

# Multipl Miyelom Hastalarında Otolog Kök Hücre Nakli Öncesi Tedavilerin Febril Atak ve Engrafman Zamanına Etkisi

## The Effect of Treatments Prior to Autologous Stem Cell Transplantation on Febrile Attack and Engraftment Time in Multiple Myeloma Patients

Merve AYDOĞAN<sup>1</sup>, Zeynep BÜYÜKMERT<sup>2</sup>, Güldane CENGİZ SEVAL<sup>1</sup>, Meltem KURT YÜKSEL<sup>1</sup>, Pervin TOPÇUOĞLU<sup>1</sup>, Selami Koçak TOPRAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*Bu makale, 1-5 Kasım 2023 tarihinde Antalya'da düzenlenen 49. Ulusal Hematoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

### ÖZ

**Amaç:** Multipl miyelom hastalığı, hematolojik maligniteler arasında sık görülen bir kanser türüdür ve tedavisi sürekli değişmekte ve gelişmektedir. Bu çalışmada, güncel miyelom tedavilerinin otolog nakil sürecinde febril atak ve engrafman zamanı üzerindeki etkileri incelenmiştir.

**Hastalar ve Yöntem:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesinde Ocak 2018-Ocak 2023 tarihleri arasında otolog kök hücre nakli yapılan multipl miyelom hastaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalar, nakil öncesi aldıkları indüksiyon tedavilerine göre yedi gruba ayrılmıştır. Hastaların nakil sürecindeki febril atak ve engrafman zamanları kaydedilmiş ve tedavi gruplarına karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Merkezimizde son beş yıl içinde 246 multipl miyelom tanılı hastaya otolog nakil yapıldı. Hastaların 133 (%54)'ü erkek, 113 (%46)'ü kadındı. Ortanca yaş 58.5 (min= 32, maks= 74)'ti. Nakil sırasında hastaların 208 (%84.6)'inde febril atak olurken, 38 (%15.4)'inde hiç ateş gözlenmedi. Ortanca febril atak zamanı yedi gündü (min= 1, maks= 17) ve nakil öncesi verilen tedavilere göre, hastaların febril atak zamanı farklı değildi ( $p=0.088$ ). Tüm tedavi gruplarına göre nötrofil engrafman süresi; nötrofil  $> 500/\mu\text{L}$ : ortanca 11 gün (min=10, maks= 35) ve trombosit engrafman süresi; trombosit  $> 20000/\mu\text{L}$ : 12 gündü (min= 0, maks= 44). Daratumumablı tedavi alan hastalarda nötrofil engrafmanı bir gün, trombosit engrafman zamanı iki gün uzun izlendi. Üç sıra tedavi alan grupta ise nötrofil ve trombosit engrafman süreleri bir gün uzadı ( $p=0.002$ ,  $p=0.028$ ,  $p=0.164$ ). VCD, VRd ve VTd alan grupların kendi içinde karşılaştırmasında engrafman süreleri arasında fark bulunmadı.

**Sonuç:** Nakil öncesi uygulanan güncel tedavi yaklaşımlarının, nakil sürecinde febril atak zamanını etkilemediği ancak daratumumab tedavisi gören ve çok sıra tedavi alan hastalarda engrafman zamanının uzadığı gözlemlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl miyelom; otolog nakil; engrafman; febril atak

### ABSTRACT

**Objective:** Multiple myeloma disease is a common type of cancer among hematological malignancies and its treatment is constantly changing and developing. This study aimed to show the effect of current myeloma treatments on febrile attack and engraftment time during the autologous transplantation process.

**Makale atfı:** Aydoğan M, Büyükmert Z, Cengiz Seval G, Kurt Yüksel M, Topçuoğlu P, Toprak SK. Multipl miyelom hastalarında otolog kök hücre nakli öncesi tedavilerin febril atak ve engrafman zamanına etkisi. LLM Dergi 2024;8(2):51-56.

### Yazışma Adresi

Merve AYDOĞAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş: 16.03.2024 - Kabul: 26.07.2024

E-posta: mervea2015@gmail.com

**Patients and Methods:** Multiple myeloma patients who underwent autologous stem cell transplantation between January 2018 and January 2023 at Ankara University School of Medicine, Department of Hematology, Stem Cell Transplantation Unit were retrospectively examined. Patients were divided into seven groups according to the induction treatments they received before transplantation. The febrile attack and engraftment times of the patients during the transplantation process were recorded. Febrile attack and engraftment times were compared according to treatment groups.

