T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARIN HAZIRLANMA REJİMLERİNİN YAN ETKİ VE SAĞKALIM AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Günel SEYİDZADE
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serhan KÜPELİ

ADANA-2025

T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARIN HAZIRLANMA REJİMLERİNİN YAN ETKİ VE SAĞKALIM AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Günel SEYİDZADE
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serhan KÜPELİ

ADANA-2025

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılmasında destek ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile tezimin takibi ve tamamlanmasında bana yol gösteren, eksiklikleri kapatmamda her zaman yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Serhan KÜPELİ'ye içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Pediatrik KİT koordinatörü Uzm. Hemşire Durdu Gül İNAN'a ve ÇÜTF Balcalı hastanesi Pediatrik KİT bölümünde dosyaların incelenmesinde emeği geçen tüm ekip çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatımda fedakarlık yapan Annem'e ve manevi olarak her zaman yanımda olan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Günel SEYİDZADE

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
İÇİNDEKİLER II
TABLOLAR LİSTESİ VI
ŞEKİLLER LİSTESİ VII
KISALTMALAR LİSTESİ VIII
ÖZET X
ABSTRACT XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Kök Hücre ve Hematopoetik Kök Hücrelerin Özellikleri 3
2.1.1. Kök Hücre Tanımı, Sınıflandırılması ve Biyolojik Özellikleri 3
2.1.2. Hematopoetik Kök Hücrelerin Kaynağı 4
2.1.3. CD34 Pozitif Hücrelerin Önemi 6
2.2. Kök Hücre Nakli ve Türleri 6
2.2.1. Kök Hücre Naklinin Amacı ve Temel İlkeleri 7
2.2.2. Kök Hücre Nakli Türleri 7
2.2.3. Nakil Türlerinin Klinik Karşılaştırması 8
2.2.4. Uygulama Endikasyonları 8
2.2.4.1. Otolog Kök Hücre Nakli Endikasyonları 8
2.2.4.2. Allojenik Kök Hücre Nakli Endikasyonları 9
2.2.4.3. Deneysel ve Genişleyen Endikasyonlar 9
2.3. Otolog Kök Hücre Nakli 9
2.3.1. Tanım ve Endikasyonlar 9
2.3.2. Otolog Nakil Öncesinde Yapılan Değerlendirme 10
2.3.3. Otolog Nakilde Kullanılan Mobilizasyon Yöntemleri 10
2.3.4. Otolog Kök Hücre Naklinin Genel Endikasyonları ve İlkeleri 11
2.4. Hazırlama Rejimleri 12
2.4.1. Tanım ve Amaç 12
2.4.2. Miyeloablatif Rejimler 12
2.4.3. Rejim Seçimini Etkileyen Faktörler 12

2.4.4. Yan Etkiler ve İzlem 13
2.4.5. Hazırlama Rejimlerinde Kullanılan Ajanların Farmakolojik Özellikleri 13
2.5. Hazırlama Rejimlerinin Yan Etkileri 14
2.5.1. Yan Etkilerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler 15
2.5.2. Hematolojik Toksisiteler 16
2.5.3. Gastrointestinal ve Mukozal Komplikasyonlar 16
2.5.4. Hepatik, Renal ve Kardiyak Etkiler 16
2.5.5. Enfeksiyon Riskleri ve Destek Tedavi Yaklaşımları 17
2.6. Engrafman Süreçleri 18
2.6.1. Nötrofil Engrafmanı 18
2.6.1.1. Tanım ve Ölçütler 18
2.6.1.2. Nötrofil Engrafmanını Etkileyen Faktörler 18
2.6.2. Trombosit Engrafmanı 18
2.6.2.1. Tanım ve Ölçütler 18
2.6.2.2. Trombosit Engrafmanını Etkileyen Faktörler 19
2.6.3. Genel Engrafman Süreci ve Klinik Önemi 19
2.6.4. Engrafmanı Geciktiren Temel Faktörler 19
2.7. Nakil Sonrası Komplikasyonlar 20
2.7.1. Akut Dönem Toksisiteleri 21
2.7.2. Otolog Nakil Sonrası İmmün Rekonstitüsyon Süreci 22
2.7.3. Geç Dönem Toksisiteleri 22
2.7.4. Nüks ve Hastalık İlerlemesi 23
2.7.5. Erken Mortalite ve Yeniden Hastaneye Yatış 23
2.7.6. Destek Tedavileri 24
2.8. Sağkalım Kavramları ve Değerlendirme Yöntemleri 24
2.8.1. Genel Sağkalım (Overall Survival, OS) 24
2.8.2. Olaysız Sağkalım (Event-Free Survival, EFS) 25
2.8.3. Ortalama Progresyonsuz Sağkalım 25
2.8.4. Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörler 26
2.9. Hodgkin Lenfoma: Klinik Özellikler, Evreleme, Relaps-Refrakter Hastalık ve Otolog Kök Hücre Naklinin Yeri 27
2.9.1. Hodgkin Lenfomada Klinik Özellikler 27

2.9.2. Hodgkin Lenfomada Evreleme (Ann-Arbor Sistemi) 27
2.9.3. Relaps ve Refrakter Hastalık Kavramlarının Genel Tanımı 28
2.9.3.1. Relaps ve Refrakter Hodgkin Lenfoma 28
2.9.3.2. Hodgkin Lenfomada Otolog Naklin Yeri 29
2.9.3.3. Pediatrik Hodgkin Lenfomada Modern Prognostik Belirteçler ve Moleküler Patogenez 29
2.9.3.4. Pediatrik Hodgkin Lenfomada PET-Adaptif Tedavi ve Deauville Skoru 30
2.9.3.5. Hodgkin Lenfomada Otolog ve Allojenik Nakil Endikasyonları 31
2.9.4. Pediatrik Hodgkin Lenfomada Prognostik Skorlama Sistemleri 31
2.10. Nöroblastom: Klinik Özellikler, Evreleme, Risk Sınıflaması, Relaps-Refrakter Hastalık ve Otolog Naklin Yeri 32
2.10.1. Klinik Özellikler 32
2.10.2. INRG Risk Sınıflaması ve Moleküler Entegrasyon 33
2.10.3. Modern Moleküler ve Sitogenetik Risk Faktörleri 34
2.10.4. Relaps/Refrakter Nöroblastomda Güncel Tedavi Yaklaşımları 35
2.10.5. Nöroblastomda Otolog Naklin Yeri 36
2.10.6. Nöroblastomda Otolog ve Allojenik Nakil Endikasyonları 37
3. GEREÇ ve YÖNTEM 38
3.1. Hasta Popülasyonu 38
3.2. Veri Toplama ve Değerlendirme 38
3.3. Tanımlar 39
3.4. Hazırlama Rejimleri 39
3.5. İstatistiksel Değerlendirme 40
4. BULGULAR 41
5. TARTIŞMA 75
5.1. Sağkalım Analizlerinin Değerlendirilmesi 75
5.2. Toksisite ve Komplikasyon Analizi 76
5.3. Tanı Gruplarına Göre Bulguların Tartışılması 78
5.3.1. Nöroblastom 78
5.3.2. Hodgkin Lenfoma 79
5.3.3. Ewing Sarkom 81

6. SONUÇ 83
7. KAYNAKLAR 86

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 1. Rejim seçimini etkileyen faktörler **13**
Tablo 2. Hazırlama rejimlerinde kullanılan ajanların farmakolojik özellikleri **14**
Tablo 3. Hazırlama rejimlerinin sık görülen yan etkileri **14**
Tablo 4. Nakil sonrası izlem ve destek tedavileri **20**
Tablo 5. Hodgkin lenfoma için önerilen WHO sınıflaması **27**
Tablo 6. Ann-Arbor (cotswolds) evreleme sistemi **27**
Tablo 7. Ek tanımlayıcı sınıflamalar **28**
Tablo 8. Hodgkin lenfoma risk sınıflaması **28**
Tablo 9. Hodgkin lenfomada kullanılan yaygın hazırlama rejimleri **30**
Tablo 10. Uluslararası nöroblastom evreleme sistemi (INSS) **32**
Tablo 11. Çocuk onkoloji grubu risk kategorisinin belirlenmesi **33**
Tablo 12. Nöroblastomda kullanılan hazırlama rejimleri **37**
Tablo 13. Tanı gruplarına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri **42**
Tablo 14. Toplam hasta grubunda nakil süreci ve rejim özellikleri **43**
Tablo 15. Tanı gruplarında nakil süreci ve rejim özelliklerin dağılımı **45**
Tablo 16. Toplam hasta grubunda nakil öncesi tedavi ve hastalık durumu **46**
Tablo 17. Tanı gruplarında nakil öncesi tedavi ve hastalık durumunun dağılımı **47**
Tablo 18. Toplam hasta grubunda nakil sonrası klinik bulgular ve sonuçlar **48**
Tablo 19. Tanı gruplarında nakil sonrası klinik bulgular ve sonuçların dağılımı **49**
Tablo 20. Toplam hasta grubunda nakil sonrası görülen komplikasyonlar ve yan etkiler **50**
Tablo 21. Tanı gruplarında nakil sonrası görülen komplikasyonlar ve yan etkilerin dağılımı **52**
Tablo 22. Nöroblastom grubunda Nakil sonrası görülen komplikasyonlar ve yan etkiler **53**
Tablo 23. Hodgkin Lenfoma grubunda Nakil sonrası görülen komplikasyonlar ve yan etkiler **54**
Tablo 24. Sağkalım durumuna göre nakil özellikleri ve sonuçlarının karşılaştırılması **55**
Tablo 25. Sağkalım durumuna göre nakil öncesi parametrelerin karşılaştırılması **56**
Tablo 26. Progresyonsuz sağkalım (PFS) süresini etkileyen faktörlerin analizi **60**
Tablo 27. Sağkalımı etkileyen klinik ve biyolojik faktörlerin tek değişkenli analizi **67**
Tablo 28. Sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörlerinin cox regresyon analizi **68**
Tablo 29. Tanı gruplarına göre hastaların OS, EFS ve PFS bulguları **71**
Tablo 30. Tanı gruplarına göre relaps, progresyon, exitus gelişimi ve hastanaye tekrar yatış bulguları **72**
Tablo 31. Tanı gruplarına göre tam remisyon, kısmi remisyon, nakil öncesi aktif hastalık, evre, risk grubu, $CD34^+$, nakil öncesi tek hat KT, nakil öncesi iki hat KT, ortalama takip süresi, cinsiyet ve tanı yaşı bulguları **73**

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 1. CD34^{+}'ün hastalarda mortalite gelişimini öngörmede tanısal test performansının Roc Curve testi ile incelenmesi 57
Şekil 2. Hastaların progresyonsuz sağkalım ortalaması 58
Şekil 3. Hastaların progresyonsuz sağkalım ortalaması ile CD34^{+} grubu arasındaki ilişki 58
Şekil 4. Hastaların progresyonsuz sağkalım ortalaması ile cinsiyet grubu arasındaki ilişki 59
Şekil 5. Hastaların progresyonsuz sağkalım ortalaması ile hazırlanan rejim grubu arasındaki ilişki… 59
Şekil 6. Hastaların sağkalım ortalaması 61
Şekil 7. Hastaların sağkalım ortalaması ile nakil sonrası relaps grubu arasındaki ilişki 61
Şekil 8. Hastaların sağkalım ortalaması ile cinsiyet grubu arasındaki ilişki 62
Şekil 9. Hastaların sağkalım ortalaması ile ASYE grubu arasındaki ilişki 62
Şekil 10. Hastaların sağkalım ortalaması ile nakil öncesi ek hastalık grubu arasındaki ilişki 63
Şekil 11. Hastaların sağkalım ortalaması ile nakil öncesi aktif hastalık grubu arasındaki ilişki… 63
Şekil 12. Hastaların sağkalım ortalaması ile nakil öncesi relaps grubu arasındaki ilişki 64
Şekil 13. Hastaların sağkalım ortalaması ile nakil öncesi operasyon total eksizyon grubu arasındaki ilişki 64
Şekil 14. Hastaların sağkalım ortalaması ile CD34^{+} grubu arasındaki ilişki 65
Şekil 15. Hastaların sağkalım ortalaması ile hazırlanan rejim grubu arasındaki ilişki 65
Şekil 16. Hastaların ortalama EFS eğrisi 68
Şekil 17. Hastaların ortalama EFS eğrisi ile tanı grupları arasındaki ilişki 69
Şekil 18. Hastaların ortalama OS eğrisi ile tanı grupları arasındaki ilişki 69
Şekil 19. Hastaların ortalama PFS eğrisi ile tanı grupları arasındaki ilişki 70

KISALTMALAR LİSTESİ

AKI : Akut Böbrek Hasarı
ALL : Akut Lenfoblastik Lösemi
Allogeneic HSCT : Allojenik Kök Hücre Nakli
AML : Akut Myeloid Lösemi
ASYE : Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BFT : Böbrek Fonksiyon Testi
EFS/PFS : Olaysız/İlerlemesiz Sağkalım
FEN : Febril Nötropeni
G-CSF : Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GVL : Graft-versus-leukemia
HKH : Hematopoetik Kök Hücreler
HKHN : Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HL : Hodgkin Lenfoma
INRG : International Neuroblastoma Risk Group
IPS : International Prognostic Score
iPET : İnterim PET
KHL : Klasik Hodgkin Lenfoma
Kİ : Kemik İliği
KT : Kemoterapi
LT-HSC : Uzun Süreli Kök Hücre Nakli
MDS : Myelodisplastik Sendrom
OKHN : Otolog Kök Hücre Nakli
OS : Genel Sağkalım
PBSC : Periferik Kök Hücre
PFS : Ortalama Progresyonsuz Sağkalım
PK : Periferik Kök Hücre
PLT : Trombosit
RT : Radyoterapi
RT : Radyoterapi
SOS : Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu

ST-HSC **:** Kısa Süreli Kök Hücre Nakli

TERT/ATRX **:** Telomer Bakım Yolu Bozuklukları

TNC **:** Total Çekirdekli Hücre

ÜSYE **:** Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

ÖZET

Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Hazırlanma Rejimlerinin Yan Etki ve Sağkalım Açısından Karşılaştırılması

Amaç: Otolog kök hücre nakli (OKHN), özellikle yüksek riskli veya relaps pediatrik solid tümörlerde tedavi başarısını artırmak amacıyla kullanılan standart bir yaklaşım hâline gelmiştir. Bu çalışmada nöroblastom, Hodgkin lenfoma ve Ewing sarkom tanılı hastalarda OKHN sonrası klinik sonuçların, toksisite profilinin ve sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca hazırlama rejimleri, $CD34^+$ hücre dozu ve hastalık durumunun sağkalım üzerine etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi Kliniğinde 2000-2023 yılları arasında otolog kök hücre nakli yapılan toplam 43 hasta (nöroblastom=22, Hodgkin lenfoma=19, Ewing sarkom=2) geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, nakil öncesi hastalık durumu, hazırlık rejimleri, $CD34^+$ hücre dozu, engrafman süreleri, nakil sonrası komplikasyonlar ve sağkalım sonuçları arşiv dosyaları ve elektronik kayıtlar üzerinden elde edildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier, prognostik faktörler Cox regresyon ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %51,2'si nakil sonrası halen yaşamaktaydı. Ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) 20,5 ay, ortalama genel sağkalım (OS) 70,4 ay olarak hesaplandı. Nakil sonrası relaps gelişimi OS üzerinde anlamlı olumsuz etkiye sahipti (p=0,038). $CD34^+$ hücre dozunun $3{,}3x10^6$/kg üzerinde olması daha uzun sağkalımla ilişkili bulundu (p=0,016). Aktif hastalık ile nakle giren hastalarda mortalite riski anlamlı ölçüde yüksekti (p=0,024). En sık görülen toksisiteler febril nötropeni (%69,8), üst solunum yolu enfeksiyonu (%72,1), elektrolit bozukluğu (%72,1) ve gastrointestinal yan etkiler olup (kusma %67,4, ishal %62,8), mortalite ile ilişkili ağır organ toksisiteleri nadirdi. Hazırlama rejimleri arasında Busulfan bazlı rejimler en sık kullanılan protokol olup (%74,4), rejim türleriyle sağkalım arasında istatistiksel fark bulunmadı (p>0,05).

Sonuç: Bu çalışma, pediatrik solid tümörlerde OKHN sonrası prognozun özellikle nakil öncesi hastalık durumu, relaps gelişimi ve $CD34^+$ hücre dozu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Yüksek doz kemoterapiye bağlı toksisite sıklığı yüksek olmakla birlikte, mortaliteye yol açan ciddi komplikasyonlar sınırlıdır. Nakil öncesi hastalık kontrolü ve yeterli kök hücre yükü, daha iyi sağkalım ile ilişkilidir. Bulgularımız, pediatrik solid tümörlerde otolog naklin uygun hasta seçimiyle etkili bir tedavi seçeneği olmaya devam ettiğini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Otolog kök hücre nakli, pediatrik solid tümör, nöroblastom, Hodgkin lenfoma, Ewing sarkom, $CD34^+$, sağkalım, toksisite.

ABSTRACT

Comparison of Preparation Regimens In Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation In Terms of Side Effects and Survival

Objective: Autologous stem cell transplantation (ASCT) has become a standard approach used to improve treatment success, particularly in high-risk or relapsed pediatric solid tumors. This study aimed to evaluate the clinical outcomes, toxicity profiles, and prognostic factors affecting survival after ASCT in patients with neuroblastoma, Hodgkin lymphoma, and Ewing sarcoma. The effects of conditioning regimens, CD34+ cell dose, and disease status on survival were also investigated.

Materials and Methods: A total of 43 patients (neuroblastoma = 22, Hodgkin lymphoma = 19, Ewing sarcoma = 2) who underwent autologous stem cell transplantation between 2000 and 2023 at the Pediatric Oncology Clinic of Çukurova University Faculty of Medicine were retrospectively evaluated. Patient demographics, pre-transplant disease status, conditioning regimens, CD34+ cell dose, engraftment times, post-transplant complications, and survival outcomes were obtained from archived files and electronic records. Survival analyses were performed using Kaplan-Meier and prognostic factors were evaluated using Cox regression.

Findings: 51.2% of patients were still alive after transplantation. Median progression-free survival (PFS) was 20.5 months, and median overall survival (OS) was 70.4 months. Post-transplant relapse had a significantly negative impact on OS ($p=0.038$). A CD34+ cell dose above 3.3x106/kg was associated with longer survival ($p=0.016$). Patients undergoing transplantation with active disease had a significantly higher risk of mortality ($p=0.024$). The most common toxicities were febrile neutropenia (69.8%), upper respiratory tract infection (72.1%), electrolyte disturbances (72.1%), and gastrointestinal side effects (vomiting 67.4%, diarrhea 62.8%). Severe organ toxicities associated with mortality were rare. Among conditioning regimens, busulfan-based regimens were the most commonly used protocol (74.4%), and no statistical difference was found between regimen types and survival ($p>0.05$).

Conclusion: This study demonstrates that prognosis after ASCT in pediatric solid tumors is particularly related to pre-transplant disease status, relapse rate, and CD34+ cell dose. While the incidence of high-dose chemotherapy-related toxicity is high, serious complications leading to mortality are limited. Pre-transplant disease control and adequate stem cell load are associated with improved survival. Our findings support the fact that autologous transplantation remains an effective treatment option for pediatric solid tumors with appropriate patient selection.

Keywords: Autologous stem cell transplantation, pediatric solid tumor, neuroblastoma, Hodgkin lymphoma, Ewing sarcoma, $CD34^+$, survival, toxicity.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), hematolojik malignitelerin ve bazı solid tümörlerin tedavisinde uzun yıllardır uygulanan etkili bir tedavi yöntemidir.[1] Otolog kök hücre nakli (OKHN), hastanın kendi kök hücrelerinin yüksek doz kemoterapi sonrası yeniden verilmesine dayanan ve özellikle Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfomalar ve yüksek riskli nöroblastom gibi hastalıklarda standart tedavi yaklaşımı hâline gelmiş bir yöntemdir.[2-4] Otolog naklin temel avantajı immünolojik uyumsuzluk riskinin olmaması, düşük transplant ilişkili mortalite ve daha iyi tolere edilebilir toksisite profili sunmasıdır. Bununla birlikte, yüksek doz kemoterapiye bağlı gelişen organ toksisiteleri, enfeksiyon komplikasyonları, mukozit ve engrafman gecikmesi gibi önemli yan etkiler hâlen klinik açıdan belirleyici sorunlar olmaya devam etmektedir.

Otolog nakil öncesinde uygulanan hazırlama rejimleri, hem tümör hücrelerini elimine etme gücü hem de toksisite profilleri açısından tedavinin en kritik bileşenidir. Farklı tanı gruplarında değişen yoğunluklarda uygulanan bu rejimler; Melphalan, BEAM (BCNU - etoposid - Ara-C - Melphalan), Busulfan - Cyclophosphamide, Karboplatin - Melphalan ve Busulfan-Karboplatin gibi çeşitli kemoterapötik kombinasyonlardan oluşur.[5,6] Hazırlama rejiminin seçimi; hastanın tanısına, risk sınıfına, organ fonksiyonlarına ve daha önce aldığı tedavilere bağlı olarak değişkenlik gösterir.[7,8]

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hazırlama rejimlerinin, nötrofil ve trombosit engrafman süreleri, yan etki sıklığı, erken ve geç dönem komplikasyonlar, relaps oranları, genel sağkalım (OS) ve olaysız/ilerlemesiz sağkalım (EFS/PFS) üzerinde belirgin farklılıklara yol açabildiği gösterilmiştir.[9,10] Özellikle otolog nakil yapılan Hodgkin lenfoma hastalarında BEAM ile Busulfan-Cyclophosphamide rejimleri; nöroblastom hastalarında ise Karboplatin-Melphalan ile Busulfan-Karboplatin rejimlerinin farklı toksisite ve sağkalım sonuçlarına sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hazırlama rejiminin, nakil başarısı ve hasta prognozu üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi klinik yönetim açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışma kapsamında otolog kök hücre nakli uygulanan hastalarda kullanılan farklı hazırlama rejimlerini; yan etki profilleri, engrafman süreleri ve sağkalım sonuçları açısından karşılaştırmak, ayrıca özellikle Hodgkin lenfoma ve nöroblastom tanılı

hastalarda sıklıkla kullanılan rejimlerin (BEAM, Busulfan - Cyclophosphamide, Karboplatin - Melphalan, Busulfan - Karboplatin) klinik sonuçlara etkilerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kök Hücre ve Hematopoetik Kök Hücrelerin Özellikleri

Kök hücreler, canlı organizmalarda doku gelişimi, büyümesi ve hasar onarımından sorumlu temel hücre tipleridir. Bu hücreler, biyolojik sistemlerin yenilenme kapasitesinin anahtar bileşenlerini oluşturur. Kök hücrelerin en ayırt edici özellikleri, kendini yenileme kapasiteleri ve farklılaşma potansiyelleridir.[11]

2.1.1. Kök Hücre Tanımı, Sınıflandırılması ve Biyolojik Özellikleri

Kök hücreler, kendilerini yenileme ve çeşitli doku ve hücre tiplerine dönüşebilme kapasitesine sahip, organizmanın doku homeostazisini ve hasar sonrası onarımını sağlayan özel hücrelerdir. Bu bağlamda, kök hücrelerin en önemli iki özelliği kendini yenileme ve farklılaşma potansiyelidir. Özellikle Hematopoetik Kök Hücreler (HKH), kemik iliği gibi kaynaklardan elde edilir ve tüm kan ile bağışıklık sistemi hücrelerinin ömür boyu üretiminden sorumludur.[12] Bu temel yetenekleri sayesinde kök hücreler, organizmanın hücre yenilenmesi ve sürekli bakımı için kritik bir rol oynamaktadır.[13]

Kök hücrelerin sınıflandırılmasında ortam, farklılaşma potansiyeli ve yaşam süresi gibi başlıca kriterler göz önünde bulundurulur. Örneğin, kaynaklarına göre kök hücreler embriyonik ve erişkin kök hücreler olarak iki ana grupta toplanabilir. Ayrıca, farklılaşma potansiyeline göre totipotent, pluripotent, multipotent ve oligopotent gibi alt gruplar tanımlanır. Modern literatürde özellikle erişkin kök hücrelerin içindeki heterojenlik ve alt popülasyonlar üzerine yoğunlaşılmıştır.[9]

Hematopoetik kök hücreler (HKH) hematopoiez sürecinin en üst düzey hücrelerini teşkil eder. Bu hücreler uzun süreli çoğalma kapasitesine sahip olup, çeşitli farklılaşma yolları aracılığıyla tüm kan ve immün hücre serilerini meydana getirme potansiyeline sahiptir. Güncel çalışmalar, HKH'lerin yalnız tek bir "homojen" popülasyon değil, kısa süreli (ST-HSC) ve uzun süreli (LT-HSC) olarak ayrılabilen alt gruplar içerdiğini göstermektedir. Örneğin, Samundeshwari ve ark. çalışmasında HKH'lerin ST-HSC ve LT-HSC alt sınıflarını taşıdığı ve her alt sınıfın farklı proliferatif ve farklılaşma özellikleri sergilediği bildirilmektedir.[14] Ayrıca, Tran ve ark. tarafından yayımlanan bir incelemede HSC alt popülasyonlarının "quiescent" (dinlenme) durumu,

mobilizasyon potansiyeli ve farklılaşma yönlü tercihleri sayesinde Hematopoetik hiyerarşide kritik roller oynadığı vurgulanmıştır.[15]

Hematopoetik kök hücrelerin biyolojik özellikleri aşağıdaki başlıklar altında değerlendirilebilir:

- **Kendini yenileme:** LT-HSC'ler, uzun süre boyunca kök hücre özelliklerini koruyarak bölünebilme kabiliyetine sahiptir. Bu süreç, hücre döngüsünün G0 aşamasında kalabilme, düşük metabolik aktivite ve mikroçevre desteği gibi faktörlerle düzenlenir.[9]
- **Farklılaşma potansiyeli:** HKH'ler çoklu hattı hücrelere (örneğin eritrosit, lökosit, trombosit) dönüşebilir. Ancak bu potansiyel her alt sınıf için eşit değildir; ST-HSC'ler daha kısa süreli yenileme kapasitesine ve daha hızlı farklılaşma eğilimine sahiptir.[14]
- **Heterojenlik:** Yeni tek hücre analizlerine göre, HKH homojen bir grup değil; farklı ekspresyon profilleri, farklı repopülasyon potansiyelleri ve farklı hattı eğilimlerine sahip alt kümelere ayrılmaktadır.[16]
- **Niche bağımlılığı ve mobilizasyon:** HKH'lerin kemik iliği mikroçevresindeki konumları, moleküler yapışma ve sinyal yolakları (örneğin CXCR4-CXCL12) ile düzenlenir. Hazırlama rejimi gibi klinik uygulamalar bu sistemi etkileyebilir.[17]
- **Engrafman potansiyeli:** Klinik uygulamada autolog ya da allojenik nakil için kullanılan HKH sayısı, $CD34^+$ hücre yükü ve alt sınıf dağılımı gibi faktörler engrafman süresi ile doğrudan ilişkilidir.

2.1.2. Hematopoetik Kök Hücrelerin Kaynağı

Kök hücre nakillerinde (özellikle Hematopoetik kök hücre nakillerinde) en kritik adımlardan biri, uygun kaynağın seçilmesi ve gerekli hücrelerin toplanabilme düzeyine mobilize edilebilmesidir. Hematopoetik kök hücrelerin (HKH) klinik kullanımında üç ana kaynak bulunmaktadır: kemik iliği, periferik kan ve göbek kordon kanı.

- **Kemik iliği:** Geleneksel olarak kullanılan kök hücre kaynağıdır; ilik aspirasyonu ile toplanır. Ancak işlem invazivdir ve toplanan hücre sayısı sınırlıdır.

- Periferik kök hücre (PBSC) günümüzde hem otolog hem de allojenik kök hücre nakillerinde en yaygın kullanılan hücre kaynağıdır.[18] Mobilizasyon ajanları ile kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kana geçişi sağlanır ve aferez ile toplanır.[19] Güncel bir derlemede, PBSC kullanımının "otolog ve allojenik nakillerde kemik iliğine göre daha hızlı engrafman ve daha kolay erişim nedeniyle tercih edilen standart kaynak hâline geldiği" bildirilmiştir.[18,19]
- **Göbek kordon kanı:** Yeni doğan kordonundan elde edilir; HLA uyumsuzluklarına daha toleranslıdır ancak $CD34^+$ hücre sayısı genellikle daha düşük olduğundan engrafman süresi daha uzundur.[20] Bu kaynak seçiminde pragmatik kriterler rol oynar: hücre sayısı gereksinimi, engrafman hızı ve maliyeti gibi faktörler değerlendirilmelidir.[21]

Mobilizasyon, kemik iliği nişinden HKH'lerin periferik kana geçişinin sağlanması ve yeterli $CD34^+$ hücre sayısının aferezle toplanabilmesi amacıyla yapılan klinik işlemdir.

- Mobilizasyon sürecinde en sık kullanılan ajanlar Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve CXCR4 antagonisti olan pleriksafordur. G-CSF tek başına veya kemoterapi ile kombine kullanılırken, pleriksafor tipik olarak G-CSF ile yeterli hücre yanıtı alınamayan 'poor mobilizer' hastalarda eklenmektedir.[22] Çeşitli çalışmalarda G-CSF + pleriksafor kombinasyonunun, tek başına G-CSF kullanımına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek CD34+ mobilizasyon başarısı sağladığı gösterilmiştir.[23]
- Mekanizma açısından, HKH'lerin kemik iliği mikroçevresinde tutulmasını sağlayan SDF-1/CXCR4 ve VLA-4/VCAM-1 gibi yapışma ve sinyal yollarının bozulması mobilizasyonu kolaylaştırır. Mobilizasyon ajanları bu yolları kesintiye uğratır ve HKH'leri kana geçiş için serbest bırakır.[24]
- Klinik uygulamada başarılı bir mobilizasyonun göstergesi, aferez öncesi periferik kanda $CD34^+$ hücre sayısının belirli bir eşik üzerine çıkmasıdır. Bu, engrafman süresi ve nakil sonrası Hematopoetik sistem yeniden kurulumu açısından prognostik öneme sahiptir.[21,25]
- Mobilizasyon başarısını etkileyen faktörler arasında hastanın yaşı, önceki kemoterapi ya da ışın tedavisi, mobilizasyon ajanlarının tipi ve donörün genel

durumu sayılabilir. Örneğin, Türkiye'de yapılan bir retrospektif çalışmada mobilizasyonun büyük oranda G-CSF ile sağlandığı, $CD34^+$ hücre yükü arttıkça nötrofil ve trombosit engrafman günlerinin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir.[25]

2.1.3. CD34 Pozitif Hücrelerin Önemi

CD34, Hematopoetik kök ve progenitör hücrelerin yüzeyinde bulunan, transmembran glikoprotein yapısında bir belirteçtir. Hematopoetik kök hücrelerin tanımlanması, saflaştırılması ve doz hesaplanmasında temel biyolojik göstergedir.[26] Hücre adezyonu ve göçünde rol oynayarak kemik iliği mikroçevresinde kök hücrelerin tutulmasını ve mobilizasyon sürecini düzenler.[27] Klinik olarak $CD34^+$ hücre sayısı, otolog nakillerde engrafman başarısını belirleyen en önemli parametrelerden biridir.

- Minimum hedef doz genellikle $\geq 2\times10^6$ hücre/kg, optimal doz ise $\geq 5\times10^6$ hücre/kg olarak kabul edilmektedir.[28]
- Yetersiz $CD34^+$ hücre toplanması engrafman gecikmesi, enfeksiyon ve uzamış hastanede yatışla ilişkilidir.
- Yüksek $CD34^+$ hücre dozu ise hızlı nötrofil ve trombosit toparlanmasını sağlar.[25,29]

Ayrıca, mobilizasyonu etkileyen kemoterapi öyküsü ve hazırlama rejimleri $CD34^+$ hücre verimini doğrudan etkiler. Literatürde $CD34^+$ hücre sayısının sadece niceliksel değil, aynı zamanda fonksiyonel kök hücre kalitesi açısından da kritik olduğu belirtilmektedir.[20] Ancak son çalışmalar, nakil başarısının yalnızca $CD34^+$ hücre dozu ile açıklanamayabileceğini göstermektedir. Özellikle pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada, greft içeriğindeki toplam çekirdekli hücre (TNC) dozunun $CD34^+$, $CD3^+$ veya total mononükleer hücre miktarından daha güçlü bir sağkalım belirteci olduğu bildirilmiş ve optimal hücresel kompozisyonun $CD34^+$ odaklı yaklaşımla sınırlı olmaması gerektiği vurgulanmıştır.[30]

2.2. Kök Hücre Nakli ve Türleri

Kök hücre nakli (Hematopoetik kök hücre nakli, HKHN), yüksek doz kemoterapi veya radyoterapi sonrası kemik iliği fonksiyonlarının yeniden sağlanması amacıyla kök hücrelerin hastaya verilmesi işlemidir. Bu yöntem, özellikle hematolojik malignitelerde,

bazı solid tümörlerde ve kalıtsal hematolojik hastalıklarda yaşam süresini uzatan en etkili tedavi yaklaşımlarından biridir.[31]

2.2.1. Kök Hücre Naklinin Amacı ve Temel İlkeleri

Kök hücre naklinin temel hedefleri şunlardır:

- Malign veya defektif Hematopoetik sistemin ortadan kaldırılması,
- Yüksek doz tedavi sonrası Hematopoetik sistemin yeniden oluşturulması,
- İmmün sistemin yeniden yapılandırılması.

Bu süreçte kullanılan hücreler, kemik iliği, periferik kan veya kordon kanı kaynaklı Hematopoetik kök hücrelerdir. Kök hücrelerin engrafmanı (kemik iliğinde tutunması ve Hematopoetik aktivitenin başlaması) başarılı bir transplantasyonun en önemli göstergesidir.[32,33]

2.2.2. Kök Hücre Nakli Türleri

Kök hücre nakilleri, kullanılan hücrelerin kaynağına ve donör ilişkisine göre üç ana grupta sınıflandırılır:

i. Hastanın kendi kök hücrelerinin toplanıp saklanarak, yüksek doz kemoterapi sonrası tekrar verilmesi işlemidir.

- **Avantajları:** GVHD (graft versus host hastalığı) riski yoktur, immünolojik uyum sorunu yaşanmaz, mortalite oranı düşüktür.
- **Dezavantajları:** Malign hücre kontaminasyonu ve relaps riski yüksektir.
- **Kullanım alanları:** Nöroblastom, Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma başta olmak üzere solid tümörler yaygın biçimde kullanılır.[29]

ii. Allojenik Kök Hücre Nakli (Allogeneic HSCT): Kök hücreler HLA-uyumlu bir donörden (akraba veya akraba dışı) elde edilir.

