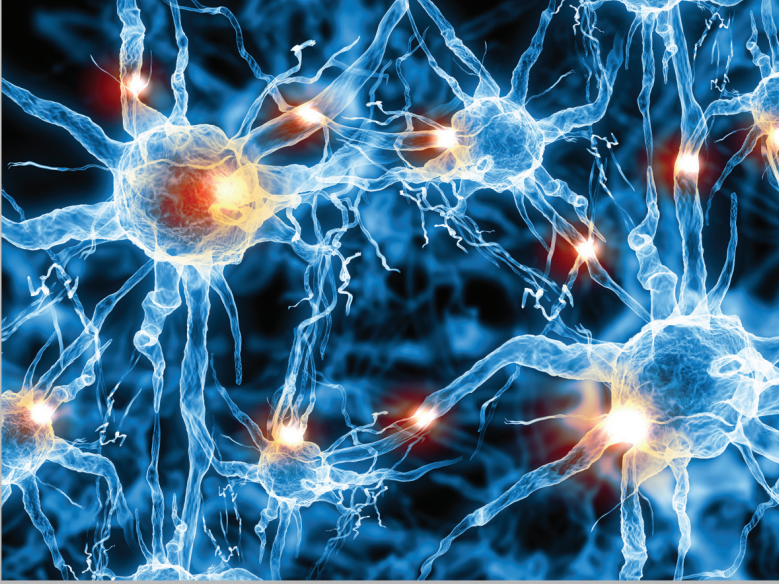

KÖK HÜCRE Mobilizasyonu



Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

ISBN: 978-605-191-082-6

Kök Hücre Mobilizasyonu

© Copyright

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
almadan çoğaltılamaz.

Citation can not be shown without the source, reproduced without permission.

İmtiyaz Sahibi / Publisher
Alter International Publishing House

Yayıncı Sertifika / Publisher Certificate No:
11483

Yazar / Autor
Prof. Dr. Fevzi Altuntaş

Birinci Basım / First Edition •
© Ocak 2019

Alter Yayıncılık Ltd Şti / Alter Publishing House
Hollanda Adres / Holland Address:
Alter uitgeverij
Selman Simsek Gorsstraat 7
1069 VX Amsterdam Nederland
Contact Mobiel nr. 0031619931510

Türkiye Adres / Turkey Address:
Büyük San. 1. Cad. Elif Sok. 7/165 İskitler
Altındağ -Ankara- Türkiye
Telefon / Phone:
+90 312 3418996

alteryayincilik@gmail.com
www.alteryayinlari.com

Baskı & Cilt / Printing
ANKARA OFSET BASIM MATBAACILIK LTD ŞTİ
Sebze Bahçeleri Sok 93/43-44 İskitler-Ankara
Sertifika / Certificate No:
17937

Bu kitapta yer alan kök hücre mobilizasyonuna ait bilgiler, güncel veriler ışığında bilimsel literatür derlenerek özetlenmiştir. Bu nedenle, ülkemiz geri ödeme kurumunun belirlediği sınırlar çerçevesinde yapılan günlük hasta takibini yansıtmayabilir. Bunun dışında, öneri olarak verilen son sözler her hasta için uygun olmayabilir. Klinik pratikte uygulanacak olan her türlü işlem ve tedavi yöntemleri, hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir. Yazarlar, kitapta yazılan önerilerinden doğacak maddi zararlardan ve tıbbi komplikasyonlardan yasal olarak sorumlu tutulamazlar.

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ



- İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
- Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
- Dünya Aferez Birliği “World Apheresis Association” Başkanı (2016-)
- Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimi (2016-)
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Araştırma Uygulama Merkezi Müdürü (2016-)
- “Transfusion & Apheresis Science” Dergisi Editörü (2016-)
- Başbakanlık TİKA Özbekistan Hematoloji Enstitüsü Proje Koordinatörü (2012-)
- Başbakanlık TİKA Kırgızistan Dostluk Hastanesi Proje Koordinatörü (2013-)
- XIV. Dünya Aferez Kongresi Genel Sekreteri (2012)
- I-V. Uluslararası Özbekistan-Türkiye Hematoloji Kongreleri Başkanı (2012-)
- I-II. Türkçe Konuşan Ülkeler “Ortak Dil Akademi” Programları Başkanı (2013-)
- Yılın Hekimi Ödülü Sahibi (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2010)
- Takdirname (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2010)
- Yaşam Boyu Onur Ödülü Sahibi (2015)
- Üstün Hizmet Ödülü Sahibi (2016)
- Yılın Bilim İnsanı Ödülü Sahibi (2018)
- JACIE Uluslararası Müfettişi (2008-)
- “American Society For Apheresis” Uluslararası Komite Üyesi (2012-)
- 100’ün üzerinde uluslararası, 40’ın üzerinde ulusal indeksli dergilerde makale ve ulusal/uluslararası 500 üzerinde bilimsel tebliğ yayımlandı.
- 40 civarı kitap veya kitap bölümü yazdı.
- Makalelerine 1400’ün üzerinde atıf yapıldı. H indeksi Google Scholar:21, Scopus: 18, WOS :15.

ÖNSÖZ

Geçtiğimiz yüzyıl boyunca, hematopoetik kök hücre nakli hakkında önemli gelişmeler olmuştur. Kök hücre nakli gerek malign gerekse benign bir çok hastalıkta küratif bir tedavi seçeneği olarak yerini almıştır. Bu hastalara çağdaş bilimin gereklerine uygun, etkin, kaliteli, yaygın ve kolay erişilebilir nitelikli sağlık hizmeti sunulması temel amaçtır. Son 15 yılda ülkemizde gerek nakil merkezi, gerek yatak sayısı, gerek ise hasta sayısı giderek artmış 60/milyon bandını yakalamıştır. Ülkemiz nakil sayısı bakımından gelişmiş batı ülkeleri seviyesine ulaşmış olup AB ülkelerinin ortalamasının üzerine çıkmıştır. Kullanılan kök hücre kaynakları otolog nakillerde %99, allojenik nakillerde ise %80 periferik kök hücre olmuştur.

Bireyselleştirilmiş tedavi tıbbın her alanında olduğu gibi kök hücre mobilizasyonu içinde geçerlidir. Tüm hasta veya vericiler aynı sınıfa dahil edilmemelidir. Risk gruplarına ayrılmalı ve bireye özel tedavi stratejileri geliştirilmelidir. Kliniklerin mobilizasyon protokolleri risk tabanlı tedavi şemalarını kapsamalıdır. Deneyimli bir aferez ekibi için, uygulanacak yöntemler, bu yöntemlere bağlı görülebilecek yan etkilerin iyi bilinmesi ve bu konuda hasta ve vericilerin bilgilendirilmesi ve yönetilmesi yapılacak işlemin kalitesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda bu kitapçık son literatür bilgileri ve uluslararası rehberler gözden geçirilerek siz okuyucularımıza faydalı olması için hazırlanmıştır. Ayrıca kök hücre mobilizasyonu tanımını, mobilizasyon protokolleri, mobilizasyon başarısızlığı ve tedavi seçenekleri, kök hücre aferezi, kök hücre işlenmesi ve saklanması ile ilgili pratik uygulama bilgilerini de bulabilirsiniz. Kitap sorular eşliğinde kısa özet bilgileri de içermektedir.

Bu kitap aferez ve kemik iliği nakli alanında çalışan uzman hekim, araştırma görevlisi, hemşire, teknisyen, biyolog ve öğrencilere yönelik olarak hazırlanmıştır. Kitabın kök hücre alanında çalışan tüm emektarlara faydalı olmasını ümit ederim.

Saygılarımla,
Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	VII
GİRİŞ	1
PERİFERİK KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU	6
SİTOKİN İLİŞKİLİ MOBİLİZASYON	11
KEMOMOBİLİZASYON	21
MOBİLİZASYON BAŞARISIZLIĞI.....	30
PLERIXAFOR.....	43
PEGFİLGRASTİM	61
YÜKSEK DOZ G-CSF	62
GM-CSF + G-CSF	63
SCF + G-CSF	63
G-CSF + EPO	64
G-CSF+GH	65
G-CSF+TPO	65
G-CSF + PTH	65
YÜKSEK HACİM LÖKAFEREZ	66
KEMİK İLİĞİ HARVEST	66
DENEYSEL AJANLAR	67
MOBİLİZASYON REHBERLERİ.....	68
ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ MOBİLİZASYON PROTOKOLÜ	71
PERİFERİK KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU İÇİN DAMAR YOLU VE KATETER SEÇİMİ.....	72
AFEREZ KOMPLİKASYONLARI	77
ÖZET	82
KAYNAKLAR.....	84

GİRİŞ

Kemik iliği (Kİ) kaynaklı hematopoetik kök hücreler, hem allojenik hem de otolog kök hücre naklinde son yıllara kadar öncelikli olarak kullanılmıştır. İlk en büyük Kİ kaynaklı otolog kök hücre nakil (OKHN) serisi 1978’de Appelbaum ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu tarihten itibaren OKHN özellikle nöks lenfoma tedavisinde artarak kullanılmaya başlanmıştır. Fakat, Kİ graftındaki düşük hematopoetik kapasite ve nakil sonrası yamanmanın uzaması araştırmacıları alternatif kök hücre kaynakları aramaya yöneltmiştir.

Kemoterapi ile mobilize edilen periferik kan kök hücrelerinin (PKH) hematopoezi yeniden oluşturma yeteneği ilk olarak 1960’lı yıllarda hayvan modellerinde gösterilmiş olmasına karşın, insanlarda aferez yöntemi ile elde edilen otolog periferik kan kök hücrelerin myeloablative tedavi sonrası hematopoezi yeniden başlatabileceği 1981 yılında kronik myelositer lösemili hastalarda Goldman ve Körbling tarafından bildirilmiştir. Ancak bu dönemde otolog periferik kan kök hücrelerinin (OPKH) kemik iliği kaynaklı kök hücrelerine kıyasla engraftman süresi açısından belirgin bir avantaja sahip olmadığı görülmüştür. Klinik çalışmalara devam etme konusundaki heyecanı azaltmıştır. Fakat 1986-1991 yılları arasında hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanılmaya başlanması ve bu sayede daha fazla sayıda PKH toplanması ile OKHN sonrası daha hızlı hematopoetik yapılanma mümkün hale gelmiştir. Dünyada 1985-86 yılları arasında dört ekip eş zamanlı olarak OPKH naklini uygulamıştır. İlk allojenik periferik kan kök hücre (APKH) nakli ise Kessinger tarafından HLA uygun vericiden T hücre depleksyonu yapılarak ALL’li bir hastaya uygulanmıştır.

SON SÖZ: Klinikte kullanılan başlıca hematopoetik kök hücre kaynakları nelerdir?

Kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı.

Son yıllarda, PKH hem OKHN hem de AKHN için Kİ kaynaklı kök hücrelerin yerini almıştır. CIBMTR verilerine göre 2002-2006 ile 2007-2011 arasındaki dönem kıyaslandığında uygulanan kök hücre nakli (KHN) işlemlerinde 20 yaş üstü grupta kök hücre kaynağı olarak PKH kullanımını giderek arttığı görülmektedir. Erişkinlerde allojenik nakillerin %80’ini otolog nakillerin ise %99’unu PKH oluşturmaktadır.

SON SÖZ: Günümüzde en sık kullanılan kök hücre kaynağı nedir?

IBMTR verilerine göre günümüzde erişkinlerde allojenik nakillerin %80’ini otolog nakillerin %99’unu perik kök hücre oluşturmaktadır.

Periferik kan kök hücreler: Avantaj ve dezavantajları nelerdir?

Tablo 1’de periferik kök hücre aferezinin kemik iliği ve göbek kordon kanına göre avantaj ve dezavantajları özetlenmiştir.

Tablo 1. Periferik kök hücre aferezi

Avantajları
1) Genel anestezi gerektirmemesi, ayaktan yapılabilmesi ve daha az travmatik olması gibi uygulama kolaylıkları
2) Aferez öncesi transfüzyon gereksiniminin daha az olması
3) Nakil sonrası engraftmanın daha hızlı gerçekleşmesi
4) Trombosit süspansiyonu gereksiniminin daha az olması
5) Hastanede kalış süresinin daha kısa olmasıdır.

Dezavantajları
1) Toplama işleminin birkaç gün sürebilmesi
2) Her hasta veya vericiden yeterli hücre toplanamaması
3) Sitokinlere veya aferez işlemine bağlı görülebilecek komplikasyonlar
4) Dondurulmuş ürünün infüzyonu sırasında görülebilecek yan etkilerdir.

Periferik kök hücre içeriğinin KI’ne göre yaklaşık 10 kat daha fazla T-lenfosit içeriyor olması araştırmacıları graft versus host hastalığının (GVHH) şiddeti ve insidansının artabileceği yönünde kaygılandırmıştır. Retrospektif analizlerin ilk sonuçları, tek kollu çalışmalar ve Faz III çok merkezli çalışmalar PKH kullanımının akut GVHH oluşması üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmektedir. Ancak, kronik GVHH sıklığı periferik kök hücre kolunda kemik iliğine göre daha fazladır.

SON SÖZ: Periferik kök hücre kullanımı GVHH riskini artırıyor mu?

Kronik GVHH riski daha fazladır.

Kök hücre ürün yeterliliği nedir?

Optimal bir mobilizasyon rejimi hematopoetik yeniden yapılanmanın desteklenmesi ve nakil sonrası iyileşmenin hızlı ve süregen olması için en az sayıda aferez işlemi ile yeterli miktarda kök hücre toplanmasına imkân sağlamalıdır.

Kök hücrelerin kullanımının ilk yıllarında, hangi hücrenin engraftman sağlanması yönünde bir ölçü olacağı uzun zaman tartışma konusu olmuştur. İlk yıl-

larda bazı merkezler mononükleer hücre sayılarını (MNH) esas almışlar ise de zamanla yapılan çalışmalar CD34+ hücreler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem CD34+ hücre sayılarının akım sitometrik yöntemle saptanmasıdır.

SON SÖZ: Klinik pratikte hematopoetik kök hücre belirteci olarak ne kullanılmaktadır?

- CD34

SON SÖZ: Kök hücre nasıl tespit edilir?

- Kök hücreler yüzeyinde CD34 antijeni gibi belli proteinleri eksprese ederler.
- Bu CD34+ hücreler akım sitometri yöntemi kullanılarak tespit edilebilir.
- Akım sitometri bir kaç saat gibi kısa zaman dilimi içinde kök hücreyi tespit etmek için kullanılan indirekt bir yöntemdir.

Kök hücrelerin akım sitometri ile ölçümü

Akım sitometrik yöntemle CD34+ hücrelerin **ölçümü** erken ve geç engraftman kapasitesinin değerlendirilmesinde iyi bir yöntemdir. Hematopoietik kök hücreler akım sitometri ile CD34+, CD38-, Thy-1+, Lin- fenotipiyle belirlenir. Toplanan üründeki CD34+ hücre sayısı; afereze başlandığı anda periferik kanda bulunan CD34+ hücre sayısı, işlenen kan hacmi ve aferez cihazının toplama etkinliği gibi çeşitli faktörlere bağlıdır.

Toplanan ürünün yeterliliğinin değerlendirilmesinde **hedeflenen CD34+ hücre dozu** önem taşımaktadır. İnfüze edilen CD34+ hücre miktarı PKHN sonrası nötrofil ve trombosit engraftmanı ile ilişkilidir. Üründeki CD34+ hücre sayısı ne kadar fazla ise engraftman da o kadar hızlı olmakta ve bu da daha az transfüzyon ve antibiyotik kullanımı ile ilişkili bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda myelomalı hastalarda yüksek doz CD34+ hücre ile yapılan olog kök hücre naklinin toplam sağkalımı (OS) iyileştirdiği bildirilmiştir. Yine lenfomalı hastalarda yapılan çalışmalarda da CD34+ hücre sayısı ile sağkalım arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir.

Mobilizasyon öncesi periferik kan CD34+ hücre sayımı ve sayısı mobilizasyon başarısını öngörmede faydalı bir uygulamadır.

SON SÖZ: OKHN infüze edilecek kök hücre sayısı ne olmalıdır?

Mümkün olan en yüksek dozda CD34+ hücre verilmelidir.

Periferik kan CD34+ hücre sayısı ve mobilizasyon başarısı

Mobilizasyon öncesi periferik kan CD34+ hücre sayımı ve sayısı mobilizasyon başarısını öngörmeye faydalı bir yöntemdir. Ülkemizdeki KHN nakil merkezlerin %96'sı (n:26) aferez başlamadan önce periferik kan CD34 + hücre sayısını analiz etmektedir. Bu şekilde PK CD34+ hücre sayısı ne kadar yüksek ise gerek tek işlemde toplanan hücre sayısı gerekse üründe toplam hücre sayısı daha fazla olacaktır. PK CD34+ hücre/ μ L ve CD34+ hücre/kg toplanması arasında pozitif ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir.

SON SÖZ: PK CD34+ hücre sayısı 20/uL'nin ne kadar üzerinde ise hem aferez işlem sayısı az hem de ürün hücre sayısı o kadar fazla olacaktır. Hedef PK CD34+ hücre sayısı >20/uL olmasıdır.

Tablo 2. PK CD34+ hücre sayısı ve mobilizasyon başarısı ilişkisi

PK CD34+ hücre sayısı/ μ L	İşlem sayısı	Median PK CD34+ hücre sayısı/ μ L	Median toplanan CD34+ hücre dozu $\times 10^6$ /kg	<1x10 ⁶ /kg ürün toplanan işlem sayısı
<10	37	7,6 (5-9,9)	0,73 (0,1-2,2)	30 (%81)
10-14	39	12,5 (10-14,8)	0,96 (0,24-4,3)	20 (%51)
15-20	37	17,3 (15,2-19,8)	1,3 (0,64-6,6)	9 (%24)

Yeterli kabul edilecek kök hücre sayısı nedir?

Schwartzberg ve arkadaşları 52 hastayı içeren bir çalışmada 2.5×10^6 CD34+ hücre/kg sayısının hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanı sağladığını göstermiş ve bu sayının eşik değeri olduğunu bildirmişlerdir. Seattle Fred Hutchinson kanser araştırma merkezinde Bensinger ve arkadaşları 243 hasta içeren çalışmalarında 2.5×10^6 CD34+ hücre/kg alan hastalarda bu rakamın altında alan hastalara göre engraftmanın daha hızlı olduğunu ve 2.5×10^6 CD34+ hücre/kg alan hastaların yaklaşık %60-65'inde hem nötrofil hemde trombosit engraftmanının başarı ile gerçekleştiğini ancak bu sayı 5×10^6 /kg'nin üzerine çıktığında bu başarının %95'lere yükseldiğini bildirmişlerdir. Weaver ve arkadaşlarının çalışmasında 5×10^6 CD34+hücre/kg dozunu alan hastaların yaklaşık %95'inde nötrofil ve trombosit engraftmanın gerçekleştiğini göstermişlerdir. Singhal ve arkadaşları da CD34+ hücre miktarının 2×10^6 /kg'dan az olmasının kök hücre kaynağından bağımsız olarak transplant ilişkili mortaliteyi artırdığını belirtmişlerdir.

Güncel olarak, önemli transplant merkezlerinde **2.0×10^6 CD34+ hücre/kg sayısı başarılı bir OKHN için minimal sayı** olarak kabul edilmektedir. İdeal olarak amaçlanan değer ise $>5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg olarak kabul edilmektedir. AKHN için minimum 3.0×10^6 CD34+ hücre/kg, hedef ise $>5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg'dır. Ancak bazı çalışmalarda AKHN'de $> 8.3 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg sayısı ile nötrofil ve trombosit engraftmanı hızlanırken kronik GvHH'ye bağlı mortalitede artış gösterdiği için ideal sayının $5-8 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg arasında olması istenmektedir.

SON SÖZ: Kök hücre nakli için gerekli minimum kök hücre sayısı nedir?

- Otolog nakil $> 2 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg
- Allojeneik nakil $> 3 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg

SON SÖZ: Allojenik kök hücre nakli için gerekli maksimum kök hücre sayısı nedir?

$> 8.3 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg kronik GvHH'ye bağlı mortalitede artışa sebep olmaktadır.

Toplanan ürünün içeriği nasıl olmalıdır?

Otolog PKH ürününün hüresel eleman içeriği de pratik açıdan önem taşımaktadır. Çünkü aferez ürününde fazla trombosit varlığı trombositopeniyi daha ağır hale getirebilir. Ayrıca, dondurulup eritilirken üründeki trombositler agregre olarak kök hücre kaybına yol açabilirler. İlave olarak, kültür ortamında trombosit, CFU-GM çoğalmasını önleyici etki oluşturabilir. Ürünün eritilerek verilmesi sırasında ürün içerisindeki fazla granülosit ve trombosit kümeleşerek risk oluşturabilirler. Altuntaş ve arkadaşlarının çalışmasında Amicus cihazı ile elde edilen ürünlerde ortanca trombosit kontaminasyonunun daha az olduğu görülmüştür (0.3×10^{11} 'e karşı 1.1×10^{11} ; $p < 0.001$). Periferik kan trombosit sayısında yüzde azalma COM.TEC aleti ile yapılan işlemlerde Amicus aleti ile yapılan işlemlere göre daha fazla saptanmıştır (%18.5'e karşı %9.5; $p = 0.028$). ABO uyumsuz allojenik PKH ürün içerisindeki eritrositler potansiyel böbrek hasarı riski taşımaktadır. Bu nedenle aferez ürünü hematokriti $< \%5$ olmalıdır (%2-8). Örneğin 300 mL kök hücre toplanmış ise ürün içindeki eritrosit kontaminasyonu < 15 mL veya 100 mL ürün toplanmış ise eritrosit kontaminasyonu < 5 mL olmalıdır.

SON SÖZ: Kök hücre aferez ürünü hematokriti $< \%5$ olmalıdır. ABO uyumsuzluğunda böbrek hasarı riski oluşturur.

SON SÖZ: Allojenik periferik kök hücre aferezinde hedef kök hücre miktarı ne olmalıdır?

- Myeloablative ve nonmyeloablative, HLA uygun kardeş ve akraba dışı nakil=
Minimum $> 3 \times 10^6$ CD34+ hücre /kg
İdeal $> 5 \times 10^6$ CD34+ hücre /kg
- HLA uyumsuz nakil= $> 5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg
- Haploidentik nakil= $> 10 \times 10^6$ CD34+ hücre /kg

PERİFERİK KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU

Mobilizasyon periferik kandaki kök hücre içeriğini artırmak için kullanılan yöntemdir. Bu amaçla kullanılan ilaçlara mobilizasyon rejimi denir. İyi bir mobilizasyon rejimi, yeterli sayıda kök hücre mobilize edip toplama yeteneğini artırmalı, hızlı ve süregen engraftmana neden olmalı, kök hücre toplama günü tahmin edilebilmeli, en az sayıda aferez işlemi gerektirmeli, başarısızlık oranı düşük olmalı, toksisite profili düşük olmalı, maliyet etkin olmalı ve tümör kontaminasyon riski düşük olmalı gibi bazı özellikleri taşınmalıdır. Ancak, henüz ideal bir mobilizasyon rejiminden bahsetmek mümkün değildir.

SON SÖZ: Periferik kök hücre mobilizasyonu nedir?

Periferik kandaki kök hücre içeriğini artırmak için kullanılan yöntemdir.

Kök hücreler periferik kana nasıl mobilize edilir?

Normal koşullarda periferik kanda CD34+ hücre miktarı lökositlerin **%0.05'inden daha az** iken, kemik iliğinde mononükleer hücrelerin **%1-4'ünü oluşturur**. Başarılı bir kök hücre nakli için yeter miktarda CD34+ hücre toplayabilmek için bu hücrelerin Kİ'nden kana geçmesini sağlamak gerekir. Bunun için kullanılan ajanlar ve mobilizasyon mekanizmaları Tablo 3'de özetlenmiştir. Toplanan CD34+ hücre sayısı kullanılan mobilizasyon rejimi ile ilişkilidir.

Tablo 3. Mobilizasyon ajanları ve etki mekanizmaları

Mobilizasyon ajanı	Mekanizma
Sitokinler	
GM-CSF	Kemik iliğinde granülosit ve makrofaj üretiminin uyarılması, proteaz aktivasyonu ve kemik iliğinde reseptör-ligand ilişkisinin bozulması.
G-CSF	Kemik iliğinde granülosit aktivasyonu, proteaz salınımı ve kemik iliğinde reseptör-ligand ilişkisinin bozulması.
Kemoterapi	
Mobilizasyon kemoterapisi: <ul style="list-style-type: none"> • Siklofosfamid • Etoposit • Paklitaksel vd 	Kemik iliği supresyonu sonrası granülosit aktivasyonu ve kemik iliği stromasına direkt toksik etki.
Hastalık spesifik kemoterapi: <ul style="list-style-type: none"> • Myeloma: DTPACE, VDT-PACE, CAD. • Lenfoma: ABVD, BEACOPP, R-CHOP, R-DA-EPOCH, R-DHAP, R-ICE, R-ASHAP, R-VGEPP, IVE, VIM. 	Kemik iliği granülositik proteaz salınımı, adezyon molekülleri ekspresyonunda azalma, kemik iliği stroması ile adezyon molekülleri arasındaki ilişkinin bozulması ve kemik iliği stromasına direkt toksik etki.

Tablo 4. Yeni mobilizasyon ajanları ve etki mekanizmaları

Mobilizasyon ajanı	Mekanizma
Pegile G-CSF	Granulosit aktivasyonu, proteaz salınımı ve kemik iliğinde reseptör-ligand ilişkisinin bozulması.
Kök hücre faktörü (SCF)	G-CSF etkisini artırma.
Plerixafor	CXCR4/SDF-1 α ilişkisinin inhibisyonu.
GRO- β analogu (SB-251353)	GRO-beta: CXCR2 reseptörü için kemokin liganttır. Matris metaloproteinaz-9 (MMP-9) aktivasyonu ile mobilizasyona yol açar. Kök hücre ve lökositlerin direkt hareketi ile ilişkilidir.
Trombopoetin (TPO)	Megakaryosit gelişiminin düzenlenmesi, G-CSF sinerjizmi.
Paratroid hormon (PTH)	Kök hücre nişinde hematopoietik büyüme faktörlerini üreten osteoblastların aktivasyonu.
Eritropoetin (EPO)	G-CSF/GM-CSF'nin etkisini potansiyalize etmek.
Büyüme hormonu (GH)	İnsan CFU-GM ve BFU-E gibi progenitör hücre koloni oluşumunu arttırmak.
CXCR4 inhibitörleri (POL6326, BKT140, TG-0054)	Kemik iliği reseptör-ligand ilişkisinin bozulması.
VLA4 inhibitörleri (BIO5192)	Kemik iliği reseptör-ligand ilişkisinin bozulması.
İntegrin inhibitörü (natalizumab)	Kemik iliği reseptör-ligand ilişkisinin bozulması.
Bortezomib	G-CSF etkisini arttırmak.

Kök hücre mobilizasyonu biyolojisi

Kök hücre mobilizasyon tekniklerindeki yeni gelişmelerde kök hücre ve kemik iliği mikroçevresi arasındaki ilişkiden faydalanılmıştır. Stromal hücreler, endotelial hücreler, osteoblastlar ve diğer matriks bileşenlerinden (örneğin; kolajen, fibronektin ve proteoglikanlar) oluşan kemik iliği mikroçevresi ile hemopoietik kök hücre sürekli etkileşim içindedir.

Hematopoietik kök hücreler yüzeylerinde lenfosit fonksiyon ile ilişkili antijen (lymphocyte function-associated antigen), çok geç antijen (very late antigen-4=VLA-4) ve makrofaj-1 (Mac-1) olarak isimlendirilen adezyon moleküllerini, CXCR4 ve CXCR2 kemokin reseptörlerini, CD44 hyaluronan için hücre yüzey reseptörü (CD44) ve P-Selektin Glikoprotein Ligand (CD62L) gibi hücre yüzey glikoproteinlerini ve tirozin kinaz reseptör c-kit'i ifade ederler.

Kemik iliği stromasında yer alan stromal hücre kökenli faktör-1 (Stromal cell derived factor-1 =SDF-1), CXC kemokinlerinden olan GRO- β , damar hücresi adezyon molekülü (vascular cell adhesion molecule-1 =VCAM-1), kit ligand (KL), P-selektin glikoprotein ligand-1 (PSGL) ve hyaluronik asit de kök hücre adezyon molekülleri için ligand görevi görürler.

Kök hücre, kemik iliği matrisi ve osteoklast arası reseptör-ligand etkileşimi HKH'nin kemik iliğinde tutunması için çok önemlidir. Bu önemli reseptör-ligand etkileşimlerine CXCR4/SDF-1, VLA-4/VCAM-1, CD44/HA, CD62/PSLG ve c-kit/KL örnek verilebilir. Birçok prelinik çalışma modeli bu reseptör-ligand etkileşiminin inhibisyonunun kök hücre mobilizasyonu ile sonuçlandığını göstermiştir. Bunların içinde CXC kemokin ailesinin üyeleri olan SDF-1 ve GRO- β en önemlileridir. Bunların tek başına veya kombine inhibisyonu mobilizasyon mekanizmalarını güçlendirmektedir.

Kök hücrenin kemik iliği tutunması önemli rol alan reseptör-ligand etkileşimleri:

- CXCR4 / SDF-1
- VLA-4 / VCAM-1
- CD44 / HA
- CD62 / PSLG
- c-kit / KL

CXCR4: Kemokin Reseptör Tip 4, SDF: Stromal Kökenli Faktör, CD44: hyaluronan için hücre yüzey reseptörü, HA: Hyaluronik Asit (hyaluronan), CD62: P-Selektin, PSLG: P-Selektin Glikoprotein Ligand, c-kit: kök hücre büyüme faktör reseptörü, KL: kit ligand

SON SÖZ: Kök hücre mobilizasyonunda rol alan faktörler ve mekanizmalar neler?

- Niş ve mikrosirkülasyon
- Adesif ve kemotaktik etkileşimler
 - Proteazlar
 - Kemik iliği makrofajları
 - Kompleman, trombolitik yol, SDF-1 ve sfingozin-1-fosfat kemotaktik gradienti
 - Adrenerjik sempatik sinir sistemi

Mobilizasyonda beyin - kan - kemik iliği aksı

Hematopoietik kök hücreler, osteoklastlar, kemik iliği stromal osteoblastlar ve endotel hücreleri katekolaminerjik reseptörleri ifade eder ve homeostazın bir parçası olarak nöronal sinyallere cevap verebilir. Kök hücreler esas olarak osteoblast, endotel ve retiküler hücrelere bağlıdır. Kemik iliğinden çıkıp ve geçici olarak çok düşük seviyelerde kan dolaşımına geçerler. Gün boyunca, kandaki kök hücre seviyeleri, innerve edilmiş kemik iliği mikro ortamında SDF-1 konsantrasyonlarının tam aksine salınım gösterir. Egzersiz, klinik G-CSF stimülasyonları, kanama, organ yaralanması, inflamasyon dahil olmak üzere hem fizyolojik hem de indüklenen stres, katekolaminlerin salınımına ve kök hücrede beta-adrenerjik reseptör ekspresyonu artışına sebep olur. Bunlar, SDF-1 düzeylerinin kemik iliğinde azalması ve PK' da artması ve aynı zamanda kemik iliğinde artmış CXCR4 ekspresyonu ile ilişkilidirler. Buna ek olarak, bu stres koşulları, osteoklastların artışı ve aktivasyonunu ve çeşitli proteolitik enzimlerin serbest bırakılmasını tetikleyerek, kök hücrenin kemik iliğinden kan dolaşımına mobilize olmasını sağlar. Fotografik uyarılar gözden retinal hipotalamik aks aracılığıyla beyine suprakiazmatik nükleusa iletilir. Sinyaller, kemik iliği mikro çevresinde ritmik olarak norepinefrin salgılayan sempatik sinir sistemi aracılığıyla kemik iliğine iletilir. Stromal hücreler üzerindeki β 3-adrenerjik reseptörlere norepinefrin bağlanması, Sp1 yıkımı ve Cxcl12 azalmasını sirkadiyen bir şekilde tetikler ve kemik iliğinden kan dolaşımına ritmik kök hücre salınımını uyarır.

SON SÖZ: Öğleden sonra aferez uygulaması ile daha fazla ürün toplanabilir mi?

İleri dönük çalışmaların sonucuna göre aferez zamanlaması belirlenmelidir.

SON SÖZ: Kök hücre aferezinde β -adrenerjik reseptör uyarıcıların yeri nedir?

Teorik olarak osteoklast aktivasyonu ve çeşitli proteolitik enzimlerin serbest bırakılmasını tetikleyerek, kök hücrenin kemik iliğinden kan dolaşımına mobilize olmasını sağlayabilir.

Periferik kan kök hücre mobilizasyonunda çeşitli ajanlar çeşitli mekanizmalarla (proeaz bağımlı veya proteaz bağımsız) etki yapmaktadır. Bunların ürünlerdeki CD34+ hücre çekirdekli hücre sayılarına etkileri farklıdır (Tablo 5). KT+G-CSF veya G-CSF+plerixafor daha verimli kök hücre ürün toplamasına sebep olabilir.

SON SÖZ: Periferik kök hücre mobilizasyonunda sık kullanılan ajanlar nelerdir?

- G-CSF
- Kemoterapi + G-CSF
- G-CSF + Plerixafor

Tablo 5. Mobilizasyon rejimlerinin ürün hücre sayısı üzerine etkileri

Rejim	Grup	N	Aferez günü WBCx10 ⁹ /L	Üründe TNC sayısı (x10 ⁹)
KT+G-CSF	Otolog	444	13.6+11	17.2+10
KT+G-CSF+plerixafor	Otolog	21	19.1+10	18.8+10
Plerixafor+ G-CSF	Otolog	34	43.9+19	31.5+11
G-CSF	Allojenik	408	42.4+11	45.6+18

WBC: Beyaz kan hücresi, TNC: Total çekirdekli hücre

SİTOKİN İLİŞKİLİ MOBİLİZASYON

Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF)

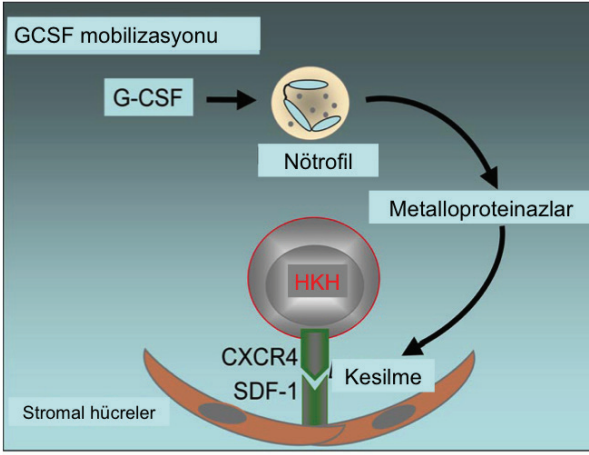
GM-CSF hematopoietik progenitör hücrelerin özellikle de CD14+ monositlerin ve CD80+ dentritik hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını uyararak mobilizasyonu sağlar. Sargramostim mayadan üretilen rekombinant GM-CSF'dir. FDA tarafından 1991'de onaylanmıştır. Bu ajanın günümüzde PKH mobilizasyonunda tek başına kullanımı oldukça nadirdir. G-CSF ile GM-CSF kombinasyonu ise yalnız G-CSF uygulamasına göre avantaj sağlamadığı için günümüzde primer mobilizasyon rejimi olarak tercih edilmemektedir. Ancak kombinasyon rejimi tek başına G-CSF'nin başarısız olduğu durumlarda kurtarma rejimi seçeneklerinden biri olabilir.

Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF)

G-CSF 25 kDa ağırlığında ve 177 aminoasitten oluşmuş bir proteindir. Diğer sitokinlere göre etkinliğinin daha fazla ve toksisitesinin daha az olması nedeniyle sık kullanılmaktadır. İki formu bulunmaktadır: r-metHu-G-CSF (filgrastim) ve rHuG-CSF (lenograstim). Genel olarak her iki formun da biyolojik aktiviteleri yaklaşık olarak benzerdir.

G-CSF nasıl etki eder?

G-CSF uygulaması kemik iliği mikroçevresinde fonksiyonel değişiklikler oluşturur. G-CSF kemik iliğinin ekstraselüler sıvısında bulunan matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ile birlikte nötrofil serin proteaz katepsin G (CG) ve nötrofil elastaz (NE) salınımına sebep olur. Bu durum vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), kök hücre büyüme faktörü reseptörü (c-kit), kemokin reseptör tip 4 (CXCR4) ve stromal kökenli faktör (SDF-1) moleküllerinin artmış yıkımı ile sonuçlanır. Yani kemokinler ve bunların reseptörleri ve ekstraselüler matriks ile arasındaki ilişki bozulur. Bunun sonucu olarak da granülosit aktivasyonu ve kök hücre mobilizasyonunun sağlandığı düşünülmektedir.

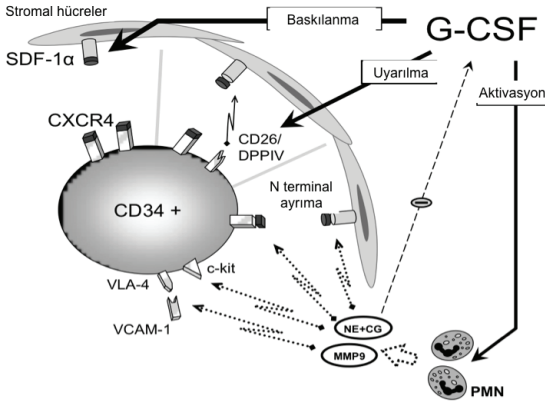


Şekil 1. G-CSF etki mekanizması: G-CSF nötrofilleri uyararak katepsin G, elastaz ve matriks mettaloproteaz salınımına sebep olur. Bu proteazalarda CXCR4 ile SDF arasındaki bağı kesilmesine neden olur.

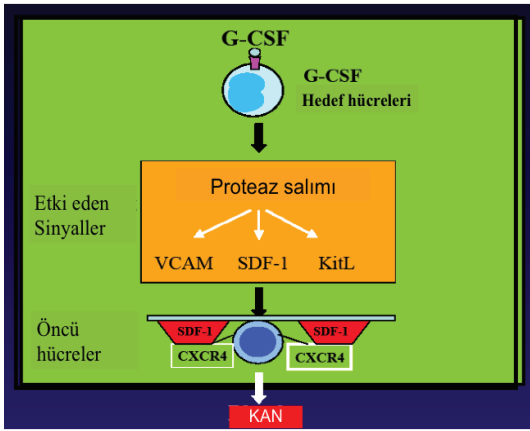
Birkaç çalışmada proteaz eksik farelerde de G-CSF'in kök hücreleri mobilize edebildiği gösterilmiştir (proteaz bağımlı olmayan yol). G-CSF'in proteaz bağımlı olmayan şekilde mobilizasyonu sağlama mekanizması G-CSF'nin osteoblast aktivitesini azaltması ve dolayısıyla osteoblastlardaki SDF-1 α mRNA ekspresyonunun azalması ile açıklanmaktadır. Yine de bu biyolojik mekanizmalar çok karmaşık ve tam olarak hala anlaşılabilir değildir.

Tablo 6. G-CSF etki mekanizmaları

Proteaz bağımlı mekanizma	Proteaz bağımlı olmayan mekanizma
<ul style="list-style-type: none"> Kemik iliği ekstraselüler sıvıda bulunan MMP-9, nötrofil serin proteaz, katepsin G ve nötrofil elastaz salınır. Bunlar VCAM-1, Kit ligand ve SDF-1 adezyon molekülleri yıkımına sebep olur. Kemokin-reseptörleri ve ekstraselüler matriks arası ilişki bozulur. 	<ul style="list-style-type: none"> Kemik iliğinde osteoblast aktivitesini suprese eder. Sekonder olarak da mRNA düzeyinde SDF-1 azalmasına yol açar. SDF-1/CXCR4 sinyalizasyonu kesilir.
<p>VCAM: vasküler hücre adezyon molekülü, SDF: stromal kaynaklı faktör, CXCR: kemokin reseptör</p>	



Şekil 2. G-CSF etki mekanizması: G-CSF Nötrofillerden MMP ve katepsin G salgınımına sebep olur. Bunlarda VCAM-1, Kit ligand adezyon molekülleri yıkımına sebep olur. Ayrıca stromal hücrelerden SDF1 yapımının baskılanmasına sebep olur.



Şekil 3. G-CSF etki mekanizması: G-CSF hedef hücrelerde proteaz salgınımına sebep olur. Bunlar VCAM-1, Kit ligand ve SDF-1 adezyon molekülleri yıkımına sebep olur. Elesa olarakta CXCR4-SDF1 iletişimi bozulur.

SON SÖZ: G-CSF mobilizasyonda asıl etki mekanizması nedir?

SDF-1 adezyon moleküllerini azaltıp SDF-1/CXCR4 sinyalizasyonu keserek mobilizasyona sebep olur.

Tek başına G-CSF kullanımının mobilizasyon ve nakil kinetiklerine etkisi nasıl?

Mobilizasyonda yalnız başına G-CSF kullanımının etkinliği Schmitz ve arkadaşları tarafından yapılan bir Faz 3 çalışmada da kanıtlanmıştır. Bu çalışmada 58 NHL ve HL tanılı hastanın 27'sine 10 µg/kg/gün 6 gün süresince uygulayarak mobilize ettikleri periferik kök hücreler, diğer 31'ine de kemik iliği nakli uygulanmıştır. G-CSF mobilizasyonu ile ortalama 2.8 x10⁶ CD34+ hücre/kg elde edilmiştir. Kemik iliği, periferik kök hücre nakli ile karşılaştırıldığında PKHN'de trombosit transfüzyon ihtiyacı anlamlı olarak daha düşük (6'ya karşılık 10; p<0.001), trombosit engrafman süresi (16 güne karşılık 23 gün; p=0.02) ve nötrofil engrafman süresi (11 güne karşılık 14 gün; p=0.005) daha kısa bulunmuştur.

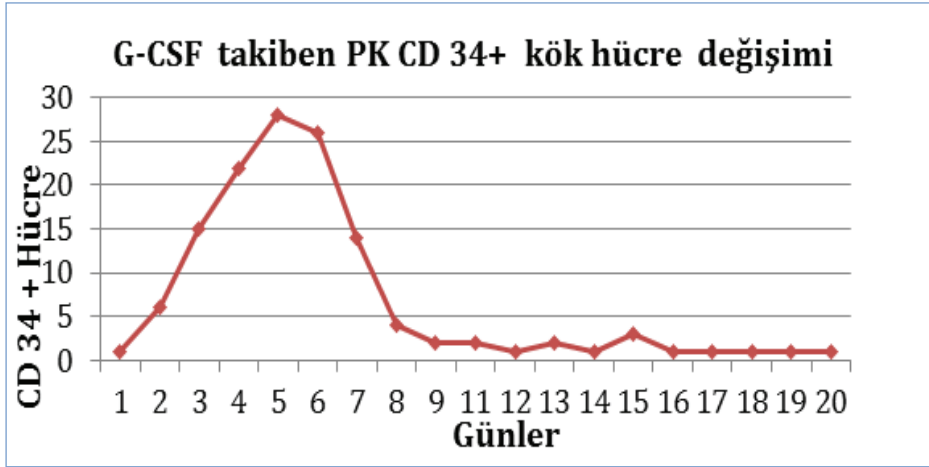
G-CSF kaç gün verilmelidir?

Günde 10 µg/kg dozunda G-CSF dolaşımdaki CFU-GM miktarında ortalama 157 kat, CD34 (+) hücrelerde 22 kat artışa sebep olmaktadır. Günümüzde allojenik vericilerde etkili mobilizasyon için sıklıkla kullanılan protokol; 5 günlük G-CSF (5-10 µg/kg/gün, s.c.) uygulanması ve takip eden günde kök hücre aferezi yapılmasıdır. G-CSF sonrası maksimum CD34+ hücre düzeyinin 5. günde görüldüğü, 7.günden sonra G-CSF verilmesinin ilave bir fayda sağlamadığı bilinmektedir.

Ülkemizde KHN merkezlerin %96'sı aferez işlemine başlamadan önce PK CD34+ hücre sayısını analiz etmektedir. Merkezlerin %67'i PK CD34+ hücre sayısını mobilizasyonun 5. gününde analiz ederken %33'ü ise 4.günde analiz etmektedir. Merkezlerin %52'si aferez başlatmak için PK CD34+ hücre sayısı için eşik değer olarak >10/µL alırken %41'i ise > 20/µL hedef almaktadır.

SON SÖZ: G-CSF mobilizasyonunda maksimum CD34+ düzeyine hangi gün ulaşılır?

- 5.gün



Şekil 4. G-CSF sonrası PK CD34+ hücre düzeyi ve kök hücre toplamaya başlama günü ilişkisi: G-CSF uygulaması sonrası 4-6 günlerde PK CD34+ hücre sayısı maksimum olmaktadır (20-30/µL). Bu günlerde kök hücre aferezine başlanmalıdır. 7 günden sonra PK CD34+ hücre sayısı bazal değere yaklaşmaktadır. Bu nedenle işleme devam edilmemelidir.

G-CSF optimum doz nedir?

Kök hücre mobilizasyonunda kullanılan G-CSF'nin dozu ile toplanan CD34+ hücre sayısı arasında bir korelasyon olduğu yani bir doz cevap eğrisinin olduğu

gösterilmiştir. Nademanee ve arkadaşları G-CSF'nin dozunun 5 µg/kg/günden 10 µg/kg/güne çıkarılmasıyla periferik kanda dolaşan CD34+ hücre sayısının 28 kat arttığını bildirmişlerdir. Sheridan ve arkadaşları 12 ile 24 µg/kg/gün G-CSF dozlarını kıyaslamışlar ve doz artımı ile toplanan CFU-GM sayılarının önemli ölçüde arttığını ifade etmişlerdir. Öte yandan, pediatrik hasta grubunda yapılan prospektif randomize bir çalışmada ise filgrastim dozunun 10 µg/kg'dan 20 µg/kg/gün dozuna çıkarılması karşılaştırılmış ancak yüksek dozun aferez sayısında azalma sağlamadığı bildirilmiştir.

Narayananasami ve arkadaşları 22 NHL ve HL hastasında kök hücre mobilizasyonu için G-CSF 10 µg/kg/gün 4 gün süreyle kullanmışlar ve bu sürenin sonunda üründe ortalama CD34+ hücre sayısını $2.5 \times 10^6/kg$ olarak bildirmişler ve hastaların yarısında sadece 1 kez aferez işleminin yeterli olduğunu sadece hastaların %4'ünde (n=1) 3 kez aferez işlemi uygulandığını belirtmişlerdir.

G-CSF günlük kullanım sayısı mobilizasyona etkili mi?

Carrion ve arkadaşları randomize çalışmada otolog kök hücre mobilizasyonunda günde iki kez ($2 \times 5 \mu g/kg/gün$) ve tek kez ($1 \times 10 \mu g/kg/gün$) G-CSF kullanımını karşılaştırmış ve çalışmanın primer sonlanım noktası CD34+ hücre sayısını iyileştirme olarak belirlendiğinde bunun günde çift kez G-CSF kullanımında başaramadıklarını bildirmişlerdir. Günde bir ve iki kez kullanımını karşılaştıran diğer randomize kontrollü çalışmada Kim S ve ark ikisi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 7). Günde iki kez uygulamanın günde tek doza göre daha fazla ürün verdiği ile yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle, kliniklerin tercihi önemlidir.

Tablo 7. G-CSF tek doz ile çift dozu karşılaştırması

Randomize çalışma	Tek doz (n=20)	Çift doz (n=20)	p
Myeloma: Cy-4g/m² NHL: ESHAP			
Lenograstim, cilt altı	1x10 µg/kg/gün	2x5 µg/kg/gün	
Yan etki	Benzer	Benzer	NS
Toplanan CD34+ hücre	19,4 x 10 ⁶ /kg	15,8 x 10 ⁶ /kg	0.47
Hedef >5 x10⁶/kg CD34+ hücre toplama	%90	%100	0.24
İşlem sayısı, median	1	2	0.13
Sonuç	NHL (n=15) ve Myeloma (n=25) hastalarında kemoterapiyi takiben tek ve çift eşit doz G-CSF uygulamalarının sonuçları benzer.		

SON SÖZ: Otolog kök hücre mobilizasyonunda günlük G-CSF kullanım sayısı nedir?

Günde tek veya iki bölünmüş dozda kullanılabilir.

Allojenik kök hücre mobilizasyonunda günde iki kez (2x5 µg/kg/gün) ve tek kez (1x10 µg/kg/gün) G-CSF kullanımı karşılaştırılmış randomize çalışmalara baktığımızda Kröger ve arkadaşları bölünmüş dozda G-CSF (günde iki kez 5 ug/kg lenograstim) uygulamasının, tek doz (günde bir kez 10 ug/kg lenograstim) uygulamadan daha etkin olduğunu ve üründe daha fazla miktarda CD34+ hücre sayısı sağladığını ve daha az aferez işlemi gerektirdiğini bildirmiştir. Ancak diğer bir randomize çalışmada tek doz G-CSF'nin vericilerin %95'inde tatmin edici düzeyde kök hücre ürününe yol açtığı bildirilmiştir. Bu nedenle güncel klinik pratikte bir yöntem ötekine tercih edilmemektedir. Her ikisinde kullanılmaktadır.

SON SÖZ: Allojenik kök hücre mobilizasyonunda günlük G-CSF kullanım sayısı nedir?

Günde tek dozda kullanımı pratik olabilir.

Ülkemizde merkezlerin %67 Filgrastim 5 µg/kg/gün günde iki eşit dozda kullanmayı tercih ettiği görülmektedir. Biz kendi pratik uygulamamızda otolog mobilizasyon için çift eşit doz uygulamayı, allojenik mobilizasyon ise tek doz uygulamayı tercih ediyoruz.

SON SÖZ: G-CSF optimum doz nedir?

10 µg/kg/gün, intravenöz/cilt altı, tek veya iki bölünmüş dozda

SON SÖZ: G-CSF kullanım şekli mobilizasyona etkili mi?

Güncel klinik pratikte günde tek veya günde eşit iki dozdan biri ötekine tercih edilmemektedir. Her ikisinde kullanılmaktadır.

G-CSF tipi mobilizasyona etkili mi?

Günümüzde, ülkemizde biri Filgrastim (Neupogen™) diğeri Lenograstim (Granocyte™) olmak üzere klinik kullanımda olan iki rekombinant orjinal G-CSF ilacı bulunmaktadır. Lenograstim memeli hücreleri tarafından kültürde üretilmiş olup, glikozillenmiş G-CSF'dir. Filgrastim ise E.coli bakterisine insan geni verilmesi ile rekombinant DNA teknolojisi ile kültür ortamında üretilmiş olan glikolize olmayan G-CSF'dir. G-CSF'nin glikolize formda olması (Lenograstim) çeşitli pH ve ısı değişiklikleri ve proteolize karşı molekülün sta-

bilitesini sağlar. Bu özelliği nedeniyle Lenograstim oda ısısında saklanabilirken, Filgrastim +4 °C’de saklanmalıdır, oda ısısında aktivitesi azalır. Glikolizasyon aynı zamanda hücrel G-CSF reseptörüne olan ilgiyi artırır. Lenograstimin G-CSF reseptörüne bağlanma yatkınlığı filgrastime göre üç kat daha fazladır. Bu nedenle ilaç prospektüsünde 1 µg filgrastim için 100.000 biyolojik ünite, lenograstim için 127.750 ünite olduğu belirtilir. Bu in vitro %27 farklılık olarak çalışmalara yansır.

Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda G-CSF’in kemik iliği hematopoietik kök hücre üzerine etkisini değerlendirmek için en etkin yöntem dolaşımdaki CD34+ hücre miktarının ölçümüdür. Ing ve arkadaşlarının çalışmasında 400 sağlıklı vericide kök hücre mobilizasyonuna G-CSF tipinin (lenograstim veya filgrastim 10 ug/kg/gün) etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada lenograstim alan grupta periferik CD34+ hücre miktarı biraz daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak fark bulunmadığı görülmüştür. Sağlıklı vericilerde G-CSF tiplerini karşılaştıran diğer randomize çalışmalar incelediğinde dolaşıma mobilize olan CD34+ hücre miktarı bakımından her iki tip G-CSF’nin birbirine üstünlüğünün görülmeyeceği ve her iki ajanın yan etkilerin sıklığının ve şiddetinin benzer olduğu söylenebilir.

SON SÖZ: Allojenik kök hücre mobilizasyonunda G-CSF tipi önemli midir?

PK CD34+ hücre miktarı bakımından fark yok. FİYAT daha belirleyicidir.

Ataerjin ve arkadaşları ise çalışmalarında lenograstimin (7.5 µg/kg/gün) filgrastim (10 µg/kg/gün) kadar etkin olduğunu mobilize edilen CD34+ hücre sayısı, aferez sayısı, transplant sonrası lökosit ve trombosit engraftman süresi, G-CSF, parenteral antibiyotik ve transfüzyon gereksinimleri açısından anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Lefrere ve arkadaşları da kemoterapi sonrası G-CSF ile otolog kök hücre mobilizasyonu yapılan 126 hastanın geriye dönük verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında CD34+ hücre miktarına kullanılan G-CSF tipinin (Lenograstime karşı Filgrastim) etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Otolog periferik kök hücre mobilizasyonuna G-CSF tiplerinin etkisini değerlendirmek için Kopf ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada 103 hematolojik maligniteli veya solid tümörlü hastada kemoterapi sonrası lenograstim, filgrastim ve molgrastimin etkisi karşılaştırılmıştır. Afereze başlama gününün lenograstim kolunda daha erken olduğu ancak her üç tip G-CSF ile elde edilen CD34+hücre miktarının benzer olduğu görülmüştür.

SON SÖZ: Otolog kök hücre mobilizasyonunda G-CSF tipi önemli midir?

Elde edilen CD34+hücre miktarı benzer. FİYAT daha belirleyicidir.

Biz kendi klinik pratiğimize ülkemizde ticari olarak mevcut olan her iki ajanı kullanma deneyimine sahibiz. Her iki ajanın da etkin olduğunu söyleyebiliriz. Tercihle maliyet etkinlik analizinin önemli olduğunu söyleyebiliriz.

SON SÖZ: Allojenik periferik kök hücre aferezinde G-CSF dozu nedir?

Filgrastim/Lenograstim; 1x10 µg/kg/gün veya 2x5 µg/kg/gün, SC, aferez işlemine 5. gün başlanır ve gerekirse 2 gün daha devam edilir (5-7 gün).

G-CSF uygulama yolu ne olmalıdır?

Lee KE ve ark 6 günlük G-CSF sürekli intravenöz (IV) infüzyonu ile cilt altı (SQ) uygulamayı her bir kolda 15 verici olan randomize bir çalışmada karşılaştırmıştır. Maksimum CD34+hücre sayısı ve yüzdesi artışı IV grubunda 3 gün, SQ grubunda ise 5.gün tespit edilmiştir. Pik CD34+ hücre düzeyine IV grubunda daha hızlı olarak 3.günde ulaşılmıştır (49.3/µL vs 35.9/µL; p=0.043). Plazma rhG-CSF düzeyi WBC sayısı arttıkça her bir grupta mobilizasyon boyunca progressif azalmıştır. Serum rhG-CSF düzeyi ile PK CD34+ hücre sayısı arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Yan etki profili 2 grup arasında benzer tespit edilmiştir. Her iki rejim ile de hedef hücre sayısına ulaşılmıştır.

SON SÖZ: Kök hücre mobilizasyonunda G-CSF uygulama yolu nedir?

Cilt altı ve intravenöz uygulamalar etkin ve güvenlidir.

Ankara Onkoloji Hastanesinde otolog kök hücre mobilizasyon rejimi olarak risk tabanlı mobilizasyon rejimi kullanıyoruz. Düşük riskli grupta birinci sırada G-CSF kullanılmaktayız. G-CSF 2x5 µg/kg/gün dozunda subkutan uygulanmaktadır. Uygulamaya en fazla 3 aferez işlemi olmak üzere yeterli hücre toplanana kadar devam edilmektedir (4-7 günler veya 5-7 günler).

Gerek allojenik vericilerde gerekse otolog nakil hastalarında G-CSF kullanımını sonrası benzer yan etkiler görülmektedir. G-CSF uygulanan hemen her bireyde kas-iskelet ağrısı başta olmak üzere somatik yakınmalar gelişmektedir. Bu somatik yakınmalar genellikle tolere edilebilmekte ve çok az sayıda hasta veya vericide ilacın kesilmesine gereksinim duyulmaktadır. Vericiler için uzun dönem yaşam riski neredeyse yok denecek kadar azdır. Nadir görülen ciddi komplikasyonlar arasında dalak rüptürü, myokard infarktüsü ve serebrovasküler hastalık (SVH) bulunmaktadır. Bunlara ilaveten sağlıklı vericide mobilizasyon aşamasında rabdomyoliz gelişen olgu deneyimimiz oldu. Rabdomyoliz destek

tedavisi ile geriledi ve sonrasında başarılı bir mobilizasyon işlemi gerçekleşti. Periferik kök hücre mobilizasyon aşamasında bu tür nadir komplikasyonlarla karşılabileceği akılda tutulmalı ve erken dönemde müdahale ile başarısız mobilizasyon girişimi önlenmelidir.

SON SÖZ: Otolog periferik kök hücre aferezinde G-CSF dozu nedir?

Filgrastim/Lenograstim; 10 µg/kg/gün tek doz veya 2x5 µg/kg/gün, SC, aferez işlemine 5. gün başlanır ve gerekirse 4 gün kadar daha devam edilir (5-9 gün).

Biyobenzer G-CSF etkin ve güvenli mi?

Son yıllarda, orijinal G-CSF yanında, biyobenzer G-CSF ajanları aynı indikasyonlarda sağlık otoriteleri tarafından onaylanmıştır. Lisanslı biyolojik ürünlerde benzerlik, imalat süreçlerinde farklılıklar, immünojeniteye neden olma potansiyeli ve bu biyolojik benzeri ürünlerin değiştirilebilirliği konuları halen bilim alanı tarafından tartışılmaktadır.

Mevcut veriler, orijinal G-CSF ile karşılaştırıldığında biyobenzer G-CSF'nin kök hücre mobilizasyonunda güvenirliliği ve etkinliği benzer olduğunu göstermektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada lenograstim, filgrastim ve biyobenzer filgrastim karşılaştırılmıştır. Otolog periferik kök hücre mobilizasyonu yapılan hastalarda (n=96) G-CSF ajanlarının medyan dozları arasında anlamlı farklılık bulunmazken, mobilize edilen CD34+ hücre sayısı lenograstime kıyasla biyobenzer filgrastimde anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p=0.01).

Altuntaş ve ark çalışmasında biyobenzer filgrastim (Leucostim®) (n:43), orijinal filgrastim (Neupogen®) (n:71) ve lenograstim (Granocyte®) (n:32) lenfoma ve myelomalı hastalarda karşılaştırılmıştır. Median ürün CD34+ hücre sayısı/kg (Neupogen® 6.18 x10⁶, Granocyte® 6.2 x10⁶ ve Leucostim® 6.2 x10⁶; p: 0.959) ve median aferez işlem sayısı açısından fark izlenmemiştir (p:0.615). Tedavi kolları arasında mobilizasyon yetmezliği açısından fark tespit edilmemiştir (Neupogen® %11.3, Granocyte® %21.9 ve Leucostim® %16.3; p:0.366). Hiçbir hastada mobilizasyon sırasında ciddi yan etki görülmemiştir. Leucostim® orijinal G-CSF (Neupogen® ve Granocyte®) kıyasla eşit derecede etkili ve güvenli gözükmektedir (Tablo 8).

Hem hasta hem de sağlıklı vericiler arasında biyobenzer G-CSF ve orijinal G-CSF'nin etkinlik ve güvenlik açısından arasında önemli farklılık olmadığı bildirilmektedir. Ayrıca, Biyobenzer ilaçların önemli maliyet avantajları göz ardı edilmemelidir.

Daha sağlıklı kararlar verebilmek için hem hastalar hem de sağlıklı vericiler için uzun süreli takip verileri önemlidir. G-CSF seçimi konusunda biyobenzer G-CSF'yi orijinal G-CSF ile doğrudan karşılaştıran çok merkezli randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

SON SÖZ: Biyobenzer G-CSF etkin ve güvenli midir?

Leucostim™ orjinal büyüme faktörleri kadar etkili ve güvenli gözükmektedir.

Tablo 8. Biyobenzer ve orjinal G-CSF mobilizasyonu parametreleri üzerine etkisi

Değişkenler	Orjinal filgrastim (Neupogen®) (n: 71; %48.6)	Biobenzer filgrastim (Leucostim®) (n:43; %29.5)	Orjinal Lenograstim (Granocyte®) (n:32; %21.9)	p
Aferez işlem sayısı (gün), ortanca (aralık)	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (1-4)	0.615
CD34 ⁺ hücre ürünü (×10 ⁶ /kg), ortanca (aralık)	6.18 (0.8- 18.3)	6.2 (1.79-14.45)	6.2 (0.24- 13.54)	0.959
Mobilization başarısızlığı (n, %)	8 (%11.3)	7 (%16.3)	7 (%21.9)	0.366

SON SÖZ: G-CSF tipleri arasında etkinlik farkı var mı?

Filgrastim, lenograstim ve biobenzer filgrastim arasında ciddi etkinlik ve yan etki farklılığı bildirilmemiştir.

KEMOMOBİLİZASYON

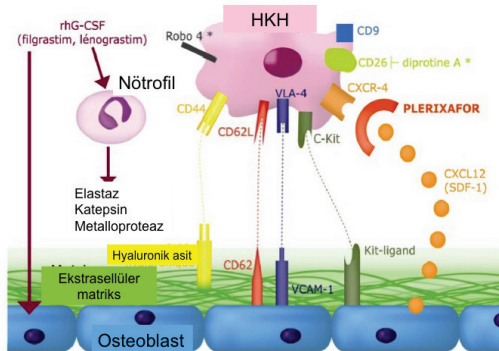
Kemoterapi + G-CSF

G-CSF gibi sitokinlerin mobilizasyon ajanı olarak kullanımından önce myelosupresif kemoterapiyi takiben hematopoietik erken toparlanma döneminde periferik kanda geçici olarak kök hücrelerin arttığı fark edilmiştir. Bu nedenle PKH mobilizasyonunda en eski uygulanan protokoller yalnız başına mielosupresif kemoterapi ajanları olmuştur. 1990'lı yıllarda ise GM-CSF/G-CSF'nin PK kök hücre miktarını artırdığı tespit edilmiş ve bu nedenle tercih edilir ajanlar olmuştur. 2000'li yıllarda ise G-CSF ve GM-CSF'in kullanılabilir hale gelmesiyle kemoterapi ve sitokin kombinasyonunun kök hücre mobilizasyonunda daha etkili olduğu görülmüştür.

Kemoterapiye sitokin eklenmesi mobilizasyon işleminde hala tam olarak anlaşılmamış kompleks etkiler ortaya koyar. Kemoterapinin mobilizasyon etkisi oldukça farklıdır. Çoğunlukla kemoterapi uygulandıktan sonra 10-18. günde ortaya çıkar. Bu durumdan başlıca kullanılan ajan ve hastalık olmak üzere birçok faktör sorumludur. Araştırmacılar siklofosfamid ve G-CSF ile mobilizasyonun kemik iliğinde proteaz salınımında sinerjik etki gösterdiklerini bildirmektedir (Tablo 9). Çünkü bu ajanların her biri ayrı olarak uygulandığında granülositik proteaz salınımını arttırdığı ve kemik iliği stroması ile adezyon molekülleri arasındaki ilişkiyi bozarak mobilizasyonu sağladığı gösterilmiştir (Şekil 5). Ek olarak kemoterapinin kemik iliği stromasına toksik etkisi hematopoietik kök hücreyi harekete geçirerek kök hücre mobilizasyonunu sağlar.

Tablo 9. Kemoterapi etki mekanizmaları

Proteaz bağımlı mekanizma
<ul style="list-style-type: none">• Kemik iliği nötrofil proteaz salınımı• Osteoblast ve endosteal makrofaj baskılanır• Adezyon molekülleri ekspresyonu azalır• Kemik iliği stroması ile adezyon molekülleri arasındaki ilişki bozulur• Kemik iliği stromasına direkt toksik etki



Şekil 5. Kemoterapi mobilizasyon etki mekanizması. Kemik iliği stromasına direkt toksik etki gösterir. Adezyon molekülleri ekspresyonu baskılanır. Kemik iliği stroması ile adezyon molekülleri arasındaki ilişki bozulur.

Otolog nakilde kök hücre mobilizasyonu için çeşitli kemoterapötik ajanlar G-CSF ile birlikte kullanılmaktadır. Siklofosfamid + G-CSF bunların içinde en sık kullanılanlardır. Bu rejim hem kök hücre mobilizasyonunda oldukça etkili hem de tümör hücrelerine karşı iyi bir kemoterapötik ajandır. Lenfomalı hastalarda kullanılan kurtarma rejimleri de mobilizasyon rejimi olarak kullanılabilir. Büyük çalışmalarda KT + G-CSF ile mobilizasyon yapılan lenfoma, myeloma ve özellikle meme kanseri başta olmak üzere diğer maligniteli hastalarda nötrofil engraftmanının ortalama 9-11.günlerde, trombosit engraftmanının ise ortalama 9-10.günlerde olduğu bu sürenin tek başına G-CSF ile mobilizasyon yapılan hastalara göre biraz daha kısa olduğu bildirilmiştir.

Tablo 10. Güncel kemomobilizasyon protokolleri

Hastalık spesifik kemomobilizasyon	Mobilizasyon spesifik kemoterapi
Myeloma: DPACE, VDT-PACE, CAD	Siklofosfamid-tabanlı Cy 1.5–4.0 g/m ²
Lenfoma: ABVD, BEACOPP, R-CHOP, R-DA-EPOCH, R-DHAP, carbo-DHAP, dexamethasone-BEAM, R-mini-BEAM, R-ICE, IVE, R-AVCBP, R-Bendamustine, VIM, VGEP, ASHAP vb.	Etoposid-tabanlı

Mobilizasyon rejimi olarak kullanılan siklofosfamid çalışmalarda 1.5-7 g/m² gibi farklı dozlarda kullanılmıştır. Siklofosfamid 7 g/m² ile 4 g/m²'nin karşılaştırıldığı çalışmada 4 g/m²'nin hem daha az toksik hem de 7 g/m² kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Tablo 11'de çalışmalar ve karşılaştırmalı sonuçları görülmektedir.

Altuntaş ve arkadaşlarının çalışmasında tek başına siklofosfamid (4g/m²) ile 32 lenfoma ve myelomalı hastada toplam 40 aferez işlemi sırasında hasta başına ortalama 3.0x10⁶ ve 4.1 x10⁶ CD34+ hücre/kg toplanmış ve mobilizasyon başarısızlığı tespit edilmemiştir. Siklofosfamid + G-CSF ile tek başına G-CSF'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise hem lenfoma hem de myelomlu hastalarda siklofosfamid + G-CSF ile mobilizasyonda daha yüksek CD34+ hücre elde edilmiştir. CD34+ hücre sayısı yüksek olduğunda nötrofil ve trombosit yamanmasının daha hızlı ve yaşam süresinin daha iyi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Yine siklofosfamid + G-CSF ile mobilizasyonda yeterli kök hücre miktarına ulaşmak için gerekli olan aferez işlem sayısı tek başına G-CSF ile mobilizasyona göre daha azdır.

SON SÖZ:

Cy+G-CSF kullanımında sadece G-CSF kullanımına göre hem kök hücre ürün sayısı daha fazla hem de yeterli kök hücre toplamak için gerekli aferez işlem sayısı daha azdır.

Yakın zamanda Dingli ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif analizde 74 MM tanılı hasta yalnız G-CSF ile mobilize edilirken 127 MM'lu hastada siklofosfamid + G-CSF uygulanmış ve sonuçta toplanan hücre sayısında fark bulunmazken siklofosfamid + G-CSF ile mobilize edilen hastalarda aferez işlem sayısı anlamlı olarak daha az (4'e karşılık 2, $p < 0.0001$) bulunmuştur. Bu durum, siklofosfamid + G-CSF ile mobilizasyonun tandem olog nakil için daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

SON SÖZ:

Myelomalı hastalarda Cy+G-CSF kullanımında sadece G-CSF kullanımına göre toplanan kök hücre ürün sayısı daha fazladır. Bu nedenle tandem OKHN yapılacak hastalarda daha uygun olabilir.

Demirer ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda CE (siklofosfamid + etoposid), CEP (siklofosfamid + etoposid + sisplatin) ve siklofosfamid + paklitaksel rejimlerinin olog kök hücre toplanmasında yalnız başına siklofosfamid rejiminden daha etkili olduğunu göstermişlerdir.

Periferik kana kök hücre mobilizasyonunda kullanılan kemoterapi rejimlerinin seçimi mobilizasyonun başarısını etkilemektedir. Tek başına siklofosfamid ile 61 hastada 395 aferez işlemi sırasında hasta başına ortalama 4.0×10^7 hücre toplanırken, siklofosfamid + etoposid rejimi ile 33 hastada 218 aferez işlemi sonrası ortalama 8.3×10^7 hücre toplanmıştır. Siklofosfamid + Etoposid + G-CSF (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$) kullanımında ise bu sayı 122 aferez işlemi sonunda ortalama 38.8×10^7 hücre olmuştur.

SON SÖZ:

Siklofosfamid rejimine etoposid eklenmesi toplanan kök hücre ürün sayısı artırmaktadır. Ancak etoposid getirdiği yan etkiler göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle mobilizasyon başarısızlık riski yüksek olan olgularda uygun olabilir.

Mobilizasyon maliyetini azaltmaya yönelik G-CSF kullanım süresini araştıran ve merkez tecrübesini paylaştığımız Hacıoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada orta doz siklofosfamid ile birlikte G-CSF mobilizasyonun 3. gününde 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda başlanmış ve 5 gün sonra 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozuna çıkmıştır. Bu rejimle hastaların tamamına yakınında yeterli kök hücre toplanmış ve aferez sayısında belirgin bir değişiklik olmamıştır. Kök hücre toplamasına yakın G-CSF dozunun

artırılmasının etkin bir yöntem olabileceği fakat olgu sayısının sınırlı olduğu ve kontrol grubunun olmadığı belirtilmiştir.

SON SÖZ:

Kemomobilizasyonda G-CSF'nin nötrofil sayısı en düşük değere düşük sonra ($<1000/\text{mm}^3$) başlanması etkin ve daha ekonomik bir yöntemdir.