**Results:** In our center, autologous transplantation was performed in 246 patients diagnosed with multiple myeloma in the last five years. One hundred and thirty three percent (54%) of the patients were male and 113 (46%) were female. The median age was 58.5 years (min: 32 max: 74). During transplantation, 208 (84.6%) of the patients had a febrile attack, while 38 (15.4%) had no fever. The median febrile attack time was seven days (min= 1, max= 17) and the febrile attack time of the patients did not differ according to the treatments given before transplantation ( $p=0.088$ ). Neutrophil engraftment time according to all treatment groups; neutrophils  $> 500/\mu\text{L}$ : median 11 days (min= 10, max= 35) and platelet engraftment time; platelet  $> 20000/\mu\text{L}$ : 12 days (min= 0, max= 44). In patients receiving treatment with daratumumab, neutrophil engraftment time was observed to be one day longer, and platelet engraftment time was observed to be two days longer. In the group that received three lines of treatment, neutrophil and platelet engraftment times were prolonged by one day ( $p=0.002$ ,  $p=0.028$ ,  $p=0.164$ ). No difference was found between the engraftment times between the groups receiving VcD, VRd and VTd.

**Conclusion:** It was observed that current treatment approaches given before transplantation did not affect the febrile attack time during the transplantation process, but the engraftment time was prolonged in patients receiving daratumumab treatment and multiple lines of therapy.

**Key Words:** Multiple myeloma; autologous transplant; engraftment; febrile attack

## GİRİŞ

Multipl miyelom (MM), tüm kanserlerin %1-%1.8'ini ve tüm hematolojik malignitelerin %10-%15'ini oluşturmaktadır (1). Çoğu hasta için hala kür sağlanamayan bir hastalık olmasına rağmen yeni ilaçların ortaya çıkmasıyla birlikte genel sağkalım son 10 yılda önemli ölçüde iyileşmiş ve tedavi yöntemleri hızla değişmiş ve gelişmiştir (2). Günümüzde alkilleyici ilaçlar, kortikosteroidler, immünmodülatör ilaçlar, proteozom inhibitörleri ve monoklonal antikorlar ikili, üçlü ve hatta dördümlü kombinasyonlar halinde en çok kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır (2,3). Uygun hastalarda indüksiyon tedavisinden sonra otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) ile konsolidasyon uygulanmaktadır (1,2).

İndüksiyon tedavisi olarak proteozom inhibitörü ve deksametazon içeren üçlü kombinasyon standart tedavi yaklaşımıdır (4). Bu kombinasyona ilk olarak alkilleyici ilaçlar eklenmiş ve çok iyi kısmi yanıtlar (ÇİKY) elde edilmiştir (5). Ardından immünmodülatör ilaçların eklenmesiyle tam yanıt oranlarında artış sağlamıştır (6). Bortezomib, talidomid, deksametazon (VTd) kombinasyonu, bortezomib, siklofosamid, deksametazon (VcD) kombinasyonuna göre daha iyi yanıt oranları göstermiştir (7). Günümüzde ilk sıra standart tedavi bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd) ile indüksiyon tedavisidir (8). VcD ve VTd, daha çok böbrek yetmezliği olan hastalarda VRd'ye alternatif olarak kullanılmaktadır. Üçlü kombinasyonlara monoklonal antikor olan daratumumabın eklenmesi yanıt derinliğini arttırmıştır (9). Ayrıca, ikinci jenerasyon selektif proteozom inhibitörü olan karfilzomibin diğer ilaçlarla kombinasyonu ile daha yüksek yanıt oranları sağlamıştır (8).