- **Avantajları:** Graft-versus-leukemia (GVL) etkisiyle relaps riski azalır.
- **Dezavantajları:** GVHD, rejeksiyon ve enfeksiyon riski yüksektir.
- **Kullanım alanları:** Akut lösemiler, aplastik anemi, talasemi, kalıtsal metabolik hastalıklar.[34]

iii. Singeneik Kök Hücre Nakli (Syngeneic HSCT): Tek yumurta ikizleri arasında yapılan nakildir.

- **Avantajları:** İmmünolojik tam uyum nedeniyle GVHD riski yoktur.

- **Dezavantajları:** Nadir uygulanır, donör bulunabilirliği çok sınırlıdır.[33]

2.2.3. Nakil Türlerinin Klinik Karşılaştırması

Güncel klinik veriler, otolog nakillerin toksisite açısından daha güvenli, allojenik nakillerin ise küratif potansiyeli yüksek olduğunu göstermektedir. 2023 yılında yayımlanan geniş bir derlemede, otolog nakillerde 3 yıllık genel sağkalımın %75, allojenik nakillerde ise %55 olduğu bildirilmiştir.[35] Ancak allojenik nakillerde GVHD oranları %30-40 düzeyindedir.

Son yıllarda gelişen yarı-uyumlu nakil protokolleri ve post-transplant immünsupresyon yaklaşımlarıyla, uygun donör bulunamayan hastalar için başarı oranı belirgin biçimde artmıştır.[9]

2.2.4. Uygulama Endikasyonları

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), kemik iliği fonksiyonlarının geri döndürülemez biçimde baskılandığı ya da malign Hematopoetik hücrelerin eradikasyonu hedeflendiği durumlarda uygulanır. Uygulama endikasyonları, nakil türüne (otolog veya allojenik) ve altta yatan hastalığa göre farklılık göstermektedir.[31,33]

2.2.4.1. Otolog Kök Hücre Nakli Endikasyonları

Otolog nakillerde amaç, yüksek doz kemoterapinin toksik etkileri sonrası Hematopoetik sistemin yeniden yapılandırılmasıdır. Özellikle kemoterapiye duyarlı malignitelerde yaygın olarak uygulanır. Başlıca endikasyonlar şunlardır:

- **Hodgkin lenfoma:** Refrakter veya relaps olgularda yüksek doz BEAM rejimi sonrası otolog nakil uygulanır.
- **Non-Hodgkin lenfoma:** Özellikle diffüz büyük B hücreli lenfomada (DLBCL) relaps sonrası standard tedavi seçeneğidir.
- **Bazı solid tümörler:** Germ hücreli tümörler, nöroblastoma gibi seçilmiş olgularda otolog nakil destek tedavisi olarak kullanılabilir.[33]

2.2.4.2. Allojenik Kök Hücre Nakli Endikasyonları

Allojenik nakiller, kök hücre kaynağının sağlıklı donörden alınması nedeniyle küratif potansiyele sahiptir. Endikasyonlar genellikle Hematopoetik veya immün sistemin kalıcı bozukluklarına yöneliktir:

- **Akut Lösemi:** Özellikle yüksek riskli akut myeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) lösemilerde ilk veya ikinci remisyon döneminde uygulanır.
- **Myelodisplastik sendrom (MDS):** Allojenik nakil, tek küratif tedavi yöntemidir.[34]
- **Aplastik Anemi:** İmmünsupresif tedaviye dirençli olgularda HLA-uyumlu donörden nakil tercih edilir.
- **Kalıtsal hematolojik ve metabolik hastalıklar:** Talasemi majör, orak hücre anemisi, immün yetmezlik sendromları, bazı lizozomal depo hastalıkları.

2.2.4.3. Deneysel ve Genişleyen Endikasyonlar

Son yıllarda kök hücre nakli, yalnızca malign hematolojik hastalıklarla sınırlı kalmayıp otoimmün hastalıklar (ör. multipl skleroz, sistemik skleroz), kemik iliği fibrozisi ve solid organ rejeksiyonu gibi alanlarda da araştırılmaktadır.[20] Bu yeni endikasyonlarda hedef, immün sistemin yeniden yapılanması veya patolojik hücre popülasyonlarının ortadan kaldırılmasıdır.

2.3. Otolog Kök Hücre Nakli

2.3.1. Tanım ve Endikasyonlar

Otolog kök hücre nakli, hastanın kendi Hematopoetik kök hücrelerinin mobilize edilip toplanması, saklanması ve yüksek doz kemoterapi sonrası yeniden infüze edilmesi işlemidir.[36] Amaç, yüksek doz tedavinin kemik iliği üzerindeki miyelosupresif etkilerini geri döndürmek ve Hematopoetik fonksiyonları yeniden oluşturmaktır.[33]

Otolog nakiller genellikle kemoterapiye duyarlı malign hastalıklar için uygulanır. Başlıca endikasyonlar:

- **Lenfomalar:** Hodgkin ve Non-Hodg
- **Bazı solid tümörler:** Germ hücreli tümörler, nöroblastoma, Ewing sarkomu gibi seçilmiş olgularda yüksek doz tedavi desteği amacıyla kullanılabilir.[34]

Bu hastalıklarda otolog naklin hedefi, rezidüel tümör yükünü ortadan kaldırmak, tedaviye dirençli hücreleri yok etmek ve uzun süreli remisyon sağlamaktır.[37]

2.3.2. Otolog Nakil Öncesinde Yapılan Değerlendirme

Otolog nakil öncesinde hastalar dikkatli şekilde değerlendirilir:

- **Klinik uygunluk:** Yaş, performans durumu (Karnofsky/ECOG: daha çok erişkinlerde kullanılmaktadır),[38] organ fonksiyonları (kalp, karaciğer, böbrek), enfeksiyon varlığı.
- **Hastalığın yanıt durumu:** Tam veya parsiyel remisyon döneminde yapılması önerilir.
- **Kemoterapi öyküsü:** Aşırı tedavi görmüş hastalarda kemik iliği rezervi azaldığından mobilizasyon başarısı düşebilir.
- **Donör değerlendirmesi:** Gerekmediği için avantajlıdır. Nakil öncesinde hastadan mobilizasyonla yeterli $CD34^+$ hücre toplanması, işlem başarısında belirleyicidir.[36]

2.3.3. Otolog Nakilde Kullanılan Mobilizasyon Yöntemleri

Hematopoetik kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kana geçişi "mobilizasyon" olarak adlandırılır. Bu süreç, periferik kanda yeterli $CD34^+$ hücre düzeyine ulaşılmasını sağlar. Kullanılan başlıca yöntemler şunlardır:

- **G-CSF (Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör) ile Mobilizasyon:** En yaygın yöntemdir. G-CSF (ör. filgrastim, lenograstim) 4-5 gün süreyle uygulanır, ardından aferez işlemiyle hücre toplanır.
- **Kemoterapi + G-CSF Kombinasyonu:** Siklofosfamid gibi sitotoksik ajanlar sonrası G-CSF eklenerek mobilizasyon etkinliği artırılır. Bu yöntem, lenfoma ve miyelom olgularında sık tercih edilir.[21]

- **Pleriksafor (CXCR4 A):** G-CSF ile yeterli mobilizasyon sağlanamayan hastalarda kullanılır. CXCR4 reseptörünü bloke ederek kök hücrelerin kemik iliği mikroçevresinden serbestleşmesini sağlar. G-CSF + Pleriksafor kombinasyonu, "poor mobilizer" olarak tanımlanan olgularda başarıyı belirgin artırır.[35]
- **Yeni ajanlar ve protokoller:** 2023 sonrası çalışmalarda G-CSF ve Pleriksafor kombinasyonuna ek olarak, *VLA-4 inhibitörleri* ve *CXCL12 analogları* gibi ajanlarla mobilizasyon etkinliğinin artırılabileceği araştırılmaktadır.[9]

Mobilizasyonun başarısı, aferez öncesi periferik kanda ≥20 hücre/μL $CD34^+$ düzeyine ulaşılmasıyla değerlendirilir. Bu eşiğin altında kalan olgularda, nakil sonrası engrafman gecikmesi ve komplikasyon riski artmaktadır.[36]

2.3.4. Otolog Kök Hücre Naklinin Genel Endikasyonları ve İlkeleri

Otolog kök hücre nakli (OKHN), hastanın kendi hematopoetik kök hücrelerinin yüksek doz kemoterapi sonrası yeniden verilmesine dayanan tedavi yaklaşımıdır. Bu yöntemin temel prensibi tümör yükünü azaltmak amacıyla miyeloablatif tedavi uygulamak, ardından hematopoetik yeniden yapılanmayı sağlamak için hastaya kendi önceden toplanmış kök hücrelerinin verilmesidir.[39] Temel endikasyonları şunlardır:[40,41]

- Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma
- Relaps/Refrakter Non-Hodgkin Lenfoma
- Yüksek riskli Nöroblastom (özellikle >18 ay, metastatik hastalık)
- Bazı solid tümörler (örn. germ hücreli tümörler, Ewing sarkomu)
- Otoimmün hastalıklarda seçilmiş olgular (örn. MS, sistemik sklerozis - deneysel)

Otolog nakil ilkeleri;[40,41]

- Yeterli $CD34^+$ hücre mobilizasyonu ve aferez
- Miyeloablatif hazırlama rejimi
- Engrafman izlemi (nötrofil ve trombosit toparlanması)
- Toksisite ve enfeksiyon kontrolü
- Destek tedavileri (G-CSF, profilaksi, beslenme, Mucositis yönetimi vb.)

2.4. Hazırlama Rejimleri

2.4.1. Tanım ve Amaç

Hazırlama rejimi, kök hücre nakli öncesinde uygulanan yüksek doz kemoterapi ± radyoterapi protokolüdür. Bu tedavinin amacı;

- Malign hücrelerin eradikasyonu,
- İmmünsupresyon sağlayarak nakledilen hücrelerin tutunmasını kolaylaştırmak,
- Kök hücre infüzyonuna uygun bir Hematopoetik mikroçevre oluşturmak şeklinde özetlenebilir.[42]

Otolog nakillerde, hazırlama rejimleri tamamen miyeloablatif niteliktedir; çünkü immünsupresyon değil, tümör eradikasyonu ve kemik iliği baskılanması hedeflenir.[43]

2.4.2. Miyeloablatif Rejimler

Miyeloablatif rejimler, kemik iliği fonksiyonlarını tamamen ortadan kaldıran yüksek doz tedavi protokolleridir. Otolog kök hücre naklinde en sık kullanılan miyeloablatif rejimler şunlardır:

- **BEAM Rejimi (BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan):** Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalarda yaygın olarak tercih edilir. Geniş antitümör spektrumu vardır ancak hepatik ve pulmoner toksisite riski taşır.[35]
- **BuCy (Busulfan + Cyclophosphamide):** Daha çok allojenik nakillerde kullanılsa da bazı otolog olgularda alternatif protokoldür.

Yan etkiler arasında mukozit, hepatotoksisite (veno-oklüzif hastalık), kardiyotoksisite ve enfeksiyon riski sayılabilir.[25]

2.4.3. Rejim Seçimini Etkileyen Faktörler

Hazırlama rejimi seçimi, hastanın klinik özelliklerine ve altta yatan hastalığın tipine göre bireyselleştirilmelidir. Seçimi etkileyen başlıca faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir:

Tablo 1. Rejim seçimini etkileyen faktörler[20,21]

Faktör	Açıklama
Yaş	Yaşlı hastalarda toksisite toleransı azalır; düşük doz Melphalan veya modifiye BEAM tercih edilir.
Komorbiditeler	Kardiyak, renal veya hepatik hastalıklar doz azaltımı veya alternatif ajan gerektirebilir.
Hastalık tipi	Multipl miyelomda Melphalan, lenfomalarda BEAM veya CBV (Cyclophosphamide, BCNU, Etoposid) rejimi standarttır.
Önceki tedaviler	Yoğun kemoterapi öyküsü olan hastalarda toksisite riski yüksektir, rejim modifikasyonu gerekir.
Performans durumu	Karnofsky <70 olan hastalarda non-miyeloablatif veya azaltılmış yoğunluklu protokoller tercih edilir.
$CD34^+$ hücre sayısı	Düşük kök hücre dozu beklenen olgularda daha az miyeloablatif rejimler seçilebilir.

Kısacası, rejim seçimi "tek tip" değildir; yaş, eşlik eden hastalıklar ve hastalık biyolojisi dikkate alınarak kişiye özgü planlanmalıdır.[9]

2.4.4. Yan Etkiler ve İzlem

Hazırlama rejimlerinin başlıca yan etkileri hematolojik toksisiteye ek olarak; mukozit, karaciğer fonksiyon bozukluğu, enfeksiyon, kardiyak ve renal toksisite olarak sıralanabilir. Uygun destek tedavisi (antimikrobiyal profilaksi, mukozit önleme, sıvı-elektrolit dengesi) rejimin tolere edilmesini kolaylaştırır.[34]

2.4.5. Hazırlama Rejimlerinde Kullanılan Ajanların Farmakolojik Özellikleri

Otolog kök hücre naklinde kullanılan hazırlama rejimleri; tümör hücrelerini elimine etmek, kemik iliği mikroçevresini ablasyonla boşaltmak ve nakil sonrası sağlıklı Hematopoetik hücrelerin engrafmanına uygun zemin oluşturmak amacıyla uygulanır. Rejimlerde yer alan kemoterapötik ajanların farmakolojik özellikleri, yan etki profili ve tedavi etkinliği açısından belirleyicidir.[44,45]

i. Melfalan: DNA'da çapraz bağlar oluşturarak hücre döngüsünden bağımsız sitotoksisite gösterir. Özellikle multipl miyelom ve nöroblastomda yüksek doz tedavinin temel bileşenidir. Yüksek mukozit ve gastrointestinal toksisite ile ilişkilidir.[21]

ii. Busulfan: Alkilleyici ajan olup Hematopoetik hücre prekürsörlerini hedef alır. Farmakokinetiği değişken olduğundan terapötik ilaç izlemi önerilir. En önemli yan etkisi hepatik venooklüziv hastalık (SOS) riskidir.[46]

iii. Siklofosfamid (Cyclophosphamide): Pro-ilaç formunda olup karaciğerde aktif metabolitlere dönüşür. DNA alkilasyonu yoluyla antitümör etki sağlar. Kardiyotoksisite ve hemorajik sistit önemli toksisiteleridir.

iv. Karboplatin: Platin türevi ajan olup DNA çapraz bağlanması yapar. Myelosupresyon ve ototoksisite belirgin yan etkileridir; nöroblastom hazırlama rejimlerinde yaygın kullanılır.[47]

v. Etoposid ve Ara-C (Cytarabine=Sitarabin): Topoisomeraz II inhibisyonu (etoposid) ve DNA sentezinin baskılanması (Ara-C) ile hücre döngüsü spesifik etki gösterirler. BEAM rejiminin antitümör etkisinin önemli bileşenleridir.

Tablo 2'de hazırlama rejimlerinde kullanılan ajanların farmakolojik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 2. Hazırlama rejimlerinde kullanılan ajanların farmakolojik özellikleri[44,48,49]

İlaç	İlaç Sınıfı	Etki Mekanizması & Hücre Döngüsü	Kullanım Alanı (Otolog Nakil / Pediatri)	Başlıca Toksisiteler
Melphalan	Alkilleyici ajan	DNA çapraz bağlanması (Hücre döngüsü bağımsız)	Multipl miyelom, nöroblastom	Mukozit, GI toksisite, myelosupresyon
Busulfan	Alkilleyici ajan	DNA çapraz bağları, S fazı baskılanması	LMA, pediatrik hazırlama rejimleri	SOS, nöbet, akciğer toksisitesi
Siklofosfamid (Cyclophospha)mide	Alkilleyici ajan (prodrug)	DNA alkilasyonu (hücre döngüsü bağımsız)	LHM, solid tümörler, mobilizasyon	Hemorajik sistit, kardiyotoksisite, SIADH
BCNU (Carmustin)	Nitrozüre türevi alkilleyici	DNA çapraz bağlanması (faz bağımsız)	BEAM rejimi, HL/NHL	Pulmoner fibrozis, hepatotoksisite, SOS
Thiotepa	Aziridin alkilleyici	DNA alkilasyonu (hücre döngüsü bağımsız)	Yüksek risk nöroblastom, CNS solid tümörler	Cilt toksisitesi, nörotoksisite
Sisplatin (Cisplatin)	Platin türevi	DNA çapraz bağları (faz bağımsız)	Nöroblastom, solid tümörler	Nefrotoksisite, ototoksisite, bulantı-kusma
Karboplatin	Platin türevi	DNA çapraz bağlanması (faz bağımsız)	Nöroblastom, BEAM varyantları	Myelosupresyon, ototoksisite
Etoposid	Topoisomeraz II inhibitörü	G2 fazında DNA kırıkları	BEAM, BEAC, solid tümörler	Hipotansiyon (inf.), sekundar AML
Ara-C (Cytarabine= Sitarabin)	Antimetabolit	S-faz DNA sentez inhibisyonu	BEAM, lenfomalar, AML	SSS toksisitesi, konjonktivit, hepatotoksisite
Topotekan	Topoisomeraz I inhibitörü	S faz aktivitesi	Nöroblastom relaps/salvage	Myelosupresyon, ishal

2.5. Hazırlama Rejimlerinin Yan Etkileri

Hazırlama rejimleri, otolog kök hücre nakli öncesinde uygulanan yüksek doz kemoterapi ± radyoterapi protokolleridir. Bu rejimler malign hücre yükünü azaltma ve kemik iliği mikroçevresini nakil için uygun hâle getirme amacıyla kullanılır. Ancak uygulanan ajanların doz yoğunluğu nedeniyle çok çeşitli sistemik toksisiteler ortaya çıkabilmektedir.[50,51] Yan etkilerin şiddeti; kullanılan rejimin türüne (Melphalan, BEAM

vb.), hastanın yaşına, eşlik eden hastalıklarına ve organ rezervlerine göre değişiklik göstermektedir.[52]

Tablo 3. Hazırlama rejimlerinin sık görülen yan etkileri[52,53]

Yan Etki Alanı	Örnek Bulgular	En Çok İlişkili Olduğu Rejimler / Ajanlar
Hematolojik Toksisiteler	• Derin nötropeni • Trombositopeni • Anemi • Uzamış engrafman süresi	Tüm miyeloablatif rejimler (Melphalan, BEAM, BuCy)
Gastrointestinal ve Mukozal Toksisiteler	• Oral-intestinal mukozit • Bulantı-kusma • Diyare • Tat değişiklikleri	Yüksek doz Melphalan, BEAM (Etoposid, Ara-C)
Hepatik Toksisite (SOS)	• Bilirubin yüksekliği • Hepatomegali • Sağ üst kadran ağrısı • Kilo artışı	BEAM (özellikle BCNU/karmustin)
Renal Toksisite	• Kreatininde artış • Akut böbrek hasarı (AKI) • Elektrolit bozuklukları	Melphalan, Busulfan içeren rejimler
Kardiyak Toksisite	• Aritmi • Miyokardit • Sol ventrikül fonksiyonlarında azalma	Siklofosfamid içeren protokoller (Cy), BEAM
Pulmoner Toksisite	• Dispne • Oksijen gereksinimi artışı • İnterstisyel akciğer hasarı	BEAM, BCNU, Busulfan
Enfeksiyonlar	• Febril nötropeni • Bakteriyel enfeksiyon • Fungal enfeksiyon • Viral reaktivasyon	Tüm rejimler — özellikle nötropeni derin ve uzun ise
Diğer	• Saç dökülmesi • Yorgunluk • İştahsızlık • Elektrolit dengesizlikleri	Genel kemoterapiye bağlı sistemik etkiler

2.5.1. Yan Etkilerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler

Hazırlama rejimlerine bağlı gelişen toksisitelerin objektif olarak sınıflandırılabilmesi için uluslararası standart toksisite derecelendirme sistemleri kullanılmaktadır. Klinik araştırmalarda en yaygın kullanılan ölçekler CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), WHO (Dünya Sağlık Örgütü) toksisite skalası ve EBMT (Avrupa Kemik İliği ve Kök Hücre Nakli Derneği) komplikasyon kriterleridir.[25]

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events): 5 kademeli bir sistem olup Grade 1 hafif, Grade 4 yaşamı tehdit eden toksisiteyi temsil eder. Mukozit, hepatotoksisite ve enfeksiyon değerlendirmelerinde sıklıkla kullanılır.[29]

WHO Toksisite Skalası: Özellikle mukozit ve gastrointestinal yan etkilerde tercih edilir. Basitliği nedeniyle hematoloji merkezlerinde yaygındır.

EBMT Yan Etki ve Engrafman Kriterleri: Transplant sonrası SOS, graft işlevi, erken mortalite ve organ toksisitelerinin sınıflandırılmasında kullanılır.[24]

Bu ölçekler çalışmamızda yan etkilerin karşılaştırılmasında teorik temel oluşturmakta olup, hazırlama rejimlerinin güvenlik profili üzerine analiz yapılırken referans alınacaktır.

2.5.2. Hematolojik Toksisiteler

Hazırlama rejimlerinin en belirgin etkisi miyeloablatif kemoterapi sonucunda gelişen kemik iliği baskılanmasıdır. Başlıca hematolojik yan etkiler:

- **Derin nötropeni:** Genellikle nakil sonrası 5-7. günlerde başlar, enfeksiyon riskini artırır.
- **Trombositopeni:** Kanama eğilimi, transfüzyon ihtiyacı; Melphalan 200 mg/m² sonrası daha belirgindir.
- **Anemi:** Destekleyici eritrosit transfüzyonu gerekebilir.

Holmberg ve ark. Melphalan alan otolog nakil hastalarında mutlak nötrofil sayısının 9-12. günlerde yükselmeye başladığını, trombosit engrafmanının ise ortalama 12-16. günlerde gerçekleştiğini bildirmiştir.[21,29]

2.5.3. Gastrointestinal ve Mukozal Komplikasyonlar

Yüksek doz kemoterapinin gastrointestinal epitelyal hücreleri hedef alması nedeniyle otolog nakil sonrası en sık görülen non-hematolojik toksisitelerden biridir. Başlıca klinik bulgular:[9]

- Oral ve intestinal mukozit (özellikle yüksek doz Melphalan ile belirgin)
- Bulantı, kusma
- Diyare ve abdominal kramp
- Tat değişiklikleri ve iştahsızlık

Melphalan'a bağlı grade 3-4 mukozit oranı %30-70 arasında bildirilmiştir.[35] Yeni kılavuzlar, kriyoterapi (oral buz uygulaması) ve palifermin kullanımının mukozit şiddetini azaltabileceğini göstermektedir.[34]

2.5.4. Hepatik, Renal ve Kardiyak Etkiler

i. Hepatik Toksisite - Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS): Özellikle BEAM rejiminde kullanılan BCNU (karmustin) hepatotoksisite riskini artırabilir.

- Klinik bulgular: Hepatomegali, sağ üst kadran ağrısı, bilirubin yüksekliği, kilo artışı.
- Güncel çalışmalar, otolog nakillerde SOS insidansının %2-5 arasında olduğunu bildirmektedir.[9]

ii. Renal Toksisite

- Melphalan, renal klirens üzerine etkisi olan bir ajandır; yaşlı ve komorbiditesi fazla olan hastalarda renal fonksiyon bozulabilir.
- Yüksek doz kemoterapi sonrası akut böbrek hasarı (AKI) riski %5-10 arasındadır.[13,29]

iii. Kardiyotoksisite

- Siklofosfamid içeren rejimlerde miyokardit ve aritmi riski,
- BEAM'de ise pulmoner ve kardiyak stres görülmektedir. Kardiyak komplikasyonlar özellikle ileri yaş ve mevcut kalp hastalığı olan olgularda daha yüksek oranda raporlanmıştır.[29]

2.5.5. Enfeksiyon Riskleri ve Destek Tedavi Yaklaşımları

Nötropeniye bağlı enfeksiyon riski, hazırlama rejimlerinin en ciddi komplikasyonlarından biridir:

- **Bakteriyel enfeksiyonlar:** Özellikle gram-negatif basiller.
- **Fungal enfeksiyon riski:** Prolong nötropeni varlığında artar.
- **Viral reaktivasyonlar:** Özellikle herpes virüs ailesi.

Standard destek tedavileri:

- Profilaktik antibiyotik, antiviral ve antifungal ajanlar
- G-CSF ile post-nakil engrafman hızlandırılması
- Steril izolasyon ve ateş protokolü
- Elektrolit-sıvı dengesi takibi
- Gerekirse parenteral beslenme

Hasbal & Arat (2023), $CD34^+$ hücre dozunun yüksek olduğu olgularda enfeksiyonlara bağlı komplikasyonların belirgin şekilde azaldığını göstermiştir.[25]

2.6. Engrafman Süreçleri

Engrafman, kök hücre infüzyonu sonrası nakledilen Hematopoetik hücrelerin kemik iliğinde tutunarak çoğalmaya başlaması ve fonksiyonel hematopoiezin yeniden sağlanması sürecidir. Otolog kök hücre nakillerinin başarısını belirleyen en kritik biyolojik parametrelerden biridir.[28,43] Engrafman sürecinin iki temel göstergesi nötrofil ve trombosit engrafmanıdır.

2.6.1. Nötrofil Engrafmanı

2.6.1.1. Tanım ve Ölçütler

Nötrofil engrafmanı, Mutlak nötrofil sayısının (ANC) $\geq$ 500/mm^3 değerine ulaşması ve bunun ardışık en az 3 gün sürmesi olarak tanımlanır.[21] Otolog nakillerde nötrofil engrafmanı genellikle 8-12. günler arasında gerçekleşir; bu süre hazırlama rejimi, mobilizasyon başarısı ve CD34$^+$ hücre dozu ile yakından ilişkilidir.

2.6.1.2. Nötrofil Engrafmanını Etkileyen Faktörler

- **CD34$^+$ hücre dozu:** En güçlü belirleyicidir. $\geq 5\times10^6$/kg CD34$^+$/kg alan hastalarda nötrofil engrafmanı 1-2 gün daha erken gerçekleşir.[25]
- **Kullanılan hazırlama rejimi:** Melphalan 200 mg/m² sonrası engrafman daha hızlı iken, BEAM rejiminde nötropeni süresi daha uzun olabilir.
- **Yaş ve performans durumu:** İleri yaş ve düşük performans skorları gecikmiş engrafman ile ilişkilidir.
- **Önceki kemoterapi öyküsü:** Çoklu tedavi görmüş hastalarda kemik iliği rezervi azaldığı için engrafman daha yavaş olur.
- **Komorbiditeler:** Diyabet, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları iyileşme sürecini uzatabilir.

2.6.2. Trombosit Engrafmanı

2.6.2.1. Tanım ve Ölçütler

Trombosit engrafmanı, Trombosit sayısının $\geq$ 20.000/mm³ değerine ulaşması ve en az 7 gün transfüzyon gereksinimi olmadan devam etmesi şeklinde tanımlanır.[35]

Otolog nakillerde trombosit engrafmanı nötrofile göre daha geç olur ve çoğunlukla 12-20. günler arasında gözlenir.

2.6.2.2. Trombosit Engrafmanını Etkileyen Faktörler

- Toplanan $CD34^+$ hücre miktarı
- Aferez ürünündeki megakaryosit progenitör hücre oranı
- Hazırlama rejimi toksisitesi (özellikle BCNU ve Ara-C)
- Önceden yüksek doz antrasiklin tedavisi
- Kemik iliği fibrozisi ve mikrosirkülasyon bozuklukları

Yetersiz trombosit engrafmanı, kanama riskini ve trombosit transfüzyonu ihtiyacını artırır.[25,35]

2.6.3. Genel Engrafman Süreci ve Klinik Önemi

Engrafman, immün ve Hematopoetik sistemin yeniden yapılanmasının merkezinde yer alır. Otolog kök hücre naklinde:

- İlk engrafman genellikle nötrofillerde,
- Daha yavaş engrafman ise trombositlerde gerçekleşir.

Başarılı engrafman:

- Enfeksiyon riskini azaltır
- Hastanede yatış süresini kısaltır
- Tedavi mortalitesini düşürür
- Genel sağkalım ve olaysız sağkalım üzerine dolaylı etki gösterir.[42,50]

2.6.4. Engrafmanı Geciktiren Temel Faktörler

- Düşük $CD34^+$ hücre dozu ($<2\times10^6$/kg)
- Ağır mukozit, enfeksiyon, yoğun antibiyotik kullanımı
- Hepatik ve renal toksisite
- Uzun süreli kemoterapi öyküsü
- Yüksek yaş (>65)
- Diğer kemik iliği rezerv sorunları

Holmberg ve ark.,[21] $CD34^+$ hücre dozu yüksek olan hastalarda hem nötrofil hem de trombosit engrafmanının belirgin derecede daha hızlı gerçekleştiğini göstermiştir.

2.7. Nakil Sonrası Komplikasyonlar

Otolog kök hücre nakli sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar, hazırlama rejiminin toksisite profili, hastanın yaş ve komorbiditeleri, mobilizasyon başarısı ve infüze edilen $CD34^+$ hücre miktarı ile yakından ilişkilidir. Komplikasyonlar genellikle akut dönem toksisiteleri, geç dönem yan etkileri ve nüks/ilerleme ile ilişkili klinik sonuçlar olarak sınıflandırılır (Tablo 4). Destek tedavileri ise bu süreçlerin yönetiminde belirleyici bir role sahiptir.[14,54]

Tablo 4. Nakil sonrası izlem ve destek tedavileri[55]

İzlem / Destek Alanı	Uygulamalar ve Klinik Yaklaşımlar	Amaç
Hematolojik İzlem	• Günlük tam kan sayımı • Engrafman takibi (ANC ≥500/mm³, PLT ≥20.000/mm³) • Transfüzyon gereksiniminin değerlendirilmesi	Hematopoetik iyileşmenin izlenmesi, kanama ve enfeksiyon riskinin azaltılması
Enfeksiyon Profilaksisi	• **Antibiyotik:** Kinolon profilaksisi (nötropenik dönem) • **Antiviral:** Asiklovir/valasiklovir • **Antifungal:** Flukonazol veya ekinokandinler • Kateter bakımı	Febril nötropeni, viral reaktivasyon ve fungal enfeksiyonların önlenmesi
Beslenme ve Gastrointestinal Bakım	• Yüksek protein-kalori içeriği • Mukozit varlığında yumuşak diyet / TPN • Elektrolit izlem ve replasmanı • Anti-emetik tedaviler	Malnütrisyon ve elektrolit dengesizliklerinin önlenmesi, mukozit yönetimi
Hematopoetik Büyüme Faktörleri	• G-CSF ile nötrofil engrafmanının hızlandırılması • Gerektiğinde EPO veya TPO agonistleri	Engrafmanın hızlandırılması, nötropeni ve trombositopeni sürelerinin kısaltılması
Ağrı ve Semptom Kontrolü	• Analjezikler, opioid olmayan ilaçlar • Ağız bakım protokolleri (tuzlu su, klorheksidin) • Antiemetikler (ondansetron vb.)	Yaşam kalitesinin artırılması, mukozit ve kemoterapi yan etkilerinin azaltılması
Organ Fonksiyon İzlemi	• Karaciğer fonksiyon testleri (SOS taraması) • Böbrek fonksiyonları ve idrar çıkışı • Kardiyak monitörizasyon (EF, aritmi)	Erken organ toksisitelerinin saptanması (hepatik, renal, kardiyak)
Sıvı-Elektrolit Yönetimi	• Günlük hidrasyon takibi • Sodyum, potasyum, magnezyum takibi • Gerektiğinde IV sıvı replasmanı	Dehidratasyon ve elektrolit bozukluklarının önlenmesi
Psikososyal Destek	• Anksiyete ve depresyon taraması • Aile eğitimi • Sosyal destek mekanizmaları	Uzun dönem uyumun artırılması, psikolojik yükün azaltılması

Tablo 4'ün devamı

Uzun Dönem İzlem (Geç toksisite)	• Endokrin fonksiyonları (tiroid, gonad) • Pulmoner fonksiyon testleri • Sekonder malignite taraması • Aşı şeması (EBMT önerileri)	Geç dönem organ hasarı ve sekonder malignitelerin erken tanısı

2.7.1. Akut Dönem Toksisiteleri

Akut komplikasyonlar genellikle nakil sonrası ilk 30 gün içinde ortaya çıkar ve miyeloablatif tedavinin hematopoetik ve non-hematolojik toksisitelerine bağlıdır.

i. Hematolojik Komplikasyonlar[21]

- **Derin nötropeni:** Febril nötropeni riskini artırır, en sık akut komplikasyonlardan biridir.
- **Trombositopeni:** Kanama riski ve transfüzyon ihtiyacı.
- **Anemi:** Yorgunluk, hipotansiyon ve transfüzyon gereksinimi.

ii. Gastrointestinal Toksisite

- Mukozit (oral-intestinal)
- Bulantı-kusma, diyare
- Oral yetersizlik ve kilo kaybı

Yüksek doz Melphalan alan hastalarda mukozit, akut toksisitelerin en önemli belirleyicisidir.[21]

iii. Enfeksiyonlar

Nötropeni nedeniyle en sık mortalite ve morbidite sebebidir:

- Gram-negatif bakteriyemi
- Kateter ilişkili enfeksiyonlar
- Fungal enfeksiyon riski
- Viral reaktivasyon (özellikle HSV, VZV)

iv. Organ Toksisiteleri

- **Hepatik:** SOS, hiperbilirubinemi
- **Renal:** AKI
- **Kardiyak:** Aritmiler, nadiren kalp yetmezliği
- **Pulmoner:** İnterstisyel infiltrasyon, hipoksi[21]

2.7.2. Otolog Nakil Sonrası İmmün Rekonstitüsyon Süreci

Otolog kök hücre nakli sonrasında immün sistemin yeniden yapılanması kademeli şekilde gerçekleşir. Nötrofil ve trombosit engrafmanı erken döneme işaret etse de hücresel ve humoral immünitenin tam olarak toparlanması aylar sürebilir.[21,56]

- **Doğal bağışıklık**: NK hücreleri ve monositler ilk 7-14 günde hızla toparlanır.
- **T hücreleri**: $CD8^+$ hücreler önce, $CD4^+$ hücreler geç toparlanır; CD4/CD8 oranı aylarca bozulabilir.
- **B hücreleri**: Kemoterapiye duyarlı oldukları için en geç toparlanan hücre grubudur; 6-12 ay içinde normale döner.

İmmün rekonstitüsyon sürecinin gecikmesi; enfeksiyon, geç dönem toksisite ve sağkalım üzerinde belirgin etkiye sahiptir. Bu nedenle hazırlama rejimleri arasındaki toksisite farklarının immün toparlanmayı nasıl etkilediği klinik açıdan önem taşır.

