

Pediyatrik Kanser Hastalarında Otolog Kök Hücre Toplama İşlemine Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

The Influencing Factors for Stem Cell Apheresis in Pediatric Cancer Patients

Koray YALÇIN¹, Ersin ERHAL², Melih YILDIRIM², Burcu KÖMOĞ², Suna ÇELEN¹, Suleimen ZHUMATAYEV², Nargiz AZİZOVA GURBANZADE², Gülsün KARASU², Akif YEŞİLİPEK²

¹ Bahçeşehir Üniversitesi, Pediyatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul, Türkiye

² Medicalpark Göztepe Hastanesi, Pediyatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Otolog kök hücre nakli planlanan pediyatrik kanser hastaları gerek yaş grubu gerekse de tedavi yoğunlukları açısından oldukça hassas bir grubu oluşturmaktadır. Kök hücre toplama işleminde kullanılan cihaz, hastanın karakteristik özellikleri, hastalık tipi ve işlem öncesi hücresel parametreler gibi birçok değişkenin toplama etkinliğini belirlediği bilinmektedir. Bu çalışmada, otolog kök hücre nakli planladığımız pediyatrik kanser hastalarında kök hücre toplama işleminin özellikleri ve işleme etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma pediyatrik kemik iliği merkezimizde Ağustos 2012-Mart 2021 yılları arasında farklı pediyatrik kanser tanılarıyla otolog kök hücre nakli planlanan 42 hastaya yapılmış olan 88 toplama işlemini kapsamaktadır. Çalışmaya katılan tüm hastaların mobilizasyonu kemoterapi ve ardından uygulanan granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile yapılmıştır. G-CSF ile hedeflenen CD 34+ hücre sayısına ulaşamadığı için mobilizasyon başarısızlığı kabul edilen hastalarda pleriksafor kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların çoğunluğunda (n= 23, %55) işlem ikinci aferez gününde tamamlanabilmiştir. Özellikle nöroblastom ve lenfoma grubunda hedeflenen hücre sayısına ulaşmak için birden fazla aferez yapılması gerektiği görülmektedir. Toplama işlemi öncesi medyan mono-nükleer hücre (MNC) sayısının toplama başarısı üzerinde anlamlı şekilde etkili olduğu (p< 0.01), aynı şekilde işlem öncesi CD 34+ hücre sayısının da toplama başarısını anlamlı şekilde etkilediği saptanmıştır (p= 0.03). Primer hastalık tipinin toplama başarısına etkisi incelendiğinde nöroblastom ve lenfoma grubunda başarısızlığın oransal olarak daha yüksek olduğu ve iki grubun diğer primer hastalıklarla karşılaştırılmasının istatistiksel olarak anlamlılık taşıdığı görülmektedir (p= 0.01). Mobilizasyon başarısızlığı sonrası pleriksafor kullanılan altı hastanın takip eden toplama işlemleri başarılı olarak sonuçlanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada farklı pediyatrik kanser tanılarıyla otolog kök hücre toplaması yapılan hastalarda toplama işlemi öncesi medyan MNC ve CD 34+ hücre sayıları ile primer hastalığın toplama başarısını etkilediği gösterilmiştir. Mobilizasyon başarısızlığı saptanan hastalarda pleriksafor kullanımının toplama başarısını artırdığı gözlenmiştir. Hassas bir hasta grubu olan pediyatrik kanserlerde otolog kök hücre toplamasını etkileyen faktörlerin belirlenmesi, çocuk hastalarda etkin ve güvenli toplama işlemi yapılabilmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre aferezi; Otolog kök hücre nakli; Pediyatrik kanser

ABSTRACT

Objective: Pediatric cancer patients comprise a fragile patient group regarding age and intensive therapy. It is known that factors like apheresis machine, characteristics of patients, primary

Makale atfı: Yalçın K, Erhal E, Yıldırım M, Kömoğ B, Çelen S, Zhumatayev S ve ark. Pediyatrik kanser hastalarında otolog kök hücre toplama işlemine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. LLM Dergi 2022;6(1):9-15.

Yazışma Adresi

Koray YALÇIN

Bahçeşehir Üniversitesi,
Pediyatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi
İstanbul-Türkiye

Geliş: 07.01.2022 - Kabul: 17.03.2022

E-posta: koray.ylc@gmail.com

disease, and cellular parameters before the process impact the efficacy of stem cell apheresis. In this study, we aim to evaluate the characteristic features of stem cell apheresis and the influencing factors of the process.