Nakil öncesi indüksiyon tedavileri zamanla değişmiştir ve gelişmiştir. İkili tedaviler yerini üçlü tedavilere, üçlü

tedaviler de dördümlü tedavilere bırakmıştır. Transplanta uygun hastalarda, bu kombinasyon tedavilerinin 4-6 siklus verilmesinden sonra OPKHN ile pekiştirme standart yaklaşımıdır (10). Nakil sürecinde ise engrafman zamanını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. İnfüze edilen CD34+ hücre sayısı engrafman kinetiği üzerine en önemli etken olup hastaların cinsiyeti, kilosu, yaşı ve aldıkları kemoterapilerin etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır (11-13). Engrafman süresinin uzamaması; daha az kan ürünü transfüzyonu, daha az ateş, daha az enfeksiyon, daha az antibiyotik kullanımı, daha az hastane yatışı ve dolayısıyla daha düşük maliyet anlamına gelmektedir. Bu nedenle, nakillerde engrafman süreci her zaman önemlidir. Güncel miyelom tedavilerinin nakil sürecinde engrafman zamanını nasıl etkilediği ve febril atak zamanının bu süreçte nasıl etkilendiği ise merak konusudur.

Bu çalışmada, merkezimizde son beş yıl içinde verilen güncel miyelom tedavilerinin otolog nakil sürecinde febril atak ve engrafman zamanı üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

## HASTALAR ve YÖNTEM

### Hastalar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesinde Ocak 2018-Ocak 2023 tarihleri arasında OPKHN yapılan 312 hastanın kaydına ulaşıldı. Bunların arasından MM tanılı 246 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık evresi ve alt tipi, nakle girerken hastalık durumları, almış oldukları tedaviler geriye dönük olarak hastane ve nakil ünitesi veri tabanından kaydedildi. On sekiz yaşından küçük olanlar ve başka bir sebeple OPKHN yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

## Tedavi Grupları

Hastalar nakle kadar almış oldukları tedavilere göre yedi gruba ayrıldı. İlk dört grup bir sıra tedavi alan hastalardan oluşmaktaydı ve bir sıra tedavi en az dört, en çok altı siklustan oluşuyordu. Birinci grup bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (Grup 1: VCd), ikinci grup bortezomib-lenalidomid-deksametazon (Grup 2: VRd), üçüncü grup bortezomib-talidomid-deksametazon (Grup 3: VTd), dördüncü grup daratumumablı tedavi alan (Grup 4: DaraVd, DaraVCd, DaraVTd, Dara VRd) hastalardı. Beşinci grup iki sıra tedavi alan (Grup 5: VCd/VRd, VTd/VRd, VCd/KRd, VTd/KRd, VCd/VPd, VCd/DCEP, VRd/DCEP) ve altıncı grup ise üç sıra tedavi alan (Grup 6: VCd/VRd/KRd, VCd/VTd/VRd, VAd/VCd/DCEP, VRd/VPd/KPd, VCd/DaraVd/DCEP, VCd/VRd/DaraVd, VCd/KRd/DaraVd) hastalardan oluşmaktaydı (A: adriamisin; K: karfilzomib; P: pomalidomid; DCEP: deksametazon, siklofosfamid, etoposid, sisplatin). Yedinci grubu ise daha önce bir kez otolog nakil olan hastalar oluşturmaktaydı.

## Febril Atak ve Engrafman Zamanları

Hastaların nakil sürecindeki ilk febril atak ve nötrofil ve trombosit engrafman zamanları kaydedildi. Febril atak zamanı nötrofeniden bağımsız olarak kök hücre infüzyonundan sonra hastada vücut sıcaklığının bir saatten uzun süre  $\geq 38$  °C olduğu ya da bir defa  $\geq 38.3$  °C olduğu ilk gün olarak belirlendi. Nötrofil engrafman zamanı; kök hücre infüzyonundan sonraki nötrofil sayısının  $>500/\mu\text{L}$  olduğu üç ardışık günün ilk günü, trombosit engrafman zamanı ise trombosit replasmanı yapılmadan trombosit sayısının  $>20000/\mu\text{L}$  olduğu üç ardışık günün ilk günü olarak tanımlandı ve ona göre kaydedildi.

## İstatistik

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows 25.0 versiyonu ile analiz edildi. Sürekli değişkenler en az bir grupta normal dağılım göstermediğinden non-parametrik testler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca (min-maks), kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. İki grupta grup arasındaki farkın anlamlılığı sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin oluşturduğu gruplarda gruplar arası fark Ki-kare testi ile değerlendirildi. Tüm hesaplamalar iki uçlu olarak yapıldı ve  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Etik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan 12/02/2024 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır (Başvuru no: 2024000069 (2024/69) Karar no: İ01-77-24).

