

# Otolog Periferik Kök Hücre Toplama Rejimlerinin CD34(+) Hücre Sayısı Üzerine Etkisi: Tek Merkez Deneyimi

## The Effect of Regimes of Harvesting Autologous Peripheral Stem Cell on the Number of CD34(+) Cell: Experience at a Single Center

Dr. Özlem ŞAHİN BALÇIK,<sup>a</sup>  
Dr. Simten DAĞDAŞ,<sup>b</sup>  
Dr. Sema KESER GÜLER,<sup>b</sup>  
Dr. Gülsüm ÖZET,<sup>b</sup>  
Dr. Ahmet OYMAK,<sup>b</sup>  
Dr. Zafer ÇELİK,<sup>b</sup>  
Dr. Nurullah ZENGİN,<sup>c</sup>  
Dr. Berna ÖKSÜZOĞLU,<sup>c</sup>  
Dr. Meltem AYLI,<sup>d</sup>  
Dr. Süleyman DİNÇER,<sup>a</sup>  
Dr. Murat ALBAYRAK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hematoloji Kliniği,  
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan  
Onkoloji Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
<sup>b</sup>Hematoloji Kliniği,  
<sup>c</sup>Medikal Onkoloji Kliniği,  
Ankara Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
<sup>d</sup>Hematoloji BD,  
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 26.12.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 23.06.2008

*Bu çalışmanın özeti '3. Ulusal Hemaferaz Kongresi'nde 01-04-Kasım 2007 Gırm/KKTC'de Poster olarak sunulmuştur (3. Ulusal Hemaferaz Kongresi, Konuşma Özetleri ve Bildiri Kitabı, Sayfa No:140).*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Özlem ŞAHİN BALÇIK  
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan  
Onkoloji Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Hematoloji Kliniği, Ankara  
TÜRKİYE/TURKEY  
drozlembalci@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Periferik kök hücre nakli toplama rejimleri merkezler arasında farklılık göstermekle birlikte genellikle kemoterapi ile birlikte büyüme faktörü veya yalnızca büyüme faktörü içeren protokoller kullanılmaktadır. Çalışmamızda hangi periferik kök hücre toplama protokolün CD34(+) hücre sayısı üzerine daha etkin olduğunun saptanması amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Mart 2004 ile Haziran 2007 tarihleri arasında Ankara Numune Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde otolog periferik kök hücre toplama programına alınan 66 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Olgular Hodgkin hastalığı, Hodgkin dışı lenfoma, multipl miyelom ve testis germ hücre tümörü tanısı ile izlenmekteydi. Toplama rejimi olarak 41 olguya, siklofosamid + etoposid + filgrastim 5 µg/kg/gün (CEF); 7 olguya, siklofosamid + filgrastim 5 µg/kg/gün (CF); 18 olguya filgrastim 10 µg/kg/gün (F) rejimi verildi. **Bulgular:** CEF, CF ve F gruplarında sırası ile filgrastim tedavisinin sırası ile ortalama 9, 10 ve 5. günlerinde CD34(+) hücre toplandı. Filgrastim tedavi günü açısından CEF-F ve CF-F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p< 0.001). CEF, CF ve F gruplarında sırası ile ortalama 1, 2, 2 kez CD34(+) hücre aferezi yapıldı. Toplam aferez sayısı açısından CEF ile F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p< 0.001). CEF, CF ve F gruplarında sırası ile ortalama 7.36 x 106/kg, 3.4 x 106/kg, 4.1 x 106/kg CD34(+) hücre toplandı. CD34(+) hücre toplama oranı açısından CEF-CF ve CEF-F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırası ile p= 0.004, p< 0.001). **Sonuç:** CEF rejimi ile, CF ve F rejimlerine göre daha yüksek oranda CD34(+) hücre toplanabilmektedir. F rejimi ile daha fazla sayıda aferez işlemi gerekmektedir birlikte, yeterli sayıda CD34(+) hücre toplanabilmektedir. Toplama rejimlerinin engraftman üzerine etkinliğini değerlendirmek amacı ile çalışmamıza devam edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Transplantasyon, otolog; kök hücre toplama

**ABSTRACT Objective:** Although regimens of harvesting peripheral stem cell vary from one center to another, the most common ones are growth factor plus chemotherapy or growth factor alone. In our study, we aimed to determine which regimens of harvesting peripheral stem cell are more effective on the number of CD34(+) cells. **Material and Methods:** Between March 2004 and June 2007, sixty six cases included in the autologous peripheral stem cell harvesting program in the Ankara Numune Hospital Bone Marrow Transplantation Unit were evaluated retrospectively. They were diagnosed with Hodgkin's disease, non Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, and testis germ cell tumor. Regarding harvesting regimens, 41 cases were administered cyclophosphamid + etoposide + filgrastim 5 µg/kg/day (CEF), 7 cases cyclophosphamid + filgrastim 5 µg/kg/day (CF), and 18 cases filgrastim 10 µg/kg/day (F). **Results:** In the CEF, CF, and F groups, the median duration of filgrastim treatment before harvesting CD34(+) cells was 9, 10 and 5 days respectively. The difference was statistically significant between CEF-F and CF-F groups in terms of the duration of filgrastim treatment before harvesting CD34(+) cells (p< 0.01). The median number of CD34(+) cell apheresis was 1, 2, 2 in the CEF, CF, and F groups, respectively. The difference between the CEF and F groups (p> 0.001) regarding the number of apheresis was also significant. In the CEF, CF, and F groups, the median number of harvested CD34(+) cells were 7.36 x 106/kg, 3.4 x 106/kg, and 4.1 x 106/kg respectively; the difference between the CEF-CF and CEF-F groups was statistically significant (p= 0.004 and p< 0.001). **Conclusion:** Higher number of CD34(+) cells can be harvested with the CEF regimen compared to the CF and F regimens. Filgrastim 10 µg/kg/day could harvest an adequate number of CD34(+) cells despite the requirement for more apheresis procedures. The effect of harvesting regimens on engraftment will be evaluated later in our center.