Patients and Methods: This study involves 42 patients who received a total of 88 aphereses, between August 2012-March 2021 in our pediatric stem cell transplantation unit. All of the patients received chemotherapy and G-CSF for mobilization. The patients received plerixafor in case of unsuccessful mobilization.

Results: For most of the patients (n= 23, 55%), targeted cell numbers could be reached on the second day of apheresis. Especially the patients with neuroblastoma and lymphoma need to have more than one apheresis. Our results indicate that median MNC and CD 34 + cell counts before the apheresis were significantly associated with successful apheresis (p< 0.01 and p= 0.03 respectively). Regarding the influence of primary disease, we showed that successful apheresis was less in neuroblastoma and lymphoma compared to other pediatric cancers (p= 0.01). We reported successful apheresis with plerixafor for six patients who had unsuccessful apheresis before.

Conclusion: In this study, it is shown that median MNC counts before apheresis, median CD 34 + cell counts before apheresis, and primary disease are influencing factors for successful apheresis. This study indicates that plerixafor may enhance the apheresis efficacy even in unsuccessful apheresis attempts with standard mobilization protocol. Identifying the influencing factors on apheresis for such a fragile patient population may help the procedure to be more efficient and safe for the children.

Key Words: Autologous stem cell transplantation; Pediatric cancer; Stem cell apheresis

GİRİŞ

Otolog kök hücre nakli planlanan pediatrik kanser hastaları gerek yaş grubu gerekse de tedavi yoğunlukları açısından oldukça hassas bir grubu oluşturmaktadır. Otolog kök hücre toplanması kemik iliği nakli konusunda deneyimli pediatrik hematoloji merkezlerinde yürütülebilmektedir. Erişkin çalışmalarının yanı sıra günümüzde pediatrik hasta grubunda da önemli bir deneyim birikmiş olsa da hassas hasta gruplarında toplama etkinliğini değerlendirmek ve etki eden faktörleri belirlemek halen önem taşımaktadır (1-5).

Kök hücre toplama işleminin başarısına etki eden birçok faktör vardır. Bu faktörler başlıca kullanılan cihaza ve uygulama yapılan hastanın karakteristik özelliklerine göre ikiye ayrılabilir. Toplama işlemi sırasında aferez cihazı içerisinde çevrilen kan santrifüj edilir ve içindeki hücresel bileşenler ağırlıklarına göre sıralanırlar. Bu işlem sonucunda hedeflenen hücre serisi kullanılan cihazın ayarlarına uygun olarak seçilerek toplanır. Ancak toplama işleminde cihaz özelliklerinin yanı sıra hastanın karakteristik özellikleri, hastalık tipi ve işlem öncesi hastanın çevre kanındaki hücresel parametreler gibi birçok değişkenin de toplama etkinliğini belirlediği bilinmektedir (6-9).

Bu çalışmada, otolog kök hücre nakli planladığımız pediatrik kanser hastalarında kök hücre toplama işleminin özellikleri ve işleme etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma, tek bir pediatrik kemik iliği merkezinde Ağustos 2012-Mart 2021 yılları arasında nöroblastom, Ewing sarkomu, Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfoma, medulloblastoma, Atipik Teratoid Rhabdoid Tümör (ATRT), Germ hücreli tümör, Wilms tümörü, Primordial Nöroektodermal Tümör (PNET) ve Rabdomyo-

sarkoma tanılarıyla otolog kök hücre nakli planlanan tüm pediatrik hastalara (n= 42) uygulanan toplam 88 aferez işlemini kapsamaktadır. Otolog kök hücre toplama işlemleri son ürünündeki CD 34 sayısına göre başarılı (n= 67)/başarısız (n= 21) olarak sınıflandırılmıştır. İşlem sonunda hastaya verilmesi planlanan ürünündeki CD 34+ hücre sayısı 2×10^6 hücre/kg altında kalıyorsa "başarısız toplama", 2×10^6 hücre/kg üzerinde ise "başarılı toplama" olarak tanımlanmıştır (3).

