az birinin varlığı

-Evreleme öncesi son 6 ay içerisinde bazale göre %10'dan fazla açıklanamayan kilo kaybı

-Tekrarlayan >38°C açıklanamayan ateş

-Tekrarlayan gece terlemesi

### **2.1.7.Klinik:**

Hastaların çoğu yüzeysel, ağrısız, lastik kıvamında ve genellikle boyun ve supraklavikular alanda ortaya çıkan lenfadenopati ile başvurmaktadır. Olguların %50'sinden fazlasında servikal, supraklavikular ve mediastinal lenf nodları tutulmakta olup; diyaframın altındaki tutulumlar daha nadir görülmektedir. Lenf nodu tutulumu genellikle ağrısızdır ama bazı hastalar alkol alımından hemen sonra tutulan lenf nodu alanında rahatsızlık hissederler(12). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde tanı sırasında sistemik semptomlar bulunmaktadır. Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı başlıca sistemik semptomlardır. Tekrarlayan yüksek ateş, 7-10 günlük dönemler şeklinde görülür.Ciddi kaşıntı; erken bir bulgudur; nedeni bilinmemektedir.Bazı hastalar büyüyen kitle lezyonunun neden olduğu semptomlara sahiptir.Kemik iliği tutulumu yaygın olduğu için bazı hastalarda semptomatik anemi veya tesadüfen saptanan pansitopeniler olabilir. Karaciğer hasarı sonucu safra kanalının tıkanmasıyla sarılık veya hepatosplenomegali görülebilir.



### 2.1.8.Prognostik Faktörler:

İleri evre hastalıkta (Evre III ve IV) risk değerlendirmesine gerek yoktur.Erken evre hastalıkta ise (Evre I ve II) çeşitli çalışma gruplarınca önerilen ve kullanılan farklı risk puanlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu risk puanlama sistemleri Tablo3'te özetlenmiştir (13).

**Tablo.3 Erken Evre Hodgkin Lenfomada Risk Değerlendirmesi**

Risk Faktörü	NCCN	GHSB	EORTC
Yaş			≥50
ESH ve Bsemptomları	Asemptomatik ≥50	Asemptomatik >50 Semptomatik >30	Asemptomatik >50 Semptomatik >30
Mediastinal Kitle(MTO)	>0.33	>0.33	0.35
Lenf düğümü alan sayısı	>3	>2	>3
Ekstranodal hastalık	>1	Herhangibir	

NCCN:National Comprehensive Cancer Network;GHSB:German Hodgkin StudyGroup;EORTC:European Organisation for Research and Treatment for Cancer;MTO:Mediastinal-Toraks oranı

Bu risk faktörlerinden herhangi biri olmayan hastalar erken evre iyi prognostik grup,risk faktörü taşıyan hastalar ise erken evre kötü prognostik grup olarak kabul edilir.

### **2.1.9.Tedavi:**

Günümüzde HL hastaları başarılı bir şekilde tedavi edilebilmekte ve hastaların yaklaşık %80'inde uzun süreli bir sağkalım hatta kür sağlanabilmektedir. HL tedavisinde hem kemoterapi (KT) hem de radyoterapi (RT) etkili yöntemlerdir. Bu nedenle RT ve KT, tek başlarına ya da kombine olarak uygulanabilmektedir (14). Bu tedavi yöntemleri ile HL da kür oranı yüksektir ancak tedavinin amacı en az komplikasyon ile kür sağlamak olmalıdır.

Hodgkin lenfomalı olguların büyük çoğunluğunda ilk basamak tedavi ile remisyon elde edilebilmesine karşın iyi prognozlu Evre I-II olan olguların %10-20'si, daha ileri evreli olguların ise %30-40 kadarında nüks gözlenmektedir (15,16). Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen yaklaşık %10-15'liktedaviye dirençli olgu grubu bulunmaktadır. Nüks etmiş ve tedaviye dirençli olgulara ikinci basamak / kurtarma tedavileri verilmektedir. Bu tedavi ile hastaların ancak yarısı remisyona girebilmektedir.

Nüks ya da dirençli HL da seçilecek olan kurtarma tedavisi, hastanın daha önce aldığı tedavi şekli ve süresi, önceki yanıtın süresi, nüks şekli gibi etkenler nedeniyle farklılıklar gösterir. Örneğin, önceden yalnızca RT uygulanmış olan bir olgu ABVD kemoterapisi ile tedavi edilebilirken, konvansiyonel KT-RT sonrası nüks etmiş ya da dirençli olgularda otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi (OKHD-YDKT) standart yaklaşımı oluşturmaktadır (17).

### **A.Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi**

#### **Erken Evre Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi:**

İyi prognostik gruba kısa süreli kombine kemoterapi 2-4 siklus ABVD ardından tutulmuş alana radyoterapi (30 Gy) önerilmektedir.Radyoterapinin mümkün olmadığı hastalara 6 kür ABVD de uygulanabilir (18). Kötü prognostik gruba 4-6 kür ABVD ve ardından tutulu alana radyoterapi (30 Gy) önerilmektedir(19).

### **İleri Evre Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi:**

Genellikle tek başına kombine kemoterapi ile tedavi edilir. Radyoterapi kitlesel hastalığı olan ya da kemoterapi sonrası hastalığı bulunan olgularda uygulanabilir. Kombine kemoterapi seçeneği 6-8 kür ABVD, 12 haftalık Stanford V ya da 4 kür doz artırılmış BEACOPP uygulanabilir (20,21).

### **Dirençli-nüks Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi:**

Başlangıç kemoterapisi boyunca veya ilk üç ay içerisinde progrese olan hastalarda refrakter HL'dan sözedilir. 3 aydan daha fazla süre sonra relaps olan hastalarda ise nüks HL'dan bahsedilir. Genellikle 12 aydan önce ortaya çıkan nüksler dirençli hastalık gibi yönetilir. Erken nüks ve dirençli hastalıkta otolog periferik hematopoietik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi yaklaşımı uygulanır. 12 aydan daha sonra nüks eden olgularda ise ilk sıra tedavinin tekrarı ya da otolog periferik hematopoietik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulanır. İkinci ya da daha sonraki nükslerde standartlaşmış tedavi yaklaşımı yoktur. Uygun donör bulunan hastalarda allojeneik hematopoietik kök hücre nakli düşünülebilir (22).

### **B. Nodüler lenfosit predominant HL**

Evre I hastalıkta tek başına tutulmuş alana radyoterapi (30 Gy) yeterlidir. Evre II ve daha yaygın hastalıkta klasik HL tedavi ilkeleri uygulanır. Sınırlı nüks hastalıkta tek başına rituksimab, yaygın nüks hastalıkta ise kemoterapi ya da rituksimab ile kombine kemoterapi kullanılabilir (23).

#### **2.1.10. Tedavi sonrası yanıt değerlendirme:**

Planlanan tedavilerin bitiminde yanıt değerlendirmesi gerçekleştirilir. Uzun süreli kemoterapi uygulanan hastalarda 4. Kür sonrası ara yanıt değerlendirmesi önerilir. Yanıt değerlendirmesi fizik muayene, laboratuvar analizleri ve BT ile gerçekleştirilir. Başlangıçta PET-BT ile evrelenen hastalarda yanıt değerlendirmesinde yine PET-BT kullanılabilir.

İleri evre HL'da 4. kür ve 6. kür KT sonrası fizik muayene, laboratuvar testleri ve başlangıçta anormal olan radyolojik testler yanıt değerlendirmesi için tekrarlanmalıdır (24,25).

Kısmi Yanıt gösteren hastalara kurtarma tedavisine karar vermeden önce tümör varlığını ispatlamak için FDG-PET, MR çekilmeli; mediastinal veya infradiafragmatik lenf nodundan veya kitleden biyopsi alınmalıdır.

## **2.2.NON-HODGKİN LENFOMA (NHL)**

### **2.2.1.Tanım**

Non-Hodgkin lenfomalar ; klinik, histopatolojik ve immünolojik yönden birbirinden çok ayrı hastalıkları kapsayan heterojen bir gruptur. Malign lenfomaların %60'ını ve tüm malign hastalıkların %4'ünü kapsarlar(26).

### **2.2.2.Epidemiyoloji:**

Son yıllarda insidansının arttığı bildirilmektedir.Bunun nedeni; toplumun yaşlanması, AIDS, mesleki ve çevresel maruziyetlere bağlanmaktadır (27). İnsidansı yaşla birlikte dramatik olarak artar. Tanı sırasında ortalama yaş 55-60 tır (28).

### **2.2.3.Etyoloji:**

Çevresel ajanlar ve genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Otoimmün hastalıklarda, konjenital immün yetersizliği olanlarda,organ nakli yapılan hastalarda, viral enfeksiyonlarında NHL görülme sıklığı artmıştır (29,30).

### **2.2.4.Tanı:**

Eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilir. NHL tanısı konulan her hasta sistemik tutulum açısından değerlendirilmelidir. Ayrıntılı öykü ve fizik muayene, tam kan sayımı, ayrıntılı biyokimya, serum LDH düzeyi,  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeyi bakılmalıdır. Kemik iliği tutulumunu değerlendirebilmek amacıyla kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Tedavi öncesi PET çekilmesi, tedaviye yanıtın izlenebilmesi ve

rezidüel kitlenin değerlendirilebilmesi için yapılabilir. Akım sitometrisi (Flow cytometry ) B hücreli lenfomalar (CD 19, CD20) ve T hücreli lenfomaları ayırmak için (CD 3, CD 4, CD8) kullanılabilir. Kromozom değişiklikleri; foliküler lenfomada 14;18 translokasyonu bcl-2 onkogeni, Burkitt lenfomada t(8;14), t(2;8), t(8;22) c-myc onkogeni, mantle hücreli lenfomada t(11;14) cyclin D1 gen gibi alt sınıf tiplendirmede kullanılabilir.