**Key Words:** Transplantation, autologous; tissue and organ harvesting

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28:640-647

**O**tolog periferik kök hücre (OPKH) naklinde hastaların yaşı, öncesinde aldıkları kemoterapi yoğunluğu, kemoterapötiklerin cinsi (özellikle melfalan ve fludarabin), radyoterapi (RT) uygulanıp uygulanmadığı, hastalığın durumu (remisyon, refrakter, progresif) gibi çok sayıda faktörün nötrofil ve trombosit engraftmanı gibi engraftman kinetikleri üzerinde etkisi olsa da en önemli etkenin verilen CD34(+) kök hücrelerin sayısı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>1-12</sup> Bu nedenle hangi rejimin kök hücre toplama üzerine daha fazla etkili olduğu saptamak amacı ile çok sayıda çalışma yapılmıştır.<sup>2,3,13-25</sup> OPKH toplama rejimleri merkezler arasında farklılık göstermekle birlikte, genellikle kemoterapi ile birlikte büyüme faktörü veya yalnızca büyüme faktörü içeren protokoller kullanılmaktadır.<sup>26,27</sup> Hangi protokolün kök hücre toplama üzerine etkinliğinin daha iyi olduğunu saptamak amacı ile Mart 2004 ile Haziran 2007 tarihleri arasında Ankara Numune Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde OPKH toplama programına alınan 66 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### HASTALAR

Mart 2004 ile Haziran 2007 tarihleri arasında kliniğimizde OPKH toplama programına alınan 16-64 (ortanca: 39) yaş arasında 66 olgu (K: 25, E: 41) geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalara; verilecek tedavi yöntemi, tedavinin komplikasyonları ve kendilerine ait bilgilerin bilimsel bir yayında sunulacağı konusunda bilgi verildi ve imzalanmış aydınlatılmış onam belgesi alındı. Olgular Hodgkin Hastalığı (HH) (n= 25, K: 10, E: 15), Hodgkin dışı lenfoma (NHL) (n= 15, K: 4, E: 11), multipl miyelom (MM) (n= 21, K: 11, E: 10) ve testis germ hücre tümörü (n= 5) tanısı ile izlenmekte idi. Hastaların hiçbirisi OPKH toplanması öncesi kök hücre üzerine olumsuz tesir eden melfalan, fludarabin ve karmustine (BCNU) tedavisi almamıştı. Hastaların hiçbirisinde kemik iliğinde hastalık tutulumu mevcut değildi. Çalışmaya alınan olgular OPKH toplama öncesinde toplam olarak ortalama 8 kür (3-26) kemoterapi almışlardı. Bu tedavilerin ortalama 6 kürü (3-19) standart birinci basamak te-

