



## The Impact of Bone Marrow Fibrosis on Transplant Outcomes in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multiple Myeloma Hastalarında Kemik İliği Fibrozisinin Nakil Sonuçlarına Etkisi

Ebru Kılıç Güneş<sup>1</sup> | Meltem Aylı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital, Department of Hematology, Ankara, Türkiye.

### Sorumlu Yazar | Correspondence Author

Ebru Kılıç Güneş

ebrukilic83@hotmail.com

**Address for Correspondence:** University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital, Department of Hematology, Ankara, Türkiye.

### Makale Bilgisi | Article Information

**Makale Türü | Article Type:** Araştırma Makalesi | Research Article

**Doi:** <https://doi.org/10.52827/hitmedj.1501040>

**Geliş Tarihi | Received:** 13.06.2024

**Kabul Tarihi | Accepted:** 16.09.2024

**Yayın Tarihi | Published:** 14.10.2024

### Atıf | Cite As

Güneş EK, Aylı M. The Impact of Bone Marrow Fibrosis on Transplant Outcomes in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Hitit Medical Journal 2024;6(3): 340-348. <https://doi.org/10.52827/hitmedj.1501040>

**Hakem Değerlendirmesi:** Alan editörü tarafından atanan en az iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Etik Beyanı:** 22.08.2023 tarihli ve 2023-312 numaralı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

**İntihal Kontrolleri:** Evet (iThenticate)

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çalışma ile ilgili çıkar çatışması beyan etmemiştir.

**Şikayetler:** [hmj@hitit.edu.tr](mailto:hmj@hitit.edu.tr)

**Katkı Beyanı:** İkir/Hipotez: EKG, MA Tasarım: EKG, MA Veri Toplama/Veri İşleme: EKG, MA Veri Analizi: EKG, MA Makalenin Hazırlanması: EKG, MA.

**Hasta Onamı:** Çalışmaya dahil edilen tüm bireysel katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Finansal Destek:** Bu çalışma ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

**Telif Hakkı & Lisans:** Dergi ile yayın yapan yazarlar, CC BY-NC 4.0 kapsamında lisanslanan çalışmalarının telif hakkını elinde tutar.

**Peer Review:** Evaluated by independent reviewers working in the at least two different institutions appointed by the field editor.

**Ethical Statement:** Approved by the Health Sciences University Gülhane Faculty of Medicine Ethics Committee dated 22.08.2023 and numbered 2023-312.

**Plagiarism Check:** Yes (iThenticate)

**Conflict of Interest:** The authors declared that, there are no conflicts of interest.

**Complaints:** [hmj@hitit.edu.tr](mailto:hmj@hitit.edu.tr)

**Authorship Contribution:** Idea/Hypothesis: EKG, MA Design: EKG, MA Data Collection/Data Processing: EKG, MA Data Analysis: EKG, MA Manuscript Preparation: EKG, MA.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from all participants.

**Financial Disclosure:** There are no financial funds for this article.

**Copyright & License:** Authors publishing with the journal retain the copyright of their work licensed under CC BY-NC 4.0.

# The Impact of Bone Marrow Fibrosis on Transplant Outcomes in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

## ABSTRACT

**Objective:** In newly diagnosed multiple myeloma, bone marrow fibrosis is observed in 8-57% of cases. In this retrospective study, we aimed to investigate the clinical and demographic characteristics of multiple myeloma patients with bone marrow fibrosis, as well as the impact of bone marrow fibrosis on engraftment and transplant outcomes following autologous hematopoietic stem cell transplantation.

**Material and Method:** Our study included 78 newly diagnosed multiple myeloma patients who received induction therapy and underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation at our center between August 2016 and July 2023.