Pavone ve arkadaşları NHL hastalarında siklofosfamid + G-CSF ile DHAP + G-CSF mobilizasyonunu karşılaştırmışlar ve sonuçta benzer miktarlarda ürün toplandığını belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada NHL'lı hastalarda DHAP kemoterapisinin çok iyi bir kurtarma tedavisi olduğunu da vurgulamışlardır.

Lefrere ve arkadaşları yeni tanı almış 82 miyelom hastasının 51'inde mobilizasyon rejimi olarak yüksek doz siklofosfamid + G-CSF ($5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$), 31'inde VAD + G-CSF ($10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$) kullanmışlar ve VAD rejimi ile daha iyi PK ve ürün CD34+ hücre sayısına eriştiklerini ve daha az toksik etki ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir.

Altuntaş ve arkadaşları ise lenfomalı hastalarda kemoterapi seçiminin mobilizasyon sonuçları üzerine etkisini araştırmışlar. Hastalar siklofosfamid ($n=15$), ASHAP ($n=11$), ViGEPP ($n=12$) tedavi protokolleri almışlar. Toplanan kök hücre sayısı bakımından gruplar arası fark gözlenmemiştir ($p=0.582$). Mobilizasyon başarısızlığı siklofosfamid grubunda %33 ($n=5/15$), ASHAP grubunda %9 ($n=1/11$) ve VGEPP grubunda %8 ($n=1/12$) tespit edilmiş. ASHAP/VGEPP gibi hastalığa spesifik kemomobilizasyon protokolleri siklofosfamid mobilizasyon rejimi kadar güvenli ve benzer mobilizasyon kapasitesi sahip görünmektedir.

SON SÖZ: Hastalık spesifik kemoterapi ile mobilizasyon spesifik kemoterapi rejimlerinden hangisi etkin?

Gerek lenfoma gerek ise myelomalı hastalarda siklofosfamid ile hastalık spesifik kemoterapi rejimleri arasında etkinlik farklılık gözlenmemektedir. Bu nedenle kök hücre toplama işlemi hastalık kemoterapi protokolü sonrası yapılabilir (Örnek; Mantle hücreli lenfomada ARA-C $4-6 \text{ g}/\text{m}^2$)

SON SÖZ: Siklofosfamid ile mobilizasyon prensipleri nelerdir?

- Cy: $1.5-4 \text{ g}/\text{m}^2$, tek gün, 2 saat IV infüzyon şeklinde verilir. G-CSF $5-10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$, 2-5. günler başlanır ve aferez işlemi sonlana kadar devam edilir. Aferez işlemi ise WBC sayısı $>2.000/\text{mm}^3$ olunca veya PK CD34+ hücre sayısı $>20 \mu\text{L}$ olunca başlanır, tipik olarak 12-15 günler arasına denk gelir.
- $7\text{g}/\text{m}^2$ kadar yüksek doz Cy yüksek CD34+ hücre sayısı ile ilişkili fakat toksisite artmaktadır. ASCO rehberinde Cy $>2 \text{ g}/\text{m}^2$ alanlarda MESNA kullanımı önerilmektedir.

Kemoterapi + G-CSF ile mobilizasyonda kullanılan G-CSF dozu ile elde edilen CD34+ hücre sayısı arasında pozitif korelasyon görülmekte ancak G-CSF'nin 10 µg/kg/gün'den fazla kullanımının ilave bir yarar sağlamadığı düşünülmektedir. Andre M ve ark. prospektif randomize Faz III çalışmada, myeloid malignitesi olmayan hastalarda kemoterapi sonrası 5 µg/kg ile 10 µg/kg/gün filgrastim dozunu karşılaştırmışlardır. Yüksek dozda daha fazla kök hücre toplanmasına rağmen (12.0'a karşılık 7.2 x 10⁶/kg) her iki grup arasında nakil sonrası yamanma kinetikleri ve transfüzyon desteği bakımından fark görülmemiştir. Benzer şekilde başka bir çalışmada Demirel ve arkadaşları kemoterapiyi takiben 16 µg/kg/gün G-CSF verilen hastalarda toplanan CD34+ hücre sayısının 8 µg/kg/gün alan gruptan istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu ancak trombosit engraftmanı, transfüzyon ve antibiyotik gereksinimi açısından fark olmadığını bildirmişlerdir.

SON SÖZ: Kemomobilizasyonda G-CSF dozu farklı mıdır?

G-CSF 5 µg/kg ile 10 µg/kg/gün arasında kullanılmalıdır.

Kemoterapiye G-CSF eklenerek mobilizasyon, daha yüksek CD34+ hücre sayısına sahip ürün elde edilmesini sağladığı gibi aynı zamanda *in vivo* tümör yükünü azaltarak ve aferez ürünüde tümör hücre kontaminasyonunu en aza indirerek kök hücre naklinin başarısını da arttırdığını savunan yayınlar vardır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda myelomalı veya lenfomalı hastalarda KT içeren mobilizasyon rejimlerinin hücre koleksiyonunda tümör kontaminasyonunu azaltmadığı belirtilmiş olmakla birlikte KT + G-CSF ile mobilizasyonun sitoredüktif etkisinin sağkalım üzerine herhangi bir yarar sağlayıp sağlamadığı tartışmalı bir konudur.

SON SÖZ: Otolog periferik kök hücre aferezinde önerilen G-CSF dozu nedir?

- Tek başına Filgrastim/Lenograstim; 10 µg/kg/gün, 5-7 gün, cilt altı.
- Kemoterapi+ Filgrastim/Lenograstim; 5-10 µg/kg/gün, 10-18 gün, IV.

G-CSF mobilizasyon rejimine kemoterapötik ajanların eklenmesinin yararları artmış komplikasyonlar ile dengelenebilir. Çünkü KT + G-CSF ile mobilizasyonda yalnız başına G-CSF ile mobilizasyona göre infeksiyon ve morbidite oranı daha fazladır, antibiyotik ve transfüzyon ihtiyacı vardır ve hastanede yatış süresi daha uzundur. Koc ve arkadaşları siklofosfamid + G-CSF mobilizasyon rejimi uyguladıkları hastalarda G-CSF + GM-CSF kombinasyonu uyguladıkları hastalara göre daha yüksek CD34+ hücreye sahip ürün elde ettiklerini ancak kemomobilizasyonda morbiditenin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Siklofosfamid + G-CSF ile mobilizasyon uygulanan hastaların %30'unun febril nötropeni nedeniyle hospitalize edilmesi gerektiğini, transfüzyon ihtiyacının

anlamli olarak daha fazla (%39'a karşılık %4) olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca kemoterapötik ajanların toksisitesi de önemli ve yakın takip gerektiren sorunlardır. En sık karşılaşılan yan etkiler; hemorajik sistit, kardiyak toksisite, anafaktik reaksiyonlar ve infeksiyonlardır.

Mayo Klinik Tıp Merkezi 6 yılda KT + G-CSF ile mobilizasyon yaptıkları 1775 hastayı retrospektif olarak değerlendirmiş ve optimal mobilizasyonun ($\geq 5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg) sadece %53 hastada başarılığını, %25'inde düşük ($2 - 5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg), %10'unda kötü ($< 2 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg) mobilizasyon sağlandığını, %12'sinde mobilizasyonun başarısız (< 10 CD34+ hücre/ μ L) olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca KT ile mobilizasyonda büyüme faktörü, antibiyotik, transfüzyon gereksiniminin fazla olduğunu, hastanede kalış süresinin ve aferez işlem sayısının da daha fazla olması nedeniyle maliyetin arttığını belirtmişlerdir.

SON SÖZ: Kemomobilizasyon rejimleri karşılaştırması

- G-CSF < Siklofosfamid +G-CSF
- Siklofosfamid = Siklofosfamid +Etoposid
- VAD= Siklofosfamid
- Velcade+ Siklofosfamid: Uygun

Tablo 11. Mobilizasyon rejimleri ve etkinlikleri

Çalışma	Hastalık	Mobilizasyon rejimi	N	Ortanca toplam CD34+ hücre x 10 ⁶ /kg	Ortanca aferez işlem sayısı	Mobilizasyon başarısızlık sayısı
Bensinger ve ark	MM, L, MK	KT+G-CSF veya GM-CSF G-CSF	124 119	10.75 (0.01-178.3) 5.21 (0.08-65.27)	3 (1-9) 3 (2-8)	9 6
Alegre ve ark	MM	G-CSF CY+GM-CSF	22 18	4.85 (2.1-10.05) 6.8 (1.8-34.8)	3 (2-6) 5 (4-12)	MD MD
Desikan ve ark	MM	G-CSF CY+G-CSF	22 22	5.8 33.4	5 7	%23 %18
Dazzi ve ark	NHL	G-CSF CY+G-CSF	12 12	2.89 (1.7-5.6) 6.41 (2.2-25.9)	Toplam 16 Toplam 15	MD MD
Narayananasami ve ark	NHL, HL	G-CSF CY+G-CSF	22 24	2.5 (0.3-12.4) 7.2 (0.3-44.8)	1-3 1-3	1 1
Pavone ve ark	NHL	DHAP+G-CSF CY+G-CSF	38 34	5.9 7.06	2 (1-3) 2 (1-3)	5 4
Kanteti ve ark	NHL, HL	G-CSF (randomize) G-CSF (nonrandomize)	17 16	3.48 (0.15-11.06) 1.92 (0.96-3.98)	MD MD	0 0
Schiller ve ark	MM	CY+G-CSF+prednisone	37	4.65 (1.2-23.3)	3 (2-5)	0
Pusic ve ark	NHL, HL, MM	G-CSF KT+G-CSF	976 64	3.36 5.43	2 (1-5) 1.5 (1-5)	182 12
Altuntas ve ark	NHL, HL, MM	KT+G-CSF	15 17	3 (1.6-7.7) 4.1 (1.3-10.7)	Toplam 20 Toplam 20	0 0
Altuntas ve ark	NHL, HL	CY+G-CSF ASHAP VGEPP	15 11 12	4.5 (2.6-17.6) 5.5 (2.5-51) 4.7 (3.7-13.8)	2 (1-2) 1 (1-3) 2 (1-2)	5 1 1

MM: Multip Miyelom, L: Lenfoma, MK: Meme kanseri, NHL: Non-Hodgkin Lenfoma, HL: Hodgkin Lenfoma, MD: Mevcut değil

Tablo 12. Kemomobilizasyon rejimleri ve özellikleri

<i>Mobilizasyon stratejisi</i>	<i>n</i>	<i>CD34+\times10⁶/Kg</i>	<i>Median aferez sayısı</i>
G-CSF	22	5.8	NS
Cy+G-CSF	22	33.4	NS
Cy+GM-CSF	18	6.8	5
G-CSF	22	4.9	3
G-CSF (8 mcg/kg/g)	25	2.8	1
G-CSF (16 mcg/kg/g)	25	7.9	1
Cy+GM-CSF	37	12	NS
Cy+G-CSF	34	16	NS
Cy	34	21.6	1
Cy+Etoposide	49	22.5	1
Cy+G-CSF	126	9	2
G-CSF	74	9	4
VAD+G-CSF	31	7.7	1
Cy (120 mg/kg)+G-CSF	51	5.9	1
Cy+peg G-CSF (6 mg)	15	10	1
Cy+peg G-CSF (12 mg)	15	7.4	1
Cy+G-CSF	15	8.6	1
Cy (1-2 g/m ²) +G-CSF	61	5.1	1
Cy (3-4 g/m ²)+G-CSF	26	7.7	1
V+Cy	13	21	1
DCEP+pegG-CSF	23	5.7	1
VDTPACE	313	29	

Daha önceki aldığı kemoterapiler veya hastalığın durumu gibi hastalığa özgü faktörler de kemomobilizasyonun başarısını etkileyebilir. Hastaların çoğunda KT ile mobilizasyon başarılı olduğu halde düşük dereceli lenfomalı hastalarda diğer OKHN adaylarına göre yeterli CD34+ hücre elde edilmesi daha zordur. Ek olarak daha önce almış olduğu KT ve radyoterapiler mobilizasyonu olumsuz etkiler. Başlangıç tedavisi olarak lenalidomit alan MM'lu hastalarda mobilizasyon daha zor olmaktadır. Kumar ve arkadaşları başlangıç tedavisi olarak VAD (vinkristin, adriamisin, deksametazon) veya Talidomit-deksametazon alan 241 myelom hastası ile başlangıç tedavisi olarak lenalidomit-deksametazon alan 135 myelom hastasında mobilizasyon sonuçlarını karşılaştırmışlar ve hem her aferez işleminde toplanan CD34+ hücre sayısı ($p<0.001$) hem de toplam ürün-
deki CD34+ hücre sayısı ($p<0.001$) lenalidomit alan hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Yapılan bazı çalışmalar kök hücreye toksik olarak bilinen BCNU, melfalan ve thiotepa gibi ajanların toplanan CD34+ hücre sayılarını azalttığını bildirmiş ise de Deksa-BEAM (deksametazon, BCNU, etoposid, ARA-C ve melfalan) ile başarılı kök hücre mobilizasyonları rapor edilmiştir. Özet olarak söylemek gerekirse olog kök hücre mobilizasyonu için kullanılacak kemoterapötik ajanların hem altta yatan hastalığa karşı etkin hem de kök hücre mobilizasyonunu kolaylaştırıcı olmaları gerekmektedir. Bu şekilde transplant öncesi hem sitore-düksiyon hem de mobilizasyon birlikte sağlanmış olmaktadır. Bu nedenledir ki siklofosfamid, etoposid, sisplatin, ARA-C, mitoksantron, ifosfamid ve paklitaksel

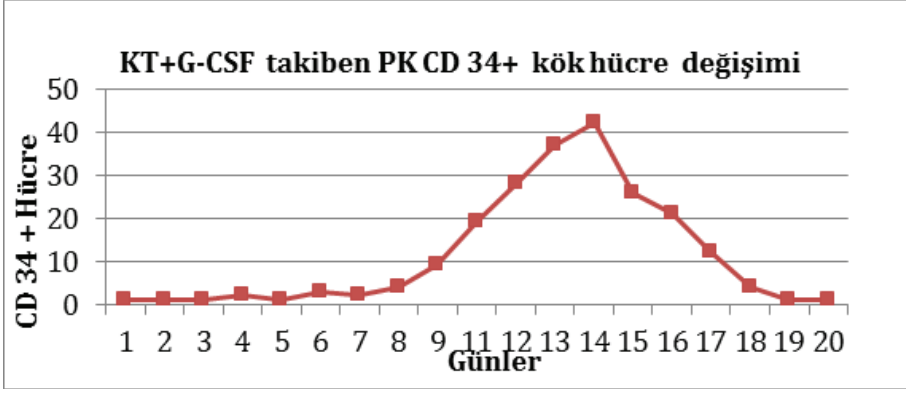
gibi ajanlar G-CSF ile birlikte hem transplant öncesi sitoredüksiyon hem de kök hücre mobilizasyonu için kullanılmaktadırlar. Bu bağlamda DHAP, ASHAP, ViGEPP ve ICE gibi rejimler çoğu merkezde kök hücre mobilize edici rejimler olarak kullanılmaktadır.

Kemoterapi + G-CSF mobilizasyon rejimi seçildiğinde ne zaman kök hücre aferezine başlayalım?

Kemoterapi sonrası kök hücre aferezine başlama günü hakkında merkezlerin farklı uygulamaları görülmektedir. Kemoterapi protokollerden sonra beklenen aferez günü kullanılan rejime farklılık göstermektedir (Tablo 13). Kemoterapi rejimi sonrası lökosit sayısının nadir değerini görüp tekrar yükselmeye başladığı ve $>2000/\text{mm}^3$ düzeyini aştığı gün veya aynı dönemde PK CD34+ hücre sayısı $>20/\mu\text{L}$ olduğu gün başlanmalıdır. Çünkü, aferez işlemi öncesi PK CD34+ hücre/ μL düzeyi ile toplanan CD34+ hücre/kg miktarı arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (Şekil 6). Ülkemizde ise KHN merkezlerin %82'si kemomobilizasyon alan hastalarda periferik kan CD34 + hücre sayısına lökosit düşmesini takiben $\text{WBC} > 1000 / \text{mm}^3$ olduğu gün bakmaktadır.

Tablo 13. Kemoterapi protokollerinden sonra beklenen aferez günü

Protokol	KT başlama günü	Beklenen ilk aferez günü	Beklenen ilk aferez günü
CHOP	Cuma	10	Pazartesi
Cy 1.5-2 g/m ²	Pazartesi	8-9	Salı/çarşamba
Cy 3-4 g/m ²	Cuma	10-11	Pazartesi/salı
ARA-C 4-6 g/m ² (MHL)	Salı	12-14	Salı/Çarşamba
DHAP	Çarşamba	13	Salı
ESHAP	Çarşamba	13	Salı
IVE	Çarşamba	13	Salı
GDP	Salı/ Çarşamba	13	Pazartesi/salı
MATRIX	Salı	13	Pazartesi
Etoposit 2-4 g/m ²	Salı/Çarşamba	14	Salı/ Çarşamba
IVAC	Salı/ Çarşamba	14	Salı/ Çarşamba
TIP	Cuma	11	Salı
VIDE	Salı	13-14	Pazartesi/salı



Şekil 6. Kemoterapi ve G-CSF sonrası PK CD34+ hücre düzeyi ile kök hücre toplamaya başlama günü arasındaki ilişki: KT rejimine göre değişmekle beraber KT sonrası 11-17 günler/günlerde PK CD34+ hücre sayısı maksimum olmaktadır (20-40/ μ L). Bu günlerde kök hücre aferezine başlanmalıdır. 17 günden sonra PK CD34+ hücre sayısı bazal değere yaklaşmaktadır. Bu nedenle işleme devam edilmemelidir.

MOBİLİZASYON BAŞARISIZLIĞI

Mobilizasyon başarısına etki eden faktörler nelerdir?

Kök hücre mobilizasyonu yaş, hastalık, cinsiyet, mobilizasyon ajanının cinsi ve dozu, KT rejimi (fludarabin, lenalidomit, melfelan), daha önce aldığı KT kürlerinin sayısı, radyasyona maruziyet gibi birçok faktörden etkilenir (Tablo 14).

Tablo 14. Mobilizasyon başarısına etki eden faktörler

- Mobilizasyon öncesi PK CD34+ hücre sayısı düşüklüğü
- Yaş: Yaşlı hastalar (>60 yaş)
- Hastalık
 - Primer hastalık: Lenfoma hastaları (%20-40)
 - Refrakter hastalık
 - İleri evre hastalık
- Önceki kemoterapiler:
 - Sayı: Kurs sayısı arttıkça risk artmakta (>4 kurs)
 - Tipi:
 - Alkilleyici ajanlar (melfalan vb)
 - Mobilizasyondan 2 ay önce fludarabin tedavisi
 - Mobilizasyon öncesi lenalidomit kullanımı (>4 kurs)
- Kemik iliği tutulumu
- Kemik iliği alanlarına radyoterapi alması
- Trombositopeni (düşük ürün belirteci)
- Kemomobilizasyon sonrası nötrofil iyileşme süresinde gecikme

PK CD34+ hücre sayısı

Mobilizasyon öncesi PK CD34+ hücre sayısı mobilizasyon başarısını öngörmede faydalı bir parametredir. Bu şekilde PK CD34+ hücre sayısı ne kadar yüksek ise gerek tek işlemde toplanan hücre sayısı gerekse üründe toplam hücre sayısı daha fazla olacaktır. Dolayısıyla mobilizasyon başarısızlığı riski daha düşük olacaktır. Çünkü, PK CD34+ hücre/ μ L ve CD34+ hücre/kg toplanması arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (Tablo 15). Bir çalışmada PKCD34+ hücre sayısı $<10/\mu$ L ise %80, 10-15/ μ L arasında ise %50 ve 15-20/ μ L arasında %25 başarısızlık riski var demektir. Bu nedenle ideali PK CD34+ hücre sayısının $>20/\mu$ L olmasıdır.

Tablo 15. Mobilizasyon öncesi PK CD34+ hücre sayısı ve mobilizasyon başarısı

PK CD34+ hücre sayısı / μ L	Median PK CD34+ hücre sayısı/ μ L	Median toplanan CD34+ hücre dozu $\times 10^6/\text{kg}$	$<1 \times 10^6/\text{kg}$ ürün toplanan işlem sayısı
5-10	7,6	0,73 (0,1-2,2)	%81
10-15	12,5	0,96 (0,24-4,3)	%51
15-20	17,3	1,3 (0,64-6,6)	%24

Tablo 16. PK CD34+ hücre sayısı ve mobilizasyon başarısızlık riski

PK CD34+/ μ L	Başarısızlık
<10	%80
10-15	%50
15-20	%25
10-20	%35

Yaş

Bilindiği gibi dünya nüfusu yaşıyor ve yaşam süresi arttıkça ileri yaş lenfoma ve myelomalı hastaların sayısı da artma eğilimi göstermektedir. 60 yaş üzeri OKHN adayı myeloma hastalarında mobilizasyon başarısızlık oranı yüksek bildirilmektedir. Bu haslarda kemomobilizasyon veya plerixafor uygulaması öncelikli düşünebilir. Ancak Doğu ve ark çalışmasında NHL'lı hastalarda mobilizasyon öncesi ileri yaşın nihai ürünlerdeki CD34 (+) hücre sayısı üzerine anlamlı bir etkisi tespit edilmemiştir ($p=0.078$).

Allojenik vericilerde mobilizasyon başarısızlığı olmasa bile ürün CD34+ hücre sayısı daha düşük bildirilmektedir. Lysak ve ark çalışmasında 103 ileri yaş

(≥55 yaş) allojenik verici ve 121 genç (<55 yaş) allojenik verici mobilizasyonun 5.gününde PK CD34+ hücre sayısı ileri yaşta daha düşük ve ürünündeki CD34+ hücre sayısı daha düşük bildirilmiştir (p<0.0001). İleri yaşta aferez işlem sayısı daha fazla, aferez ilişkili komplikasyonlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir.

SON SÖZ: Yaşın mobilizasyon başarısındaki riski nedir?

İleri yaşta PK ve ürünündeki CD34+ hücre sayısı daha düşüktür.

Önceki kemoterapi ve tedaviler mobilizasyonu etkiliyor mu?

Lenfomalı hastalarda her KT siklusunda aldığı ajanlara da bağlı olarak ortalama 0.2×10^6 CD34+ hücre/kg kaybedilir. Eski kemoterapötik ajanlar arasında hematopoietik sisteme en az yan etkisi olanlar 5-Flourourasil, sitozin arabinozot ve hidroksiüre iken en fazla yan etkiye sahip olanlar busulfan ve karmustin, orta derecede etkileyenler ise sisplatin ve siklofosfamittir. Bendamustin alkilleyici ajan olduğundan kök hücreye toksik olması beklenir, fakat sağlıklı gönüllülerden elde edilen kök hücreler kullanılarak yapılan in vitro incelemelerde bendamustin'in fludarabinden çok daha az toksik etki yaptığı görülmüştür. Ama yine de Bendamustin'in kök hücre mobilizasyonundaki etkilerini değerlendirmek için bu bilgiler yeterli değildir. Nüks veya refrakter lenfoma hastalarında kullanılan Ibritumomab tiuxetan ve tositumomab iodine gibi immunoterapi ajanlarının kök hücre rezervlerine etkisi bilinmemektedir.

SON SÖZ:

Lenfomalı hastalarda fludarabin, bendamustin ve diğer alkilleyici ajanlara maruziyet mobilizasyon başarısını etkilemektedir.

Altuntaş ve arkadaşları lenfoma (n=76), myeloma (n=64) ve solid tümörlü (n=5) 145 hastada kök hücre mobilizasyonuna etki eden faktörleri retrospektif araştırmışlar. Univariate analizde daha önceki aldığı KT siklusu, lenalidomit, fludarabin ve alkilleyici ajanlara maruziyet, aferez işlemi öncesi trombosit sayısı, PK CD34 hücre sayısı ve lenfoma hastalığına sahip olma başarısız mobilizasyon için risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Ancak multivariate analizde sadece trombositopeni mobilizasyon sonuçları ile ilişkili bulunmuştur (p < 0.05).

Lenalidomit alan hastalarda mobilizasyon

MD Anderson Kanser merkezinden Popat ve arkadaşları PKH mobilizasyonu yapılan 302 myelom hastasında %9 mobilizasyon başarısızlığı bildirmişlerdir. Lenalidomit alan hastaların %25'inde mobilizasyon başarısızlığı olurken bu oran diğer indüksiyon tedavilerini alanlarda %4' tespit edilmiştir (p<0.001).

Benson ve arkadaşları 224 myelomalı hastada bortezomib, talidomit ve lenalidomit gibi yeni ajanlarla indüksiyon uygulanan myelom hastalarında kök

hücre mobilizasyonu ile konvansiyonel KT ile tedavi edilen miyelom hastalarındaki kök hücre mobilizasyon sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Sonuçta yeni ajanlarla tedavi edilen grupta daha az sayıda CD34+ kök hücre toplanmakla birlikte OKHN sonrası toplam sağkalımın yeni ajanlarla tedavi elden grupta daha iyi olduğunu göstermişlerdir.

Mark ve arkadaşları daha önceden tedavi almamış 28 evre II/III myelom hastasına indüksiyon tedavisi olarak klaritromisin + lenalidomit + deksametazon (BiRD) tedavisi sonrası G-CSF veya siklofosfamid + G-CSF ile mobilizasyon uygulamışlar ve siklofosfamid + G-CSF mobilizasyon rejimi ile tüm hastalarda başarılı mobilizasyon sağladıklarını bildirmişlerdir. Daha önceden lenalidomit tedavi süresi ile başarılı kök hücre mobilizasyonu arasında ilişki bulamamışlar ve siklofosfamid + G-CSF ile daha önceden lenalidomit alan hastalarda başarılı mobilizasyon sağlanabileceğini bildirmişlerdir. Lenalidomitin PKH mobilizasyonuna olumsuz etkisine dair daha fazla çalışma olmasından dolayı lenalidomit kullanan hastalarda; Kumar ve arkadaşları ilk 4 siklus içinde erken mobilizasyonu önermektedirler.

Wood ve arkadaşları orta doz etoposid (375 mg/m², 1 ve 2.gün) ve G-CSF (5 µg/kg, 2x1) ile kök hücre mobilizasyonunun etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında 152 myelom hastasının %94'ünde tek günde olmak üzere toplamında %100'ünde başarılı mobilizasyon elde etmişlerdir. Bu hastaların %99'u öncesinde RT ve/veya lenalidomit veya talidomit alan hastalar olup aferezin 1 veya 2.gününde en az 5x10⁶ hücre/kg olmak üzere medyan 12x10⁶ hücre/kg toplanmıştır.

Mayo klinik gurubundan Micallef ve arkadaşları ortanca 4 siklus (1-20 siklus) lenalidomit ile tedavi edilmiş 60 myelomalı hastaya plerixafor + G-CSF mobilizasyon rejimi uygulamışlar. Ortanca 5.6x10⁶ CD34+ hücre/kg (0.45-37.2x10⁶) toplanmıştır. Hastaların %86.7'sinde 1.günde minimum $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ hücre toplanmıştır. İlk mobilizasyonda hastaların %100'ünde daha önceden mobilizasyon başarısızlığı olan hastaların ise %80'inde minimum hücre toplanarak daha önceden lenalidomit ile tedavi edilmiş Myelom hastalarında plerixafor + G-CSF ile başarılı bir mobilizasyon sağlanabileceğini vurgulamışlardır.

SON SÖZ:

Daha önce lenalidomit alanlarda siklofosfamid, etoposid veya plerixafor uygun mobilizasyon rejimleridir.

IMWG önerisi ise lenalidomit gibi yeni ajanları alan myelomalı olgularda 4 kursdan önce periferik kök hücre toplanmasıdır. Ancak 4 kursdan daha fazla lenalidomit maruziyeti varsa ilk basamak mobilizasyon seçeneği olarak siklofosfamid+G-CSF düşünülmelidir (Tablo 17). Mobilizasyon başarısızlığın durumunda plerixafor + G-CSF bir seçenek olabilir.

Tablo 17. Multiple Miyelomda IMWG Mobilizasyon Önerileri

	Kullanım	Avantaj	Dezavantaj	Yorum
G-CSF	Çok sık	Kullanımı kolay, Güvenilir, Ekonomik, >% 80 etkin, Minimal toksisite	orta düzeyde CD34+ ürün, antimyelom etkisi yok	Altın standart
Siklofomit +G-CSF	Çok sık	Güvenli, Lenolidomidin negatif etkisini kırmakta, iyi tolere edilebilir.	Sitopeniler, Enfeksiyon, Ek maliyetler, minimal antimyeloma etki	>4 gr/m ² doz belirgin antimyelom etkisi olmaksızın artmış toksisite ile ilişkilidir.
Kemoterapi +G-CSF	Bazı merkezlerde, Tümör yükü fazla olan vakalarda	Hastalık kontrolü, İn vivo ayıklama	Toksisite, Sitopeni, Enfeksiyon, Ek maliyet, Nakil tarihinde gecikme	DTPACE ve modifiye CVAD sık kullanılır. Karşılaştırmalı çalışma yok.

Mobilizasyon başarısına etki eden diğer faktörler

Morris ve arkadaşları 984 miyelom hastasında mobilizasyonda etkili faktörleri incelemişler. Genç yaş, trombosit sayısı $>200 \times 10^9/L$ ve önceki tedavinin <12 ay olmasının başarılı mobilizasyon için belirleyici faktörler olduğunu tespit etmişlerdir. Mobilizasyona olumsuz etki eden bu faktörlerin ileri yaş, yüksek LDH düzeyi, öncesinde interferon kullanımı, yüksek kreatinin ve düşük albumin düzeyi, transfüzyon ilişkili fazla demir yükü olduğu bildirilmiştir. Mobilizasyon işlemi öncesi trombositopeni ($<150 \times 10^9/L$) tek başına kötü mobilizasyon belirteci olarak kabul edilmektedir.

SON SÖZ:

Önceki kemoterapilerin 12 aydan daha uzun süreli olması mobilizasyon başarısını etkilemektedir. Bu nedenle kök hücre, hasta fazla sayıda kemoterapiye maruz kalmadan, en erken dönemde toplanmalıdır.

Özkurt ve arkadaşları da OKHN uyguladıkları 118 hastada kök hücre mobilizasyonuna etki eden faktörleri değerlendirmişlerdir. Mobilizasyon başarısızlığı olgularının en fazla lenfomalı hastalar ($p<0.001$) olduğunu ve mobilizasyon başarısızlığı olan olgularda PK CD34+ hücre sayısı ($p<0,001$), kemik iliği selülaritesi ($p<0.001$), retikülin fibrozis ($p<0.05$) anlamlı olarak daha düşük bulunurken serum ferritin düzeyi ise daha yüksek ($p=0.06$) bulunmuştur. İlk aferez ürünüdeki CD34+ hücre sayısı ile WBC sayısı ($p<0.05$), PLT sayısı ($p=0.01$), periferik CD34+ hücre sayısı ($p<0.001$) ve kemik iliğinde retikülin fibrozis ($p<0.001$) arasında pozitif korelasyon belirlerken serum ferritin düzeyi ile negatif korelasyon bildirmişlerdir ($p=0.05$). Multivariate analizde anlamlı iki değişkenin trombosit sayısı ve PK CD34+ hücre sayısı olduğu gösterilmiştir.

SON SÖZ:

Mobilizasyon öncesi trombositopeni varlığı mobilizasyon başarısını olumsuz etkilemektedir.

Altuntaş ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hematopoetik kök hücre mobilizasyon başarısını önceden tahmin etmede mobilizasyon rejimi öncesi bazal kararlı durum PK CD34 + hücre sayımı incelenmiştir. Çalışmaya 63 myelom ve lenfoma hastası alınmış olup medyan kararlı durum CD34 + hücre sayısı $1.56/\mu\text{L}$ ($0,03-5,76$) bulunmuştur. Kararlı durumda CD34 sayımı başarılı mobilizasyonu tahmin etmede maliyet etkin olmasına rağmen, başarılı mobilizasyonu tahmin etmede herhangi bir kararlı durum eşik CD34 düzeyi bulunamamıştır.

Mobilizasyon başarısızlığı tanımı

Mobilizasyon başarısızlığı tanımı klinik çalışmaya göre, nakil sayısı, ürün-deki CD34+ kök hücre sayısı, işlem sayısı, tek işlemde toplanan CD34+ kök hücre sayısı gibi bir çok faktöre göre farklılık arz edebilmektedir.

Myelomalı hastalarda tek KHN yapılacak ise 3 gün aferez işlemi sonunda $<2 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg toplanması veya PK CD34+ hücre $<10/\mu\text{L}$ olması olarak tanımlanmıştır. İki KHN yapılacak ise 3 gün aferez işlemi sonunda $<4 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg toplanması veya PK CD34+ hücre $<20/\mu\text{L}$ olması olarak tanımlanmıştır.

Lenfomalı hastalarda PK CD34 $<10/\mu\text{L}$ veya ürünün 1. Gün $<0.5 \times 10^6$ CD34 + hücre/kg, 2. gün $<0.8 \times 10^6$ CD34 + hücre/kg ve 4. Gün $<2 \times 10^6$ CD34 + hücre/kg olarak tanımlanmıştır.

SON SÖZ: Mobilizasyon başarısızlığı nedir?

- Otolog için; 10 µg/kg/gün G-CSF kullanımına rağmen 5 aferez işleminde $<2 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg toplanması
- Allojenik için; 10 µg/kg/gün G-CSF kullanımına rağmen 2 aferez işleminde $<3 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg toplanması

Tablo 18. Mobilizasyon başarısızlığı için risk faktörleri, mekanizmaları ve stratejileri

Risk faktörü	Mekanizma	Mobilizasyon stratejisi
Düşük PK CD34+ düzeyi	<ul style="list-style-type: none">• Kemik iliği kök hücre rezervini yansıtır.	<ul style="list-style-type: none">• Kök hücre proliferasyonunu uyaran rejim; örnek siklofosfamid + G-CSF uygulanmalıdır.
Düşük trombosit sayısı	<ul style="list-style-type: none">• Kemik iliği kök hücre rezervini yansıtır.	<ul style="list-style-type: none">• Kök hücre proliferasyonunu uyaran rejim; örnek SCF, siklofosfamid + G-CSF uygulanmalıdır.
Düşük TNF-α düzeyi	<ul style="list-style-type: none">• G-CSF'ye makrofaj yanıtı dahil niş disfonksiyonunu yansıtır.	<ul style="list-style-type: none">• Makrofaj bağımlı yolu by-pass eden rejim; örnek plerixafor içeren rejimler uygulanmalıdır.
İleri yaş (>60)	Aşağıdaki nedenlerle azalmış kök hücre rezervi: <ul style="list-style-type: none">• kök hücre yaşlılığı• kök hücre niş kaybı veya disfonksiyonu• kemik metabolizmasında değişiklik veya kemik kaybı	<ul style="list-style-type: none">• Kök hücre proliferasyonunu uyaran rejim; örnek SCF, siklofosfamid + G-CSF,• G-CSF'e niş yanıtını artırmak için risk tabanlı plerixafor,• Bifosfonat tedavisine toplama boyunca devam,• Deneysel modellerde PTH
Altta yatan hastalık	<ul style="list-style-type: none">• Paraneoplastik niş disfonksiyonu• Tümörün kitle etkisi nedeniyle niş kaybı	<ul style="list-style-type: none">• Kök hücre toplama öncesi hastalığın kemik iliğinden temizlenmesi amaçlanmalıdır.
Daha önce kemik iliği alanlarına yaygın RT	<ul style="list-style-type: none">• Direk kök hücre toksisitesi• Kök hücre nişine toksisite	<ul style="list-style-type: none">• Mümkün ise RT öncesi kök hücre toplanmalıdır.• Risk tabanlı plerixafor veya kök hücre proliferasyonunu uyaran rejim; örnek SCF, siklofosfamid +G-CSF.