### **2.2.5.Sınıflandırma:**

1990'lı yıllarda morfolojik, immünolojik, genetik ve klinik bilgileri içeren bir sınıflama sistemi klinisyenler tarafından belirlenebilen hastalıkları gösteren farklı patolojik alt grupları tanımlamak için geliştirilmiştir (Revize edilmiş Avrupa-Amerikan Lenfoma Sınıflaması veya REAL). Bu sistemi takiben 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması olarak değiştirilerek kabul edilmiştir.WHO sınıflaması, lenfomaları B hücre veya T/NK hücre kökenine dayanarak ve primitif prekürsör hücreler veya daha matür periferel hücrelerden kaynaklanıp kaynaklanmadığına göre ayırmaktadır. Amerika ve Avrupa'da NHL'lerin %85-90'ı B hücre kökenlidir (31). Sınıflama tablo 4'de özetlenmiştir.

**Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma:** En sık görülen NHL'dir.Dünya çapında tüm NHL'lerin %31'ini oluşturmaktadır. Bu hastalar genellikle hızlı büyüyen kitle ve B semptomlarıyla başvurmaktadır.

**Foliküler Lenfoma:** 2. sık görülen NHL dir.%22 sini oluşturmaktadır. Hastalar genellikle asemptomatiktir.

**Mantle cell Lenfoma:** Sıklıkla yaşlı hastalarda görülür.Tanı konulduğunda ileri evrededir. Ekstranodal hastalık özellikle kemik iliğinde, dalakta, Waldeyer halkası ve gastrointestinal sistem tutulumu siktir. Prognozu kötüdür (32).

**Anaplastik Büyük hücreli Lenfoma:** Agresif seyirli T hücre kökenlidir.

**Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma:** Özellikle nazal ve paranasal bölgeye ekstranodal yayılım gösteren agresif lenfomalardır. Yalnızca cildi tutan NK/T hücreli lenfomaların prognozu daha iyidir. Enteropati tipi intestinal T hücreli lenfoma ince barsakları tutar ve gluten sensitif enteropatisi ile birlikte (33).

#### **Tablo.4 Non-Hodgkin lenfoma sınıflama**

##### **B-Hücre Neoplazileri**

###### **Prekürsör B hücre neoplazileri**

Prekürsör B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma

###### **Olgun (Periferik) B hücre neoplazileri**

Kronik lenfositik lösemi/ B hücreli küçük lenfositik lenfoma  
B hücreli prolenfositik lösemi  
Lenfoplazmositik lenfoma  
Splenik marjinal zon B hücreli lenfoma (villuslu lenfositli splenik lenfoma)  
Hairy cell lymphoma  
Diffüz büyük B hücreli lenfoma  
Burkitt'in lenfoma/lösemisi

##### **T ve NK (Naturel Killer) hücre neoplazileri**

###### **Prekürsör T hücre neoplazileri**

Prekürsör T lenfoblastik lösemi/lenfoma  
(Prekürsör T akut lenfoblastik lösemi)

###### **Olgun (Periferik) T hücre neoplazileri**

T hücreli prolenfositik lösemi  
T hücreli büyük granül lenfositik lösemi  
Agresif NK hücreli lösemi  
Adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLV-1+)  
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma,nazal tip  
Enteropati Tip T hücreli lenfoma  
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma  
Mycosis fungoides/Sézary sendromu  
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma  
Sınıflanamayan periferik T hücreli lenfoma  
Anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma  
Primer sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma  
Hepatosplenik gamma/delta T hücreli lenfoma

#### **2.2.6.Evreleme:**

Tanı konulduktan sonra prognoz ve tedavinin belirlenmesi için evreleme yapılmalıdır. Evreleme için ayrıntılı anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı ve biyokimya değerleri istenmelidir. Kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. PET, tutulum alanlarını saptamak için istenmelidir. Evreleme için kullanılan sistem Ann Arbor evreleme sistemidir. Hastalığın anatomik yayılımına ve sistemik semptomlara dayanır (34).Tablo5' de özetlenmiştir.

**Tablo.5 Non-Hodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi**

Evre	Özellikler
I	Tek bir lenfnodu bölgesi tutulumu veya tek bir ektranodal organ tutulumu (I <sub>E</sub> )
II	Diyaframın aynı tarafında 2 yada daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu, ektranodal organ ve bir yada daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu. (II <sub>E</sub> )
III	Diyaframın her iki tarafında lenfnodu bölgesi tutulumu ve bunlara eşlik edebilen ektranodal organ (III <sub>E</sub> ) ya da dalak (III <sub>S</sub> ) ya da her ikisinin tutulumu (III <sub>SE</sub> )
IV	Bir ya da daha fazla uzak ektranodal organın diffüz veya dissemine tutulumu.
	A: Sistemik belirti yok
	B: Sistemik belirti var
	B semptomları: 38 dereceyi geçen ateş, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10' undan fazlasının kaybı

### 2.2.7.Klinik:

NHL hastaları sıklıkla ağrısız lenfadenomegali ile başvurur. En sık servikal ve supraklaviküler bölgede tespit edilir. Genel olarak lenfomadaki lenf nodları sert, ağrısız ve enfeksiyonla ilişkisizdir. Mediasten, retroperitoneal alanlarda lenfadenomegalisi olan hastalar ise göğüs ağrısı, öksürük , karın ağrısı, sırt ağrısı gibi buldukları bölgeye ait semptomlar ile başvururlar. Sistemik belirtiler ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi şeklindedir. Sistemik belirtiler ileri evre hastalıkta görülür ve kötü prognozla birlikte (32).

NHL vücutta herhangi bir organ tutulumuna ait semptomlar ile de tanınabilir. Primer beyin lenfomasında santral sinir sistemine ait bulgular, akciğerdeki MALT lenfomada nefes darlığı, gastrik MALT lenfomada epigastrik ağrı ve kusma gibi semptomlar hastalarda ortaya çıkabilir.

### 2.2.8.Prognostik Faktörler:

En önemli prognostik faktör histopatolojik sınıflamadır. Klinik evre de önemli bir faktördür. Ann Arbor evreleme sisteminin bazı NHL alt tipleri için yeterli prognostik bilgiyi vermemesi ve tedavi sonuçlarını öngörmeye yetersiz kalması nedeniyle, agresif lenfomalar için; hastanın yaşı, performans durumu, hastalığın evresi, tutulumu olan ektranodal bölge sayısı, LDH düzeyleri kullanılarak belirlenen

Uluslar arası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir (35). IPI Tablo 6'da belirtilmiştir. IPI skoruna göre hastaların 5 yıllık sağkalım oranları; düşük risk grubunda %73, yüksek risk grubunda %26'dır.

**Tablo.6 Uluslararası Prognostik indeks (IPI)**

<b>Kötü prognostik faktörler</b>	Yaş>60 Serum LDH >1xNormal Performans durumu 2-4 (ECOG ölçütleri) Evre III- IV Ekstranodal tutulum >1 bölge
<b>IPI</b>	Her risk faktörü 1 puan olarak değerlendirilir
<b>Düşük</b>	0-1
<b>Düşük-orta</b>	2
<b>Orta-yüksek</b>	3
<b>Yüksek</b>	4-5

### **2.2.9.Tedavi:**

WHO sınıflaması, NHL'de klinik farklılıklara göre oluşturulmuş ve tüm dünyada kabul edilmiş bir sınıflama olmasına rağmen; tedavi ile ilgili birçok klinik çalışma, indolent ve agresif lenfoma ayırımına dayanarak yapılmıştır. Bazı lenfomalar sadece izlem ile takip edilebilirken, spinal kord basısı gibi bazı durumlarda ise acil tedavi gerekebilir.

Lokalize MALT lenfoması olan hastalar için cerrahi eksizyon bazen küratiftir. Bazen de kolon ve ince barsak lenfomaları için, kemoterapinin verilmesiyle oluşabilecek komplikasyonlardan kaçınmak için cerrahi yapılabilir.

Radyoterapi lokalize hastalığın tedavisinde tek başına veya kemoterapi ile kombine kullanılır. Ayrıca bulky hastalığın tedavisinde, kemoterapi sonrası



konsolidasyon amaçlı ve nüks olan hastaların semptomatik tedavisinde palyatif amaçlı da kullanılmaktadır.

Tümör yükü düşük ve asemptomatik olan yeni tanı almış indolent lenfomalarda “izle ve bekle” kabul görmüş yaklaşımdır. İzlem sırasında hastada yakınmaların ortaya çıkması halinde tedavi verilmesi önerilmektedir (36). Relaps olan ya da tedaviye refrakter hastaların tedavisinde ise otolog kemik iliği nakli ve donör bulunabilen küçük bir hasta grubunda ise allojenik kemik iliği nakli tercih edilmektedir (37).

#### **2.2.10. Tedavi sonrası yanıt değerlendirme:**

Başlangıç dönemdeki tercih edilen görüntüleme yöntemleri 3 ya da 4 kür sonrasında ve tedavi sonunda tekrarlanmalıdır. Başlangıçta kemik iliği tutulumu olan hastalarda tedavi sonrası aspirasyon ve biyopsi yinelenmelidir (38).

### **2.3. KÖK HÜCRE NAKLİ**

Kök hücreler (KH), uzun bir süre bölünmeye devam ederek kendini yenileyebilen ve bu sayede farklılaşmış hücreler oluşturabilen farklılaşmamış hücrelerdir. Bir başka hücreye dönüşebilme ve kendini yenileyebilme kabiliyetine sahiptir.