2.7.3. Geç Dönem Toksisiteleri

Nakilden 3 aydan uzun süre sonra ortaya çıkan komplikasyonlar geç dönem toksisiteler olarak değerlendirilir.[9]

i. Hematopoetik ve İmmün Rehabilitasyon Sorunları

- Uzamış immün yetmezlik
- Yetersiz antikor yanıtı
- Gecikmiş trombosit toparlanması

ii. Endokrin ve Metabolik Etkiler

- Tiroid disfonksiyonu
- Gonadal yetmezlik
- Metabolik sendrom gelişimi

iii. Organ Hasarı

- Kronik böbrek fonksiyon kaybı
- Persistan hepatik disfonksiyon
- Pulmoner fibrozis

iv. Sekonder maligniteler

Uzun dönem sağ kalan otolog nakil hastalarında sekonder hematolojik malignite riski düşük olmakla birlikte artmış olarak değerlendirilir.[9]

2.7.4. Nüks ve Hastalık İlerlemesi

Otolog nakillerde allojenik nakle kıyasla immünolojik anti-tümör yanıt (GVL etkisi) bulunmadığından nüks/ilerleme riski daha yüksektir.

- **Multipl miyelom**: Ortalama nüks süresi 18-36 ay arasındadır.
- **DLBCL ve Hodgkin lenfoma**: Kurtarma rejimi + otolog nakil sonrası nüks riski klinik risk faktörlerine göre değişir.
- **Germ hücreli tümörler**: Yüksek doz tedavi sonrası nüks oranları düşüktür.

Nüks riski;

- Hastalığın biyolojisi,
- Nakil öncesi yanıt durumu,
- LDH, Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skoru,
- Minimal Rezidüel Hastalık (MRD) varlığı

gibi faktörlerle ilişkilidir.[35]

2.7.5. Erken Mortalite ve Yeniden Hastaneye Yatış

Otolog kök hücre nakli sonrası ilk 100 gün, tedavinin en kritik dönemidir. Bu süreçte mortalite genellikle septik şok, ağır mukozit, multiorgan disfonksiyonu ve hepatik venooklüziv hastalık gibi komplikasyonlara bağlıdır.[21,56]

- **100 günlük mortalite** otolog nakillerde %1-5 arasındadır.
- **Yeniden hastaneye yatış** sıklığı genellikle febril nötropeni, mukozit, elektrolit bozuklukları ve gastrointestinal yan etkilerle ilişkilidir.
- Hazırlama rejiminin toksisite profili (örneğin BEAM'de pulmoner toksisite, busulfan içeren rejimlerde SOS riski) erken komplikasyon riskini belirleyen ana faktörlerdendir.

Bu nedenle erken dönem komplikasyonlarının değerlendirilmesi, farklı hazırlama rejimlerinin güvenliğini karşılaştırmada önemli bir klinik göstergedir.

2.7.6. Destek Tedavileri

Destek tedavileri, nakil sürecinin güvenli yönetilmesinde kritik öneme sahiptir.[9,25,56]

i. Antimikrobiyal Profilaksi

- **Antibiyotik:** Fluoroquinolone profilaksisi, febril nötropeni döneminde geniş spektrum.
- **Antiviral:** HSV/VZV için Asiklovir.
- **Antifungal:** Kandan Candida riski yüksekse flukonazol veya ekinokandinler.

ii. Beslenme Desteği

- Yeterli kalori + protein alımı
- Ağır mukozitte parenteral beslenme
- Elektrolit dengesinin korunması

iii. Hematopoetik Büyüme Faktörleri

- G-CSF, engrafman süresini kısaltır, enfeksiyon morbiditesini azaltır.
- Gerektiğinde eritropoietin veya trombopoietin agonistleri.

iv. Semptomatik Tedavi

- Analjezi, antiemetikler
- Transfüzyon desteği
- Oral bakım protokolleri
- Psikososyal destek

2.8. Sağkalım Kavramları ve Değerlendirme Yöntemleri

Otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan temel sonlanım ölçütleri genel sağkalım (Overall Survival, OS), olaysız sağkalım (Event-Free Survival, EFS) ve ilerlemesiz sağkalım (Progression-Free Survival, PFS) kavramlarıdır.[57,58] Bu göstergeler, hazırlama rejimlerinin (Melphalan, BEAM vb.) hastaların klinik seyri ve uzun dönem prognozu üzerindeki etkisini karşılaştırmak açısından kritik öneme sahiptir.[34,47,57]

2.8.1. Genel Sağkalım (Overall Survival, OS)

Genel sağkalım, hastanın nakil tarihinden itibaren herhangi bir nedene bağlı ölüm gerçekleşene kadar geçen süre olarak tanımlanır. OS, hazırlama rejimlerinin mortalite

üzerine etkisini değerlendirmede en güvenilir parametrelerden biridir.[57,58] Otolog nakil uygulanan multipl miyelom ve lenfoma hastalarında OS, büyük ölçüde hazırlama rejimi toksisitesi, engrafman başarısı ve nakil öncesi hastalık durumuna bağlı olarak değişmektedir.[21,57]

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek doz Melphalan ile hazırlanan multipl miyelom hastalarında 3-5 yıllık OS oranlarının %60-80 arasında değiştiği; BEAM rejimi kullanılan lenfoma hastalarında ise 5 yıllık OS'nin %50-70 düzeyinde olduğu bildirilmektedir.[35] Bu noktada özellikle mukozit şiddeti, enfeksiyon komplikasyonları ve organ toksisiteleri, OS üzerinde doğrudan etkili prognostik parametreler olarak tanımlanmıştır.[9]

2.8.2. Olaysız Sağkalım (Event-Free Survival, EFS)

EFS, nakil sonrası aşağıdaki olaylardan herhangi birinin gelişmesine kadar geçen süreyi ifade eder:[57,58]

- hastalık progresyonu,
- relaps,
- tedaviye bağlı ciddi toksisite nedeniyle tedavi sürecinin kesilmesi,
- ölüm.

EFS, özellikle hazırlama rejiminin kısa ve orta dönem etkinliğini göstermek açısından önemlidir. Yüksek doz Melphalan ile hazırlanan multipl miyelom hastalarında erken dönem mukozit, febril nötropeni ve renal toksisite gelişiminin EFS üzerinde olumsuz etkisi olduğu bildirilmektedir.[25] Lenfoma hastalarında ise BEAM rejimine bağlı pulmoner ve hepatik toksisiteler erken olay riskini artırarak EFS'nin kısalmasına yol açabilmektedir.[35]

2.8.3. Ortalama Progresyonsuz Sağkalım

Ortalama Progresyonsuz Sağkalım (PFS), hastanın hastalığın nüksü, radyolojik/klinik progresyon veya ölüm gerçekleşene kadar geçen süreyi ifade eder.[57] Otolog nakil yapılan hastalarda PFS, özellikle tümör kontrolü ile doğrudan ilişkili olduğu için en çok tercih edilen klinik sonlanım ölçütlerinden biridir.[51]

Multipl miyelomda yüksek doz Melphalan sonrası median PFS'nin 30-36 ay; BEAM rejimi sonrası lenfomalarda median PFS'nin 18-40 ay arasında değiştiği

bildirilmektedir.[25,56] PFS'nin uzunluğu, nakil öncesi hastalık yükü, $CD34^+$ hücre dozu, hazırlama rejiminin etkisi ve erken toksisitelerin şiddeti gibi faktörlerden etkilenmektedir.[21]

2.8.4. Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörler

Otolog nakil sonrası sağkalımı belirleyen prognostik faktörler hem hastaya hem de hastalığa hem de nakil sürecinin kendisine bağlıdır. Literatürde 2020 sonrası yapılan çalışmalar, özellikle hazırlama rejimi toksisiteleri ile sağkalım arasında güçlü bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır.

i. Hasta ile ilişkili faktörler

- İleri yaş
- Düşük performans skoru
- Komorbiditeler: Bu faktörler OS ve PFS üzerinde belirgin negatif etkiye sahiptir.[9]

ii. Hastalığa bağlı faktörler

- Tanı tipi (MM / DLBCL / HL)
- Sitogenetik/moleküler risk grubu
- Nakil öncesi yanıt (CR/PR/refrakter) Nakil öncesi kötü yanıt, PFS'ye en güçlü olumsuz prognostik etkendir.[35]

iii. Kök hücre sayısı ve engrafman

- $CD34^+$ (x 10^6/kg) hücre dozu ($\geq 5\times10^6$/kg → daha hızlı engrafman → daha iyi OS/EFS)
- Gecikmiş nötrofil/trombosit engrafmanı, hem OS hem PFS açısından olumsuz belirteçtir.[25]

iv. Hazırlama rejimi toksisiteleri

Bu çalışma açısından en kritik faktördür.

- Grade 3-4 mukozit
- Şiddetli enfeksiyonlar
- Hepatik (SOS), renal veya kardiyak toksisite gelişen hastalarda sağkalımın belirgin şekilde kısaldığı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur.[21]

2.9. Hodgkin Lenfoma: Klinik Özellikler, Evreleme, Relaps-Refrakter Hastalık ve Otolog Kök Hücre Naklinin Yeri

Hodgkin lenfoma (HL), karakteristik Reed-Sternberg hücrelerinin varlığı ile tanımlanan, çoğunlukla genç erişkinlerde görülen bir lenfoproliferatif malignitedir.[1,59,60] Son yıllarda kemoterapi ve radyoterapi rejimlerindeki gelişmelere rağmen, hastaların %10-30'unda refrakter ya da relaps hastalık gelişebilmekte ve bu grupta otolog kök hücre nakli (OKHN) standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir.[59,61,62]

2.9.1. Hodgkin Lenfomada Klinik Özellikler

- Tipik olarak boyun, supraklaviküler ve mediastinal lenfadenopati ile prezente olur.
- B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) prognostik öneme sahiptir.
- Laboratuvar bulguları arasında yüksek LDH, anemi ve artmış sedimantasyon görülebilir.[60,62]

Tablo 5. Hodgkin lenfoma için önerilen WHO sınıflaması[63]

WHO sınıflaması
A. Nodüler lenfosit predominant Hodgkin Lenfoma
B. Klasik HL
1. Lenfositten zengin
2. Nodüler sklerozan
3. Mikst sellüler
4. Lenfositten yoksun
C. Sınıflandırılmayan

2.9.2. Hodgkin Lenfomada Evreleme (Ann-Arbor Sistemi)

Hodgkin lenfomada evreleme, günümüzde hâlâ Ann-Arbor sistemi (Cotswolds modifikasyonu ile) temel alınarak yapılmaktadır ve 2020 sonrası rehberlerde de geçerliliğini korumaktadır.[1,60]

Tablo 6. Ann-Arbor (cotswolds) evreleme sistemi[60]

Evre	**Tanım**
Evre I	Tek lenf nodu bölgesi veya tek ekstranodal bölge (IE)
Evre II	Diyaframın aynı tarafında ≥2 lenf nodu bölgesi veya lokalize ekstranodal tutulumla birlikte nodal hastalık (IIE)
Evre III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu bölgeleri ± dalak (IIIS) ± lokal ekstranodal tutulum (IIIE)
Evre IV	Diffüz veya dissemine ekstranodal organ tutulum (örn. kemik iliği, karaciğer, akciğer parankimi)

Tablo 7. Ek tanımlayıcı sınıflamalar[60]

Sembol	Tanım
A	B semptomları yok
B	B semptomları var: açıklanamayan ateş >38°C, gece terlemesi, son 6 ayda >%10 kilo kaybı
E	Komşu ekstranodal dokuya lokal yayılım
S	Dalak tutulumu
X	Bulky (kitle >10 cm veya mediastinal kitle > toraks çapının 1/3'ü)

Tablo 8. Hodgkin lenfoma risk sınıflaması[64]

Risk	
Düşük	• IA; IB • IIA
Orta	• Ekstranodal hastalık veya risk faktörleri olan IA veya IB • Ekstranodal hastalığı veya risk faktörleri olan IIA; IIB • IIIA
Yüksek	• Ekstranodal hastalığı olan IIB • Ekstrenodal hastalığı olan IIIA; IIIB • IVA; IVB

Risk faktörleri: B semptomları (i. Altı ayda açıklanamayan %10'dan fazla kilo kaybo, ii. Açıklanamayan 38°C üzerinde tekrarlayan ateş, iii. Gece terlemesi (en az birisinin olması), Bulky adenopati, Hiler adenopati, 3-4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu, ekstranodal yayılım olarak sıralanmaktadır.

2.9.3. Relaps ve Refrakter Hastalık Kavramlarının Genel Tanımı

Onkolojik malignitelerde refrakter hastalık, verilen tedaviye beklenen yanıtın alınamaması veya tedavi sırasında progresyon gelişmesi olarak tanımlanır.[65] Relaps hastalık ise tam yanıt sonrası hastalığın yeniden ortaya çıkmasıdır. Bu iki durum, hem Hodgkin lenfomada hem de nöroblastomda otolog kök hücre nakli için en güçlü endikasyon gruplarını oluşturmaktadır.[62,65]

2.9.3.1. Relaps ve Refrakter Hodgkin Lenfoma

- **Refrakter HL:** İlk basamak tedaviye tam yanıt alınamaması veya tedavi sonlanmadan progresyon gelişmesi.
- **Erken relaps:** Tam yanıttan sonraki ilk 12 ay içinde nüks.
- **Geç relaps:** 12 ay sonrasında nüks.

Bu gruplarda ikinci basamak kemoterapi (ICE= İfosfamid, Karboplatin, Etoposid, DHAP= Deksametazon, Ara-C, Sisplatin, GDP= Gemsitabin, Deksametazon, Sisplatin, vb.) sonrası yanıt elde edilirse otolog kök hücre nakli standarttır.[60,62,65]

2.9.3.2. Hodgkin Lenfomada Otolog Naklin Yeri

- ICE (İfosfamid, Karboplatin, Etoposid), DHAP (Deksametazon, Ara-C, Sisplatin) veya GDP (Gemsitabin, Deksametazon, Sisplatin) gibi kurtarma kemoterapilerine yanıt veren HL hastalarında OKHN, 3 yıllık PFS'yi %50-65 düzeyine çıkarır.
- BEAM rejimi geleneksel olarak HL'de en sık kullanılan hazırlama rejimidir.
- Son yıllarda bazı merkezlerde Busulfan-Cyclophosphamide rejimi de alternatif olarak kullanılmaktadır.[66]
- Otolog nakil, refrakter/relaps HL'de kür sağlayabilen tek seçenektir.[60]

2.9.3.3. Pediatrik Hodgkin Lenfomada Modern Prognostik Belirteçler ve Moleküler Patogenez

Pediatrik klasik Hodgkin lenfoma (KHL), erişkinlerle benzer histopatolojik özellikler gösterse de, prognoz genellikle daha iyidir ve tedaviye yanıt oranları yüksektir.[67] Bununla birlikte, yüksek riskli alt grupları tanımlamak için klinik, laboratuvar ve görüntüleme temelli prognostik faktörlerin yanı sıra biyolojik/moleküler belirteçlerin değerlendirilmesi giderek daha fazla önem kazanmıştır.[67-69]

Modern çalışmalarda, pediatrik KHL'de kötü prognozla ilişkili başlıca klinik faktörler şunlardır:[69,70]

- Tanı anında ileri evre (III-IV)
- Bulky mediastinal kitle
- B semptomlarının varlığı
- Düşük serum albümin, anemi ve yüksek LDH düzeyleri

Moleküler düzeyde, erişkin KHL'de tanımlanan 9p24.1 amplifikasyonu ve PD-L1/PD-L2 artışı, hastalığın temel biyolojik özelliklerinden biridir ve immün kaçış mekanizmasına katkıda bulunur.[71,72] Bu değişikliklerin çocukluk çağı KHL olgularında da saptandığı, PD-1/PD-L1 ekseninin özellikle refrakter/relaps pediatrik hastalarda terapötik hedef olarak önem kazandığı bildirilmiştir.[71,73-75]

Son yıllarda yapılan pediatrik serilerde, başlangıç tümör yükü (ör. TMTV= Toplam Metabolik Tümör Hacmi), PET/BT parametreleri ve inflamatuvar belirteçler (NLR=Nötrofil/Lenfosit, PLR=Trombosit/Lenfosit vb.) ile olaysız sağkalım arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiş, bu parametrelerin çocuklarda da risk tabakalamaya entegre edilmesi önerilmiştir.[67,68,73]

2.9.3.4. Pediatrik Hodgkin Lenfomada PET-Adaptif Tedavi ve Deauville Skoru

18F-FDG PET/BT, günümüzde pediatrik Hodgkin lenfomada tanı, evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde standart yöntem haline gelmiştir. Özellikle ikinci kür sonrası yapılan interim PET (iPET) değerlendirmesi, erken tedavi yanıtı hakkında bilgi vererek risk uyarlamalı tedavi stratejilerinin temelini oluşturur.[76,77]

Pediatrik HL çalışmalarında, yanıt değerlendirmesi için erişkinlerde olduğu gibi 5 basamaklı Deauville skoru kullanılmaktadır:[78-80]

- DS 1-3: Genellikle "PET-negatif" yanıt olarak kabul edilir
- DS 4-5: Yetersiz yanıt / rezidüel aktif hastalık olarak değerlendirilir.

Pediatri üzerine yapılan çalışmalarda:[76,79]

- Interim PET'te DS 4-5 olan hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalımın belirgin olarak daha düşük olduğu,
- DS 1-3 olan grupta ise tedavi intensifikasyonuna gerek kalmadan yüksek kür oranlarına ulaşılabildiği gösterilmiştir.

EuroNet-PHL ve COG protokollerinde, interim PET sonucuna göre kemoterapi yoğunluğunun azaltılması veya artırılması, radyoterapi endikasyonunun yeniden değerlendirilmesi gibi PET-adaptif stratejiler giderek daha sık kullanılmaktadır.[67,81] Böylece, iyi yanıt veren çocuklarda geç dönem toksisiteleri azaltmak, kötü yanıtlı grupta ise erken intensifikasyon sağlamak amaçlanmaktadır.[67,82]

Tablo 9. Hodgkin lenfomada kullanılan yaygın hazırlama rejimleri[60,62]

Rejim	Avantaj	Dezavantaj
BEAM (BCNU-Etoposid-Ara-C-Melphalan)	Yüksek etkinlik, yıllardır standart	Mukozit, pulmoner toksisite, hepatotoksisite
BuCy (Busulfan-Cyclophosphamide)	Alternatif, güçlü sitotoksik etki	SOS riski daha yüksek

Hodgkin lenfomada otolog kök hücre nakli, özellikle relaps veya refrakter hastalıkta standart tedavi yaklaşımıdır. Nakil öncesi kullanılan miyeloablatif hazırlama rejimi, hastalığın biyolojisi, tedavi yanıtı ve organ fonksiyonlarına göre seçilir.[60] En sık kullanılan rejim BEAM (BCNU-Etoposid-Ara-C-Melphalan)'dir ve uzun yıllardır yüksek etkinliği nedeniyle standarttır. Alternatif olarak bazı merkezlerde Busulfan-Cyclophosphamide (BuCy) rejimi kullanılmaktadır. Engrafman süreleri benzer olmakla birlikte BuCy rejiminin sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) riskini artırdığı bildirilmiştir.[60,62]

2.9.3.5. Hodgkin Lenfomada Otolog ve Allojenik Nakil Endikasyonları

Otolog kök hücre nakli, relaps veya refrakter klasik Hodgkin lenfomada standart tedavi yaklaşımıdır. Aşağıdaki durumlarda otolog nakil endikasyonu vardır:[60,62]

- İlk basamak tedaviye tam yanıt sonrası erken relaps (<12 ay)
- Primer refrakter hastalık
- PET pozitif veya yüksek risk özellikli geç relaps
- Karşılanabilir organ fonksiyonları ve yeterli performans durumu

Allojenik nakil, otolog nakil sonrası relaps gelişen veya çoklu tedavi sonrası ilerleyici hastalıkta, seçilmiş olgularda düşünülür. Ancak pediatrik HL'de allojenik nakil yalnızca kurtarma tedavisi olarak uygulanır ve rutin değildir.

2.9.4. Pediatrik Hodgkin Lenfomada Prognostik Skorlama Sistemleri

International Prognostic Score (IPS), başlangıçta ileri evre erişkin Hodgkin lenfoma hastaları için geliştirilmiş bir skorlama sistemi olup; yaş, evre, hemoglobin, albümin, lökosit ve lenfosit düzeyleri ile cinsiyet gibi yedi klinik parametreyi içerir.[67] Ancak yapılan çalışmalarda, IPS'nin pediatrik HL'de doğrudan valide edilmediği ve çocuk hastalarda prognostik değerinin sınırlı olabileceği vurgulanmıştır.[67,69,83]

Pediatrik klasik HL'de prognozu belirlemede daha çok:[68,69,84]

- Evre (erken vs ileri)
- Bulky hastalık varlığı
- B semptomları
- Mediasten toraks oranı (M/T oranı)

- Bazı hematolojik parametreler (Hb, albümin)

gibi faktörlerin kullanıldığı; risk sınıflamasının çoğunlukla tedavi protokollerine (COG, EuroNet-PHL) özgü klinik şemalar üzerinden yapıldığı bildirilmektedir.[85]

Yakın dönemde pediatrik HL için önerilen modellerde, IPS'nin tüm bileşenleri yerine daha basit kombinasyonların (örneğin: evre + B semptomu + bulky hastalık) çocuklarda klinik pratiğe daha uygun olabileceği tartışılmaktadır.[85] Ancak bu skorlama sistemlerinin hiçbiri erişkin IPS düzeyinde yaygın ve standart hale gelmemiştir.[69,85]

2.10. Nöroblastom: Klinik Özellikler, Evreleme, Risk Sınıflaması, Relaps-Refrakter Hastalık ve Otolog Naklin Yeri

Nöroblastom, çocukluk çağının en sık görülen solid tümörlerinden olup, sempatik sinir sisteminin primitif nöroektodermal hücrelerinden kaynaklanır.[86] Özellikle yüksek riskli hastalarda tedavi multimodal olup otolog kök hücre nakli önemli bir tedavi bileşenidir.[87,88]

2.10.1. Klinik Özellikler

- Abdominal kitle en sık bulgudur.
- Katekolamin metabolitleri (HVA, VMA) yükselebilir.
- Kemik iliği tutulumu sık görülür.
- Paraneoplastik sendromlar (opsoklonus-miyoklonus) görülebilir.

Tablo 10. Uluslararası nöroblastom evreleme sistemi (INSS)[89]

Evre	Tanım
1	Tümör köken aldığı organa sınırlı, makroskopik tam rezeksiyon. Mikroskobik tümör artığı olabilir veya olmayabilir. İpsi ve kontrlateral lenf nodu tutulumu yok.
2A	Ünilateral tümör, tam olmayan makroskopik rezeksiyon. İpsi ve kontrlateral lenf nodu tutulumu yok.
2B	Ünilateral tümör, makroskopik tam veya tam olmayan rezeksiyon. İpsilateral bölgesel lenf nodu tutulumu var, kontrlateral lenf nodu tutulumu yok.
3	Orta hattı aşan tümör ± regional lenf nodu tutulumu. Ünilateral tümör + kontrlateral lenf nodu tutulumu var. Orta hat tümörü + bilateral lenf nodu tutulumu.
4	Yaygın hastalık, uzak metastaz (uzak lenf nodu, kemik, kemik iliği, karaciğer ve/veya diğer organlar)
4S	Evre 1 ve 2 gibi lokalize primer tümör. Yaş <365 gün. Sadece karaciğer, cilt ve/veya kemik iliği yayılımı (tümör hücreleri <% 10 olmalıdır).

Tablo 11. Nöroblastom tanılı çocuk onkoloji grubu risk kategorisinin belirlenmesi[90]

Evre	Yaş	N-Myc	Patoloji sınıflama	DNA poliploidi	Risk grubu
1	0-21	Herhangi bir	Herhangi bir	Herhangi bir	Düşük
2	<1	Herhangi bir	Herhangi bir	-	Düşük
	1-21	Amp. yok	Herhangi bir	-	Düşük
	1-21	Amp	İyi	-	Düşük
	1-21	Amp	Kötü	-	Yüksek
3	<1	Amp. yok	Herhangi bir	Herhangi bir	Orta
	<1	Amp	Herhangi bir	Herhangi bir	Yüksek
	1-21	Amp. yok	İyi	-	Orta
	1-21	Amp. yok	Kötü	-	Yüksek
	1-21	Amp	Herhangi bir	-	Yüksek
4	<1	Amp. yok	Herhangi bir	Herhangi bir	Orta
	<1	Amp	Herhangi bir	Herhangi bir	Yüksek
	1-21	Herhangi bir	Herhangi bir	-	Yüksek
4s	<1	Amp. yok	İyi	>1	Düşük
	<1	Amp. yok	Herhangi bir	=1	Orta
	<1	Amp. yok	Kötü	Herhangi bir	Orta
	<1	Amp	Herhangi bir	Herhangi bir	Yüksek

2.10.2. INRG Risk Sınıflaması ve Moleküler Entegrasyon

Nöroblastomda güncel tedavi stratejileri, International Neuroblastoma Risk Group (INRG) tarafından tanımlanan evreleme ve risk sınıflandırma sistemi üzerine inşa edilmektedir.[91] INRG sistemi, tedavi öncesi dönemde (pretreatment) tümörün klinik, radyolojik ve biyolojik özelliklerini temel alarak hastaları farklı risk kategorilerine ayırmayı amaçlar.[91]

INRG evreleme sistemi (INRG Staging System, INRGSS), cerrahi sonrası patolojik evre yerine, görüntüleme bulgularına dayalı olarak tanımlanan L1, L2, M ve MS evrelerini kullanır.[92] L1: Lokalize tümör, cerrahi risk faktörleri yok L2: Lokorejyonal tümör, cerrahi risk faktörleri var M: Uzak metastaz MS: Metastatik hastalık (L1-L2 primer + hepatik, deri, kemik iliği tutulumu, <18 ay). Bu evreleme, tümör lokalizasyonu, komşu yapılara invazyon derecesi ve metastaz varlığı gibi faktörleri dikkate alır.[91]

INRG risk sınıflaması, yalnızca evreye değil, aşağıdaki değişkenlerin kombinasyonuna dayanır:[91,92]

- Tanı anındaki INRGSS evresi (L1, L2, M, MS)
- Yaş (genellikle <18 ay / ≥18 ay eşikleri)
- Histolojik kategori ve tümör diferansiyasyon derecesi
- MYCN amplifikasyon durumu

- Kromozom 11q durumu (del(11q) var/yok)
- DNA ploidisi (hiperdiploid vs diploid/hipodiploid)

Bu parametrelerin kombinasyonu ile hastalar çok düşük, düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılır. Özellikle MYCN amplifikasyonu, 11q delesyonu ve diploid ploidinin birlikte olduğu olgular en yüksek risk grubunda yer almaktadır.[91,93]

Son yıllarda yapılan çalışmalar, INRG sınıflamasına yeni moleküler imzaların (örneğin telomer bakım yolu bozuklukları, geniş gen ekspresyon panelleri ve yeni segmental kromozom değişiklikleri) entegrasyonu üzerinde durmakta, böylece özellikle "non-high risk" grupta kötü prognozlu alt popülasyonların daha iyi tanımlanabileceği vurgulanmaktadır.[94,95]

Bu açıdan bakıldığında, INRG sistemi yalnızca klasik evreleme şeması değil, aynı zamanda klinik, histolojik ve moleküler verilerin birlikte kullanıldığı dinamik bir risk sınıflama çerçevesi olarak değerlendirilmektedir ve tedavi yoğunluğunun belirlenmesinde temel referans niteliğindedir.[92,96]

2.10.3. Modern Moleküler ve Sitogenetik Risk Faktörleri

Nöroblastom, klinik davranışı son derece heterojen olan, biyolojik özellikleri ile prognozu yakından ilişkili bir tümördür. Güncel yaklaşımlarda hastaların risk sınıflaması yapılırken yalnızca evre ve yaş gibi klinik parametreler değil, aynı zamanda tümörün moleküler ve sitogenetik özellikleri de sistematik olarak değerlendirilmektedir.[92,97]

En iyi tanımlanmış kötü prognostik moleküler belirteç MYCN amplifikasyonudur. MYCN amplifikasyonu, yüksek proliferatif aktivite, metastatik hastalık ve düşük sağkalım oranları ile ilişkili olup, yüksek risk grubunun temel belirleyicilerinden biridir.[91,93] Bununla birlikte, MYCN dışındaki segmental kromozomal aberasyonlar da yüksek risk biyolojisini tanımlamada kritik öneme sahiptir. Özellikle:

- **11q delesyonu (del(11q))**: MYCN negatif hastalarda dahi bağımsız kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. 11q delesyonu, kromozom instabilitesi, daha geç yaşta tanı ve belirgin derecede düşük olaysız ve genel sağkalım ile ilişkilidir.[98,99]

- **1p delesyonu ve 17q kazancı**: 11q delesyonu ile birlikte, "segmental kromozomal aberasyon" paterninin parçası olup, yüksek riskli fenotip ve kötü prognozla ilişkilidir.[98,100]

DNA ploidisi de bir diğer önemli biyolojik parametredir. Hiperdiploid (çoğunlukla near-triploid) tümörler genellikle düşük riskli biyoloji ve iyi sağkalım ile ilişkiliyken, diploid/hipodiploid tümörler daha kötü prognoza sahiptir ve sıklıkla segmental kromozomal aberasyonlar ve yüksek risk özellikleriyle birliktedir.[98,100]

Son yıllarda, telomer bakımı ve kromatin düzenleyici genlerdeki bozukluklar da prognostik açıdan önem kazanmıştır.[101] MYCN amplifiye olgularda TERT aktivasyonu ve telomeraz uyarılması, non-amplifiye olgularda ise ATRX mutasyonları ile alternatif telomer uzatma mekanizmalarının devreye girdiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler özellikle daha büyük yaşta tanı alan yüksek riskli olgularla ilişkilidir.[97,101]

Ayrıca, tümörlerin bir kısmında görülen ALK mutasyonları (özellikle F1174L ve R1275Q gibi "hotspot" mutasyonlar) hem herediter hem de sporadik yüksek riskli olgularda tanımlanmış olup, hedefe yönelik tedaviler (ALK inhibitörleri) için rasyonel sağlamaktadır.[97]

Bu veriler ışığında, modern nöroblastom risk sınıflamasında klinik ve histopatolojik bilgilere ek olarak MYCN durumu, 11q aberasyonu, 1p/17q durumları, DNA ploidisi, telomer bakım yolu bozuklukları (TERT/ATRX) ve ALK mutasyonları gibi moleküler değişiklikler birlikte değerlendirilmekte ve tedavi yoğunluğunun belirlenmesinde kullanılmaktadır.[91,92]

2.10.4. Relaps/Refrakter Nöroblastomda Güncel Tedavi Yaklaşımları

Yüksek riskli nöroblastomda relaps veya refrakter hastalık geliştiğinde prognoz hâlâ oldukça kötüdür ve uzun dönem sağkalım çoğu seride %20'nin altında bildirilmektedir.[102] Bu nedenle tedavi, çoğunlukla kurtarma kemoterapisi, nükleer tıp temelli tedaviler, anti-GD2 immünoterapi, hedefe yönelik ajanlar ve seçilmiş olgularda yeniden yüksek doz tedavi + otolog nakil kombinasyonuna dayanır.[103]

- **Salvage kemoterapi:** İrinotekan-temozolomid gibi rejimler, relaps/refrakter çocukluk çağı nöroblastomunda anlamlı yanıt oranları sağlamış ve kabul edilebilir toksisite profili ile standart kurtarma seçenekleri arasına girmiştir.[104]

Yeni çalışmalar, bu rejimlerin karboplatin gibi ilaçlarla intensifiye edilmesiyle ek fayda sağlanabileceğini göstermektedir.[105,106]

- **131I-MIBG tedavisi:** Norepinefrin taşıyıcısı üzerinden tümöre seçici olarak alınan 131I-MIBG, relaps/refrakter hastalıkta en etkili tedavilerden biridir. Tek başına veya yüksek doz melfalanla kombine kullanımında, özellikle MIBG-avid hastalarda tümör yükünü azaltarak 3 yıllık OS ve EFS'de anlamlı iyileşme bildirilmiştir.[107] Son faz I çalışmalarda 131I-MIBG'nin dinutuksimab ve vorinostat ile kombinasyonu güvenli bulunmuş ve umut verici antitümör aktivitesi gösterilmiştir.[65]
- **Anti-GD2 immünoterapi ve kombinasyonlar:** Dinutuksimab/dinutuksimab beta ve naxitamab gibi anti-GD2 antikorları, relaps/refrakter yüksek risk grubunda tek başına veya irinotekan-temozolomid gibi kemoterapi rejimleriyle kombine kullanılmakta ve minimal rezidüel hastalık yükü olan olgularda olayız sağkalımı uzattığı gösterilmektedir.[108,109]
- **Hedefe yönelik tedaviler (özellikle ALK inhibitörleri):** Tümöründe ALK mutasyonu veya amplifikasyonu saptanan hastalarda krizotinib ve özellikle yeni nesil lorlatinib gibi ALK inhibitörleri, relaps/refrakter dönemde anlamlı yanıtlar sağlayabilen hedefe yönelik ajanlar olarak öne çıkmaktadır.[92,110]
- **Yüksek doz tedavi ve ikinci otolog nakil:** Bazı merkezlerde, iyi performansı ve yeterli kemik iliği rezervi olan seçilmiş hastalarda, kurtarma kemoterapisi sonrası ikinci kez yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli uygulanabilmekte; ancak bu yaklaşımın yararı relaps zamanı, yanıt derinliği ve biyolojik risk profiline göre değiştiği için çoğu rehberde olgu bazında değerlendirilmesi önerilmektedir.[92,103]

Güncel rehberler (ör. COG 2023 blueprint, NCI PDQ) relaps/refrakter nöroblastomda tedavinin, hastanın daha önce aldığı tedaviler, moleküler profili (ör. ALK durumu, MYCN, 11q), organ fonksiyonları ve mevcut klinik araştırma olanakları dikkate alınarak mümkün olduğunca kişiselleştirilmiş şekilde planlanmasını önermektedir.[92,103]

2.10.5. Nöroblastomda Otolog Naklin Yeri

- Yüksek riskli NB'de otolog nakil ile 3 yıllık EFS %40-50'ye yükselmektedir.

- Tandem (ardışık iki nakil) uygulamaları da literatürde sonuçları iyileştirmiştir.[86]
- Nöroblastomda en sık kullanılan hazırlama rejimleri: Karboplatin-Melphalan ve Busulfan-Karboplatindir.