Tablo 19. Mobilizasyon başarısızlığına yol açan kemoterapi ajanları ve ilaçlar

Risk faktörü	Mekanizma	Mobilizasyon stratejisi
Melfalan	<ul style="list-style-type: none"> Direk kök hücre toksisitesi 	<ul style="list-style-type: none"> Otolog kök hücre toplanana kadar melfalandan kaçın. Melfalan maruziyetinde plerixafor veya kemomobilizasyon düşün.
Fludarabin	<ul style="list-style-type: none"> Direk kök hücre toksisitesi, Niş hasarı 	<ul style="list-style-type: none"> Erken dönemde kök hücre topla Fludarabin 4 kursdan önce kök hücre topla.
Yoğun KT Örnek: HiperCVAD	<ul style="list-style-type: none"> Doz-yoğun sikluslar niş hasarına neden olabilir Hücre siklusuna zorlanan kök hücreler yaşamama yapamayabilir. 	<ul style="list-style-type: none"> Fludarabine maruz kalan ve daha önce yoğun tedavi almış hastalarda SCF veya pre-emptif risk tabanlı plerixafor kullanılabilir.
Lenalidomit	<ul style="list-style-type: none"> Kök hücre motilitesi üzerine olası etki Antianjiojenik etkisi nedeniyle kök hücre nişinde olası disregülasyon 	<ul style="list-style-type: none"> Kök hücreyi erkenden topla (4 kurs tedaviden önce topla). Toplama boyunca geçici olarak lenalidomiti durdur. Kemomobilizasyon veya plerixafor kullanmayı düşün.

SON SÖZ: G-CSF ile mobilizasyon başarısızlığı oranı nedir?

- %5-40 dır.
- Yüksek riskli hastalarda (Fludarabine maruziyet gibi) ise %60'lara kadar çıkmaktadır.

Suboptimal mobilizasyonun sonuçları nedir?

Periferik kök hücre nakli sonrası hematoimmünopoeitik yapının sağlanabilmesi için yeterli sayıda kök hücre infüze edilmelidir. Bununda ilk basamağı yeterli sayıda kök hücre toplanmasıdır. Toplanamamasının yol açabileceği olası durumlar Tablo 20'de özetlenmiştir.

Tablo 20. Suboptimal mobilizasyonun olası sonuçları

- Yeterli sayıda CD34+ hücre mobilize edememenin sonuçları:
 - Aferez işlemi gün sayısını artırır.
 - Diğer bir mobilizasyon veya kemik iliği harvest teşebbüsünü doğurur.
 - Olası küratif bir tedavi engellenir.
 - Hastaya ilave ekonomik yük getirir.
- Suboptimal aferez ürünü
 - Engraftman geçikmesi/başarısızlığına yol açar.
 - Transfüzyon ihtiyacını artırır.

Mobilizasyon başarısızlığını önlemek için yapılması gerekenler

1. KHN endikasyonları ve zamanlaması:

Hematolojik onkoloji hastasına tanı konar konmaz KHN adayı olup olmadığı belirlenmelidir. KHN adayı ise buna göre indüksiyon tedavisi, kurs sayısı ve mobilizasyon zamanlaması en baştan planlanmalıdır. Böylece erken dönemde fazla KT ajanına maruz kalmadan kök hücre toplanması sağlanmalıdır. Mümkün ise yoğun bir kemoterapötik rejim, melfalan, fludarabin veya lenalidomide fazla sayıda maruz kalmadan mobilizasyon planlanmalıdır. Lenalidomit kullanılacak ise mobilizasyon öncesi en az üç hafta önce ilaç kesilmelidir. Kemik iliği tutulumu olan hastalarda mobilizasyon öncesi kemik iliği tutulumu olup olmadığı doğrulanmalıdır. Mobilizasyon işlemi kemik iliği tutulumu düzeldikten sonra yapılmalıdır.

SON SÖZ:

Mobilizasyon öncesi Lenalidomit en az üç hafta önce ilaç kesilmelidir.

2. Mobilizasyon risk faktörlerinin tespiti:

Ülkemizde merkezlerin %63'ü OKHN için aday olan ve tümör redüksiyonu için kemoterapiye ihtiyaç duymayan yetişkin hastalarda risk tabanlı mobilizasyon tercih etmektedir. Merkezlerin %88'i mobilizasyon başarısızlığı için yüksek riskli olgularda vaka bazında karar almaktadır. Yazılı bir risk tabanlı algoritma sadece iki merkezde uygulanmaktadır (% 12). Tümör yükü azaltılmasına ihtiyaç duymayan hastalarda otolog kök hücre mobilizasyonu için birinci basamakta merkezlerin %37'si risk tabanlı mobilizasyon ve yine %37'si mobilizasyonun riskli olduğu tahmin edilen hastalara plerixafor stratejisi uygulamaktadır.

Bir hastanın KHN adaylığı olduğu tespit edildikten sonra ikinci aşamada yapılması gereken risk grubunun belirlenmesidir. Risk grubuna göre mobilizasyon protokolü belirlenmelidir. Yüksek risk grubunda mobilizasyon başarısızlığı riskini azaltmak için erken dönemde ve birinci basamakta kemomobilizasyon

veya plerixafor düşünölmelidir. Düşük risk grubunda ise erken dönemde ilk basamakta G-CSF ile mobilizasyon planlanmalıdır.

3. Mobilizasyon zamanlaması:

Lökoferez başarısı ile işlem öncesi PK CD34+ hücre miktarı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Dolaşımda CD34+ hücre miktarı $\geq 20/\mu\text{L}$ ise ertesi gün tek işlemde $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre toplanabilme olasılığı çok yüksektir. Dolaşımda CD34+ hücre sayısı $< 5/\mu\text{L}$ ise lökoferez işlemine başlanılmaması önerilmektedir. Eğer PK CD34+ hücre sayısı $> 10/\mu\text{L}$ ise genelde 3-5 aferez işlemi ile tek nakile yetecek kadar kök hücre toplanabilir. Bu olgularda yüksek hacimli lökoferez (> 3 kez kanın işlenmesi) işlemi ile daha yüksek sayıda kök hücre toplanabilmekte ve aferez işlem sayısı da azaltılabilmektedir.

4. Erken dönemde mobilizasyon rejimi:

Fludarabin ve lenalidomit kullanan hastalarda 4 kursdan önce mobilizasyon yapılmalıdır. 4 kursdan daha fazla sayıda KT alan hastalarda birinci basamakta kemomobilizasyon rejimi tercih edilmelidir. Kemomobilizasyona uygun olmayan hastalarda ise plerixafor alternatif seçenek olabilir.

5. Kemik iliği kök hücrelerine ve nişe toksik ilaçlardan sakınılmalı:

Otolog kök hücre toplanana kadar melfalan kullanımından kaçınılmalıdır. Doz-yoğun sikluslar niş hasarına neden olabilir ve hücre siklusuna zorlanan kök hücreler yamanma yapmayabilir. Hematopoetik hücre rezervinin düşüklüğüne işaret eden belirleyiciler var ise, örneğin bazal trombosit sayısı düşük ise mobilizasyon siklofosfamid gibi kemoterapötik ajanlar ve büyüme faktörleri ile birlikte yapılmalıdır.

6. Mobilizasyon öncesi radyoterapi vermekten kaçınılmalı:

Eğer yaygın RT almışsa kök hücre mobilizasyon başarısızlığını artıracaktır. Yoğun radyoterapi alacaklarda, mümkün ise RT öncesi hematopoetik kök hücreler toplanmalıdır. Kemomobilizasyon veya plerixafor ile mobilizasyon ilk basamakta düşünölmelidir. Toplama öncesi sekonder displastik değişiklikler açısından kemik iliği aspirasyon ve biopsi morfolojik incelemesi ve genetik incelemesi yapılmalıdır.

7. İleri yaşta hastalar önceden tespit edilmeli:

60-65 yaş üzerinde kök hücre mobilizasyon başarısızlığı riski artmaktadır. Bunlarda ilk basamakta düşük doz siklofosfamid +G-CSF veya G-CSF+plerixafor ile mobilizasyon düşünölmelidir.

Yeterli kök hücre mobilizasyonu sağlayamadığım hastalarda ne yapmalıyım?

Yukarıda sayılan veya başka nedenlerle hedeflenen CD34+ hücre sayısına ulaşamayan hastalarda mobilizasyon yetmezliğinden bahsedilir. Maalesef

PKH mobilizasyon rejimi uygulanan hastaların %10-20'sinde CD34+ hücre sayısı $<2 \times 10^6$, %60'ında ise $<4 \times 10^6$ 'dır. G-CSF ile mobilizasyon başarısızlığı %5-40'dır. Fludarabine maruziyet gibi yüksek riskli hastalarda ise %60'lara kadar çıkmaktadır. Bu durumlar için kurtarma rejimleri geliştirilmiştir. Mobilizasyon başarısızlığı durumunda kemomobilizasyon veya yeni ajan plerixafor'un G-CSF ile kombinasyonu kullanılmaktadır. Yüksek doz G-CSF, G-CSF + GM-CSF, G-CSF + SCF, G-CSF + EPO, KT + G-CSF + GH, G-CSF+TPO gibi kombinasyonlar denenmiştir ancak başarı oranları sınırlıdır. Yüksek hacim lökoferez PKH kazanımını arttırmak için uygulanabilecek bir stratejidir. Ameliyathanede kemik iliği kök hücre toplama işlemi PKH mobilizasyon başarısızlığında seçilebilecek bir diğer yöntemdir. Bu grup hastalar hemen daima klinik çalışma protokollerine sokulmalıdır.

SON SÖZ: Mobilizasyon başarısızlığında izlenmesi gereken yol nedir?

Standart doz G-CSF ile başarısızlık sonrası kurtarma tedavisi olarak kemoterapi + G-CSF protokolü, kombine tedavi ile de başarısızlık durumunda plerixafor + G-CSF ve alternatif olarak da kemik iliğinden kök hücre toplama işlemi yapılmaktadır.

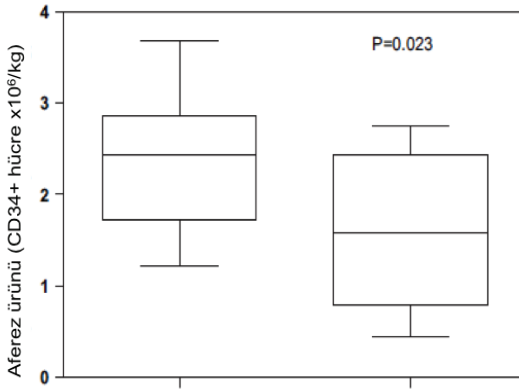
Biz mobilizasyon başarısızlığında ikinci basamakta kemomobilizasyonu rejimini 3.basamakta ise plerixafor + G-CSF tercih etmekteyiz. Plerixafor ile mobilizasyon başarısızlığında ise kemik iliği harvest işlemi yapmaktayız. Ancak üç basamakta başarısız olmuş bir hastada kemik iliği harvest işleminde de yeterince kök hücre toplama olasılığının da oldukça düşük olduğu unutulmamalıdır. Bu durumda hasta allojenik KHN için verici taraması vakit kaybedilmeden yapılmalıdır.

Tablo 21. Mobilizasyon başarısızlığında kurtarma tedavileri

1. Mobilizasyonun tekrarı
 - Kemomobilizasyon
 - Kemoterapi + G-CSF (standart veya yüksek doz)
 - Plerixafor (SDF-1 alfa inhibitör)
 - G-CSF+ Plerixafor
 - Kemoterapi + G-CSF + Plerixafor
 - Yüksek doz sitokin
 - Yüksek doz G-CSF
 - Kombine sitokin (G-CSF+GM-CSF)
 - G-CSF+SCF
 - Yüksek hacim aferez
 - Deneysel: Eritropoetin, Büyüme hormonu, Trombopoetin, paratroid hormonu, Natalizumab, SB251353, CTCE-0021, BIO5192, POL6326, BKT140.
2. Kemik iliği kök hücre toplama

Remobilizasyon NE ZAMAN yapılmalı?

Yeterli kök hücre toplanamadığı veya mobilizasyon başarısızlığı durumunda yeniden mobilizasyonun ne zaman yapılacağı konusunda fikir birliği yoktur. Genel olarak ilk ay içinde yapılmaktadır. Pusic ve ark. çalışmada 1995-2006 yılları arasında OKHN yapılan 1834 hasta verisi geriye dönük incelenmiştir. Olguların %15'inde yeniden mobilizasyon yapılmıştır. Bunların da %23'ünde yeterli sayıda kök hücre başarıyla toplanabilmiştir. Tekrar mobilizasyon rejiminin başarısı **kısa süre** (≤ 16 gün) dinlenmeye karşılık uzun süre (> 25 gün) dinlenme olarak da karşılaştırılmıştır. İlk 2 haftalık dinlendirme sonrası PK CD34+ hücre sayısı ve toplanan kök hücre sayısı 25 günden daha fazla dinlenen gruba göre daha fazla tespit edilmiştir ($p=0.023$).



Şekil 7. Remobilizasyon zamanlaması. Mobilizasyon rejimi başarısızlığı sonrası kısa bekleme zamanı (<16 gün) ile uzun bekleme zamanı (>25 gün) toplanan üründeki CD34+ hücre sayısına etkisi gösterilmektedir.

SON SÖZ: Mobilizasyon başarısızlığı durumunda remobilizasyon için ne kadar süre beklemeliyim?

Remobilizasyon en az 7 günlük istirahat periyodu sonrası olmalıdır. Mümkün ise remobilizasyon 7 günden sonra 16 günden önce yapılmalıdır.

2013-2015 yılları yayınlanan 3 çalışmada lenfoma ve myeloma hastasında ($n=260$) ilk basamak mobilizasyon rejimi olarak G-CSF ($n=158$) ve kemomobilizasyon ($n=102$) rejimi kullanılmış. Sadece G-CSF kullanımı sonrası %58-60 kemomobilizasyon sonrası %9 oranında başarısızlık nedeniyle plerixafor kullanımı olmuştur (Tablo 22). Plerixafor kullanımı sonrası başarısızlık ise %1-4 oranında izlenmiştir.

Tablo 22. Güncel PKH mobilizasyon stratejilerine göre plerixafor kullanımı

	Hastalık	Rejim	Plerixafor	Başarısızlık
Micallef In ve ark 2013	Lenfoma/ myeloma	G-CSF	57/98; %58	1/98; %1
Milone ve ark 2014	Lenfoma/ myeloma	Cy (4g/m ²) veya DHAP+ G-CSF	9/102; %8.8	4/102; %4
Veltri L ve ark 2015	Lenfoma/ myeloma	G-CSF	36/60; %60	2/60; %3.3

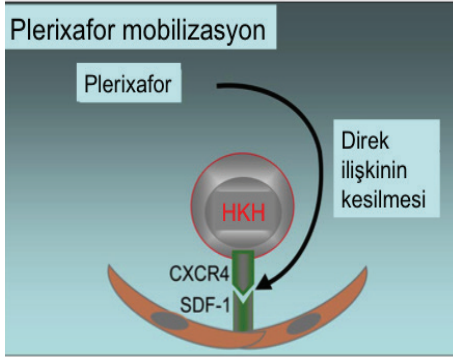
PLERIXAFOR

Kimyasal adı 1,1'-(1,4-Fenilbismetilen)bis (1,4,8,11-tetraazasiklodekan) olan plerixafor düşük molekül ağırlıklı bir madde (502.79 g/mol) olup, fizyolojik Ph ile yakından ilişkilidir. Suda çözünebilme özelliğine sahiptir ve izotonik enjeksiyonluk solüsyonları renksiz veya çok açık sarı renklidir.

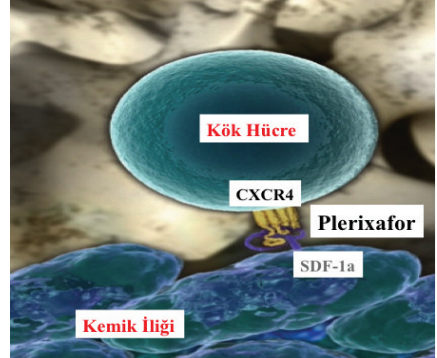
Etki Mekanizması

Bir bisiklam molekülü olan plerixafor kemokin reseptör tip 4 inhibitördür (CXCR4). Plerixafor stroma kökenli faktör (SDF)-1 alfa (Faktör-1 veya CXCL12) ile CXCR4'ün bağlanmasını kompetitif olarak inhibe ederek, hematopoietik kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kana mobilize olmasını sağlamaktadır.

SDF-1alfa ve CXCR4 reseptörünün hematopoietik kök hücrelerin kemik iliğinde tutunmasında rol oynadığı bilinmektedir. Kemokinler hematopoietik kök hücre mobilizasyonunda çok önemli role sahip düzenleyicilerdir. SDF-1alfa adlı kemokin CXC sekansı içerir ve kemik iliği stromal hücreleri de dahil olmak üzere bir çok dokuda ifade edilmektedir. Reseptörü olan CXCR4 ise CD 34+ hücreler de dahil olmak üzere birçok bölgede bulunan G-proteini-kenetli bir transmembran reseptörüdür.



Şekil 8. Plerixafor etki mekanizması: Plerixafor CXCR4-SDF1 arasındaki ilişkinin direkt kesilmesine sebep olmaktadır.



Şekil 9. Plerixafor etki mekanizması: Plerixafor CXCR4'e bağlanma için SDF1 ile kompetitif yarışmaya girer. Reseptör-ligand ilişkisinin direkt kesilmesine sebep olur.

SON SÖZ: Plerixafor kök hücre mobilizasyonu nasıl sağlamaktadır?

Plerixafor; SDF-1alfa ile CXCR4'ün bağlanmasını inhibe ederek, hematopoietik kök kök hücrenin periferik kana mobilize olmasını sağlamaktadır.

Plerixaforun Farmakodinamik Özellikleri

Plerixafor'un farmakodinamik aktivitesi, tek başına ve G-CSF ile birlikte uygulamasını takiben PK CD34+ hücre sayımıyla değerlendirilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde, plerixafor tek başına 0.04 mg/kg - 0.32 mg/kg aralığında uygulanmış ve en yüksek farmakodinamik yanıtı 0.24 mg/kg dozunu takiben 6-9 saat sonra ulaşılmıştır. 4 günlük G-CSF (10 µg/kg/gün) uygulamasını takiben PK CD34+ hücre sayısı plerixafor (0.16 mg/kg) + G-CSF kombinasyonu ile 3,8 katına, tek ajan plerixafor ile 3,2 katına, tek ajan G-CSF ile 1,2 katına çıkmıştır. 4 gün boyunca G-CSF (10 µg/kg/gün) alan sağlıklı gönüllülere plerixafor 0.24 mg/kg dozunda uygulanıp, uygulamayı takiben 4-18 saat boyunca PK CD34+ hücre sayısındaki artış gözlemlendiğinde, CD34+ hücre sayısının pik seviyeye 10 ve 14 saat aralığında ulaştığı saptanmıştır. Sonuç olarak bu veriler ışığında, tek ajan plerixafor kullanmak yerine G-CSF + plerixafor tedavisinin PK CD34+ hücre sayısını belirgin bir şekilde arttırdığını söyleyebiliriz.

SON SÖZ: Plerixaforun en uygun kullanımı nasıldır?

Plerixafor'un G-CSF ile kombine kullanımı önerilmektedir.

Plerixafor'un Farmakokinetik Özellikleri

Plerixafor 0.04 mg/kg - 0.32 mg/kg aralığında lineer bir farmakokinetik etki göstermektedir. Altmış üç hasta ile gerçekleştirilen popülasyon farmakokinetiği araştırmasında plerixafor 0.04-0.24 mg/kg doz aralığında uygulanmış ve dağılım hacmi-vücut ağırlığı arasındaki anlamlı ilişki, klirens - kreatin klirensi arasında da gözlenmiştir. Böbrek fonksiyonları normal düzeyde olan hastalarda dağılım yarı-ömrü 0.3 saat olup terminal yarı ömrü ise 5.3 saat olarak bildirilmiştir.

Plerixafor daha öncesinde G-CSF tedavisi almış kanser hastalarında ve ilk defa tek ajan plerixafor uygulanmış hastalarda benzer farmakokinetik etkiye sahiptir. Bu nedenle hastalık durumu veya G-CSF kullanımının plerixafor farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığı söylenebilir.

Absorbsiyon ve dağılım

Plerixafor subkutan uygulanmasını takiben doruk plazma konsantrasyonuna 30-60 dakika sonra ulaşır. Plazma proteinlerine %58 oranında bağlanan plerixafor daha çok ekstravasküler alanda toplanmakla birlikte sadece o alana sınırlı kalmamaktadır.

SON SÖZ: Plerixaforun önerilen kullanım dozu nedir?

Plerixafor 240 mg/kg subkutan uygulanır.

Metabolizma, eliminasyon ve ilaç-ilaç etkileşimleri

İnvitro çalışmalarda plerixaforun insan karaciğer mikrozomlarında ve hepatositlerinde metabolize olmadığını göstermektedir. CYP450 enzimleri ile metabolize olmaz ve CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4 enzimlerini indüklemeyiz.

Plerixafor esas olarak böbrekler aracılığıyla vücut dışına atılır. İlacın yaklaşık olarak %70'i 0.24mg/kg uygulamadan sonra 24 saat içinde idrar yoluyla atılmaktadır. Plerixaforun p-glikoproteininin substratı veya inhibitörü olup olmadığı bilinmemektedir. Plazma yarılanma ömrü 3-5 saattir. İnvitro çalışmalar plerixaforun sitokrom p450 enzim sisteminde substrat, inhibitör ve indükleyici olmadığını yönünde olduğu için sitokrom P450 sistemi ile metabolize olan ajanlarla herhangi bir ilaç-ilaç etkileşimi bulunmamaktadır.

Böbrek Bozuklukları

Plerixafor'un absorpsiyonu (maksimum plazma konsantrasyonu ulaşmaya kadar geçen süre [Tmax], maksimum serum konsantrasyonuna ulaşmaya kadar geçen süre [Cmax]) böbrek fonksiyonlarından etkilenmemekle birlikte, klirens böbrek yetmezliği olan hastalarda düşmektedir. Bu durum ilaç yarılanma ömrünün ve ilaç maruziyetinin uzaması ve ilaç uygulamasını takip eden ilk 24 saatte renal plerixafor miktarının azalmasıyla karakterizedir.

Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında plerixaforun ortalama AUC'si hafif (CrCl=51-80 mL/dk) böbrek bozukluğu olan hastalarda %7, orta düzey (CrCl=31-50 mL/dk) böbrek bozukluğu olan hastalarda %32 ve ağır (CrCl<31 mL/dk) böbrek bozukluğu olan hastalarda %39 oranında artmıştır. CrCl<50 mL/dk olan deneklerin ilaca maruziyetlerinin CrCl>50 mL/dk olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Orta düzey veya ağır böbrek bozukluklarında doz ayarlanmalıdır. Orta-ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi 20-50mL/dk) doz %33 azaltılarak 160 mg/kg düşülmelidir. Maksimum plerixafor **günlük dozu 27 mg/kg'dır.**

SON SÖZ: Böbrek yetmezliği olan hastalarda plerixafor dozu ayarlanmalı mı?

- Plerixafor uygulamasından 24 saat sonra ilacın %70'i idrarla atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gereklidir.
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klirensi ≤ 50 ml/dakika ise plerixafor dozu 160 μ g/kg'a azaltılır.

Vücut ağırlığı, cinsiyet, yaş ve etnik farklılıklar

Bugüne kadar yayınlanan dotalar yaş ve cinsiyetin plerixaforun farmakokinetiği üzerine herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir. Plerixafor ile yapılan

çalışmalarda etnik farklılıkların ilacın farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.

Plerixafor doz hesabı gerçek vücut ağırlığına göre yapılmalıdır. Vücut ağırlığından bağımsız olarak toplam doz 40 mg/günü aşmamalıdır. Plerixafor ideal vücut ağırlığının %175'ini açan hastalarda değerlendirilmemiştir. 160 kg üzerinde hastalarda deneyim sınırlıdır.

SON SÖZ: Plerixaforun maksimum dozu nedir?

Vücut ağırlığından bağımsız olarak toplam doz 40 mg/günü aşmamalıdır.

Klinik Çalışmalarda Plerixafor

Faz 1 çalışmalar

Plerixafor'un güvenliği, farmakodinamik özellikleri ve farmakokinetik profilleri faz 1 çalışma serilerinde değerlendirilmiştir. Bu çalışma serileri şu ana başlıklar altında toplanabilir:

1. Sağlıklı gönüllülerde tek başına plerixafor analizi
2. Sağlıklı gönüllülerde Plerixafor + G-CSF analizi
3. NHL ve MM hastalarında tek başına plerixafor
4. Sağlıklı gönüllülerde tek başına plerixafor'un farmakokinetik değerlendirmesi

Bu çalışmalarda plerixafor'un hem sağlıklı gönüllülerde hem de hematolojik kanserlerde CD34+ hücrelerin güçlü ve hızlı mobilizasyonunu indüklediği gösterilmiştir.

Faz 2 çalışmalar

Plerixafor'un etkinliği ve güvenliliği 20 açık etiketli faz 2 çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalardan birisi 25 MM ve NHL hastasında yapılan ve tek başına G-CSF ile plerixafor + G-CSF'nin karşılaştırıldığı çalışmadır. Hastalar öncelikle tek başına G-CSF veya kombine rejime randomize edildikten sonra başarısızlığı (13-17 gün) takiben diğer rejime çapraz geçiş yapmışlardır. Çalışmanın bu dizaynı her hastanın kendi kontrol grubunu oluşturmasını sağlamıştır. Tüm hastalarda başlangıçta hangi rejim kullanılırsa kullanılsın plerixafor + G-CSF kolunda daha fazla CD 34+ hücrenin toplandığı görülmüştür. Ek olarak, G-CSF ile mobilizasyon başarısız olan 9 hastanın kombine rejime yanıt verdiği ve minimum 2×10^6 CD 34+ hücrenin toplanabildiği belirtilmiştir. İlk aferez gününde G-CSF kolunda %20, kombinasyon kolunda %56 hastada minimum hücre dozuna ulaşılmıştır. İki günlük aferez sonrasında ise tek başına G-CSF kolunda hastaların %36'sında minimum hücre dozuna ulaşıldığı saptanırken, kombinasyon kolunda çalışmadaki tüm hastaların minimum hücre dozuna ulaştığı tespit edilmiştir.

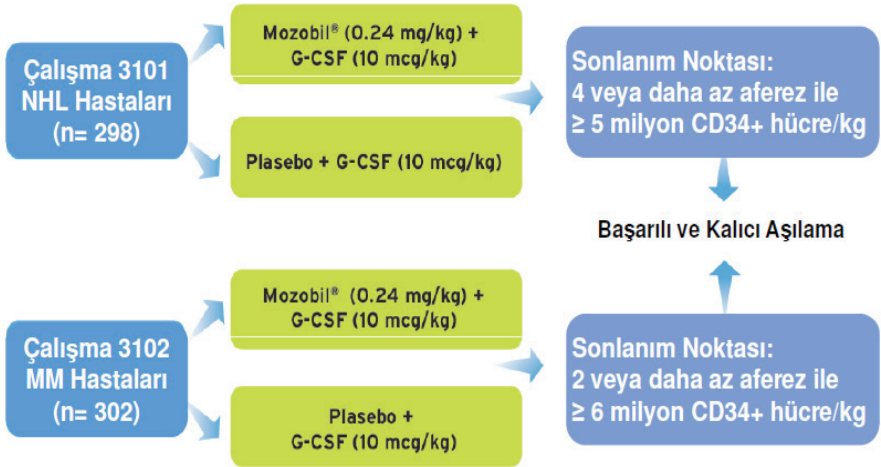
Erken erişim programı kapsamında plerixafor kullanımı

Plerixafor erken erişim programı kapsamında diğer mobilizasyon rejimleri ile yeterli kök hücre toplanamayan 98 NHL ve MM hastası değerlendirilmiştir. Plerixafor 0.24 mg/kg dozunda G-CSF (10 µg/kg/gün) ile birlikte uygulanmıştır. G-CSF + plerixafor kombinasyonuna başarılı mobilizasyona (toplamda $\geq 2 \times 10^6$ CD 34+ hücre/kg dozuna ulaşılması) kadar devam edilmiştir. Mobilizasyon başarısızlığı olan bu hastalardaki sonuçlar daha önceki kemoterapi ve sitokin mobilizasyonu ile başarısız olmuş hastalardaki plerixafor sonuçları ile benzerdir. NHL hastaları için oran %60 iken, MM hastaları için bu oran %71 bulunmuştur. Transplant sonrası nötrofil ve trombosit engraftmanı sırasıyla 11 ve 18 gün olarak tespit edilmiştir.

Faz 3 çalışmalar

Plerixafor'un OKHN öncesi mobilizasyondaki endikasyonu için gerçekleştirilen önemli 2 faz 3 çalışması hematolojik maligniteli hastalarda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalardan 3101 çalışması NHL'lı hastalarda, 3102 çalışması MM hastalarında gerçekleştirilmiştir (Şekil 10).

Şekil 10. Plerixafor FDA endikasyon çalışmaları



Klinikte plerixafor kullanımı 3 ana başlık altında toplanabilir:

- Plerixafor + G-CSF
- Plerixafor + kemoterapi
- Tek başına veya yeni ajanlarla kombine kullanım

Plerixafor + G-CSF

Aralık 2008’de, FDA OKHN adayı MM ve NHL hastalarında periferik kök hücre mobilizasyonu için plerixaforun G-CSF ile birlikte kullanımını onaylamıştır. Bu karar daha önce bahsettiğimiz faz 1 ve faz 2 çalışmalar ile birazdan değineceğimiz faz 3 çalışmaların çıkarımlarına göre verilmiştir. Klinik veriler plerixafor’un Hodgkin lenfoma ve solid tümörlerde de benzer aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Yukarıda bahsettiğimiz iki çok merkezli, çift kör, faz 3, randomize (1:1) plasebo kontrollü çalışma kök hücre mobilizasyonunda plerixafor + G-CSF’nin etkinliği ve güvenliliğini G-CSF + plasebo ile karşılaştırmaktadır. Her iki çalışmanın dizaynı bazı istisnalar dışında birbirine benzerdir. NHL’lı hastalarda yapılan 3101 çalışmasının primer sonlanım noktası 4 ya da daha az aferez gününde $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg toplamak iken, MM’lı hastalarda yapılan 3102 çalışmasının primer sonlanım noktası 2 ya da daha az aferez gününde $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg toplamak olarak belirlenmiştir. Faz 3 3101 çalışmasına birinci veya ikinci tam remisyonda ya da kısmi remisyondaki 150’si plerixafor kolunda, 148’i ise plasebo kolunda olan toplam 298 hasta alınmıştır. Olguların tamamına yakını daha önceden kemoterapi alırken, her iki grupta da yaklaşık %20 hasta daha önceden radyoterapi almıştır. Tüm hastalara her sabah 10 µg/kg G-CSF subkutan olarak 8 güne kadar uygulanmıştır. Dördüncü günün geçesinden başlayarak hastalara 4 güne kadar yine subkutan uygulama ile 240 µg/kg plerixafor veya plasebo verilmiştir. Kök hücre aferezine G-CSF’nin 5. günü sabah başlanmış ve $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg toplanıncaya kadar devam edilmiştir. Primer sonlanım noktasını başarı ile tamamlayan hasta oranı plerixafor kolunda %59.3’e karşı %19.6 ($p < 0.001$) ile daha yüksek bulunmuştur. Plerixafor kolunda mobilize edilen ortanca CD34+ hücre miktarı 5.69×10^6 hücre/kg iken, plasebo kolunda 1.98×10^6 hücre/kg olmuştur. Ürün CD34+ hücre miktarındaki artış plerixafor kolunda 5 kat, plasebo kolunda 1.4 kat olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Plerixafor + G-CSF kombinasyon rejimi ile tedavinin engraftman oluşumu ve süresi ile transplant sonrası 12 ay içindeki mortalite üzerine herhangi bir zararlı etkisi bildirilmemiştir.

Plerixafor’un ikinci onay çalışması MM hastalarında yapılan 3102 çalışmasıdır. Çalışmaya nakile uygun 148’i plerixafor + G-CSF kolunda, 154’ü plasebo + G-CSF kolunda olan 302 hasta randomize edilmiştir. Bu çalışmada da olguların tamamına yakını daha önceden kemoterapi alırken, her iki grupta da yaklaşık %20 hasta daha önceden radyoterapi almıştır. Ortanca mobilize edilen hücre sayısı plerixafor kolunda 109 hücre/µL iken, plasebo kolunda 33 hücre/µL bulunmuştur ($p < 0.001$). Dördüncü veya 5. aferez günündeki toplanan kök hücre miktarındaki artış 4.8 kata karşı 1.7 kat olarak plerixafor kolunda daha yüksek tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Her iki grupta engraftman oranları (%93.3’e karşı %100) ile nötrofil ve trombosit engraftman süreleri (sırasıyla 11 ve 18 gün) benzer bulunmuştur. Oniki aylık toplam sağkalım açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Güncel klinik pratikte plerixafor kullanımı mobilizasyon başarısızlığı olan hastalarla sınırlıdır. Duarte ve ark. tarafından 56 hasta ile yapılan bir çalışmada daha önceki mobilizasyonu başarısız olan, 2×10^6 CD 34+ hücre/kg'dan daha az hücre toplanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Daha önceden başarısız olan bu hastaların %75'inde plerixafor + G-CSF kombinasyonu ile başarılı bir şekilde mobilizasyon sağlanmıştır. Hastaların %63'ü ortalama 3.1×10^6 hücre/kg ile nakile alınmıştır. Hastaların %71'inde $\geq 10 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg toplanarak ikincil sonlanım noktası sağlanmıştır.

Hubel ve ark. daha önceden mobilizasyon başarısızlığı olan ve mobilizasyon başarısızlığı beklenen 60 hastada yaptıkları çok merkezli çalışmanın sonuçlarını yayınlamışlardır. Plerixafor öncesi 4 gün G-CSF alan hastalardan, NHL hastalarında ortanca 2.79×10^6 hücre/kg, MM hastalarında 4.47×10^6 hücre/kg ve Hodgkin hastalarında 2.41×10^6 hücre/kg CD34+ hücre toplanmıştır. Tüm hastalarda alta yatan hastalıktan bağımsız olarak 2 seans aferez işlemine gereksinim duyulmuştur. Yine benzer olarak Calandra ve ark. daha önceden kemoterapi veya sitokin tedavisi ile başarısız olmuş NHL, MM ve Hodgkin hastalığından oluşan grupta plerixafor + G-CSF ile başarılı remobilizasyon sağlandığını bildirmişlerdir.

Plerixafor genelde iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Hipotansiyon, baş dönmesi ve trombositopeninin dahil olduğu şiddetli yan etki oranı %2'den daha azdır. Faz 3 çalışmalarda görülen en yaygın yan etkiler, ishal ve bulantı gibi gastrointestinal sistem yan etkileri ile enjeksiyon yerinde eritemdir.

