



Tam Uyumlu Kardeş Donörden Yapılan Nakillerde Post-transplant Siklofosfamid İçeren İmmünosüpresif Rejimin Standart İmmünosüpresif Rejimle Karşılaştırılması

Comparison of Post-transplant Cyclophosphamide Containing Immunosuppressive Regimen with Standard Immunosuppressive Regimen in Allogeneic Stem Cell Transplantation from Matched Sibling Donor

Osman KARA¹, Tayfun ELİBOL²

¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Allojenik kök hücre nakli (AKHN), birçok hematolojik malignite için, graft-versus-host hastalığı (GVHH) gibi bazı hayatı tehdit edici risklerine rağmen halen tek küratif tedavi yöntemidir. GVHH post-transplant siklofosfamid uygulamasıyla birlikte haploidentik kök hücre nakli yapılan hastalarda dahi kontrol altına alınabilmektedir. Çalışmamızın amacı da tam uyumlu kardeş donörden yapılan nakillerde post-transplant siklofosfamid kullanımının GVHH üzerine olan etkinliğini standart immünosüpresif tedaviyle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Yüksek riskli hematolojik malignite tanısı olup tam uyumlu kardeş donörden AKHN yapılan hastalar çalışmaya alındı. Post-transplant siklofosfamid tedavisi alan hastalar, immünosüpresif tedavi olarak ayrıca takrolimus ve mikofenolat mofetil aldı; diğer kolda ise hastalar metotreksat ve siklosporin ile standart immünosüpresif tedavi aldı. Çalışmanın primer sonlanım noktası şiddetli akut GVHH gelişimi sıklığı olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 40 hasta alındı. Standart immünosüpresif kolunda yalnızca 3 hastada şiddetli (grade 3-4) GVHH görülürken, post-transplant siklofosfamid alan grupta hiç görülmedi. Hastaların 1 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları standart immünosüpresif tedavi alanlar için %54 ve %62, post-transplant siklofosfamid alan hastalar için %78,8 ve %93,3 olarak izlendi.

Sonuç: Post-transplant siklofosfamid, ucuz, kullanılabilir ve klinik olarak etkili bir GVHH profilaksi ajanı olarak kök hücre naklinde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, graft-versus host disease, siklofosfamid

ABSTRACT

Aim: Allogeneic stem cell transplantation (ASCT) is the only treatment that can cure most of malignant hematological diseases with the risk of some serious complications such as graft-versus-host disease (GVHD). GVHD can be got under control with post-transplant cyclophosphamide even in patients with haploidentical stem cell transplants. Here, we aimed to compare the effectiveness of post-transplant cyclophosphamide on GVHD with standard immunosuppressive therapy.

Materials and Methods: Patients with high-risk hematologic malignancies, who received ASCT from human leukocyte antigen-matched sibling donors, were studied. Patients in the post-transplant cyclophosphamide group also used tacrolimus and mycophenolate mofetil; on the other side, standard immunosuppressive treatment with cyclosporine and methotrexate was used. The primary endpoint of the study was to compare the severe acute GVHD rate between the groups.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tayfun ELİBOL, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 539 656 29 42 E-posta: tayfunelibol@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8738-5246

Geliş tarihi/Received: 09.05.2021 Kabul tarihi/Accepted: 05.08.2021

Results: A total of 40 patients were included in the study. While severe (grade 3-4) GVHD was seen in three patients in the methotrexate-cyclosporin group, it was not seen in any patient in the post-transplant cyclophosphamide group. Also, 10th-month progress-free survival and overall survivals were 78.8% and 93.3% vs 56% and 72% in the post-transplant cyclophosphamide group and methotrexate-cyclosporin group, respectively.

Conclusion: Cyclophosphamide can be the cheapest, most applicable, and clinically effective treatment in GVHD prophylaxis.

Keywords: Allogeneic stem cell transplant, graft-versus-host disease, cyclophosphamide

GİRİŞ

Allojenik kök hücre nakli (AKHN), akut ve kronik graft-versus-host hastalığı (GVHH) gibi komplikasyonların yüksek oranlarda gözükmesine rağmen çoğu malign hematolojik bozukluğu tedavi edebilen tek tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Nakil öncesi *in vitro/in vivo* T-hücresi depleasyonu, nakil sonrası siklofosfamid (Cy) ile T-hücresi replasyonu veya siklosporin A (CysA), mikofenolat mofetil (MMF), metotreksat (MTX) veya anti-timosit globülin ile uzun süreli immünoşüpresyon gibi bazı araştırma amaçlı manipülasyonlar, greft sağkalım olasılığını korumak ve ayrıca GVHH'yi azaltmak için kullanılabilir.