## BULGULAR

Merkezimizde son beş yıl içinde 246 MM tanılı hastaya OPKHN yapıldı. Hastaların 8 (%3)'üne AL amiloidoz eşlik etmekteydi. Hastaların 133 (%54)'ü erkek, 113 (%46)'ü kadındı. Ortanca yaş 58.5 (min= 32, maks= 74)'ti. Hastaların 212 (%86.2)'si ilk kez OPKHN olurken, 34 (%13.8)'ü ikinci kez OPKHN oldu. Hastaların büyük çoğunluğu Ig-G kappa miyelom olup, hastalık evresi Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS) evrelemesine göre üçtü. Nakil öncesi hastaların 104 (%42.3)'ü VCd, 23 (%9.3)'ü VRd, 13 (%5.3)'ü VTd, 23 (%9.3)'ü daratumumablı tedavi, 36 (%14.6)'sı iki sıra tedavi, 13 (%5.3)'ü en az üç sıra tedavi aldı ve %77.7'si ÇIKY ve tam yanıt (TY) ile nakle girdi. Nakil öncesinde hastaların büyük çoğunluğunda (%76.8) kök hücre mobilizasyonu granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF) ile sağlanırken, 26 (%10.6) hastada GCSF+pleriksafor, 23 (%9.3) hastada siklofosfamid (Cy)+GCSF, 8 (%3.3) hastada ise Cy+GCSF+pleriksafor ile sağlandı. Nakil sırasında Mel200 (n= 196), Mel140 (n= 44) ve Bu-Mel (n= 6) hazırlık protokolleri kullanıldı. Verilen CD34+ kök hücre sayısı ortalama  $4.87 \pm 1.56 \times 10^6/\text{kg}$  idi (Tablo 1).

Nakil sırasında hastaların 208 (%84.6)'inde febril atak olurken, 38 (%15.4)'inde hiç ateş gözlenmedi. Grup 1 tedavilerinin %86.5'inde, grup 2'nin %86.9'unda, grup 3'ün %76.9'unda, grup 4'ün %91.3'ünde, grup 5'in %86.1'inde, grup 7 nin %82.4'ünde ateş görülürken, en az oran grup 6'da gözlemlendi (%61.5) ( $p = 0.297$ ). Ortanca febril atak zamanı yedi gündü (min= 1 maks= 17) ve nakil öncesi verilen tedavilere göre hastaların febril atak zamanı farklı değildi ( $p = 0.088$ ) (Tablo 2).

Tüm tedavi gruplarına göre nötrofil engrafman süresi; nötrofil  $> 500/\mu\text{L}$ : ortanca 11 gün (min= 10, maks= 35), nötrofil  $> 1000/\mu\text{L}$ : ortanca 12 gün (min= 10, maks= 37) ve trombosit engrafman süresi; trombosit  $> 20000/\mu\text{L}$ : 12 gündü (min= 0, maks= 44). Daratumumablı tedavi alan hastalarda nötrofil engrafmanı bir gün, trombosit engrafman zamanı iki gün uzun izlendi. Üç sıra tedavi alan grupta da ise nötrofil ve trombosit engrafman süreleri bir gün uzadı ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.028$ ,  $p = 0.164$ ) (Tablo 3). VCd, VRd ve VTd alan grupların kendi içinde karşılaştırmasında engrafman süreleri arasında fark bulunmadı (Tablo 3A).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, merkezimizde son beş yılda OPLHN yapılan MM hastalarının nakil öncesi aldıkları tedavileri gruplandırarak bu tedavilerin nakil sürecindeki engrafman ve febril atak zamanına etkisini araştırdık. Tedavi gruplarını belirlerken üçlü tedavileri kendi içinde üç gruba ayırdık. Bu sayede, alkileyici ilaçlar ve immünomodülatör ilaçların proteozom inhibitörleri ve deksametazon ile kombinasyonunun engrafman ve ateş kinetiğine etkilerini detaylıca gözlemleyebildik. Daratumumab içeren tedavileri ayrı bir grupta topladık