**Results:** Bone marrow fibrosis (grade I-III) was detected in 37 patients (47.5%). Patients with bone marrow fibrosis had a significantly higher percentage of bone marrow plasma cells compared to those without fibrosis (50% vs 35%,  $p=0.007$ ). After autologous hematopoietic stem cell transplantation, time to neutrophil and platelet engraftment were significantly longer in the group with bone marrow fibrosis (Median time to neutrophil engraftment:14 vs 13 days,  $p=0.005$ , Median time to platelet engraftment:16 vs 13 days,  $p=0.004$ ). The length of hospital stay after autologous hematopoietic stem cell transplantation was significantly longer in the group with bone marrow fibrosis (22 days vs 19 days,  $p=0.047$ ). No significant differences were found regarding neutrophil and platelet engraftment days when considering clinical, demographic, and other transplant-related factors.

**Conclusion:** In conclusion, our study found that newly diagnosed multiple myeloma patients with bone marrow fibrosis had longer neutrophil and platelet engraftment times and longer hospital stays after autologous hematopoietic stem cell transplantation. There is a need for larger prospective studies to determine the optimal amount of CD34 (+) stem cells and to explore more effective use of supportive therapies and growth factors in this patient group.

**Keywords:** Autologous hematopoietic stem cell transplantation, bone marrow fibrosis, Multiple Myeloma, neutrophil engraftment, platelet engraftment.

## ÖZET

**Amaç:** Yeni tanı multiple myelomda kemik iliğinde fibrozis %8-57 arasında görülmektedir. Bu retrospektif çalışmamızda, kemik iliğinde fibrozis olan multiple myelom hastalarının klinik ve demografik özellikleri ile kemik iliği fibrozisinin otolog hematopoetik kök hücre nakli sonrası engraftmana ve nakil sonuçlarına etkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza, Ağustos 2016 ile Temmuz 2023 tarihleri arasında merkezimizde multiple myelom tanısı ile indüksiyon tedavisi verilen ve otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan 78 hasta dahil edildi.

**Bulgular:** Hastaların 37'sinde (%47,5) kemik iliğinde grade I - III fibrozis saptanmıştır. Kemik iliğinde fibrozis saptanan hastalarda kemik iliği plazma hücre oranı anlamlı daha yüksek tespit edilmiştir (%50 vs %35,  $p=0.007$ ). Fibrozisi olan ve olmayan multiple myelom hastalarının diğer klinik ve demografik özellikleri benzerdir. Otolog hematopoetik kök hücre naklinde verilen CD34(+) kök hücre miktarları ve melfalan dozları da her iki grup arasında benzerdir. Otolog hematopoetik kök hücre nakli sonrası, nötrofil ve trombosit engraftmanı, kemik iliğinde fibrozis olan grupta anlamlı olarak daha uzun tespit edilmiştir (Medyan nötrofil engraftman günü: 14 vs 13 gün, ( $p=0.005$ ), medyan trombosit engraftman günü: 16 vs 13.gün, ( $p=0.004$ ). Otolog hematopoetik kök hücre nakli sonrası hastanede kalış süresi, kemik iliğinde fibrozis olan grupta anlamlı daha uzun tespit edilmiştir (22 gün vs 19 gün,  $p=0.047$ ). Hastaların nötrofil ve trombosit engraftman günü üzerine etki edebilecek diğer hasta, hastalık ve transplant ilişkili faktörler açısından anlamlı fark tespit edilememiştir.

**Sonuç:** Çalışmamız sonucunda, kemik iliğinde fibrozis tespit edilen, yeni tanı multiple myelom hastalarında otolog hematopoetik kök hücre nakli sonrası nötrofil ve trombosit engraftman günü ile hastanede kalış süresi daha uzun saptanmıştır. Bu hasta grubunda optimal CD34(+) kök hücre miktarının belirlenmesi, destek tedavilerin ve büyüme faktörlerinin daha etkin kullanımı ile ilgili daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Kemik iliği fibrozisi, Multiple Miyelom, nötrofil engraftmanı, otolog hematopoetik kök hücre nakli, trombosit engraftmanı.