Çalışmaya katılan tüm hastaların mobilizasyonu kemoterapi ve ardından uygulanan granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile yapılmıştır. Planlı kemoterapi protokolü devam eden hastalarda sıradaki kür sonrasında, diğer hastalarda ise siklofosfamid (4 gr/m^2) uygulamasını takiben lökosit sayısının dip yaptığı değer görüldükten sonra 10 mikrogram/kg/gün (2 dozda) G-CSF başlanmıştır. Hastalar günlük hemogram takibi ile lökosit sayısı $\geq 1000/\mu\text{L}$ olduğunda CD 34+ hücre sayımı yapılarak toplama işlemine alınmıştır. Damar yolu uygun olmayan hastalara kök hücre toplama işleminden önce santral venöz kateter takılmıştır. Toplama işlemi öncesinde CD 34+ hücre sayısı bakılmış hastalarda 10 hücre/ μL üstünde olan değerlerde toplama işlemi yapılması hedeflenmiştir ancak öncesinde ölçüm yapılabilen toplam dokuz işlemde bu değer altında da toplama denenmiştir. G-CSF uygulamaları sonrasında lökosit sayısı $\geq 1000/\mu\text{L}$ olan en az 3 ardışık günde hedeflenen CD 34+ hücre sayısına (>10 hücre/ μL) ulaşılamadığı için mobilizasyon başarısızlığı kabul edilen hastalarda ilacın ulaşılabilirliği göz önüne alınarak mobilizasyon rejimine pleriksafor (0.24 mg/kg) eklenmiştir.

Kök hücre toplama işlemleri *Spectra Optia* (Caridian BCT, Lakewood, CO) ve Fresenius COM.TEC (Hamburg, CO) cihazlarıyla üreticinin önerileri doğrultusunda MNC (mononuclear cell) ve kök hücre toplama modunda gerçekleştirilmiştir (7). MNC kavramı periferik kandaki tek çekirdekli hücrelerden lenfosit ve monositleri içermektedir.

Toplama işlemleri sırasında sitrat hasta ağırlığına göre 12:1 ya da 13:1 oranında ve antikoagülan hızı 1.2 veya 1.3 mL/dakika olacak şekilde kullanılmıştır. İşlemler sırasında standart bir kan hacmi hedeflenmemiştir ve hiçbir hastada bir işlem için dört kat kan volümü sınırı geçilmemiştir. Yeterli hücre sayısına ulaşıldığında aferez sonlandırılmıştır. Yeterli sayıya ulaşılamayan olgularda ertesi gün aferez tekrarlanmıştır. Ağırlığı 25 kilonun altında olan hastalarda işlem başlangıcında eritrosit süspansiyonu ile "priming" yapılmıştır.

Retrospektif veri analizine dayanan bu çalışma 05.01.2022 tarihli 2022-01/02 sayılı Etik Kurul kararıyla onaylanmıştır. İstatistiksel analizlerde SPSS (IBM Corp. Released 2011. Version 20.0. Armonk, NY) programı kullanılmış ve Pearson Chi-squared ve Mann-Whitney U testlerinden faydalanılmıştır. Hesaplamalarda p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmektedir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen otolog kök hücre toplama işlemi yapılan hastaların (n= 42) karakteristik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Çocukluk çağıının farklı kanserleri nedeniyle tedavi görmüş hastalardan oluşan çalışma grubunun medyan aferez sayısının 2 (1-5) olduğu saptanmıştır. Farklı günlerde yapılan işlemler bir araya getirildiğinde oluşan toplam işlem sayısına göre (n= 88) analiz yapıldığında işlem özellikleri ve hücresel parametreler Tablo 2'de özetlen-

miştir. İşlem sırasında kullanılan akım hızı hastanın ve toplama işleminin yapıldığı kateterin özelliklerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İşlem sırasında işlenen toplam volüm girişteki hücresel parametrelere ve hedeflenen hücre sayılarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İşlem sonucunda giriş medyan MNC değerinin çıkışta yaklaşık 27 kata kadar artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu oran cihazlar arasında karşılaştırıldığında Optia lehine fark gözlenirse de (26 kata karşı 21 kat artış) istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir (p= 0.17). Öncesinde ölçüm yapılabilen işlemlerin (n= 28) medyan CD 34+ hücre sayısı 15 (2-413) hücre/mikrolitre olarak saptanmıştır. İşlem öncesinde CD 34+ hücre sayısı ölçülebilen dokuz işlemde hedeflenen CD 34+ hücre sayısına (>10 hücre/mikrolitre) ulaşamamış ve başarısız mobilizasyon kabul edilmiştir. İdeal CD 34+ hücre değerine ulaşılardan (<10 hücre/mikrolitre) toplama denemesi yapılan bu dokuz işlemde altısında başarılı toplama yapılırken üçünde toplama işlemi başarısız olmuştur. İdeal CD 34+ hücre sayısına ulaşılardan başarılı toplama yapılabilen altı işlemin ortalama aferez volümü 9488 mL olarak tespit edilirken, ideal CD 34+ hücre sayısına ulaşıldıktan sonra yapılan işlemlerdeki ortalama aferez volümü 7807 mL olarak gerçekleşmiştir.