davilerden oluşmaktaydı [MM'da 'vinkristin, adriablastin, deksametazon' (VAD), HH'da 'adriablastin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin' (ABVD), 'mustargen, oncovin, prokarbazine, prednisone' (MOPP), NHL'da 'rituksimab+siklofosfamid, adriablastin, vinkristin, prednison' (R+CHOP) ve benzerleri, 'R+siklofosfamid, vinkristin, adriablastin, deksametazon, metotreksat, sitozin arabinozid' (R+HiperCVAD), testis karsinomunda 'bleomisin, etoposid, sisplatin' (BEP)]. Olgular ortalama 2 kür (0-10) kurtarma tedavisi almışlardı [R+ifosfamid, karboplatin, etoposid' (R+ICE), 'R+deksametazon, sisplatin, sitozin arabinozid' (R+DHAP), 'ifosfamid, mitoksantron, etoposid' (MINE), 'etoposid, metil prednison, sisplatin, sitozin arabinozid' (ESHAP), 'etoposid, vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, prednison' (EPOCH), 'ifosfamid, etoposid sisplatin' (VIP), 'etoposid, vinblastin, sitozin arabinozid, sisp- llatin' (EVAP), talidomid)]. Olguların 43 (%65.2)'ü RT almamış, 23 (%34.8)'ü RT almıştı. Olguların 28 (%42.4)'i remisyonunda, 36 (%54.5)'si refrakter, 2 (%3)'si progresif hastalık tablosunda iken OPKH toplama programına alınmıştı. OPKH toplama rejimi olarak 41 olguya (ortalama yaş 38, aralık: 16-59); siklofosfamid + etoposid + filgrastim (CEF) 5 µg/kg/gün, 7 olguya (ortalama yaş 39, aralık:17-55); siklofosfamid + filgrastim (CF) 5 µg/kg/gün, 18 olguya (ortalama yaş 41, aralık: 20-64); filgrastim 10 µg/kg/gün (F) rejimi verildi. Tedavi gruplarının ortalama yaşları ve yaş aralıkları Tablo 1'de özetlenmiştir. CEF rejiminde 1. gün siklofosfamid 4 gr/m<sup>2</sup>, 1-3. günler etoposid 200 mgr/m<sup>2</sup> ve kemoterapi bitiminden 24 saat sonra başlanmak üzere filgrastim 5 µg/kg/gün verildi. CF rejiminde 1. gün siklofosfamid 4 gr/m<sup>2</sup> ve kemoterapinin bitiminden 24 saat sonra başlanmak üzere filgrastim 5 µg/kg/gün verildi. F rejiminde filgrastim 10 µg/kg/gün dozunda verildi. Tüm kök hücre aferez işlemleri AMICUS (Baxter) cihazı ile yapıldı. Her aferez işleminde median 11 (10-12) litre kan işlendi. CEF ve CF gruplarında kök hücre toplama işlemine, aplaziden çıkış döneminde periferik kanda akım sitometrik olarak (Cytomics™ FC 500 Series Beckman Coulter cihazı ile) 20/µL CD34(+) hücreye ulaşıldığı görüldüğünde başlandı. F rejiminde filgrastim 5. gününde CD34(+) hücre sayım işlemi yapılmadan kök

**TABLO 1:** Olguların hastalık tipleri, kök hücre toplama rejimi, tedavi gruplarının ortanca yaş ve yaş aralıklarına göre gruplandırılması

Toplama Rejimi	Ort.* Yaş	HH <sup>§</sup> (n)	NHL (n)	MM <sup>††</sup> (n)	Testis G.H.T. <sup>**</sup> (n)	Toplam (n)
CEF*	38(16-59)	19	5	14	3	41
CF <sup>‡</sup>	39(17-55)	3	2	1	1	7
F <sup>**</sup>	41(20-64)	3	8	6	1	18
Toplam (n)	39(16-64)	25	15	21	5	66

Kısaltmalar: \*: Siklofosamid+ etoposid+ filgrastim 5 µg/kg/gün †: Siklofosamid + filgrastim 5 µg/kg/gün, \*\*: filgrastim 10 µg/kg/gün, \*: Ortanca, §: Hodgkin Hastalığı, †: Non-Hodgkin Lenfoma, ††: Multiple miyeloma, \*\*: Germ Hücre Tümörü.

hücre aferezine başlandı. Olgular hastalık tipleri ve aldıkları kök hücre toplama rejimine göre Tablo 1'de gruplandırılmıştır. Filgrastim tedavi günü, kök hücre toplama işlem (aferez) sayısı, toplanan CD34(+) kök hücre sayısı ve periferik kök hücre toplama esnasındaki lökosit, nötrofil ve monosit değerleri kaydedildi.

#### İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Ölçümle elde edilen özelliklerin normal dağılıma uygun dağılım göstermediği Shapiro Wilk testiyle görüldü. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. CD34(+) hücre toplama rejimlerine göre ölçümle elde edilen özellikler yönünden farkın anlamlılığı Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun anlamlı görüldüğü yerlerde Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanılarak CD34(+) hücre toplama rejimleri birbirleriyle ikili olarak karşılaştırıldı. RT alanlarla RT almayanlar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden farkın anlamlılığı ise Mann Whitney U testiyle incelendi. Nominal veriler Pearson'un Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir doğrusal ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın rho katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak araştırıldı. p< 0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR

CEF grubunda filgrastim tedavisinin ortanca 9. (7-12), CF grubunda 10. (8-16), F grubunda 5. (3-10) günlerinde CD34(+) hücre toplandı. Toplam filgras-

tim tedavi günü açısından CEF ve CF grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0.139). CEF-F ve CF-F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p< 0.001). CEF, CF ve F gruplarında sırası ile ortanca 1 (1-3), 2 (1-3), 2 (1-3) kez CD34(+) hücre aferezi yapıldı. Toplam aferez sayısı açısından CEF ile F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken (p< 0.001), CEF-CF grupları ve CF-F grupları arasında fark bulunmadı (sırası ile p= 0.544, p= 0.091). CEF grubunda ortanca 7.36 x 10<sup>6</sup>/kg (2.5-41.85), CF grubunda 3.4 x 10<sup>6</sup>/kg (1.45-10), F grubunda 4.1x10<sup>6</sup>/kg (1.9-11.3) CD34(+) hücre toplandı. Toplanan CD34(+) hücre sayısı açısından CEF-CF ve CEF-F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p= 0.004, p< 0.001). CF ve F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0.836). CEF grubunda ilk toplama günündeki total lökosit sayısı ortanca 4.6 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (2.3-19), CF grubunda 12.9 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (5.6-30.4), F grubunda 25.5 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (9.8-34.9) olarak saptandı. Uygulanan toplama rejimleri ve toplam filgrastim tedavi günü temel alınarak belirlenen toplam aferez sayısı ve CD34(+) hücre oranı arasındaki ilişki Tablo 2'de özetlenmiştir. İlk toplama günündeki total lökosit sayısı açısından CEF-CF ve CEF-F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırası ile p= 0.005, p< 0.001). CF ve F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0.071). CEF grubunda ilk toplama günündeki nötrofil sayısı ortanca 3.3 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (1.5-17.5), CF grubunda 10.9 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (3.7-25), F grubunda 19.8 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (6.9-30.5) olarak saptandı. İlk toplama günündeki nötrofil sayısı açısından CEF-CF ve CEF-F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bu-