AKHN'den önce *in vivo/in vitro* T-hücresi depleasyonu, teknik ve finansal zorluklar nedeniyle çoğu transplantasyon merkezinde geçerli bir strateji değildir. 2008'de ilk kez, John Hopkins Üniversitesi'nden bir grup deneyimli araştırmacı, T-hücre replasyonu için haploidentik AKHN'de nakil sonrası siklofosfamidi (PTCy) başarıyla kullandıklarını bildirdi¹. Özellikle şiddetli akut ve kronik GVHH (cGVHH) sıklığındaki azalma (derece 3-4) ve insan lökosit antijeni (HLA) haploidentik kök hücre nakli (KHN) olgularında yaygın olarak uygulanan nakil sonrası yüksek doz Cy (50 mg/kg/gün, +3 ve +4 günlerde) ile elde edilen GVHH serbest sağkalım oranlarındaki artış (HOVON96)² HLA uyumlu AKHN'lerde PTCy uygulamasının önünü açmıştır.

Bu çalışmada, HLA tam uyumlu akraba donörlerden (MRD) yapılan AKHN'lerinde profilaktik PTCy kullanılmasının GHVH üzerine olan sonuçlarını göstermeyi, ve bu sonuçları konvansiyonel IST ile karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel bir kohort çalışmasıdır ve tek bir KHN merkezinde takip edilen hastaların elektronik/basılı dosyalarından elde edilen bilgilerden tasarlanmıştır. Çalışmadaki tüm hastalar için, HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 allellerinin tam uyumluluğuna

sahip ilgili bir donörden AKHN gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, Uluslararası Kemik İliği Nakli Kaydı kriterlerine göre tanımlanan şiddetli (derece 3-4) akut GVHH (aGVHH) sıklığını göstermektir³. İkincil sonlanım noktaları, Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) konsensus kriterleri tarafından tanımlanan nakille ilişkili mortalite (NİM), greft yetmezliği (primer veya sekonder), progresyonsuz sağkalım (PS), genel sağkalım (GS), sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu, fırsatçı enfeksiyonlar ve cGVHH idi.

Çalışma, Yerel Kurumsal İnceleme Kurulu ve Etik Komitesi tarafından onaylandı ve 1975 Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü. Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 2021/0018, tarih: 13.01.2021).

Hazırlama Rejimleri ve İmmünoşüpresif Tedavi

Miyeloid maligniteler için fludarabin ve busulfan bazlı hazırlama rejimleri kullanılırken, lenfoid malignitelerde fludarabin-TBI bazlı rejimler kullanıldı.

GVHH profilaksi rejimleri şu şekildeydi: PTCy MESNA ile +3. ve +4. günlerde 50 mg/kg/gün iv olarak verildi. Takrolimus 0,03 mg/kg/gün dozunda +5. günde 24 saatlik infüzyon olarak başlandı, 5 ila 15 ng/mL arasındaki plazma seviyeleri hedeflendi ve +14. günde oral forma geçildi ve en az 3 ay devam etti. Günde üç kez 15 mg/kg dozunda (toplam 45 mg/kg/gün) MMF de +5. günde başlandı ve +28. güne kadar devam edildi. Profilaksi olarak MTX ve CysA kullanan hastalarda MTX +1. günde 15 mg/m²/gün, +3., +6. ve +11. günlerde 10 mg/m²/gün dozunda verildi. Kalsiyum folinat, özellikle MTX'in mukozit ve renal toksisitelerini önlemek için +2., +4., +7. ve +12. günlerde uygulandı. CysA, 200-400 ng/mL CysA plazma düzeyi hedeflenerek +5. günde 1.8 mg/kg/gün iv olarak günlük dozu ikiye bölünerek başlandı ve transplantasyondan sonra en az altı ay oral tedavi olarak devam etti (Tablo 1).