G-CSF ile hedeflenen CD 34+ hücre sayısına (>10 hücre/mikrolitre) ulaşılmayan ve mobilizasyon başarısızlığı tespit edilen toplam 12 hasta içerisinde sadece altı hastada mobilizasyon rejimine pleriksafor eklenebilmiştir (Tablo 3).

Tablo 1. Otolog kök hücre toplanan hastaların karakteristik özellikleri

Otolog Kök Hücre Toplanan Hasta (n= 42)	
Toplama anında medyan yaş (ay)	126 (4-230 ay)
Toplama anında medyan ağırlık, (kg)	32.5 (8.8-92 kg)
Cinsiyet	
Kız	20
Erkek	22
Uygulanan aferez sayısı	
1	10
2	23
3	5
4	3
5	1
Primer hastalık	
Lenfoma	17
Nöroblastom	10
Ewing sarkom	6
Beyin tümörü	4
Wilms tümörü	2
Germ hücreli tümör	2
Rabdomyosarkom	1

Tablo 2. Hedeflenen CD 34 sayısına göre işlemlerin özellikleri

	Başarısız Toplama (n= 27)	Başarılı Toplama (n= 61)	P
Medyan yaş (ay)	98	137	0.30
Cinsiyet			0.07
Kız	7	28	
Erkek	20	33	
Cihaz			0.29
Optia	20	51	
Fresenius	7	10	
Yaş gruplama			0.19
10 yaş altı	16	27	
10 yaş üstü	11	34	
Medyan işlem öncesi MNC ($\times 10^9/\text{ml}$)	1.06 (0.6-6.8)	2.14 (0.7-13.8)	<0.01
Toplama sırasında medyan akım hızı (mL/dk)	30 (14-55)	30 (14-50)	0.96
Toplama sırasında işlenen medyan volüm (L)	10169 (3404-16984)	9582 (2748-20303)	0.85
Üründeki medyan MNC sayısı ($\times 10^9/\text{mL}$)	40.5 (10.3-195)	50.9 (19.2-134.3)	0.93
Medyan işlem öncesi CD 34 (hücre/mikrolitre)	4 (2-26)	18 (5-413)	0.03
Üründeki medyan CD 34 Sayısı (hücre/kg)	0.6 (0.06-1.9)	4.7 (2-36.5)	<0.01
Primer hastalık			0.26
Nöroblastom	9	11	
Beyin Tümörü	2	11	
Lenfoma	14	24	
Ewing sarkom	2	7	
Rabdomyosarkom	-	2	
Wilms tümörü	-	2	
Germ hücreli tümör	-	4	
Nöroblastom/lenfoma vs diğer			0.01
Nöroblastom veya lenfoma	23	35	
Diğer	4	26	

Tablo 3. Pleriksafor ile mobilizasyon uygulanan hastaların özellikleri ve sonuçları

Hasta	Cinsiyet	Yaş (Ay)	Ağırlık	Primer Hastalık	Cihaz	Önce MNC ($\times 10^9/\text{mL}$)	Önce CD 34 (hücre/ μL)	Ürün CD 34 (hücre/kg)
H1	Kız	57	17	Wilms	Optia	13.8	413	36.5
H2	Erkek	54	14.5	Rabdomyosarkom	Optia	4.9	12	3.5
H3	Erkek	158	92	Hodgkin Lenfoma	Optia	6.8	26	2.5
H4	Erkek	185	51	Non-Hodgkin Lenfoma	Optia	3.1	41	12
H5	Kız	136	37	Ewing Sarkom	Optia	3.3	6	3.5
H6	Kız	46	14	Nöroblastom	Optia	1.7	25	6

Pleriksafor eklenen aferez işlemlerinin medyan CD 34+ hücre sayısı 26 (6-413) hücre/mikrolitre olarak saptanmıştır. Pleriksafor kullanımından sonra yapılan tüm toplama işlemleri başarılı (ürün CD 34+ hücre sayısı $> 2 \times 10^6$ hücre/kg) olarak sonuçlanmıştır.