Tablo 1. Hastaların özellikleri

<b>Toplam</b>	n= 246 (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	133 (54.1)
Kadın	113 (45.9)
<b>Yaş (min-maks)</b>	58.5 (32-74)
<b>Tanı</b>	
MM	238 (97)
MM+AL amiloidoz	8 (3)
<b>Hastalık Evresi</b>	
ISS-I	77 (31.3)
ISS-II	69 (28)
ISS-III	100 (40.7)
<b>Hastalık Alt Tipi</b>	
Ig-G	116 (69)
Ig-A	47 (28)
Ig-M/D	5 (3)
Serbest kappa	137 (56.1)
Serbest lambda	107 (43.9)
<b>Hastalık Yanıtı</b>	
TY	49 (20)
ÇİKY	142 (57.7)
KY	37 (15)
DH	18 (7.3)
<b>Nakil Sayısı</b>	
1. OPKHN	212 (86.2)
2. OPKHN	34 (13.8)
<b>Nakil Öncesi Tedaviler</b>	
Grup 1: VCd	104 (42.3)
Grup 2: VRd	23 (9.3)
Grup 3: VTd	13 (5.3)
Grup 4: Daratumumablı tedavi	23 (9.3)
Grup 5: İki sıra tedavi	36 (14.6)
Grup 6: Üç sıra tedavi	13 (5.3)
Grup 7: Daha önce OPKHN olanlar	34 (13.8)
<b>Kök Hücre Mobilizasyonu</b>	
GCSF	189 (76.8)
GCSF+Pleriksafor	26 (10.6)
Cy+GCSF	23 (9.3)
Cy+GCSF+Pleriksafor	8 (3.3)
<b>Hazırlık Protokolü</b>	
Mel200	196 (80)
Mel140	44 (18)
BuMel	6 (2)
<b>CD34+ (ortalama ± SD x 10<sup>6</sup>/kg)</b>	4.87 ± 1.56

TY: Tam yanıt, ÇİKY: Çok iyi kısmi yanıt, KY: Kısmi yanıt, DH: Durağan hastalık.

ve monoklonal antikorların etkisini değerlendirdik. Ayrıca, iki sıra ve üç sıra tedavi alan hastaları da iki ayrı grupta sınıflandırarak, nakil öncesi tedavi yoğunluğunun nakil sürecine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Üç yüz yirmi altı MM tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada, nakil öncesi ikili ve üçlü indüksiyon tedavisi alan hastaların engrafman süreleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (14). Bizim çalışmamızda, ikili tedavi alan hiç hasta bulunmamakla birlikte, üçlü tedaviler kendi içinde üç gruba ayrılmıştı ve bu gruplar arasında engrafman süresi açısından fark gözlemlenmemiştir. Hindistan'da Kuswaha ve arkadaşlarının 19 hasta ile yaptığı çalışmada ise VCd, VRd ve VTd alan hastalar arasında engrafman günleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (12). Başka bir çalışmada, daratumumab alan 12 hasta ile almayan 129 MM hastası karşılaştırılmıştır ve daratumumab alan grupta nötrofil engrafman süresinin üç gün, trombosit engrafman süresi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir gün gecikmiştir (15). Bizim çalışmamızda da daratumumablı kombinasyon tedavileri alan hastalarda, tüm gruplara göre nötrofil engrafman süresi bir gün, trombosit engrafman süresi iki gün uzamıştır.

Literatürde, OPKHN öncesinde daratumumab alan hastalarda daratumumabın kök hücre mobilizasyonu ve nakil sonrası sonuçlar üzerindeki potansiyel etkisine ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. CASSIOPEIA çalışmasında, Dara-VTd kolunda VTd koluna göre, hastalar daha fazla hasta pleriksafora ihtiyaç duymuş ve toplanan ve infüze edilen kök hücrelerin miktarının daha düşük olduğu görülmüştür (16). Daratumumab, CD38'i hedef alan IgG-kappa yapısında insan monoklonal antikordur. CD38 antijeni, sadece plazma hücrelerinde değil, görece daha az da olsa lenfoid ve myeloid hücrelerde ve çeşitli dokularda bulunan bir glikoproteindir (17). Ayrıca progenitor kök hücreler de CD38'i eksprese eder (18). Çalışmamızda, daratumumab alan hastalarda engrafman sürelerinin daha uzun bulunmasının nedeni net olarak bilinmemekle birlikte, daratumumabın öncül hücrelerin olgunlaşması üzerinde etkisi olabilir veya daratumumab infüzyonunun kök hücrelerin kemik iliğine yerleşmesini geciktirmiş olabilir. Ayrıca, daratumumabın yarı ömrü kombinasyon tedavilerinde  $23.3 \pm 11.8$  gün, monoterapilerde ise  $18.0 \pm 9.0$  gün olarak ölçülmüştür (19). Bu, daratumumab içeren tedavi alan hastalarda, daratumumabın kök hücre mobilizasyonu ve toplanması sırasında etkisinin hala olabileceğini ve kök hücrelerde ifade edilen CD38'e bağlanabileceğini göstermektedir. Bu durum, engrafman süresinin uzamasına dolaylı olarak yol açmış olabilir.