KH'ler farklılaşabilme yeteneklerine göre sınıflandırılırlar. Totipotent KH'ler embriyonun, embriyo sonrası tüm doku ve organlar ile embriyo dışı membranların kaynağını oluşturan hücrelerdir. Pluripotent KH'ler 3 germ tabakasına; ektoderm (nöron, deri vs.), mezoderm (kas, kemik vs.) ve endoderm (hepatosit, pankreatik  $\beta$  hücresi vs.)'e farklılaşabilirlerken, multipotent KH'ler tek bir doku ya da germ tabakasının hücrelerine farklılaşabilen KH'lerdir. Embriyonik kök hücre, yetişkin kök hücre ve hematopoietik kök hücre olmak üzere 3 sınıfa ayrılır.

Hematopoietik kök hücreler; fetal, kordon kanı, periferik kan ya da kemik iliği kaynaklı olabilir.

### **2.3.1.Hematopoietik Kök Hücre Nakli Tarihçesi**

Hematopoietik kök hücrelerin (HKH) tedavi amacı ile ilk kez tanımlanmaları 20. yüzyılın başlarındadır. Özellikle 2. Dünya Savaşı sonrası dönemde radyasyona bağlı kemik iliğinin baskılanmasının keşfi ile çalışmalar artmıştır. İnsanlardaki uygulamalar 1957 yılında Thomas ve Ferrebee tarafından başlatılmış, fakat sonuçlar beklendiği gibi olmamıştır. 1957 yılında insanda yapılan başarısız ilk denemenin ardından 1959 yılında identik ikizden yapılan başarılı nakil bildirilmiştir (39). Akriba dışı vericiden allojenik ilk kemik iliği nakli ise 1979 yılında Hansen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Kök hücrelerin periferik kanda 1971 yılında gösterilmesi ve aferez cihazlarının gelişimi ile periferik kanın hematopoietik kök hücre kaynağı olarak kullanılabileceğini gösterilmiştir (40). 1979 yılında, periferik kök hücre ile yapılan 6 otolog nakil, vaka serisi olarak Goldman ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. 1989 yılında ise ilk allojenik periferik kök hücre nakli bildirilmiştir (41).

Ülkemizde ilk otolog nakil 1984 yılında, ilk allojenik nakil ise 1985 yılında GATA'da yapılmıştır. Ülkemizde ilk otolog periferik kök hücre nakli 1992 yılında, ilk allojenik periferik kök hücre nakli de 1993 yılında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesinde yapılmıştır.

### **2.3.2.Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli**

HLA uyumlu vericiden toplanan kemik iliği, mobilize periferik kan ve/veya kordon kanı kaynaklı kök hücrelerin, hazırlama rejimi ile kemik iliği baskılanmış hastaya verilmesi işlemidir. Akut lösemiler, aplastik anemi, orak hücreli anemi, ciddi immün yetmezlikler, lenfomalar vb. birçok hastalıkta uygulanabilmektedir. Allojenik hematopoietik kök hücre naklinin (AHKHN) basamakları, hastaya transplant kararının verilmesi ardından, vericinin seçimi, hasta ve vericinin hazırlanması, hazırlık rejimi verilmesi, kök hücre toplanması ve infüzyonu, Graft Versus Host

Hastalığı (GVHH) profilaksisi, destek tedavisi ve engraftman takibi şeklinde olmaktadır.

AHKHN'de başarı kullanılan antineoplastik ilaçlara, antibiyotiklere, profilaksi programına ve destek tedavilerinin yönetimine bağlıdır. Nakil sonrası dönemde gelişen GVHH allojenik nakillerde yaşam beklentilerinin de artması ile hasta takibinde önem kazanmıştır.

### 2.3.3. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Günümüzde kök hücre nakli birçok hastalıkta önemli bir tedavi şeklidir. Otolog hematopoietik kök hücre nakli (OHKHN) yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi sonrası kemik iliği fonksiyonunun yeniden sağlanması için hastadan daha önce toplanan kendi kök hücrelerinin tekrar kendine verilmesi işlemidir. Endikasyonları arasında multipl myelom, non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin lenfoma , akut myeloid lösemi, nöroblastom, germ hücreli tümörler, otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus , sistemik skleroz) ve amiloidoz bulunmaktadır. Avantajı donör gereksiniminin olmamasıdır.

OHKHN birbirini takip eden 4 basamaktan oluşur:

- 1.basamak;** kök hücrelerin toplanması, işlenmesi ve ardından sıfırın altındaki sıcaklıklarda dondurularak saklanması
- 2.basamak;** miyeloablatif kemoterapi ve/veya radyoterapinin uygulanması
- 3.basamak;** saklanmış kök hücrelerin hastaya infüze edilmesi
- 4.basamak;** tedavi sonrası performansı bozulan hastalara destek tedavisi

Kemik iliğinde hematolojik yeniden yapılanmanın sağlanması için yüksek doz tedavi sonrası uygun ve yeterli kök hücre gerekmektedir .OHKHN için yeterli CD34 (+) hücre miktarı  $>2.5 \times 10^6$  /kg hücredir(42). Kök hücreler 2 şekilde toplanabilir. Birinci seçenek kemik iliği aspirasyonu ile toplanmasıdır. Ameliyathane şartlarında steril ortamda yapılması ve çoklu kemik iliği aspirasyonu uygulanması gerekmektedir. İkinci seçenek ise çeşitli hazırlık rejimleri ile kök hücreler uyarılarak

aferez yöntemleri ile periferik kandan CD34(+) kök hücrelerin toplanılması ile olmaktadır. Kök hücrelerin kemik iliğinden kan dolaşımına geçişi yüksek doz siklofosamid, büyüme faktörleri (G-CSF, GM-CSF), kök hücre faktörleri veya bu ajanların kombinasyonları ile sağlanır (43). Periferik kandan HKH toplanabilmesi için kandaki lökosit sayısının en az  $1 \times 10^9/L$  olması gerekir (44). Periferik kandan HKH toplama işlemine mobilizasyon denilmektedir. Son dönemde aferez yöntemlerinin gelişimi ile OHKHN yapılan hemen hemen tüm hastalarda periferik kandan elde edilen HKH'ler kullanılmaktadır. Periferik kan kullanıldığında engraftman daha erken olmaktadır.

OHKHN, AHKHN'ne göre daha düşük mortalite riski olan bir işlemdir. Ancak OHKHN öncesinde hastalara uygulanan KT ve RT sebebiyle yeterli sayıda kök hücre toplanamayabilir. Hastalık nüksü de AHKHN ye göre daha fazladır çünkü hastaya geri verilen hücrelerin içinde malign hücre olma olasılığı bulunmaktadır. OHKHN'nde hazırlık rejimleriyle malign değişime uğramış hücrelerin kemik iliğini baskılayıcı (miyeloablatif) dozda kemoterapi ve/veya radyoterapi verilerek yok edilmesi amaçlanmaktadır (45). Ancak bu hücrelerin bir kısmı yüksek doz tedaviden kurtulabilirler. Kontamine tümör hücrelerini ayırmak için çeşitli yöntemler denenmiştir ancak şu ana kadar yararı kanıtlanan yöntem bulunmamaktadır.

OHKHN'nin en önemli komplikasyonu primer hastalık nüksüdür. AHKHN'ne göre nötropeni süresi daha kısa ve immunsupresyondaha az olduğu için enfeksiyon riski daha düşüktür. En önemli erken dönem komplikasyonları enfeksiyonlar ve ilaç toksiteleridir. Geç dönemde ise primer hastalık nüksü, sekonder maligniteler, endokrin patolojiler ve sterilite ortaya çıkabilir.

OHKHN sonrası prognozu etkileyen faktörler; tanı ile nakil arasında geçen süre, tanı anında kitlesel (bulky) hastalık varlığı, ilk tedavi ve remisyonundan sonra geçen süre, nakil sırasında tespit edilebilir lezyon varlığı ve bir veya daha fazla ektranodal tutulum olmasıdır.

### **2.3.3.1. Hodgkin Lenfoma ve olog hematopietik kök hücre nakli**

HL'da genellikle birinci sıra kemoterapilerle veya kombine tedaviler ve radyoterapi ile tam iyileşme sağlanabilirken, tam remisyon sağlanamayan veya relaps gelişen bazı hastalar yüksek doz kemoterapiler ve OHKHN ile tedavi edilmektedir. OHKHN öncesi yapılan görüntülemelerde hastalık tutulumunun olmaması nakil başarısını artıran bir faktördür. OHKHN sonrası relaps gelişen hastalarda ikinci sıra yüksek doz kemoterapiler ve allojenik hematopetik kök hücre nakli de tercih edilebilir. Ancak AHKHN yapılan hastalarda OHKHN'ne göre relapsız mortalite riski daha yüksektir (46).

### **2.3.3.2. Non-Hodgkin Lenfoma ve olog hematopietik kök hücre nakli**

NHL OHKHN'nin en sık uygulandığı endikasyonlardan bir tanesidir. Hastanın transplantasyondan ne kadar iyi yararlanacağını belirlemede çok sayıda faktör vardır. Bunlar içinde en belirleyici olan kemoterapiye duyarlılıktır. Kemoterapiye duyarlı hastalıkta hastalıksız sağkalım % 36, kemorezistanlarda %14 ve refrakter hastalıkta ise %0'dır(47). Diğer prognostik faktörler ise yüksek LDH, önceki tedavi, bulky hastalık, kötü performans durumu ve yüksek histolojik evredir (48,49).