**TABLO 2:** CD34(+) hücre toplama rejimlerine göre toplam filgrastim tedavi günü, aferez sayısı ve toplanan CD34(+) hücre oranları

Grup (n=66)	Ort.# Gün§	Ort.# aferez sayısı	Ort.# CD34(+) hücre (x106/kg)
CEF* (n=41)	9(7-12)	1(1-3)	7.36(2.5-41.85)
CF† (n=7)	10(8-16)	2(1-3)	3.4(1.45-10.0)
F** (n=18)	5(3-10)	2(1-3)	4.1(1.9-11.3)
p***	p< 0.001	p= 0.005	p< 0.001
CEF* ile CF†	p= 0.139	p= 0.544	p= 0.004
CF† ile F**	p< 0.001	p= 0.091	p= 0.836
CEF* ile F**	p< 0.001	p< 0.001	p< 0.001

Kısaltmalar: \*: Siklofosamid+ etoposid+ filgrastim 5 µg/kg/gün †: Siklofosamid + filgrastim 5 µg/kg/gün, \*\*: filgrastim 10 µg/kg/gün, \*\*\*: Kruskal Wallis testi, ††: Ortanca, §: Toplam filgrastim tedavi günü

lundu (sırası ile p= 0.003, p< 0.001). CF ve F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0.094). CEF grubunda ilk toplama günündeki monosit sayısı ortanca 0.7 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (0.2-2.9), CF grubunda 2.1 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (0.7-6.3), F grubunda 2.1 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (0.7-7.4) olarak saptandı. İlk toplama günündeki monosit sayısı açısından CEF-CF ve CEF-F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırası ile p< 0.001, p< 0.001). CF ve F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0.595). Kök hücre toplama işleminin ilk günündeki lökosit, nötrofil ve monosit değerleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Hastalık tiplerini, toplanan CD34(+) hücre miktarı ve aferez sayısı açısından karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırası ile p= 0.431, p= 0.286). Filgrastim tedavi gün sayısı açısından karşı-

**TABLO 3:** CD34(+) hücre aferezinin ilk günü lökosit, nötrofil ve monosit değerleri

Grup (n=66)	Ort# LEU§ (x10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	Ort# NEU† (x10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	Ort# Mono‡ (x10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )
CEF* (n=41)	4.6(2.3-19)	3.3(1.5-17.5)	0.7(0.2-2.9)
CF† (n=7)	12.9(5.6-30.4)	10.9(3.7-25)	2.1(0.7-6.3)
F** (n=18)	22.5(9.8-34.9)	19.8(6.9-30.5)	2.1(0.7-7.4)
p***	p< 0.001	p< 0.001	p< 0.001
CEF* ile CF†	p= 0.005	p= 0.003	p< 0.001
CF† ile F**	p= 0.071	p= 0.094	p= 0.595
CEF* ile F**	p< 0.001	p< 0.001	p< 0.001

Kısaltmalar: \*: Siklofosamid+ etoposid+ filgrastim 5 µg/kg/gün, †: Siklofosamid + filgrastim 5 µg/kg/gün, \*\*: filgrastim 10 µg/kg/gün, \*\*\*: Kruskal Wallis testi ††: Ortanca, §: Lökosit, †: Nötrofil, ‡: Monosit.

laştırdığımızda, HH ile NHL (HH>NHL) arasında (p< 0.001); HH ile MM (HH>MM) arasında (p= 0.034) ve NHL ile testis germ hücre tümörü (NHL <testis germ hücre tümörü) arasında (p= 0.021) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. HH'de, NHL ve MM olgularına göre daha uzun sürede yeterli miktarda kök hücre toplanmış, testis germ hücre tümöründe NHL olgularına göre daha kısa sürede yeterli miktarda CD34(+) kök hücre toplanmıştır. HH ile testis germ hücre tümörü arasında, NHL ile MM arasında ve MM ile testis germ hücre tümörü arasında Filgrastim tedavi gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırası ile p= 0.922, p= 0.121 ve p= 0.171).

OPKH toplama öncesinde alınan toplam kemoterapi kür sayısı, standart dozda verilen kür sayısı ve kurtarma tedavisi amacıyla verilen kür sayısı ile filgrastim tedavi günü, toplam aferez sayısı, CD34(+) hücre toplama oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kruskal Wallis testine göre olguların OPKH nakli öncesi hastalıklarının remisyonunda, refrakter veya progresif olması ile filgrastim tedavi günü, toplam aferez sayısı ve CD34(+) hücre toplama oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p= 0.404, p= 0.848 ve p= 0.235).