Tablo 1. İmmünoşüpresif rejimler

Nakil sonrası siklofosfamid	MTX-CysA
Siklofosfamid 50 mg/kg/gün +3, +4, MESNA ile	+1. günde 15 mg/m ² /gün, +3., +6. ve +11. günde 10 mg/m ² /gün
Takrolimus 0,03 mg/kg/gün +5, hedef seviye 5-15 ng/mL, üç ay boyunca	Kalsiyum folinat +2., +4., +7. ve +12. günlerde.
MMF 45 mg/kg/gün, +5 ile +28 gün arasında	Siklosporin A 1,8 mg/kg/gün, en az altı ay süreyle, hedef seviye 200-400 ng/mL

MTX: Metotreksat, MMF: Mikofenolat mofetil GVHH: Graft-versus host hastalığı, CysA: Siklosporin A

Destek Tedavisi

Tüm hastalara CMV profilaksisi için gansiklovir ve valasiklovir verildi. CMV DNA polimeraz zincir reaksiyonu analizi takibi ilgili kılavuzlara göre yapıldı ve CMV aktivasyonu iki ardışık ölçümde kopya sayısının 1.000 kopya/mL veya daha fazla olması olarak tanımlandı.

Tüm hastalara, ilgili kılavuzlara göre bakteriyel ve fungal enfeksiyonların yanı sıra *Pneumocystis jirovecii* için profilaksi uygulandı. Nötrofil engraftmanına kadar geçen süre, nakilden sonra mutlak nötrofil sayısı $>0,5 \times 10^9/L$ olan ardışık üç günün ilki olarak tanımlandı ve trombosit engraftmanına kadar geçen süre, önceki 7 gün transfüzyon ihtiyacı olmaksızın $20 \times 10^3/L$ 'lik bir trombosit sayısı olarak tanımlandı.

Lenfosit iyileşmesi, mutlak lenfosit sayısının $\geq 0,4 \times 10^9/L$ olduğu gün olarak tanımlandı. Tam kimerizm greft alıcı kan örneğinde %95'ten fazla CD3+ hücrenin, miks kimerizm %66-94 CD3+ hücrenin, non-kimerizm ise $< \%65$ CD3+ hücrenin donör orijinli olması olarak tanımlanır.

İstatistiksel Analiz

Çalışma popülasyonu, nitel veriler için ilişkili yüzdelerle frekanslar kullanarak ve nicel veriler için medyan ve aralık kullanılarak tanımlanmıştır. İki gruptaki kan seviyelerindeki fark, sürekli verileri karşılaştıran Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testleri ve Fisher's exact testleri kullanıldı. GS ve PS, donör CD34+ kök hücre infüzyonundan başlatıldı. GS'yi tahmin etmek için transplantasyon günü ile ölüm veya son

temas arasında geçen süre kullanıldı. PS, transplantasyonun ilk gününden progresyona, herhangi bir nedenle ölüme veya son temasa kadar geçen süre olarak hesaplandı. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier eğrileri oluşturuldu ve çalışma grupları arasında GS ve PS'deki farklılıkları değerlendirmek için Breslow testleri kullanıldı. P değeri $\leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler için IBM Statistical Package for the Social Sciences system version 25 kullanıldı.

BULGULAR

Demografik Veriler

2016 ve 2020 yılları arasında PTCy grubuna 15 hasta ve MTX-CysA grubuna 25 hasta kaydettik. İki grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık dağılımı ve tedavi tercihleri açısından fark yoktu. Hastaların özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Engraftman ve İmmün Rekonstitüsyon

PTCy ve MTX-CysA grupları için nötrofil engraftmanına kadar geçen medyan süre sırasıyla 14 gün ve 15 gündü ($p=0,94$). Trombosit engraftmanına kadar geçen medyan süre, PTCy grubu için 21 gün ve MTX-CysA grubu için 20 gündü ($p=0,99$). Lenfosit iyileşme süresi sırasıyla 29,5 gün ve 20 gündü ($p<0,001$). Primer greft yetmezliği PTCy grubunda sadece bir hastada (%6,7) ve MTX-CysA grubunda beş hastada (%20) görüldü ($p=0,381$); sırasıyla üç hastada ve dört hastada sekonder greft yetmezliği gözlemlendi ($p=0,618$). MTX-CysA grubundaki bir hastada erken mortalite nedeniyle donör kimerizmi değerlendirilemedi. PTCy grubundaki bir hasta dışındaki tüm hastalarda (%93,3) ve