Yüksek riskli nöroblastomda konsolidasyon tedavisinin temel aşaması yüksek doz kemoterapi + otolog kök hücre naklidir. En sık kullanılan hazırlama rejimi Karboplatin-Etoposid-Melphalan veya Karboplatin-Melphalan temellidir. Bu rejim uygun sağkalım sonuçları ve kabul edilebilir toksisite profili nedeniyle standart kabul edilir. Alternatif olarak bazı merkezler Busulfan-Karboplatin protokolü uygulamaktadır. Bu yaklaşım daha hızlı engrafman sağlayabilse de busulfan ilişkili hepatik toksisite (özellikle SOS) riski nedeniyle dikkatle seçilmelidir.[65,92]

Tablo 12. Nöroblastomda kullanılan hazırlama rejimleri[65,92]

Rejim	Avantaj	Dezavantaj
Karboplatin-Melphalan	Standart rejim, iyi etkinlik	Mukozit, geç ototoksisite
Busulfan-Karboplatin	Hızlı engrafman	Busulfan ilişkili hepatik toksisite (SOS)

2.10.6. Nöroblastomda Otolog ve Allojenik Nakil Endikasyonları

Otolog kök hücre nakli, yüksek riskli veya metastatik nöroblastomda standart konsolidasyon tedavisidir. Endikasyonlar:[62,100,101]

- INRG yüksek risk sınıfı
- MYCN amplifikasyonu ile birlikte metastatik hastalık
- ≥18 ay, evre M hastalık
- İndüksiyon tedavisine yanıt (PR, VGPR, CR)

Allojenik nakil nöroblastomda rutin değildir. Sadece:[62,100]

- Çok dirençli relaps
- Çoklu nakil sonrası persistan hastalık
- Klinik araştırma kapsamında immunolojik "graft-versus-tumor" etkisi araştırılan hastalarda düşünülür.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesinde 2000-2023 yılları arasında otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılan pediatrik hastaların klinik kayıtlarının retrospektif incelenmesi yoluyla gerçekleştirildi. Araştırma kapsamında otolog kök hücre nakli uygulanan tüm hastaların dosyaları, arşiv kayıtları, Mergentech hastane bilgi sistemi ve e-Nabız veri tabanından elde edilen veri formları üzerinden değerlendirildi. Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Karar No: 134, 02.06.2023).

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Çocuk yaş grubunda olup otolog kök hücre nakli uygulanmış olması
- Tanı anına ait klinik ve patolojik verilerin erişilebilir olması
- Nakil öncesi hastalık durumunun (remisyon/aktif hastalık/relaps) belgelenmiş olması
- Hazırlama rejimi, kök hücre kaynağı, $CD34^+$ hücre dozu, engrafman süresi ve izlem sonuçlarının kayıtlı olması

Dışlanma kriterleri:

- Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalar
- Verileri eksik veya izlem bilgisi yetersiz olan olgular
- Nakil öncesi tanı veya tedavi süreci dış merkezde tamamlanan ve eksik bilgi içeren hastalar

Başlangıçta toplam 50 hastanın dosyası tarandı; eksik veriler nedeniyle 7 hasta dışlanarak 43 hasta analize dahil edildi.

3.2. Veri Toplama ve Değerlendirme

Her hastaya ait demografik, klinik ve tedaviye ilişkin veriler şu başlıklar altında kaydedildi:

- Yaş, cinsiyet, tanı ve histopatolojik alt tip

- Nakil öncesi hastalık durumu (tam remisyon, kısmi remisyon, aktif hastalık, relaps)
- Uygulanan hazırlama rejimi (BEAM, busulfan-bazlı, melphalan-bazlı, thiotepa-bazlı vb.)
- Kök hücre kaynağı (periferik kan, kemik iliği)
- $CD34^+$ hücre dozu ($x10^6$/kg)
- Engrafman süreleri (mutlak nötrofil >500/µL, trombosit >20.000/µL olması temel alınarak)
- Nakil sonrası gelişen komplikasyonlar, enfeksiyonlar, organ toksisiteleri
- Sağkalım, relaps ve ölüm durumu

Laboratuvar ve klinik bilgiler arşiv dosyaları, elektronik kayıtlar ve e-Nabız sisteminden elde edildi. Hazırlama rejimlerinde kullanılan kemoterapi ilaçları ve dozları, hasta dosyaları ve kemoterapi hazırlık formlarından doğrulandı.

3.3. Tanımlar

Engrafman süresi: ANC >500/µL ve trombosit >20.000/µL değerine üst üste 3 gün ulaşılan tarih olarak tanımlandı.

Toksisite değerlendirmesi: Organ toksisiteleri ve enfeksiyonlar CTCAE v5.0 kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Sağkalım analizleri:

Genel Sağkalım (OS): Nakil tarihinden ölüme veya son takibe kadar geçen süre

Progresyonsuz Sağkalım (PFS): Nakil sonrası relaps, progresyon veya ölüm gelişene kadar geçen süre olarak hesaplandı.

3.4. Hazırlama Rejimleri

Nakil öncesi hazırlama amacıyla kullanılan rejimler hasta özelliklerine göre değişiklik göstermiş olup aşağıdaki temel protokoller uygulanmıştır:

- Busulfan-bazlı kombinasyonlar (Bu-Mel veya Bu-Thio)
- BEAM (BCNU-Etoposide-Ara-C-Melphalan)
- Melphalan bazlı tek ajan rejimler
- Thiotepa içeren protokoller

Hazırlama rejimi seçimi hastanın primer tanısı, hastalık durumu ve organ rezervlerine göre klinik kurul tarafından belirlenmiştir.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve IQR) olarak özetlendi. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında ki-kare testine başvuruldu. İki grup arasındaki farklılığın incelenmesinde Mann Whitney U testine başvuruldu. Hastaların mortalite değişkeni baz alınarak $CD34^{+}$ değerinin sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) değerleri hesaplandı, ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan incelenerek, cut off değeri belirlendi. Sağkalım analizlerinde kaplan meier ve log rank testleri kullanıldı. Mortalite gelişimine etki eden faktörlerin incelenmesinde çok değişkenli Cox regresyon testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Otolog kök hücre nakli yapılan toplam 43 hastanın tanı gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri değerlendirildiğinde, nöroblastom grubunda 22 hasta (%63,6 erkek) yer alırken, Hodgkin lenfoma grubunda 19 hasta (%63,2 erkek), Ewing sarkom grubunda ise cinsiyet eşit dağıldığı bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı gruplar arasında benzerlik göstermektedir.

Kemik iliği tutulumu nöroblastom olgularında oldukça yüksek oranda (%72,7) saptanmış olup, Hodgkin lenfoma grubunda bu oran %21,1'dir; Ewing sarkom olgularında ise tutuluma rastlanmamıştır. Nakil öncesi ek hastalık varlığı Hodgkin lenfoma olgularının %10,5'inde ve Ewing sarkom olgularında 1 hastada görülürken, nöroblastom grubunda izlenmemiştir. Nakil sonrası ek hastalık sıklığı nöroblastomda %13,6, Hodgkin lenfomada %21,1 oranında gözlenmiştir.

Evre dağılımı incelendiğinde, nöroblastom olgularının büyük çoğunluğunun ileri evre (Evre 4) hastalık (%81,8) grubunda yer aldığı görülmektedir. Hodgkin lenfoma hastalarında evre dağılımı daha dengelidir; olguların yarısından fazlası (%52,6) Evre 4 düzeyindedir. Ewing sarkom olgularında 2 hastada lokalize evrede değerlendirilmiştir.

Evreye göre risk grubu açısından nöroblastom olgularının tamamı yüksek risk grubunda (%100), Hodgkin lenfoma olgularının ise çoğunluğu (%63,2) yüksek risk grubunda yer almaktadır. Ewing sarkom olguları ise 2 hastada standart risk düzeyindedir.

Yaş değişkenleri değerlendirildiğinde, nöroblastom olgularının tanı yaşı ortalama 4,71±3,4 yıl (Med=3,7; min-maks=1,14-16,5), nakil yaşı ise 7,19±3,4 yıl (Med=6; min-maks=3,5-17) olarak saptanmıştır. Hodgkin lenfoma grubunda tanı yaşı ortalama 10,1±3,8 yıl (Med=11,5; min-maks=3,6-14,9), nakil yaşı 13,1±3,1 yıl (Med=14,5; min-maks=5-16) olup nöroblastom grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. Ewing sarkom olgularında tanı yaşı 8,2±6,8 yıl (Med=8,2; min-maks=3,4-13), nakil yaşı ise 12,0±2,8 yıl (Med=12; min-maks=10-14) olarak bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13. Tanı gruplarına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Nöroblastom (n=22)	**Hodgkin lenfoma (n=19)**	**Ewing sarkom (n=2)**
	n(%)	**n(%)**	**n(%)**
Cinsiyet			
Erkek	14 (63,6)	12 (63,2)	1
Kadın	8 (36,4)	7 (36,8)	1
Ki tutulum	16 (72,7)	4 (21,1)	-
Nakil öncesi ek hastalık	-	2 (10,5)	1
Nakil sonrası ek hastalık	3 (13,6)	4 (21,1)	-
Evre			
Evre 1A	-	1 (5,3)	-
Evre 2A	-	2 (10,5)	-
Evre 2B	-	2 (10,5)	-
Evre 3	4 (18,2)	-	-
Evre 3A	-	2 (10,5)	-
Evre 3B	-	2 (10,5)	-
Evre 4	18 (81,8)	10 (52,6)	-
Lokalize	-	-	2
Evreye Göre Risk Grubu			
Standart	-	-	2
Düşük	-	2 (10,5)	-
Orta	-	5 (26,3)	-
Yüksek	22 (100)	12 (63,2)	-
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	**Ort±Ss Med (Min-Maks)**	**Ort±Ss Med (Min-Maks)**
Nakil Yaş	7,19±3,4 6 (3,5-17)	13,1±3,1 14,5 (5-16)	12,0±2,8 12 (10-14)
Tanı yaşı	4,71±3,4 3,7 (1,14-16,5)	10,1±3,8 11,5 (3,6-14,9)	8,2±6,8 8,2 (3,4-13)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 14, çalışmadaki 43 hastanın tamamına (%100,0) otolog kök hücre nakli yapıldığını göstermektedir.

Hastaların hazırlanma rejimlerinde kullanılan kemoterapötik ajanlar incelendiğinde, en sık kullanılan ajanlar sırasıyla Busulfan (32 hasta, %74,4), Etoposid (28 hasta, %65,1) ve Karboplatin (20 hasta, %46,5) olmuştur. En az kullanılan ajanlar ise Thiotepa, Siklfosfamid ve Carmustin olup, bu ajanlar sadece 1 hastada (%2,3) kullanılmıştır.

Otolog kök hücre nakli yapılan toplam 43 hastanın hazırlama rejimleri incelendiğinde, hastaların büyük çoğunluğu (32 hasta, %74,4) Busulfan bazlı bir hazırlama rejimi almıştır. En sık kullanılan ikinci rejim ise BEAM (BCNU, Etoposid, ARA-C, Melphalan) olup, 4 hastada (%9,3) kullanılmıştır. Melphalan bazlı rejimler 3 hastada (%7,0) tercih edilmiştir. BuMel (Busulfan, Melphalan) ve Thiotepa bazlı rejimler ise en az kullanılan rejimler olup, her biri 2 hastada (%4,7) uygulanmıştır.

Kullanılan kök hücre kaynağına bakıldığında, hastaların büyük çoğunluğunda (%90,7) Periferik Kan (PK) tercih edilmiştir (39 hasta). Sadece 2 hastada (%4,7) Kemik İliği (Kİ) tek başına kaynak olarak kullanılmıştır.

Nakil ile ilgili sürelere bakıldığında:

- Hastalara verilen CD34 hücre dozu ortalaması 4,22±1,4 x10^6/kg olup, medyan değeri 4 olarak saptanmıştır.
- Nakil sırasında ortalama yatış süresi 12,3±7,4 gün olarak belirlenmiştir.
- Lökosit engrafman süresi ortalaması 12,7±3,4 gün, trombosit (PLT) engrafman süresi ortalaması ise 15,0±6,1 gün olarak kaydedilmiştir.

Tablo 14. Toplam hasta grubunda nakil süreci ve rejim özellikleri

	Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Nakil tipi		
Otolog	43	100,0
Hazırlanan rejim grubu		
BEAM	4	9,3
BuMel	2	4,7
Busulfan bazlı	32	74,4
Melphalan bazlı	3	7,0
Thiotepa bazlı	2	4,7
Hazırlama rejimi		
Siklofosfamid	16	37,2
Busulfan	32	74,4
Cisplatin	13	30,2
Etoposid	28	65,1
Karboplatin	20	46,5
Topotekan	9	20,9
ARA-C	12	27,9
Melphalan	9	20,9
Thiotepa	1	2,3
BCNU	4	9,3
Siklofosfamid	1	2,3
KH kaynağı		
Kİ	2	4,7
PK	40	93,0
PK+Kİ	1	2,3
	Ort±Ss	**Med (Min-Maks)**
$CD34^+$ x 10^6/kg	4,22±1,4	4 (1,96-7,6)
Nakil sırasında yatış süresi (gün)	12,3±7,4	8,86 (5,91-39,4)
Yatış ile taburculuk arasında geçen süresi (gün)	45,7±111,6	25,6 (4,92-757,4)
Nötrofil Engrafman süresi (gün)	12,7±3,4	11,8 (9,85-27,58)
PLT Engrafman süresi (gün)	15,02±6,07	13,79 (7,88-32,50)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum, KH: Kök Hücre, Kİ: Kemik iliği, PK: Periferik kan

Tanı gruplarında nakil süreci ve hazırlık rejimlerinin dağılımı incelendiğinde, nöroblastom olgularında en sık kullanılan hazırlama rejimi busulfan bazlı rejimler olup, hastaların %72,7'sinde tercih edilmiştir. Hodgkin lenfoma olgularında da benzer şekilde busulfan bazlı rejimlerin oranı %78,9'dur. Ewing sarkom hastalarında ise birer olguda busulfan bazlı (%50) ve BuMel rejimi (%50) uygulanmıştır. BEAM rejimi nöroblastom olgularının %4,5'inde, Hodgkin lenfomalı hastaların ise %15,8'inde tercih edilmiştir. Melphalan bazlı rejimler yalnızca nöroblastom grubunda (%13,6), Thiotepa bazlı rejimler ise Nöroblastom ve Hodgkin gruplarında sınırlı oranda (%4,5 ve %5,3) uygulanmıştır.

Kök hücre kaynağı açısından tüm gruplarda periferik kök hücre (PK) en yaygın kullanılan kaynak olmuştur. Nöroblastom grubunda olguların %90,9'u, Hodgkin lenfoma grubunda %94,7'si ve Ewing sarkom grubunun tamamı PK kaynaklı nakil geçirmiştir. Kemik iliği (Kİ) kaynaklı nakil oranı oldukça düşüktür (%4,5-5,3 aralığında).

$CD34^+$ pozitif hücre sayısı ortalama değerleri incelendiğinde, nöroblastom olgularında ortalama $3,99\pm1,1\times10^6$/kg (Med=3,85; min-maks=2,3-6,5), Hodgkin lenfomada $4,39\pm1,6\times10^6$/kg (Med=4,4; min-maks=1,96-7,6) ve Ewing sarkomda $5,10\pm0,3\times10^6$/kg (Med=5,1; min-maks=4,9-5,3) olarak bulunmuştur. Gruplar arası fark anlamlı olmamakla birlikte, Ewing sarkom olgularında $CD34^+$ sayısı nispeten daha yüksek gözlenmiştir.

Nakil sırasında yatış süresi nöroblastom olgularında ortalama 10,9±5,9 gün (Med=8,9), Hodgkin lenfomada 13,9±9,1 gün (Med=10,8), Ewing sarkomda ise 13,8±4,2 gün (Med=13,8) olarak bulunmuştur. Yatış ile taburculuk arasında geçen toplam süre ise nöroblastomda belirgin varyasyon göstermiş (Ort=61,4±155,7 gün; Med=25,6), Hodgkin lenfomada 28,9±11,8 gün (Med=26,6), Ewing sarkomda 32,5±2,8 gün (Med=32,5) olarak hesaplanmıştır.

Engrafman süreleri incelendiğinde, nötrofil engrafman süresi nöroblastomda 13,1±3,8 gün (Med=11,8), Hodgkin lenfomada 12,4±2,9 gün (Med=11,8), Ewing sarkomda ise 10,8±1,4 gün (Med=10,8) olarak bulunmuştur. Benzer şekilde trombosit engrafman süreleri sırasıyla 15,4±7,5 gün, 14,9±4,5 gün ve 12,8±1,4 gün olarak saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Tanı gruplarında nakil süreci ve rejim özelliklerin dağılımı

	Nöroblastom (n=22)	**Hodgkin lenfoma (n=19)**	**Ewing sarkom (n=2)**
	n(%)	**n(%)**	**n(%)**
Hazırlanan rejim grubu			
BEAM	1 (4,5)	3 (15,8)	-
BuMel	1 (4,5)	-	1
Busulfan bazlı	16 (72,7)	15 (78,9)	1
Melphalan bazlı	3 (13,6)	-	-
Thiotepa bazlı	1 (4,5)	1 (5,3)	-
KH kaynağı			
Kİ	1 (4,5)	1 (5,3)	-
PK	20 (90,9)	18 (94,7)	2
PK+Kİ	1 (4,5)	-	-
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	**Ort±Ss Med (Min-Maks)**	**Ort±Ss Med (Min-Maks)**
$CD34^+$ (x 10^6/kg)	3,99±1,1 3,85 (2,3-6,5)	4,39±1,6 4,4 (1,96-7,6)	5,10±0,3 5,1 (4,9-5,3)
Nakil sırasında yatış süresi (gün)	10,9±5,9 8,9 (5,9-34,5)	13,9±9,1 10,8 (6,9-39,4)	13,8±4,2 13,8 (10,8-16,7)
Yatış ile taburculuk arasında geçen süresi (gün)	61,4±155,7 25,6 (19,7-757,4)	28,9±11,8 26,6 (4,9-56,1)	32,5±2,8 32,5 (30,5-34,5)
Nötrofil Engrafman süresi (gün)	13,1±3,8 11,8 (9,9-27,6)	12,4±2,9 11,8 (9,9-21,7)	10,8±1,4 10,8 (9,9-11,8)
PLT engrafman süresi (gün)	15,4±7,5 12,8 (7,9-32,5)	14,9±4,5 13,8 (8,9-26,6)	12,8±1,4 12,8 (11,8-13,8)

KH: Kök Hücre, Kİ: Kemik iliği, PK: Periferik kan

Tablo 16'da hastalık durumu ve tedavi geçmişi incelendiğinde;

- Tam Remisyon ile nakile giren hasta sayısı 25 olup, bu oran tüm hastaların %58,1'ini oluşturmaktadır.
- Aktif hastalık ile nakile giden hastaların oranı ise %25,6'dır (11 hasta). Kısmi Remisyon ile nakil olan hastaların oranı ise %16,3'tür (7 hasta).
- Hastaların tedavi geçmişine bakıldığında, ezici çoğunluğun (39 hasta, %90,7) iki hat kemoterapi (KT) aldığı saptanmıştır. Sadece 4 hasta (%9,3) tek hat KT almıştır.
- Hastalık seyri açısından hastaların yarısından fazlasında Relaps öyküsü bulunmaktadır (24 hasta, %55,8). Refrakter hastalık tanısı ise hastaların neredeyse yarısında (20 hasta, %46,5) mevcuttur.

Cerrahi durum incelendiğinde, hastaların büyük bir kısmında Total Eksizyon yapıldığı görülmektedir (20 hasta, %46,5). Sadece 3 hastada (%7,0) kısmi rezeksiyon uygulanmıştır.

Tablo 16. Toplam hasta grubunda nakil öncesi tedavi ve hastalık durumu

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tam Remisyon	25	58,1
Kısmi Remisyon	7	16,3
Aktif hastalık	11	25,6
RT	33	76,7
Tek hat KT	4	9,3
İki hat KT	39	90,7
Relaps	24	55,8
Refrakter	20	46,5
Kısmi rezeksiyon	3	7,0
Total eksizyon	20	46,5

RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi

Tanı gruplarında nakil öncesi tedavi yanıtı ve hastalık durumunun dağılımı incelendiğinde, nöroblastom hastalarının %54,5'inin, Hodgkin lenfoma hastalarının %57,9'unun ve Ewing sarkom hastalarının tamamının nakil öncesinde tam remisyon durumunda olduğu görülmektedir. Kısmi remisyon oranı Hodgkin lenfoma grubunda %26,3, nöroblastom grubunda ise %9,1 olarak belirlenmiş; Ewing sarkom olgularında bu durum gözlenmemiştir. Aktif hastalık varlığı nöroblastom hastalarının %36,4'ünde, Hodgkin lenfoma hastalarının ise %15,8'inde saptanmıştır.

Radyoterapi (RT) uygulanma oranı yüksek olup, nöroblastom olgularının %81,8'ine, Hodgkin lenfoma hastalarının %68,4'üne ve Ewing sarkom hastalarının tamamına RT uygulanmıştır. Kemoterapi hat sayısı açısından değerlendirildiğinde, Hodgkin lenfoma hastalarının tamamı ve nöroblastom olgularının %86,4'ü iki hat kemoterapi almıştır. Tek hat kemoterapi uygulanan hasta oranı nöroblastomda %13,6, Ewing sarkomda %50 olarak belirlenmiştir.

Relaps oranı Hodgkin lenfoma grubunda oldukça yüksek olup, olguların %84,2'sinde relaps öyküsü mevcuttur. Nöroblastom olgularında bu oran %31,8, Ewing sarkomda ise 1 hastadadır. Refrakter hastalık varlığı nöroblastom grubunda %59,1 ile en yüksek düzeyde izlenirken, Hodgkin lenfomada %36,8 oranında saptanmıştır.

Cerrahi tedavi açısından değerlendirildiğinde, nöroblastom olgularının %81,8'inde total eksizyon, %13,6'sında kısmi rezeksiyon yapılmıştır. Hodgkin lenfoma olgularında cerrahi müdahale uygulanmamış, Ewing sarkom hastalarının her ikisinde de total eksizyon gerçekleştirilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Tanı gruplarında nakil öncesi tedavi ve hastalık durumunun dağılımı

	Nöroblastom (n=22)	Hodgkin lenfoma (n=19)	Ewing sarkom (n=2)
	n(%)	n(%)	n(%)
Tam Remisyon	12 (54,5)	11 (57,9)	2
Kısmi Remisyon	2 (9,1)	5 (26,3)	-
Aktif hastalık	8 (36,4)	3 (15,8)	-
RT	18 (81,8)	13 (68,4)	2
Tek hat KT	3 (13,6)	-	1
İki hat KT	19 (86,4)	19 (100)	1
Relaps	7 (31,8)	16 (84,2)	1
Refrakter	13 (59,1)	7 (36,8)	-
Kısmi rezeksiyon	3 (13,6)	-	-
Total eksizyon	18 (81,8)	-	2

RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi

Çalışmaya dahil edilen 43 hastanın nakil sonrası takip sonuçları incelendiğinde, hastaların büyük bir kısmının hayatta olduğu görülmektedir (22 hasta, %51,2). Maalesef, hastaların yaklaşık yarısı (21 hasta, %48,8) Exitus ile sonuçlanmıştır (Tablo 18).

Nakil sonrasında hastaların %37,2'sinde (16 hasta) relaps geliştiği ve %32,6'sında (14 hasta) ise progresyon saptandığı belirlenmiştir. Nakil sonrası relaps gelişen hastaların relaps süresi ortalama 16,5±11,1 ay olarak kaydedilmiştir. Nakil sonrası progresyon gelişen hastaların progresyon süresi ortalama 20,5±31,5 ay olarak bulunmuştur.

Nakil sonrası remisyonda olan hastaların oranı ise %27,9'dur (12 hasta).

Hastaların %46,5'inde (20 hasta) nakil sonrası exitus gelişimi gözlenmiştir. Bu hastaların ortalama exitus süresi ise 24,7±15,1 ay olup, medyan süre 22,5 aydır.

Hastaların önemli bir çoğunluğu (31 hasta, %72,1) nakil sonrası dönemde tekrar hastaneye yatış gereksinimi duymuştur. Bu hastaneye tekrar yatış süresi ortalaması 18,5±25,4 aydır.

Hastaların %23,3'üne (10 hasta) nakil sonrası dönemde ek kemoterapi (KT) uygulanmıştır.

Tablo 18. Toplam hasta grubunda nakil sonrası klinik bulgular ve sonuçlar

Son Durum (n(%)) Yaşıyor Exitus	 22 21	 51,2 48,8
Nakil sonrası remisyonda (n(%))	12	27,9
Nakil sonrası relaps (n(%))	16	37,2
Nakil sonrası relaps süresi (ay) (n=16) (Ort±Ss) (Med(Min-Maks)	16,5±11,1	12,3 (3,4-48,5)
Nakil sonrası progresyon (n(%))	14	32,6
Nakil sonrası progresyon süresi (ay) (Ort±Ss) (Med(Min-Maks)	20,5±31,5	11,0 (2,1-125,9)
Nakil sonrası exitus gelişimi (n(%))	20	46,5
Nakil sonrası ortalama exitus süresi (n=20) (Ort±Ss) (Med(Min-Maks)	24,7±15,1	22,5 (6,2-75,1)
Nakil sonrası KT (n(%))	10	23,3
Nakil sonrası hastaneye tekrar yatış (n(%))	31	72,1
Nakil sonrası hastaneye tekrar yatış süresi (ay) (Ort±Ss) (Med(Min-Maks)	18,5±25,4	9,89 (1,2-124,3)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum, KT: Kemoterapi

Tanı gruplarında nakil sonrası klinik seyir ve sonuçların dağılımı değerlendirildiğinde, nöroblastom olgularında yaşama oranı %40,9, Hodgkin lenfoma olgularında %63,2, Ewing sarkom olgularında ise 1 hasta olarak saptanmıştır. Buna karşılık, exitus oranı nöroblastom grubunda %59,1 ile en yüksek düzeyde izlenmiştir. Hodgkin lenfoma hastalarında bu oran %36,8, Ewing sarkom olgularında ise 1 hasta olarak bulunmuştur.

Nakil sonrası hastalık durumuna bakıldığında, nöroblastom hastalarının %22,7'si, Hodgkin lenfoma hastalarının %31,6'sı ve Ewing sarkom hastalarının birinde remisyonda izlenmiştir. Relaps gelişimi her iki ana grupta benzer sıklıkta olup, nöroblastomda %40,9, Hodgkin lenfomada %31,6, Ewing sarkomda 1 hastada gözlenmiştir.

Progresyon oranı nöroblastom grubunda %36,4, Hodgkin lenfoma grubunda %31,6 olup; Ewing sarkom olgularında progresyon izlenmemiştir. Nakil sonrası exitus gelişimi, nöroblastom hastalarında %59,1 ile en yüksek düzeyde gerçekleşmiş, Hodgkin lenfoma grubunda %31,6, Ewing sarkomda 1 hastada oranında görülmüştür.

Nakil sonrası ek tedavi olarak kemoterapi uygulanma oranı nöroblastomda %22,7, Hodgkin lenfomada %26,3 olup, Ewing sarkom olgularında ek kemoterapi uygulanmamıştır. Ayrıca nakil sonrası hastaneye tekrar yatış oranı nöroblastom hastalarında oldukça yüksek (%81,8) bulunmuş; Hodgkin lenfoma grubunda %63,2, Ewing sarkomda 1 hasta olarak belirlenmiştir.

Tablo 19. Tanı gruplarında nakil sonrası klinik bulgular ve sonuçların dağılımı

	Nöroblastom (n=22)	Hodgkin lenfoma (n=19)	Ewing sarkom (n=2)
	n(%)	n(%)	n(%)
Son Durum			
Yaşıyor	9 (40,9)	12 (63,2)	1
Exitus	13 (59,1)	7 (36,8)	1
Nakil sonrası remisyonda	5 (22,7)	6 (31,6)	1
Nakil sonrası relaps	9 (40,9)	6 (31,6)	1
Nakil sonrası progresyon	8 (36,4)	6 (31,6)	-
Nakil sonrası exitus gelişimi	13 (59,1)	6 (31,6)	1
Nakil sonrası KT	5 (22,7)	5 (26,3)	-
Nakil sonrası hastaneye tekrar yatış	18 (81,8)	12 (63,2)	1

KT: Kemoterapi

En sık görülen komplikasyonlar, hastaların %70'inden fazlasını etkileyen üç durumdur. Bunlar sırasıyla; Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu (ÜSYE): 31 hasta da, %72,1; Elektrolit Bozukluğu: 31 hasta da, %72,1; Febril Nötropeni (FEN): 30 hasta da, %69,8.

Diğer sık görülen yan etkiler sırasıyla;

- Kusma (%67,4), İshal (%62,8) ve Oral mukoziti (%55,8) gibi gastrointestinal toksisiteler, hastaların yarısından fazlasında gelişmiştir.
- Kan kültüründe üreme saptanan hasta oranı %60,5'tir (26 hasta).
- Polyoma virüs enfeksiyonu %53,5 gibi yüksek bir oranda (23 hasta) saptanmıştır.
- AST/ALT'de 2 kat artış ile karakterize hepatik hasar hastaların %44,2'sinde (19 hasta) görülmüştür.

Daha nadir görülen komplikasyonlar sırasıyla;

- Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk (BFT Bozukluğu) %16,3 oranında görülürken, Renal Tutulum %20,9'dur.
- Ciddi kardiyolojik komplikasyon olan Kardiyotoksisite sadece 2 hastada (%4,7) saptanmıştır.
- İkinci farklı tümör gelişimi ve Benign tümör gelişimi en nadir görülen komplikasyonlar olup, her biri 2 hastada (%4,7) gözlenmiştir.

Tablo 20. Toplam hasta grubunda nakil sonrası görülen komplikasyonlar ve yan etkiler

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kusma	29	67,4
İshal	27	62,8
Oral mukoziti	24	55,8
Hipertansiyon	6	14,0
Hipotansiyon	4	9,3
FEN	30	69,8
ATEŞ	15	34,9
ÜSYE	31	72,1
ASYE	17	39,5
Fırsatçı AC enfeksiyon	4	9,3
Elektolit bozukluğu	31	72,1
AST ALT 2 kat artışı	19	44,2
Hepatik tutulum	12	27,9
BFT bozukluğu	7	16,3
Hematüri	6	14,0
Renal tutulum	9	20,9
Kardiyo toksitite	2	4,7
Plevral effüzyon	3	7,0
KX'de üreme	26	60,5
Diğer enfeksiyonlar	12	27,9
Enfeksiyoz komplikasyonlar	7	16,3
EBV	3	7,0
CMV	4	9,3
Polyoma virüs	23	53,5
Benign tümör	2	4,7
İkinci farklı tümör	2	4,7

Tanı gruplarında nakil sonrası görülen komplikasyonlar ve yan etkiler incelendiğinde, en sık gözlenen yan etkiler arasında kusma, ishal, oral mukoziti ve elektrolit bozuklukları yer almaktadır. Nöroblastom grubunda kusma %77,3, ishal %72,7, oral mukoziti %61,9 oranında görülmüş; bu oranlar Hodgkin lenfoma grubunda sırasıyla %57,9, %52,6 ve %52,6'dır. Ewing sarkom olgularında bu üç bulgu 1 hastada izlenmiştir.

Hipertansiyon ve hipotansiyon oranları tüm gruplarda düşük düzeydedir (yaklaşık %9-15 aralığında). Febril nötropeni (FEN) sıklığı nöroblastom ve Hodgkin lenfoma gruplarında benzer oranlardadır (%68 civarında), Ewing sarkom olgularında ise 2 hastada gözlenmiştir.

Enfeksiyon profili incelendiğinde, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) nöroblastom hastalarının %81,8'inde, Hodgkin lenfoma hastalarının %57,9'unda, Ewing sarkom olgularının tamamında ortaya çıkmıştır. Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) oranı nöroblastomda %45,5, Hodgkin lenfomada %36,8'dir. Fırsatçı akciğer

enfeksiyonu oranı nöroblastomda %13,6, Hodgkin lenfomada %5,6 olarak düşük düzeyde kalmıştır.

Elektrolit bozuklukları her üç grupta da oldukça yaygındır; Hodgkin lenfomada %73,7, nöroblastomda %68,2, Ewing sarkomda %100 oranında saptanmıştır. Karaciğer enzim (AST/ALT) artışı nöroblastom hastalarının %40,9'unda, Hodgkin lenfoma hastalarının %52,6'sında görülmüştür. Hepatik tutulum Hodgkin lenfoma grubunda (%36,8) nöroblastoma göre (%22,7) daha sık izlenmiştir. Böbrek fonksiyon testi (BFT) bozukluğu oranı nöroblastomda %18,2, Hodgkin lenfomada %10,5 olup, Ewing sarkom olgularında 1 hasta da gözlenmiştir.

Renal tutulum nöroblastom olgularında %31,8 ile belirgin olarak daha yüksek, Hodgkin lenfoma grubunda %10,5 olarak gözlenmiştir. Kardiyotoksisite ve plevral efüzyon gibi ciddi komplikasyonlar tüm gruplarda nadir görülmüştür (yaklaşık %4-10 aralığında).

Kültür pozitifliği (KX'de üreme) nöroblastom olgularında %63,6, Hodgkin lenfomada %52,6, Ewing sarkomda 2 hastada gözlenmektedir. Diğer enfeksiyonlar nöroblastomda %27,3, Hodgkin lenfomada %21,1, Ewing sarkomda 2 hastada izlenmiştir. Enfeksiyöz komplikasyonlar nöroblastom hastalarının %22,7'sinde, Hodgkin lenfoma hastalarının %10,5'inde görülmüştür.

Viral etkenler açısından, polyoma virüs her iki ana grupta da benzer sıklıkta (%50-57,9) saptanmıştır. EBV pozitifliği nöroblastomda %4,5, Hodgkin lenfomada %10,5 iken, CMV pozitifliği sadece Hodgkin lenfoma grubunda (%21,1) gözlenmiştir. Ayrıca nöroblastom olgularında %9,1 oranında ikinci primer tümör gelişimi ve %4,5 oranında benign tümör rapor edilmiştir.