## Giriş

Multiple myelom (MM) klonal plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile birlikte end organ hasarı olarak tanımlanan, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, anemi ve litik kemik lezyonları ile karakterizedir (1, 2). Tüm kanserlerin %1'ini, hematolojik malignitelerin ise %10'unu oluşturur ve ikinci en sık görülen hematolojik malignitedir (3, 4).

Transplanta uygun, yeni tanı MM hastalarında, indüksiyon kemoterapisini takiben otolog hematopoetik kök hücre nakli (OKHN) ve nakil sonrası idame tedavisi standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir (5, 6). OKHN ile nakil öncesinde mobilize edilen hematopoetik kök hücreler, hazırlama rejimi olarak tanımlanan myeloablatif kemoterapi sonrası hastaya infüze edilmekte ve kök hücrelerin kemik iliği nişine yerleşerek hematopoezin yeniden başlaması hedeflenmektedir. Transfüzyon desteği olmaksızın, infüze edilen kök hücrelerin tekrar hematopoezi başlatması engrafman olarak adlandırılır (7). Çalışmalarda standardizasyonu sağlama amaçlı, nötrofil ve trombosit engrafmanı için objektif kriterler tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalara göre nötrofil engrafmanı ortalama 11-15. günler arası, trombosit engrafmanı ise 11-18. günler arasında gerçekleşmektedir (7, 8). Engrafmanın 21 günden uzun sürmesi gecikmiş engrafman olarak tanımlanırken; 42 günü aşması ise primer engrafman yetmezliği olarak tanımlanmaktadır (9, 10).

MM mikroçevresi klonal plazma hücreleri, hücre dışı matriks proteinleri; adipositler ve fibroblastların oluşturduğu stromal hücreler; osteoblastlar, osteoklastlar, mezenkimal kök hücreler, inflamatuvar hücreler, büyüme faktörleri, sitokinler ve vasküler yapılardan oluşmaktadır. Kemik iliği mikroçevresinin, MM hücrelerinin büyüme ve hayatta kalmasını desteklediği, hücrel immüniteyi baskıladığı, böylece hastalık progresyonunda ve tedavi direncinde önemli rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. Son yıllarda MM tedavisindeki büyük gelişmelere rağmen; sadece plazma hücrelerini hedefleyen tedavi başarısının sınırlı olması nedeni ile mikroçevreyi de hedefleyen tedavilerin önemi vurgulanmıştır (11-14).

Kemik iliğinde retikülin ya da kollajen lif artışı olarak tarif edilen kemik iliği fibrozisi, primer myelofibrozis gibi myeloproliferatif hastalıklarda görülebileceği gibi; lösemi, lenfoma, enfeksiyonlar, endokrinopatiler veya diğer solid malignitelere sekonder olarak da

gelişebilir (15, 16). Kemik iliği fibrozisinde öne çıkan mekanizma Transforming Growth Faktör Beta (TGF- $\beta$ ) ve megakaryositlerden salınan diğer sitokinler olsa da, aslında çok daha kompleks bir alt yapısı olduğunu düşündüren kanıtlar mevcuttur (17). MM hastalarında tanı anında kemik iliği fibrozisi %8-57 oranında tespit edilmektedir (18-20). Biz çalışmamızda merkezimizde OKHN yapılmış olan yeni tanı MM hastalarında kemik iliği fibrozisi olan ve olmayan hastalardaki klinik, demografik özellikleri analiz etmeyi; kemik iliği fibrozisi olan hastalarda fibrozisin OKHN sonrası engrafmana ve nakil sonuçlarına etkisini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında, MM tanısı ile indüksiyon tedavisi sonrası OKHN uygulanmış olan tüm hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada Dünya Tabipleri Birliği Helsinki Bildirgesi ve iyi klinik uygulamalar kılavuzu ilkelerine bağlı kalınmış ve tüm hastalardan çalışmaya dahil edilmek üzere yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışmamız; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi 22.08.2023 tarih ve 2023-312 sayılı onamı ile etik kurul onayı almıştır.