Prospektif bir çalışma olan PARMA çalışmasında relaps kemosensitif agresif lenfomalarda yüksek doz kemoterapi konvansiyel kemoterapiye üstün bulunmuştur (50). Bu çalışmadan sonra olog nakil relaps kemosensitif NHL tedavisinde standart tedavi rejimi olmuştur.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Hastalar

Bu çalışmada; 2008-2014 yılları arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, lenfoma tanısı ile otolog hematopoietik kök hücre nakli yapılmış olan 56 HL ve 108 NHL hastasının verileri retrospektif olarak değerlendirildi.Yaş, cinsiyet, tanı ve tanı alt tipi, hastalara verilen kemoterapi rejimleri ve radyoterapi, tanı ile nakil arasında geçen süre, nakil öncesi tedaviye yanıt durumu, mobilizasyon rejimi, nakil verileri, nakil esnasında enfeksiyon olup olmadığı ve enfeksiyona tedavi yaklaşımı, nakil sonrası nüks gelişimi ve mortalite değerlendirilecek veriler olarak belirlendi. Hastaların aldıkları tedavilere yanıt değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi veya 18F -fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi ( PET-BT ) taramaları ve kemik iliği biyopsi sonuçları kullanıldı. Tam yanıt radyolojik ve klinik olarak hastalık bulgularının olmaması olarak tanımlandı. Parsiyel yanıt hastalık tutulumu olan bölgelerde en büyük çapta  $\geq$ % 50 azalma,refrakter hastalık ise  $<$ % 50 azalma olarak tanımlandı.

Hastaların nakil verileri değerlendirilirken kök hücre infüzyonunun yapıldığı ilk gün 0. Gün olarak alındı. Nötrofil engraftmanı günü hesaplanırken; mutlak nötrofil değeri 3 gün üst üste 500'ün üstünde veya 1 kez 1000'in üzerinde olduğu gün alındı.Trombosit engraftman günü hesaplanırken trombosit değeri trombosit transfüzyonu olmadan üç gün üst üste 20 000 üzerinde veya tek seferde 50 000 ve üzerinde olduğu gün alındı.

Genel sağkalım hastanın ilk tanı tarihinden son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre, progresyonsuz sağkalım remisyon elde edilen tarihten hastalığın nüks tarihine kadar geçen süre, nüks süresi remisyon elde edilen tarihten hastalığın nüks tarihine, son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre, refrakter hastalık planlanan tedaviye yanıt alınamaması durumu olarak tanımlanmıştır.

Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Onay Numarası:15-9/15 10.11.2015)

**Çalışmaya alınma kriterleri:**

- 1.18 yaşından büyük olmak
- 2.Ocak 2008 ve Aralık 2014 tarihleri arasında otolog kök hücre nakli yapılan Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma tanılı hastalar
- 3.Tedavilerini hastanemizde almış olup takibi yapılmış olan hastalardan sonuçlarına ulaşılabilenler

**Çalışmaya alınmama kriterleri:**

- 1.18 yaşından küçük olmak
- 2.Tedavi ve takibi hastanemizde yapılmamış olan veya sonuçlarına dosyasından ulaşılamayanlar

**3.2.İstatiksel çalışma:**

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik programına kaydedildi ve bu programda analiz edildi.Sonuçların değerlendirilmesi için HL ve NHL olarak iki grup oluşturuldu. Parametrelerin tanımlayıcıları % ler,ortalamalar ve ortanca olarak verildi. Hastaların yaşam analizleri Kaplan-Meier survival analiz yöntemiyle yapıldı.

#### 4.BULGULAR

2008 Ocak ile 2014 Aralık arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lenfoma tanısı ile otolog hematopoietik kök hücre nakli yapılmış olan 56 HL ve 108 NHL hastası çalışmaya dahil edildi.

56 HL hastasının yaşları 22-69 arasındaydı ve medyan yaş 40 olarak saptandı. Hastaların yaşları OHKHN esnasındaki yaşları olarak alındı. Bu hastaların 20'si kadın (%35.71), 36'sı erkekti (%64.28). Tanılarına bakıldığında 34 (%60.71) nodüler sklerozan HL, 14(%25) mikst sellüler HL, 4 (%7.14) lenfositten zengin HL, 4 (%7.14) lenfosit predominant HL olarak saptandı. HL hasta klinik ve demografik özelliklerine tablo 7 de yer verilmiştir.

108 NHL hastasının yaşları 19-70 arasındaydı ve medyan yaş 53 olarak saptandı. Hastaların yaşları OHKHN esnasındaki yaşları olarak alındı. Hastaların 41'i kadın (%37.96), 67'si erkekti (%62.03). Tanılarına bakıldığında 66 (%61.11) diffüz büyük B hücreli NHL, 17 (%15.74) mantle cell lenfoma, 10 (%9.25) T hücreli lenfoblastik lenfoma, 2 (%1.85) anaplastik lenfoma, 8 (%7.4) foliküler lenfoma, 3 (%2.77) marjinal zon lenfoma, 2 (%1.84) hairy cell lenfoma, 1 (%0.92) mukozies fungoides olarak saptandı. NHL hasta klinik ve demografik özelliklerine tablo 8 de yer verilmiştir.



**Tablo.7 HL hasta klinik ve demografik özellikleri**

<b>ÖZELLİKLER</b>	<b>SAYI</b>	<b>%</b>
<b>CİNSİYET</b>		
Kadın	20	35.71
Erkek	36	64.28
<b>YAŞ(medyan)</b>		
Kadın	35	
Erkek	43	
<b>HİSTOLOJİ</b>		
Nodüler Sklerozan	34	60.71
Miks Selüler	14	25
Lenfosit Zengin	4	7.14
Lenfosit predominant	4	7.14

**Tablo 8 NHL hasta klinik ve demografik özellikleri**

ÖZELLİKLER	SAYI	%
<b>CİNSİYET</b>		
Kadın	41	37.96
Erkek	67	62.03
<b>YAŞ(medyan)</b>	53	
Kadın	56	
Erkek	51	
<b>HİSTOLOJİ</b>		
Diffüz büyük B hücreli	66	61.11
Mantle cell	17	15.74
T hücreli lenfoblastik	10	9.25
Anaplastik	2	1.85
Foliküler	8	7.4
Marjinal zon	3	2.77
Hairy cell	2	1.84
Mukozioides	1	0.92

HL tanılı hastaların tamamında ilk kemoterapi ABVD (Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) idi. Hastaların 11'inde (%19.64) başlangıç tedavisinde RT yer alıyordu. HL hastalarının RT tedavisi tablo 9 da belirtilmiştir. Hastaların 35'i (%62.5) ilk basamak tedaviye tam yanıt, 9'u (%16.07) parsiyel yanıt verdi. 12 (%21.42) hasta ise ilk basamak tedaviye refrakter olarak değerlendirildi. İkinci sıra tedavi olarak hastaların 45'i (%80.35) ESHAP (Etoposid, Metilprednisolon, Sitarabin, Cisplatin), 5'i (% 8.92) İCE (İfosfamid, karboplatin ve etoposid), 4'ü (% 7.14) İGEV (İfosfamid, Gemsitabin, Vinorelbin), 1'i (%1.78) BEACOPP (Bleomisin, Etoposide, Adriamisin, Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon), 1'i(1.78) DHAP (Deksametazon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin ) aldı. Otologkök hücre tedavisine başlarken

hastaların 29'u (%51.78) tam yanıt, 12'si (%21.42) parsiyel yanıt olarak değerlendirildi. Hastaların 15'i de (%26.78) tedaviye refrakter olarak değerlendirildi. Hastaların nakil öncesi hastalık durumları tablo 11 de gösterilmiştir.

NHL tanılı hastalara uygulanan ilk kemoterapi 85 (%78.7) hastada R-CHOP (Ritüksimab, Siklofosfamid, Hidroksidaunomisin, Onkovin, Prednizon), 17 (%15.74) CHOP ( Siklofosfamid, Hidroksidaunomisin, Onkovin, Prednizon), 4 (%3.7) HİPER-CVAD (Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Deksametazon), 1 (%0.92) EPOCH (etoposid, prednison, vinkristin, siklofosfamid ve doksorubicin), 1 (%0.92) R-IDARAM (Rituximab , sitozin arabinozid , idarubisin , metotreksat , deksametazon ) şeklindeydi. Hastaların 17'sinde (%15.74) başlangıç tedavisinde RT yer alıyordu. NHL hastalarının RT tedavisi tablo 10 da belirtilmiştir. Hastaların 56'sı (51.85) ilk basamak tedaviye tam yanıt, 26' sı (%24.07) parsiyel yanıt verdi. 26 (%24.07) hasta ise ilk basamak tedaviye refrakter olarak değerlendirildi. İkinci sıra tedavi olarak hastaların 67'si (%62.03) ESHAP, 7'si (%6 .48) R-ESHAP,9'u (%8.33) R-ICE, 6'sı (%5.55) ICE, 4'ü (%3.7) HİPER-CVAD, 3'ü (%2.77) 77-04, 1 'i (%0.92) DHAP almışlardı. 11 (%10.18) hasta ise 2. Basamak tedavi almamıştı. Otolog kök hücre tedavisine başlarken hastaların 49'u (%45.37) tam yanıt , 38'i (%35.18) parsiyel yanıt olarak değerlendirildi. Hastaların 21'i de (%19.44) tedaviye refrakter olarak değerlendirildi. Hastaların nakil öncesi hastalık durumları tablo 12 de gösterilmiştir.

**Tablo 9 HL hastalarında RT tedavisi**

Başlangıç tedavisinde radyoterapi	SAYI	%
RT var	11	19.64
RT yok	45	80.35

**Tablo 10 NHL hastalarında RT tedavisi**

Başlangıç tedavisinde radyoterapi	SAYI	%
RT var	17	15.74
RT yok	91	84.25

**Tablo 11 HL OHKHN öncesi hastalık durumu**

Yanıt durumu	SAYI	%
Tam yanıt	29	51.7
Parsiyel yanıt	12	21.4
Refrakter	15	26.7

**Tablo 12 NHL OHKHN öncesi hastalık durumu**

Yanıt durumu	SAYI	%
Tam yanıt	49	45.37
Parsiyel yanıt	38	35.18
Refrakter	21	19.44

HL tanılı hastaların 55'inde (%98.21) mobilizasyon için GCSF kullanıldı. 1 (%1.78) hastada ise siklofosamid ve GCSF kullanıldı. GCSF olarak tüm hastalara filgrastim 10 ug/kg/gün dozunda verildi. Filgrastim ortalama 5.8 gün verildi.