Tablo 21. Tanı gruplarında nakil sonrası görülen komplikasyonlar ve yan etkilerin dağılımı

	Nöroblastom (n=22)	Hodgkin lenfoma (n=19)	Ewing sarkom (n=2)
	n(%)	n(%)	n(%)
Kusma	17 (77,3)	11 (57,9)	1
İshal	16 (72,7)	10 (52,6)	1
Oral mukoziti	13 (61,9)	10 (52,6)	1
Hipertansiyon	3 (13,6)	3 (15,8)	-
Hipotansiyon	2 (9,1)	2 (10,5)	-
FEN	15 (68,2)	13 (68,4)	2
ATEŞ	10 (45,5)	5 (26,3)	-
ÜSYE	18 (81,8)	11 (57,9)	2
ASYE	10 (45,5)	7 (36,8)	-
Fırsatçı AC enfeksiyon	3 (13,6)	1 (5,6)	-
Elektolit bozukluğu	15 (68,2)	14 (73,7)	2
AST ALT 2 kat artışı	9 (40,9)	10 (52,6)	-
Hepatik tutulum	5 (22,7)	7 (36,8)	-
BFT bozukluğu	4 (18,2)	2 (10,5)	1
Hematüri	3 (13,6)	3 (15,8)	-
Renal tutulum	7 (31,8)	2 (10,5)	-
Kardiyo toksitite	1 (4,5)	1 (5,3)	-
Plevral effüzyon	1 (4,5)	2 (10,5)	-
KX'de üreme	14 (63,6)	10 (52,6)	2
Diğer enfeksiyonlar	6 (27,3)	4 (21,1)	2
Enfeksiyoz komplikasyonlar	5 (22,7)	2 (10,5)	-
EBV	1 (4,5)	2 (10,5)	-
CMV	-	4 (21,1)	-
Polyoma virüs	11 (50)	11 (57,9)	1
Benign tümör	1 (4,5)	1 (5,3)	-
İkinci farklı tümör	2 (9,1)	-	-

Nöroblastom grubundaki 22 hastada kullanılan hazırlama rejimlerine göre nakil sonrası toksisite profilini Tablo 22'de detaylandırmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunun (%72,7) Busulfan Bazlı rejim aldığı ve bu grupta dahi ÜSYE (%87,5), Kusma (%81,3), Elektrolit Bozukluğu (%75) ve FEN (%68,8) gibi akut toksisitelerin yüksek oranlarda görüldüğü belirlenmiştir. Tek hasta içeren BEAM ve Thiotepa Bazlı rejimler ile Melphalan Bazlı rejimlerde (n=3) ise Oral mukoziti, İshal ve KX'de üreme gibi komplikasyonların %100'e varan oranlarda görüldüğü; ASYE ve Hepatik/Renal Tutulum gibi ciddi komplikasyonların ise Thiotepa Bazlı ve Melphalan Bazlı rejimlerde Busulfan Bazlı rejime göre numerik olarak daha yüksek insidansa sahip olduğu gözlenmiştir. Özetle, Nöroblastom hastalarında kullanılan tüm rejimler yüksek oranda gastrointestinal ve enfeksiyöz toksisiteye yol açmakla birlikte, Melphalan ve Thiotepa bazlı daha yoğun rejimlerin bazı spesifik organ toksisitelerini ve enfeksiyonları daha fazla tetikleme eğiliminde olduğu görülmektedir (Tablo 22).

Tablo 22. Nöroblastom grubunda Nakil sonrası görülen komplikasyonlar ve yan etkiler (n=22)

	BEAM (n=1)	BuMel (n=1)	Busulfan Bazlı (n=16)	Melphalan Bazlı (n=3)	Thiotepa Bazlı (n=1)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Kusma	1	-	13 (81,3)	3	-
İshal	-	1	11 (68,8)	3	1
Oral mukoziti	1	1	8 (53,3)	3	-
Hipertansiyon	-	-	3 (18,8)	-	-
Hipotansiyon	-	-	-	2	-
FEN	1	-	11 (68,8)	2	1
ATEŞ	1	-	7 (43,8)	2	-
ÜSYE	-	1	14 (87,5)	3	-
ASYE	1	-	6 (37,5)	2	1
ÜSYE	-	1	14 (87,5)	3	-
ASYE	1	-	6 (37,5)	2	1
Fırsatçı AC enfeksiyon	-	-	2 (12,5)	1	-
Elektolit bozukluğu	1	-	12 (75)	2	-
AST ALT 2 kat artışı	-	-	7 (43,8)	2	-
Hepatik tutulum	-	-	3 (18,8)	1	1
BFT bozukluğu	-	-	4 (25)	-	-
Hematüri	-	-	3 (18,8)	-	-
Renal tutulum	-	-	5 (31,3)	1	1
Kardiyo toksitite	-	-	-	1	-
Plevral effüzyon	-	-	1 (6,3)	-	-
KX'de üreme	-	-	10 (62,5)	3	1
Diğer enfeksiyonlar	1	-	2 (12,5)	2	1
Enfeksiyoz komplikasyonlar	-	-	4 (25)	1	-
EBV	-	-	1 (6,3)	-	-
CMV	-	-	-	-	-
Polyoma virüs	-	1	7 (43,8)	2	1
Benign tümör	-	-	-	1	-
İkinci farklı tümör	-	-	1 (6,3)	1	-

Hodgkin Lenfoma grubundaki 19 hastanın hazırlama rejimlerine göre nakil sonrası komplikasyon profilini özetlemektedir (Tablo 23). Hastaların büyük çoğunluğunun (%78,9) Busulfan Bazlı rejim aldığı görülmüş; bu rejimde en sık Elektrolit Bozukluğu (%80), ÜSYE (%73,3) ve Kusma (%66,7) gibi toksisiteler saptanmıştır. Özellikle dikkat çeken bulgular arasında, BEAM rejimini alan hastaların tamamında Febril Nötropeni (FEN) görülmesi ve bu grupta Kardiyotoksisite, Renal Tutulum gibi spesifik komplikasyonların ortaya çıkması yer almaktadır. Ayrıca Thiotepa Bazlı rejim uygulanan tek hastada FEN, Polyoma Virüs ve AST/ALT yükselmesi dahil olmak üzere birçok ciddi komplikasyonun tamamında geliştiği görülmüştür. Genel olarak, Hodgkin Lenfoma hastalarında Busulfan Bazlı rejim yaygın olmakla birlikte, daha yoğun olan BEAM ve Thiotepa Bazlı rejimlerin daha yüksek oranlarda ve spesifik organ toksisiteleri ile ilişkili olduğu gözlenmektedir (Tablo 23).

Tablo 23. Hodgkin Lenfoma grubunda Nakil sonrası görülen komplikasyonlar ve yan etkiler (n=19)

	BEAM (n=3)	Busulfan Bazlı (n=15)		Thiotepa Bazlı (n=1)
	n (%)	n	%	n (%)
Kusma	1	10	66,7	-
İshal	1	8	53,3	1
Oral mukoziti	1	8	53,3	1
Hipertansiyon	-	3	20,0	-
Hipotansiyon	-	2	13,3	-
FEN	3	9	60	1
ATEŞ	1	4	26,7	-
ÜSYE	-	11	73,3	-
ASYE	1	6	40,0	-
Fırsatçı AC enfeksiyon	-	1	6,7	-
Elektolit bozukluğu	2	12	80	-
AST ALT 2 kat artışı	1	8	53,3	1
Hepatik tutulum	-	7	46,7	-
BFT bozukluğu	-	2	13,3	-
Hematüri	-	2	13,3	1
Renal tutulum	1	1	6,7	-
Kardiyo toksitite	1	-	-	-
Plevral effüzyon	1	1	6,7	-
KX'de üreme	2	7	46,7	1
Diğer enfeksiyonlar	1	3	20	-
Enfeksiyoz komplikasyonlar	-	2	13,3	-
EBV	-	2	13,3	-
CMV	-	4	26,7	-
Polyoma virüs	1	9	60	1
Benign tümör	-	-	-	1
İkinci farklı tümör	-	-	-	-

Hastaların büyük çoğunluğunun (%74,4) Busulfan bazlı rejimler aldığını göstermektedir ve bu rejim Exitus grubunda (%81,0) Hayatta Olan gruba (%68,2) göre daha yüksek oranda kullanılmıştır. Beam rejimi dahil olmak üzere incelenen hazırlama rejim grupları arasında, sağkalım grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,656). Öte yandan, Thiotepa bazlı rejim uygulanan hastaların tamamının (%9,1) hayatta olan grupta yer alması dikkat çeken bir numerik bulgu olarak öne çıkmaktadır.

Exitus grubundaki hastaların %57,1'inde (12 hasta) nakil sonrası relaps görülürken, hayatta olan hastalarda bu oran anlamlı derecede daha düşüktür (4 hasta, %18,2). Bu bulgu, relaps gelişiminin sağkalım üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu göstermekte ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,008).

Hayatta olan hastaların $CD34^+$ (x 10^6/kg) hücre dozu ortalaması (4,68±1,3) exitus grubuna göre (3,73±1,3) anlamlı derecede daha yüksektir (p=0,023). Bu durum,

nakledilen yüksek $CD34^+$ hücre dozunun daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Kök hücre kaynağı (PK, Kİ, vb.) dağılımı her iki grupta da benzerdir; hastaların büyük çoğunluğunda Periferik Kan (PK) kullanılmıştır (%90'ın üzerinde). Kök hücre kaynağı açısından sağkalım grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,572).

Nakil sonrası progresyon gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,159). Nötrofil (Engrafman Süresi) ve trombosit (PLT Engrafman Süresi) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 24).

Tablo 24. Sağkalım durumuna göre nakil özellikleri ve sonuçlarının karşılaştırılması

	Yaşıyor (n=22)	**Exitus (n=21)**	**p†**
	n(%)	**n(%)**	
Hazırlanan rejim grubu			
BEAM	2 (9,1)	2 (9,5)	0,656
BuMel	1 (4,5)	1 (48)	
Busulfan bazlı	15 (68,2)	17 (81)	
Melphalan bazlı	2 (9,1)	1 (4,8)	
Thiotepa bazlı	2 (9,1)	-	
KH kaynağı			
Kİ	1 (4,4)	1 (4,8)	0,572
PK	21 (95,4)	19 (90,5)	
PK+Kİ	-	1 (4,8)	
Nakil sonrası relaps	4 (18,2)	12 (57,1)	**0,008**
Nakil sonrası progresyon	5 (22,7)	9 (42,9)	0,159
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	**Ort±Ss Med (Min-Maks)**	**p‡**
$CD34^+$ (x 10^6/kg)	4,68±1,3 4,8 (2,4-7,6)	3,73±1,3 3,4 (1,96-6,5)	**0,023**
Nötrofil Engrafman süresi (gün)	12,9±4,1 11,8 (9,85-27,6)	12,38±2,38 11,82 (9,85-21,67)	0,574
PLT engrafman süresi (gün)	13,29±4,37 12,31 (7,88-28,56)	16,84±7,11 13,79 (8,86-32,50)	0,099

**p<0,05, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U, KH: Kök Hücre, Kİ: Kemik iliği, PK: Periferik kan*

Nakil öncesinde Total Eksizyon uygulanan hastaların oranı exitus grubunda (13 hasta, %61,9) hayatta olan gruba (7 hasta, %31,8) göre neredeyse iki kat daha yüksektir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,048).

Nakile Tam Remisyon ile giren hastaların oranı hayatta olan grupta (%63,6) daha yüksek olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,455). Benzer şekilde, Aktif Hastalık ile nakil olanların oranı exitus grubunda belirgin şekilde daha yüksektir

(%38,1'e karşı %13,6), ancak bu fark istatistiksel anlamlılık sınırına çok yakındır (p=0,066).

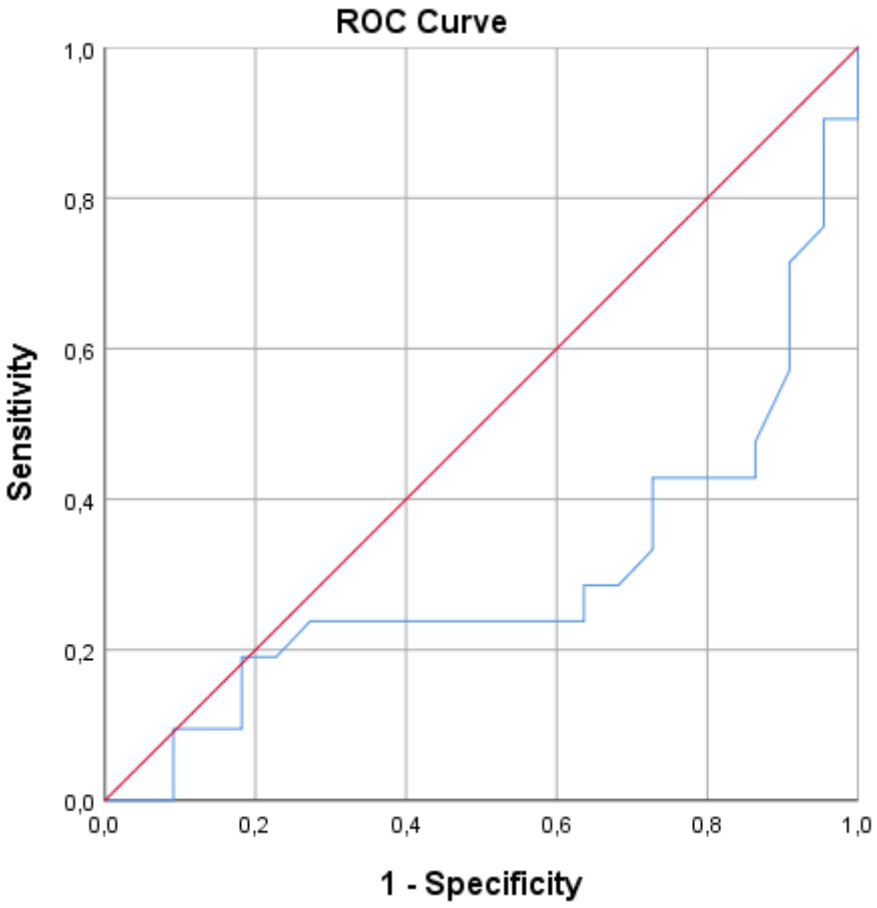
Hastaların Radyoterapi (RT) alıp almaması (p=0,933) veya İki Hat Kemoterapi (KT) alıp almaması (p=0,679) sağkalım grupları arasında anlamlı bir fark yaratmamaktadır. Her iki grupta da hastaların büyük çoğunluğu RT almış ve iki hat KT görmüştür (yaklaşık %77 RT, %90 İki Hat KT).

Hastaların Relaps ya da Refrakter hastalık öyküsüne sahip olması sağkalım grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamaktadır (p>0,200).

Tablo 25. Sağkalım durumuna göre nakil öncesi parametrelerin karşılaştırılması

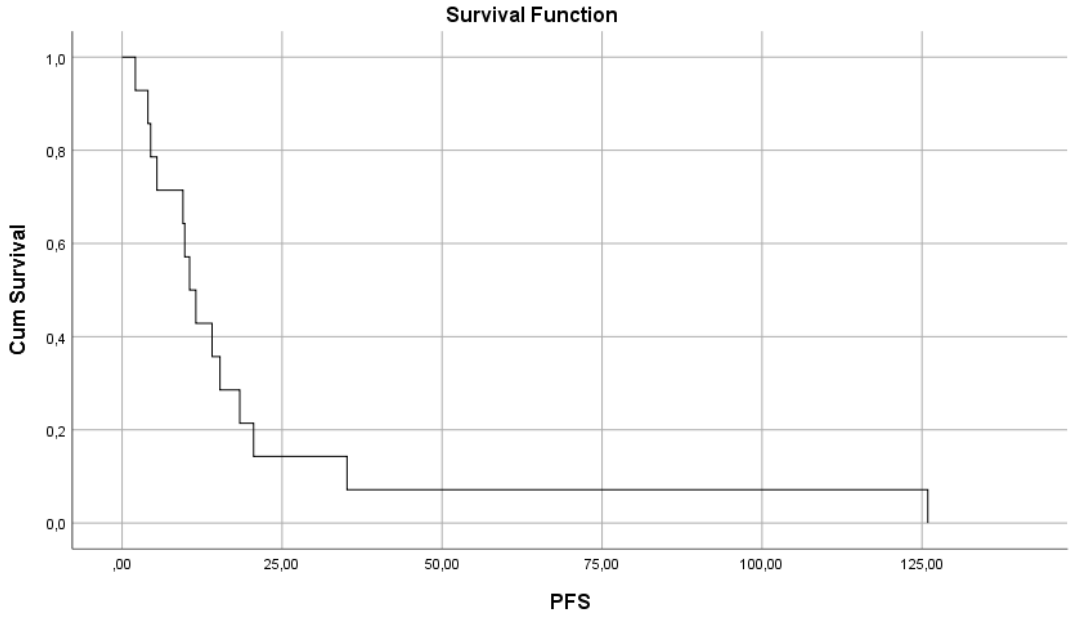
	Yaşıyor (n=22)	**Exitus (n=21)**	**p**
	n(%)	**n(%)**	
Tam Remisyon	14 (63,6)	11 (52,4)	0,455
Kısmi Remisyon	5 (22,7)	2 (9,5)	0,241
Aktif hastalık	3 (13,6)	8 (38,1)	0,066
RT	17 (77,3)	16 (76,2)	0,933
Tek hat KT	2 (9,1)	2 (9,5)	0,961
İki hat KT	20 (90,9)	19 (90,5)	0,679
Relaps	14 (63,6)	10 (47,6)	0,227
Refrakter	9 (40,9)	11 (52,4)	0,451
Kısmi rezeksiyon	2 (9,1)	1 (4,8)	0,578
Total eksizyon	7 (31,8)	13 (61,9)	**0,048***

**p<0,05, Ki-kare, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi*

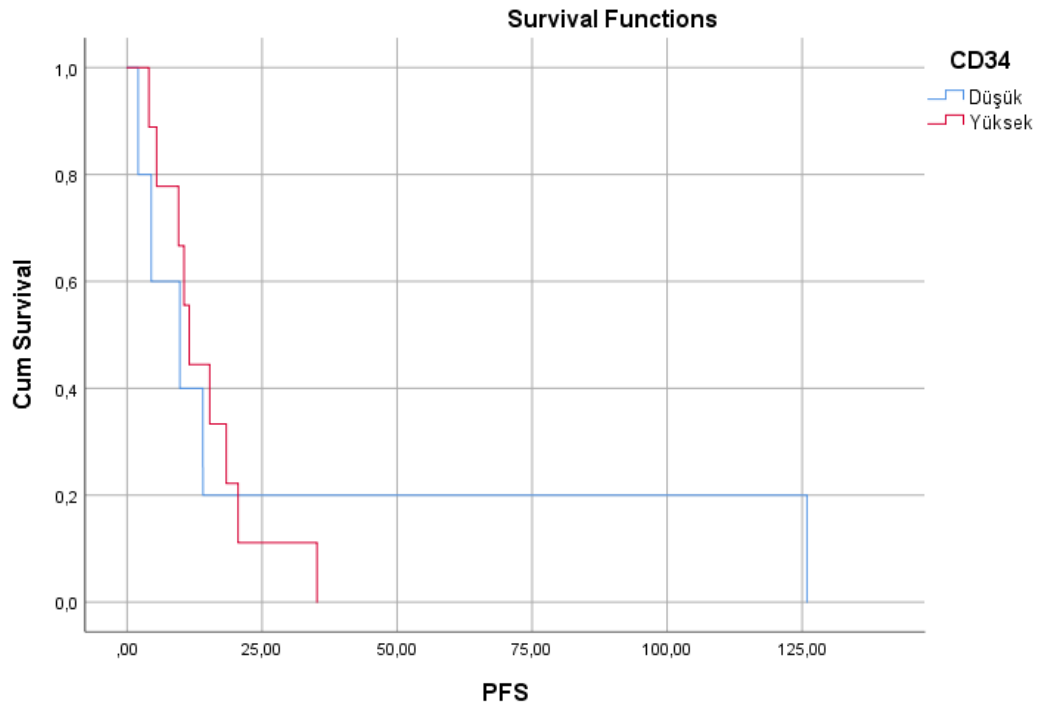


Şekil 1. CD34^{+}'ün hastalarda mortalite gelişimini öngörmede tanısal test performansının Roc Curve testi ile incelenmesi, (Sensitivity: Sensitivite, Specificty: Spesifite)

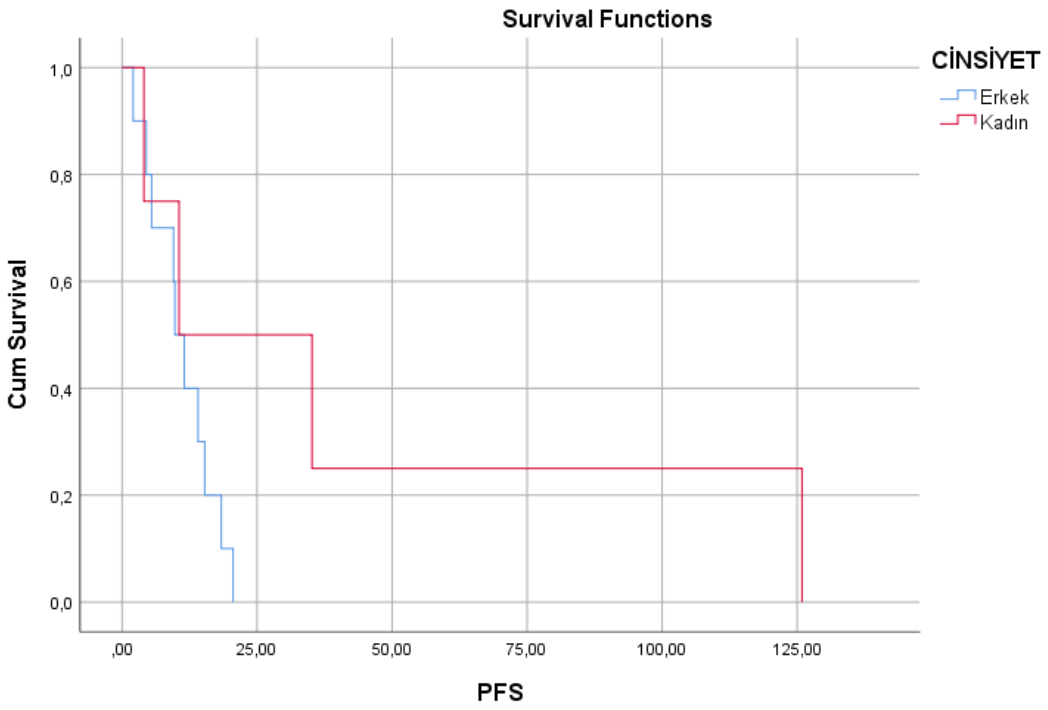
CD34^{+} (x 10^{6}/kg) düzeyi için mortaliteyi öngörmede ROC analizinde AUC değeri 0,298 (%95 GA: 0,134-0,462, p=0,023) olarak bulundu. Youden indeksine göre optimal kesme değeri 3,3 x 10^{6}/kg olarak belirlendi. Buna göre hastalar CD34 ≤3,3 'düşük düzey' ve >3,3 'yüksek düzey' şeklinde iki gruba ayrılarak sağkalım analizleri gerçekleştirildi (Şekil 1).



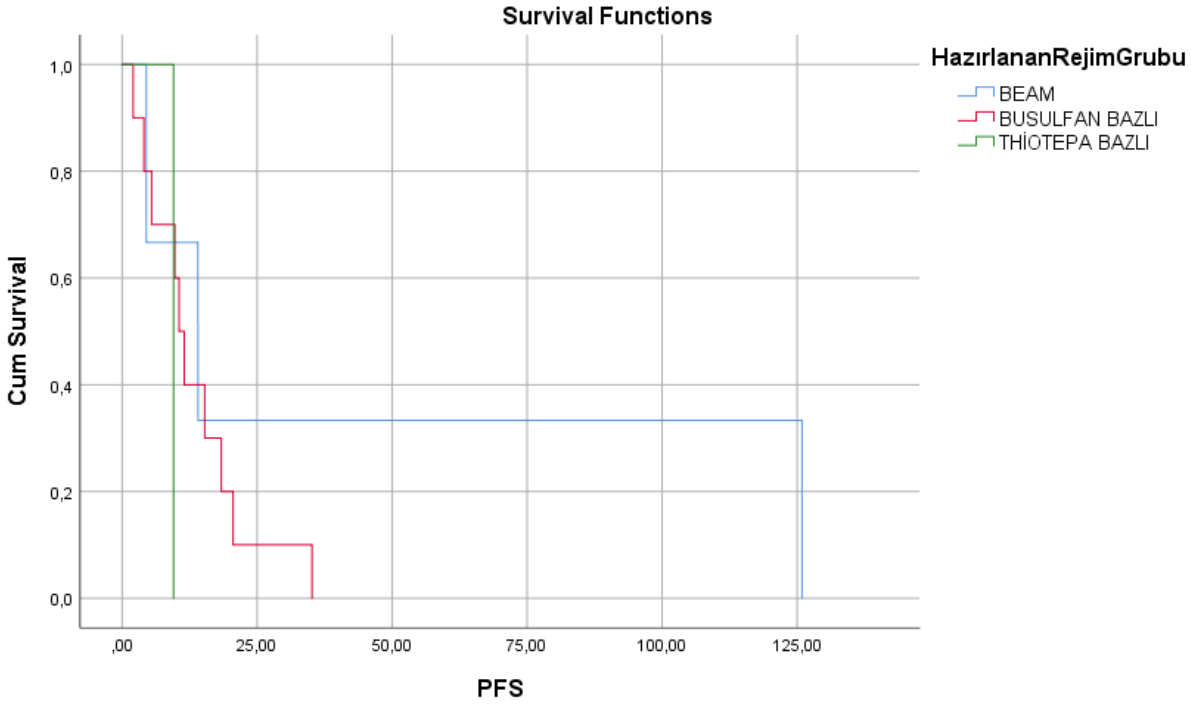
Şekil 2. Hastaların progresyonsuz sağkalım ortalaması (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, PFS = Progresyonsuz sağkalım)



Şekil 3. Hastaların progresyonsuz sağkalım ortalaması ile CD34 grubu arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, PFS = Progresyonsuz sağkalım)



Şekil 4. Hastaların progresyonsuz sağkalım ortalaması ile cinsiyet grubu arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, PFS = Progresyonsuz sağkalım)



Şekil 5. Hastaların progresyonsuz sağkalım ortalaması ile hazırlanan rejim grubu arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, PFS = Progresyonsuz sağkalım)

Otolog kök hücre nakli yapılan hastaların ortalama Progresyonsuz Sağkalım (PFS) süresi 20,5 ay olarak hesaplanmıştır (95% Güven Aralığı: 3,9-36,9 ay) (Şekil 2).

Düşük $CD34^+$ dozunun ($\leq$ 3,3) ortalama PFS süresi (31,3 ay) yüksek doza (> 3,3) göre (14,5 ay) numerik olarak daha uzundur, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,973) (Şekil 3).

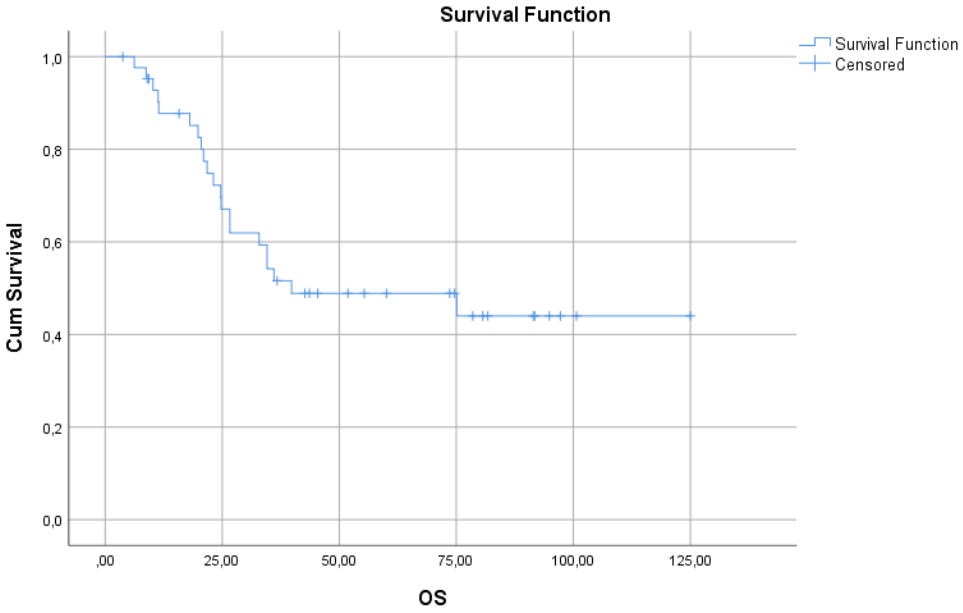
Kız hastaların ortalama PFS süresi (43,9 ay), erkek hastalara (11,1 ay) göre numerik olarak belirgin ölçüde daha uzun görünse de, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (p=0,153) (Şekil 4).

Hazırlanan rejim grubu ortalama PFS süresi sırasıyla BEAM 48,1, Busulfan bazlı 13,3 ay, Thiotepa bazlı ise 9,5 aydır. PFS süresi açısından istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır (p=0,455) (Şekil 5).

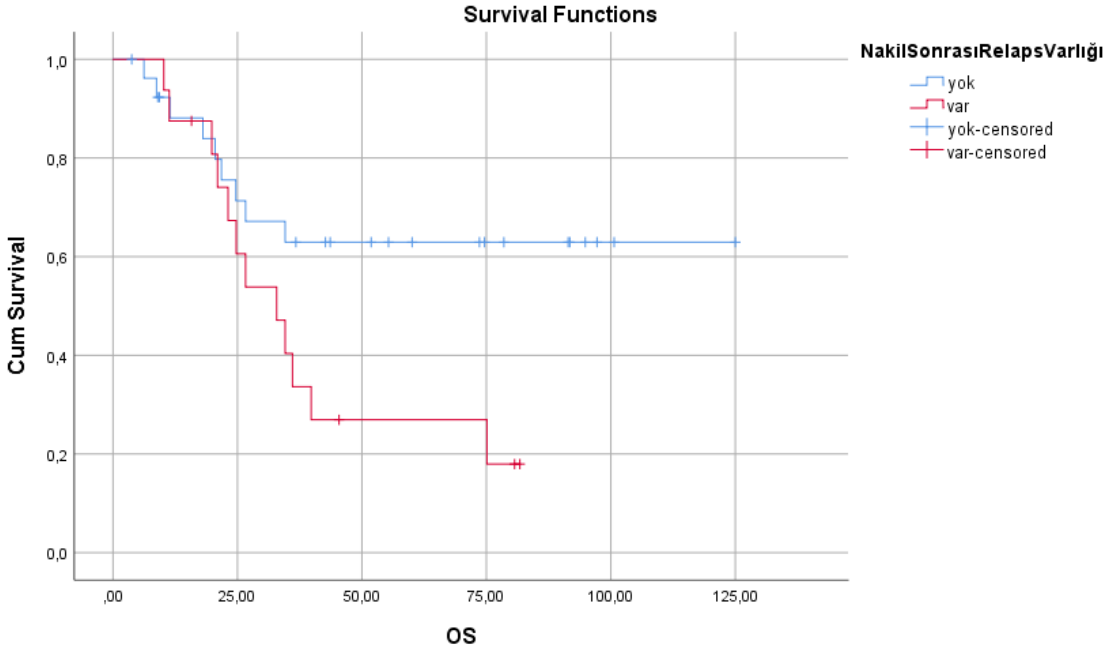
Tablo 26. Progresyonsuz sağkalım (PFS) süresini etkileyen faktörlerin analizi

	Ort	**Se**	**%95 Güven Aralığı**		**p**
			En Düşük	**En Yüksek**	
PFS süresi (ay)	20,5	8,4	3,9	36,9	
$CD34^+$ (x 10^6/kg)					
Düşük ($\leq$3,3)	31,3	23,8	0	77,8	0,973
Yüksek (>3,3)	14,5	3,2	8,3	20,7	
Cinsiyet					
Erkek	11,1	1,9	7,4	14,9	0,153
Kız	43,9	28,1	0	99,1	
Hazırlanan rejim grubu					
BEAM	48,1	38,9	0	124,5	0,455
Busulfan bazlı	13,3	3,1	7,23	19,3	
Thiotepa bazlı	9,5	0,0	9,52	9,52	

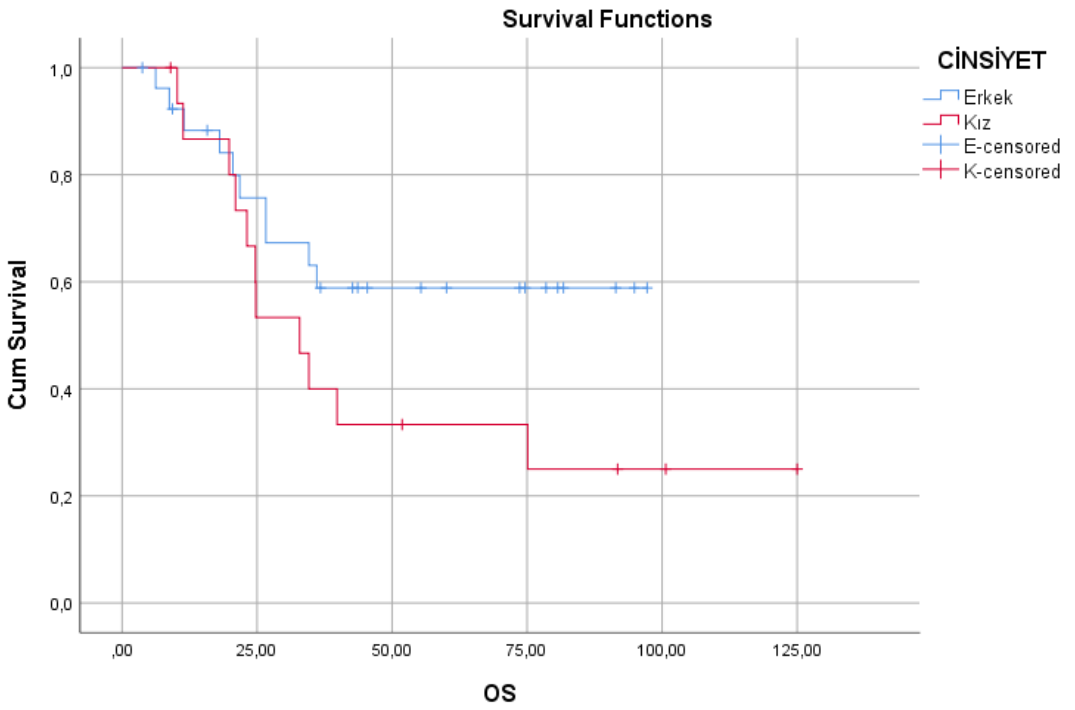
*p<0,05, Kaplan meier, log rank testi



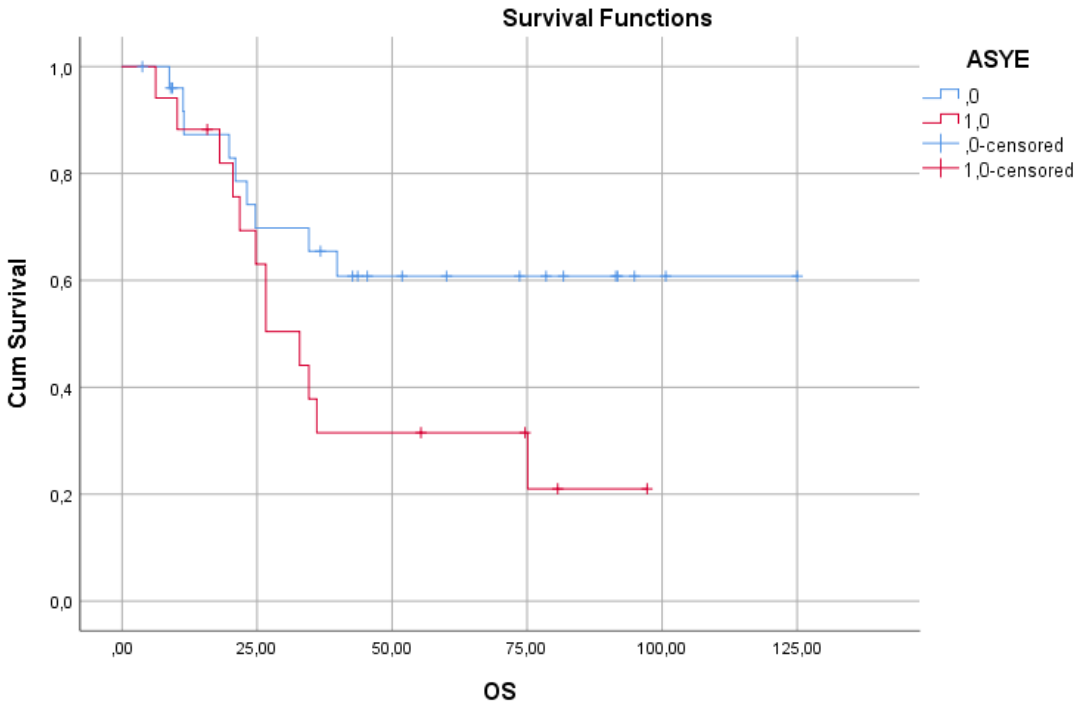
Şekil 6. Hastaların sağkalım ortalaması (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, OS = Genel sağkalım)