### *Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar*

Çalışmamıza, Ağustos 2016 - Temmuz 2023 tarihleri arasında, SBÜ GEAH Hematoloji Bilim Dalında, Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından 2014 yılında revize edilmiş tanı kriterlere göre MM tanısı konulmuş (2), OKHN'ne uygun olan, indüksiyon tedavisi/tedavileri sonrası yeterli kök hücre mobilizasyonu ve OKHN yapılmış olan 18-70 yaş arası toplam 78 hasta dahil edilmiştir. Tanı anında transplanta uygun olmayan ya da yeterli kök hücre mobilizasyonu yapılamayan veya transplanta uygun olmasına rağmen nakil olmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca takip ya da tedavi verilerine erişilemeyen, eksik takip verisi olan veya takipten çıkan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Öncesinde başka bir malignite nedeniyle kemoterapi/radyoterapi almış olanlar, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru  $>2$  olanlar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $<50$  olanlar, ağır pulmoner komorbiditesi olanlar; yeterli karaciğer fonksiyonu olmayan hastalar; OKHN'ne

uygun olmayan grup olarak değerlendirilmiştir.

Tüm hastalar, international staging system (ISS) ve revize ISS evreleme sistemine göre evrelendirilmiş; hepsine tanı anında ve nakil öncesi dönemde kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. Yüksek sitogenetik risk; 1q değişiklikleri, del(17p), t(4;14) ve t(14;16) olarak belirlenmiştir (21-23). Tanı anındaki kemik iliği fibrozisinin değerlendirilmesi için retikülin boyama yapılmış, fibrozis düzeyi Avrupa konsensüsü dikkate alınarak I-III arasında gradelenmiş; I düşük grade fibrozis, II-III ise yüksek grade fibrozis olarak tanımlanmıştır (24). Tanı anındaki kemik iliğinde grade II-III fibrozis tespit edilen hastalarda eşlik edebilecek hematolojik ve non-hematolojik diğer nedenler dışlanmıştır. Hastaların demografik verileri, tanı anı hemogram ile biyokimya sonuçları, genetik risk faktörleri, ISS ve R-ISS risk skorları, nakil öncesi almış oldukları kemoterapi protokolleri, nakil hazırlama rejimleri, mobilize/infüze edilen CD34(+) kök hücre sayısı, engraftman günleri, hastanede kalış süreleri retrospektif olarak analiz edilmiştir.

### Tedavi Protokolleri

#### İndüksiyon Tedavileri

Hastaların yaş, performans, komorbiditeleri ve ilaca erişebilme gibi faktörlerine bağlı olarak hematopoetik kök hücre nakli öncesinde indüksiyon rejimi olarak VCD (Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, siklofosamid 300 mg/m<sup>2</sup>, deksametazon 40 mg/hafta) ya da VRd (Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, lenalidomid 10-25 mg/gün, deksametazon 40 mg/hafta) tedavileri verildi. Birinci basamak indüksiyon rejimlerine yanıtın değerlendirilmesi, International Myeloma Working Group- 2016 (IMWG-2016) yanıt değerlendirme kriterlerine göre yapıldı (25). Minimum 4 siklus uygulanan indüksiyon tedavisiyle en az kısmi yanıt elde edilen hastalarda kök hücre mobilizasyonuna geçildi. 4 siklus tedavi ile en az kısmi yanıt elde edilemeyenlerde, ya da indüksiyon tedavisi esnasında progresif hastalığı olanlarda ikinci basamak tedavi verildi. İkinci basamak tedavi seçimi; yine yaş, performans, komorbidite, ilaca erişebilme faktörleriyle birlikte birinci basamak tedavi rejimine bağlı olarak belirlenmiştir.