Tablo 2. Hasta özellikleri

Değişken	Hepsi	Nakil sonrası Cy	MTX-CysA
Sayı	40	15	25
Yaş, medyan (aralık), yıllar	47 (19-68)	51 (25-68)	44 (19-65)
Erkek, n (%)	23 (57,5)	8 (53)	15 (60)
Tanı, n (%)			
Akut miyeloid lösemi	20 (50)	8 (53,3)	12 (48)
Akut lenfoblastik lösemi	11 (27,5)	4 (26,7)	7 (28)
Miyelodisplastik sendrom	2 (5)	2 (13,3)	-
Non-Hodgkin lenfoma	2 (5)	-	2 (8)
Multipl miyeloma	4 (10)	1 (6,7)	3 (12)
Kronik nötrofilik hastalık	1 (2,5)	-	1 (4)
Remisyon durumu, n (%)			
TR1 ve ötesi	37 (92,5)	14 (93,3)	23 (92)
Progresif hastalık	3 (7,5)	1 (6,7)	2 (8)
Hazırlama, n (%)			
MAH	27 (67,5)	9 (60)	18 (72)
DYH	13 (32,5)	6 (40)	7 (28)
Transfüze edilen CD34+ hücreler, medyan	$5,5 \times 10^6$	$5,5 \times 10^6$	$5,5 \times 10^6$

TR: Tam remisyon, MAH: Miyeloablative hazırlama, DYH: Düşük yoğunluklu hazırlama, Cy: Siklofosamid, CysA: Siklosporin A, MTX: Metotreksat

MTX-CysA grubundaki 21 hastada (%87,5) +30. günde tam donör kimerizmine ulaşıldı (p=1). +30. günde tam kimerizmi olan MTX-CysA grubundaki üç hasta, uzun süreli takipte tam kimerizmi kaybetti (Tablo 3).

Enfeksiyonlar ve Komplikasyonlar

Febril nötropeni PTCy grubunda beş hastada (%33,3) ve MTX-CysA grubunda 15 hastada (%60) gözlemlendi (p=0,191). Tüm hastalar uygun antibiyotiklerle tedavi edildi ve enfeksiyonun tam kontrolü sağlandı, ancak MTX-CysA grubundaki bir hasta +29. günde sepsisten öldü. AKHN'den önce hem hastalar hem de donörler pozitif CMV serolojisine sahipti. CMV reaktivasyonu PTCy grubu ve MTX-CysA grubu için sırasıyla 4 hastada (%26,7) ve 15 hastada (%60) görüldü (p=0,06). Tüm hastalarda gansiklovir ile pre-emptif tedavi başarılı olmuştur. Hemorajik sistit sıklığı her iki grupta benzerdi (Tablo 4).

Graft-Versus-Host Hastalığı

Derece 2-4 aGVHH, sırasıyla PTCy ve MTX-CysA gruplarındaki hastaların ikisinde (%13,3) ve yedisinde (%28) gözlemlendi. Çalışmanın birincil sonlanım noktası açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu. Derece 3-4 GVHH, PTCy grubunda hiçbir hastada görülmedi ve MTX-CysA grubunda üç hastada (%12) görüldü (p=0,279). PTCy grubunda bir hastada derece 1 cilt, bir hastada derece 1 karaciğer GVHH ve bir hastada derece 2 karaciğer GVHH vardı. MTX-CysA grubunda bir hastada derece 1, dört hastada derece 2 ve bir hastada derece 3 cilt

GVHH'si vardı; bir hastada hem derece 3 cilt hem de karaciğer GVHH'si vardı, bir hastada hem derece 3 cilt hem de bağırsak GVHH'si vardı.

AKHN'nin ilk 100 günü içinde nüks eden veya ölen hastalarda cGVHH değerlendirilmedi. PTCy grubunda üç hastada (%21,4) ve MTX-CysA grubunda beş hastada (%25) cGVHH görüldü (p=1) (Tablo 4).