Mann Whitney U testine göre OPKH toplama öncesi RT almış olan olgularla RT almayanlar arasında toplam aferez sayısında anlamlı fark olup RT alanlarda bu ölçümler istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi (p= 0.033). Otolog kök hücre toplama öncesi RT almış olan olgularla RT almayanlar arasında filgrastim tedavi günü ve CD34(+) hücre toplama oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (sırası ile p= 0.840, p= 0.181).

CEF, CF ve F grupları arasında toplam kemoterapi kür sayısı, standart dozla verilen kür sayısı ve kurtarma tedavisi amacıyla verilen kür sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (sırası ile p= 0.701, p= 0.630 ve p= 0.865). CEF, CF ve F gruplarında hastaların dağılımı remisyon, refrakter ve progresif hastalık gruplarında istatistiksel olarak benzer idi (p= 0.812). CEF, CF ve

F gruplarının dağılımı RT alanlar ve RT almayanlar arasında istatistiksel olarak benzer idi ( $p=0.341$ ). Hastaların kemoterapi kür sayısı, hastalık durumu, RT alıp almamaları ile filgrastim tedavi günü, toplam aferez sayısı, CD34(+) hücre toplanma oranı arasındaki ilişki Tablo 4'te özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda kemoterapi verilen olgularda lökopeniyi takiben periferik kana çıkan CD34(+) hücre sayılarında artış saptanması üzerine, ilk otolog CD34(+) hücre toplama deneyimleri bugün de en sık kullanılan rejimlerden biri olan siklofosamid (C) + büyüme faktörü ile elde edilmiştir.<sup>28-31</sup> Büyüme faktörlerinden "Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)" ile G-CSF kullanımı arasında ise fark olmadığı saptanmıştır.<sup>21</sup> Filgrastim recombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir G-CSF'dir. Daha sonra yapılan çalışmalarda siklofosamid + etoposid + G-CSF (CEF), CY + etoposid + sisplatin + G-CSF (CEP) rejimleri ile kök hücre toplama başarısının, CY + G-CSF'e göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>32-34</sup> Kemoterapiyi takiben verilen G-CSF dozunun toplanan CD34(+) hücre sayıları ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.<sup>35</sup> Kemoterapiyi takiben 16 µg/kg/gün G-CSF verilen hastalarda toplanan CD34(+) hücre sayılarının, 10 µg/kg/gün alan gruptan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada kemoterapiyi takiben 8 µg/kg/gün ile 16 µg/kg/gün dozları karşılaştırılmıştır. Doz artımı ile daha fazla sayıda CD34(+) hücre toplandığı ve bu grupta nö-

rofil grafitinin daha hızlı gerçekleştiği, ancak G-CSF yüksek doz kullanımı ile diğer peritransplant parametrelerde fark görülmemesi nedeni ile G-CSF'in 10 µg/kg/günden daha fazla kullanımının ilave yarar sağlamadığı bildirilmiştir.<sup>24</sup> Mobilizasyon öncesi verilen kemoterapötik ajanlar mobilizasyonu kolaylaştırdığı gibi, sitoredüksiyon yapma özellikleri nedeni ile de hastalık aktivitesini azaltırlar. Ancak hastanede kalış süresinin uzaması ve özellikle etoposid gibi ajanların kullanımı erken sürede sekonder lösemilere yol açabileceği için C + G-CSF veya yalnızca G-CSF içeren rejimler de kullanılmaktadır.<sup>36</sup> CD34(+) hücre toplama etkinliği kök hücrelerin mobilizasyon etkinliğine bağlıdır. Hasta ve hastalığa bağlı faktörler doğrudan mobilizasyon etkinliğini değiştirebilen faktörlerdir. CD34(+) hücre mobilizasyonunu hasta yaşı, cinsiyeti, kullanılan büyüme faktörü tipi, hastanın tanısı, mobilizasyonda kullanılan kemoterapi rejimi, hastanın önceden aldığı kemoterapi ve RT sayısı gibi faktörler etkilemektedir.<sup>37-41</sup> Çalışmamızda CEF, CF ve F grupları arasında OPKH nakli öncesi toplam kemoterapi kür sayısı, standart dozla verilen kür sayısı ve kurtarma tedavisi amacıyla verilen kür sayısı, hastaların remisyon, refrakter ve progresif hastalık gruplarında olmaları ve RT alıp ve almamaları açısından dağılımlarının istatistiksel olarak benzer olması çalışmanın OPKH toplama rejimlerini CD34(+) hücre toplama etkinliği açısından karşılaştırmasını olanaklı kılmıştır. Çalışmamızda hastaların önceden aldıkları kemoterapiler ile filgrastim tedavi günü, toplam aferez sayısı, CD34(+) hücre toplanma oranı açısın-

**TABLO 4:** Hastaların kemoterapi kür sayısı, hastalık durumu, RT alıp almamaları ile filgrastim tedavi günü, toplam aferez sayısı, CD34(+) hücre toplanma oranı arasındaki ilişki