*Kök Hücre Mobilizasyonu ve Ototolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli*

İndüksiyon tedavisi ile IMWG-2016 kriterlerine göre, en az parsiyel yanıt elde edilmiş olan hastalara kök hücre mobilizasyonu ve OKHN uygulanmıştır. Kök

hücre mobilizasyon protokolü olarak hastalara tek başına granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) (2x5 mcg/kg/gün) ya da kemoterapi ile birlikte G-CSF uygulanmıştır. Periferik hematopoetik kök hücreler, 2,5 kan volümü aferez ile santral/periferik kateter yardımı ile toplanmıştır. En az 2x10<sup>6</sup>/kg CD34(+) kök hücre toplanan hastalarda OKHN'ne ilerlenmiştir. Hastalara OKHN hazırlama rejimi olarak melfalan verilmiştir. Hastaların yaş, performans ve kreatinin klerensine göre melfalan dozu 140 mg/m<sup>2</sup> ya da 200 mg/m<sup>2</sup> olarak belirlenmiştir. Melfalan -2.günde, tek gün infüzyon olarak uygulanmıştır. 0.günde hematopoetik kök hücre infüzyonu verilmiştir. Tüm hastalara nakil sonrası +5.günden itibaren nötrofil engraftmanına kadar 5 mcg/kg/gün dozundan G-CSF uygulanmıştır. Transplantasyon sonrasında hastalara hemogloblin düzeyini en az 7 g/dl'de tutacak şekilde eritrosit süspansiyonu, platelet düzeyini ise 20000/mm<sup>3</sup>'de tutacak şekilde trombosit transfüzyonu yapılmıştır.

#### Tanımlar

Nakil sonrası hastaların nötrofil ile trombosit engraftman günleri, hastanede kalış süreleri ve sağkalımları analiz edilmiştir. Nötrofil engraftmanı, mutlak nötrofil sayısının >500/mm<sup>3</sup> olduğu 3 ardışık günün ilk günü; trombosit engraftmanı replasman yapılmaksızın trombosit sayısının >20000/mm<sup>3</sup> olduğu ardışık 7 günün ilk günü olarak tanımlanmıştır. Hastaların hastanede yatış süreleri, kök hücre infüzyonundan itibaren (0. günden) hesaplanmıştır.

#### İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler Windows Statistical Package For Social Sciences (SPSS) 23.0 kullanılarak analiz edildi. Sayısal değişkenler içinde normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak veya normal dağılım göstermeyenler ortanca (minimum-maksimum) olarak tanımlandı. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile dağılımın normalliği saptandıktan sonra sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi veya Student t-testi ile, kategorik değişkenler ise Ki-kare testi veya Fisher's Exact testi ile karşılaştırıldı. *p* değeri 0,05'ten küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### Bulgular

Merkezimizde OKHN uygulanmış toplamda 78

hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 46'sı (%58,9) erkek, 32'si ise (%41,1) kadındı. Hastaların medyan yaşı 60 (aralık: 40-70) olup, hastaların 53'ü (%67,9) 65 yaş ve altındaydı. Tanı anındaki biyopsi sonucuna göre hastaların 41'inde (%52,5) kemik iliğinde fibrozis tespit edilmezken, 37'sinde (%47,5) tanı anında grade I-III fibrozis saptandı. Kemik iliğinde fibrozisi olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılmasında, fibrozis tespit edilen hastaların kemik iliğindeki medyan plazma hücre oranı anlamlı şekilde daha fazla tespit edildi (%50 vs %35,  $p=0.007$ ). Ayrıca tanı anında kemik iliğinde >%50 plazma hücresi bulunan hasta oranı, fibrozis tespit edilen grupta anlamlı şekilde daha fazla bulundu (%43,2 vs %19,5,  $p=0.037$ ). Hastaların tanı anındaki klinik, demografik özellikleri ve kemik iliği fibrozisinin varlığına göre analizi Tablo I'de özetlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 63'üne (%80,7) birinci basamak indüksiyon tedavisi olarak Vcd protokolü, 15'ine ise (%19,3) birinci basamak tedavi de VRd protokolü verilmiştir. Hastaların 45'ine (%56,7) nakil öncesinde 1 sıra tedavi, 33'üne ise (%43,2) >1 sıra tedavi uygulanmıştır. Kemik iliğinde fibrozis tespit edilen hastaların nakil öncesi tedavi verileri ve elde edilen yanıtları, kemik iliğinde fibrozis olmayan hastalar ile benzer tespit edilmiş olup anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların nakil öncesi aldığı tedavi verileri, elde edilen yanıtlar ve kemik iliği fibrozisinin varlığına göre nakil öncesi tedavilerin analizi Tablo II'de özetlenmiştir.