Plerixafor + G-CSF kombinasyonunun tümör kontaminasyonu üzerindeki etkisi NHL ve MM hastalarında araştırılmıştır. İncelenen toplam hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte, toplanan aferez ürünüde G-CSF ile beklenen veya tespit edilen tümör hücrelerinin sayısında plerixafor eklenmesi ile herhangi bir artış olmamıştır. Bu nedenle, aferez ürün kontaminasyonunun tek başına G-CSF mobilizasyonu ile benzer olduğu düşünülmektedir.

SON SÖZ: Plerixafor + G-CSF kombinasyonu ile ilgili çalışmalar rutin pratiği yansıtıyor mu?

- Hem MM hem de NHL hastalarında yapılan faz 3 çalışmalarda Plerixafor + G-CSF kombinasyon rejimi ile tedavinin engraftman oluşumu ve süresi ile nakil sonrası 12 ay içindeki mortalite üzerine herhangi bir olumsuz etkisi bulunmamıştır.
- Plerixafor tedavisinin güncel klinik pratik sonuçları faz 3 çalışmaları ile paralellik göstermektedir.

Plerixafor + Kemoterapi

Plerixafor mobilizasyonu ile ilgili çalışmaların çoğunda ilaç G-CSF ile birlikte kullanılmıştır. Ayrıca, daha önce bahsedildiği gibi büyüme faktörü ile birlikte yüksek doz siklofosfamid gibi bir kemoterapinin CD34+ hücre mobilizasyonunu artırdığı iyi bilinen bir durumdur. Kullanılan rejimin tipi primer tanıya göre değişkenlik göstermekle birlikte, kemoterapi + plerixafor tedavi stratejisi sıklıkla tek başına G-CSF sonrası mobilizasyon başarısızlığı yaşanan durumlarda ya da tümör yükünün fazla olduğu hastalarda nakil öncesi ek sitoreduksiyon sağlama amacı ile uygulanabilir.

Kemoterapi kullanımının başlıca sakıncaları kemoterapinin kendisinden kaynaklanan komplikasyonları ile birlikte mobilizasyon rejimi uygulama süresinin ve dolayısı ile maliyetin artmasıdır. Bununla birlikte, kemomobilizasyon sık kullanılan ve bazı mobilizasyon programları için standart kabul edilen bir uygulamadır. Bu rejim için önemli bir soru da plerixafor eklenmesinin etkinliği artırıp artırmayacağıdır.

Plerixafor ve kemomobilizasyon kombinasyonunun yapılabilirliğine dair bir çalışma yakın zamanda yayınlanmıştır. Bu çalışmada, plerixafor alan 26 MM hastası ve 14 NHL hastasında plerixafor injeksiyonu sonrası toplama ürününe önceki toplama gününe göre 2 kat artış saptanmıştır. Bununla birlikte, PK CD34 sayıları ve ürün sonuçları incelendiğinde elde edilen başarının mevcut hastaların standart ya da iyi mobilizasyon başarısı beklenen hastalar olmasına da bağlanabilir. Yakın zamanda, kemomobilizasyon rejimi ile iyi mobilizasyon sağlanamayan küçük bir hasta grubunda da bu stratejinin etkin olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bir Alman çalışmasında, öncesinde mobilizasyon başarısızlığı saptanan hastalarda plerixafor + kemoterapi ile mobilizasyon sağlandığı belirtilmiştir. Kemomobilizasyon ile birlikte plerixafor kullanımı maksimum CD34+ hücre dozu sağlamak için muhtemelen en etkili yol gibi görünmektedir. Ayrıca, kemomobilizasyonun kullanımı aferez ürünü için aşırı kriyoprezervasyon hacimlerinden kaçınılmasına da yardım etmektedir. Eğer aferez başına 3 kan hacmi işlenirse, plerixaforun aferez sayısının azaltılmasındaki başarısı en yüksek olmaktadır. Douglas ve ark.'nın plerixafor uygulaması için her mobilizasyon rejimi için spesifik olarak hastanın beklenen mobilizasyon gününe ulaşır ulaşmadığına, plerixaforun birinci günü lökosit sayısının 4 ile 20 bin arasında olup olmadığına ve afebril bir hastada PK CD34+ hücre sayısının $15/\mu\text{L}$ 'den az olup olmamasına göre planladıkları bir algoritma kullanmışlardır. Jantuen ve ark.'nın lökosit sayısının $>10.000/\text{mm}^3$ ve PK CD34+ hücre sayısının $\leq 10/\mu\text{L}$ olmasının %97 sensitivite ve %100 spesifite ile plerixafor kullanımını tanımladığı bir algoritma bulmaları PK CD34+ hücre sayısının $\leq 10/\mu\text{L}$ olduğu tüm hastaların plerixafora gereksinim duyduğunu göstermiştir. Plerixafor + kemomobilizasyon rejimi ile ilgili çalışma sayısının artması bu yaklaşımın kabul görmeye başladığının bir göstergesi olarak düşünülmektedir.

Güncel olarak plerixaforun ilk basamakta önerildiği tek spesifik hasta grubu diyalize bağımlı olan renal yetmezliktir. Bu grup hastalar için, uluslararası deneyim G-CSF ile birlikte plerixafor kullanımının tek başına veya kemomobilizasyona göre çok daha etkin olduğunu ve daha düşük toksisiteye sahip olduğunu göstermektedir.

SON SÖZ: Neden Plerixafor + Kemoterapi kombinasyonu?

Tek başına G-CSF sonrası mobilizasyon başarısızlığı yaşanan durumlarda ya da tümör yükünün fazla olduğu hastalarda nakil öncesi ek sitoreduksiyon sağlama amacı ile uygulanabilir.

Plerixafor+ pegfilgrastim

Plerixafor+pegfilgrastim kullanımı myeloma ve lenfoma hastalarında mobilizasyon rejimi olarak pratik, güvenli ve etkili ve tek başına pegfilgrastime göre üstün bildirilmektedir. Herbert ark. nın çalışmasında maksimum 4 aferez işlemi sonrası, median total CD34+hücre ürünü kontrol grubuna göre çalışma grubunda daha fazla idi (8.0 vs 4.8x 10⁶/kg; p=0.04). Hastaların %58'inde (n=7/12) tek işlemde hedef CD34+ hücre sayısına ulaşılmıştır. Akım sitometri ile periferik kan veya üründe tümör hücre kontaminasyonuna rastlanmamıştır. Plerixafor+pegfilgrastim iyi tolere edilmiş olup kemik ağrısı (n=2), diare (n=2) ve yüzde parestezi (n=3) sık görülen yan etkilerdir.

Tek başına plerixafor veya yeni ajanlarla kombine kullanım

Tek başına plerixafor ile mobilize edilen kök hücre sayısı tek başına G-CSF ile mobilize edilen kök hücre sayısından daha az olması nedeniyle plerixaforun tek başına kullanımı sadece G-CSF'yi tolere edemeyen hasta grubu ile sınırlıdır. Talasemi hasta grubunda olduğu gibi splenektomili olgularda plerixafor kullanımını tek başına G-CSF'ye tercih edilmektedir. Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda sfingozin 1 analoglarının plerixafora eklenmesinin kök hücre mobilizasyonunu artırdığı bildirilmiştir. Benzer olarak, küçük molekül olarak bilinen çok geç antijen-4 (very late antijen:VLA-4) inhibitörlerinin plerixafora eklenmesinin mobilizasyonu artırdığı bildirilmiştir. Bu ajanlara ait klinik veriler büyük bir heyecanla beklenmektedir.

SON SÖZ: Tek başına plerixafor ne zaman kullanılmalıdır?

- G-CSF'yi tolere edemeyen hastalarda
- Splenektomili olgularda

SON SÖZ: Plerixafor hangi ilaçlarla kombine edilebilir?

- G-CSF
- Kemoterapi
- Sfingozin 1 analogları
- VLA-4 inhibitörleri
- Pegfilgrastim

Allojenik periferik kök hücre mobilizasyonunda plerixafor kullanımı

Plerixafor allojenik periferik kök hücre mobilizasyonunda da kullanılmaktadır. Sağlıklı bireylerde tek başına plerixafor ile başarısızlık oranı %8 olmakla birlikte plerixafor ile mobilize edilen CD34+ hücrelerin kalitatif olarak tek başına G-CSF ile mobilize edilen CD34+ kök hücrelerden farklı olduğu ve daha immatür olması nedeniyle daha az sayıda toplanan bu hücrelerin engraftman sağlamada yeterli olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, bazı uzmanlar bu görüşü kabul etmeyip tek başına plerixafor kullanımı sırasında alternatif uygulama yollarının ve daha yüksek doz plerixafor kullanımının denenmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Çalışmalarda genelde G-CSF sonrası plerixafor kullanılmıştır. HLA uyumlu vericilerde bu yaklaşım etkin görünmektedir.

Plerixafor mobilizasyon çalışmalarında immünolojik sonlanım noktaları da gözden geçirilmiş ve plerixafor ile toplanan üründe CD3+ ve CD4+ hücre oranı fazla olmasına rağmen GVHH oranının artmamasının plerixafor ile toplanan lenfositlerin de kalitatif olarak G-CSF ile toplananlardan farklı olduğunu düşündürmüştür. G-CSF tedavisi dendritik hücre polarizasyonu ile T hücre aktivasyonu yaparken plerixafor kullanan hastaların gen ekspresyonu analizinde T hücre polarizasyonuna rastlanmamıştır. Farklı hücre tiplerinin mutlak sayılarının nakil sonuçlarına etkisi net olarak açıklanamadığı için hücre özelliklerine yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Graft rejeksiyonu, GVHH, relaps oranı ve immünolojik yapılanma gelecek allojenik çalışmalarda önemli sonlanım noktaları olacaktır.

SON SÖZ: Plerixafor ile toplanan üründe önemli fonksiyonel farklılıklar var mı?

- Yüksek oranda hücre siklusunun G1 fazında hücre
- Yüksek oranda “primitif” CD34⁺CD38⁻ hücre
- Hücre yüzeyinde daha fazla CXCR4 ve VLA-4 eksprese eden hücre
- Daha fazla T, B ve NK hücre içeren ürün

Risk tabanlı plerixafor uygulama algoritmaları

1. Olası kötü mobilize hastalarda preemtif plerixafor kullanımı
2. Suboptimal mobilizasyon durumunda Acil plerixafor kurtarması
3. Mobilizasyon başarısızlığında plerixafor ile remobilizasyon uygulaması

I. Preemtif plerixafor uygulama stratejisi

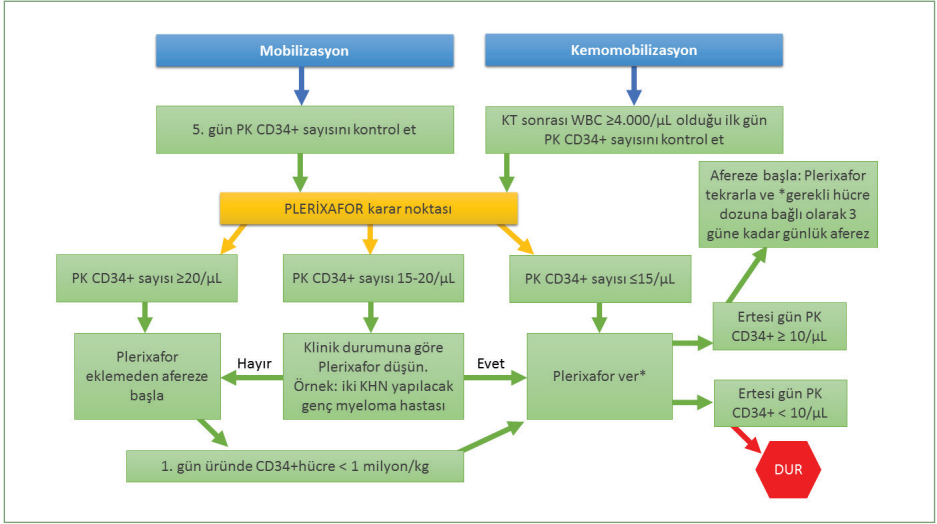
Mayo Klinik grubunun hastaların durumuna göre hedef CD34+ hücre sayısına ulaşamadığında önerdiği plerixafor uygulama algoritması Tablo 23'de özetlenmiştir.

Tablo 23. Risk tabanlı plerixafor uygulama algoritması

Normal verici	G-CSF 10 µg/kg/gün, 5.günde CD34+hücre düzeyine bakmadan afereze başlayınız.
Lenfoma	Stabil hastalık; G-CSF 10 µg/kg/gün, 4 gün, 1x1, 4.günde kan CD34+ hücre sayısına bakınız. Eğer CD34+ hücre $<0.01 \times 10^9/L$ ($<10/\mu L$) ise plerixafor 240 µg/kg ekle (GFR <50 mL/dk ise 160 µg/kg). 5. Günde afereze başlayınız.
	Nüks hastalık; G-CSF desteğinde ICE, DHAP gibi kurtarma kemoterapileri uygulayınız. WBC $>1.0 \times 10^9/L$ olduğunda CD34+ hücre sayısına bakınız. Eğer CD34+ $<0.01 \times 10^9/L$ ise günlük kontrol etmeye devam ediniz. 3 gün sonra CD34+ $<0.01 \times 10^9/L$ ise plerixafor 240 µg/kg ekleyiniz.
Myelom	G-CSF 10 µg/kg/gün, 4 gün. 1.transplant için; eğer CD34+ hücre $<0.01 \times 10^9/L$ ise plerixafor 240 µg/kg ekleyiniz. >1 transplant için; eğer CD34+ hücre $<0.02 \times 10^9/L$ ise plerixafor 240 µg/kg ekleyiniz.
	Nüks ve refrakter miyelom; siklofosfamid 1.5 g/m ² (2 gün), 3.günde G-CSF 5 µg/kg/gün'dan başlayınız, WBC $>1.0 \times 10^9/L$ olduğunda CD34+ hücre sayısına bakınız. Eğer CD34+ hücre $<0.01 \times 10^9/L$ ise günlük kontrol etmeye devam ediniz. 3 gün sonra CD34+ $<0.01 \times 10^9/L$ ise plerixafor 240 µg/kg ekleyiniz.
Lenfoma myelom mobilizasyon	1.gün üründe $<1.5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg ise plerixafor ekleyiniz. 1.günden sonra $<0.5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg ise plerixafor ekleyiniz Mobilizasyon başarısızlığı kabul edilen hasta/ birbirini izleyen 2 ardışık günde $<0.5 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg ise plerixafor ekleyiniz.

Tablo 24. Preemptif plerixafor mobilizasyon stratejisi - İngiltere örneği

	Nottingham (Kallmeyer ve ark)	Glasgow (Sinclair ve ark)
Denetim	Homojen grup (n:46) MM hastaları Cy 3 g/m ² ile mobilizasyon	Heterojen grup (n:266) MM hastaları Cy 1,5 g/m ² Lenfoma hastaları IVE/ DHAP ile mobilizasyon
Preemptif plerixafor politikası	13.günde PK CD34+ hücre <10/μL veya bir önceki toplama işleminden sonra (<2 milyon/kg) PK CD34+ hücre <10/μL'a düştü ise hasta başına en çok 2 doz plerixafor verilmesi	KT sonrası WBC yükselmesi sırasında PK CD34+ sayı <15/μL ve total WBC sayısı >4,000/mm ³ + afebril hasta ise plerixafor verilir (doz sayı sınır yok).
Başarı ile sonuçlanan ilk mobilizasyon	42/46 (%91,3)	278/281 (%98,6) (Plerixafor gerektiren 39/43 ve gerektirmeyen 239 işlem).
Preemptif plerixafor kullanımı	%26	%16
Plerixafor başarı oranı	8/12 (%67)	İlk teşebbüsde 39/43 (%91) İkinci teşebbüsde 3/3 (%100)
Hasta başına ortalama plerixafor doz sayısı	1,50	1,58
Preemptif plerixafor hasta başına maliyeti	1956 €	1264 €
Preemptif plerixafor faydası	Hasta başına maliyet 1956 €'a mobilizasyon başarısızlığı %26'dan %9'a düşmekte.	Hasta başına maliyet 1266 €'a mobilizasyon başarısızlığı %15-20'den %1,4'a düşmekte.



Şekil 11. Kök Hücre Mobilizasyonunda preemtif plerixafor kullanım algoritması-İngiliz örneği

Plerixafor uygulaması için minimum PK CD34+ hücre sayısı nedir?

Preemtif plerixafor başlama için eşik PK CD34+ sayısı tam bilinmiyor. Kemoterapi veya G-CSF sonrası PK CD34+ sayısı 3-4/μL olanlarda bile plerixafor ile başarılı mobilizasyon gerçekleştirilmiştir (İtalyan çalışması <4 CD34+hücre/μL, Polanya ve Hırvatistan çalışmalarında < 3 CD34+hücre /μL, İspanya çalışmasında 3.5 CD34+hücre/μL). Ancak plerixafor uygulaması sonrası PK CD34+ hücre sayısı hala <10/μL ise ilave plerixafor kullanımına devam edilmemelidir.

SON SÖZ:

KT+G-CSF veya G-CSF sonrası PK CD34+ sayısı 3-4/μL olanlarda plerixafor ile mobilizasyon gerçekleştirilebilir.

SON SÖZ:

Plerixafor uygulaması sonrası PK CD34+ hücre sayısı <10/μL ise işleme son verilmeli ve ertesi günler plerixafor kullanımına devam edilmemelidir.

SON SÖZ:

Preemtif plerixafor kullanımı ile başarısızlık oranı %1-6

II. Acil plerixafor kurtarma stratejisi

Tablo 25'de acil plerixafor kurtarma stratejisi özetlenmiştir.

Tablo 25. Acil plerixafor mobilizasyon kurtarma stratejisi

Acil plerixafor kurtarma tedavisi ihtiyacı:

- Kabul edilebilir aferez işlem gün sayısı içinde hedef ürünü toplayamama riski
- Düşük PK CD34 sayısı veya aferezin ilk günü suboptimal aferez ürünü
- G-CSF'nin 5 günü düşük CD34+ hücre sayısı
 - Tek nakil planlanmış ise $<10/\mu\text{L}$
 - Çift nakil planlanmış ise $<20/\mu\text{L}$
- Hedef ürünün %50'sinin ilk aferez günü toplanamaması
- İlk aferez günü ürünün $<0.5 \times 10^6$ CD34 hücre/kg olması

III. Plerixafor remobilizasyon stratejisi

Başarısız mobilizasyonda, plerixafor eklenmesi ile remobilizasyon rejimi hastaların %70'inde CD34 hücre hedefine ulaşmayı sağlar. Remobilizasyon 4 hafta içinde yapılabilir. İdeali hastaları 1 hafta sonra 16 günden önce tekrar mobilize edilmesidir.

Ülkemizde plerixafor deneyimi

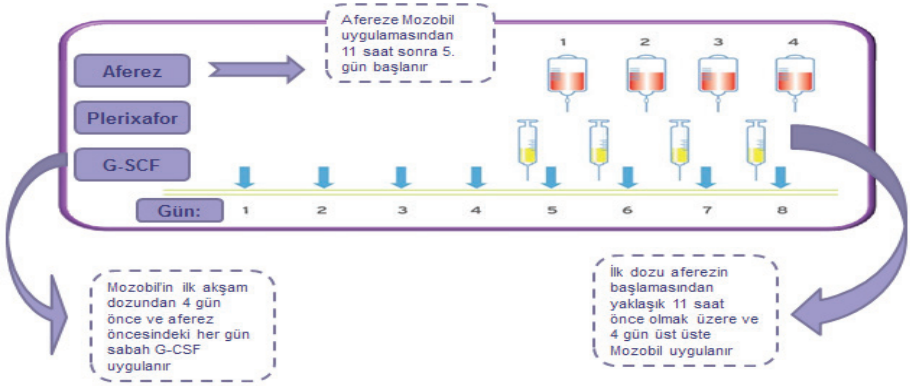
Ülkemizde yapılan çok merkezli yapılan mobilizasyon başarısızlığında plerixafor çalışmasında ortalama yaşı 51 (28-65) olan 14'ü erkek 20 lenfoma ve myelomalı hastaya G-CSF (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$) + plerixafor (0.24 mg/gün) verilmiş. Hastaların %70'inde minimum $2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ kök hücre toplanmış. Ortalama 2 günde (aralık: 1-5) ortalama $2.48 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ kök hücre toplanmış (aralık: 0.56-5.42). Hastaların %80'inin otolog KHN gitmesi sağlanmış. Plerixafor uygulaması sırasında hastaların %45'inde uygulamayı sonlandırmayacak düzeyde yan etki gözlenmiş. En sık yan etki olarak bulantı (%35), kusma (%15), karın ağrısı (%5), myalji (%25) ve baş ağrısı (%10) görülmüştür.

Plerixafor Kullanım Şeması

G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$, günde tek doz, 4 gün alan hastalarda, plerixafor 0.24 mg/kg cilt altı kullanılır. Afereze başlamadan 10-11 saat önce, 4 ardışık güne kadar kullanılır. Maksimum CD34+ hücre sayısı enjeksiyondan yaklaşık 10-11 saat sonra elde edilir. Aferez sabahı CD34+ hücre düzeyi ölçülmeli fakat aferez işlemine başlama geciktirilmemelidir. Plerixafor kullanım şeması Şekil 12'de özetlenmiştir.

SON SÖZ:

- Doz: 240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ (maksimum 40 mg/gün).
- CCr < 50 ml/dak olanlarda 160 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ (maksimum 27 mg/gün)



Şekil 12. Plerixafor kullanım şeması

SON SÖZ:

Plerixafor böbrek yolu ile atılır.

SON SÖZ:

Plerixafor yarı ömrü 3 – 5 saattir. Böbrek yetmezliğinde 16 saattir.

Plerixafor + G-CSF Sonrası Mobilizasyon Kinetikleri

Mobilizasyondan 11±2 saat ile 16±2 saat önce plerixafor kullanımı

FDA onayladığı plerixafor dozu ve aferez başlangıcı arasındaki zaman aralığı yaklaşık 11 saattir. Ancak, bu zaman aralığı bir çok merkez için pratik değildir. Bu nedenle Cooper DL ve ark. çalışmasında 48 MM/lenfoma hastasına saat 17:00 gibi plerixafor uygulanmış ve yaklaşık 15 saat sonra aferez yapılmıştır. Hastaların 47'sinde nakile ilerlemek için yeterli miktarda kök hücre ($> 2 \times 10^6$ CD34 + hücre/kg) toplanmıştır. Yüksek riskli popülasyonda bile, aferezden 15 saat önce plerixaforun etkili olduğu görülmüştür. Shi PA ark çalışmasında plerixafor dozu ile aferez girişimi arasındaki 17-18 saatlik aralık analiz edilmiştir. MM veya NHL'si olan 11 hastaya, G-CSF ile mobilizasyonun 4. Gününde öğleden sonra saat 17:00'da 240 µg/kg plerixafor uygulanmıştır. PK CD34 + hücre sayısı ve toplanan CD34 + hücre sayısı plerixafor'dan 10 ve 18 saat sonra farklı bulunmamıştır ($p=0.8$). Stover JT ve ark 2017 yılında BBMT dergisinde yayınlanan çalışmasında plerixafor 114 hastada aferezden 11 ± 2 saat önce, 83'ünde aferezden 16 saat önce verilmiştir. Başarılı kök hücre mobilizasyonu ($\geq 2 \times 10^6$ CD34 + hücre/kg) erken uygulama grubunda %97, standart uygulama grubunda %81.6 tespit edilmiştir ($p=0.0111$). Toplama hedefine ($\geq 2 \times 10^6$ CD34 + hücre/kg) ulaşılması için gerekli plerixafor uygulanan gün sayısı her grupta 1 gün idi

(p=0.323). Toplama hedefine ulaşmak için gereken aferez gün sayısı standart grupta 2 gün iken erken uygulama grubunda 1 gün idi (p=0.0156).

SON SÖZ:

Merkezin uygulama pratiğine göre plerixafordan 11±2 saat ile 16±2 saat sonra aferez işlemine güvenle başlanabilir.

İntravenöz Plerixafor kullanımı

FDA onayladığı plerixafor uygulama şekli subkutandır. Armanda FC ve ark. 2017 yılında yaptığı Faz I/II çalışmasının başlıca hedefleri, IV plerixafor'un maksimum tolere edilen dozunu ve IV plerixafor + G-CSF'nin lenfoma hastalarından $\geq 2 \times 10^6$ CD34 + hücre/kg mobilize etme etkinliğini belirlemektir. Faz I'de, 25 hasta G-CSF + IV plerixafor ile yükselen dozlarda tedavi edildi; Faz II'de, 36 hasta G-CSF + plerixafor 0.40 mg / kg ile tedavi edildi. İntravenöz tedavinin iyi tolere edildiği gözlenmiştir. 59/61 hastada (% 98) toplama amacına ve 47/61 hastaları (% 77) iki aferez gününde medyan $\geq 5.0 \times 10^6$ CD34 + hücre/kg toplanmıştır. IV plerixafor lenfomalı hastalardan kök hücrelerin mobilize edilmesi için G-CSF'ye eklendiğinde mobilizasyon kinetiği ve kök hücre koleksiyonları deri altı doz ile şekilde karşılaştırıldığında iyi tolere edilmekte ve etkilidir.

SON SÖZ:

Plerixafor cilt altı olduğu gibi intravenöz olarak da güvenle verilebilir.

V. Plerixafor ile ilgili uyarılar

Lösemi Hastalarında Tümör Hücresi Mobilizasyonu

Lösemi hastalarında kök hücre mobilizasyonu amacıyla kullanıldığında tümör hücrelerinin mobilizasyonuna ve buna bağlı olarak aferez ürününün kontaminasyonuna neden olabilir. Bu nedenle lösemi hastalarında kök hücre mobilizasyonunda genellikle önerilmemektedir.

SON SÖZ:

- Plerixafor lösemik hücre mobilizasyonuna ve aferez ürün kontaminasyonuna sebep olabilir.
- Plerixafor lösemik hastalarda HKH mobilizasyonu için düşünülmemelidir.

Lökositoz

G-CSF ile birlikte plerixafor kullanılması CD34+ hücreler ile birlikte lökosit sayısını da artırır. Plerixafor tedavisi boyunca lokosit sayısı izlenmelidir. PK nötrofil sayısı 50.000/ μ L üzerine çıktığında durum değerlendirmesi yapılmalıdır.

SON SÖZ:

PK nötrofil sayısı 50.000/ μ L üzerine çıktığında durum değerlendirmesi yapılmalı ve Plerixafor kesilmelidir.

Trombositopeni

Plerixafor kullanımı sırasında trombositopeni gözlenmiştir. Hastanın trombosit sayısına baktıktan sonra plerixafor uygulanmalı ve hasta daha sonrasında afereze alınmalıdır.

Allerjik Reaksiyonlar

Ürtiker, periorbital ödem, dispne veya hipoksi gibi subkutanöz enjeksiyona bağlı sistemik reaksiyon nadirdir. Semptomlar uygun tedavi ile (örn. antihistaminikler, kortikosteroidler, hidrasyon veya oksijen desteği, vb) ortadan kalkar veya kendiliğinden kaybolur.

Vazovagal Reaksiyonlar

Ortostatik hipotansiyon ve/veya senkop gibi vazovagal reaksiyonlar görülebilir. Bu durum göz önünde bulundurularak gerekli önlemler alınmalıdır.

Dalak büyümesi ve yırtılma potansiyeli

Farelerde, insan dozunun 4 katı düzeyinde kullanıldığında ekstra-medüller hematopoez gözlenmiştir. Ancak klinik çalışmalarda dalak boyutu üzerindeki etkileri özel olarak değerlendirilmemiştir. Üst batın, skapula veya omuz ağrısı bildiren hastalarda dalak büyümesi değerlendirilmelidir.

Gebelik Kategorisi (D)

Hayvanlarda teratojenik etkileri gözlenmiştir ancak gebe kadınlarda plerixafor kullanımını araştırmak üzere tasarlanmış bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Plerixafor tedavisi sırasında gebe kalınmamalı ve emziren anneler uyarılmalıdır.

SON SÖZ:

Plerixafor gebe ve emzirme döneminde kontrendikedir.

Yan etkiler

Plerixafor kullanımı ile ilişkili güvenlilik verileri iki Faz 3 (3101, n= 301 ve 3102, n=292) ve 543 hastanın katıldığı on Faz 2 çalışmadan elde edilmiştir. Çalışma sonuçları plerixafor kullanımının genel olarak güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğunu göstermektedir. En sık görülen advers olaylar gastrointestinal bozukluklar ve enjeksiyon yerinde eritemdir (Şekil 13).

	Hasta %'si					
	Plerixafor + G-CSF (n=301)			Placebo + G-CSF (n=292)		
	Tüm Gr.*	Grad 3	Grad 4	Tüm Gr.*	Grad 3	Grad 4
Gastrointestinal Bozukluklar						
Diyare	37	<1	0	17	0	0
Bulantı	34	1	0	22	0	0
Kusma	10	<1	0	6	0	0
Gaz	7	0	0	3	0	0
Genel Bozukluklar ve Uygulama Yeri Reaksiyonları						
Enjeksiyon yeri eritemi	34	0	0	10	0	0
Halsizlik	27	0	0	25	0	0
Kas, İskelet ve Bağ Dokusu Bozuklukları						
Artralji	13	0	0	12	0	0
Sinir Sistemi Bozuklukları						
Baş ağrısı	22	<1	0	21	1	0
Baş dönmesi	11	0	0	6	0	0
Psikiyatrik Bozukluklar						
Uykusuzluk	7	0	0	5	0	0

Şekil 13. Faz 3 çalışmalarda plerixafor kullanan hastalarda advers olaylar

Plerixafor Doz Aşımı

Herhangi bir doz aşımı bildirilmemiştir. Eldeki sınırlı veriler, önerilen dozun üzerine ve 0,48 mg/kg'a kadar çıktığında gastrointestinal bozukluklar, vazovagal reaksiyonlar, ortostatik hipotansiyon ve/veya senkop sıklığının artabileceğini düşündürmektedir.

Plerixafor mu? Kemomobilizasyon mu?

Binod Dhakal ve ark çalışmasında lenfomalı hastalarda (n=35) ICE kemomobilizasyon rejimi ile plerixafor tabanlı rejimler karşılaştırılmıştır. Kemomobilizasyon ile daha yüksek CD34 + hücre ürünü toplanmıştır (ICE için 5.35×10^6 hücre/kg karşılık upfront plerixafor için 3.15×10^6 hücre/kg ve Just in Time plerixafor için 3.6×10^6 hücre/kg; $P < .001$). Aferez 1.gününde toplanan CD34 + hücre ürünleri önemli ölçüde farklı değildi (ICE için 2.2×10^6 hücre/kg'a karşı, upfront plerixafor'da 1.9×10^6 hücre/kg' ve Just in Time plerixafor'da 1.7×10^6 hücre/kg, $p=0.20$). Toplam aferez işlem sayısı açısından 3 grup arasında farklılık tespit edilmemiştir (her grupta 2 gün; $p=0.78$). Kemomobilizasyon grubunda mobilizasyon başarısızlığı (en az 2×10^6 hücre/kg) yok iken, upfront plerixafor'da 5 hasta (%16.7) ve Just in Time plerixafor grubunda 3 hasta (%)

9.1) mobilizasyon başarısızlığı tespit edilmiştir ($p= 0.04$). Nötrofil engraftman için ortalama süre, upfront plerixafor grubunda 12.1 ± 3.6 gün ve Just in Time plerixafor grubunda 11.6 ± 3.0 gün ile karşılaştırıldığında kemomobilizasyon grubunda daha yüksek idi (10.3 ± 1.2 gün; $p<0.001$). Ortalama trombosit engraftmanı zamanı ICE’de 13.7 ± 0.7 gün, Just in Time plerixafor grubunda 17.3 ± 0.9 günde rutin plerixafor da 20.3 ± 1.6 günde idi ($p<0.001$). Eritrosit transfüzyonu, kemomobilizasyon grubunda daha yüksek (% 34.3 vs 0 vs % 3.2; $p<0.001$) trombosit transfüzyonları da daha yüksek idi (%22 vs 0 vs 0; $p<0.001$). Kemomobilizasyon ile mobilizasyon maliyeti daha düşük idi (ortalama maliyet ICE’de 17,601,76 \$, upfront plerixafor da 28,963,05 \$, Just in Time plerixafor 25,679,81 \$; $p<0.001$). ICE kemomobilizasyonu ile daha yüksek transfüzyon gereksinimleri dışında plerixafor tabanlı yaklaşımlara kıyasla daha yüksek toplam CD34 + hücre verimi, daha düşük mobilizasyon başarısızlığı oranı, daha hızlı engraftman ve daha düşük maliyet sağlandığını görülmektedir.

SON SÖZ:

Lenfomalı hastalarda ICE kemomobilizasyon rejimi plerixafor uygulaması kadar başarılıdır.

PEGFİLGRASTİM

Pegylated G-CSF (pegfilgrastim, Neulasta™) G-CSF’nin daha uzun süre etki gösteren ancak mobilizasyonda benzer kinetiklere sahip varyantıdır. Plazma yarı ömrü 33 saat olup, plazma yarı ömrü 4-6 saat olan G-CSF’ye göre belirgin ölçüde uzun süreli etkiye sahiptir. Renal eliminasyonunun yavaş olması bunu sağlamaktadır. Farmakolojik etkinliği sayesinde, ulaşılması hedeflenen CD34+ hücre sayısına kısa sürede ulaşıldığı, gerekli aferez işlem sayısının az olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Myelomalı hastalarda KT’ye ilaveten Filgrastim ile Pegfilgrastimin karşılaştırıldığı çalışmada pegfilgrastim kolunda hedeflenen CD34+ hücre sayısına daha kısa sürede ulaşıldığı, ürünlerdeki ortalama CD34+ hücre sayısının daha fazla olduğu, nötrofil ve trombosit engraftman sürelerinin daha kısa olduğu ve bu kinetikler bakımından filgrastime daha üstün bulunduğu gösterilmiştir. Simono ve arkadaşları da retrospektif verilerini yayınladıkları güncel çalışmalarında kemoterapiyi (ESHAP) takiben 26 lenfoma hastasına G-CSF ve 38 hastaya da pegfilgrastim ile mobilizasyon uygulamışlardır. Ortanca PK ve ürünlerdeki CD34+ hücre sayısı arasında anlamlı fark bulunmazken tek aferez işlemi ile hedef CD34+ hücre sayısına ulaşma pegfilgrastim kolunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (%83’e karşılık %64; $p=0.05$).

Pegfilgrastimin ilk Faz-II güvenlilik çalışmasında Isidori ve arkadaşları KT’ye ilave olarak tek bir subkutan enjeksiyon ile 25 lenfoma hastasının 24’ünde başarılı mobilizasyon sağladıklarını belirtmişlerdir. Doz belirlemeye yönelik yapılan faz 2 çalışmada Russell ve arkadaşları NHL hastalarında KT’ye

ilaveten 6 ve 12 mg dozlarında pegfilgrastimin her ikisinin de etkili olduğunu göstermişlerdir. Bruns ve ark. myelomalı hastalarda siklofosfamid sonrası tek doz 6 mg ile 12 mg pegfilgrastim dozunu karşılaştırmışlar ve her iki dozda da benzer ürün sonuçları izlemişlerdir. Çocuklarda da 300 µg/kg tek enjeksiyonun çok iyi tolere edildiği ve başarılı bir mobilizasyon ajanı olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre pegfilgrastim uygulandıktan sonra pik CD34+ hücre sayısına ortalama olarak 13. günde (aralık: 11-22 gün) ulaşılmaktadır. Pegfilgrastim iyi tolere edilmektedir. Yan etki profili G-CSF'e benzerdir. Fruehauf ve arkadaşları en sık karşılaşılan yan etkinin göğüs ağrısı ve bulantı olduğunu bildirmişlerdir.