Hastalarda birden fazla toplama işlemi yapılmasının sebepleri CD 34+ hücre sayısındaki yetersizlik ve tekrarlayan (tandem) nakil planlaması olarak tespit edilmiştir. Yapılan aferez gün sayısına göre hastaların tanılarını, karakteristik bilgileri ve işlem yapılan cihaz bilgisi Tablo 4'te sunulmuştur. En sık olarak işlemler ikinci aferez gününde tamamlanmıştır.

Tablo 4. Toplama yapılan gün sayısına göre hasta ve cihaz özellikleri

	1 gün Aferez (n= 10)	2 gün Aferez (n= 23)	3 gün Aferez (n= 5)	4 gün Aferez (n= 3)	5 gün Aferez (n= 1)
Medyan yaş (ay)	91	152	78	137	98
Cinsiyet (K/E)	5/5	12/11	2/3	½	-/1
Cihaz (fres/optia)	1/9	4/19	-/5	2/1	-/1
Primer hastalık					
Nöroblastom	2	7	-	1	-
Beyin tümörü	-	1	3	-	-
Lenfoma	4	9	1	2	1
Ewing sarkom	2	3	1	-	-
Rabdomyosarkom	-	1	-	-	-
Wilms tümörü	2	-	-	-	-
Germ hücreli tümör	-	2	-	-	-

nabilmıştır. Tandem nakil planlandığı için toplama işlemi üç hastada dördüncü güne, bir hastada ise işlem beşinci güne kadar uzatılmıştır. Özellikle nöroblastom ve lenfoma grubunda hedeflenen hücre sayısına ulaşmak için birden fazla aferez yapılması gerektiği görülmektedir.

Toplama işlemlerinin dağılımı ve özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Medyan yaş (126 ay) baz alınarak yapılan gruplamada 10 yaş altı ve üstü olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p= 0.19$). Toplama işleminin yapıldığı cihazlar arasında toplam işlem sayısı yönünden fark gözlenmiş olsa da (Optia vs Fresenius; 71 ve 17) iki cihaz toplama başarısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.29$). Toplama işlemi öncesi medyan MNC sayısının toplama başarısı üzerinde anlamlı şekilde etkili olduğu ($p< 0.01$), aynı şekilde sadece 28 işlem öncesi bakılmış olsa da işlem öncesi CD 34+ hücre sayısının da toplama başarısını anlamlı şekilde etkilediği saptanmıştır ($p= 0.03$). Primer hastalık tipinin toplama başarısına etkisi incelendiğinde nöroblastom ve lenfoma grubunda başarısızlığın oransal olarak daha yüksek olduğu ve iki grubun birleştirilerek diğer primer hastalıklarla karşılaştırılmasının istatistiksel olarak anlamlılık taşıdığı görülmektedir ($p= 0.01$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Otolog kök hücre nakli çocukluk çağı solid tümörlerinde tedavi protokolünün bir parçası olarak veya tedaviye yeterli cevap vermeyen bazı olgularda kurtarma tedavisi olarak uygulanmaktadır (10). Otolog kök hücre naklinin ilk aşaması aferez yöntemi ile kök hücre toplanmasıdır. Toplama sonrası dondurularak saklanan hücreler bir hazırlık tedavisi sonrası hastaya geri verilmektedir. Çalışma grubumuzda başarılı otolog kök hücre toplama oranı %70 olarak saptanmıştır. Başarı oranımız literatürde daha önce pediyatrik yaş grubunda yapılan çalışmalarla benzerlik taşımaktadır (1,2,11-13). İşlem öncesi MNC ve CD 34+ hücre

sayılarının toplamayı olumlu olarak etkilediğini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (3,11,14,15). Ayrıca aferezin ilk günü bakılan periferdeki toplam lökosit sayısının mobilizasyon başarısını artırdığı da gösterilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da toplamaya etki eden faktörler incelendiğinde işlem öncesi medyan MNC ve CD 34+ hücre sayılarının yüksek olmasının toplama başarısını anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür.