Çalışmamızda, üç sıra tedavi alan grupta da engrafman süresinin uzadığı görülmüştür. Bu hastaların diğer gruplara oranla daha yoğun ve çoklu tedaviye maruz kalmaları ile ilişkilendirilmiştir. Ancak iki sıra tedavi alan hastalarda engrafman sürelerinde bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

Tablo 2. Tedavi ve febril atak ilişkisi

Nakil Öncesi Tedaviler	n	Ateş, n (%)		p	Ateş Zamanı	
		Yok	Var		Gün (Min-Maks)	p
Tüm Gruplar	246	38 (15.4)	208 (84.6)	0.297	7 (1-17)	0.088
Grup 1	104	14 (13.5)	90 (86.5)		7 (1-12)	
Grup 2	23	3 (13.1)	20 (86.9)		7 (2-8)	
Grup 3	13	3 (23.1)	10 (76.9)		6 (3-9)	
Grup 4	23	2 (8.7)	21 (91.3)		7 (4-11)	
Grup 5	36	5 (13.9)	31 (86.1)		7 (1-17)	
Grup 6	13	5 (38.5)	8 (61.5)		7.5 (5-15)	
Grup 7	34	6 (17.6)	28 (82.4)		6 (1-11)	

Tablo 3. Tedavi ve engrafman ilişkisi

Nakil Öncesi Tedaviler	Engrafman Zamanı-Gün (Min-Maks)					
	Nötrofil> 500/µL	p	Nötrofil> 1000/µL	p	Trombosit> 20000/µL	p
Tüm Gruplar	11 (10-35)	0.002	12 (10-37)	0.028	12 (0-44)	0.164
Grup 1	11 (10-25)		12 (10-25)		11 (0-44)	
Grup 2	11 (10-13)		12 (11-14)		12 (0-16)	
Grup 3	11 (10-14)		11 (10-15)		11 (9-18)	
Grup 4	<b>12 (10-17)</b>		<b>13 (11-18)</b>		<b>14 (0-27)</b>	
Grup 5	11 (10-21)		12 (10-23)		11.5 (0-42)	
Grup 6	<b>12 (11-22)</b>		12 (11-23)		<b>13 (9-23)</b>	
Grup 7	11 (10-35)		12 (10-37)		11 (0-42)	

Tablo 3A. Tedavi ve engrafman ilişkisi

Nakil Öncesi Tedaviler	Engrafman Zamanı-Gün (Min-Maks)					
	Nötrofil> 500/µL	p	Nötrofil> 1000/µL	p	Trombosit> 20000/µL	p
Grup 1	11 (10-25)	0.873	12 (10-25)	0.392	11 (0-44)	0.982
Grup 2	11 (10-13)		12 (11-14)		12 (0-16)	
Grup 3	11 (10-14)		11 (10-15)		11 (9-18)	

Hastaların nakil sürecinde ilk febril atak zamanının tedavilerden etkilenip etkilenmediğini de incelenmiştir. Ortanca ateş zamanı yedi gün olup gruplar arasında fark bulunmamıştır. Kumar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ateş süreleri ikili ve üçlü tedavi alan MM hastaları arasında karşılaştırılmış ve ateş süresi ortanca dört gün olarak bulunmuş, gruplar arasında fark bulunmamıştır. ( $p=0.887$ ) (14).