OKHN yapılan hastalara medyan  $4,01 \times 10^6$ /kg CD34(+) hematopoetik kök hücre infüze edilmiştir. Kemik iliğinde fibrozis tespit edilen hastalara medyan  $4,19 \times 10^6$ /kg ( $2,2-6,3 \times 10^6$ /kg), fibrozis tespit edilmeyen hastalara ise medyan  $3,86 \times 10^6$ /kg ( $2-7,9 \times 10^6$ /kg) CD34(+) kök hücre infüze edilmiş olup her iki grup arasında infüze edilen kök hücre miktarları açısından anlamlı fark yoktur. Hastaların 62'sinde (%79,5) melfalan dozu  $200 \text{ mg/m}^2$  verilmiş olup, 16 hastada (%20,5) melfalan dozu  $140 \text{ mg/m}^2$  olarak belirlenmiştir. 16 hastanın 11'inde kreatinin klerensinin düşük olması, 5 hastada ise performans ve yaş dikkate alınarak melfalan dozu  $140 \text{ mg/m}^2$  olarak belirlenmiştir. Kemik iliğinde fibrozis tespit edilen ve edilmeyen gruplar arasında melfalan dozu bakımından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

**Tablo I** Hastaların tanı anındaki klinik ve demografik özellikleri

		Tüm Hastalar (n=78)	Kemik iliğinde Fibrozis Yok (n=41)	Kemik iliğinde Fibrozis Var (Grade I-III) (n=37)	p değeri
Yaş	Medyan - yıl	60 (40-70)	60 (42-70)	60 (40-70)	0.471
Yaş Grupları	≤65 yaş	53 (%67,9)	27 (%65,9)	26 (%70,3)	0.676
	>65 yaş	25 (%32,1)	14 (%34,1)	11 (%29,7)	
Cinsiyet	Erkek	46 (%58,9)	26 (%63,4)	20 (%54,1)	0.401
	Kadın	32 (%41,1)	15 (%36,6)	17 (%45,9)	
Lökosit Sayısı	Medyan- $\times 10^9$ /L	6,1 (1,8-19)	6,2 (1,8-19)	6,1 (2,2-14,5)	0.941
Hemoglobin	Median - g/dl	10,4 (5,5-15,6)	10,7 (5,5-15,6)	10 (5,7-13,9)	0.223
Platelet	Medyan- $\times 10^9$ /L	230 (91-535)	234 (140-456)	214 (91-535)	0.970
Laktat Dehidrogenaz	Medyan U/L	190 (101-791)	194 (101-791)	188 (105-387)	0.600
Albumin	Medyan - g/dl	3,5 (2,1-4,7)	3,5 (2,1-4,7)	3,4 (2,5-4,6)	0.429
$\beta_2$ Microglobulin	Medyan - mg/L	3,5 (1,1-20)	2,8 (1,1-55)	3,6 (2,2-30)	0.479
ISS Evresi	Evre I	17 (%21,8)	8 (%19,5)	9 (%24,3)	-
	Evre II	31 (%39,7)	18 (%43,9)	13 (%35,1)	
	Evre III	30 (%38,5)	15 (%36,6)	15 (%40,6)	
R-ISS evresi	Evre I	15 (%19,2)	8 (%19,5)	7 (%18,9)	-
	Evre II	48 (%61,6)	25 (%61)	23 (%62,2)	
	Evre III	15 (%19,2)	8 (%19,5)	7 (%18,9)	
Sitogenetik	Normal	49 (%62,8)	25 (%61)	24 (%64,8)	-
	1q	5 (%6,4)	3 (%7,3)	2 (%5,4)	
	t(4;14)	3 (%3,8)	2 (%4,9)	1 (%2,7)	
	t(14;16)	1 (%1,2)	-	1 (%2,7)	
	t(11;14)	4 (%5,1)	2 (%4,9)	2 (%5,4)	
	del(17p)	4 (%5,1)	3 (%7,3)	1 (%2,7)	
	del(13q)	4 (%5,1)	3 (%7,3)	3 (%8,1)	
	Eksik	6 (%7,7)	3 (%7,3)	3 (%8,1)	
6	6 (%7,7)	3 (%7,3)	3 (%8,1)		
Yüksek Riskli Sitogenetik*	Evet	13 (%16,6)	8 (%19,5)	5 (%13,5)	0.756
Kemik iliği Plazma Hücre Oranı	Medyan (%)	%50(10-90)	%35 (10-90)	%50(10-90)	<b>0.007</b>
Kemik iliği Plazma Hücre Oranı	%10-50	54 (%69,2)	33 (%80,5)	21 (%56,8)	<b>0.037</b>
	>%50	24 (%30,8)	8 (%19,5)	16 (%43,2)	
Kemik iliği Fibrozis (Grade II-III)	Yok Var	61 (%78,2) 17 (%21,8)	41 (%100) -	20 (%54,1) 17 (%45,9)	-