Ortalama aferez sayısı 2.4 seanstı. Kullanılan mobilizasyon rejimleri tablo 13 de gösterilmiştir.

Hastalardan toplanan toplam kök hücre miktarının median değeri  $6.36 \times 10^6$  olarak saptandı. Hiçbir hastada yetersiz mobilizasyon görülmedi.

Hastaların mobilizasyon-OHKHN arası geçen süresinin median değeri 2 ay (1-6) olarak saptandı. Hastalardan 1'i OHKHN sırasında engraftman sağlanamadan öldü. Hastaların median lökosit engraftman zamanı 11. gün, trombosit engraftman zamanı 13. Gün olarak saptandı. Transplantasyon verileri tablo 15 de gösterilmiştir.

HL tanılı hastaların 54'ünde nakil sırasında nötropenik ateş izlendi. Nötropenik ateş izlenen hastaların %10.5 inde etken patojen kan kültüründen izole edildi. Bunlarda %66.7'si gram (+) %33.3 gram (-) bakteriydi. %3.5 hastada etken idrar kültüründen izole edildi bunların tamamı gram (-) bakteriydi. %14 hastada etken patojen katater kültüründen izole edildi bunların tamamı gram (+) bakteriydi. 1 hastada serum galatomannan antijeni pozitif izlendi. 4 hastada CMV DNA düzeyi pozitif saptandı. Nötropenik ateş saptanan 30 hastaya HRCT çekildi (yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi), 4 hastada pnömoni saptandı. Nötropenik ateş izlenen hastaların tedavisinde ; 32 (%59.25) hastaya sadece antibiyoterapi, 15'ine (%27.77) antibiyoterapi ve antifungal tedavi, 7'sine (%12.96) antibiyoterapi, antifungal ve antiviral tedavi verildi. Nötropenik ateş ve tedavi yaklaşımı tablo 17 de gösterilmiştir.

NHL tanılı hastaların 101'inde (%93.51) mobilizasyon için GCSF kullanıldı. 5 (%4.62) hastada siklofosamid ve GCSF, 2'sinde (%1.85) ise pleriksafor ve GCSF kullanıldı. GCSF olarak tüm hastalara filgrastim 10 ug/kg/gün dozunda verildi. Filgrastim ortalama 6.3 gün verildi. Ortalama aferez sayısı kadınlarda 2.4 erkeklerde 2.5 seanstı. Hastaların mobilizasyon verileri tablo 14 de gösterilmiştir. Hastalardan toplanan toplam kök hücre miktarının median değeri  $6.7 \times 10^6$  olarak saptandı. Hiçbir hastada yetersiz mobilizasyon görülmedi.

Hastaların mobilizasyon-OHKHN arası geçen süresinin median değeri 2 ay (1-9) olarak saptandı. Hastalardan 12'si engraftman sağlanamadan öldü. Hastaların median lökosit engraftman zamanı 11. gün, trombosit engraftman zamanı 13. Gün olarak saptandı. Transplantasyon verileri tablo 16 da gösterilmiştir.

NHL tanılı hastaların 106'sında (98.14) nakil sırasında nütropenik ateş izlendi. Nütropenik ateş izlenen hastaların %14.8'inde etken patojen kan kültüründen izole edildi. Bunlarda %72.8'inde gram (+) %27.2 gram (-) bakteriydi. %3.7 hastada etken idrar kültüründen izole edildi bunların tamamı gram (-) bakteriydi. %19.4 hastada etken patojen katater kültüründen izole edildi bunların %67.1'i gram (+) ,%42.9'u gram (-) bakteriydi. %1.8 hastada balgam kültüründen bakteri izole edildi ve bunların tamamı gram (-) bakteriydi. 12 hastada serum galatomannan antijeni pozitif izlendi. 11 hastada CMV DNA düzeyi pozitif saptandı. Nütropenik ateş saptanan 59 hastaya HRCT çekildi, bunlardan 24'ünde pnömoni saptandı. Nütropenik ateş izlenen hastaların tedavisinde; 54 (%50.94) hastaya sadece antibiyoterapi, 42'sine (%39.62) antibiyoterapi ve antifungal tedavi, 10'una (%9.25) antibiyoterapi ,antifungal ve antiviral tedavi verildi. Nütropenik ateş ve tedavi yaklaşımı tablo 18 de gösterilmiştir.

**Tablo 13 HL mobilizasyon rejim**

Mobilizasyon rejim	SAYI	%
G-CSF	55	98.21
Siklofosamid+ G-CSF	1	1.78

**Tablo 14 NHL mobilizasyon rejim**

Mobilizasyon rejim	SAYI	%
G-CSF	101	93.51
Siklofosamid + G-CSF	5	4.62
Pleriksafor + G-CSF	2	1.85

**Tablo 15 HL transplantasyon verileri**

Transplantasyon verileri	Median değer
Mobilizasyonotolog arası süre(ay)	2(1-6)
Pnlengraftman zamanı(gün)	11
Pltengraftman zamanı(gün)	13
Toplam kök hücre sayısı	6,36x10*6

**Tablo 16 NHL transplantasyon verileri**

Transplantasyon verileri	Median değer
Mobilizasyonotolog arası süre(ay)	2(1-9)
Pnlengrafman zamanı(gün)	11
Pltengrafman zamanı(gün)	13
Toplam kök hücre sayısı	6.7x10*6

**Tablo 17 HL Nötropenik ateş ve yaklaşım**

<b>NÖTROPENİK ATEŞ</b>	<b>SAYI</b>	<b>%</b>
Var	54	96.42
Yok	2	3.57
<b>NÖTROPENİK ATEŞ TEDAVİ</b>		
Antibiyotik	32	59.25
Antibiyotik+antifungal	15	27.77
Antibiyotik+antifungal+antiviral	7	12.96

**Tablo 18 NHL Nötropenik ateş ve yaklaşım**

<b>NÖTROPENİK ATEŞ</b>	<b>SAYI</b>	<b>%</b>
Var	106	98.14
Yok	2	1.85
<b>NÖTROPENİK ATEŞ TEDAVİ</b>		
Antibiyotik	54	50.94
Antibiyotik+antifungal	42	39.62
Antibiyotik+antifungal+antiviral	10	9.25

Çalışmaya dahil edilen 56 HL tanılı hastadan 1 tanesi nakil sırasında öldüğü için nakil sonrası izleme 55 hasta ile devam edildi. Bu 55 hastadan 37'sinde (%67.27) tam yanıt, 9'unda (%16.36) parsiyel yanıt elde edildi. 9 (%16.36) hasta ise tedaviye refrakter olarak değerlendirildi. OHKHN'ne yanıt tablo 19 da yer almaktadır.2. basamak sonrası yapılan yanıt değerlendirmesinde tedaviye refrakter olarak değerlendirilen 15 hastanın 4'ü (%26) OHKHN sonrası değerlendirmede tam yanıtı, 2 hasta parsiyel yanıtı, 8 hasta refrakter olarak değerlendirildi ve hastalardan 1'i de nakil sırasında öldü. 2. basamak tedavi sonrası tam yanıt izlenen 29 hastadan ise 25'i



(%86) OHKHN sonrası tam yanıtı olarak izlendi. Tam yanıtı hastalardan nakil sırasında ölen olmadı.

Çalışmaya dahil edilen 108 NHL tanılı hastadan 12 tanesi nakil sırasında öldüğü için nakil sonrası izleme 96 hasta ile devam edildi. Bu 96 hastadan 52'sinde (%54.16) tam yanıt, 25'inde (%26.04) parsiyel yanıt elde edildi. 19 (%19.79) hasta ise tedaviye refrakter olarak değerlendirildi. OHKHN'ne yanıt tablo 20 de yer almaktadır. 2. basamak sonrası yapılan yanıt değerlendirilmesinde tedaviye refrakter olarak değerlendirilen 21 hastanın 10'u (%47) OHKHN sonrası değerlendirmede tam yanıtı, 3 hasta parsiyel yanıtı, 4 hasta refrakter olarak değerlendirildi ve hastalardan 4'ü de nakil sırasında öldü. 2. basamak tedavi sonrası tam yanıt izlenen 49 hastadan ise 31'i (%63) OHKHN sonrası tam yanıtı olarak izlendi. 4 hasta ise nakil sırasında öldü.

**Tablo 19 HL OHKHN yanıt**

OHKHN yanıt	SAYI	%
Tam yanıt	37	67.27
Parsiyel yanıt	9	16.36
Refrakter	9	16.36

**Tablo 20 NHL OHKHN yanıt**

OHKHN yanıt	SAYI	%
Tam yanıt	52	54.16
Parsiyel yanıt	25	26.04
Refrakter	19	19.79

Nakil sonrası izleme alınan 55 HL hastasının tanıdan itibaren median takip süresi 50 (12-180) aydı. Bu hastalardan 11'i (%20) nakil sonrası izlemde kendi istekleri ile ayrıldı. 29 (%52.72) hastada izlem süresi boyunca nüks saptanmadı. 15

(%27.27) hastada ise nüks saptandı. Nakil sonrası izlem tablo 21 de gösterilmiştir. 9 (%16.36) hasta takipte öldü.

Nakil sonrası izleme alınan 96 NHL hastasının tanıdan itibaren median takip süresi 36 (5-110) aydı. Bu hastalardan 16'sı (%16.66) nakil sonrası izlemde kendi istekleri ile ayrıldı. 38 (%39.58) hastada izlem süresi boyunca nüks saptanmadı. 42 (%43.75) hastada ise nüks saptandı. Nakil sonrası izlem tablo 22 de gösterilmiştir. 42 (%43.75) hasta takipte öldü.