SON SÖZ: Mobilizasyon rejimi olarak KT sonrası pegfilgrastim kullanıldığında doz nedir?

- 6-12 mg

SON SÖZ: Mobilizasyon rejimi olarak tek başına pegfilgrastim kullanıldığında doz nedir?

- 12 mg

Yüksek Doz G-CSF

Yüksek doz G-CSF 1990'lardan beri mobilizasyon rejimi olarak kullanılmaktadır. Günümüzde ilk basamak mobilizasyonda nadiren kullanılmakla birlikte nadiren **remobilizasyon için tercih edilmektedir**. Yüksek doz G-CSF uygulaması için standart bir doz şeması bulunmamaktadır. Çalışmalar NHL'dan daha çok aplastik anemi, solid tümöre sahip hastalarda yapılmış ve yüksek doz G-CSF için doz 16-32 µg/kg/gün veya günde iki kez 12-16 µg/kg s.c. olarak uygulanması kabul görmüştür. Zeller ve arkadaşları düşük doz ve yüksek doz G-CSF mobilizasyon rejimini karşılaştırdıkları çalışmalarında HL, NHL veya testis tümörü olan hastaları 2 gruba ayırmışlar; birinci gruba (n=33) mobilizasyon ajanı olarak G-CSF 10 µg/kg/gün, 4 gün süreyle s.c., ikinci gruba (n=34) G-CSF 12 µg/kg günde iki kez s.c. 4 gün süreyle uygulamışlar ve 2 seans aferez işleminin her ikisinde de toplanan CD34+ kök hücre sayısı yüksek doz G-CSF uygulanan grupta daha yüksek bulmuşlardır (1. aferez işleminde 4.82x10⁸/kg'a karşılık 1.13x10⁸/kg, 2. aferez işleminde 4.04x10⁸/kg'a karşılık 0.93x10⁸/kg). Buna karşılık yan etkilerin her iki grupta da benzer olduğunu bildirmişlerdir. Aksine Sheridan ve arkadaşları 3 gruba ayırdıkları HL ve NHL hastalarında G-CSF'i 1.gruba 12 µg/kg/gün 7 gün süreyle s.c, 2.gruba 24 µg/kg/gün 6 gün süreyle s.c ve son gruba 12 µg/kg/gün, 6 gün süreyle s.c ve ek olarak 4,5 ve 6.günlerde 12 µg/kg/gün i.v uygulamışlar ve gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak önceden yüksek doz G-CSF ile mobilizasyonun olumlu sonuçları bildirilse de, günümüzde yapılan çalışmalarla bu sonuçlar çürütülmüş veya desteklenmemiştir. Ayrıca yüksek doz G-CSF kullanımının engraftman sendromu gelişme riskini arttırdığını bildiren yayınlar da mevcuttur.

SON SÖZ: Yüksek doz G-CSF ne zaman ve ne dozda verilir?

Remobilizasyon rejimi olarak 16-32 µg/kg/gün kullanılır.

G-CSF + GM-CSF

İn vitro granulositik kolonilerin oluşumunda GM-CSF ile G-CSF arasında anlamlı sinerjizm olduğu bildirilmiştir. GM-CSF + G-CSF kombinasyonundan oluşan mobilizasyon rejimleri; kemoterapi ile birlikte veya kemoterapi uygulanmadan, ardışık olarak veya aynı anda, belirli dozlarda (GM-CSF 5 µg/kg-250 µg/m², G-CSF 5-10 µg/kg) uygulanmasıyla oluşur. Bu kombinasyon rejimlerinin yalnız başına G-CSF kullanımından belirgin üstünlüğü gösterilemediğinden GM-CSF + G-CSF kombinasyonu primer mobilizasyon ajanı olarak sıklıkla tercih edilmez. Bununla birlikte bu kombinasyon rejimi tek başına G-CSF kullanımı ile başarısız olduğu durumlarda mobilizasyon kurtarma rejimi olarak kullanılabilir. Boeve ve arkadaşları G-CSF ile mobilizasyonu başarısız olan 86 hastanın 19'unda remobilizasyon ajanı olarak GM-CSF 5 µg/kg + G-CSF 10 µg/kg 4 gün süreyle uygulamışlar kalan 67 hastada da yüksek doz G-CSF (16 µg/kg, günde iki kez, 4 gün) kullanmışlardır. GM-CSF + G-CSF kullanılan hastalarda 3 aferez işleminde ortalama olarak 1.6x10⁶ CD34+ hücre/kg toplamışlar, yüksek doz G-CSF alan grupta da benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Yazarlar bu sonuçlara dayanarak remobilizasyon ajanı olarak yüksek doz G-CSF ile GM-CSF + G-CSF kombinasyonunun benzer etkinlikte ve benzer maliyete sahip olduklarını bildirmişlerdir.

G-CSF + Kök Hücre Faktör (SCF)

Stem cell faktör (SCF), bir C-kit ligandı olup kemik iliği stromal hücrelerince üretilir ve birçok hematopoietik büyüme faktörü için güçlü ilave mitojen olarak rol oynar. Rekombinant metionil insan SCF, Ancestim, (Stemgen, Amgen Inc) E.coli'den üretilen 166 aminoasitlik polipeptiddir. G-CSF ile kombinasyonunun kök hücre mobilizasyonunu iyileştirdiği ve transplant alıcılarında iyileşmeyi hızlandırdığı gözlenmiştir. SCF'nin etki mekanizmasının gözlenmesine dayalı deneysel çalışmada fareler 2 guruba ayrılmışlar. Birinci gruba 5 gün süreyle 100 µg/kg G-CSF + 25 µg/kg SCF diğer gruba SF verilmiştir. MNH'ler ayrılmış, sayılmış ve kültürle CFU-F (colony forming unit-fibroblast) değerlendirilmiştir. Ayrıca akım sitometri ile CD34+ CXCR4+ MNH'ler, ELISA ile kemik iliği ekstraselüler sıvısında CXCL12 proteini ve PCR ile de CXCL12 mRNA miktarı belirlenmiştir. G-CSF+SCF uygulanan grupta MNH sayısında dramatik artış

sağlanmıştır ($p < 0.01$). CFU-F genişleme kapasitesi yine bu grupta anlamlı olarak daha fazla bulunurken ($p < 0.05$), akar hücre ölçeri ile CD34+ CXCR4+ hücre sayısı da anlamlı olarak fazla (%44.6'ya karşılık %8.7) saptanmıştır. CXCL12 mRNA ise anlamlı düşük bulunarak G-CSF+SCF'nin MNH mobilizasyonunu CXCL12/CXCR4 dengesini bozarak sağladığı belirtilmiştir

Stiff ve arkadaşları daha önce yoğun tedavi almış lenfoma hastalarına randomize olarak bir gruba G-CSF 10 µg/kg + SCF 20 µg/kg 5-9 gün, diğer gruba yalnız G-CSF 10 µg/kg uygulamışlar ve SCF eklenen grupta anlamlı olarak daha fazla CD34+ hücre elde ettiklerini bildirmişlerdir ($3.6 \times 10^6/\text{kg}$ 'a karşılık $2.4 \times 10^6/\text{kg}$, $p = 0.05$). Dawson ve arkadaşları da daha önce yoğun KT almış, G-CSF veya KT+G-CSF ile mobilizasyon başarısızlığı olan 48 hematolojik maligniteli hastada siklofosfamid + G-CSF veya G-CSF 10 µg/kg + SCF 20 µg/kg günde 2 kez olarak ≥ 5 gün şeklinde remobilizasyon rejimi uygulamışlardır. Hastaların %38'inde $> 2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre toplanmıştır. Herbert ve arkadaşları daha önceden fludarabin almış indolent lenfomalı 35 hastaya 1.gün SCF 20 µg/kg sonraki 4 gün ise yüksek doz G-CSF ($2 \times 12 \mu\text{g/kg}$) uygulamışlar. Tek başına G-CSF ile mobilizasyon başarısı %34 iken SCF + G-CSF ile %63 başarılı mobilizasyon elde edilmiştir.

SCF'nin bu etkinliği olmakla birlikte kullanımı sırasında nadiren ciddi anafaktik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle uygulama sırasında yakın monitörizasyon gereklidir.

SON SÖZ: SCF kime, ne zaman, ne dozda ve nasıl kullanılır?

- Yalnızca mobilizasyon yetmezliğinde kullanımı önerilir.
- G-CSF ile birlikte veya kemoterapi tamamlandıktan 24 saat sonra
- 20 µg/kg/gün cilt altı olarak kullanılır.

G-CSF + Eritropoetin (EPO)

Sıklıkla KT uygulanan hastalarda Hb seviyelerini korumak için kullanılan EPO'nun G-CSF veya GM-CSF'in etkisini potansiyalize ettiği gösterilmiştir. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte G-CSF veya GM-CSF ile arttırılan CD34+ progenitor hücrelerde EPO reseptörlerinin ekspresyonunun bu hücrelerin hayatta kalmalarını desteklediği düşünülmektedir.

EPO ile yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Perillo ve arkadaşları ileri evre jinekolojik kanserli hastaların 5'inde mobilizasyon rejimi olarak G-CSF 5 µg/kg + EPO 150 IU/kg kullanmışlar, 10'unda tek başına G-CSF (5 hastada 5 µg/kg, 10 hastada 10 µg/kg) kullanmışlar ve G-CSF'ye EPO eklenmesinin ek bir fayda sağlamadığını belirtmişlerdir. Olivieri ve arkadaşları ise NHL ve solid tümörü olan, mobilizasyon rejimi olarak G-CSF 5 µg/kg + EPO 50 U/kg kullandıkları 16 hastayı yalnız G-CSF 5 µg/kg kullandıkları 18 hasta ile karşılaştırdılar.

tırmışlar ve EPO eklenen grupta 2.8 kat daha fazla CD34+ hücre elde ettiklerini bildirmişlerdir. Sonuç olarak EPO'nun etkinliğini değerlendirmek için daha ileri araştırmalar gereklidir.

G-CSF + Büyüme Hormonu (GH)

İnvitro olarak rekombinant büyüme hormonu (rh-GH); insan miyeloid (CFU-GM) ve eritroid (BFU-E) progenitör hücre koloni oluşumunu arttırmaktadır. Carlo-Stella ve arkadaşları 2004 yılında Blood dergisinde yayımladıkları çalışmada daha önce KT + G-CSF ile mobilizasyonu başarısızlığı olan 16 hastaya KT + G-CSF (5mg/kg/gün) + rh-GH (100 mg/kg/gün) vermişler. Her aferez seansında toplanan ortanca CD34+ hücre sayısında anlamlı iyileşme (1.1×10^6 /kg vs 2.3×10^6 /kg; $p \leq 0.008$) ve toplam CD34+ hücre sayısında anlamlı iyileşme (3.6×10^6 /kg vs 6×10^6 /kg; $p \leq 0.008$) bildirmişlerdir.

G-CSF + Trombopoetin (TPO)

Rekombinant trombopoetin (rh-TPO) kök hücre mobilizasyonunda G-CSF ile sinerjist etkilidir. Birkaç çalışmada umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Linker ve ark. çalışmasında 134 otolog hastada mobilizasyon ile $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg elde edilmesi hedeflenmiştir. rh-TPO + G-CSF ile mobilize edilen grupta bu rakama olguların %73'ünde ulaşılmış iken G-CSF + plasebo grubunda %46'sında ulaşılabilmiştir. Yan etkiler bu çalışmada tek başına G-CSF alan grupta benzer olmakla birlikte, KT ilişkili trombositopeninin tedavisinde rhTPO'nun kullanıldığı başka çalışmalarda TPO'ya karşı gelişen nötralizan antikörlerin sitopenilere neden olabileceği belirtilmiştir. Günümüzde TPO'nun mobilizasyonda kullanımı için FDA onayı yoktur.

G-CSF + Paratroid Hormon (PTH)

Paratroid hormon (PTH) kök hücre nişinde hematopoietik büyüme faktörlerini üreten osteoblastları aktive ederek mobilizasyonda etkili olabilir. Faz 1 çalışmada daha önceden 1 veya 2 kez mobilizasyon başarısızlığı olan MM, NHL, HL veya AML tanılı 20 hasta dahil edilmiştir. Artan dozlarda 40, 60, 80 ve 100 mg PTH, s.c. 14 gün süreyle ve son 4 gününde G-CSF (10 mg/kg) verilmiştir. $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ hücre sayısı daha önce 1 kez mobilizasyon başarısızlığı olan hastaların %47'sinde ve 2 kez mobilizasyon başarısızlığı yaşananların ise %47'sinde elde edilmiştir.

YÜKSEK HACİM LÖKAFAREZ

Her aferez cihazının kabaca sabit, tekrarlanabilir bir hücre toplama etkinliğinin bulunması nedeniyle, sabit bir işlem düşünüldüğü zaman toplanan CD34+ hücre sayısı ile direk orantı göstermektedir. Daha fazla sayıda CD34+ hücre toplanması ya PK'da bulunan CD34+ hücre sayısının ya da işlenen kan hacminin artırılması ile sağlanabilir. Bu işleme yüksek hacimli lökaferez (YHL) işlemi adı verilmektedir. **YHL işlemi sırasında, 15–40 L kan 6–8 saatlik sürede işlenebilmektedir.** YHL'in başlıca avantajı, daha az sitokin kullanarak daha az sayıda aferez yapılması ve bu nedenle maliyetin azalmasıdır. En önemli dezavantajları ise, işlem başına düşen aferez süresinin uzaması, kullanılan sitrat veya diğer antikoagülanların dozlarında ki artış nedeniyle yan etki olasılığının artması, özellikle trombosit sayılarında belirgin düşüş, aPTT uzaması ve elektrolit dengesizliğidir. Bununla birlikte, **YHL daha az aferez ile yeterli kök hücre toplanması hedeflenen ve mobilizasyona yanıtı düşük olan hastalarda tercih edilebilir.**

KEMİK İLİĞİ HARVESTİ

Kemik iliği kaynaklı kök hücre nakli engraftmanın özellikle trombosit engraftmanının daha yavaş olması ile ilişkilidir. Bu problem güncel ajanlarla mobilize olmayan hastalarda öne çıkmaktadır. Çünkü, kurtarma amaçlı kemik iliği kaynaklı hücrelerin kullanımı trombosit yamanmasında gecikme ve işlem ile ilgili %50'lere yaklaşan ölüm ile ilişkilidir. Kötü mobilize hastalarda muhtemelen kalıtsal olarak hematopoetik kök hücre sayısı düşüktür, olası fonksiyonel kök hücre defekti var, sağlıklı kemik iliği mikroçevresi ki bunlar kök hücre sayısı ile birlikte engraftmana kötü yönde katkıda bulunan faktörlerdir. Kemik iliği kurtarma harvest işlemi Tablo 25'de ki durumlarda denenebilir. Genel olarak, kemik iliği harvesti yapmadan önce yeni ajanları kullanan klinik çalışmalara katılmak tavsiye edilir.

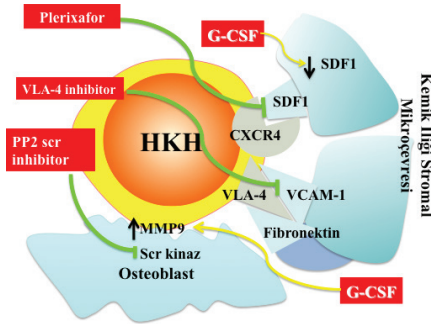
Tablo 25. Kemik iliği kurtarma harvest işlemi stratejisi

Kemik iliği toplama kurtarma işlemi ihtiyacı:

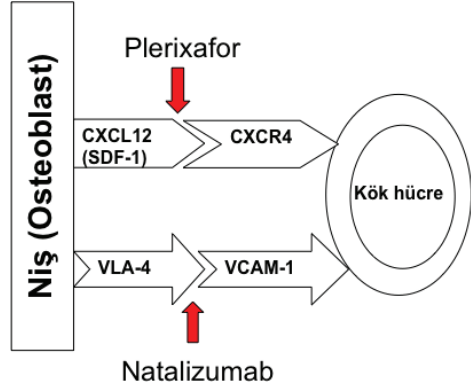
- (1) Yeni ajanlara rağmen mobilizasyon başarısız ise
- (2) Yeni ajanlar bulunamaz veya kullanılmaz ise
- (3) Aferez için veya kök hücre mobilizasyon rejimleri kontrendike ise.

DENEYSEL AJANLAR

Alternatif CXCR4 antagonistleri, POL6326 ve BTK140 gibi, erken faz klinik çalışmalarda ümit vaat etmektedir. Etketör hücreler ve sinyal iletimini uyarıcı yolların keşfi ile beta-adrenerjik günlük ritmin düzenlenmesi, öğleden sonra kök hücre toplamak veya beta-2 agonistlerin lökoferez öncesi kullanımı veya SB-251353 gibi GRO-beta ile makrofaj aracılı yolların düzenlenmesi ve son zamanlarda Natalizumab ve diğer alfa-4 integrin inhibitörleri, VLA-4 inhibitörleri yeni deneysel çalışma alanları olarak göze çarpmaktadır.



Şekil 13. Kök hücre mobilizasyon mekanizması. Mobilizasyon için VLA4-VCAM arasındaki ilişki önemli bir hedefdir.



Şekil 14. Kök hücre mobilizasyon mekanizması. Natalizumab yarı ömrü 11 ± 4 gün olan ciddi yan etkisi progresif multifokal lökoensefalopati olan bir ilaçtır.

PKH aferezine ne zaman başlamalıyım?

Otolog veya allojenik KHN planlandığı zaman, mobilizasyonun hangi aşamasında afereze başlanacağı en önemli noktalardan biridir. Kemoterapiyi takiben oluşan nötropeni ve bunun düzelmesi için geçen 10-18 günlük bir süreden sonra başarılı toplama işlemleri bildirilmiştir. Başlangıçta bazı uzmanlar kemoterapi ve G-CSF'nin başlanmasından sonra lökosit sayıları $> 1 \times 10^9/L$ nin üzerine çıktığı zaman toplama işlemine başlamışlardır. Bununla birlikte bazı uzmanlar lökosit sayılarının 2, 3 veya $10 \times 10^9/L$ eşiğine geldiği zaman başarılı toplama işlemi yaptıklarını bildirmişlerdir. Son yıllarda lökosit sayıları yerine aferez öncesinde PK'da dolaşan eden $CD34^+$ hücre sayıları temel alınarak başarılı toplama işlemleri bildirilmiştir. **$CD34^+$ hücrelerin periferik kana en fazla geçtiği günü yakalamak ve o gün afereze başlamak gerekir.** Bu amaçla, PK $CD34^+$ hücre düzeyi izlenmelidir. Yayınlanmış bir çok çalışmada aferez öncesi bakılan PK $CD34^+$ hücre sayıları ile toplanan üründeki $CD34^+$ hücre sayıları arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Mobilizasyon rejiminin başlanmasından yaklaşık 8-13. günler arasında lökosit sayısı $1000-2000/mm^3$ üzerine çıktığında ve/veya PK $CD34^+$ hücre düzeyleri $>20/\mu L$ olduğu zaman yeterli ürün elde edilebileceği bildirilmektedir. $CD34^+$ hücre düzeyleri 10-20/

μL olan hastalarda ise, bu düzey $20/\mu\text{L}$ üzerine çıktığı zaman işleme başlanması önerilmektedir. Bir sonraki gün veya ertesi gün bakılan $\text{CD}34^+$ hücre sayısı yine istenen düzeyde değilse yüksek hacimli aferez işlemi yapılarak, birkaç seansta toplama işlemi gerçekleştirilebilir. Ancak PK $\text{CD}34^+$ hücre sayısı $5/\mu\text{L}$ değerinin altında seyretmeye devam eden hastalarda, hücre sayısı ile ürün miktarı arasındaki korelasyonun bozulması nedeniyle yeterli ürün elde edilemeyeceği için toplama işlemi yapılması önerilmez. Kötü mobilizasyon adayı olarak kabul edilen bu hastalarda yukarıda açıklanan alternatif yollar denenebilir.

SON SÖZ: Otolog periferik kök hücre aferezine ne zaman başlamalıyım?

Periferik kan $\text{CD}34^+$ hücre sayısı $>20/\mu\text{L}$

Siena ve arkadaşları PK'da $\text{CD}34^+$ hücreler görülmeye başladığı zaman aferez yapıldığında yüksek sayıda $\text{CD}34^+$ hücre toplandığını bildirmişlerdir. Haas ve arkadaşları ise aferez öncesi PK'da dolaşan $\text{CD}34^+$ hücre sayıları $50/\mu\text{L}$ 'ye ulaştığında toplama yapılması ile bir defada $> 2.5 \times 10^6$ $\text{CD}34^+$ hücre/kg elde edilebileceğini göstermişlerdir. Passos-Coelho ve arkadaşları ise aferez öncesi PK'da dolaşan $\text{CD}34^+$ hücre yüzdesinin %0.5 ve üstünde olduğu zaman toplama yapıldığında yeterli sayıda $\text{CD}34^+$ hücre elde edildiğini göstermişlerdir. Demirer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada aferez öncesi PK'da $\text{CD}34^+$ hücre sayılarının $34/\mu\text{L}$ ye ulaştığında toplama yapılması ile bir defada $> 2.5 \times 10^6$ $\text{CD}34^+$ hücre/kg elde edilebileceğini göstermişlerdir.

MOBİLİZASYON REHBERLERİ

Kök hücre mobilizasyon için Amerika (ASBMT, AHRQ), Avrupa (EBMT), İtalyan (GITMO- SIdem), İngiltere (British), Kanada (Alberta Health Service) gibi çeşitli ülkelerde sivil toplum kuruluşları ve geri ödeme kurumlarının rehberleri mevcuttur.

Tablo 26. ASBMT mobilizasyon önerileri

- Tek başına sitokin stratejileri remobilizasyon için kullanılmamalıdır.
- Remobilizasyon rejimi plerixafor içermelidir.
- Remobilizasyon seçenekleri: Plerixafor + G-CSF ve KT + G-CSF + Plerixafor.
- Kemomobilizasyon tek başına sitokin kullanımı sonucu başarısız olan hastalar için kabul edilebilir bir stratejidir.
- Kemik iliği harvest üçüncü basamak yaklaşım olarak ayrılmalıdır.
- Her merkez kendi algoritmalarını geliştirmeli ve uygulamalıdır.
- Merkezlere spesifik algoritmalar şu verileri içermeli:
 - Transplantasyon merkezinin öncelikleri
 - Hastaların ve hasta yakınlarının öncelikleri
 - Merkezde toplama verimi ile PK $\text{CD}34^+$ hücre sayısı arasında ilişki
 - Merkeze özel maliyet değerlendirmeleri
 - Minimum ve hedef hücre toplama miktarı

Tablo 27. Mobilizasyon İngiliz önerileri

- 1. Plerixafor, geleneksel yöntemlerle kötü mobilize olan lenfoma veya myelomalı hastalarda G-CSF ile birlikte gecikmiş remobilizasyonda veya preemtif olarak endikedir (derece 1B önerisi).**
- 2. Preemtif kullanımının gecikmiş remobilizasyona göre bazı avantajları var:**
 - a. Aferez ve/veya nakilin iptalinin önlenmesi ve
 - b. Başarısız mobilizasyonun yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkilemesini önlemesi gibi ve
 - c. Bu nedenle bir çok durumda plerixafor kullanımı en iyi yaklaşım olarak önerilir (derece 2C önerisi).
- 3. Preemtif kullanımı**
 - a. Önceden mobilizan kemoterapi kullanılmadan 4 günlük G-CSF sonrasında PK CD34 + hücre sayımı $<15-20/\mu\text{L}$ veya
 - b. KT sonrası WBC'nin normal seviyelere çıkması sırasında PK CD34 + hücre sayımı $<15/\mu\text{L}$ veya
 - c. Aferez işlemi birinci günde üründe $<1 \times 10^6$ CD34 + hücre/kg var ise önerilir (derece 1C önerisi).
- 4. Periferik kan CD34 + hücre sayısı $<5/\mu\text{L}$ olan hastalarda pre-emptif plerixafor'a rağmen mobilizasyon başarısızlığı riski yüksek gibi görünse de, preemtif plerixafor'un kullanılmayabileceği mutlak minimum PK CD34 + sayı eşiği yok (derece 2C önerisi)**
- 5. Plerixafor'un upfront (planlı birinci basamak) kullanımı**
 - a. ASBMT kılavuzlarında belirtildiği gibidir.
 - b. Yüksek CD34 + hücre dozu gerektiren hastalar için (Genellikle 2 veya daha fazla nakil için) veya
 - c. Aferez günü PK CD34 + hücre sayımının mevcut olmadığı durumlardır.
 - d. Ancak bu durumlar İngiltere pratiğinde nadirdir ve bu nedenle plerixafor'un upfront kullanımı çoğu hasta için uygun değildir (derece 1C tavsiyesi).

Tablo 28. Periferik kök hücre mobilizasyon önerileri

- Periferik kök hücre için ana kaynaktır.
- Kötü mobilizasyon tamamen öngörülemez.
- Dolaşımdaki CD34 + hücrelerin yakın izlemi harvest zamanının kestirilmesine olanak tanır.
- $>2 \times 10^6$ CD 34 + hücre /kg infüzyonu iyi bir engraftman elde etmek için yeterlidir.
- Mobilizasyon başarısızlık oranı konvansiyonel rejimleri ile % 5-40 arasındadır.
- Mobilizasyonu zor olan hastaları yönetmek için stratejiler:
 - Kemomobilizasyon:
 - KT+ G-CSF mobilizasyon başarısını artırır
 - KT kanser tedavisi için endike olduğu zaman
 - G-CSF ile birlikte Plerixafor
 - Kemik iliği harvesti

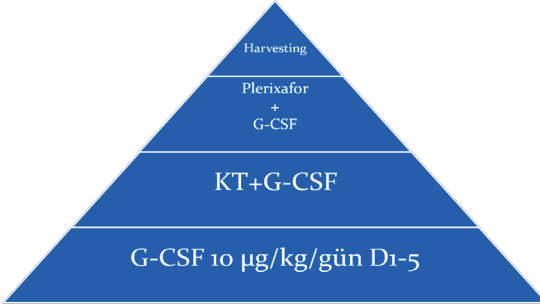
Tablo 29. G-CSF ile birlikte plerixafor mobilizasyon önerileri

- FDA/EMEA NHL ve MM'da HKH mobilizasyonu için onayladı.
- SDF-1 ve CXCR4 etkileşiminin inhibisyonu ile HKH'leri mobilize eder.
- G-CSF ile sinerjist etkilidir.
- G-CSF ile kombinasyonu :
 - PKKH toplanması için gerekli aferez sayısını azaltır.
 - Mobilizasyonun zor olduğu hastalarda nakile gidişi artırır.
 - $>60\%$ kötü mobilizasyonun üstesinden gelebilir.

Tablo 30. Periferik kök hücre mobilizasyon gelecek önerileri

- Çift inhibitör yaklaşımı tek günde kök hücre toplamak için daha verimli bir yöntem sağlayabilir (SDF1-CXCR4 ve VLA4-VCAM1 her iki bağlantısını etkileyen ilaçların birlikte geliştirilmesi ve kullanımı).
- Mobilizasyon risk faktörleri tanımlanmalı ve riske göre rejim seçilmeli
- Hızlı etkili ajanlar geliştirilmeli ve kullanılmalı
- İlaçlar ucuzlayarak daha kullanılabilir hale gelmeli
- Tekrar mobilizasyon zamanı belirlenmeli (Ne kadar erken?)
- Öğleden sonra aferez rolü netleştirilmeli (İleri dönük çalışmalar sonucuna göre aferez zamanlaması yapılmalı)
- β adrenerjik reseptör uyarıcıların yeri netleştirilmelidir.

ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ MOBİLİZASYON PROTOKOLÜ

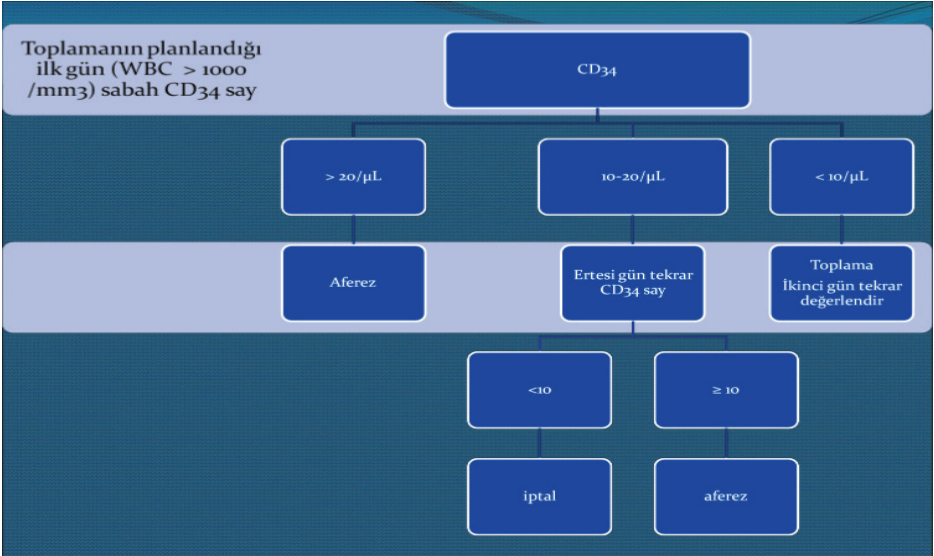


Şekil 15. Mobilizasyon stratejisi: ya tek başına G-CSF veya mobilizasyon spesifik KT (Cy) veya hastalık spesifik KT (DHAP, VCD) +G-CSF veya Plerixafor + G-CSF veya kemik iliği kaynaklı kök hücre toplama işlemi şeklindedir.



Şekil 16. Mobilizasyon risk sınıflaması ve tedavi algoritması:

Risk faktörlerine göre düşük ve yüksek riskli olarak ayrılmaktadır. Düşük riskli hastalarda G-CSF ile başlanmaktadır.



Şekil 17. PK CD34+ hücre sayısına göre Mobilizasyon stratejisi: periferik kan CD 34+ hücre sayısı >20/µL üzerinde ise afere işlemine başlanmaktadır. <10/µL ise mobilizasyon başarısızlığı olarak kabul edilmektedir

PERİFERİK KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU İÇİN DAMAR YOLU VE KATETER SEÇİMİ

Kök hücre mobilizasyonu ve nakli, damar yoluyla birçok işlem ve tedavi uygulamalarını kapsayan karmaşık bir süreç olduğu için yüksek debili akıma izin veren sürekliliği olan bir damar yoluna mutlaka ihtiyaç vardır. Periferik venler bu uygulamalar için yeterli ve uygun değildir, bu nedenle **kan akımı debisinin daha yüksek olduğu santral venlerin kullanılması gerekir.**

Allojeneik KHN grubunda sağlıklı vericilerden periferik kök hücre toplanması sırasında damar yolu iyi olan kişilerde sıklıkla kateter (SVK) gerekli olmamaktadır. Ancak damar yapısı ince olan veya tekrarlayan aferez işlemleri gibi nedenlerden dolayı damar yapıları korunamayan vericilere geçici aferez veya hemodiyaliz kateterleri takılabilmektedir.

Santral damar yolu için genellikle trombojen olmayan elastik materyallerden imal edilen kataterler perkutan olarak bir ven içine yerleştirilerek ucu sağ atri-uma yakın olacak şekilde ilerletilir. Bu şekilde daha yüksek debili kan akımına ulaşılarak düşük debili periferik venlerden uygulanması uygun olmayan nitelik ve miktarlardaki sıvı tedavileri vermek mümkün olur.

Çok çeşitli santral venöz kateter tipleri vardır. Yerleştirilen damarlar büyük çaplı damarlardır; sıklıkla subklavian ven daha sonra vena jugularis interna daha seyrek olarak da femoral venler kullanılır. Yerleştirme radyolojik görüntüleme yönlendirmesi ile yapılır.

Doğu ve ark çalışmasında toplam 327 hasta retrospektif olarak incelendi. Kök hücre verimi için periferik venöz girişin kullanımı, erkekler arasında kadınlara kıyasla belirgin olarak daha sıklıkla ($p = 0.005$). Santral venöz giriş grubunda ürünün toplam hacmi anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0.046$). Daha az invaziv bir prosedür olduğu için uygun seçilmiş hastalarda kök hücre verimi için periferik venöz erişim kullanılabilir.

Tablo 31. Kateter seçimine göre işlem özellikleri ve ürün

	Santral venöz katater	Periferal ven	p
Aferez gün sayısı	1.6 (± 0.6)	1.6 (± 0.6)	NS
TVBP (L)	22.56 (± 11.17)	21 (± 9.93)	NS
ACD solusyon (mL)	1643 (± 802)	1501 (± 818)	NS
CD $34 \times 10^6/\text{kg}$	6.86 (± 4.44)	6.76 (± 3.25)	NS
Toplam ürün hacmi (mL)	474.1 (± 264.3)	532.1 (± 245.1)	p=0.046

Broviac/Hickman kataterler

Hedef vene deri altında oluşturulan kısa bir tüneli geçerek yerleştirilen SVK'dir. SVK ucu sağ atriyum ile süperiyör vena kava bileşkesine dayanır. Deri altı tünelde SVK'de bulunan "cuff" olarak isimlendirilen polietilen yapıya tepki olarak deri altı dokuda artış olur, SVK'i çevreler ve SVK'in düşmesini önler. Deri altı tüneli aşarak SVK'in damara ulaşması deri yüzeyindeki bakterilerin doğrudan damara geçmesine engel oluşturur. Bu tip SVK'i oluşturan malzemeler enfeksiyon ve pıhtılaşmaya karşı dirençli yapıdadır. Bu tip kateterler aylarca kalabilir, yılları bulan kullanım bildirilmiştir. Broviac kateterleri Hickman kateterlerine benzer, daha küçüktür. Daha çok pediyatrik hastalarda kullanılır. Aferez işlemleri için tercih edilmez.

Groshong kataterler

Hickman tipi kateterlerden farklı olarak kataterin damar içindeki ucunda negatif ya da pozitif basınç uygulanmadığında kapalı kalmayı sağlayan bir valv vardır. İnfüzyon ya da aspirasyon sırasında ortaya çıkan basınç ile valv sistemi açılır. Bu sistem ile kateter başlarını kapatırken daha az heparin gerektirir. Kök hücre aferezi için tercih edilen bir kateter tipi değildir.

Diyaliz-Aferez kateterleri

Hickman kateterlerine göre daha geniş çaplı ve sağlam yapıdadırlar. Hickman kateterleri yumuşaktır ve yüksek akımlı kan alımına uygun değildir. Nitekim aferez cihazı ya da diyaliz makinası damardan güçlü bir şekilde kan çekip makineye iterken Hickman tipi kateter kollabe olabilir. Aferez kateterleri tünelsiz ya da tünelli olarak yerleştirilebilir. Bu tip kateterler kök hücre aferezinde kullanılabilir, kemik iliği transplant hastalarında destek tedavilerine yardımcı olabilir.