Çalışmamızda hastaların aldığı indüksiyon tedavilerindeki siklus sayısı 4-6 arasında değişmekte olup benzerdi ancak aynı değildi. Siklus sayısına göre tedavilerde gruplandırma yapılamadı. Ayrıca, iki ya da üç sıra tedavi alan hastaların tedavileri de homojen olmadığı için alt gruplara ayıramadı ve istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Bu durumlar çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda güncel tedavi yaklaşımlarının nakil sürecindeki febril atak ve engrafman zamanı

üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Nakil öncesi verilen tedavilere göre febril atak zamanında değişiklik gözlemlenmiştir. Ancak engrafman süresinin tedavilerden etkilendiği görülmüştür. Daha sağlıklı değerlendirmeler için randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan 12/02/2024 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır [Başvuru no: 2024000069 (2024/69) Karar no: İ01-77-24].

#### 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: MA, GCS, MKY, PT, SKT; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: MA, GCS, MKY, PT, SKT; Verilerin toplanması: MA, ZB, GCS, MKY, PT, SKT; Makalenin yazımı: MA, ZB, GCS, MKY, PT, SKT; Onaylama: MA, ZB, GCS, MKY, PT, SKT.

**KAYNAKLAR**

- Perrot A. How i treat frontline transplantation-eligible multiple myeloma. *Blood* 2022;139(19):2882-8. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008735>
- Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G ve ark. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014;99(2):232-42. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.099358>
- Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N ve ark. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: Recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021;22(3):e105-18.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G ve ark. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(t). *Ann Oncol* 2021;32(3):309-22. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
- Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW ve ark. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2015;29(8):1721-9. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.80>
- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M ve ark. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376(14):1311-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611750>
- Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaleteix C, Roussel M ve ark. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: Results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 2016;127(21):2569-74. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-693580>
- Goel U, Usmani S, Kumar S. Current approaches to management of newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol* 2022;97(1):s3-25. <https://doi.org/10.1002/ajh.26512>
- Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C ve ark. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: The GRIFFIN trial. *Blood* 2020;136(8):936-45. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005288>
- Multiple myelom tanı ve tedavi kılavuzu. 2020: Türk Hematoloji Derneği.
- Hassan MN, Fauzi HM, Husin A, Mustaffa R, Hassan R, İbrahim MI ve ark. Autologous peripheral blood stem cell transplantation among lymphoproliferative disease patients: Factors influencing engraftment. *Oman Med J* 2019;34(1):34-43. <https://doi.org/10.5001/omj.2019.06>
- Kushwaha N, Kumar S, Sheikh MA, Philip J, Sharma S, Biswas AK ve ark. Association of CD 34 positive cell dose with engraftment kinetics in autologous peripheral blood stem cell transplant patients of multiple myeloma. *Med J Armed Forces India* 2022;78(3):296-301. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.01.015>
- Topçuoğlu P, Özcan M. Neutropenic fever and stem cell mobilization. *J Clin Apher* 2019;34(4):517-8. <https://doi.org/10.1002/jca.21688>
- Kumar L, Gundu N, Kancharia H, Sahoo RK, Malik PS, Sharma A ve ark. Multiple myeloma-effect of induction therapy on transplant outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(2):80-90.e5. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.08.021>
- Al Saleh AS, Sidiqi MH, Gertz MA, Muchtar E, Lacy MQ, Warsame RM ve ark. Delayed neutrophil engraftment in patients receiving daratumumab as part of their first induction regimen for multiple myeloma. *Am J Hematol* 2020;95(1):e8-10. <https://doi.org/10.1002/ajh.25654>
- Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L ve ark. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10192):29-38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1)
- Gozzetti A, Ciofini S, Simoncelli M, Santoni A, Pacelli P, Raspadori D ve ark. Anti CD38 monoclonal antibodies for multiple myeloma treatment. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18(5):2052658. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2052658>
- Prosper F, Stroncek D, Verfaillie CM. Phenotypic and functional characterization of long-term culture-initiating cells present in peripheral blood progenitor collections of normal donors treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1996;88(6):2033-42. <https://doi.org/10.1182/blood.V88.6.2033.bloodjournal8862033>
- Xu XS, Dimopoulos MA, Sonneveld P, Ho PJ, Belch A, Leiba M ve ark. Pharmacokinetics and exposure-response analyses of daratumumab in combination therapy regimens for patients with multiple myeloma. *Adv Ther* 2018;35(11):1859-72. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0815-9>