**Tablo 21 HL nakil sonrası izlem**

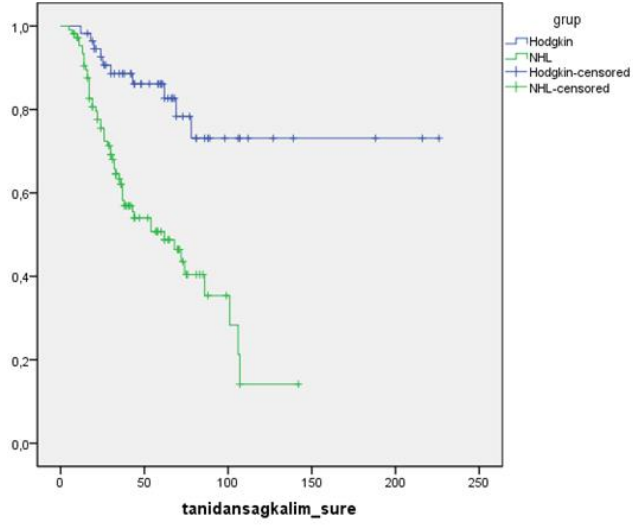
	SAYI	%
<b>Nüks var</b>	15	27.27
<b>Nüks yok</b>	29	52.72
<b>Takipten çıkan</b>	11	20

**Tablo 22 NHL nakil sonrası izlem**

	SAYI	%
<b>Nüks var</b>	42	43.7
<b>Nüks yok</b>	38	39.5
<b>Takipte çıkan</b>	16	16.8

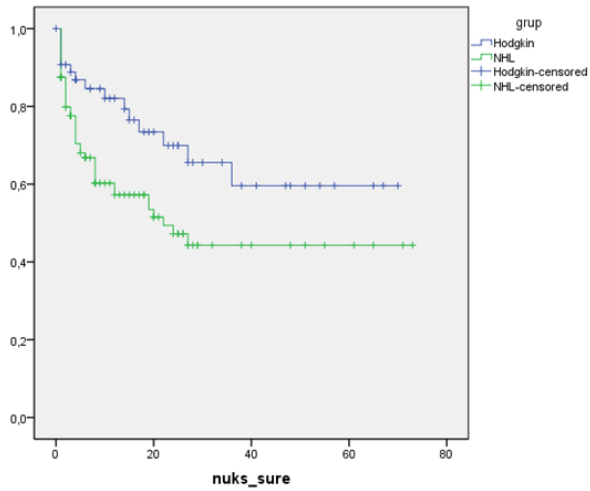
HL ve NHL tanılı hastalarda tanıdan itibaren genel sağkalım süresi şekil 1'de gösterilmiştir. HL ve NHL tanılı hastalar genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında HL hastaların genel sağkalımı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p=0,001).

**Şekil 1 HL ve NHL tanıdan itibaren sağkalım süresi**



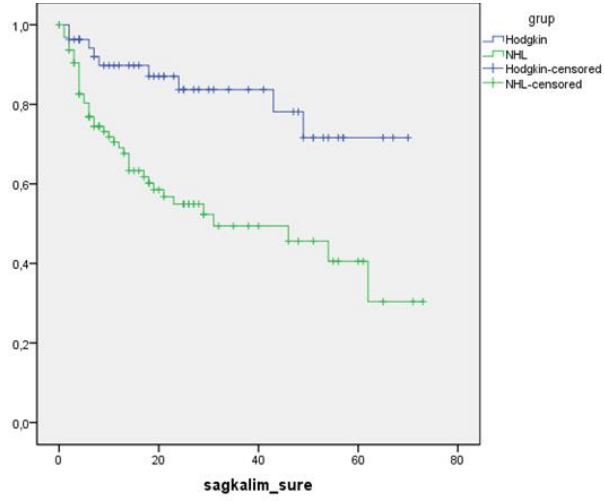
HL ve NHL tanılı hastalarda OHKHN sonrası takipte nüks süresi şekil 2'de gösterilmiştir. HL tanılı hastaların nüks süresi NHL tanılı hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur( $p=0.022$ ).

**Şekil 2 HL ve NHL OHKHN sonrası takipte nüks süresi**



HL ve NHL tanıli hastalarda OHKHN sonrası sağkalım süresi Şekil 3'de gösterilmiştir. HL tanıli hastalar NHL tanıli hastalarla karşılaştırıldığında OHKHN sonrası sağkalım süresi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur( $p=0.001$ ).

**Şekil 3 HL ve NHL OHKHN sonrası sağkalım süresi**



## 5.TARTIŞMA ve SONUÇ

HL ve NHL'da kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavisi ile kür sağlanabilir. Relaps gelişen ya da başlangıç tedavisine dirençli olan agresif lenfomaların tedavileri ise oldukça zordur. Tedaviye dirençli, tedavi sonrası nüks gelişen ve tedavi ile tam remisyon sağlanamayan lenfoma hastalarında HKHN tercih edilmektedir (51). HKHN allojenik ya da otolog olarak yapılabilmektedir. Transplantasyonun türünü ve zamanlamasını lenfomanın agresifliği, hastanın yaşı, komorbid hastalıkları ve daha önce almış olduğu tedavilere yanıtı belirlemektedir (52). Allojenik nakilde komplikasyonların daha fazla olması, maliyetin yüksek olması ve verici bulmadaki sıkıntılar otolog naklin daha ön planda uygulanmasına neden olmuştur.

HL'nın yaş dağılımı bimodal bir özellik göstermektedir. İlk pik üçüncü dekatta ikinci pik ise 50 yaş üzeridir. Bizim çalışmamızda 30-40 ve 40-50 yaş grubunda daha fazla sayıda hasta yer almaktaydı. Ancak çalışmamızda hastaların yaşları ilk tanı yaşları değil OHKHN esnasındaki yaşları olarak alınmıştır.

HL'da erkek hasta sayısının daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Erkek/kadın oranı 1.4 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda erkek/kadın 1.8 olarak bulundu. Literatür ile uyumlu olarak erkek hasta sayısı daha fazlaydı.

Literatüre benzer şekilde çalışmamızda da LZ-HL ve NLP-HL olgularının diğer histolojik tiplere nazaran daha az sıklıkta görüldüğü saptanmıştır. LF-HL hiç saptanmamıştır. NS-HL çalışmamızda da en yaygın görülen histolojik tip olmuştur.

1990'lı yıllardan itibaren tüm dünyada HL da yaygın olarak ABVD rejimi kullanılmış ve günümüzde erken evre olgularda standart kemoterapi rejimi haline gelmiştir. Çalışmamızda tüm hastalarda ilk hat kemoterapi protokolünün ABVD olduğu görülmektedir. ABVD rejiminin yan etki ve toksisitelerinin az olması

nedeniyle kliniğimizde tercih edilmektedir. Hastaların 11'inde (%19.64) başlangıç tedavisinde RT ve KT kombine olarak uygulanmıştır.

HL hastalarında ortalama aferez sayısı kadınlarda 2.4 erkeklerde 2.5 seanstı. Hastalardan toplanan toplam kök hücre miktarının median değeri  $6.36 \times 10^6$  olarak saptandı. Toplam aferez gün sayısı ve toplam CD34 kök hücre miktarı ile cinsiyet, mobilizasyon rejimi ve HL alt tipi arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

HL hastalarında median lökosit engraftman zamanı 11. gün, trombosit engraftman zamanı 13. Gün olarak saptandı. Engraftman zamanları ile cinsiyet, HL alt tipi ve RT öyküsü arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

HL tanılı nüks ya da ilk sıra tedaviye yeterli yanıtı olmayan hastalarda standart olarak OHKHN yapılır. GHSG (German Hodgkin Study Group) çalışmalarında progresyonsuz sağkalım oranları OHKHN grubunda %55, kemoterapi grubunda %34 olarak OHKHN lehine sonuçlanmıştır. Genel sağkalım oranları açısından bakıldığında ise yakın sonuçlar OHKHN grubunda %80, kemoterapi grubunda %70 olduğu görülmüştür. Çalışmanın güncellenen sonuçlarında da OHKHN yapılan hastalarda 7 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %49 olarak bulunmuştur(53). OHKHN ve kemoterapiyi karşılaştıran Schmitz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yine progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım OHKHN grubunda daha iyi olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın istatistiksel analizinde ise progresyonsuz sağkalım anlamlı olarak daha iyi saptanmasına karşın genel sağkalımda anlamlı fark saptanmamıştır(54). Linch ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir(55).

Literatüre bakıldığında geniş kapsamlı retrospektif çalışmalarda HL tanılı hastalarda OHKHN'nin genel sağkalımı %35-57 arasında değiştiği, 10-15 yıllık takipte ise %48-54 arasında olduğu görülmüştür (55-57). Gazi üniversitesinden 2013'de yayınlanan bir çalışmada 52 relaps / refrakter HL tanılı hasta yer almıştır. OHKHN yapılan hastaların 5 yıllık izleminde genel sağkalımı %87, progresyonsuz sağkalımı ise % 53 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarının mevcut literatürdeki 5 yıllık

izlem genel sağkalım değerinden daha iyi olması; diğer çalışmaların geçmiş yıllara ait olması ve zamanla yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmiş olması, gelişen komplikasyonlara daha iyi tıbbi destek sağlanması ve nakil öncesi her hastaya yapılan tüm vücut ışınlanmasına bağlanmıştır(59). Bizim çalışmamızda OHKHN sonrası izleme alınan hastaların medyan izlem süresi 50 (12-180) aydı ve %83 genel sağkalım, %52 progresyonsuz sağkalım izlendi. Sonuçlar literatürdeki çalışmalarla benzer bazı çalışmalardan ise daha iyi olarak sonuçlandı. Bunun sebebi yeni tedavi modalitelerinin kliniğimizde uygulanması, hastalara uygun destek tedavisinin verilmesi olduğu düşünülürdü. Ancak takip süresi kısa olması ve hasta sayımızın az olması çalışmamızın kısıtlılığıydı.