Kök hücre toplamasını etkileyen faktörlerden biri de primer hastalık ve hastanın daha önce aldığı kemoterapilerdir. Primer hastalığına bağlı yoğun ve kemik iliğine toksik ajanlarla tedavi görmüş hastalarda kök hücre mobilizasyonu çok zor olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (16,17). Özellikle pürin analogları, vinkristin ve radyoterapi tedavilerinin mobilizasyonu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (3). Bu çalışmada hastalar primer hastalığa bağlı uygulanmış kemoterapi yükü açısından araştırılmamış olsa da lenfoma ve nöroblastom gibi çocukluk çağında yoğun tedavi alan hasta grubunun toplama başarısının düşük olduğu gözlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda kök hücre mobilizasyonu kemoterapi ve G-CSF kombinasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Uygulanan kemoterapi rejimi değişiklik gösterse de G-CSF dozu her hastada standart olarak uygulanmıştır. Literatürdeki örnekler de kemoterapi ve G-CSF kombinasyonunun sadece G-CSF kullanılmasına üstün olduğunu ve kullanılan G-CSF dozunun standartın (10 mikrogram/kg) üzerine çıkmasının toplama başarısını etkilemediğini göstermektedir (18,19). Mobilizasyon sırasında kullanılan farklı G-CSF preparatlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, sık olarak tercih edilen iki preparat arasında toplama başarısı açısından anlamlı fark olduğu gözlenmiş ancak bu farkın çalışmanın bir kolunda mobilizasyon için uygulanan siklofosamid dozunun yüksek olmasına bağlı olabileceği de belirtilmiştir (20). Kök hücre mobilizasyonu

sırasında kullanılan kemoterapi rejimlerine bağlı gözlenen febril nötropeni ataklarının araştırıldığı bir çalışmada ise febril nötropeni ataklarının mobilizasyon başarısızlığıyla ilişkili olmadığı gösterilmiştir (21).

Son yıllarda mobilizasyon başarısızlığı yaşanan hastalarda mobilizasyon rejimine pleriksafor eklenmesinin CD 34+ hücre sayısını belirgin ölçüde artırıp mobilizasyon başarısını yükselttiğine dair çalışmalar artmaktadır (22,23). Bu çalışmada da standart protokolle mobilizasyon başarısızlığı saptanan altı hastada pleriksafor kullanımı sonrası CD 34+ hücre sayıları belirgin olarak yükselmiş ve altı hastanın tümünde başarılı toplama işlemi gerçekleştirilebilmiştir.

Çalışma grubunda yer alan hastaların bir kısmında toplama başarısızlığı nedeniyle bir kısmında da planlanan tandem nakiller için fazla sayıda kök hücre elde edebilmek amacıyla aferez işlemi ilk günde tamamlanamamış ve ardışık günlerde devam etmiştir. Bulgularımıza göre toplama işlemi en sık iki gün sonunda tamamlanabilmiştir (n= 23, %55). Toplama işlemi öncesi ideal değer altında (<10 hücre/mikrolitre) CD 34+ hücre sayısına rağmen toplama işlemine gidilmesi afaerez günlerinin artmasına neden olmuştur. Aferez işlemi dördüncü ve beşinci günlere kalan hastaların tamamı ise tandem nakil planlandığı için hücre sayısı artırılmaya çalışılan hastalardır. Çalışmamızda pleriksafor kullanılan tüm hastalarda toplama işleminde hedef kök hücre sayılarına ulaşılabilmesi, düşük CD 34+ hücre sayısı saptanan olgularda toplama etkinliğini artırmak amacıyla pleriksafor kullanımının tekrarlayan aferez işlemlerini önleyerek hasta konforu ve güvenliği açısından avantaj sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışma grubumuzda akut dönemde G-CSF kullanımına bağlı ya da toplama işlemleri sırasında hayati tehdit oluşturabilecek ciddi bir komplikasyonla karşılaşmamıştır. Hafif düzeyde sınıflandırılacak sitrat ilişkili hipokalsemi reaksiyonları oral kalsiyum replasmanı veya akış hızının düşürülmesiyle düzeltilmiştir. Hafif yan etkiler içerisinde sayılabilecek bulantı ve halsizlik de çalışma içerisinde gözlenmiştir. G-CSF ile mobilizasyona bağlı olarak da yine sadece hafif düzeyde sayılabilecek burun akıntısı, kemik ağrısı ve enjeksiyon yerinde ağrı gibi yan etkiler dışında sorun yaşanmamıştır.