Hastalar (n=66)	Ort <sup>##</sup> Gün <sup>§</sup> p değeri	Ort <sup>##</sup> aferez sayısı p değeri	Ort <sup>##</sup> CD34(+) hücre (x10 <sup>6</sup> /kg) p değeri
Remisyon n=28 (%42.4)			
Refrakter n=36 (%54.5)	*0.404	*0,848	*0.235
Progresif n=2 (%3)			
Toplam KT <sup>†</sup> ort <sup>##</sup> kür sayı	8 (3-26)	**0.839	**0.765
Standart KT <sup>†</sup> ort. <sup>##</sup> kür sayı	6 (3-19)	**0.603	**0.775
Kurtarma KT <sup>†</sup> ort. <sup>##</sup> kür sayı	2 (0-8)	**0.537	**0.292
RT <sup>‡</sup> alan n=23 (%34.8)	***0.840	***0.033	***0.181
RT <sup>‡</sup> almayan n=43 (%65.2)			

Kisaltmalar: †: Kemoterapi, ††: Ortanca, ‡: Radyoterapi, §: Toplam filgrastim tedavi günü, \*:Kruskal Wallis testi, \*\*:Spearman'in rho korelasyon, \*\*\*Mann Whitney U testi.

dan istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni hastaların melfalan, fludarabin ve BCNU gibi CD34(+) hücre üzerine olumsuz tesir eden tedavileri OPKH nakli öncesinde almamaları olabilir. OPKH toplama öncesi RT almış olan olgularla RT almayanlar arasında toplam aferez sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu da RT'nin CD34(+) hücre toplanması üzerine olumsuz etkisini göstermektedir. OPKH nakli planlanan olgularda RT'den kaçınılmalıdır. OPKH nakli öncesi olguların hastalıklarının remisyonunda, refrakter veya progresif olması ile filgrastim tedavi günü, toplam aferez sayısı ve CD34(+) hücre toplanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ancak bu konuda karar verebilmek için daha çok sayıda olgu içeren çalışmalar gereklidir. Çalışmamızda OPKH toplama rejimlerinin yalnızca CD34(+) hücre toplama üzerine etkinliklerini değerlendirilmiş olup bu rejimlerin yan etki profilleri ve hastanede kalış süresine etkileri araştırılmamıştır. Çalışmamızda toplama rejimi olarak verilen CEF protokolü alan olgular ile CF alan olgular arasında kemoterapiden sonra verilen G-CSF süresi arasında fark yok iken, yalnızca G-CSF 10 µg/kg/gün alan grupta G-CSF verilme süresi belirgin şekilde kısalmıştır. CD34(+) hücre toplanma oranı açısından CEF ile CF ve CEF ile F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, CF ile F grupları arasında bulunmamıştır. Bu durumda CEF ile CF ve F protokollerinden daha yüksek oranda CD34(+) hücre toplandığı, ancak sonuç olarak F protokolü ile yeterince kök hücre toplanabildiği ve bunun yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.<sup>13-15,17,18,35</sup> Toplam aferez sayısı açısından CEF ile F grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, CEF ile CF grupları ve CF ile F grupları arasında bulunmadı. F grubunda CEF grubuna göre daha çok aferez işlemi ile istenilen CD34(+) hücre sayısı ulaşıldı. Çalışmamızda filgrastim 10 µg/kg/gün

tek dozda verilmiştir. Yapılan bir çalışmada 10µg/kg/gün dozun ikiye bölünerek verilmesi ile daha yüksek oranda CD34(+) hücre elde edildiği ve daha az sayıda aferez gerektiği saptanmıştır.<sup>19</sup>

Çalışmamızda HH olgularında NHL ve MM olgularına göre daha geç sürede kök hücre toplandıği belirlendi. Bunun nedeni HH patogenezi nedeni ile kemik iliğindeki fibrozis veya tedavisinde kullanılan kemoterapotik ajanlar olabilir. Testis germ hücre tümöründe de NHL olgularına göre daha geç sürede CD34(+) hücre toplanmıştır. Bundan hastalık patogenezi ve tedavilerinde kullanılan kemoterapotik ajanlar sorumlu olabilir. Ancak testis germ hücre tümörlü olguların sayısındaki azlık nedeni ile bu konuda yorum yapabilmek için daha geniş olgu serilerini içeren çalışmalar yapılmalıdır.

## SONUÇ

CEF 5 µg/kg/gün rejimi ile CF 5 µg/kg/gün ve F 10 µg/kg/gün rejimlerine göre daha yüksek oranda CD34(+) hücre toplanabilmektedir. F 10 µg/kg/gün rejimi ile daha fazla sayıda aferez işlemi gerekmele birlikte, yeterli sayıda CD34(+) hücre toplanmaktadır. OPKH nakli öncesinde olguların RT alması toplam aferez sayısını artırmaktadır. Bu nedenle OPKH nakli planlanan olgularda RT'den kaçınılmalıdır. CD34(+) hücre toplama protokollerinin transplantasyon sonrası parametreler üzerine etkisini değerlendirmek amacı ile çalışmamız devam etmektedir.