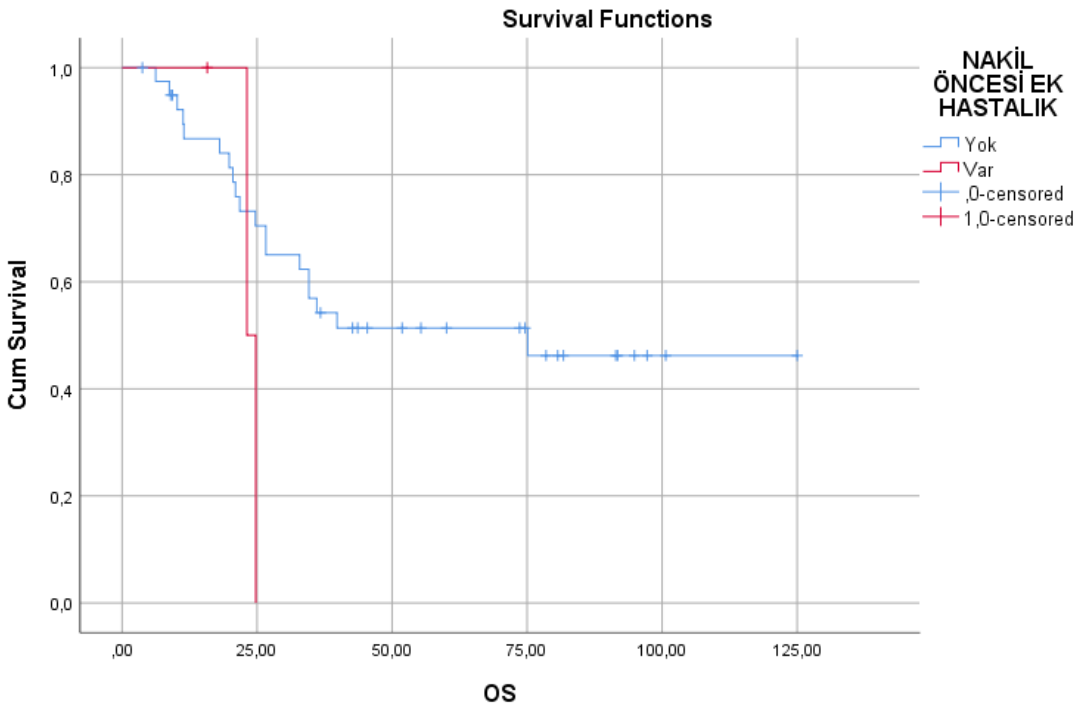
Şekil 7. Hastaların sağkalım ortalaması ile nakil sonrası relaps grubu arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, OS = Genel sağkalım)



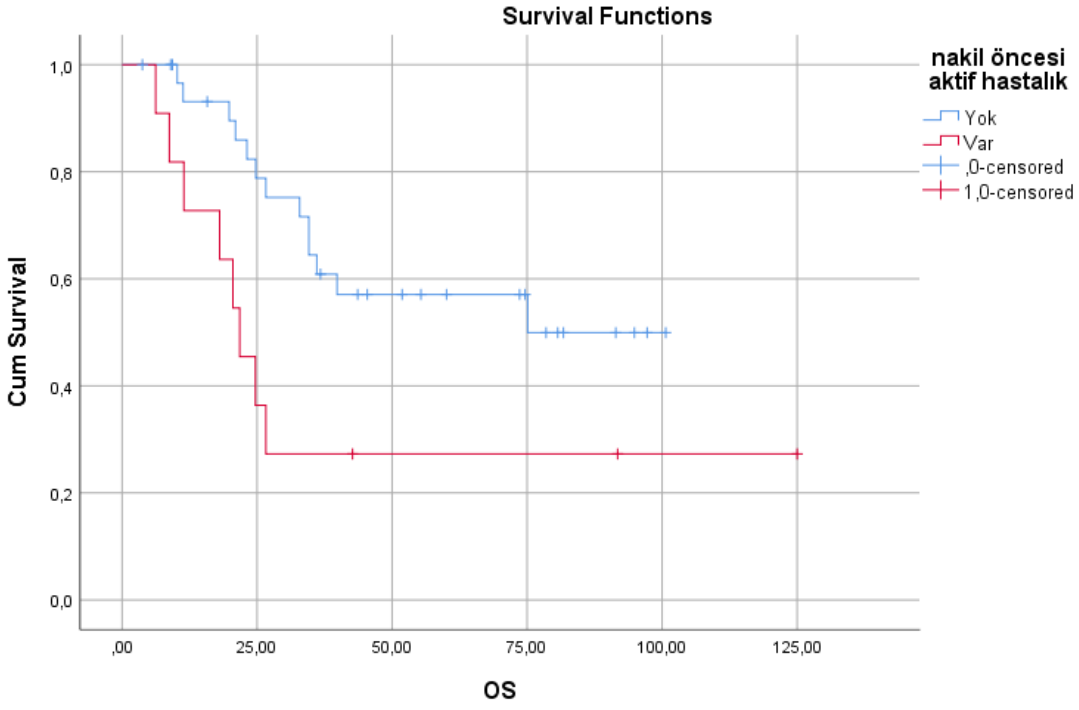
Şekil 8. Hastaların sağkalım ortalaması ile cinsiyet grubu arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, OS = Genel sağkalım)



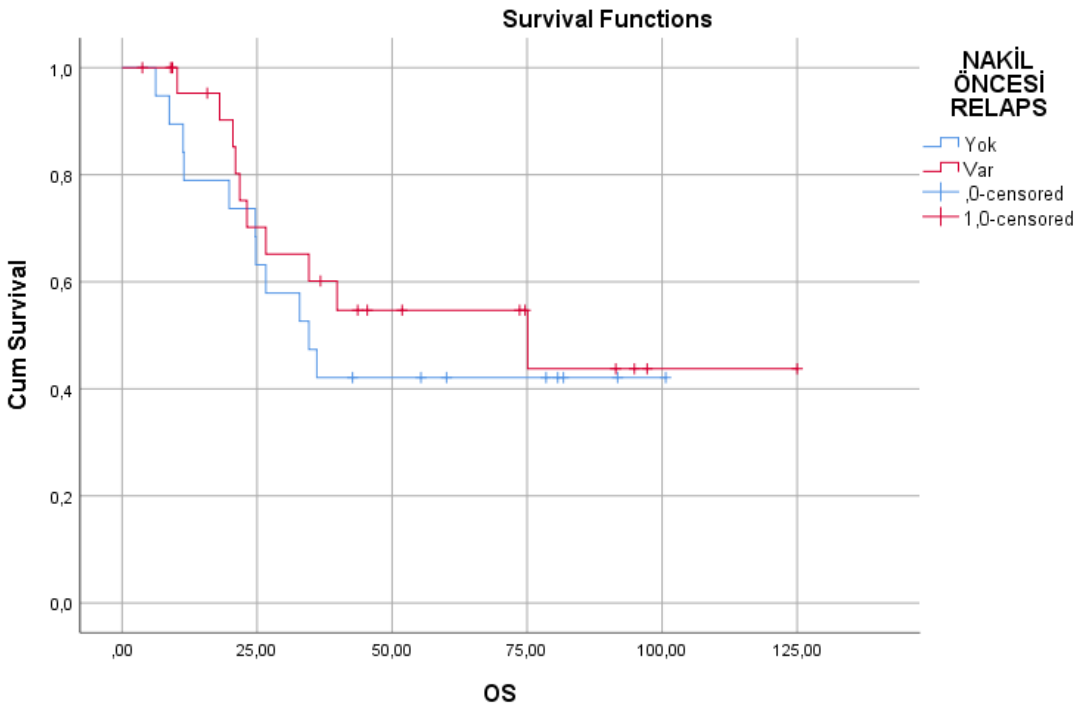
Şekil 9. Hastaların sağkalım ortalaması ile ASYE grubu arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, OS = Genel sağkalım)



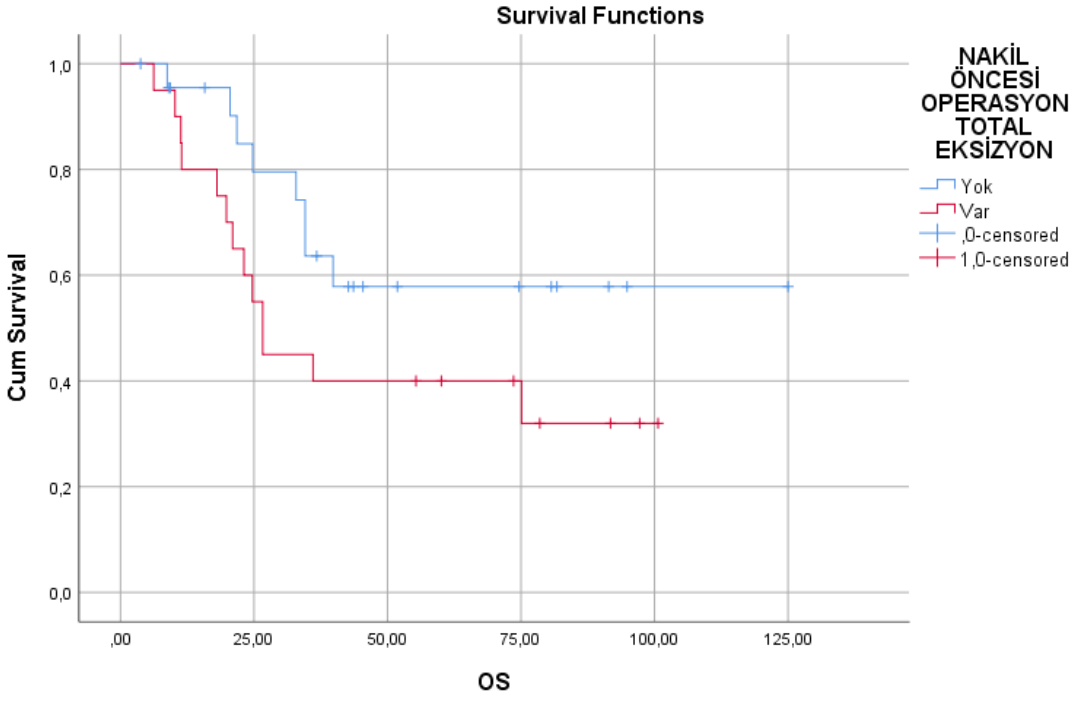
Şekil 10. Hastaların sağkalım ortalaması ile nakil öncesi ek hastalık grubu arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, OS = Genel sağkalım)



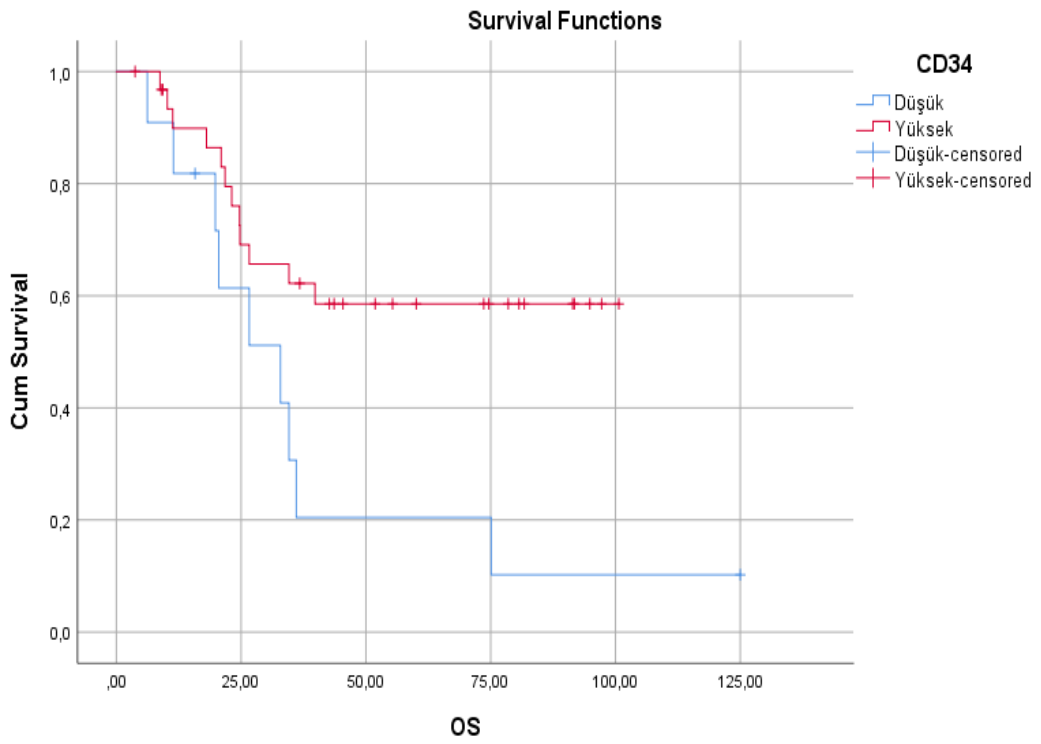
Şekil 11. Hastaların sağkalım ortalaması ile nakil öncesi aktif hastalık grubu arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, OS = Genel sağkalım)



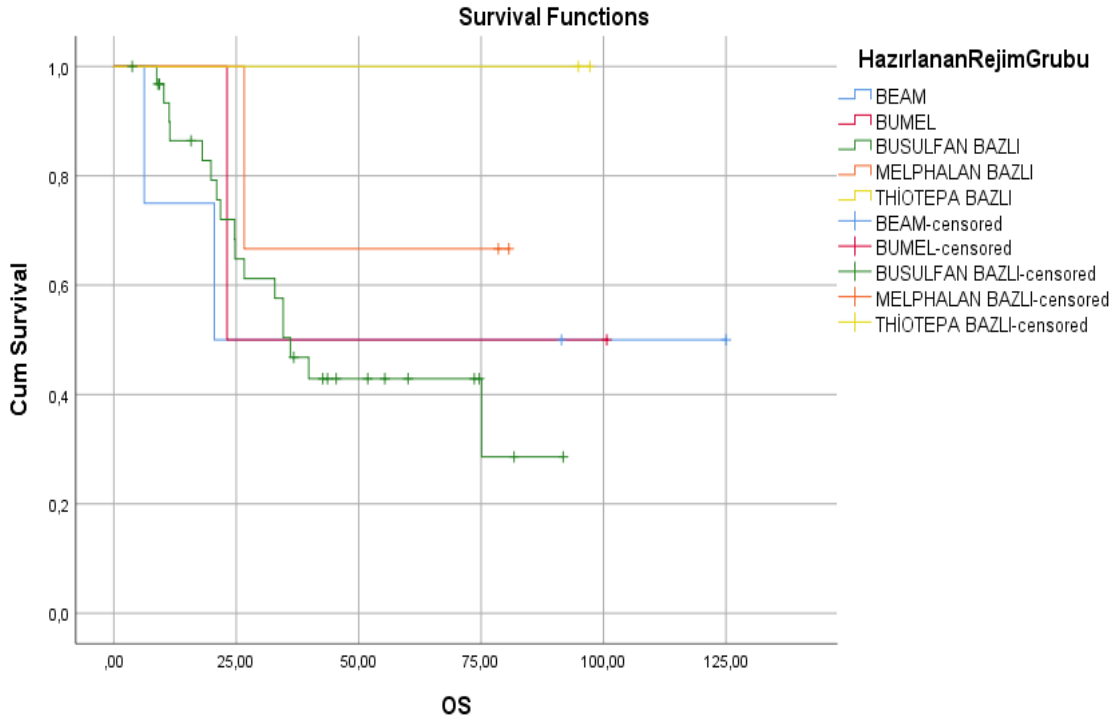
Şekil 12. Hastaların sağkalım ortalaması ile nakil öncesi relaps grubu arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, OS = Genel sağkalım)



Şekil 13. Hastaların sağkalım ortalaması ile nakil öncesi operasyon total eksizyon grubu arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, OS = Genel sağkalım)



Şekil 14. Hastaların sağkalım ortalaması ile CD34 grubu arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, OS = Genel sağkalım)



Şekil 15. Hastaların sağkalım ortalaması ile hazırlanan rejim grubu arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, OS = Genel sağkalım)

Otolog kök hücre nakli sonrası hastaların ortalama sağkalım sürelerini (ay) çeşitli klinik parametrelere göre karşılaştırmaktadır. Tüm hastaların genel ortalama sağkalım süresi 70,4 aydır (95% Güven Aralığı: 54,3-86,4 ay) (Şekil 6).

Nakil sonrası relaps gelişmeyen hastaların ortalama sağkalım süresi (85,9 ay), relaps gelişen hastalara (40,2 ay) göre anlamlı derecede yüksektir (p=0,038). Relaps gelişimi, sağkalımı 45 aydan fazla düşürmektedir (Şekil 7).

Erkek hastaların ortalama sağkalım süresi (66,0 ay) kız hastalara (53,7 ay) göre daha uzun olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,102) (Şekil 8).

ASYE gelişmeyen hastalarda ortalama sağkalım süresi (84,6 ay) ASYE gelişen hastalara (44,5 ay) göre belirgin şekilde daha uzundur. Bu fark, istatistiksel anlamlılık sınırına çok yakındır (p=0,054) (Şekil 9).

Nakil öncesinde aktif hastalığı olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi (66,9 ay), aktif hastalığı olan hastalara (46,6 ay) göre daha yüksektir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,024) (Şekil 11).

Total eksizyon yapılmayan hastalarda ortalama sağkalım (83,9 ay), yapılan hastalara (49,9 ay) göre daha uzun olma eğilimi gösterse de, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,100) (Şekil 13).

Nakledilen $CD34^+$ (x 10^6/kg) hücre dozu yüksek olan ($\leq$ 3,3) hastaların ortalama sağkalım süresi (68,1 ay), düşük (< 3,3) doz alan hastalara (39,5 ay) göre anlamlı derecede uzundur (p=0,016) (Şekil 14) (Tablo 27).

Tablo 27. Sağkalımı etkileyen klinik ve biyolojik faktörlerin tek değişkenli analizi

	Ort	SE	%95 Güven Aralığı		p
			En Düşük	En Yüksek	
Ortalama sağkalım süresi (ay)	70,4	8,2	54,3	86,4	
Nakil sonrası relaps					
Yok	85,9	10,4	65,5	106,3	**0,038***
Var	40,2	6,5	27,4	52,9	
Cinsiyet					
Erkek	66,0	7,7	50,9	81,0	0,102
Kız	53,7	11,5	31,1	76,2	
ASYE					
Yok	84,6	10,6	63,8	105,4	0,054
Var	44,5	8,1	28,6	60,4	
Nakil öncesi ek hastalık					
Yok	72,7	8,4	56,1	89,2	0,192
Var	23,9	0,8	22,3	25,5	
Nakil öncesi aktif hastalık					
Yok	66,9	6,9	53,3	80,6	**0,024***
Var	46,6	14,6	18,1	75,2	
Nakil öncesi relaps					
Yok	54,9	9,1	36,9	72,8	0,526
Var	73,9	11,3	51,6	96,1	
Nakil öncesi operasyon eksizyon					
Yok	83,9	11,1	62,1	105,8	0,100
Var	49,9	8,6	33,0	66,9	
$CD34^+$ (x 10^6/kg)					
Düşük ($\leq$3,3)	39,5	10,7	18,5	60,6	**0,016***
Yüksek (>3,3)	68,1	7,3	53,9	82,4	
Nakil öncesi operasyon total eksizyon					
Yok	83,9	11,1	62,1	105,8	0,100
Var	49,9	8,6	33,0	66,9	

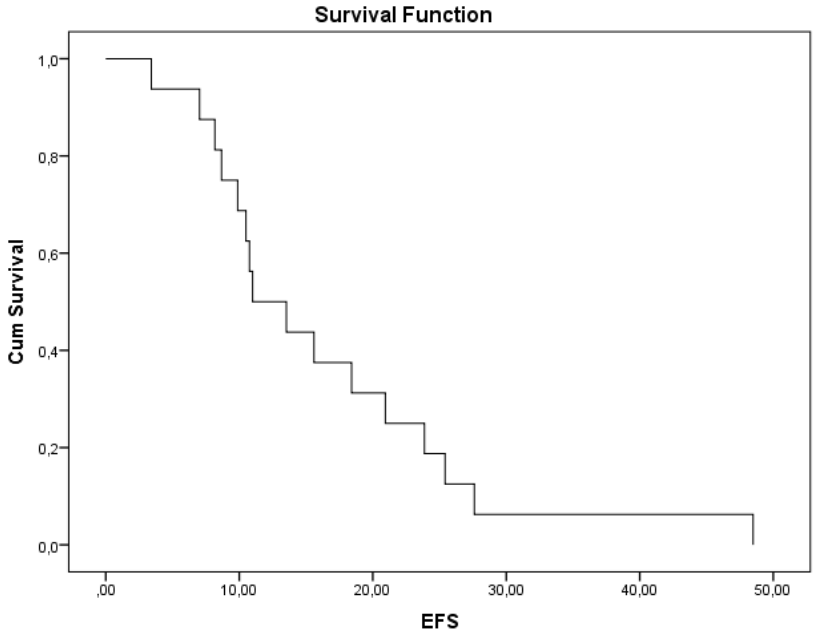
**p<0,05, Kaplan Meier, Log rank test, Se: Standart Hata (Standart error)*

Sağkalım süresi üzerindeki bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan Cox regresyon (Odd Ratio Oranı) sonuçları Tablo 28 özetlemektedir. Nakil öncesi aktif hastalık varlığı ve nakil sonrası relaps gelişimi, hastaların sağkalım (olay) riskini bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artıran en güçlü faktörler olarak belirlenmiştir. Buna göre, nakil öncesinde aktif hastalığı olan hastaların, olmayan hastalara göre ölüm/olay riski 18,243 kat daha yüksek bulunmuştur (p=0,007). Benzer şekilde, nakil sonrası relaps gelişen hastaların riski de relaps gelişmeyenlere göre 14,464 kat daha yüksektir (p=0,012). İncelenen diğer bir faktör olan $CD34^+$ (x 10^6/kg) hücre dozu ise, sağkalımı bağımsız olarak anlamlı düzeyde etkileyen bir faktör olarak saptanmamıştır (p=0,609). Sonuç olarak, bu çalışmada otolog kök hücre nakli sonrası prognozun belirlenmesinde aktif hastalık ve relaps, en kritik ve bağımsız risk faktörleridir (Tablo 28).

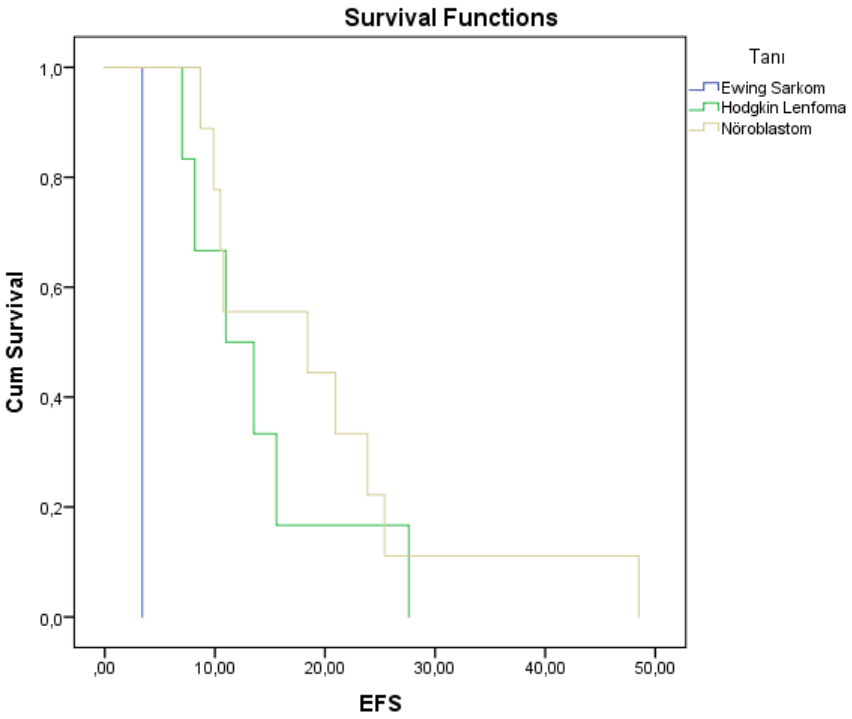
Tablo 28. Sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörlerinin cox regresyon analizi

	Odd Ratio	%95 Güven Aralığı		p
		En Düşük	En Yüksek	
Nakil sonrası relaps Yok Var	14,464	1,807	115,775	**0,012***
Nakil öncesi aktif hastalık Yok Var	18,243	2,177	152,898	**0,007****
$CD34^+$ (x 10^6/kg) Düşük (≤3,3) Yüksek (>3,3)	0,794	0,327	1,923	0,609

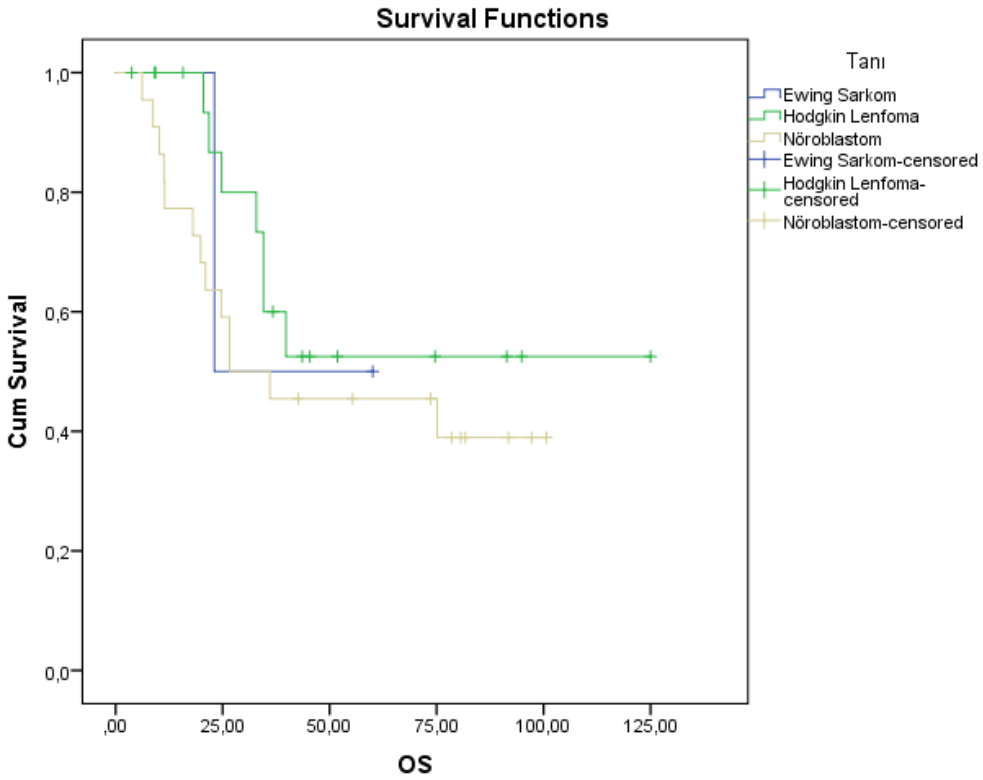
**p<0,05, **p<0,01, Çok değişkenli Cox regresyon testi*



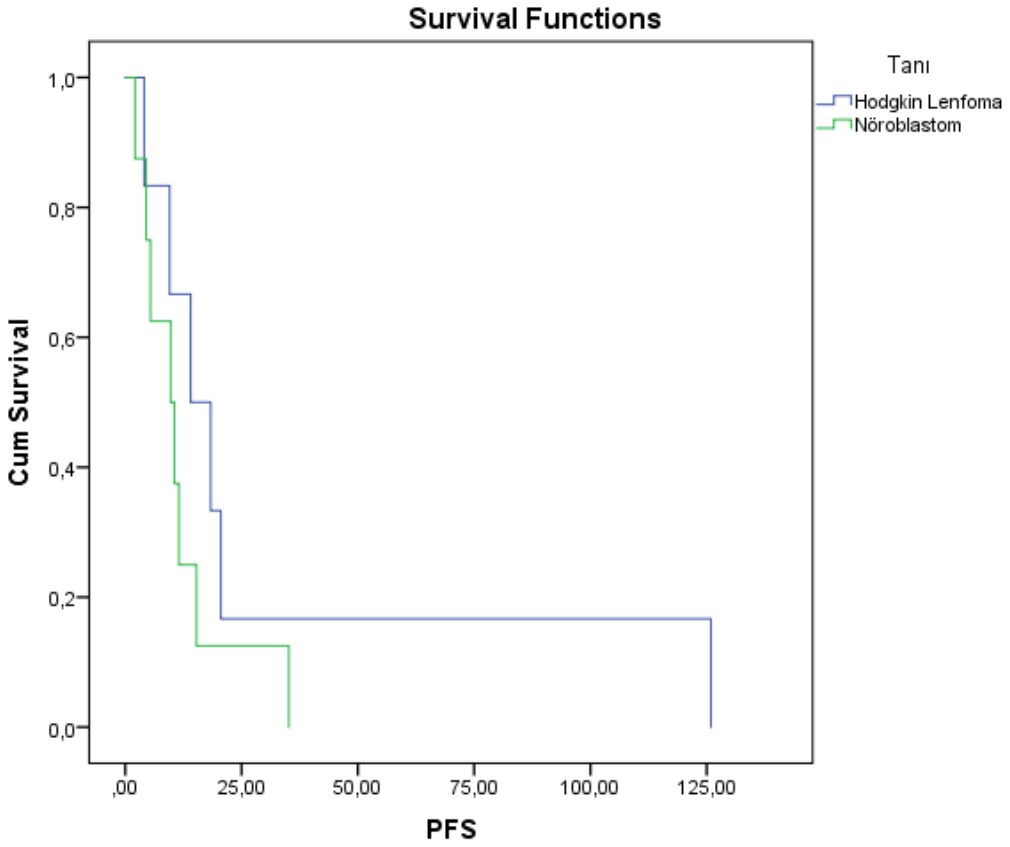
Şekil 16. Hastaların ortalama EFS eğrisi (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, EFS = Olay-Serbest Sağkalım)



Şekil 17. Hastaların ortalama EFS eğrisi ile tanı grupları arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, EFS = Olay-Serbest Sağkalım)



Şekil 18. Hastaların ortalama OS eğrisi ile tanı grupları arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, OS = Genel Sağkalım)



Şekil 19. Hastaların ortalama PFS eğrisi ile tanı grupları arasındaki ilişki (Cum Survival = Kümülatif sağkalım, Survival function = Sağkalım fonksiyonu, PFS = Progresyonsuz Sağkalım)

Tablo 29'da Çocukluk çağı kanserlerinde sıkça görülen Ewing sarkom, Hodgkin lenfoma ve Nöroblastom tanısı konan bir hasta grubunun sağkalım sonuçlarını (OS, EFS, PFS) Kaplan-Meier analizi ile incelendi. Genel olarak, tüm kohortun ortalama genel sağkalımı (OS) 70,4 ay olarak belirlenmiş olup, bu süre olaysız sağkalım (EFS) ortalaması olan 16,5 aydan belirgin ölçüde uzundur, bu da tedavi sonrası progresyona rağmen hayatta kalma süresinin uzadığını göstermektedir. Tanı grupları arasında sağkalım oranları sırasıyla: Hodgkin lenfoma hastaları, ortalama 79,9 ay OS, Ewing sarkom hastaları ortalama 41,6 ay OS ve özellikle ortalama 3,4 ay EFS ile en düşük sağkalım sürelerine sahiptir. Ewing sarkom için gözlenen minimal EFS ortalama 3,4 aydır. Nöroblastom grubu, EFS'de (19,7 ay) diğer gruplardan daha yüksek bir ortalama gösterse de, OS'de (54,1 ay) Hodgkin lenfomanın gerisinde kalmaktadır (Tablo 29) (Şekil 16-19).

Tablo 29. Tanı gruplarına göre hastaların OS, EFS ve PFS bulguları

	Ort	SE	%95 Güven Aralığı	
			En Düşük	En Yüksek
OS (ay)	70,4	8,2	54,3	86,4
Tanı				
Ewing sarkom	41,6	13,1	15,9	67,2
Hodgkin lenfoma	79,9	12,5	55,5	104,3
Nöroblastom	54,1	8,6	37,3	70,9
EFS (ay)	16,5	2,8	11,0	21,9
Tanı				
Ewing sarkom	3,4	0,0	3,4	3,4
Hodgkin lenfoma	13,8	3,1	7,8	19,8
Nöroblastom	19,7	4,2	11,4	27,9
PFS (ay)	70,4	8,2	54,3	86,4
Tanı				
Hodgkin lenfoma	32,1	18,9	0	69,1
Nöroblastom	11,8	3,7	4,6	18,9

Kaplan Meier, Log rank test, Se: Standart hata (Standart error)

Ewing Sarkom grubunda (n=2), BuMel rejiminde görülmüş olup, Busulfan bazlı rejimler bu tanıda herhangi bir olaya neden olmamıştır, ancak Ewing sarkom hasta sayısının düşüklüğü (n=2) nedeniyle bu gözlem genelleştirilemez.