Sağkalım Sonuçları

Tüm popülasyon için medyan takip süresi 10,6 aydı. AKHN'nin 100. gününde erken nüksü değerlendirmek için bakılan PS oranı, PTCy grubunda %93,3 ve MTX-CysA grubunda %80; AKHN'nin 10. ayındaki PS, PTCy grubunda %78,8, MTX-CysA grubunda ise %56 idi (p=0,18) (Şekil 1). AKHN'nin 100. gününde erken mortaliteyi değerlendirmek için bakılan GS, PTCy grubunda %100 ve MTX-CysA grubunda %88'di; AKHN'nin 10. ayında GS, PTCy grubunda %93,3 ve MTX-CysA grubunda %72 idi (p=0,2) (Şekil 2). Tedavi ilişkili mortalite PTCy grubunda görülmedi, MTX-CysA grubunda dört hastada (%16) görüldü (p=0,28) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Bu retrospektif kesitsel çalışmada, allogreft infüzyonundan sonra yüksek doz Cy alan hastalarla MTX-CysA alan hastaların klinik sonuçlarını, özellikle GVHH'ye vurgu yaparak karşılaştırmayı amaçladık. Takrolimusun PTCy ile 3 ay süreyle kullanımı, siklosporin gibi geniş yan etki profiline sahip

Tablo 3. Nakil sonuçları

Değişken	Nakil sonrası Cy	MTX-CysA	p
Nötrofil iyileşmesi, medyan (aralık), gün	14 (11-28)	15 (9-41)	0,94
Trombosit iyileşmesi, medyan (aralık) gün	21 (14-42)	20 (12-141)	0,99
Lenfosit iyileşmesi, medyan (aralık) gün	29,5 (17-42)	20 (11-36)	<0,001
90. günde tam donör kimerizmi, n (%)	14 (93,3)	21 (87,5)	1
1 yıllık PS, %	78,8	52	0,18
1 yıllık GS, %	93,3	64	0,2
Medyan takip (aralık), ay	9,8 (5-17,3)	22,6 (0,97-84,8)	0,12

GS: Genel sağkalım, PS: Progresyonsuz sağkalım, CysA: Siklosporin A, Cy: Siklofosfamid

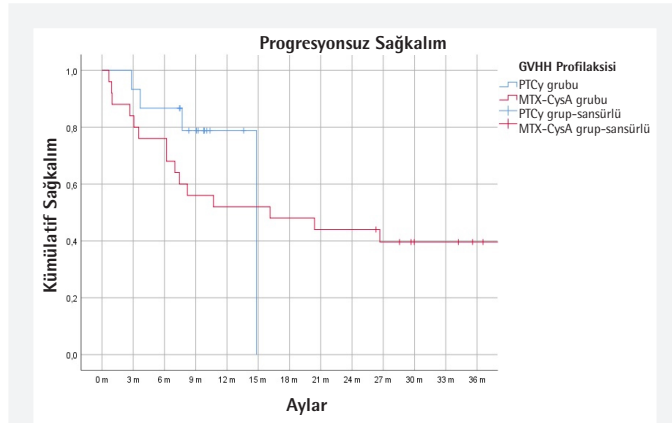
Tablo 4. Nakil komplikasyonları

Değişken	Nakil sonrası Cy	MTX-CysA	p
Sayı	15	25	
aGVHH 2-4, n (%)	2 (13,3)	7 (28)	0,44
aGVHH 3-4, n (%)	0	3 (12)	0,28
cGVHH 2-4, n (%)	3 (21,4)	5 (25)	1
Hemorajik sistit, n (%)	1 (6,7)	3 (12)	1
CMV reaktivasyonu, n (%)	4 (26,7)	15 (60)	0,06
Zayıf greft fonksiyonunun insidansı, n (%)	1 (16,7)	5 (20)	0,38
Tedaviyle ilişkili mortalite, n (%)	0 (0)	4 (16)	0,28

aGVHH: Akut graft-versus-host hastalığı, cGHVD: Kronik graft-versus-host hastalığı, CMV: Sitomegalovirüs, CysA: Siklosporin A

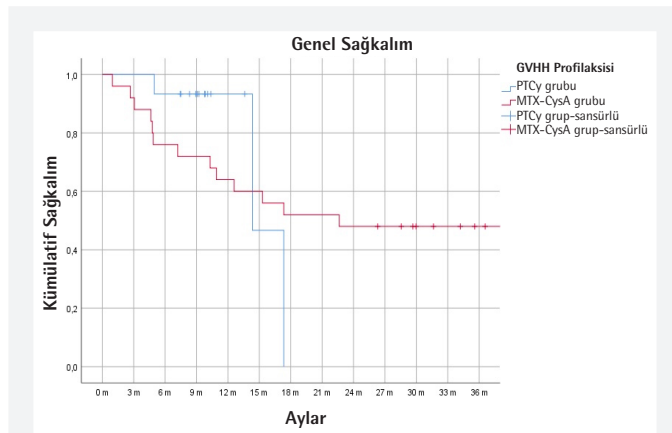
bir immünoşüpresifin 6 ay süreyle kullanımına göre daha kolaydır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, HLA uyumlu kardeş donörlerinde GVHH profilaksisi için PTCy ve MTX-CysA kullanan hastaları karşılaştıran tek çalışmadır.