Port kateterler

Hickman kateterlerden farklı olarak cilt altına tünelize edilen kateter tünel bitiminde ciltten çıkarılmayıp yine cilt altına implante edilen bir hazne ile ağzlaştırılır. Bu hazne, yabancı cisim reaksiyonu yapmayan dayanıklı bir maddeden yapılmıştır, genellikle manyetik rezonans görüntüleme ile de uyumlu olduğu için titanyum tercih edilmektedir. Genelde silindir şeklinde olan haznenin cilt tarafındaki düz yüzünde elastik, iğne darbeleri sonrası kolay yıpranmayıp eski halini alabilen sliikon bir katman vardır. Cilt üzerinden batırılan iğnenin ucu bu sliikon kapağı geçtikten sonra hazne içi boşluğa ve böylece santral damara ulaşır. Periferik kök hücre aferez işlemleri için tercih edilen bir yol değildir.

Katater tipi seçimi

Hickman tipi kateterlerin ucu cilt dışında olduğu için pansuman altında muhafaza edilmelidir. Banyo, denize girme gibi durumlarda özel önlem alınmalıdır. Buna karşın kullanımları cilde iğne batması gerektirmediğinden tamamen ağrısızdır. Lümen genellikle daha geniştir. Port iğnesi gibi özel malzeme gerektirmez ve daha ucuzdurlar. Buna karşın port kateterler tamamıyla cilt altına

implante edilmiş olduğu için banyo, denize girme gibi aktiviteleri engellemez, özel pansuman gerektirmezler. Groshong kateterler ise uygunsuz kullanım sonucu olabilecek hava embolisi riski açısından daha emniyetlidir.

Uzun süre, ama sık olmayan uygulamalar içeren ve göreceli olarak daha düşük hacimli tedaviler söz konusu olduğunda port uygun bir seçenektir. Buna karşın kemik iliği/KHN gibi belli bir süre için fazla miktarda infüzyonların uygulanması ve birden fazla lümen gereksinimi söz konusu ise Hickman kateterler tercih edilebilir.

Yüksek doz kemoterapiyi takiben KHN olgularında sıklıkla oral beslenmenin kesilmesine yol açan ağır mukozit gelişmesi, total parenteral beslenme gereğinin ortaya çıkması, total parenteral besleme için ayrı bir lümen gerekmesi nedeni ile en az iki lümenli SVK seçilmelidir. Total parenteral besleme yapılan lümeden başka infüzyon yapılmaz. Allojenik KHN grubunda ise ağır mukoza hasarı sırasında siklosporinin intravenöz verilmesi sırasında da ayrı bir lümen gerekli olur. O nedenle allojenik KHN olgularında üç lümenli SVK seçimi de yapılabilir.

SVK yerleştirilecek hastaya SVK ile ilişkili aydınlatıcı bilgi verildikten sonra SVK ile ilişkili takipte kendi rolü de anlatılmalı ve kendisinin tercihi de sorulmalıdır. Yukarıda bahsedilen hematoloji ve onkoloji pratiğinde kullanılan kateterlerin aksine periferik kök hücre aferezinde daha çok aferez veya dializ kateterleri tercih edilir.

Kateterin yerleştirileceği venin seçilmesi

Kateterin yerleştirileceği veni belirlerken daha önceden SVK yerleştirilmiş olup olmadığı, enfeksiyon gelişme olasılığı, kanama ya da pıhtılaşmaya eğilim varlığı, hastanın zihinsel işlevi, beslenme durumu ya da gereksinimi, hastanede yatıp yatmadığı hatta hastanın SVK tipi tercihi SVK yerleştirilmeden önce alınacak karar ve önlemleri belirler. Ayrıca daha önceden SVK yerleştirilmiş hastalarda o bölgede tromboz ve/veya stenoz olabilir. Aynı şekilde boyun ya da göğüs bölgesine travma ya da bu bölgede gerçekleştirilmiş cerrahi işlem ya da “pace maker” varlığı SVK’ın başka bölgeye yerleştirilmesini gerektirir.

Suklavian vene SVK yerleştirilmesi

Sıklıkla tercih edilen suklavian ven olmakla birlikte anatomik özellikler nedeni ile jugüler ven de kullanılmaktadır. Bir çalışmada suklavian ven ve internal jugüler vene yerleştirilmiş SVK’ler arasında pnömotoraks ve enfeksiyon riskinin farklı bulunmadığı bildirilmiştir. Ancak aynı çalışmada internal jugüler vene yerleştirilmiş SVK’leri takiben semptomatik venöz tromboz oranı suklavian vene yerleştirilmiş SVK sonrasında göre daha düşük bulunmuştur.

Femoral bölgede SVK yerleştirilmesi

Femoral bölge çok sık kullanılan bir bölge değildir. Ancak bazı avantajları nedeni ile seçilebilir. Özellikle kanamanın kolay kontrol altına alınabilir olması nedeniyle kanamaya eğilim sorunu olan ve acil damar yolu açılması gereken

hastalarda ya da yatak başı yerleştirilebilmenin kolaylığı dikkate alınarak hastanın mobilize edilmesinin yani ameliyathaneye yönlendirilebilmesinin mümkün olmadığı durumlarda femoral bölge tercih nedeni olur. Öte yandan daha önceden yerleştirilmiş ancak SVK'ler ile ilişkili subklavian ven trombozu ya da anatomik bölge uygunsuzluğu da femoral bölge tercih nedenlerini oluşturabilir.

SON SÖZ: Periferik kök hücre aferezi için hangi kateter tercih edilmelidir?

Erişkinler için 11.5-12 F çift lümenli santral venöz kateter

SVK'lerin kullanımı

SVK'lerden her iki yöne akım için de yararlanılabilir. Tedavi uygulamaları için ve tetkikleri için kan örneği yine bu kateterler yolu ile elde edilebilir. Kateterin kullanılmaya başlanması sırasında negatif basınç ile kan gelip gelmediği kontrol edilir. Eğer kan örneği alınacaksa alınacak örnekten önce 5-10 mL kan çekilerek atılır ve daha sonra örnek alınır. Ardından 10-20 mL SF katetere verilerek lümen yıkanır ve açıklığı kontrol edilir. Daha sonra yapılacak infüzyon tedavisine geçilir. Her kullanım bitiminde ya da kullanılmadığında haftada bir lümen 20 mL SF verilerek yıkandıktan sonra mililitrede 100 ünite heparin içeren 5 mL SF ile yıkanarak kateter klemplenir ve/veya kapağı kapatılır. Kateterler vücuda implante edilen yabancı cisimler oldukları için yapılan işlemlerde steril malzeme kullanılmalı, maske-steril eldiven kullanımı vb önlemlerle enfeksiyonlara karşı tedbir alınmalıdır.

SVK ile ilişkili komplikasyonlar

Pnömotoraks

Özellikle kronik akciğer hastalığı olan ya da ileri derecede zayıf hastalarda kateterin takılması sırasında oluşabilir. Seyrek ama önemli bir komplikasyondur ve geç belirti verebilir. Toraks tüpü ile tedavi gerektirebilir. Hemen kateter takılması sonrasında çekilen direkt akciğer grafileri olası pnömotoraksı göstermeyebilir, bu nedenle hastalar yan ağrısı varlığı açısından yakından takip edilmelidir.

Kateterin tıkanması

Uygun yıkama yapılmazsa kristalize olan ilaç kalıntıları kateteri tıkar ve bunların rekanalize olmaları güçtür. Bunun dışında daha sık olarak pıhtı ile kateter lümeni tıkanabilir. Zorlama yapmaksızın negatif ve pozitif basınç ile açılmaya çalışılır. Başarılı olmazsa kateter lümeni içeriği aspire edilerek kateter içine heparin, başarılı olmazsa ürokinaz (ya da streptokinaz veya doku plazminojen aktivatörü) verilip klemplenerek en az 1 saat beklenerek pıhtının çözülmesi amaçlanır.

Enfeksiyon

Kateterin ciltten giriş noktası en sık enfeksiyon giriş kapısıdır. Bütün dikkate rağmen kateter enfeksiyonu seyrek olarak söz konusu olabilir. Özellikle koagülaz negatif stafilokoklar ve pseudomonas vb.gram negatif etkenler söz konusu olduğunda kateterin çıkarılması söz konusu olabilir. Bunun dışında uygun antibiyotiklerle enfeksiyon tedavi edilir, antibiyotik tedavisine cevap vermeyen, üremesi devam eden hastalarda kateterin çıkarılması gerekir.

Tromboz

Kateterin trombojen etki yapması sonucunda kateterin bulunduğu vende tromboz gelişebilir. Antikoagülan tedavi ve kateterin çıkarılması gerekebilir. Semptomatik trombüsü olmayanlarda 2 ml ürokinaz (4000 U/ml) denenebilir. 2-3 saat kadar klempe edilip bekletildikten sonra geri aspirasyon yapılmalıdır. Cevap alınmazsa uzun süreli infüzyon planlanabilir. Trombositopenik olmayan hastalarda heparin ile antikoagülasyon gerekir.

Hava embolisi

Santral venöz basınç düşük olduğu için damar içine hava geçişi olmamasına özen göstermek gerekir. Hastaya hafif Trendelenburg pozisyonu verilmesi bu açıdan yararlı olabilir.

AFEREZ KOMPLİKASYONLARI

PKH toplanması genellikle güvenli bir işlem olarak kabul edilir ancak diğer aferez işlemlerine benzer yan etki potansiyeline sahiptir. En yaygın olanları; hipotansif ataklar, vazovagal reaksiyon, sitratla antikoagülasyona bağlı hipokalsemi, trombositopeni, anemi ve hipokalemidir. Goldberg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 554 PK kök hücre toplama işlemi sırasında meydana gelen komplikasyonlar değerlendirilmiş, 75 hastanın 74'üne kateter takılması gerektiği, hastaların yarısında en az bir kez kateter tıkanması olduğu, %15 hastada hipokalsemi, %14 hastada hipotansiyon ve %16 hastada ise infeksiyöz bir olay saptandığı bildirilmiştir. Bu nedenle, PK kök hücre aferezinin çok iyi monitorizasyon koşulları olmadıkça en az kemik iliği toplama işlemi kadar risk taşıyabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Hipotansiyon ve vazovagal reaksiyon

Ciddi hipotansiyon son zamanlarda kullanılan cihazların rölatif olarak düşük ekstrakorporeal volüm (225-300 ml) çekmelerine bağlı olarak nadir görülür. Vazovagal reaksiyonlar daha sıktır. Güçsüzlük, solukluk, terleme, bradikardi, soğuk-ıslak deri, baş dönmesi ve ağır durumda konvülsiyon gelişebilir. En sık işlemin yol açtığı psikolojik etkilenme daha ender olarak da belli miktarda kanın uzaklaşması ile kan basıncında azalmanın yol açtığı nörolojik reaksiyon ile ilişkili ortaya çıkmaktadır.

Tedavide, intravenöz SF verilebilir. Derin nefes aldığı gözlenmiş hastalarda kese kâğıdından solunum bir tür yardım şeklidir. Hastanın trandelenburg pozisyonuna getirilmesi, kan volümünün genişletilmesi veya yerine konulması genellikle yeterlidir. Nadiren vazopressör ajan infüzyonu gerekli olabilir.

Anjiotensin - konverting enzim (ACE) inhibitörleri alan hastalarda aferez işlemi öncesi ilacın 24-48 saat öncesinde kesilmesi gerekir. ACE inhibitörü kullanan hastalarda hipotansiyon, vazodilatasyon, flushing ve bradikardi oluşabilir. Bunun sebebi, ACE inhibitörlerinin bradikinin yıkım hızını düşürmesidir.

SON SÖZ:

Kök hücre aferez işleminden 24-48 saat önce ACE inhibitörü ilacın kesilmesi önerilir.

Kan hücrelerinde azalma

Kan hacminin iki katı kadar işlemden geçirilmesi ile yapılan aferez sonrası trombosit sayısında %25 kadar azalma olmaktadır.

Aferez işlemi öncesi hasta ya da sağlıklı vericilerde olması gereken kan sayımı bilgileri aşağıda özetlenmiştir.

A. Sağlıklı vericilerde;

1. İlk ölçümde Hb değerinin >11 gr/dL, trombosit sayısının $150.000/mm^3$ üzerinde, aferez öncesi ise en az $120.000/mm^3$ olması,
2. Ardi ardına kök hücre aferezi yapılmış vericilerde Hb değerinin en az 10 gr/dL, trombosit değerinin ise $70.000/mm^3$ üzerinde olması uygun olur.

B. Hastalarda ise; kök hücre aferezine başlamadan önce trombosit sayısı $>20.000/mm^3$ olmalıdır.

Sitrat toksisitesi

Aferez işlemi sırasında ekstrakorporeal hacimde pıhtılaşmayı ve hücrelerin birbirini üzerine kümelenmesini önlemek amacıyla antikoagülanlar eklenir. Bunun için en sık sitrat kullanılır. En büyük riski iyonize kalsiyum seviyesinin düşmesi ile karakterize sitrat toksisitesidir. PKH aferezi sırasında iyonize kalsiyum seviyesi aferez sonrası işlenen kan miktarı ve sitrat konsantrasyonu ile ilgili olarak %13.3 ile %35 oranında düşme gösterebilir. Bolan ve ark. serum sitrat seviyesiyle ters orantılı olarak, iyonize kalsiyum ve magnezyum düzeylerinde sırasıyla %35 ve %65'lik düşüş olduğunu göstermişlerdir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hipokalsemi riski artmıştır. Hepatik ve renal disfonksiyonlu hastalar, asidoz ve alkaloz, hiperventilasyon, hipertermi, hipomagnezemi ve hipoalbuminemi gibi sorunları olan hastalarda daha sıklıkla izlenir.

Hastaların yaklaşık %20'sinde belirti oluşturan hipokalsemi gözlenmektedir. Bununla birlikte çoğu olguda oral kalsiyum replasmanı yeterli olur. Hastaların ancak %1-2'sinde intravenöz kalsiyum replasmanı gerektiren ciddi hipokalsemi meydana gelmektedir. İyonize kalsiyum seviyesi 3 mg/dl düzeyinin üstünde olduğunda genellikle hipokalsemi semptomları gözlenmez. Kan kalsiyum düzeyi bir miktar düştüğünde parmak uçlarından başlayan parestezi, kas krampları, tremor, anksiyete, üşüme hissi, baş dönmesi gibi belirtiler oluşur. Fizik incelemede, Chovestec ve Trousseau belirtileri pozitifdir. Bu dönemde EKG'de QT mesafesinde uzama gözlenir. Daha ağır olgularda grand-mal epileptik nöbetler, tetani, laringospazm ve ciddi kardiyak aritmiler gelişir.

SON SÖZ: Sitrat toksitesinin belirtileri nelerdir? Erken nasıl tanıyabilirim?

Parmak uçlarından başlayan parestezi, kas krampları, tremor, anksiyete, üşüme hissi, baş dönmesi gibi belirtiler oluşur.

Hipokalsemi belirtileri gözlenen olgularda; işlemin kan akım hızı düşürülebilir, ACD oranı azaltılabilir, eğer replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma (TDP) veriliyorsa bunun hızı azaltılabilir, ACD yerine ACD-heparin solusyonuna geçilebilir ve/veya hastaya oral olarak Ca^{+2} içeren sıvılar veya oral Ca^{+2} preparatı verilebilir. Eğer semptomlar ağır ve belirtilen yöntemlerle geçmiyorsa intravenöz Ca^{+2} replasmanı uygulanabilir. Bu durumda, dönüş

sıvısı TDP veya kriyosüpernatant plazma içeriyorsa, replasmanın ayrı bir damar yolundan yapılmasına dikkat edilmelidir. Eğer replasman sıvısı albumin ise Ca⁺² direkt olarak mayi içine verilebilir.

SON SÖZ: Sitrat toksitesini nasıl tedavi edebilirim?

- İşlemin kan akım hızının düşürülmesi
- ACD oranı azaltılması
- Oral Ca⁺² içeren sıvıların (Süt vb) verilmesi
- Oral Ca⁺² preparatı verilmesi
- İntravenöz Ca⁺² replasmanı yapılması

Hava embolisi

Modern aferez cihazlarında hava algılayıcıları mevcuttur. Ancak, hava algılayıcısı olmayan yardımcı pompaların kullanılması ve/veya operatörün güvenlik mekanizmalarını dikkate almaması durumunda meydana gelebilir. Akut solunum yetmezliği, göğüs ağrısı, diaforezden (aşırı terleme), konfüzyon, şok veya senkop'a kadar giden sorunlara sebebiyet verebilir.

Tedavide, hasta sol tarafına ve baş aşağı yatırılır. Bu pozisyon havayı pulmoner kapaktan uzak tutup sağ atriyuma yönlendirir. Hastaya oksijen verilir ve damar yolu açık tutulur. Eğer mümkünse tanıya yardımcı olması için göğüs röntgeni çekilir.

Kök Hücrelerin Tümör Hücreleri ile Kontaminasyonu

Yapılan çalışmalar toplanan olog kök hücrelerin altta yatan hastalığa bağlı tümör hücreleri ile kontamine olduğunu göstermiştir. Özellikle bu konu son dekat içerisinde meme, lenfoma ve MM için yapılan olog transplantlar için gündeme gelmiştir. Brugger ve arkadaşları solid tümörlü hastalardan toplanan kök hücrelerde tümör kontaminasyonu olduğunu bildirmişlerdir. Toplanan kök hücrelerde tümöral kontaminasyonun sıklığı ve oranı altta yatan hastalığın derecesi ve yaygınlığı ile orantılı olmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalar göstermiştir ki MM'li hastaların yaklaşık %50-67 sinde kök hücre toplama sırasında periferde dolaşan eden malign plazma hücreleri vardır. Ancak olog kök hücre nakillerinde kontamine tümör hücrelerinin nüks oranlarına etkileri halen tartışılmakla ve araştırılmakla birlikte bugün bütün dünyada kök hücre ayıklama (purging) stratejileri üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. CD34+ seleksiyonu bugün dünyada bir çok transplant merkezinde kullanılmakta ve bazı teknikler ile %60'ın üzerinde purifikasyon sağlandığı bildirilmektedir. Ancak ayıklama işlemleri şimdiye kadar sağladığı teorik avantajı klinik pratikte gösterememiştir. Mevcut çalışmalar tümör kontaminasyonun toplam sağkalımı etkilemediği yönündedir. Bununla sebebi sağkalıma çok sayıda faktörün etki etmesidir. Güncel olarak klinik çalışmaların dışında ayıklama işlemi rutin önerilmemektedir.

Mikrobiyolojik kontaminasyon

2010 ile 2012 yılları arasında HKH ürünlerini mikrobik kontaminasyon kayıtlarını retrospektif olarak analiz ettik. Otolog HKH ürünleri, üç aşamalı kontaminasyon için değerlendirildi: mobilizasyonun sonunda, DMSO ile işlendikten ve hemen kök hücre infüzyonundan önce. Allojenik kök hücre ürünleri yalnızca nakilden önce değerlendirildi. HKH numunelerinin mikrobiyolojik analizi, otomatik sistem (BacT / Alert®) ile gerçekleştirildi. Çalışma süresince 329 (214 otolog ve 115 allojenik) vericide 492 mobilizasyon işlemi gerçekleştirildi. 1630 numunenin 103'ünde (%6) bakteri bulaşması tespit edilmiştir. HKH ile tedavi edilen 265 hastadan 1162 kan örneğinin 97'si (%8) kontamine olmuştu. Kırk altı hasta (41 otolog ve 5 allogeneik) kontamine HKH ürünleri ile nakledildi. KHN sırasında 42 hasta febril nötropenik atak geçirdi ve 34'ünde pozitif kan kültür sonuçları vardı. Bu 34 hastanın hiçbirinde izole edilmiş patojenler, kök hücre infüzyonundan önce nihai kontamine kök hücre ürününde bulunan organizmalarla aynı organizmalar değildi. Kontamine ürünler alan hastaların hiçbiri nakil sonrası 30 günde sepsis nedeniyle kayıp edilmedi. Bu çalışmadan kök hücre ürün mikrobik kontaminasyonunun önlenmesi gereken bir alan olduğu ancak kök hücre nakilinin genel başarısı üzerinde önemli bir etkisi olmayabileceği sonucu çıkarılabilir.

Mikrobiyal kontaminasyon, iyileştirilmesi gereken bir işlem için bir belirteç olabilir ve hematopoietik kök hücrenin toplanması ve infüzyon prosedüründe önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır. Bu amaçla bulaşan ürün alan hastalarda mikrobiyal kontaminasyon oranlarını belirlemeyi ve hematopoietik hücre naklinin başarısı üzerine etkisini araştırdık. HKH ürününün greftlerinin mikrobik kontaminasyon kayıtlarını 2012-2015 yılları arasında retrospektif olarak analiz ettik. Otolog ürünlerin bulaşma oranları üç aşamada değerlendirildi: mobilizasyonun sonunda, dimetil sülfoksit ile işleme tabi tutulduktan sonra ve kök hücre infüzyonundan hemen önce. Allojenik vericilerin greftleri yalnızca KHN öncesi değerlendirildi. 333 (167 otolog ve 166 allojenik) donör üzerinde toplam 445 mobilizasyon prosedürü gerçekleştirildi. Periferik kan (323/333 bağış) ve kemik iliği (10/333 bağış) ürünlerinin mikrobiyolojik kontaminasyonu analiz edildi. 332 donörden oluşan 1552 kültür şişesinin 18'inde (% 1.15) bakteri bulaşması tespit edildi. Çalışma süresi boyunca 248 hasta KHN yapıldı ve bu hastalardan örnek bazında mikrobiyal kontaminasyon oranı %1.3 (16/1212) idi. Dokuz hastada mikrobiyal kontaminasyon tespit edildi (7 otolog; 2 allojenik). 9 hastanın 8'inde febril nötropenik bir atak izlendi. Nötropenik ateş için medyan gün 4 gün (0-9) idi. Kontamine ürün alan hastaların hiçbiri, nakil sonrası 30 günde kayıp edilmemiştir. Kontamine olmuş ürünlerin antibiyotik profilaksisi ile kullanımı, ateşin ilk günü, ateş süresi, nötrofil, trombosit engraftmanı ve hastaneye yatış süresi açısından güvenlidir.

ÖZET

Kök hücre nakli gerek malign gerekse benign bir çok hastalıkta küratif bir tedavi seçeneğidir. Günümüzde otolog kök hücre nakillerin %99'u allojenik kök hücre nakillerin ise %80'inden fazlasında kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanılmaktadır. Periferik kan kök hücre miktarı kemik iliğine göre daha azdır. Bu nedenle Kİ'den PK'a kök hücre geçişi sağlamak gerekir. Bu işlem mobilizasyon işlemi ve kullanılan ilaç ise mobilizasyon ajanı olarak adlandırılır. İlikten periferik kana hematopoietik kök hücrelerin mobilizasyonu için sıklıkla G-CSF ya tek başına ya da kemoterapi ile birlikte kullanılır. Allojenik PKH mobilizasyonunda ise G-CSF kullanılmaktadır. Mobilizasyon başarısızlığında ise plerixafor G-CSF kombinasyonu önemli bir tedavi seçeneğidir. Otolog ve allojenik olgularda optimal toplama zamanı PK'daki CD34+ hücre sayısı değerlendirilerek kararlaştırılır. Bunun için eşik değer $>20/\mu\text{L}$ PK CD34+ hücre sayısıdır. Toplanan ürünün yeterliliği ise üründeki CD34+ hücre sayısı ile değerlendirilir. Mobilizasyon başarısızlığı $<2 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg olarak tanımlanır. Allojenik nakillerin en uygun kök hücre sayısı $5-8 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg, otolog nakiller için ise $>3 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg olduğu söylenebilir.

Deneyimli bir aferez ekibi için, uygulanacak yöntemler, bu yöntemlere bağlı görülebilecek yan etkilerin iyi bilinmesi ve bu konuda hasta ve vericilerin bilgilendirilmesi yapılacak işlemin kalitesi açısından büyük önem taşımaktadır. Otolog PKH nakli sonrası nüksün PKH'lerin tümör hücreleriyle kontaminasyonu sonucu olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Bununla birlikte; bu teorik risk varlığı potansiyel kontaminasyonu en aza indirmeye yönelik girişimleri tetiklemiştir. Günümüzde pozitif seleksiyon teknikleriyle sadece kök hücreler elde edilebilmekte veya negatif seleksiyonlarla istenmeyen kontamine tümör hücreleri ya da T hücrelerinin depleksiyonları sağlanabilmektedir. Haploidentik kök hücrelerin giderek arttığı dönemde kök hücre ürününde T hücre seleksiyonu in vivo veya invitro olarak yoğun bir şekilde devam etmektedir. T hücre seleksiyonu metotları teknolojik ilerlemeler ile birlikte hız kazanmıştır. Ancak teorik avantajı klinik pratiğe henüz yansımamıştır. Birçok klinik çalışma ve PKH naklindeki engin tecrübelerle rağmen seleksiyon konusunda birçok kritik soruya henüz cevap bulunamamıştır. Bu alanda çalışmaların hızla devam edeceği görülmektedir.

Mobilizasyon başarısızlığında plerixafor önemli bir seçenektir ve olguların %80'den fazlasını nakil sürecine taşımaktadır. Bu mobilizasyon alanında son yıllardaki önemli bir gelişmedir. Plerixaforun klinik kullanıma girmesi ile birlikte konvansiyonel yöntemlerle toplanan kök hücre ürüne göre önemli fonksiyonel farklılıklar içerdiği görülmektedir. Bunlar kök hücre nakli kinetiklerine etki edecek özellikte değişikliklerdir. Bu konuda çalışmaların yoğun bir şekilde devam ettiğini söyleyebiliriz.

Kök hücre, kemik iliği matriks ve osteoklast arası reseptör-ligand etkileşimi kök hücrenin kemik iliğine tutunması çok önemlidir. Bu bağlamda CXCR4/SDF-1, VLA-4/VCAM-1, CD44/HA, CD62/PSLG ve c-kit/KL çok önemlidir. Bunların gelecekte mobilizasyon ajanları için önemli hedefler olması beklenmektedir. Gelecek yıllarda kemoterapi kullanmadan yeterli kök hücre toplamak veya daha az kök hücre ile nakil yapmanın mümkün olması beklenmektedir.

Bireyselleştirilmiş tedavi tıbbın her alanında olduğu gibi mobilizasyon tedavileri içinde geçerlidir. Tüm hasta veya vericiler aynı sınıfa dahil edilmemelidir. Risk gruplarına ayrılmalı ve bunlara özel tedavi stratejileri geliştirilmelidir. Bu yöntemler bilimsel olmakla kalmayıp aynı zamanda maliyet etkin yöntemlerdir. Mobilizasyon rejimleriyle ilgili gelecekteki çalışmalar; risk tabanlı tedavi şemalarını içermelidir. Bu nedenle risk gruplarının çok iyi belirlenmesi gereklidir.

Periferik kana KH mobilizasyonunu artıran, aferez başlama günü tahmin edilebilen, en az sayıda aferez işlemi ile yeteri kadar KH toplanmasına olanak sağlayan, başarısızlık oranı düşük olan, kabul edilebilir toksisite profiline sahip olan, maliyet etkin, olası tümör kontaminasyon oranı düşük ve hızlı ve süregen engraftmana sebep olan optimum mobilizasyon protokollerinin geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- [01]. Abrams RA, Johnston-Early A, Kramer C, et al. Amplification of circulating granulocyte-monocyte stem cell numbers following chemotherapy in patients with extensive small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1981; 41: 35–41.
- [02]. Alegre A, Tomas JF, Martinez-Chamorro C, et al. Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high-dose cyclophosphamide plus GM-CSF vs G-CSF alone. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 211–217.
- [03]. Altuntaş F. Donor Platelet Apheresis. European Society For Haemapheresis and Haemotherapy Congress, Education Book, pages 34-37, (2005).
- [04]. Altuntaş F. Gönüllü kan, kök hücre ve kordon kanı vericiliği. Koruyucu Sağlık Rehberi. Ed: Cengiz Yakıncı, Yalçın Özkan. Elma Yayınları, Ankara 2012.
- [05]. Altuntaş F, Kabukcu Hacıoğlu S, İlhan O. Periferik kök hücre mobilizasyonu. İstanbul Matbacılık, 2009.
- [06]. Altuntaş F, Kocyigit I, Unal A, et al. Comparison of the Fenwal Amicus and Fresenius Com.Tec Cell Separators for Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Collection. *Transfus Apher Sci* 2007;36:159-167.
- [07]. Altuntas F, Korkmaz S. Hematopoietic progenitor cell mobilization. *Transfus Apher Sci* 2017 Dec;56(6):787.
- [08]. Altuntas F, Sarı I, Hacıoğlu S. Periferik Kök Hücre Mobilizasyonu. Logos yayıncılık Tic AŞ. İstanbul 2015.
- [09]. Altuntas F, Unal A, İlhan O. Turkish apheresis activity for 2011. *Transfus Apher Sci* 2012;47:57-58.
- [10]. Anderlini P, Donato M, Lauppe MJ, et al. A comparative study of once-daily versus twice-daily filgrastim administration for the mobilization and collection of CD34+ PBPCs in normal donors. *Br J Haematol* 2000;109:770-72.
- [11]. Anguita-Compagnon AT, Dibarrart MT, Palma J. Mobilization and collection of peripheral blood stem cells: guidelines for blood volume to process, based on CD34-positive blood cell count in adults and children. *Transplant Proc* 2010;42:339-344.
- [12]. Armanda FC, Rettig M, Gao F, et al. Phase I/II Study of Intravenous Plerixafor Added to a Mobilization Regimen of Granulocyte Colony–

Stimulating Factor in Lymphoma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Collection. *BBMT* 2017;23(8):1282-89.

- [13]. Ataergin S, Arpaci F, Turan M, et al. Reduced dose of lenograstim is as efficacious as standard dose of filgrastim for peripheral blood stem cell mobilization and transplantation: a randomized study in patients undergoing autologous peripheral stem cell transplantation. *American Journal of Hematology* 2008;83:644-648.
- [14]. Atta EH, de Azevedo AM, Maiolino A, et al. High CD8+ lymphocyte dose in the autograft predicts early absolute lymphocyte count recovery after peripheral hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology* 2009;84: 21-28.
- [15]. Ballen KK, Shpall EJ, Avigan D, et al. Phase I trial of parathyroid hormone to facilitate stem cell mobilization. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:838–843.
- [16]. Bashey A, Corringham S, Gilpin E, et al. Simultaneous administration of G-CSF and GM-CSF for re-mobilization in patients with inadequate initial progenitor cell collections for autologous transplantation. *Cytotherapy* 2000;2:195–200.
- [17]. Begley CG, Bassler R, Mansfield R, et al. Enhanced levels and enhanced clonogenic capacity of blood progenitor cells following administration of stem cell factor plus granulocyte colony-stimulating factor to humans. *Blood* 1997;90:3378-3389.
- [18]. Bender JG, To LB, Williams S, et al. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. *Journal of Hematotherapy* 1992;1:329-341.
- [19]. Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:181-195.
- [20]. Bensinger WI, Appelbaum FR, Rowley S, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral blood stem cells. *J. Clin Oncol* 1995; 13:2547-2555.
- [21]. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001;344:175-181.
- [22]. Berenson RJ, Bensinger WI, Hill RS, et al. Engraftment after infusion of CD34+ marrow cells in patients with breast cancer or neuroblastoma. *Blood* 1991;77: 1717–1722.
- [23]. Bik To L, et al. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells

- poorly. *Blood* 2011;118:4530-4540.
- [24]. Binod Dhakal, et al. Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization with Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Chemotherapy versus Plerixafor-Based Strategies in Patients with Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2016;22(10):1773-80.
- [25]. Bishop MR, Tarantolo SR, Bierman PJ et al. Predictive factors for the identification of allogeneic blood stem cell donors as poor mobilizers prior to stem cell collection. *Blood* 1997;90(10):592 a.
- [26]. Boccadoro M, Palumbo A, Brinchen S, et al. Oral melphalan at diagnosis hampers adequate collection of peripheral blood progenitor cells in multiple myeloma. *Haematologica* 2002;87:846-850.
- [27]. Boeve S, Strupeck J, Creech S, Stiff PJ. Analysis of remobilization success in patients undergoing autologous stem cell transplants who fail an initial mobilization: risk factors, cytokine use and cost. *Bone Marrow Transplant* 2004;33: 997-1003.
- [28]. Bolan CD, Cecco SA, Wesley RA, et al. Controlled study of citrate effects and response to iv calcium administration during allogeneic peripheral blood progenitor cell donation. *Transfusion* 2002;42:935-946.
- [29]. Bozdağ SC, Tekgündüz E, Altuntaş F, et al. Which regimen is better for stem cell mobilization of lymphoma patients? *Transfus Apher Sci* 2013;48:407-410.
- [30]. Brave M, Farrell A, Ching Lin S. FDA review summary: Mozobil in combination with granulocyte colony-stimulating factor to mobilize hematopoietic stem cells to the peripheral blood for collection and subsequent autologous transplantation. *Oncology* 2010;78:282-288.
- [31]. Bretkreutz I, Lokhorst H.M, Raab M.S, et al. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide treatment on peripheral blood stem cell collection yield. *Leukemia* 2007;21:1294-1299.
- [32]. Brown RA, Adkins D, Goodnough LT, et al. Factors that influence the collection and engraftment of allogeneic peripheral-blood stem cells in patients with hematologic malignancies. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15:3067-3074.
- [33]. Brugger W, Bross KJ, Glatt M, et al. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors. *Blood* 1994;83: 636-640.

- [34]. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant* 2008;41 331-338.
- [35]. Canales MA, Fernandez-Jimenez MC, Martin A, et al. Identification of factors associated with poor peripheral blood progenitor cell mobilization in Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001;86:494-498.
- [36]. Carlo-Stella C, Di Nicola M, Milani R, et al. Use of recombinant human growth hormone (rhGH) plus recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) for the mobilization and collection of CD34+ cells in poor mobilizers. *Blood* 2004;103:3287-3295.
- [37]. Carrion R, Serrano D, Gomez-Pineda A, Diez-Martin JL. A randomised study of 10 microg/kg/day (single dose) vs 2 × 5 microg/kg/day (split dose) G-CSF as stem cell mobilisation regimen in high-risk breast cancer patients. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 32:563-567
- [38]. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000;95: 3702-3709.
- [39]. Civin CI, Strauss LC, Brovall C, et al. Antigenic analysis of hematopoiesis. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *J Immunol* 1984;133:157-165.
- [40]. Civriz Bozdog S, Tekgunduz E, Altuntas F. The Current Status in Hematopoietic Stem Cell Mobilization. *J Clin Apher* 2015 ;30(5):273-80.
- [41]. Civriz Bozdog S, Tekgunduz E, Altuntaş F, et al. Which regimen is better for stem cell mobilization of lymphoma patients? *Transfus Apher Sci* 2013;48 (3): 407-410.
- [42]. Cooper DL. Late Afternoon Dosing of Plerixafor for Stem Cell Mobilization: A Practical Solution. *Clinical LML* 2011;11 (3):267-72).
- [43]. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:1813-1826.
- [44]. Costa LJ, Alexander ET, Hogan KR. Development and validation of a decision-making algorithm to guide the use of plerixafor for autologous hematopoietic stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:64-69.