Birçok çalışmada kemosensitivitenin relaps/refrakter HL tedavisinde en önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Sureda ve arkadaşlarının yaptığı 2 retrospektif çalışmada 494 ve 357 hasta vardı. Bu çalışmada da tam remisyonun kemosensitif hastalarda daha yüksek oranda görüldüğü gösterildi (60-61). EBMT(European society for blood and marrow transplantation) tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada 1. hat ve 2. hat KT ye yanıtız olan hastaların 5 yıllık takibinde genel sağkalımın %36, progresyonsuz sağkalımın ise %32 olduğu görüldü (62). Bizim çalışmamızda da 2. basamak tedavi sonrası değerlendirmede tedaviye refrakter olarak izlenen HL tanılı hastaların OHKHN sonrası yapılan yanıt değerlendirmesinde %26 oranında tam yanıt görülürken, 2. basamak sonrası tam yanıtız hastaların % 86 sı OHKHN'ne tam yanıt vermiştir. Refrakter hastalarda genel sağkalım %53, progresyonsuz sağkalımın ise %33 olduğu görülmüştür. Progresyonsuz sağkalım literatür ile benzer, genel sağkalımın ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Kemosensitivitenin sağkalım açısından önemi çalışmamızda da görülmüştür.

2. basamak sonrası yapılan yanıt değerlendirmesinde tedaviye refrakter olarak değerlendirilen 15 hastanın 4'ü (%26) OHKHN sonrası değerlendirmede tam yanıtız, 2 hasta parsiyel yanıtız, 8 hasta refrakter olarak değerlendirildi ve hastalardan 1'i de nakil sırasında öldü. 2. basamak tedavi sonrası tam yanıtız izlenen 29 hastadan ise 25'i (%86) OHKHN sonrası tam yanıtız olarak izlendi. Tam yanıtız

hastalardan nakil sırasında ölen olmadı. 55 HL hastasının 11'i (%20) nakil sonrası izlemde kendi istekleri ile ayrıldı. 29 (%52.72) hastada izlem süresi boyunca nüks saptanmadı. 15 (%27.27) hastada ise nüks saptandı. 9 (%16.36) hasta takipte öldü. Genel sağkalım tam yanıtli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha iyi bulundu ( $p<0.05$ ).

HL tanılı hastaların 54'ünde (%96.2) nakil sırasında nötropenik ateş izlendi. NHL tanılı hastaların 106'sında (98.14) nakil sırasında nötropenik ateş izlendi. Literatüre bakıldığında sadece lenfomalı hastalarla yapılan nötropenik ateş oranları ile ilgili çalışma bulunamadı. 2013 de yayınlanan Gil ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada OHKHN yapılan HL, NHL ve multipl myelom tanılı hastalar yer almaktaydı. 297 hastanın verilerinin incelendiği çalışmada 262 hastada (%88) nötropenik ateş izlenmişti (63). Bizim verilerimizde nötropenik ateş sıklığı bu çalışmaya göre daha fazla saptandı.

NHL tanı sırasında ortalama yaş 55-60 tır. Bizim çalışmamızda en çok hasta sayısı 50-60 yaş grubundadır 2. sırada da 60-70 yaş grubu yer almaktadır. Ancak çalışmamızda hastaların yaşları ilk tanı yaşları değil OHKHN esnasındaki yaşları olarak alınmıştır.

NHL'de erkek hasta sayısının daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Erkek/kadın oranı 1.43 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı 1.63 olarak bulundu. Literatür ile uyumlu olarak erkek hasta sayısı daha fazlaydı.

WHO sınıflamasına göre NHL alt tiplerine ayrıldığında; DBBHL'nin tüm NHL'lar arasında en sık görülen tip olduğu ve tüm NHL'ların yaklaşık %30-40'ını oluşturduğu bilinmektedir. Ülkemiz verilerine göre ise DBBHL tüm NHL'lerin %38.3-66'sını oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da en sık görülen histopatolojik tipin DBBHL olduğu ve tüm NHL'lar arasındaki oranının %61.1 olduğu tespit edildi. Folliküler lenfoma, DBBHL'den sonra ikinci sıklıkta görülen lenfoma alt tipidir. Türkiye'de %4-11 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise dördüncü sıklıkta



görülen histopatolojik alt tip olup, oranı % 7.4 olarak tespit edildi.2 . sık ise %15.7 oranıyla mantle cell lenfoma olarak saptandı. Bu farklılığın sebebi çalışmamızda relaps/refrakter hastaların olması ve folliküler lenfomanın daha iyi prognozlu seyretmesi nedeniyle bu grupta daha az yer alması olduğu düşünöldü.

NHL hastalarında ortalama aferez sayısı kadınlarda 2.4 erkeklerde 2.5 seanstı. Hastalardan toplanan toplam kök hücre miktarının median değeri  $6.7 \times 10^6$  olarak saptandı. Toplam aferez gün sayısı ve toplam CD34 kök hücre miktarı ile cinsiyet, mobilizasyon rejimi ve NHL alt tipi arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

NHL hastalarında median lökosit engraftman zamanı 11. gün, trombosit engraftman zamanı 13. Gün olarak saptandı. Engraftman zamanları ile cinsiyet, HL alt tipi ve RT öyküsü arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Otolog transplantasyon, hastalara yüksek doz kemoterapi verilmesine olanak sağlar. Relaps ve refrakter lenfomaların tedavisinde otolog periferik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi standart tedavi haline gelmiştir. Relaps yada tedaviye refrakter NHL'da OHKHN'nin standart tedavi olmasını çok merkezli randomize faz 3 çalışması olan PARMA çalışması sağlamıştır. Konvansiyonel kemoterapi ile OHKHN'nin karşılaştırıldığı PARMA çalışmasında orta ve yüksek evreli 215 hasta yer almıştır. 2 kür DHAP kurtarma tedavisine yanıt veren nüks 109 hasta 4 kür daha aynı tedaviyi almışlar; diğer hasta grubuna ise OHKHN yapılmıştır. Ortanca 63 aylık izlem sonrası toplam yanıt %84'e %44, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım%46'ya %12 ve genel sağkalım%53'e karşı %32 olarak OHKHN lehine sonuçlanmıştır(64). Benzer bir çalışma olan CUP çalışması da yine çok merkezli randomize faz 3 çalışmasıdır ve erken relaps ya da refrakter olan foliküler lenfoma tanılı hasta grubunda yapılmıştır. Tek başına kemoterapiye göre OHKHN'nin sağkalım açısından daha yararlı olduğu izlenmiştir(65).

2006 yılında Douglas ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 55 ileri evre NHL tanılı hastanın verileri incelenmiştir. Yüksek doz KT sonrası OHKHN yapılan

hasta grubunda 4 yıllık progresyonsuz sağkalım %72 genel sağkalım %79 olarak saptanmıştır(66).

2005 yılında İsviçre'de randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmada 1990-2004 arasında 3000'den fazla sayıda hastada yüksek doz tedavi sonrası OHKHN ile standart doz KT karşılaştırılmıştır. Yüksek doz KT kolunda, ileri evre kötü prognostik grup hastalarda genel sağkalım 3 kat, progresyonsuz sağkalım ise 2 kat daha iyi bulunmuştur. Daha iyi prognozlu düşük risk grubunda ise yüksek doz KT'nin avantaj sağlamadığı görülmüştür(67,68).

Bizim çalışmamızda OHKHN sonrası izleme alınan hastaların medyan izlem süresi 36 (5-110) aydı ve %56.2 genel sağkalım, %39.5 progresyonsuz sağkalım izlendi. Sonuçlar literatürdeki bazı çalışmalara göre daha düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda 2. basamak sonrası yapılan yanıt değerlendirilmesinde tedaviye refrakter olarak değerlendirilen 21 hastanın 10'u(%47) OHKHN sonrası değerlendirmede tam yanıtı, 3 hasta parsiyel yanıtı, 4 hasta refrakter olarak değerlendirildi ve hastalardan 4'ü de nakil sırasında öldü. 2. basamak tedavi sonrası tam yanıt izlenen 49 hastadan ise 31'i (%63) OHKHN sonrası tam yanıtı olarak izlendi. 4 hasta ise nakil sırasında öldü. Nakil sonrası izleme alınan 96 NHL hastasının 16'sı (%16.66) nakil sonrası izlemeden kendi istekleri ile ayrıldı. 38 (%39.58) hastada izlem süresi boyunca nüks saptanmadı. 42 (%43.75) hastada ise nüks saptandı. 42 (%43.75) hasta takipte öldü.Genel sağkalım tam yanıtı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha iyi bulundu ( $p<0.05$ ).

Çalışmamızda HL ve NHL lenfomalı hastalar genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında HL hastaların genel sağkalımı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur( $p=0,001$ ).

HL ve NHL tanılı hastalar OHKHN sonrası sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında, HL tanılı hastaların sağkalımı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur( $p=0.001$ ).

HL ve NHL tanılı hastalar OHKHN sonrası takipte nüks süresi açısından karşılaştırıldığında, HL tanılı hastaların nüks süresi NHL tanılı hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.022).