PTCy grubunda iki hastada (%13,3) aGVHH görülürken, evre 3-4 aGVHH hiçbir hastada izlenmedi. MTX-CysA grubunda 10 (%40) hastada ($p=0,44$) aGVHH gözlenirken, üçünde (%12) evre 3-4 ($p=0,27$) aGVHH izlendi. Mielcarek ve ark.⁴ GVHH profilaksisi için Cy ve siklosporin kullandıkları, çalışma popülasyonun özelliklerinin bizim çalışmamızla oldukça benzer olduğu bir çalışma yaptı. Derece 2-4 ve derece 3-4 aGVHH oranları sırasıyla %77 ve %0 idi. PTCy'ye eklenen kalsinörin inhibitörleri ile alloreaktif T lenfositlerin daha fazla inhibe edilebileceği gösterilmiştir; bu durum, çalışmamızda aGVHH sıklığının diğer çalışmaya göre neden daha düşük olduğunu açıklamaktadır.⁵



Şekil 1. PTCy grubundaki ve MTX-CysA grubundaki hastaların progresyonsuz sağkalımının karşılaştırılması

MTX: Metotreksat, GVHH: Graft-versus-host hastalığı, CysA: Siklosporin A, PTCy: Nakil sonrası



Şekil 2. PTCy grubundaki ve MTX-CysA grubundaki hastaların genel sağkalımının karşılaştırılması

MTX: Metotreksat, GVHH: Graft-versus-host hastalığı, CysA: Siklosporin A, PTCy: Nakil sonrası

Luznik ve ark.⁶ ve Kanakry ve ark.⁷, PTCy alan HLA-uyumlu akraba ve akraba-dışı donörleri olan AKHN hastalarında derece 3-4 aGVHH sıklığını %10-15 olarak bulmuşlardır. Bu oran bizim çalışmamızdakinden biraz fazladır, bunun nedeni daha az hastamızın olması ve sadece HLA uyumlu kardeş donörlerinden AKHN uygulanan hastaların dahil edilmesi olabilir.

Luznik ve ark.'nın¹ 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında, HLA haploidentik donör KHN sonrasında, tek doz Cy uygulaması ile cGVHH sıklığı %25'e, iki doz Cy ile %5'e düşürülmüştür. Bu çalışmanın başarılı sonuçlarından sonra Luznik ve ark.⁶ 2010 yılında HLA uyumlu donör kaynaklı allojenik nakil sonrası PTCy uygulamış ve cGVHH oranını %10 olarak gözlemişlerdir.

Çalışmamızda NIH kriterlerine göre cGVHH sıklığı PTCy grubunda %21,4 (n=3), MTX-CysA grubunda %25 (n=5) idi.

GVHH profilaksisi için kullandığımız aynı PTCy rejimini kullanan iki büyük çalışmada^{8,9}, bizim çalışmamıza benzer oranlarda aGVHH (derece 2-4 ve derece 3-4) izlenmiştir (sırasıyla %27, %19 derece 2-4 ve %2, %4, derece 3-4 aGVHH). cGVHH oranları %16 civarında olup, aynı şekilde bizim çalışmamıza benzerdi. Çalışmamızda cGVHH insidansı, PTCy grubundaki hastaların %40'ında RIC rejiminin kullanılması ve periferik kandan mobilize edilen kök hücrelerin kullanılması nedeniyle bildirilen diğer çalışmalardan daha yüksekti^{8,10}.