Çalışma grubumuzda her hastanın işlem öncesi CD 34+ hücre sayısının ölçülmemiş olması önemli bir kısıtlılık yaratmaktadır ayrıca yıllar içinde kullanılan cihazlarda değişikliğe gidilmiş olması farklı cihazlarla yapılan toplama işlemleri arasında karşılaştırma yapmayı zorlaştıracak düzeyde sayısal dengesizlik yaratmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada farklı pediatrik kanser tanılarıyla otolog kök hücre toplaması yapılan hastalarda toplama işlemi öncesi medyan MNC ve CD 34+ hücre sayı-

ları ile primer hastalığın toplama başarısını etkilediği gösterilmiştir. Mobilizasyon başarısızlığı saptanan hastalarda pleriksafor tercih edilmesinin toplama başarısını artırdığı gözlenmiştir. Hassas bir hasta grubu olan pediatrik kanserlerde otolog kök hücre toplamasını etkileyen faktörlerin belirlenmesi çocuk hastalarda etkin ve güvenli toplama işlemi yapılabilmesine katkıda bulunacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Bahçeşehir Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Tarih: 05.01.2022 Karar no: 2022-01/02).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: KY, SÇ, SZ, NAG; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: KY, SÇ, SZ, NAG, EE, MY, BK, GK, AY; Verilerin toplanması: KY, EE, MY, BK; Makalenin yazımı: KY, AY; Onaylama: GK, AY.

KAYNAKLAR

1. Karakukcu M, Unal E. Stem cell mobilization and collection from pediatric patients and healthy children. *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis* 2015;53(1):17-22. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2015.05.010>
2. Güler Kazancı E, Bayhan T. Peripheral stem cell collection practices at childhood. *Behcet Uz Çocuk Hast Derg* 2018;8(2):151-6. <https://doi.org/10.5222/buchd.2018.151>
3. Truong TH, Prokopishyn NL, Luu H, Guilcher GMT, Lewis VA. Predictive factors for successful peripheral blood stem cell mobilization and collection in children. *J Clin Apher* 2019;34(5):598-606. <https://doi.org/10.1002/jca.21738>
4. Gambell P, Herbert K, Dickinson M, Stokes K, Bressel M, Wall D, et al. Peripheral blood CD34+ cell enumeration as a predictor of apheresis yield: an analysis of more than 1,000 collections. *Biology of blood and marrow transplantation: Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(5):763-72. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.10.002>
5. Witt V, Fischmeister G, Scharner D, Printz D, Pottschger U, Fritsch G, et al. Collection efficiencies of MNC subpopulations during autologous CD34+ peripheral blood progenitor cell (PBPC) harvests in small children and adolescents. *J Clin Apher* 2001;16(4):161-8. <https://doi.org/10.1002/jca.10006>
6. Karafin MS, Graminske S, Erickson P, Walters MC, Scott EP, Carter S, et al. Evaluation of the Spectra Optia apheresis system for mononuclear cell (MNC) collection in G-CSF mobilized and non-mobilized healthy donors: results of a multicenter study. *J Clin Apher* 2014;29(5):273-80. <https://doi.org/10.1002/jca.21319>