Sonuç olarak retrospektif, tek merkezli olması ve hasta sayısının kısmen az olması nedeniyle çalışmamız sınırlı bir çalışma olmakla birlikte Türkiye verilerini oluşturması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Ülkemizde kendi hasta topluluğumuzun çok merkezli çalışmalarla değerlendirilmesi ve tedavi protokollerinin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle ulusal kanser kayıt sisteminin yapılandırılması ve geliştirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda hasta verilerimizin Amerika ve Avrupa'daki birçok kanser merkezi ile benzer olduğu görüldü. Verilerimizin bazı farklılıklarının, kanıta dayalı tıp ışığında uygulanan tedavi ve tanı yöntemleri diğer ülkelerle benzer olsa da hastalarımızın sosyoekonomik düzeyleri, hasta uyumu , yaşadığımız coğrafya vb. faktörlerden etkilendiği için ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

## 7.KAYNAKLAR

1. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles&Practice of Oncology (7th ed). Lippincott Williams &Wilkins, New York 2005.
2. Sternberg C. Aebereineeigenartigeunter dem Bilde der Pseudo leukemieverlaufendeTuberkolosedeslymphatischenApparates. Z Heilkunde 1898;19:21
3. Reed D, On thepathologicalchanges in Hodgkin'sdiseasewithspecialreferencetoitsrelationtotuberculosis. John Hopkins HospRep 1902;10:133–93.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harriss NL, et al. WHO Classification of Tumours of HaematopoieticandLymphoidTissues (4th ed). IARC pres, Lyon 2008.
5. Diehl V, Mauch PM, Harris NL: Hodgkin'sDisease, In: DeVita VT, HellmanS,Rosenberg SA eds: CancerPrinciplesandPractice of Oncology. 6th Ed. Philadelphia, Pa: LippincottWilliams&Wilkins, 2339-2389, 2001
6. Chang, E. T., et al., Familyhistory of hematopoieticmalignancyand risk of lymphoma.JNatlCancerInst, 2005. 97(19): p. 1466-74
7. Rosen PJ, LaveyRs, Haskell CM. Hodgkin'sDiseaseIn: Haskell CM (ed).CancerTreatment. 4.th ed. Philadelphia. W.B. SaunderCompany. 1995; 951-979.
8. DeVita VT, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin'sDisesaseln: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). CancerPrinciplesandPractice of Oncology. 5th ed. Philadelphia, Lippincoltt-Raven 1997; 2242-2283.
9. Stein RS. Hodgkin'sDisease. In: Lee RG, Foerster F, Lukens J et al. (eds).Wintrobe'sClinicalHematology. 10th edEgypt. MassPub. 1999; 2538-2571.
10. Mason, D.Y., et al., *Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity.* Am J Surg Pathol, 1994. **18**(5): p. 526-30.

11. Anagnostopoulos, I., et al., European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes.  
Blood, 2000. **96**(5): p. 1889-99.
12. 2. Goldman L, A.D., ed. Cecil Medicine. 23 th ed. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu, ed. P.S. Vose J. M. 2011, Güneş Tıp Kitabevi
13. Horning, S.J., *Risk, cure and complications in advanced hodgkin disease.*  
Hematology  
Am Soc Hematol Educ Program, 2007: p. 197-203
14. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al.  
RituximabinlymphocytepredominantHodgkin'sdisease:results of a Phase II Trial.  
Blood. 2003;101:4285–4289
15. Oza AM, Ganesan TS, Leahy M et al. Patterns of survivalinpatientswithHodgkin' s disease: longfollowup in a singlecenter. AnnOncol 1993;4:385-92.
16. Viviani S, Bonadonna G, Santoro A et al. Alternatingversushybrid MOPP and ABVD combinations in advancedHodgkin' s disease: ten yearresults. J ClinOncol 1996; 14:1421-30.
17. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkinlymphoma.  
CritRevOncolHematol 2013; 85: 216-37.
18. Press, O. W., et al., Phase III randomizedintergrouptrial of subtotallymphoidirradiationversusdoxorubicin, vinblastine, andsubtotallymphoidirradiationforstage IA tollAHodgkin'sdisease. J ClinOncol, 2001. 19(22): p. 4238-44
19. Carde, P., et al., Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials

from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative

Group. *J Clin Oncol*, 1993. **11**(11): p. 2258-72.

20. Diehl, V., et al., Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 2003. **348**(24): p. 2386-95

21. Federico, M., et al., ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(5): p. 805-11

22. Sureda A. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; **21**:943-960.

23. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term result of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSg). *Blood* 2008; **111**:109-111.

24. Rosen PJ, L.R., Haskell CM. , Hodgkin's Disease In: Cancer Treatment. . 4th ed, ed. H.C. (ed). 1995, Philadelphia.: W.B. Saunders Company. 951-979.

25. DeVita VT, M.P., Harris NL. and Hodgkin's Disease In: . 5th ed. ed. Cancer Principles and Practice of Oncology. 1997, Philadelphia: Lippincott-Raven 2242-2283

26. List AF, Greco FA, Vogler LB, Lymphoproliferative disease in immunocompromised hosts: The role of Epstein-Barr virus *J Clin Oncol* 1987; **5**:1673-1689.

27. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology, 6th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001

28. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000; **1992**: 1240-1251

29. Jones JF, Shurin S, Abramowsky C. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1988;318:733–41.
30. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861
31. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31:1860-1861.
32. Goldman L., A.D., ed. Cecil Medicine. 23 th ed. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu, ed. P.S. Vose J. M. 2011, Güneş Tıp Kitabevi
33. Gürel N, D. G., Ferhanoğlu B, Ülkü B, Molinas N, Tuzuner N,, Immunophenotyping and DNA Flow cytometric analysis of Non\_Hodgkin's Lymphoma, in XIII th meeting of The International Society of Hematology. 1995: Istanbul, Turkey
34. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2005;55:368–76.
35. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, et al. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic factors Project. A Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994
36. Türk Hematoloji derneği lenfoma tanı ve tedavisi 2012 kılavuzu :p.55-60
37. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135

38. Semin Hematol. Author manuscript; available in PMC 2009 Jul 1. Published in final edited form as: Semin Hematol. 2008 Jul; 45(3 Suppl 2): S2–S6. doi: 10.1053/j.seminhematol.2008.07.003
39. Thomas ED, H.L. Lochte jr, J.H. Cannon, O.D. Sahler, J.W. Ferrebee. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow in man. J Clin Invest, 38 (1959), pp. 1709–1716
40. Hillyer C.D., K.O. Tiegerman, W.M. Berkman. Increase in circulating colony-forming units granulocyte-macrophage during large-volume leukapheresis: Evaluation of a new cell separator. Transfusion, 31 (1991), pp. 327–332.
41. Kessinger A. , D.M. Smith, S.W. Strandford. Allogeneic transplantation of blood-derived, T-cell-depleted hemopoietic stem cells after myeloablative treatment in a patient with acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transpl, 4 (1989), pp. 643–646.
42. Schulman KA, Birch R, Zhen B, Pania N, Weaver CH. Effect of CD34+ cell dose on resource utilization in patients after high-dose chemotherapy with peripheral-blood stem-cell support. J Clin Oncol. 1999;17(4):1227
43. Brown, R.A., et al., Factors that influence the collection and engraftment of allogeneic peripheral-blood stem cells in patients with hematologic malignancies. J Clin Oncol, 1997.15(9): p. 3067-74.
44. Gurman, G, Çelebi H, Üstün C, Arat M, İlhan O, Özcan M et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation as a second transplant for severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant, 1995. 15(3): p. 485–6.
45. Ljungman, P., et al., Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant, 2006. 37(5): p. 439-49.



46. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010; 116:4934–4937.
47. Philip T, Armitage JO, Spitzer G et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987, 316: 1493-1498
48. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993, 329: 987-994
49. Shipp MA: Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Who has "high-risk" disease?  
*Blood* 1994, 83:1165
50. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2004; 350:1287–1295
51. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*. Apr 28 2010;303(16):1617-24.
52. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. V.I.2013.
53. Josting, A., et al., Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*, 2000. 96(4): p. 1280-6.

54. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2065–71.

55. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993;341:1051–4.

56. André M, Henry-Amar M, Pico JL, et al. Comparison of highdose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. *Société Francaise de Greffe de Moelle. J Clin Oncol*. 1999;17:222–9.

57. Sweetenham JW, Taghipour G, Milligan D, et al. High-dose therapy and autologous stem cell rescue for patients with Hodgkin's disease in first relapse after chemotherapy: results from the EBMT. *Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant*. 1997;20:745–52.

58. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19:1312–9.

59. Outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma patients in a centre from Turkey Gülsan Türköz Sucak, Merih Kızıl Çakar, Elif Suyanı, Zeynep Akı, Şermin Altındal, Kadir Acar Faculty of Medicine, Department of Hematology, Gazi University, Turkey

60. Sureda A, Arranz R, Iriundo A, et al. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative

Group. *J Clin Oncol.* 2001;19:1395–1404.

61. Sureda A, Constans M, Iriando A, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol.* 2005;16:625–33.

62. Sweetenham JW, Carella AM, Taghipour G, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lymphoma Working Party. *J Clin Oncol.* 1999;17:3101–9.

63. L. Gil, D. Poplawski, A. Mol, A. Nowicki, A. Schneider, M. Komarnicki. Neutropenic enterocolitis after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome. *Transpl Infect Dis* 2013; 15: 1–7. All rights reserved

64. Philip, T et al., Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 1995. **333**(23): p. 1540-5.

65. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular nonHodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:3918-3927.

66. *Blood.* 2006 Jun 15;107(12):4623-7. Epub 2006 Feb 7. Upfront double high-dose chemotherapy with DICEP followed by BEAM and autologous stem cell transplantation for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. Stewart DA1, Bahlis N, Valentine K, Balogh A, Savoie L, Morris DG, Jones A, Brown C, Russell JA.

67. Pfreundschuh M, Kloess M, Schmits R, et al. Six, not eight cycles of bi-weekly CHOP with rituximab (R-CHOP-14) is the preferred treatment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL) [abstract]. *Blood* 2005;106: 9a. Abstract 13.

68. Greb A, Bohlius J, Schwarzer G, Schiefer D, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support does not improve outcome in the first-line treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a comprehensive meta-analysis [abstract]. *Ann Oncol.* 2005;16:Sup5: v55. Abstract 068.