Nakil sonrası +30. günde greft yetmezliği PTCy grubunda sadece bir hastada (%6,7), MTX-CysA grubunda ise beş hastada (%20) gözlemlendi ($p=0,38$). PTCy grubundaki üç (%20,1) hastada, genellikle gansiklovir veya linezolid gibi sitotoksik ajanların kullanımına bağlı olarak ikincil engraftman başarısızlığı saptandı. PTCy grubundaki bir hastada primer engraftment yetmezliğinin ana nedenlerinin hasta tanısı (miyelodisplastik sendrom) ve RIC rejimi olduğunu düşündük. Carnevale-Schianca ve ark.'nın¹¹ çalışmasında, PTCy-MMF-TAC uygulanan 35 hastadan sadece birinde *P. aeruginosa* septisemisine bağlı greft yetmezliği gözlemlenmiştir. El Fakih ve ark.¹² tarafından yapılan çalışmada da 28 hastadan birinde (%3,6) saptanmıştır. Tam kimerizm oranları, yukarıda bahsedilen Carnevale-Schianca ve ark.¹¹ ve Mielcarek ve ark.⁴ çalışmalarına benzer şekilde, PTCy grubu için %93,3 ve MTX-CysA grubu için %87,5 idi.

Çalışmamızda, PTCy ve MTX-CysA gruplarında nötrofil ve trombosit engraftman süreleri benzer bulundu (nötrofil iyileşme süresi 14 gün ve 15 gün, p değeri=0,94, trombosit iyileşme süresi 21 gün ve 20 gün, p değeri=0,98, sırasıyla). Mielcarek ve ark.⁴ tarafından yapılan çalışmada nötrofil ve trombosit engraftman süreleri için benzer sonuçlar bulundu (nötrofil iyileşme süresi 14 gün ve trombosit iyileşme süresi 19 gün).

Çalışmamızda transplantasyon sonrası lenfosit iyileşme süresi MTX-CysA grubunda 20 gün ve PTCy grubunda 29,5

gündü ($p<0,0001$). Leo ve ark.¹³ da bizim çalışmamıza benzer şekilde transplantasyon sonrası 30. günde mutlak lenfosit sayısının 440/mikrolitre, 60. günde >700 /mikrolitre olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca PTCy ile bakteriyel ajanlara karşı immün rekonstitüsyon ve immün savunma mekanizmasının korunması da çalışmamızda gözlenmiştir. Febril nötropeni sıklığı PTCy grubunda %33,3 (n=5) ve MTX-CysA grubunda %60 (n=15) idi ($p=0,191$).

CMV reaktivasyonu, PTCy grubunda %26,7 (n=4) ve MTX-CysA grubunda %60 (n=15) oranında gözlemlendi ($p=0,08$). Her iki gruptaki hastaların hiçbirinde CMV enfeksiyonu veya son organ hasarı gelişmedi. Leo ve ark.¹³ tarafından yapılan bir çalışmada PTCy alan hastalarda CMV reaktivasyon oranı %32 olarak, bizim çalışmamızdaki verilerle uyumlu bulunmuştur.

PTCy ve MTX-CysA grupları arasında CMV reaktivasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç olmamasına rağmen, PTCy grubunda klinik olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi. CMV reaktivasyonundaki fark, takip süresinin uzamasıyla istatistiksel olarak anlamlılık kazanabilir.

Çalışmamızda tüm hastalar için medyan takip süresi 10,6 aydı (9,8 aya karşın 22,6 ay). 100. gün itibarıyla; PTCy grubunda GS oranı %100 ve PS oranı %93,3, MTX-CysA grubunda GS oranı %88 ve PS oranı %80 idi. 10. ayda GS %93,3 oranında devam ederken ve PS PTCy grubunda %78,8 iken, MTX-CysA grubunda sırasıyla %72 ve %56 olarak bulundu ($p=0,2$ ve $p=0,18$). Gözlem süresi boyunca PTCy grubunda NİM izlenmezken, MTX-CysA grubunda bu oran %16 (n=4) idi ($p=0,278$). Luznik ve ark.⁶ MRD/MUD AKHN'den sonra yüksek doz Cy alan hastaları incelediklerinde, ikinci yılın sonunda GS %55, PS %39 ve NİM %17 olarak buldular. Akut lösemili (akut miyeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemi) 1.479 hasta ve HLA uyumlu kardeş/ilgisiz donörden nakil yapılan hastalar üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, iki yıllık GS, PS, relaps oranı ve NİM oranları sırasıyla %62, %57, %28 ve %14 olarak bulunmuştur (GVHH profilaksisi olarak PTCy artı iki immünoşüpresif ajan ile)¹⁴. Önceki çalışmalarda, GVHH profilaksisi için PTCy alan hastalarda iyi GS ile ilgili en önemli iki faktör, nakil sırasında hastalık durumu (tam remisyon) ($p<0,0001$) ve Cy'ye iki immünoşüpresif ajanın eklenmesiydi ($p=0,02$)¹⁴. Çalışmamızın ortanca takip süresi ikinci yıla ulaşmamış olmakla birlikte, diğer çalışmaların sonuçlarına benzer veya daha iyi görünmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın birçok kısıtlılığı vardır. Çalışmamızın dizaynı retrospektiftir, her iki grupta da yetersiz hasta sayısı vardı ve PTCy grubundaki hastaların medyan takip süresi diğerine göre daha kısaydı. Ayrıca, hazırlama rejimlerinin veya hastalık alt gruplarının dağılımı her iki grupta da aynı değildi. Dolayısıyla miyeloablative ve non-miyeloablative rejimler arasındaki farkı