- [45]. Costa LJ, Miller AN, Alexander ET. Growth factor and patient-adapted use of plerixafor is superior to CY and growth factor for autologous hematopoietic stem cells mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2010;46:523-528.
- [46]. Couban S, Simpson DR, Barnett MJ et al. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood* 2002;100:1525-1531.
- [47]. Damon LE, Damon LE. Mobilization of hematopoietic stem cells into the peripheral blood. *Expert Rev Hematol* 2009;2:717-733.
- [48]. Dawson MA, Schwarzer AP, Muirhead JL, et al. Successful mobilization of peripheral blood stem cells using recombinant human stem cell factor in heavily pretreated patients who have failed a previous attempt with a granulocyte colony-stimulating factor-based regimen. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:389-396.
- [49]. Dazzi C, Cariello A, Rosti G, et al. Is there any difference in PBPC mobilization between cyclophosphamide plus G-CSF and G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma? *Leuk Lymphoma* 2000;39:301-310.
- [50]. de la Rubia J, Arbona C, de Arriba F, et al. Analysis of factors associated with low peripheral blood progenitor cell collection in normal donors. *Transfusion* 2002;42:4-9.
- [51]. Demirer T, Aylı M, Ozcan M, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with chemotherapy and recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (Rh-GSCF): A randomized evaluation of different doses of Rh-GSCF. *British Journal of Hematology* 2002;116:468-472.
- [52]. Demirer T, Bensinger WI, Buckner CD. Peripheral blood stem cell mobilization for high dose chemotherapy. *Journal of Hematotherapy*,1999;8:103-113.
- [53]. Demirer T, Bensinger WI. Optimization of peripheral blood stem cell collection. *Current Opinion in Hematology* 1995;2: 219-226.
- [54]. Demirer T, Buckner CD, Bensinger WI et al. Peripheral blood stem cell (PBSC) collections after taxol, cyclophosphamide and recombinant human granulocyte-colony stimulating Factor (rhG-CSF). *Journal of Clin Oncol* 1995;13:1714-1719.
- [55]. Demirer T, Buckner CD, Gooley T et al. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow*

Transplantation 1996;17:937-941.

- [56]. Demiret T, Buckner CD, Storer B, et al. Effect of different chemotherapy regimens on peripheral-blood stem-cell collections in patients with breast cancer receiving granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 1997;15: 684-690.
- [57]. Demiret T, İlhan O, Aylı M, et al. Monitoring of peripheral blood CD34+ cell counts on the first day of apheresis is highly predictive for efficient CD34+ cell yield. *Therapeutic Apheresis* 2002;6:384-389.
- [58]. Demiriz IS, Bozdağ SC, Altuntaş F, et al. Predicting the successful peripheral blood stem cell harvesting. *Transfus Apher Sci* 2013;48 :411-414.
- [59]. Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntaş F. What Is the Most Appropriate Source for Hematopoietic Stem Cell Transplantation? *Peripheral Stem Cell/Bone Marrow/Cord Blood*. *Bone Marrow Res* 2012;2012:834040.
- [60]. Desikan KR, Jagannath S, Siegel D, et al. Collection of more hematopoietic progenitor cells with large volume leukapheresis in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1998;28:501-508.
- [61]. Devine SM, Vij R, Rettig M, et al. Rapid mobilization of functional donor hematopoietic cells without G-CSF using AMD3100, an antagonist of the CXCR4/SDF-1 interaction. *Blood* 2008;112:990–998.
- [62]. Di persio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin’s lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;1;27:4767-4773.
- [63]. Di persio JF, Staudtmauer AE, Nadeemane A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113:5720-5726.
- [64]. Dingli D, Nowakowski GS, Dispenzieri A, et al. Cyclophosphamide mobilization does not improve outcome in patients receiving stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6:384–388.
- [65]. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademane A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for

autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113:5720-5726.

- [66]. Dogu MH, Çagırgan S, Altuntas F, et al. Autologous Stem Cell Transplantation and Stem Cell Mobilization Kinetics in Elderly Patients with B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2017;56(6):814-818
- [67]. Dogu MH, Kaya AH, Altuntas F, et al. Does The Preference Of Peripheral Versus Central Venous Access In Peripheral Blood Stem Cell Collection/ Yield Change Stem Cell Kinetics In Autologous Stem Cell Transplantation? *Transfus Apher Sci* 2016;54(1):76-9.
- [68]. Douglas KW, Gilleece M, Hayden P, et al. UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous peripheral blood stem cell collection to support high dose chemoradiotherapy for patients with malignancy. *J Clin Apher* 2018;33(1):46-59.
- [69]. Dreger P, Haferlach T, Eckstein V, et al. G-CSF mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation: safety, kinetics of mobilization, and composition of the graft. *Br J Haematol* 1994;87:609-613.
- [70]. Dreger P, Kloss M, Petersen B, et al. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts. *Blood* 1995;86:3970–3978.
- [71]. Dreger P, Marquardt P, Haferlach T et al. Effective mobilization of peripheral blood progenitor cells with Dexa-BEAM and G-CSF-timing of harvesting and composition of the leukapheresis product. *Br J Cancer* 1993;68:950-957.
- [72]. Duan D, Xiao B, Yang S. Mobilization efficiency of granulocyte colony-stimulating factor and stem cell factor to bone marrow mononuclear cells and mechanisms. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2010;30:477-481.
- [73]. Egan K, Singh V, Gidron A, Mehta J. Correlation between serum lactate dehydrogenase and stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplantation* 2007;40:931-934.
- [74]. Emminger W, Emminger-Schmidmeier W, Hocker P, et al. Myeloid progenitor cells (CFU-GM) predict engraftment kinetics in autologous transplantation in children. *Bone Marrow Transplantation* 1989;4:415-420.
- [75]. Fischmeister G, Gadner H. Granulocyte colony-stimulating factor versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for collection of peripheral blood progenitor cells from healthy donors. *Curr Opin Hematol* 2000;7:150–155.

- [76]. Fitoussi O. A comparison of toxicity following two different doses of cyclophosphamide for mobilization of peripheral blood progenitor cells in 116 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplantation* 2001;27:837-842.
- [77]. Flomenberg N, Devine SM, Dipersio JF, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood* 2005;106:1867-1874.
- [78]. Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood* 2002;100:415-419.
- [79]. Ford CD, Greenwood J, Anderson J, et al. CD34+ cell adhesion molecule profiles differ between patients mobilized with granulocyte-colony-stimulating factor alone and chemotherapy followed by granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 2006; 46:193-198.
- [80]. Fowler CJ, Dunn A, Hayes-Lattin B et al. Rescue from failed growth factor and/or chemotherapy HSC mobilization with G-CSF and plerixafor (AMD3100): an institutional experience. *Bone Marrow Transplantation* 2009;43:909-917.
- [81]. Fruehauf S, Klaus J, Huesing J, et al. Efficient mobilization of peripheral blood stem cells following CAD chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2007;39: 743–750.
- [82]. Fu S, Liesveld J. Mobilization of hematopoietic stem cells. *Blood Rev* 2000; 14: 205–218.
- [83]. Gazitt Y, Freytes CO, Callander N, et al. Successful PBSC mobilization with highdose G-CSF for patients failing a first round of mobilization. *J Hematother* 1999;8:173–183.
- [84]. Gazitt Y. Comparison between granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the mobilization of peripheral blood stem cells. *Curr Opin Hematol* 2002;9: 190–198.
- [85]. Gerlach LO, Skerlj RT, Bridger GJ, Schwartz TW. Molecular interactions of cyclam and bicyclam non-peptide antagonists with the CXCR4 chemokine receptor. *J Biol Chem* 2001;276:14153-14160.
- [86]. Gertz MA. Current status of stem cell mobilization. *Br J Haematol*

2010;150:647-62.

- [87]. Gertz MA, Wolf RC, Micallef IN, Gastineau DA. Clinical impact and resource utilization after stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2010;45:1396-1403.
- [88]. Ghobrial IM, Dispenzieri A, Bundy KL, et al. Effect of thalidomide on stem cell collection and engraftment in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 2003;32:587-592.
- [89]. Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al. Granulocytemacrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet* 1989;2:580-585.
- [90]. Girald S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing Autologous Stem Cell Mobilization Strategies to Improve Patient Outcomes: Consensus Guidelines and Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;20:295-308.
- [91]. Grigg AP, Roberts AW, Raunow H, et al. Optimizing dose and scheduling of filgrastim for mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells in normal volunteers. *Blood* 1995;86: 4437-4445.
- [92]. Haas R, Mohle R, Fruhauf S, et al. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood* 1994;83:3787-3794.
- [93]. Hacıoğlu S, Altuntaş F, Kaynar L, et al. Rhabdomyolysis in a Healthy Peripheral Blood Stem Cell Donor Following the Mobilization with Filgrastim. *Transfus Med Hemother* 2009;36:135-137.
- [94]. Hacıoğlu S, Sarı I, Doğu MH, Keskin A. The effect of gradual increment in rhG-CSF dose on stem cell yields in patients with multiple myeloma mobilized with intermediate dose cyclophosphamide plus rhG-CSF. *Transfus Apher Sci* 2014;50:71-74.
- [95]. Halle P, Kanold J, Rapatel C, et al. Granulocyte colony-stimulating factor alone at 20 micrograms/kg vs. 10 micrograms/kg for peripheral blood stem cell mobilization in children. *Pediatric Transplantation* 2000;4:285-288.
- [96]. Hendrix CW, Collier AC, Lederman MM, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of AMD3100, a selective CXCR4 receptor inhibitor, in HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1253-1262.
- [97]. Herbert KE, Morgan S, Prince, HM, et al. Stem cell factor and high-dose twice daily filgrastim is an effective strategy for peripheral blood stem

- cell mobilization in patients with indolent lymphoproliferative disorders previously treated with fludarabine: results of a Phase II study with an historical comparator. *Leukemia* 2009;23:305-312.
- [98]. Herbert KE. Plerixafor plus pegfilgrastim is a safe, effective mobilization regimen for poor or adequate mobilizers of hematopoietic stem and progenitor cells: a phase I clinical trial. *Bone Marrow Transplantation* 2014;49:1056-1062.
- [99]. Hess DA, Bonde J, Craft TP, et al. Human progenitor cells rapidly mobilized by AMD3100 repopulate NOD/SCI mice with increased frequency in comparison to cells from the same donor mobilized by granulocyte colony stimulating factor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:398-411.
- [100]. Hiwase DK, Hiwase S, Bailey M, Bollard G, Schwarzer AP. The role of stem cell mobilization regimen on lymphocyte collection yield in patients with multiple myeloma. *Cytotherapy* 2008;10:507-517.
- [101]. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *American Journal of Hematology* 2009;84:335-337.
- [102]. Hubel K, Liles WC, Broxmeyer HE, et al. Leukocytosis and mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Support Cancer Ther* 2004;1:165-172.
- [103]. Ings SJ, Balsa C, Leverett D, Mackinnon S, et al. Peripheral blood stem cell yield in 400 normal donors mobilised with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): impact of age, sex, donor weight and type of G-CSF used. *Br J Haematol* 2006;134:517-525.
- [104]. Isidori A, Tani M, Bonifazi F, et al. Phase II study of a single pegfilgrastim injection as an adjunct to chemotherapy to mobilize stem cells into the peripheral blood of pretreated lymphoma patients. *Haematologica* 2005;90:225-231.
- [105]. Jeanne M, Bouzgarrou R, Lafarge X, et al. Comparison of CD34+ cell collection on the CS-3000+ and Amicus blood cell separators. *Transfusion* 2003;43:1423-1427.
- [106]. Kanate AS, Watkins K, Cumpston A, Craig M, Hamadani M. Salvage Bone Marrow Harvest in Patients Failing Plerixafor-Based Stem Cell Mobilization Attempt: Feasibility and Autologous Transplantation Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1133-1135.

- [107]. Kabukcu S, Altuntaş F. Periferik kök hücre mobilizasyonu. Hemaferes Kongresi Eğitim Kitapçığı, sayfa 144-181, (2009).
- [108]. Kayıkçı Ö, Tekgündüz E, Altuntaş F, et al. Biosimilar filgrastim (leucostim®) have similar efficacy in steady-state hematopoietic progenitor cell mobilization compared to original filgrastim (neupogen®) and lenograstim (granocyte®): A retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci* 2017;56(6):832-835.
- [109]. Keane C, Gibbs S, Seymour JF, et al. The Hyper-CVAD chemotherapy regimen has an adverse long-term impact on the ability to mobilize peripheral blood stem cells, which can be readily circumvented by using the early cycles for mobilization. *Hematological Oncology* 2006;24:159-163.
- [110]. Kessans MR, Gatesman ML, Kockler DR. Plerixafor: a peripheral blood stem cell mobilizer. *Pharmacotherapy* 2010;30:485-492.
- [111]. Kim HI, Park SK, Suh OK, Oh JM. Comparison of lenograstim and filgrastim on haematological effects after autologous peripheral blood stem cell transplantation with high-dose chemotherapy. *Current medical research and opinion* 2003;19:753–759.
- [112]. Kim S, Kim HJ, Park JS. et al. Prospective randomized comparative observation of single- vs split-dose lenograstim to mobilize peripheral blood progenitor cells following chemotherapy in patients with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Hematology* 2005;84:742-747.
- [113]. King AG, Horowitz D, Dillon SB, et al. Rapid mobilization of murine hematopoietic stem cells with enhanced engraftment properties and evaluation of hematopoietic progenitor cell mobilization in rhesus monkeys by a single injection of SB-251353, a specific truncated form of the human CXC chemokine GRObeta. *Blood* 2001;97:1534-1542.
- [114]. Koç ON, Gerson SL, Cooper BW, et al. Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: high-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor versus granulocytemacrophage colony-stimulating factor plus G-CSF. *J Clin Oncol* 2000;18:1824-1830.
- [115]. Komeno Y, Kanda Y, Hamaki T, et al. A randomized controlled trial to compare once- versus twice-daily filgrastim for mobilization of peripheral blood stem cells from healthy donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(4):408-413.
- [116]. Kopf B, De Giorgi U, Vertogen B, et al. A randomized study comparing filgrastim versus lenograstim versus molgramostim plus chemotherapy for

- peripheral blood progenitor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:407-412.
- [117].Korkmaz S, Altuntas F, What is the role of biosimilar G-CSF agents in hematopoietic stem cell mobilization at present? *Transfus Apher Sci* 2017;56(6):795-799.
- [118].Kroschinsky F, Holig K, Poppe-Thiede K, et al. Single-dose pegfilgrastim for the mobilization of allogeneic CD34+ peripheral blood progenitor cells in healthy family and unrelated donors. *Haematologica* 2005;90,1665-1671.
- [119].Kröger N, Renges H, Krüger W, et al. A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *British Journal of Haematology* 2000;111:761-765.
- [120].Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007; 21: 2035–2042.
- [121].Lane TA, Law P, Maruyama M, et al. Harvesting and enrichment of hematopoietic progenitor cells mobilized into the peripheral blood of normal donors by granulocytemacrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) or G-CSF: potential role in allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1995;85: 275–282.
- [122].Lapidot T, Petit I. Current understanding of stem cell mobilization: the roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells. *Exp Hematol* 2002;30:973–981.
- [123].Laszlo D, Galieni P, Raspadori D, Tozzi M, Lauria F, Martinelli G. Fludarabine combination regimen severely affected peripheral blood stem cell mobilization. *Acta Haematologica* 2004;111:228-229.
- [124].Lefrère F, Bernard M, Audat F, et al. Comparison of lenograstim vs filgrastim administration following chemotherapy for peripheral blood stem cell (PBSC) collection: a retrospective study of 126 patients. *Leuk Lymphoma* 1999;35:501-505.
- [125].Lefrere F, Zohar S, Ghez D, et al. The VAD chemotherapy regimen plus a G-CSF dose of 10 microg/kg is as effective and less toxic than high-dose cyclophosphamide plus a G-CSF dose of 5 microg/kg for progenitor cell mobilization: results from a monocentric study of 82 patients. *Bone Marrow Transplantation* 2006;37:725-729.

- [126]. Lie AK, Hui CH, Rawling T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) dose-dependent efficacy in peripheral blood stem cell mobilization in patients who had failed initial mobilization with chemotherapy and G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:853-857.
- [127]. Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood* 2003;102:2728-2730.
- [128]. Liles WC, Rodger E, Broxmeyer HE, et al. Augmented mobilization and collection of CD34+ hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Transfusion* 2005;45:295-300.
- [129]. Linker C, Anderlini P, Herzig R, et al. Recombinant human thrombopoietin augments mobilization of peripheral blood progenitor cells for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 405–413.
- [130]. Lysák D, Kořístek Z, Gašová Z. Efficacy and safety of peripheral blood stem cell collection in elderly donors; does age interfere? *J Clin Apher* 2011;26:9-16
- [131]. MacFarland R, Hard M.L, Scarborough R, Badel K, Calandra G. A pharmacokinetic study of plerixafor in subjects with varying degrees of renal impairment. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2010;16:95-101.
- [132]. Martin C, Bridger GJ, Rankin SM. Structural analogues of AMD3100 mobilise haematopoietic progenitor cells from bone marrow *in vivo* according to their ability to inhibit CXCL12 binding to CXCR4 *in vitro*. *Br J Haematol* 2006;134:326-329.
- [133]. Martino M, Console G, Irrera G, et al. Harvesting peripheral blood progenitor cells from healthy donors: retrospective comparison of filgrastim and lenograstim. *J Clin Apher* 2005;20:129-136.
- [134]. Matthys P, Hatse S, Vermeire K, et al. AMD3100, a potent and specific antagonist of the stromal cell-derived factor-1 chemokine receptor CXCR4, inhibits autoimmune joint inflammation in IFN-gamma receptor-deficient mice. *J Immunol* 2001;167:4686–4692.
- [135]. Mechanic S, Crause D, Proytcheva MA, Snyder E. Mobilization and Collection of Peripheral Blood Stem Cells. Chapter 23, *Apheresis Principles and Practise*, 2nd edition. AABB Press, Bethesda, 2003.

- [136].Mendez-Ferrer S, Battista M, Frenette PS. Cooperation of beta(2)- and beta(3)-adrenergic receptors in hematopoietic progenitor cell mobilization. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1192:139-44.
- [137].Mendez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, Frenette PS. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature* 2008;452:442-447.
- [138].Mendrone A, Arrais CA, Saboya R, Chamone DAF, Dulley FL. Factors affecting hematopoietic progenitor cell mobilization: an analysis of 307 patients. *Transfusion & Apheresis Science* 2008;39:187-192.
- [139].Merchav S, Tatarsky I, Hochberg Z. Enhancement of human granulopoiesis in vitro by biosynthetic insulin-like growth factor I/somatomedin C and human growth hormone. *J Clin Invest* 1988;81:791-797.
- [140].Merlin E, Zohar S, Jerome C, et al. Hematopoietic progenitor cell mobilization and harvesting in children with malignancies: do the advantages of pegfilgrastim really translate into clinical benefit? *Bone Marrow Transplantation* 2009;43:919-925.
- [141].Micallef IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, et al. Factors which predict unsuccessful mobilisation of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol J* 2000;1:367-373.
- [142].Micallef IN, Stiff PJ, DiPersio JF, et al. Successful stem cell remobilization using plerixafor (mozobil) plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with non-hodgkin lymphoma: results from the plerixafor NHL phase 3 study rescue protocol. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2009;15:1578-1586.
- [143].Mohty M, Duarte RF, Croockewit S, Hübel K, Kvalheim G, Russell N. The role of plerixafor in optimizing peripheral blood stem cell mobilization for autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2011;25:1-6.
- [144].Mohty M, Kuentz M, Michallet M, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study. *Blood* 2002;100:3128-3134.
- [145].Montgomery M, Cottler-Fox M. Mobilization and collection of autologous hematopoietic progenitor/stem cells. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007;5:127-136.
- [146].Morris CL, Siegel E, Barlogie B, et al. Mobilization of CD34+ cells in elderly patients (>= 70 years) with multiple myeloma: influence of age,

- prior therapy, platelet count and mobilization regimen. *British Journal of Haematology* 2003;120:413-423.
- [147]. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cyto-reduction and peripheral blood progenitor-cell mobilization regimen for transplanteligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3776-3785.
- [148]. Moskowitz CH, Glassman JR, Wuest D, et al. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. *Clin Cancer Res* 1998;4:311-316.
- [149]. Mozobil (plerixafor injection) [prescribing information]. Cambridge, MA: Genzyme Corporation; 2013.
- [150]. Nademanee A, Sniecinski I, Schmidt GM, et al. Highdose therapy followed by autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma using unprimed and granulocyte colony-stimulating factormobilized peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 1994;12:2176-2186.
- [151]. Nakasone H, Kanda Y, Ueda T, et al. Retrospective comparison of mobilization methods for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *American Journal of Hematology* 2009;84:809-814.
- [152]. Namdaroglu S, Korkmaz S, Altuntas F. Management of mobilization failure in 2017. *Transfus Apher Sci* 2017;56(6):836-844.
- [153]. Namdaroglu S, Tekgunduz E, Altuntaş F, et al. Microbial contamination of hematopoietic progenitor cell products. *Transfus Apher Sci* 2013;48:403-406.
- [154]. Neben S, Hellman S, Montgomery M, et al. Hematopoietic stem cell deficit of transplanted bone marrow previously exposed to cytotoxic agents. *Exp Hematol* 1993;21:156-162.
- [155]. Nickenig C, Dreyling M, Hoster E, et al. German Low-Grade Lymphoma Study. Initial chemotherapy with mitoxantrone, chlorambucil, prednisone impairs the collection of stem cells in patients with indolent lymphomas - results of a randomized comparison by the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Annals of Oncology* 2007;18:136-142.
- [156]. O'Shea D, Giles C, Terpos E, et al. Predictive factors for survival in myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation: a single-centre experience in 211 patients. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:731-737.
- [157]. Olavarria E, Kanfer EJ. Selection and use of chemotherapy with

- hematopoietic growth factors for mobilization of peripheral blood progenitor cells. *Curr Opin Hematol* 2000;7:191-196.
- [158].Olivieri A, Offidani M, Cantori I, et al. Addition of erythropoietin to granulocyte colony-stimulating factor after priming chemotherapy enhances hematopoietic progenitor mobilization. *Bone Marrow Transplant* 1995;16: 765–770.
- [159].Olivieri A, Brunori M, Capelli D, et al. Salvage therapy with an outpatient DHAP schedule followed by PBSC transplantation in 79 lymphoma patients: an intention to mobilize and transplant analysis. *European Journal of Haematology* 2004;72:10-17.
- [160].Owen RG, Child JA, Rawson A, et al. Detection of contaminating cells in PBPC harvests and the efficacy of CD34 selection in patients with multiple myeloma. *Blood* 1994; 84 (Supplement 1):1392.
- [161].Ozkurt ZN, Yegin ZA, Suyani E. Factors affecting stem cell mobilization for autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Apher* 2010;25:280-286.
- [162].Paripati H, Stewart AK, Cabou S, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia* 2008;2:1282-1284.
- [163].Park IH, Kim Y, Kim JS, Cheong JW, Song JW, Min YH. Transfusion-associated iron overload as a predictive factor for poor stem cell mobilization in patients with haematological malignancies. *Transfusion Medicine* 2008;18:97-103.
- [164].Passos-Coelho JL, Braine HG, Davis JM, et al. Predictive factors for peripheral- blood progenitor-cell collections using a single large-volume leukapheresis after cyclophosphamide and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mobilization. *J Clin Oncol* 1995;13:705-714.
- [165].Pavone V, Gaudio F, Guarini A, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with highdose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:285–290.
- [166].Perillo A, Ferrandina G, Pierelli L, et al. Cytokines alone for PBPC collection in patients with advanced gynaecological malignancies: G-CSF vs G-CSF plus EPO. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:743–744.
- [167].Platzbecker U, Prange-Krex G, Bornhauser M, et al. Spleen enlargement in healthy donors during G-CSF mobilization of PBPCs. *Transfusion*

2001;41:184–189.

- [168].Popat U, Saliba R, Thandi R, et al. Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2009;15:718-723.
- [169].Porrata LF, Markovic SN. Timely reconstitution of immune competence affects clinical outcome following autologous stem cell transplantation. *Clinical and experimental medicine* 2004;4:78-85
- [170].Pusic I, DiPersio JF. Update on clinical experience with AMD3100, an SDF-1/CXCL12-CXCR4 inhibitor, in mobilization of hematopoietic stem and progenitor cells. *Curr Opin Hematol* 2010;17:319-326.
- [171].Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1045–1056.
- [172].Putkonen M, Rauhala A, Pelliniemi TT, Remes K. Sepsis, low platelet nadir at mobilization and previous IFN use predict stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma. *Cytotherapy* 2007;9:548-554.
- [173].Rick O, Beyer J, Kingreen D, et al. Successful autologous bone marrow rescue in patients who failed peripheral blood stem cell mobilization. *Ann Hematol* 2000;79:681-686
- [174].Russell N, Mesters R, Schubert J, et al. A phase 2 pilot study of pegfilgrastim and filgrastim for mobilizing peripheral blood progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy. *Haematologica* 2008;93:405-412.
- [175].Schmidt-Hieber M, Busse A, Reufi B, et al. Bendamustine, but not fludarabine, exhibits a low stem cell toxicity in vitro. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:227–234.
- [176].Schmitz N, Dreger P, Suttorp M, et al. Primary transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells mobilized by filgrastim. *Blood* 1995 85:1666-1672.
- [177].Schmitz N, Linch DC, Dreger P, et al. Randomised trial of filgrastimmobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996; 347:353–357.
- [178].Schots R, Van Riet I, Damiaens S, The absolute number of circulating CD34+ cells predicts the number of hematopoietic stem cells that can be

- collected by apheresis. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:509-515.
- [179].Schwartzberg L, Birch R, Blanco R, et al. Rapid and sustained hematopoietic reconstitution by peripheral blood stem cell infusion alone following high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:369-374.
- [180].Schwartzberg L, Birch R, Hazelton B, et al. Peripheral blood stem cell mobilization by chemotherapy with and without recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *J Hematother* 1992;1:317-327.
- [181].Serody JS, Sparks SD, Lin Y, et al. Comparison of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-mobilized peripheral blood progenitor cells and G-CSF-stimulated bone marrow as a source of stem cells in HLA-matched sibling transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:434-440.
- [182].Sevindik OG, Korkmaz S, Altuntas F. Current status of art mobilization in Myeloma. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(6):850-853.
- [183].Sheridan WP, Begley CG, To LB, et al. Phase II study of autologous filgrastim (G-CSF)-mobilized peripheral blood progenitor cells to restore hemopoiesis after high-dose chemotherapy for lymphoid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:105–111.
- [184].Shi PA. Prospective study of mobilization kinetics up to 18 hours after late-afternoon dosing of plerixafor. *Transfusion* 2014;54:1263).
- [185].Shpall EJ, Jones RB, Bearman SI, et al. Transplantation of enriched CD34-positive autologous marrow into breast cancer patients following high-dose chemotherapy: influence of CD34-positive peripheral-blood progenitors and growth factors on engraftment. *Journal of Clinical Oncology* 1994;12:28-36.
- [186].Siena S, Bregni M, Brando B, et al. Flow cytometry for clinical estimation of circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation in cancer patients. *Blood* 1991;77:400-409.
- [187].Simona B, Cristina R, Luca N. A single dose of Pegfilgrastim versus daily Filgrastim to evaluate the mobilization and the engraftment of autologous peripheral hematopoietic progenitors in malignant lymphoma patients candidate for high-dose chemotherapy. *Trans Apher Sci* 2010;43:321-326.
- [188].Singhal S, Powles R, Treleaven J, et al. A low CD34+ cell dose results in higher mortality and poorer survival after blood or marrow stem cell transplantation from HLA-identical siblings: should 2×10^6 CD34+ cells/kg be considered the minimum threshold. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:489-496.

- [189]. Sivgin S, Karakus E, Kaynar L, et al. The comparison of Filgrastim (Neupogen®), biosimilar filgrastim (Leucostim®) and Lenograstim (Granocyte®) as a first line peripheral blood stem cell mobilization strategy in autologous hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience from Turkey. *Trans Apher Sci* 2013;48:315-320.
- [190]. Sohn SK, Kim JG, Chae YS, et al. Large-volume leukapheresis using femoral venous access for harvesting peripheral blood stem cells with the Fenwal CS 3000 Plus from normal healthy donors: predictors of CD34+ cell yield and collection efficiency. *J Clin Apheresis* 2003;18:10-15.
- [191]. Somlo G, Sniecinski I, ter Veer A, et al. Recombinant human thrombopoietin in combination with granulocyte colony-stimulating factor enhances mobilization of peripheral blood progenitor cells, increases peripheral blood platelet concentration, and accelerates hematopoietic recovery following high-dose chemotherapy. *Blood* 1999;93:2798–2806.
- [192]. Steidl U, Fenk R, Bruns I, et al. Successful transplantation of peripheral blood stem cells mobilized by chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2005;35: 33–36.
- [193]. Steinberg M, Silva M. Plerixafor: A chemokine receptor-4 antagonist for mobilization of hematopoietic stem cells for transplantation after high-dose chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. *Clin Ther* 2010;32:821-843.
- [194]. Stewart DA, Smith C, MacFarland R, Calandra G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of plerixafor in patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2009;15:39-46.
- [195]. Stiff P, Gingrich R, Luger S, et al. A randomized phase 2 study of PBPC mobilization by stem cell factor and filgrastim in heavily pretreated patients with Hodgkin's disease or non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:471–481.
- [196]. Stiff PJ, Micallef I, Nademanee AP. Transplanted CD34(+) Cell Dose Is Associated with Long-Term Platelet Count Recovery following Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1146-1153.
- [197]. Stiff PJ, Murgu AJ, Wittes RE, et al. Quantification of the peripheral

- blood colony forming unitculture rise following chemotherapy. Could leukocytaphereses replace bone marrow for autologous transplantation? *Transfusion* 1983;23:500–503.
- [198].Storek J, Gooley T, Siadak M, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation may be associated with a high risk of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1997;90:4705-4709.
- [199].Stroncek D, Shawker T, Follmann D, Leitman SF. G-CSF induced spleen size changes in peripheral blood progenitor cell donors. *Transfusion* 2003;43:609–613.
- [200].Stover JT. Evaluation of Hematopoietic Stem Cell Mobilization Rates with Early Plerixafor Administration for Adult Stem Cell Transplantation. *BBMT* 2017;23 (8):1290-94).
- [201].Sugrue MW, Williams K, Pollock BH, et al. Characterization and outcome of ‘hard to mobilize’ lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2000;39:509–519.
- [202].Tarella C, Zallio F, Caracciolo D, et al. Hematopoietic progenitor cell mobilization and harvest following an intensive chemotherapy debulking in indolent lymphoma patients. *Stem Cells* 1999;17:55–61.
- [203].Tekgündüz E, Altuntaş F, Şıvgın S, et al. Plerixafor use in patients with previous mobilization failure: A multicenter experience. *Transfus Apher Sci* 2012;47(1),77-80.
- [204].Tekgündüz E, Arat M, Altuntaş F, et al. On behalf of Turkish Society of Apheresis (TSA). Autologous hematopoietic progenitor cell mobilization and collection in adult patients presenting with multiple myeloma and lymphoma: a position-statement from the Turkish society of apheresis (TSA). *Transfus Apher Sci* 2017;56(6):845-849.
- [205].Tekgündüz E, Demirkan F, Altuntaş F, et al. Current practice of autologous hematopoietic progenitor cell mobilization in adult patients with multiple myeloma and lymphoma: The results of a survey from Turkish hematology research and education group (ThREG). *Transfus Apher Sci* 2017;56(6):804-808.
- [206].Tekgündüz E, Sarı İ, Kapuağası A, Ünal D, Şencan İ, Altuntaş F. Apheresis Training In Turkey. *Transfus Apher Sci* 2016;54(2):173-5.
- [207].To LB, Bashford J, Durrant S, et al. Successful mobilization of peripheral blood stem cells after addition of ancestim (stem cell factor) in patients

- who had failed a prior mobilization with filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) alone or with chemotherapy plus filgrastim. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:371-378.
- [208]. To LB, Shepperd KM, Haylock DN, et al. Single high doses of cyclophosphamide enable the collection of high numbers of hemopoietic stem cells from the peripheral blood. *Exp Hematol* 1990;18:442–447.
- [209]. Toor AA, Ayers J, Struheck J, et al. Favourable results with a single autologous stem cell transplant following conditioning with busulphan and cyclophosphamide in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004; 124:769–776.
- [210]. Tournilhac O, Cazin B, Lepretre S, et al. Impact of frontline fludarabine and cyclophosphamide combined treatment on peripheral blood stem cell mobilization in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2004;103:363-365.
- [211]. Tricot G, Jagannath S, Vesole D, et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: Identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 1995;85:588-596.
- [212]. Tricot G, Barlogie B, Zangari M. et al. Mobilization of peripheral blood stem cells in myeloma with either pegfilgrastim or filgrastim following chemotherapy. *Haematologica* 2008;93:1739-1742.
- [213]. US.PLE.13.10.017-Sanofi Oncology- Mozobil (Plerixafor Injection) Product Monograph.
- [214]. Vose JM, Ho AD, Coiffier B, et al. Advances in mobilization for the optimization of autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2009;14:1-10.
- [215]. Wang S, Nademanee A, Qian D, et al. Peripheral blood hematopoietic stem cell mobilization and collection efficacy is not an independent prognostic factor for autologous stem cell transplantation. *Transfusion* 2007;47:2207–2216.
- [216]. Watts MJ, Ings SJ, Leverett D, et al. ESHAP and G-CSF is a superior blood stem cell mobilizing regimen compared to cyclophosphamide 1.5 g/m² and G-CSF for pre-treated lymphoma patients: a matched pairs analysis of 78 patients. *Br J Cancer* 2000;82:278–282.
- [217]. Watts MJ, Sullivan AM, Jamieson E, et al Progenitor-cell mobilization after low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor: an

- analysis of progenitor-cell quantity and quality and factors predicting for these parameters in 101 pretreated patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15:535-546.
- [218]. Weaver CH, Birch R, Schwartzberg L et al. CD34 content of peripheral blood progenitor cells is the single most powerful predictor of recovery kinetics in patients receiving myeloablative high-dose chemotherapy and PBPC infusion. *Blood* 1994;84:(Supplement1) 1388.
- [219]. Weaver CH, Schulman KA, Buckner CD. Mobilization of peripheral blood stem cells following myelosuppressive chemotherapy: a randomized comparison of filgrastim, sargramostim, or sequential sargramostim and filgrastim. *Bone Marrow Transplantation*, 2001;27(Suppl. 2):S23-S29.
- [220]. Weaver CH, Schulman KA, Wilson-Relyea B, et al. Randomized trial of filgrastim, sargramostim, or sequential sargramostim and filgrastim after myelosuppressive chemotherapy for the harvesting of peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 2000;18:43–53.
- [221]. Witzig TE, Gertz MA, Pineda AA, et al. Detection of monoclonal plasma cells in the peripheral blood stem cell harvests of patients with multiple myeloma. *Blood* 1994; 84 (Supplement 1):1393.
- [222]. Yüksel MK, Tekgündüz E, Altuntaş F, et al. A feasible shortcut for the mobilization outcome: steady state CD34 positive hematopoietic stem cells. *Transfus Apher Sci* 2012;47:67-75.
- [223]. Zeller W, Gutensohn K, Stockschrader M, et al. Increase of mobilized CD34 positive peripheral blood progenitor cells in patients with Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, and cancer of the testis. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:709–713.

ISBN 978-605-191-008-6



9 781234 567897

Hematoloji Üniversitesi yayınıdır.
Para ile satılmaz.