### Teşekkür

*Ankara Numune Hastanesi Kemik iliği Transplantasyon Ünite'sinde çalışan ve olguların takibinde emeği geçmiş olan tüm sağlık personeline, çalışmanın biyoistatistiksel analizi ve kontrolünü yapan biyoistatistik uzmanı sayın Salih Ergöçen ve İngilizce özetini değerlendiren İngilizce dil uzmanı sayın Mustafa İbrahim Yılmaz'ere teşekkür ederiz.*

## KAYNAKLAR

- Ergene U, Çağırğan S, Pehlivan M, Yılmaz M, Tombuloğlu M. Factors influencing engraftment in autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation (PBSCT). *Transfus Apher Sci* 2007;36:23-9.
- de Magalhaes-Silverman M, Donnenberg AD, Lister J, Rybka W, Wilson J, Ball E. Factors influencing mobilization and engraftment in patients with metastatic breast cancer undergoing PBSCT transplantation. *J Hematother* 1999;8:167-72.
- Villalón L, Odriozola J, Laraña JG, Zamora C, Pérez de Oteya J, Jodra MH, et al. Autologous peripheral blood progenitor cell transplantation with  $<2 \times 10^6$  CD34(+)/kg: an analysis of variables concerning mobilisation and engraftment. *Hematol J* 2000;1:374-81.
- Olivieri A, Offidani M, Montanari M, Ciniero L, Cantori I, Ombrosi L, et al. Factors affecting hemopoietic recovery after high-dose therapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a single center experience. *Haematologica* 1998;83:329-37.
- Lee J, Lee MH, Park KW, Kang JH, Im DH, Kim K, et al. Influential factors for the collection of peripheral blood stem cells and engraftment in acute myeloid leukemia patients in first complete remission. *Int J Hematol* 2005;81:258-63.
- Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 1995;13:2547-55.
- Desikan KR, Tricot G, Munshi NC, Anaissie E, Spoon D, Fassas A, et al. Preceding chemotherapy, tumour load and age influence engraftment in multiple myeloma patients mobilized with granulocyte colony-stimulating factor alone. *Br J Haematol* 2001;112:242-7.
- Meldgaard Knudsen L, Jensen L, Jarlbaek L, Hansen PG, Hansen SW, Drivsholm L, et al. Subsets of CD34+ hematopoietic progenitors and platelet recovery after high dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 1999;84:517-24.
- Pecora AL, Preti RA, Gleim GW, Jennis A, Zahos K, Cantwell S, et al. CD34+CD33- cells influence days to engraftment and transfusion requirements in autologous blood stem-cell recipients. *J Clin Oncol* 1998;16:2093-104.
- Fu SQ, Abboud CN, Brennan JK, Ifthikharuddin JJ, Nichols D, Liesveld JL. Impact of mobilized blood progenitor cell quality determined by the CFU-GM/CD34+ ratio on rapid engraftment after blood stem cell transplantation. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28:315-21.
- Faucher C, Le Corroller AG, Chabannon C, Viens P, Stoppa AM, Bouabdallah R, et al. Autologous transplantation of blood stem cells mobilized with filgrastim alone in 93 patients with malignancies: the number of CD34+ cells reinfused is the only factor predicting both granulocyte and platelet recovery. *J Hematother* 1996;5:663-70.
- Klaus J, Herrmann D, Breitzkreutz I, Hegenbart U, Mazitschek U, Egerer G, et al. Effect of CD34 cell dose on hematopoietic reconstitution and outcome in 508 patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2007;78:21-8.
- Watanabe H, Watanabe T, Suzuya H, Wakata Y, Kaneko M, Onishi T, et al. Peripheral blood stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor alone and engraftment kinetics following autologous transplantation in children and adolescents with solid tumor. *Bone Marrow Transplant* 2006;37: 661-8.
- Demirer T, Buckner CD, Gooley T, Appelbaum FR, Rowley S, Chauncey T, et al. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:937-41.
- Kröger N, Zeller W, Fehse N, Hassan HT, Krüger W, Gutensohn K, et al. Mobilizing peripheral blood stem cells with high-dose G-CSF alone is as effective as with DEXA-BEAM plus G-CSF in lymphoma patients. *Br J Haematol* 1998;102:1101-6.
- Alegre A, Díaz-Mediavilla J, San-Miguel J, Martínez R, García-Laraña J, Sureda A, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a report of 259 cases from the Spanish Registry. Spanish Registry for Transplant in MM (Grupo Español de Trasplante Hematopoyético-GETH) and PETHEMA. *Bone Marrow Transplant* 1998;21: 133-40.
- Alegre A, Tomás JF, Martínez-Chamorro C, Gil-Fernández JJ, Fernández-Villalta MJ, Aranz R, 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;20:211-7.
- Nowrousian MR, Waschke S, Bojko P, Welt A, Schuett P, Ebeling P, et al. Impact of chemotherapy regimen and hematopoietic growth factor on mobilization and collection of peripheral blood stem cells in cancer patients. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 1:29-36.
- Kröger N, Zeller W, Hassan HT, Krüger W, Gutensohn K, Löliger C, et al. Stem cell mobilization with G-CSF alone in breast cancer patients: higher progenitor cell yield by delivering divided doses ( $2 \times 5$  microg/kg) compared to a single dose ( $1 \times 10$  microg/kg). *Bone Marrow Transplant* 1999;23:125-9.
- Kröger N, Zeller W, Hassan HT, Krüger W, Renges H, Hummel K, et al. Successful mobilization of peripheral blood stem cells in heavily pretreated myeloma patients with G-CSF alone. *Ann Hematol* 1998;76:257-62.
- Gazitt Y, Callander N, Freytes CO, Shaughnessy P, Liu Q, Tsai TW, et al. Peripheral blood stem cell mobilization with cyclophosphamide in combination with G-CSF, GM-CSF, or sequential GM-CSF/G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma patients: a randomized prospective study. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9: 737-48.
- Moskowitz CH, Glassman JR, Wuest D, Maslak P, Reich L, Gucciardo A, et al. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. *Clin Cancer Res* 1998;4:311-6.
- Stewart DA, Guo D, Morris D, Poon MC, Ruether BA, Jones AR, et al. Superior autologous blood stem cell mobilization from dose-intensive cyclophosphamide, etoposide, cisplatin plus G-CSF than from less intensive chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:111-7.
- Demirer T, Ayli M, Ozcan M, Gunel N, Haznedar R, Dagli M, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): a randomized evaluation of different doses of rhG-CSF. *Br J Haematol* 2002;116:468-74.
- Desikan KR, Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Siegel D, Fassas A, et al. Comparable engraftment kinetics following peripheral-blood stem-cell infusion mobilized with granulocyte colony-stimulating factor with or without cyclophosphamide in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1998;16:1547-53.
- Goker H, Aksu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2008;1:53-56.
- Çağırğan S. Mobilization Of Hematopoietic Stem Cell. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1:64-70.
- Dreger P, Marquardt P, Haferlach T, Jacobs S, Mülverstedt T, Eckstein V, et al. Effective mobilisation of peripheral blood progenitor cells with 'DEXA-BEAM' and G-CSF: timing of harvesting and composition of the leukapheresis product. *Br J Cancer* 1993;68:950-7.
- Demirer T, Buckner CD, Storer B, Lilleby K, Rowley S, Clift R, 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;15:684-90.
- Sica S, Di Mario A, Salutari P, Etuk B, Jovino MS, Pierelli L, et al. Sequential peripheral blood progenitor cell transplantation after mobilization with salvage chemotherapy and G-CSF in patients with resistant lymphoma. *Am J Hematol* 1994;46:18-23.