Hodgkin Lenfoma hastalarında (n=19), en sık gözlemlenen komplikasyon Busulfan Bazlı rejim ile ilişkilidir: %60 oranında hastaneye tekrar yatış ve %40 oranında relaps. Busulfan Bazlı rejim ayrıca exitus gelişiminde de en yüksek orana sahiptir (%33,3, n=5). Diğer yandan, BEAM rejiminin uygulandığı 3 Hodgkin Lenfoma hastasında progresyon gözlemlenmiştir.

Nöroblastom grubu (n=22) da ağırlıklı olarak Busulfan Bazlı rejim (n=16) ile tedavi edilmiştir ve bu rejimle %87,5 ile en yüksek oranda hastaneye tekrar yatış ve %68,8 ile en yüksek oranda exitus gözlemlenmiştir. Nöroblastom için Relaps oranı Busulfan Bazlı (%43,8) ve Melphalan Bazlı (%66,7) rejimler arasında değişmektedir. Özellikle Nöroblastom hastalarında Busulfan Bazlı rejimin yüksek mortalite oranı (%68,8) dikkat çekicidir ve bu tanının yüksek riskli biyolojik doğasını veya bu rejimin toksisitesini yansıtabilir. BEAM rejiminin uygulandığı Nöroblastom hastalarında (n=1) progresyon, exitus ve tekrar yatış gerçekleşmiştir (Tablo 30).

Tablo 30. Tanı gruplarına göre relaps, progresyon, exitus gelişimi ve hastanaye tekrar yatış bulguları

	BEAM (n=4)	BuMel (n=2)	Busulfan Bazlı (n=32)	Melphalan Bazlı (n=3)	Thiotepa Bazlı (n=2)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Ewing Sarkom (n=2)					
Remisyon	-	-	1	-	-
Relaps	-	1	-	-	-
Progresyon	-	-	-	-	-
Exitus gelişimi	-	1	-	-	-
Hastaneye tekrar yatış	-	1	-	-	-
Hodgkin Lenfoma (n=19)					
Remisyon	1	-	6 (40)	-	-
Relaps	-	-	6 (40)	-	-
Progresyon	2	-	3 (20)	-	1
Exitus gelişimi	1	-	5 (33,3)	-	-
Hastaneye tekrar yatış	2	-	9 (60)	-	1
Nöroblastom (n=22)					
Remisyon	-	1	2 (12,5)	1	-
Relaps	-	-	7 (43,8)	2	-
Progresyon	1	-	7 (43,8)	-	-
Exitus gelişimi	1	-	11 (68,8)	1	-
Hastaneye tekrar yatış	1	-	14 (87,5)	3	-

Ewing Sarkom (n=2) hastaları, hem BuMel hem de Busulfan Bazlı rejimlerde tam remisyonda iken nakle alınmış ve tümü lokalize evre ile standart risk grubunda yer almıştır. Ancak, tanı yaşı BuMel rejiminde 3,39 yıl iken, Busulfan Bazlı rejimde 12,9 yıl gibi belirgin bir yaş farkı mevcuttur.

Hodgkin Lenfoma (n=19) hastaları en yüksek oranda (%73,3) Busulfan Bazlı rejimle tam remisyonda nakle gitmiştir, ancak bu rejimde bile hastaların büyük çoğunluğu (%53,3) Evre 4 hastalık ve yüksek risk grubundadır. Bu, Hodgkin Lenfoma hastalarının ileri evre ve yüksek riskli olmalarına rağmen nakle tam remisyonda ulaşabildiklerini göstermektedir.

Nöroblastom (n=22) hastalarında, tüm gruplar yüksek risk grubundadır ve büyük çoğunluğu (%81,3) Evre 4 hastalıktır. Busulfan Bazlı rejimle tedavi edilen Nöroblastom hastalarının %43,8'i tam remisyonda iken, kayda değer bir kısmı (%43,8) ise nakil öncesi aktif hastalık ile nakle alınmıştır.

Genel olarak, Busulfan Bazlı rejim en geniş hasta grubunda kullanılmış olup, yüksek riskli ve ileri evre hastalarda (Hodgkin Lenfoma ve Nöroblastom) yaygın olarak tercih edilmiştir. Tabloda, özellikle BuMel ve Melphalan Bazlı rejimlerin Nöroblastom hastalarında tamanında tam remisyon oranı göstermesi (ancak n=1 ve n=3 gibi çok düşük hasta sayılarıyla), bu rejimlerin etkinliğinin yüksek derecede dikkatle yorumlanmasını gerektirmektedir. Takip süreleri (Ort±Ss) rejimler arasında önemli

ölçüde değişkenlik göstermektedir (örneğin, Nöroblastom için BEAM'de 6,2 ay, BuMel'de 100,7 ay) (Tablo 31).

Tablo 31. Tanı gruplarına göre tam remisyon, kısmi remisyon, nakil öncesi aktif hastalık, evre, risk grubu, CD34$^+$, nakil öncesi tek hat KT, nakil öncesi iki hat KT, ortalama takip süresi, cinsiyet ve tanı yaşı bulguları

	BEAM (n=4)	**BuMel (n=2)**	**Busulfan Bazlı (n=32)**	**Melphalan Bazlı (n=3)**	**Thiotepa Bazlı (n=2)**
	n(%)	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**
Ewing Sarkom (n=2)					
Tam remisyon	-	1	1	-	-
Kısmi remisyon	-	-	-	-	-
Nakil öncesi aktif hastalık	-	-	-	-	-
Evre					
Lokalize	-	1	1	-	-
Risk grubu					
Standart	-	1	1	-	-
CD34$^+$					
Düşük	-	-	-	-	-
Yüksek	-	1	1	-	-
Nakil öncesi tek hat KT	-	-	1	-	-
Nakil öncesi iki hat KT	-	1	-	-	-
Ortalama takip süresi (Ort±Ss)	-	23,1±0,0	60,1±0,0		
Cinsiyet					
Erkek	-	-	1	-	-
Kız	-	1	-	-	-
Tanı yaşı (Ort±Ss)	-	3,39±0,0	12,9±0,0		
Hodgkin Lenfoma (n=19)					
Tam remisyon	-	-	11 (73,3)	-	-
Kısmi remisyon	1	-	3 (20)	-	1
Nakil öncesi aktif hastalık	2	-	1 (6,7)	-	-
Evre					
Evre 1A	-	-	1 (6,8)	-	-
Evre 2A	-	-	2 (13,3)	-	-
Evre 2B	-	-	2 (13,3)	-	-
Evre 3A	-	-	2 (13,3)	-	-
Evre 3B	1	-	-	-	1
Evre 4	2	-	8 (53,3)	-	-
Risk grubu					
Düşük	-	-	2 (13,3)	-	-
Orta	-	-	5 (33,3)	-	-
Yüksek	3	-	8 (53,3)	-	1
CD34$^+$					
Düşük	2	-	3 (20)	-	-
Yüksek	1	-	12 (80)	-	1
Nakil öncesi tek hat KT	-	-	-	-	-
Nakil öncesi iki hat KT	3	-	15 (100)	-	1
Ortalama takip süresi (Ort±Ss)	78,9±53,3	-	31,9±18,7	-	94,9±0,0
Cinsiyet					
Erkek	2	-	9 (60,0)	-	1
Kız	1	-	6 (40)	-	-
Tanı yaşı (Ort±Ss)	11,4±3,9	-	9,5±3,7	-	14,9±0,0
Nöroblastom (n=22)					
Tam remisyon	-	1	7 (43,8)	3	1
Kısmi remisyon	-	-	2 (12,5)	-	-
Nakil öncesi aktif hastalık	1	-	7 (43,8)	-	-
Evre					
Evre 3	-	-	3 (18,8)	-	1
Evre 4	1	1	13 (81,3)	3	-

Tablo 31'in devamı

Risk grubu					
Yüksek	1	1	16 (100)	3	1
$CD34^+$					
Düşük	1	-	5 (31,3)	-	-
Yüksek	-	1	11 (68,8)	3	1
Nakil öncesi tek hat KT	-	-	1 (6,3)	2	-
Nakil öncesi iki hat KT	1	1	15 (93,8)	1	1
Ortalama takip süresi (Ort±Ss)	6,20±,0	100,7±0,0	38,0±28,5	61,9±30,6	97,2±0,0
Cinsiyet					
Erkek	1	-	9 (56,3)	3	1
Kız	-	1	7 (43,8)	-	-
Tanı yaşı (Ort±Ss)	3,67±0,0	3,16±0,0	4,84±3,7	5,47±3,1	2,97±0,0

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılan 43 pediatrik hastada sağkalım, toksisite profili ve tanı gruplarına göre klinik sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bulgular, hem yerli hem de uluslararası literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırılmış; otolog naklin etkinliği, komplikasyon spektrumu ve prognostik belirleyicileri tartışılmıştır.

5.1. Sağkalım Analizlerinin Değerlendirilmesi

Otolog kök hücre nakli, özellikle yüksek riskli solid tümörlerde tedaviye dirençli veya relaps olgularda konsolidasyon stratejisi olarak kabul edilmektedir. Literatürde bildirilen 5 yıllık genel sağkalım (OS) oranları %30-60 aralığında değişmekte olup, bu oran hastalık tipi, risk grubu, hazırlama rejimi ve nakil öncesi hastalık yükü gibi birçok faktöre bağlı olarak farklılık göstermektedir.[111-115]

Bizim çalışmamızda genel sağkalım ortalaması 70,4 ay, progresyonsuz sağkalım (PFS) ortalaması ise 20,5 ay olarak saptanmıştır. Nakil sonrası relaps gelişen hastalarda sağkalım anlamlı düzeyde azalmış (85,9 aya karşı 40,2 ay; p=0,038), bu durum relapsın sağkalımı belirleyen en güçlü prognostik faktörlerden biri olduğunu bir kez daha göstermiştir. Ladenstein ve ark.[111] yüksek riskli nöroblastom olgularında relaps sonrası mortalite oranını %70 olarak bildirmiş, benzer şekilde Testi ve ark.[115] da relapsın OS'yi 2,5 kat düşürdüğünü belirtmiştir.

Nakil öncesi aktif hastalık varlığı, çalışmamızda mortalite riskini 18,2 kat artıran bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmiştir (p=0,007). Laverdière ve ark. aktif hastalıkla nakle giren çocuklarda 3 yıllık OS'nin %22,4 olduğunu, tam remisyonla nakle girenlerde ise bu oranın %64'e yükseldiğini bildirmiştir. Bu sonuç, otolog nakil başarısının büyük ölçüde nakil öncesi hastalık kontrolü ve remisyondaki hücre yüküne bağlı olduğunu göstermektedir.[116]

Bir diğer önemli parametre olan $CD34^+$ hücre dozu, hematopoietik toparlanma ve uzun dönem sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda yaşayan hastaların ortalama CD34 dozu ($4{,}68 \times 10^6$/kg), exitus grubuna göre ($3{,}73 \times 10^6$/kg) anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,023). Mora ve ark.[114] ve Illhardt ve ark.[117] da benzer şekilde, 3-5 ×

10^6/kg üzerindeki CD34 dozunun engrafman başarısını ve PFS'yi artırdığını belirtmişlerdir. Ancak, çok değişkenli analizimizde CD34 düzeyi bağımsız prognostik faktör olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,609).

Bu noktada, Kupeli ve ark.'nin çalışması özel bir önem taşımaktadır. Araştırmacılar, kemik iliği kaynaklı nakillerde toplam nükleat hücre (TNC) dozunun, $CD34^+$ hücre sayısından daha güçlü bir prognostik belirleyici olduğunu göstermiştir.[30] Bu bulgu, çalışmamızdaki CD34 düzeyine ait sınırlı prognostik gücü açıklayabilir. Zira bizim serimizde de CD34 yükü yüksek olan olgularda engrafman daha hızlı gerçekleşse de, sağkalım çok değişkenli modelde anlamlı kalmamıştır. Bu durum, $CD34^+$ sayısının tek başına değil, greftin toplam hücresel ve immün kompozisyonunun (örn. TNC, $CD3^+$, mononükleer hücre oranı) sağkalımda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.[30,118]

Ayrıca, cinsiyet, kök hücre kaynağı (periferik kan veya kemik iliği) ve hazırlama rejimi türü ile sağkalım arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç, Williams ve ark.,[119] Yan ve ark,.[116] ve Martin ve ark.[120] tarafından bildirilen verilerle uyumludur. Ancak kız hastalarda PFS'nin erkeklerden belirgin uzun olması (43,9 aya karşı 11,1 ay) literatürden farklılık göstermektedir. Elde edilen sonucu ise hasta örneklem sayımızın azlığı, bunun yanısıra hormonal, metabolik veya farmakogenetik faktörlerle de açıklanabilir. Sonuç olarak, bu çalışma, aktif hastalık varlığı ve relaps gelişiminin otolog nakil sonrası prognozda en belirgin olumsuz faktörler olduğunu; $CD34^+$ hücre yükünün kısa dönem toparlanmayı desteklediğini ancak tek başına uzun dönem sağkalımı öngörmede yeterli olmadığını göstermektedir.

5.2. Toksisite ve Komplikasyon Analizi

Otolog kök hücre nakli sonrası erken dönem komplikasyonlar, tedavi başarısını doğrudan etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Literatürde bildirilen en sık toksisiteler; febril nötropeni,[121-123] mukozit,[124-126] elektrolit dengesizlikleri,[127,128] hepatotoksisite[122,128] ve bakteriyel enfeksiyonlardır.

Bizim çalışmamızda toksisite oranları yüksek seyretmiştir. En sık gözlenen komplikasyonlar; Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu (%72,1), elektrolit bozukluğu (%72,1), febril nötropeni (%69,8), kusma (%67,4), ishal (%62,8) ve oral mukoziti (%55,8)'dir. Bu oranlar, Choi ve ark.'nın[121] ve Elzembely ve ark.'nın[122] çalışmalarında bildirilen oranlarla (%60-70) benzer düzeydedir.

Rejim temelli analizde, busulfan bazlı protokoller en yaygın kullanılan rejim olup (%74,4), gastrointestinal ve enfeksiyöz toksisiteler bu grupta belirgin olarak yüksektir. Melphalan ve thiotepa içeren rejimlerde hepatik tutulum, AST/ALT artışı ve renal toksisite daha sık görülmüştür. Bu durum, melphalanın hepatik mikrovasküler endotelyal toksisitesi ve thiotepanın yüksek lipofilik yapısına bağlı çoklu organ etkileriyle açıklanabilir.[121,123,127]

Viral enfeksiyonlar açısından bakıldığında, çalışmamızda polyoma virüs (çoğunlukla BK virüs) enfeksiyonu %53,5 ile en sık saptanan etken olmuştur. Çocuk HSCT serilerinde BK polyoma virüs enfeksiyon oranlarının genellikle %10-40 arasında değiştiği bildirilmiştir. Özellikle Wei ve ark.'nın[129] pediatrik HSCT kohortunda BK virüs enfeksiyonu %40,9 oranında saptanmış, Düver ve ark.[130] ile Tsoumakas ve ark.[131] çocuk nakil popülasyonlarında BK virüsün en sık reaktive olan virüslerden biri olduğunu vurgulamıştır. Bizim serimizdeki %53,5'lik oran bu literatür aralığının üst sınırına yakın olup, hazırlama rejimi yoğunluğu ve immünsüpresyon derinliği ile ilişkili olabilir. Hodgkin lenfoma grubunda CMV reaktivasyon oranı %21,1 bulunmuştur; bu oran, pediatrik HSCT serilerinde bildirilen CMV DNAemi/reaktivasyon oranlarıyla (yaklaşık %20-30) uyumludur. Wu ve ark.[132] pediatrik HSCT serisinde CMV viremisini %30'lar düzeyinde bildirirken, Şeflek ve ark.[130] ile diğer prospektif serilerde de CMV'nin en sık izlenen viral etkenlerden biri olduğu gösterilmiştir. Yoğun hazırlama rejimleriyle (ör. BEAM, yüksek doz alkilleyici içeren protokoller) hücresel immün yanıtın daha derin baskılanmasının CMV ve diğer herpesvirüs reaktivasyonlarını artırabildiği, Xuan ve ark.'nın verileriyle de desteklenmektedir.[130,131]

Kardiyotoksisite (%4,7) ve plevral efüzyon (%7,0) gibi ciddi kardiyak ve pulmoner komplikasyonlar, çalışmamızda görece nadir izlenmiştir. Bu oranlar, hem çocuk hem erişkin hematopoetik kök hücre nakli serilerinde bildirilen akut dönem ciddi kardiyak olay insidansı ve plevral efüzyon sıklığının genellikle düşük fakat klinik açıdan anlamlı bir alt grubu oluşturduğunu gösteren çalışmalarla benzer büyüklük düzeyindedir. Özellikle allojenik nakil popülasyonunda plevral efüzyonun 1 yıllık kümülatif insidansının yaklaşık %10 civarında olduğu bildirilmiştir.[133] Benzer şekilde, HSCT sonrası kardiyomiyopati, aritmi ve perikardiyal/plevral efüzyon gibi kardiyovasküler komplikasyonların, az görülseler de morbidite ve mortaliteyi artıran olaylar olduğu çok sayıda derleme ve kohort çalışmasında vurgulanmıştır.[134-136] Buna

karşılık, çalışmamızda mukozit ve elektrolit dengesizliklerinin yüksek oranlarda görülmesi, busulfan-melphalan (BuMel) ve karboplatin-etoposid-melphalan (CEM) gibi yoğun hazırlama rejimlerinin yaygın kullanımına paralel görünmektedir. Yüksek doz kemoterapi + otolog kök hücre kurtarması uygulanan yüksek riskli nöroblastom serilerinde de febril nötropeni, mukozit, gastrointestinal toksisite ve elektrolit bozukluklarının en sık görülen erken dönem toksisiteler olduğu, buna karşın ağır kardiyak/pulmoner komplikasyonların daha düşük oranda bildirildiği gösterilmiştir.[122,137,138]

Sonuç olarak, toksisite analizimiz, otolog nakil sonrası komplikasyonların sıklıkla çoklu sistem tutulumu şeklinde seyrettiğini; özellikle gastrointestinal ve enfeksiyöz komplikasyonların %70'e varan oranlarda görüldüğünü göstermektedir. Bu nedenle pediatrik nakil protokollerinde erken destek tedavileri, mukozit önleme ve elektrolit dengeleme yaklaşımlarının standardize edilmesi gereklidir.

5.3. Tanı Gruplarına Göre Bulguların Tartışılması

Tanı gruplarında hasta sayısının düşük olması, istatiksel analizlerin yapılmasını güçleştirmiş ve bazı değişkenlerde anlamlı sonuçlara ulaşılması sınırlanmıştır.

5.3.1. Nöroblastom

Nöroblastom olguları (n=22) çalışmadaki en geniş grubu oluşturmuştur. Hastaların tamamı yüksek risk grubunda (%100) ve çoğu ileri evre (Evre 4: %81,8) olup, bu durum, yüksek riskli nöroblastom hastalarının büyük çoğunluğunun tanıda metastatik (INSS Evre 4) olarak seyrettiğini bildiren INRG/HR-NBL1 serileriyle paraleldir.[111,139] Tanı yaşının ortalama 4,7 yıl olması, her ne kadar klasik nöroblastom için bildirilen medyan tanı yaşından (≈18 ay) daha ileri olsa da, >18 ay yüksek risk alt grubunun baskın olduğu kohortlarda bildirilen yaş aralıklarıyla uyumludur.[140,141]

Nakil sonrası nöroblastom grubunda yaşama oranı %40,9, exitus oranı %59,1, relaps oranı ise %40,9 olarak bulunmuştur. Bu değerler, yüksek riskli nöroblastomda otolog kök hücre nakliyle tedavi edilen serilerde bildirilen yaklaşık %30-40 olaysız sağkalım ve %35-45 genel sağkalım aralıklarıyla benzer düzeydedir.[141-144]

Toksisite yönünden nöroblastom grubunda gastrointestinal komplikasyonların (kusma %77,3, ishal %72,7, mukozit %61,9) ve elektrolit bozukluklarının (%68,2) sık

görülmesi, özellikle Busulfan-Melphalan (Bu/Mel) başta olmak üzere yoğun miyeloablatif rejimlerin kullanıldığı yüksek risk nöroblastom serilerinde bildirilen erken dönem toksisite profiliyle büyük ölçüde örtüşmektedir.[122,145] Bu bulgular, çalışmamızdaki toksisite yükünün literatürle uyumlu olduğunu ve özellikle enfeksiyöz komplikasyonlar ile gastrointestinal yan etkilerin bu hasta grubunda yakın izlem gerektiren önemli sorun alanları olmaya devam ettiğini düşündürmektedir.

Nöroblastom grubunda (n=22), Busulfan Bazlı rejimin geniş hasta popülasyonunda uygulanması (%72,7) ve bu rejimde yeniden hastaneye yatış (%87,5) ile exitus (%68,8) oranlarının oldukça yüksek olması dikkat çekicidir. Bu durum literatürde de vurgulanan Busulfan'ın erken transplant toksisitesi ve karaciğer veno-oklüzif hastalığı (VOD) riskinin Nöroblastom hastalarında belirgin şekilde yüksek olması ile uyumludur.[146]

Buna karşın Melphalan Bazlı rejim uygulanan Nöroblastom hastalarında tam remisyon oranı %100 olup, literatürde Melphalan'ın (özellikle single-agent HD-Mel) yüksek sağkalım oranları ve yönetilebilir toksisite profili ile yüksek riskli Nöroblastom konsolidasyonunda önemli bir seçenek olduğu bildirilmektedir.[147,148] Ancak çalışmamızdaki hasta sayısının düşük olması (n=3) bu sonuçların dikkatle değerlendirilmesini gerektirir.

BEAM rejiminin yalnızca 1 hastada uygulanmış olması ve bu hastada progresyon, exitus ve yeniden yatışın %100 oranında gerçekleşmesi literatürle uyumludur; zira BEAM rejimi Nöroblastom tedavisinde standart değildir ve genellikle alternatif protokol olarak kullanılmaktadır.[149]

Çalışmamızda Busulfan Bazlı rejimle tedavi edilen Nöroblastom hastalarının %43,8'inin tam remisyonda, %43,8'inin ise aktif hastalık ile nakle gitmiş olması, yüksek mortalite oranlarını etkileyen önemli bir faktör olabilir. İleri evre (Evre 4) hastalık oranının %81,3 gibi yüksek olması da literatürde tanımlanan yüksek risk profiline uygundur.

5.3.2. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma grubunda (n=19) hastaların yarısından fazlasının ileri evre hastalık (%52,6) ile nakile geldiği ve nakil sonrası yaşama oranının %63,2 olduğu saptanmıştır. Bu oran, relaps veya refrakter HL'de otolog kök hücre nakli sonrası

bildirilen 5 yıllık sağkalım oranlarıyla (%50–65) uyumludur. Özellikle EBMT, Fransız ve ABMTR serilerinde ilk relaps veya ikinci remisyon sonrası yapılan otolog transplantlarda 5 yıllık OS oranlarının %50–60 arasında olduğu gösterilmiştir.[150-153] Bizim sonuçlarımız da bu aralıkla paralellik göstererek, otolog naklin relaps/refrakter HL'de etkin bir kurtarma tedavisi olduğunu desteklemektedir.

Gruplar arası toksisite karşılaştırmalarında, busulfan bazlı rejimlerin yanı sıra BEAM protokolü uygulanan hastalarda febril nötropeni (%100), kardiyotoksisite (%33,3) ve renal tutulum (%33,3) oranlarının artmış olduğu görülmüştür. Bu bulgu, BEAM gibi yoğun sitotoksik hazırlama rejimlerinin hematolojik ve organ toksisitesini artırdığına dair literatürle uyumludur. BEAM kullanılan serilerde febril nötropeni oranları %90-100, mukozit %60-80, renal/hepatik toksisite ise yaklaşık %20-30 arasında bildirilmektedir.[154,155]

Ayrıca Hodgkin lenfoma grubunda diğer tanı gruplarına göre daha yüksek sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu ve transaminaz (AST/ALT) yükselmesi gözlenmiştir. Bu durum, BEAM ve benzeri immünsupresif rejimlerin T-hücre aracılı bağışıklığı baskılaması ve transplant sonrası viral reaktivasyon riskini artırmasına bağlanabilir. Bu ilişki, enfeksiyon profilini değerlendiren kılavuz ve gözlemsel çalışmalarla da desteklenmektedir.[156]

Hodgkin Lenfoma hastalarında (n=19) en geniş grubu oluşturan Busulfan Bazlı hazırlık rejiminde yüksek relaps oranı (%40) ve exitus oranı (%33,3) bulundu. Literatürde, pediatrik ve genç erişkin Hodgkin Lenfoma olgularında yüksek doz Busulfan uygulamasının özellikle pulmoner toksisite ve mukozit başta olmak üzere ciddi komplikasyon riskini artırdığını belirtmektedir.[157,158] Ayrıca çalışmamızda Busulfan Bazlı rejim altında nakle giden hastaların büyük çoğunluğunun (%53,3) Evre 4 ve yüksek risk grubunda olması, bu yüksek mortalite oranlarını kısmen açıklayabilir. Öte yandan, BEAM rejiminin uygulandığı Hodgkin Lenfoma hastalarında progresyon oranı %66,7 olup literatürde BEAM'in HL için standart hazırlık rejimi olarak kabul edilmesine rağmen geç progresyon oranlarının özellikle ileri evre HL'de yüksek olabileceği bilinmektedir.[159] Bu da çalışmamızdaki bulgularla paralellik göstermektedir.

5.3.3. Ewing Sarkom

Ewing sarkom grubundaki iki olgu, lokalize evrede olup her ikisinde de total eksizyon uygulanmıştır. Yaşama oranı %50, relaps oranı %50 olarak saptanmıştır. Örneklem sayısı çok küçük olmakla birlikte, bu oranlar, metastatik veya relaps Ewing sarkomlu çocuk ve genç erişkinlerde yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli (HDKT+O-KHN) uygulanan serilerde bildirilen uzun dönem sağkalım sonuçlarıyla aynı büyüklük mertebesindedir. Pawlowska ve ark.'nın metastatik/relaps Ewing sarkomlu 47 hastayı içeren serisinde, busulfan-melphalan-topotekan rejimi sonrası 10 ve 15 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %46 ve %42 olarak bildirilmiştir.[160] Benzer şekilde Laurence ve ark., lokalize veya primer metastatik Ewing tümörlü erişkinlerde HDKT+otolog kök hücre desteği sonrası 5 yıllık genel sağkalımı %63, progresyonsuz sağkalımı ise %47 olarak rapor etmiş, metastaz varlığı ve zayıf patolojik yanıtın belirgin kötü prognostik faktörler olduğunu göstermiştir.[161] Bizim iki olguluk küçük serimizde %50 yaşama ve %50 relaps oranı, bu çalışmaların ortaya koyduğu geniş aralıklı sağkalım sonuçlarıyla uyumlu olup, Ewing sarkomda otolog naklin özellikle iyi yanıtlı veya erken evre hastalarda anlamlı uzun dönem sağkalım sağlayabileceğini, ancak yüksek relaps riskinin devam ettiğini düşündürmektedir.

Ewing Sarkom grubunda (n=2), olan hastaların tamamında relaps, exitus ve yeniden hastaneye yatış oranları tespit edildi. Literatürde Ewing Sarkom için BuMel rejiminin tek başına nakil öncesi konsolidasyon amacıyla kullanılabildiği, ancak yüksek toksisite riski taşıdığı bildirilmiştir.[162] Çalışmamızdaki iki hasta da tam remisyonda nakle alınmış olup, tanı yaşları arasındaki belirgin fark (3,39 yıl vs. 12,9 yıl) klinik yanıt ve toksisiteyi etkileyebilecek önemli bir değişken olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışma, pediatrik solid tümörlerde otolog kök hücre naklinin klinik sonuçlarına ilişkin önemli veriler sunmaktadır. Bulgular, otolog naklin çocukluk çağı yüksek riskli tümörlerinde sağkalımı artırdığını, ancak toksisite yükünün hâlâ belirgin düzeyde olduğunu göstermektedir.

- Nakil öncesi aktif hastalık ve nakil sonrası relaps, sağkalımı anlamlı düzeyde olumsuz etkilemiştir.
- $CD34^+$ hücre dozu, kısa dönem toparlanmada etkili, ancak uzun dönem sağkalımda sınırlı belirleyicidir; bu bulgu Kupeli ve ark.'nın "TNC dozunun daha üstün prognostik güç taşıdığı" sonucunu destekler niteliktedir.

- Gastrointestinal ve enfeksiyöz toksisiteler, özellikle busulfan-melphalan rejimleriyle ilişkili olarak yüksek orandadır.
- Nöroblastom olguları en yüksek mortaliteye sahip grup iken, Hodgkin lenfoma grubunda sağkalım daha iyidir; Ewing sarkom olgularında sınırlı sayıya rağmen nakil güvenli görünmektedir.

Sonuç olarak, otolog kök hücre nakli uygulanan pediatrik hastalarda prognozun iyileştirilmesi, nakil öncesi tam remisyonda olma, optimal hücre dozu ve erken komplikasyon yönetimi ile doğrudan ilişkilidir. Gelecekteki çok merkezli, prospektif çalışmaların, CD34 dışındaki hücresel göstergeler (örneğin TNC, CD3, immün alt popülasyon oranları) ile sağkalım ilişkisini aydınlatması ve rejim toksisitesine göre bireyselleştirilmiş yaklaşımları güçlendirmesi beklenmektedir.

6. SONUÇ

Merkezimizde otolog kök hücre nakli uygulanan 43 hastanın retrospektif kohortunda; tanı gruplarına (nöroblastom, Hodgkin lenfoma, Ewing sarkom) göre demografik/klinik özellikler, hazırlık rejimleri ve nakil süreci parametreleri ile nakil sonrası klinik sonuçlar ve komplikasyon profilleri değerlendirilmiş; ayrıca $CD34^+$ hücre dozu, nakil öncesi hastalık durumu ve nakil sonrası relapsın sağkalım üzerindeki etkileri analiz edilmiştir. Çalışmadan elde edilen başlıca bulgular şöyledir:

1. Çalışmaya otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulanan toplam 43 hasta dahil edilmiş olup, tanı dağılımı nöroblastom (n=22), Hodgkin lenfoma (n=19) ve Ewing sarkom (n=2) şeklindedir. Cinsiyet dağılımı gruplar arasında benzerdir (nöroblastom %63,6; HL %63,2; ES %50 erkek).
2. Nöroblastom grubunda kemik iliği tutulumu belirgin yüksek saptanmıştır (%72,7); HL'de bu oran %21,1 olup, ES olgularında tutuluma rastlanmamıştır. Nöroblastom olgularının %81,8'i Evre 4 ve tamamı yüksek risk grubundadır.
3. Hazırlama rejimlerinde busulfan bazlı protokoller baskındır (32/43, %74,4); ikinci sıklık BEAM'dir (%9,3). KH kaynağı olarak periferik kan kullanım oranı çok yüksektir (%93,0); kemik iliği tek başına nadirdir (%4,7).
4. Tüm kohortta nakil sırasındaki ortalama yatış süresi 12,3±7,4 gündür. Engrafman süreleri kısa olup lökosit engrafmanı 12,7±3,4 gün (medyan 11,8) ve trombosit engrafmanı 15,02±6,07 gün (medyan 13,79) olarak bulunmuştur.
5. Nöroblastom ve HL alt gruplarında da busulfan bazlı rejimler en sık kullanılmıştır (sırasıyla %72,7 ve %78,9). CD34+ hücre dozu ortalaması NB'de $3,99\pm1,1x10^6$/kg, HL'de $4,39\pm1,6x10^6$/kg, ES'de $5,10\pm0,3x10^6$/kg'dır.
6. Nakil öncesi hastalık durumu değerlendirildiğinde, tam remisyon oranı toplamda %58,1 (25/43) olup; iki hat KT öyküsü yaygındır (%90,7). HL'de relaps öyküsü yüksektir (%84,2), nöroblastomda refrakter hastalık oranı öne çıkmaktadır (%59,1).

7. Nakil sonrası izlemde hastaların %51,2'si yaşıyor (22/43) olup, exitus oranı %48,8'dir (21/43). Relaps %37,2 (16/43) ve progresyon %32,6 (14/43) sıklıkla gözlenmiştir. Nakil sonrası yeniden yatış ihtiyacı yüksektir (%72,1).
8. Tanı gruplarına göre nakil sonrası sonuçlar farklılık göstermiştir: Yaşama oranı HL'de daha yüksektir (%63,2), nöroblastomda exitus oranı belirgindir (%59,1). Ewing sarkom olguları sınırlı sayıdadır ancak sonuçlar orta düzeydedir (yaşıyor %50).
9. Komplikasyon spektrumunda ÜSYE (%72,1), elektrolit bozukluğu (%72,1) ve FEN (%69,8) en sık saptanan üç yan etkidir. Gastrointestinal toksisiteler (kusma %67,4; ishal %62,8; oral mukoziti %55,8) yaygındır. Kültür pozitifliği %60,5, polyoma virüs %53,5 oranındadır.
10. Nöroblastom alt analizinde (rejime göre) tüm protokoller yüksek gastrointestinal ve enfeksiyöz toksisite ile ilişkilidir; melphalan ve thiotepa bazlı rejimlerde bazı organ toksisiteleri (ASYE, hepatik/renal tutulum) nispeten daha yüksek oranlarda raporlanmıştır.
11. Sağkalım durumuna göre karşılaştırmalarda:

- Nakil sonrası relaps, exitus grubunda belirgin yüksektir (%57,1'e karşı %18,2) ve anlamlıdır (p=0,008).
- CD34+ dozu, yaşayan grupta daha yüksektir (4,68±1,3 vs 3,73±1,3×10^6/kg; p=0,023).
- Rejim grupları ve KH kaynağı açısından anlamlı fark yoktur (p=0,656 ve p=0,572).
- PLT engrafman süresi farkı sınırda değildir (p=0,099).

12. ROC analizi CD34+ için mortaliteyi öngörmede AUC=0,298 (GA%95: 0,134-0,462; p=0,023) olarak bulunmuş, Youden indeksine göre kesim değeri 3,3×10^6/kg belirlenmiştir. Buna göre $CD34^+$ ≤3,3 "düşük", >3,3 "yüksek" olarak sınıflanmış ve analizler yürütülmüştür.
13. Progresyonsuz sağkalım (PFS) ortalaması 20,5 ay (GA%95: 3,9-36,9)'dır. Cinsiyet, CD34 düzeyi, risk grubu ve rejimlere göre PFS farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı değildir (tüm p>0,05).
14. Genel sağkalım (OS) ortalaması 70,4 ay (GA%95: 54,3-86,4)'dır.