karşılaştırmadık. Çalışmamızdaki hastalar en az iki yıl takip edilecek ve elde edilen sonuçlar güncel bilgiler ışığında literatüre eklenecektir.

SONUÇ

Uzun yıllardır HLA haploidentik AKHN hastalarında GVHH profilaksisinde başarıyla kullanılan yüksek doz PTCy, HLA uyumlu (kardeş/kardeş olmayan) AKHN sonrası GVHH profilaksisinde de başarıyla kullanılabilir. GVHH profilaksisindeki başarısının yanı sıra diğer immünoşüpresif tedavilerin erken dönemde kesilmesine olanak sağladığı, graft-versus hastalık etkisinin devamına katkı sağladığı, CMV reaktivasyonunda ve febril nötropenide olası bir azalmaya neden olduğu ve dolayısıyla PS ve GS üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Diğer GVHH profilaksilerine kıyasla PTCy'nin en ucuz, en uygulanabilir ve klinik olarak en etkili olduğu söylenebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 2021/0018, tarih: 13.01.2021).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.K., Konsept: O.K., T.E., Dizayn: O.K., T.E., Veri Toplama veya İşleme: O.K., Analiz veya Yorumlama: O.K., T.E., Literatür Arama: O.K., T.E., Yazan: O.K., T.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:641-50.
- De Jong CN, Meijer E, Bakunina K, Nur E, van Marwijk Kooij M, R. de Groot M, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results of the Prospective Randomized HOVON-96 Trial in Recipients of Matched Related and Unrelated Donors. *Blood.* 2019;134(Supplement 1):1.
- Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol.* 1997;97:855-64.
- Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell PV, Storer BE, McCune JS, Storb R, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host

- disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood*. 2016;127:1502-8.
5. Storb R, Deeg HJ, Farewell V, Doney K, Appelbaum F, Beatty P, et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood*. 1986;68:119-25.
 6. Luznik L, Bolaños-Meade J, Zahurak M, Chen AR, Smith BD, Brodsky R, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood*. 2010;115:3224-30.
 7. Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, de Lima MJ, Wei W, Medeot M, et al. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *J Clin Oncol*. 2014;32:3497-505.
 8. Moiseev IS, Pirogova OV, Alyanski AL, Babenko EV, Gindina TL, Darskaya EI, et al. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Unrelated Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1037-42.
 9. Steering Committee Of The Blood And Marrow Transplant Clinical Trials Network. The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network: An Effective Infrastructure for Addressing Important Issues in Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1747-57.
 10. Bolaños-Meade J, Reshef R, Fraser R, Fei M, Abhyankar S, Al-Kadhimi Z, et al. Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203). *The Lancet Haematology*. 2019;6:e132-43.
 11. Carnevale-Schianca F, Caravelli D, Gallo S, Coha V, D'Ambrosio L, Vassallo E, et al. Post-Transplant Cyclophosphamide and Tacrolimus-Mycophenolate Mofetil Combination Prevents Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation from HLA-Matched Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:459-66.
 12. El Fakih R, Kotb A, Hashmi S, Chaudhri N, Alsharif F, Shaheen M, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia in adolescent patients. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:182-8.
 13. Leo L, Allen CR, Michele K, Emilie BC, Javier BM, Christopher TJ, et al. Post-Transplantation High-Dose Cyclophosphamide (Cy) Is Effective Single Agent GVHD Prophylaxis That Permits Prompt Immune Reconstitution after Myeloablative HLA Matched Related and Unrelated Bone Marrow Transplantation (BMT). *Blood*. 2006;108:2891.
 14. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Afanasyev B, Cornelissen JJ, Elmaagacli A, et al. Post-transplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT. *J Hematol Oncol*. 2018;11:40.