31. Sutherland HJ, Eaves CJ, Lansdorp PM, Phillips GL, Hogge DE. Kinetics of committed and primitive blood progenitor mobilization after chemotherapy and growth factor treatment and their use in autotransplants. *Blood* 1994;83:3808-14.
32. Passos-Coelho JL, Braine HG, Davis JM, Huelskamp AM, Schepers KG, Ohly K, 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; 13:705-14.
33. Demirer T, Bensinger WI, Buckner CD. Peripheral blood stem cell mobilization for high-dose chemotherapy. *J Hematother* 1999;8: 103-13.
34. Bolwell BJ, Fishleder A, Andresen SW, Lichtin AE, Koo A, Yanssens T, et al. G-CSF primed peripheral blood progenitor cells in autologous bone marrow transplantation: parameters affecting bone marrow engraftment. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:609-14.
35. Demirer T, Buckner CD, Bensinger WI. Optimization of peripheral blood stem cell mobilization. *Stem Cells* 1996;14:106-16.
36. Seiter K, Feldman EJ, Sreekantaiah C, Pozzuoli M, Weisberger J, Liu D, et al. Secondary acute myelogenous leukemia and myelodysplasia without abnormalities of chromosome 11q23 following treatment of acute leukemia with topoisomerase II-based chemotherapy. *Leukemia* 2001;15:963-70.
37. Weaver CH, Schwartzberg LS, Birch R, Greco FA, Rhinehart S, Hainsworth J, et al. Collection of peripheral blood progenitor cells after the administration of cyclophosphamide, etoposide, and granulocyte-colony-stimulating factor: an analysis of 497 patients. *Transfusion* 1997;37:896-903.
38. Haas R, Möhle R, Frühauf S, Goldschmidt H, Witt B, Flentje M, et al. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood* 1994;83:3787-94.
39. Kasparu H, Krieger O, Girschikofsky M, Kolb A, Bettelheim P, Lutz D. Factors influencing the timing of peripheral blood stem cell collection (PBSC). *Transfus Sci* 1996;17:595-600.
40. Anderlini P, Przepiorka D, Seong C, Smith TL, Huh YO, Lauppe J, et al. Factors affecting mobilization of CD34+ cells in normal donors treated with filgrastim. *Transfusion* 1997;37: 507-12.
41. de la Rubia J, Arbona C, de Arriba F, del Cañizo C, Brunet S, Zamora C, et al. Analysis of factors associated with low peripheral blood progenitor cell collection in normal donors. *Transfusion* 2002;42:4-9.