7. Reinhardt P, Brauninger S, Bialleck H, Thoraus K, Smith R, Schrezenmeier H, et al. Automatic interface-controlled apheresis collection of stem/progenitor cells: results from an autologous donor validation trial of a novel stem cell apheresis device. *Transfusion* 2011;51(6):1321-30. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02992.x>
8. Peerschke EI, Moug C, Pessin MS, Maslak P. Evaluation of new automated hematopoietic progenitor cell analysis in the clinical management of peripheral blood stem cell collections. *Transfusion* 2015;55(8):2001-9. <https://doi.org/10.1111/trf.13078>
9. Kaygusuz I, Kantarcıoğlu B, Toptaş T, Yılmaz G, Adigüzel C, Fıratlı Tuğlular T, et al. Periferik hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda kök hücre mobilizasyonunu etkileyen faktörler. *Marmara Medical Journal* 2015; 24(1): 31-7.
10. Yılmaz E SMB, Özcan A, Ünal E, Karakükçü M. Transplantation for ultra high-risk neuroblastoma patients: effect of tandem autologous stem cell transplantation. *J Health Sci Med/ JHSM* 2021;4(6):943-8. <https://doi.org/10.32322/jhsm.985592>
11. Cesaro S, Tintori V, Nesi F, Schiavello E, Calore E, Dallorso S, et al. A prospective study on the efficacy of mobilization of autologous peripheral stem cells in pediatric oncology patients. *Transfusion* 2013;53(7):1501-9. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03911.x>
12. Takaue Y, Kawano Y, Abe T, Okamoto Y, Suzue T, Shimizu T, et al. Collection and transplantation of peripheral blood stem cells in very small children weighting 20 kg or less. *Blood* 1995;86(1):372-80. <https://doi.org/10.1182/blood.V86.1.372.bloodjournal861372>
13. Sevilla J, Guillen M, Castillo A, Prudencio M, Gonzalez-Vicent M, Lassaletta A, et al. Defining "poor mobilizer" in pediatric patients who need an autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Cytotherapy* 2013;15(1):132-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2012.10.004>
14. Sevilla J, Gonzalez-Vicent M, Madero L, Garcia-Sanchez F, Angel Diaz M. Large volume leukapheresis in small children: safety profile and variables affecting peripheral blood progenitor cell collection. *Bone marrow transplantation* 2003;31(4):263-7. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703850>
15. Chen J, Goss C, AVECILLA ST, Hong H, Walsh E, Wuest D, et al. Evaluation of peripheral blood mononuclear cell collection by leukapheresis. *Transfusion* 2019;59(5):1765-72. <https://doi.org/10.1111/trf.15186>
16. 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. *ASCO* 1995;13(10):2547-55. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.10.2547>
17. Kawamura K, Kikuchi M, Terasako K, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, et al. Comparison of the efficacy of peripheral blood stem cell mobilization using G-CSF alone from healthy donors and patients with hematologic malignancies. *Transfusion and apheresis science: Transfus Apher Sci* 2013;49(2):334-40. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2013.06.005>
18. Tomblyn M, Burns LJ, Blazar B, Wagner J, Lee C, Rogers T, et al. Difficult stem cell mobilization despite adequate CD34+ cell dose predicts shortened progression free and overall survival after autologous HSCT for lymphoma. *Bone marrow transplantation* 2007;40(2):111-8. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705708>
19. Brown RA, Adkins D, Goodnough LT, Haug JS, Todd G, Wehde M, et al. Factors that influence the collection and engraftment of allogeneic peripheral-blood stem cells in patients with hematologic malignancies. *ASCO* 1997;15(9):3067-74. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.9.3067>
20. Pamukçuoğlu M, Güneş AK, Uçar MA, Ceran F, Falay M, Özet G, et al. The comparison of the biosimilar filgrastim (tevagrastim) and the original filgrastim (neupogen) in the autologous hematopoietic stem cell mobilization: a single center experience. *Acta Oncol Tur* 2021;54(2):224-32. <https://doi.org/10.5505/aot.2021.45467>
21. Ozturk C, Topcuoglu P, Dalva K, Ilhan O, Ozcan M. Otolog kök hücre mobilizasyonu esnasında febril atağın kök hücre mobilizasyon ve hasatı üzerine etkisi. *LLM Dergi* 2018;2(3):71-6. <https://doi.org/10.5578/llm.67552>
22. Zubicaray J, Galvez E, Sebastian E, Molina B, Gonzalez-Vicent M, Castillo A, et al. Plerixafor-based mobilization in pediatric healthy donors with unfavorable donor/recipient body weight ratio resulted in a better CD34(+) collection yield: A retrospective analysis. *J Clin Apher* 2021;36(1):78-86. <https://doi.org/10.1002/jca.21844>
23. Morland B, Kepak T, Dallorso S, Sevilla J, Murphy D, Luksch R, et al. Plerixafor combined with standard regimens for hematopoietic stem cell mobilization in pediatric patients with solid tumors eligible for autologous transplants: two-arm phase I/II study (MOZAIC). *Bone marrow transplantation* 2020;55(9):1744-53. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0836-2>