- Relaps gelişmeyenlerde OS anlamlı olarak uzundur (85,9 vs 40,2 ay; p=0,038).
- CD34 >3,3×10^6/kg alanlarda OS daha iyidir (68,1 vs 39,5 ay; p=0,016).
- Nakil öncesi aktif hastalık OS'yi olumsuz etkiler (66,9 vs 46,6 ay; p=0,024).
- ASYE yokluğunda OS daha uzundur (84,6 vs 44,5 ay; p=0,054, sınırda).
- Cinsiyet, pre-OP total eksizyon vb. değişkenlerde anlamlı fark saptanmamıştır (tüm p>0,05).

15. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde bağımsız kötü prognostik belirteçler:

- Nakil sonrası relaps (HR≈14,46; GA%95: 1,81-115,78; p=0,012),
- Nakil öncesi aktif hastalık (HR≈18,24; GA%95: 2,18-152,90; p=0,007).
- $CD34^+$ "cut-off" değeri grubu (≤/>3,3×10^6/kg) bağımsız olarak anlamlı değildir (p=0,609).

7. KAYNAKLAR

1. **Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH, et al.** Hodgkin lymphoma. *Nature Reviews Disease Primers*. **2020;** 6:61.

2. **van Ewijk R, van Dalen EC, Breunis WB, Kremer LC, van den Berg H, Dirksen U.** High-dose chemotherapy followed by autologous haematopoietic cell transplantation for children, adolescents, and young adults with primary metastatic Ewing sarcoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2021;** 9

3. **Weisdorf D, Bishop M, Dharan B, Bolwell B, Cahn JY, Cairo M, et al.** Autologous versus allogeneic unrelated donor transplantation for acute lymphoblastic leukemia: comparative toxicity and outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. **2002;** 8:213-220.

4. **Mehta-Shah N, Bartlett NL.** Management of relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma in transplant-ineligible patients. *Blood*. **2018;** 131:1698-1703.

5. **Brown Z, Scott C, Zhang LF, Sadek R, Clarke A, Jillella A, et al.** Assessing Outcomes in Patients With Multiple Myeloma Postautologous Stem Cell Transplantation: Contrasting the Effects of Melphalan Dosages at 200 mg/m2 versus 140 mg/m2. *J Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia*. **2024;** 24:642-647.

6. **Varma G, Diefenbach C.** The role of autologous stem-cell transplantation in classical Hodgkin lymphoma in the modern era. *Seminars in hematology*. **2024;** 61:253-262.

7. **Modak S, Cheung NKV.** Neuroblastoma: Therapeutic strategies for a clinical enigma. *Cancer treatment reviews*. **2010;** 36:307-317.

8. **Kuruvilla J, Keating A, Crump M.** How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2011;** 117:4208-4217.

9. **Aljagthmi AA, Abdel-Aziz AK.** Hematopoietic stem cells: Understanding the mechanisms to unleash the therapeutic potential of hematopoietic stem cell transplantation. *J Stem cell research therapy*. **2025;** 16:60.

10. **Yanada M, Harada K, Shimomura Y, Arai Y, Konuma T.** Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: Real-world data from the Japanese registry studies. *Frontiers in Oncology*. **2022;** 12:1050633.

11. **Weissman I.** Hematopoietic stem cells, regenerative medicine, and leukemogenesis. *J Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation*. **2015;** 1:25-57.

12. **Haas S.** Hematopoietic stem cells in health and disease-insights from single-cell multi-omic approaches. *J Current Stem Cell Reports*. **2020;** 6:67-76.

13. **Rettkowski J, Cabezas-Wallscheid N.** Regulation of Hematopoietic Stem Cell Dormancy and Quiescence: Insights into Regeneration and Disease. *J Annual Review of Cell Developmental Biology*. **2025;** 41:231-258.

14. **Samundeshwari EL, Kattaru S, Kodavala S, Chandrasekhar C, Sarma PVGK.** Differentiation ability of hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells isolated from human peripheral blood. *J Frontiers in Cell Developmental Biology*. **2024;** 12:1450543.

15. **Tran BT, Jeyanathan V, Cao R, Kaufmann E, King KY.** Hematopoietic stem and progenitor cells as a reservoir for trained immunity. *J Elife*. **2025;** 14:106610.

16. **Komic H, Schmachtel T, Simoes C, Külp M, Yu W, Jolly A, et al.** Continuous map of early hematopoietic stem cell differentiation across human lifetime. *J Nature Communications*. **2025;** 16:2287.

17. **Meriç N.** Overview of hematopoietic stem cell transplantation. *J Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi*. **2023;** 40:127-131.

18. **Passweg JR, Halter J, Bucher C, Gerull S, Heim D, Rovo A, et al.** Hematopoietic stem cell transplantation: a review and recommendations for follow-up care for the general practitioner. *Swiss medical weekly*. **2012;** 142:13696-13696.

19. **Körbling M, Freireich EJ.** Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2011;** 117:6411-6416.

20. **Aljagthmi AA, Abdel-Aziz AK.** Hematopoietic stem cells: Understanding the mechanisms to unleash the therapeutic potential of hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cell Research & Therapy*. **2025;** 16:60.

21. **Holmberg LA, Linenberger M, Connelly-Smith L.** Successful Mobilization of Autologous Hematopoietic Peripheral Blood Stem Cells after Salvage Chemotherapy in Patients with Low CD34 Blood Cell Counts. *Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy*. **2022;** 28:754-759.

22. **Zhang H, Peeters S, Vengorivich G, Antoury L, Park KW, Wells C, et al.** Risk Factors Associated with Postoperative CSF Leak in Extrasellar Tumors. *Journal of neurological surgery Part B, Skull base*. **2024;** 85:15-20.

23. **Li Y, Qiu X, Lei Y, Zhou R.** G-CSF + plerixafor versus G-CSF alone mobilized hematopoietic stem cells in patients with multiple myeloma and lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. **2024;** 56:2329140.

24. **Nakamura N, Jo T, Arai Y, Matsumoto M, Sakai T, Tsunemine H, et al.** Benefits of plerixafor for mobilization of peripheral blood stem cells prior to autologous transplantation: a dual-center retrospective cohort study. *Cytotherapy*. **2023;** 25:773-781.

25. **Hasbal NB, Arat M.** Stem Cell Mobilization Efficiency and Engraftment Kinetics in Patients with Hematologic Malignancies Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *J Experimed*. **2023;** 13:290-297.

26. **Pérez-Simón JA, Martín A, Caballero D, Corral M, Nieto MJ, Gonzalez M, et al.** Clinical significance of CD34+ cell dose in long-term engraftment following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. **1999;** 24:1279-83.

27. **Hoggatt J, Kfoury Y, Scadden DT.** Hematopoietic stem cell niche in health and disease. *J Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. **2016;** 11:555-581.

28. **Imoto N, Kondo Y, Uchida K, Kurahashi S.** Hematopoietic Progenitor Cell Counts of the Leukapheresis Product Determined Using Sysmex XN Analyzers Predict a Sufficient Number of CD34(+) Stem Cells in a Peripheral Blood Stem Cell Harvest for Autologous Transplantation. *Intern Med*. **2024;** 63:189-195.

29. **Holmberg LA, Linenberger M, Connelly-Smith L.** Successful Mobilization of Autologous Hematopoietic Peripheral Blood Stem Cells after Salvage Chemotherapy in Patients with Low CD34 Blood Cell Counts. *Transplant Cell Ther*. **2022;** 28:754-759.

30. **Kupeli S, Inan G, Ozkan A, Sezgin G, Bayram I, Tanyeli A.** Total nucleated cell dose in graft is a better prognostic factor for survival in pediatric patients transplanted with bone marrow compared to CD34+, CD3+, or total mononuclear cell count. *Journal of Clinical Apheresis*. **2022;** 37:19-24.

31. **Riether C, Schürch C, Ochsenbein A.** Regulation of hematopoietic and leukemic stem cells by the immune system. *Cell death & differentiation*. **2015;** 22:187-198.

32. **Hénon PR.** Peripheral blood stem cell transplantations: past, present and future. *Stem cells*. **1993;** 11:154-172.

33. **Vaivade A, Wiberg A, Khoonsari PE, Carlsson H, Herman S, Al-Grety A. et al.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation significantly alters circulating ceramides in peripheral blood of relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Lipids Health Dis*. **2023;** 22:97.

34. **Kandarakov O, Belyavsky A, Semenova E.** Bone Marrow Niches of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Int J Mol Sci*. **2022;** 23.

35. **Peck RC, Knapp-Wilson A, Burley K, Dorée C, Griffin J, Mumford AD, et al.** Scoping Review of Factors Associated with Stem Cell Mobilization and Collection in Allogeneic Stem Cell Donors. *Transplantation and cellular therapy*. **2024;** 30:844-863.

36. **Damon L, Rugo H, Tolaney S, Navarro W, Martin T, Ries C, et al.** Cytoreduction of lymphoid malignancies and mobilization of blood hematopoietic progenitor cells with high doses of cyclophosphamide and etoposide plus filgrastim. *Biol Blood Marrow Transplant*. **2006;** 12:316-24.

37. **Sabile J, Pavletic S, Migdady Y.** Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndromes: The Current Landscape and Future Directions. *Cancer J*. **2023;** 29:179-187.

38. **Mischel AM, Rosielle DA.** Eastern cooperative oncology group performance status. *Journal of Palliative Medicine*. **2022;** 25:508-510.

39. **Balassa K, Danby R, Rocha V.** Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *British Journal of Hospital Medicine*. **2019;** 80:33-39.

40. **Sharma SK.** Indications for Autologous Stem Cell Transplant. Basics of Hematopoietic Stem Cell Transplant. Springer, **2023:**239-245.

41. **Kanate AS, Kumar A, Dreger P, Dreyling M, Le Gouill S, Corradini P, et al.** Maintenance therapies for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas after autologous transplantation: a consensus project of ASBMT, CIBMTR, and the Lymphoma Working Party of EBMT. *JAMA oncology*. **2019;** 5:715-722.

42. **Porta F, Locatelli F, Burgio GR.** Hematopoietic stem cell transplantation: 40 years of continuous progress and evolution. *Haematologica*. **2008;** 93:1607-1610.

43. **Anderson KC.** Autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Journal of clinical apheresis*. **1995;** 10:131-8.

44. **Ali MO, Al Hadidi S.** High dose (conditioning) regimens used prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Transplantation and Cellular Therapy*. **2022;** 28:572-580.

45. **Heini AD, Kammermann K, Bacher U, Jeker B, Hayoz M, Aebi Y, et al.** Gender-Specific Prognostic Impact of Treosulfan Levels in High-Dose Chemotherapy for Multiple Myeloma. *Cancers*. **2024;** 16:3364.

46. **Reece D, Song K, LeBlanc R, Mezzi K, Olujohungbe A, White D, et al.** Efficacy and safety of busulfan-based conditioning regimens for multiple myeloma. *The Oncologist*. **2013;** 18:611-618.

47. **Mullassery D, Dominici C, Jesudason E, McDowell H, Losty P.** Neuroblastoma: contemporary management. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*. **2009;** 94:177-185.

48. **Sawyer J, Elliott T, Orton L, Sowell H, Gatwood K, Shultes K.** Prevention and management of acute toxicities from conditioning regimens during hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Hematology International*. **2024;** 6:1.

49. **Maqbool S, Baloch MF, Khan MAK, Khalid A, Naimat K.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation conditioning regimens and chimeric antigen receptor T cell therapy in various diseases. *World Journal of Transplantation*. **2024;** 14:87532.

50. **Maqbool S, Baloch MF, Khan MAK, Khalid A, Naimat K.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation conditioning regimens and chimeric antigen receptor T cell therapy in various diseases. *World J Transplant*. **2024;** 14:87532.

51. **Kazmi A, Sultana T.** Advances in mesenchymal stem cell therapy and natural antioxidants for hepatic fibrosis: A comprehensive review. *Pharmacological Research-Reports*. **2024;** 2:100016.

52. **Schorb E, Isbell LK, Kerkhoff A, Mathas S, Braulke F, Egerer G, et al.** High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in older, fit patients with primary diffuse large B-cell CNS lymphoma (MARTA): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. **2024;** 11:196-205.

53. **Sawyer J, Elliott T, Orton L, Sowell H, Gatwood K, Shultes K**. Prevention and management of acute toxicities from conditioning regimens during hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Hematol Int*. **2024;** 6:1-10.

54. **Man Y, Yao X, Yang T, Wang Y.** Hematopoietic stem cell niche during homeostasis, malignancy, and bone marrow transplantation. *J Frontiers in Cell Developmental Biology*. **2021;** 9:621214.

55. **Passweg JR, Halter J, Bucher C, Gerull S, Heim D, Rovo A, et al.** Hematopoietic stem cell transplantation: a review and recommendations for follow-up care for the general practitioner. *Swiss Med Wkly*. **2012;** 142:13696.

56. He X, Jiang D, Zhao L, Chen S, Zhu Y, He Q, et al. Predictive factors for peripheral blood stem cell mobilization in multiple myeloma in the era of novel therapies: A single-center experience. *Cancer Medicine*. **2024;** 13:7356.

57. Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. *Am J Cancer Res*. **2021;** 11:1121-1131.

58. Hansen DK, Liu YH, Ranjan S, Bhandari H, Potluri R, McFarland L, et al. The impact of outpatient versus inpatient administration of CAR-T therapies on clinical, economic, and humanistic outcomes in patients with hematological cancer: a systematic literature review. *Cancers*. **2023;** 15:5746.

59. Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *The lancet*. **2003;** 361:943-951.

60. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2025 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. **2024;** 99:2367-2378.

61. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. **2015;** 90:1574-83.

62. Tsang ES, Villa D, Loscocco F, Visani G, Power M, Guiducci B, et al. High-dose Benda-EAM versus BEAM in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. **2019;** 54:481-484.

63. Ali Ü. Hodgkin Lenfoma. *Türk Hemotoloji Dergisi*. **2004;** 1:101-116.

64. Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM, Ross CW, Kaminski MS, Blayney DW. Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2009;** 27:3354-62.

65. Cash T, Marachelian A, DuBois SG, Chi, YY, Baregamyan A, Groshen SG, et al. Phase I Study of (131)I-Metaiodobenzylguanidine With Dinutuximab ± Vorinostat for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A New Approaches to Neuroblastoma Therapy Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2025;** 43:2490-2501.

66. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. **2018;** 68:116-132.

67. Kelly KM. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2015;** 126:2452-2458.

68. Moraıs A, Moraıs V, Hassan R, Munız MT. Prognostic Factors in Pediatric Classical Hodgkin Lymphoma: Concepts, Questions and Perspectives. *Journal of Pediatric Sciences*. **2010;** 2.

69. Büyükkapu-Bay S, Çorapçıoğlu F, Aksu G, Anık Y, Demir H, Erçin C. Prognostic factors and treatment results of pediatric Hodgkin's lymphoma: A single center experience. *The Turkish journal of pediatrics*. **2015;** 57:359-366.

70. Yoruk MA, Timur C, Cakir FB, Ayhan AC, Erguven M. Survival and prognostic factors in childhood Hodgkin's disease; a single centre experience: Childhood Hodgkin's disease survival and prognostic factors; a single centre experience. *Turkish Pediatrics Archive*. **2013;** 48:310-315.

71. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, Natkunam Y, Redd RA, Homer H, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2016;** 34:2690-7.

72. Roemer MGM, Advani RH, Ligon AH, Connelly CF, Sun HH, Daadi SE, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *Journal of Clinical Oncology*. **2016;** 34:2690-2697.

73. Dilly-Feldis M, Aladjidi N, Refait JK, Parrens M, Ducassou S, Rullier A. Expression of PD-1/PD-L1 in children's classical Hodgkin lymphomas. *Pediatric Blood & Cancer*. **2019;** 66:27571.

74. Özdemir S, Ton Ö, Kabukcuoğlu F. PD-L1 and EBV LMP1 expressions in classic Hodgkin lymphomas and its correlation with clinicopathological parameters and prognosis. *Turkish journal of medical sciences*. **2022;** 52:1013-1021.

75. Aoki T, Kyushiki M, Kishimoto H, Yanagi M, Mori M, Arakawa Y, et al. Programmed death ligand 1 expression in classical hodgkin lymphoma in pediatric patients. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. **2018;** 40:334-335.

76. Semary S, Moussa E, Salama M, Fakhry M, Attia A, Mehesen M, et al. PET/CT Response Assessment in Pediatric Hodgkin Lymphoma: Does Deauville Score 3 Reflect Negativity? *J Pediatr Hematol Oncol*. **2024;** 46:493-500.

77. Guja KE, Nadel H, Iagaru A. Overview and recent advances in 18F-FDG PET/CT for evaluation of pediatric lymphoma. Elsevier, **2023:**400-412.

78. Elhamady HY, Mostafa HM, Elsayed HF, Abo-ElAzm OM, Hussein MH. Deauville score versus ratio Deauville score in the interpretation of interim 18F-FDG PET-CT and in prediction of outcome in children with FDG-avid extra-nodal lymphomas. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. **2022;** 53:217.

79. **El-Hennawy G, Ali M, Moustafa H, El-kholy EA.** Prognostic value of Baseline and interim Volume based PET parameters in prediction of early therapy response and survival in pediatric patients with bulky and advanced HL. *Egyptian Journal Nuclear Medicine*. **2023;** 26:46-63.

80. **Sedig LK, Bailey JJ, Wong KK, Brown RKJ, Kaminski MS, Hutchinson RJ.** Do Deauville Scores Improve the Clinical Utility of End-of-Therapy FDG PET Scans for Pediatric Hodgkin Lymphoma? *American Journal of Roentgenology*. **2018;** 212:456-460.

81. **Flerlage JE, Hiniker SM, Armenian S, Benya EC, Bobbey AJ, Chang V, et al.** Pediatric Hodgkin lymphoma, version 3.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. **2021;** 19:733-754.

82. **Shestopalov G, Volchkov E, Evstratov D, Myakova N.** Modern concepts in the treatment of classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. **2025;** 24:199-206.

83. **Belsky JA, Renfro LA, Keller FG, Hodgson DC, Punnett A, McCarten K, et al.** Evaluation of the Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) in High-Risk Pediatric Hodgkin Lymphoma Patients Treated on Children's Oncology Group AHOD1331. *Pediatric Blood & Cancer*. **2025;** 318-56.

84. **Catueno S, Cuglievan B.** Pediatric Lymphomas: Key Concepts and Clinical Approaches for Pediatricians. *Pediatrics in Review*. **2025;** 46:78-90.

85. **Ghafoor T.** Prognostic factors in pediatric Hodgkin lymphoma: experience from a developing country. *Leukemia & lymphoma*. **2020;** 61:344-350.

86. **Smith V, Foster J.** High-Risk Neuroblastoma Treatment Review. *Children (Basel)*. **2018;** 5.

87. **Jacobson JC, Clark RA, Chung DH.** High-Risk Neuroblastoma: A Surgical Perspective. *Children (Basel)*. **2023;** 10.

88. **Bagatell R, DuBois SG, Naranjo A, Belle J, Goldsmith KC, Park JR, et al.** Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. **2023;** 70:30572.

89. **Brodeur GM.** Neuroblastoma. In: Pizzo PA PD, ed. *Principles and practice of pediatric oncology*. Lippincott Williamsp& Wilkins, **2006:**934-969.

90. **Shimada H, Umehara S, Monobe Y, Hachitanda Y, Nakagawa A, Goto S, et al.** International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer*. **2001;** 92:2451-2461.

91. **Cohn SL, Pearson AD, London WB, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, et al.** The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2009;** 27:289-97.

92. **Bagatell R, DuBois SG, Naranjo A, Belle J, Park JR, Irwin MS, et al.** Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: Neuroblastoma. *Pediatric blood & cancer*. **2023;** 70:30572.

93. **Meany HJ, London WB, Ambros PF, Matthay KK, Monclair T, Simon T, et al.** Significance of clinical and biologic features in Stage 3 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Pediatric blood & cancer*. **2014;** 61:1932-1939.

94. **Bruinsma RS, Lekkerkerker CW, Fiocco M, Langenberg KPS, Tygat GM, van noesel MW, et al.** Prognostic Value of Molecular Aberrations in Low-or Intermediate-Risk Neuroblastomas: A Systematic Review. *Cancers*. **2024;** 17:13.

95. **Gupta M, Kannappan S, Jain M, Douglass D, Shah R, Bose P, et al.** Development and validation of a 21-gene prognostic signature in neuroblastoma. *Scientific Reports*. **2023;** 13:12526.

96. **Moreno L, Anderson J, Asgharzadeh S, Bagatell R, Beck Popovic M, DuBois S.** Accelerating Drug Development for Neuroblastoma: Consensus Statement From the Third Neuroblastoma Drug Development Strategy Forum. *Pediatric Blood & Cancer*. **2025;** 72:1-13.

97. **Wahba A, Wolters R, Foster JH.** Neuroblastoma in the era of precision medicine: a clinical review. *Cancers*. **2023;** 15:4722.

98. **Mlakar V, Jurkovic Mlakar S, Lopez G, Maris JM, Ansari M, Gumy-Pause F.** 11q deletion in neuroblastoma: a review of biological and clinical implications. *Molecular cancer*. **2017;** 16:114.

99. **Ribelles JA, Barberá S, Yáñez Y, Gargallo P, Segura V, Juan B, et al.** Clinical Features of Neuroblastoma With 11q Deletion: An Increase in Relapse Probabilities In Localized And 4S Stages. *Scientific Reports*. **2019;** 9.

100. **Szymansky A, Kruetzfeldt LM, Heukamp LC, Hertwig F, Theissen J, Deubzer HE, et al.** Neuroblastoma risk assessment and treatment stratification with hybrid capture-based panel sequencing. *Journal of Personalized Medicine*. **2021;** 11:691.

101. Stainczyk SA, Westermann F. Neuroblastoma-Telomere maintenance, deregulated signaling transduction and beyond. *International journal of cancer*. **2022;** 150:903-915.

102. Samim A, Bleeker G, Kraal KCJM, van Noesel MM, de Keizer B, Tytgat GAM. A narrative review of 35 years of meta-[131I]iodobenzylguanidine therapy in neuroblastoma. *EJC Paediatric Oncology*. **2024;** 3:100159.

103. DuBois SG, Macy ME, Henderson TO. High-risk and relapsed neuroblastoma: toward more cures and better outcomes. **2022:**1-13.

104. Zhu J, Wang J, Sun F, Zhen Z, Chen T, Lu S, et al. Vincristine, Irinotecan, and Temozolomide in Patients With Relapsed/Refractory Neuroblastoma. *Frontiers in oncology*. **2022;** 12:804310.

105. Kobushi H, Saida S, Umeda K, ıwai A, Kozuki K, Kubota H, et al. High-dose carboplatin–irinotecan–temozolomide is an effective salvage chemotherapy for relapsed or refractory neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*. **2023;** 70:30331.

106. Herd F, Basta NO, McNally RJQ, Tweddle DA. A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma. *European Journal of Cancer*. **2019;** 111:50-58.

107. De Ioris MA, Villani MF, Fabozzi F, Del Bufalo F, Altini C, Cefalo MG, et al. (131)I-mIBG therapy in relapsed/refractory neuroblastoma: an old bridge to the future. *ESMO open*. **2025;** 10:104541.

108. Muñoz JP, Larrosa C, Chamorro S, Simao M, Sanchez-Sierra N, Varo A, et al. Early salvage chemo-immunotherapy with irinotecan, temozolomide and naxitamab plus GM-CSF (HITS) for patients with primary refractory high-risk neuroblastoma provide the best chance for long-term outcomes. *Cancers*. **2023;** 15:4837.

109. Pieniążek B, Cencelewicz K, Bździuch P, Mynarczyk L, Lejman M, Zawitkowska J, et al. Neuroblastoma-A review of combination immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. **2024;** 25:7730.

110. Bheemavarapu B, Khalil M, Rehman A, Javid S, Cyrus FNU, Gohil A, et al. Integration of ALK gene mutations and targeted therapies in pediatric high-risk neuroblastoma: advancements in precision oncology. *Annals of Medicine and Surgery*. **2025;** 87:6470-6479.

111. Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, Luksch R, Castel V, Yaniv I, et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. **2017;** 18:500-514.

112. Sung KW, Lee SH, Yoo KH, Jung HL, Cho EJ, Koo HH, et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in patients over 1 year of age with stage 4 neuroblastoma. *Bone marrow transplantation*. **2007;** 40:37-45.

113. Proust-Houdemont S, Pasqualini C, Blanchard P, Dufour C, Benhamou E, Goma G, et al. Busulfan-melphalan in high-risk neuroblastoma: the 30-year experience of a single institution. *Bone marrow transplantation*. **2016;** 51:1076-81.

114. Mora J. Autologous Stem-Cell Transplantation for High-Risk Neuroblastoma: Historical and Critical Review. *Cancers*. **2022;** 14.

115. Testi AM, Moleti ML, Angi A, Bianchi S, Barberi W, Capria S. Pediatric Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Safety, Efficacy, and Patient Outcomes. Literature Review. *Pediatric health, medicine and therapeutics*. **2023;** 14:197-215.

116. Yan J, Jie L, Jiaxing Y, Yanna C, Zhanglin L, Zhongyuan L, et al. Analysis of the efficacy of autologous peripheral blood stem cell transplantation in high-risk neuroblastoma. *International journal of medical sciences*. **2022;** 19:1715-1723.

117. Illhardt T, Ebinger M, Schwarze CP, Feuchtinger T, Furtwängler R, Schlegel PG, et al. Children with relapsed or refractory nephroblastoma: favorable long-term survival after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *J Klinische Pädiatrie*. **2014;** 226:351-356.

118. Beyler Ö, Pamukcuoğlu M, Güneş AK, Korkmaz G, Ulusoy G, Ceran F, et al. Effect of Mobilization Methods on CD34+ and Total Nucleated Cell Count and Their relation with Engraftment in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Eastern Journal of Medicine*. **2024;** 29:344-348.

119. Williams LA, Spector LG. Survival Differences Between Males and Females Diagnosed With Childhood Cancer. *JNCI cancer spectrum*. **2019;** 3:32.

120. Martin PS, Li S, Nikiforow S, Alyea EP, Antin JH, Armand P, et al. Infused total nucleated cell dose is a better predictor of transplant outcomes than $CD34^{+}$ cell number in reduced-intensity mobilized peripheral blood allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica*. **2016;** 101:499-505.

121. Choi YB, Yi ES, Kang JM, Lee JW, Yoo KH, Kim YJ, et al. Infectious complications during tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for children with high-risk or recurrent solid tumors. *J PLoS One*. **2016;** 11:162178.

122. Elzembely MM, Park JR, Riad KF, El-kholy EA. Acute Complications After High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue in Pediatric Patients With High-Risk Neuroblastoma Treated in Countries With Different Resources. *Journal of global oncology*. **2018;** 4:1-12.

123. Zhang D, Kaweme NM, Duan P, Dong Y, Yuan X. Upfront treatment of pediatric high-risk neuroblastoma with chemotherapy, surgery, and radiotherapy combination: the CCCG-NB-2014 protocol. *J Frontiers in oncology*. **2021;** 11:745794.

124. Eduardo Fde P, Bezinelli LM, de Carvalho DL, Lopes RMDG, Fernandes JF, Brumatti M, et al. Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy. *Pediatric transplantation*. **2015;** 19:316-25.

125. Vitale MC, Modaffari C, Decembrino N, Zhou FX, Zecca M, Defabianis P. Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT). *Lasers in medical science*. **2017;** 32:1423-1428.

126. Ali M, Kerio AA, Khattak TA, Hussain M, Khan MA, Abbas Y. Oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J J Coll Physicians Surg Pak*. **2023;** 33:804-808.

127. Philibert D, Desmeules S, Filion A, Poirier M, Agharazii M. Incidence and severity of early electrolyte abnormalities following autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. **2008;** 23:359-63.

128. Türkmen H, Demirkaya M, Sevinir B. Evaluation of Acute Organ Toxicity, Biochemical and Metabolic Changes in Pediatric Oncology Patients Çocuk Onkoloji Hastalarında Akut Organ Toksisiteleri, Biyokimyasal ve Metabolik Değişikliklerin Değerlendirilmesi. *J Guncel Pediatri*. **2023;** 21.

129. Wei A, Jing Y, Zhu G, Wang B, Yang J, Jia C, et al. Analysis of BK Virus Infection in Children After Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Single-center Study. *Journal of pediatric hematology/oncology*. **2024;** 46:487-492.

130. Şeflek B, Gümüş H, Çimentepe M, Küpeli S, Yarkın F. Monitoring of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Cukurova Medical Journal*. **2023;** 48.

131. Tsoumakas K, Giamaiou K, Goussetis E, Mantzouranis EC, Chan KW, Rolston KV, et al. Epidemiology of viral infections among children undergoing hematopoietic stem cell transplant: A prospective single-center study. *J Transplant Infectious Disease*. **2019;** 21:13095.

132. Wu JL, Ma HY, Lu CY, Chen JM, Lee PI, Jou ST, et al. Risk factors and outcomes of cytomegalovirus viremia in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients. *J Journal of microbiology, immunology infection*. **2017;** 50:307-313.

133. Modi D, Jang H, Kim S, Deol A, Ayash L, Bhutani D, et al. Incidence, etiology, and outcome of pleural effusions in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American journal of hematology*. **2016;** 91:341-7.

134. Rotz SJ, Ryan TD, Hayek SS. Cardiovascular disease and its management in children and adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. **2021;** 51:854-869.

135. Blaes A, Konety S, Hurley P. Cardiovascular complications of hematopoietic stem cell transplantation. *J Current treatment options in cardiovascular medicine*. **2016;** 18:25.

136. Zhao Y, He R, Oerther S, Zhou W, Vosough M, Hassan M. Cardiovascular complications in hematopoietic stem cell transplanted patients. *J Journal of Personalized Medicine*. **2022;** 12:1797.

137. Desai A, Heneghan M, Li Y. Toxicities of busulfan/melphalan versus carboplatin / etoposide / melphalan for high-dose chemotherapy with stem cell rescue for high-risk neuroblastoma. *J Bone marrow transplantation*. **2016;** 51:1204-1210.

138. Ussowicz M, Mielcarek-Siedziuk M, Musiał J, Stachowiak M, Węcławek-Tompol J, Sęga-Pondel D, et al. Melphalan, Etoposide, and Carboplatin Megatherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Children with Relapsing or Therapy-Resistant Extracranial Germ-Cell Tumors-A Retrospective Analysis. *J Cancers*. **2020;** 12:3841.

139. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G. Neuroblastoma. *Nature reviews Disease primers*. **2016;** 2:16078.

140. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2015;** 33:3008-17.

141. Hartmann O, Valteau-Couanet D, Vassal G, Lapierre V, Brugieres L, Delgado R, et al. Prognostic factors in metastatic neuroblastoma in patients over 1 year of age treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: a multivariate analysis in 218 patients treated in a single institution. *J Bone marrow transplantation*. **1999;** 23:789-795.

142. Yalcin B, Kremer LC, Caron HN, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *J Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2013;** 8.

143. Fish J, Grupp S. Stem cell transplantation for neuroblastoma. *J Bone marrow transplantation*. **2008;** 41:159-165.

144. Trahair T, Vowels M, Johnston K, Cohn RJ, Russell SJ, Neville K, A.et al. Long-term outcomes in children with high-risk neuroblastoma treated with autologous stem cell transplantation. *J Bone marrow transplantation*. **2007;** 40:741-746.

145. Yan J, Jie L, Jiaxing Y. Analysis of the efficacy of autologous peripheral blood stem cell transplantation in high-risk neuroblastoma. *International Journal of Medical Sciences*. **2022;** 19:1715.

146. Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14. 18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. **2018;** 19:1617-1629.

147. Kumar A, Rocke JP, Kumar BN. Evolving treatments in high-risk neuroblastoma. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. **2020;** 8:497-506.

148. Casey D, Kushner B, Cheung N, Modak S, Wolden S. Radiation Therapy to Sites of Metastatic Disease As Part of Consolidation in High-Risk Neuroblastoma: Can Long-Term Control be Achieved? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. **2017;** 99:565.

149. Hale GA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Expert review of anticancer therapy*. **2005;** 5:835-846.

150. Sweetenham JW, Taghipour G, Milligan D, Blystad AK, Caballero D, Fassas A, 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 transplantation*. **1997;** 20:745-52.

151. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, Divine M, Andre M, Aoudjane M, et al. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. Société Française de Greffe de Moëlle. *Bone marrow transplantation*. **1997;** 20:21-6.

152. Lazarus HM, Loberiza FR, Zhang MJ, Armitage JO, Ballen KK, Bashey A, 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 transplantation*. **2001;** 27:387-96.

153. Midtgaard J, Christensen JF, Tolver A, Jones LW, Uth J, Rasmussen B, et al. Efficacy of multimodal exercise-based rehabilitation on physical activity, cardiorespiratory fitness, and patient-reported outcomes in cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. **2013;** 24:2267-73.

154. Loessner MJ, Gaeng S, Wendlinger G, Maier SK, Scherer S. The two-component lysis system of Staphylococcus aureus bacteriophage Twort: a large TTG-start holin and an associated amidase endolysin. *FEMS microbiology letters*. **1998;** 162:265-74.

155. Helmink BA, Tubbs AT, Dorsett Y, Bednarski JJ, Walker LM, Feng Z. et al. H2AX prevents CtIP-mediated DNA end resection and aberrant repair in G1-phase lymphocytes. *Nature*. **2011;** 469:245-9.

156. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone marrow transplantation*. **2009;** 44:453-5.

157. Gopal AK, Metcalfe TL, Gooley TA, Pagel JM, Petersdorf SH, Bensinger WI, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for chemoresistant Hodgkin lymphoma: The Seattle experience. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. **2008;** 113:1344-1350.

158. Chen R, Palmer JM, Thomas SH, Tsai N, Farol L, Nademanee A, et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2012;** 119:6379-6381.

159. Jantunen E, Kuittinen T, Nousiainen T. BEAC or BEAM for high-dose therapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma? A single centre analysis on toxicity and efficacy. *Leukemia & lymphoma*. **2003;** 44:1151-1158.

160. Pawlowska AB, Sun V, Calvert GT, Karras NA, Sato JK, Anderson CP, et al. Long-Term Follow-up of High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Children and Young Adults with Metastatic or Relapsed Ewing Sarcoma: A Single-Institution Experience. *Transplantation and cellular therapy*. **2021;** 27:72.

161. Laurence V, Pierga JY, Barthier S, Babinet A, Alapetite C, Palangié T, et al. Long-term follow up of high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in adults with Ewing tumor. *American journal of clinical oncology*. **2005;** 28:301-9.

162. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC, et al. Ewing sarcoma: current management and future approaches through collaboration. *Journal of Clinical Oncology*. **2015;** 33:3036-3046.