ISS: International Staging System, R-ISS :Revised International Staging System

\*1q kazanımı/amplifikasyonu, t(4;14), t(14;16) ve del(17)p

Nötrofil engraftmanı hastaların 77'sinde (%97) gözlenmiş olup, 1 hastada nötrofil engraftmanı öncesinde transplant ilişkili mortalite gelişmiştir. Tüm hastalar ele alındığında, nötrofil engraftmanı medyan 13.günde (10-46 gün) saptanmıştır. Kemik iliğinde fibrozis saptanmayan grupta nötrofil engraftmanı medyan 12.günde (10-46 gün) tespit edilirken, kemik

iliğinde fibrozis saptanan grupta medyan 14.günde (11-26 gün) gözlenmiştir. Kemik iliği fibrozisi olanlarda nötrofil engrafmanının anlamlı şekilde uzadığı tespit edilmiştir ( $p= 0.005$ ).

**Tablo II** Hastaların Otolog Kök Hücre Nakli Öncesindeki Tedavileri ve Yanıt Durumu

		Tüm Hastalar (n=78)	Kemik iliğinde Fibrozis Yok (n=41)	Kemik iliğinde Fibrozis Var (Grade I-III) (n=37)	p değeri
<b>Birinci Basamak Tedavi Rejimi</b>	VCd VRd	63 (%80,7) 15 (%19,3)	33 (%80,4) 8 (%19,6)	30 (%81) 7 (%19)	0.947
<b>Nakil öncesi kaç sıra tedavi aldığı</b>	1 2 3	45 (%56,7) 22 (%28,2) 11 (%14,1)	23 (%56,1) 14 (%34,1) 4 (%9,8)	22 (%59,5) 8 (%21,6) 7 (%18,9)	-
<b>Nakil öncesi kaç sıra tedavi aldığı</b>	Medyan	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)	0.678
<b>İkinci Basamak Tedavi Rejimi</b>	VRd	11 (%14,1)	7 (%17)	4 (%10,8)	-
	KRd	8 (%10,3)	5 (%12,2)	3 (%8,1)	
	Daratimumab-Bazlı	3 (%3,8)	2 (%4,9)	1 (%2,7)	
<b>Nakil Öncesi Lenalidomid Tedavisi</b>	Hayır Evet	40 (%51,2) 38 (%48,8)	20 (%48,7) 21 (%51,3)	21 (%54,1) 17 (%45,9)	0.481
<b>Nakil öncesi Lenalidomid kür sayısı</b>	≤4 Kür >4 Kür	31 (%39,7) 7 (%8,9)	17 (%41,5) 4 (%9,8)	14 (%37,8) 3 (%8,1)	0.858
<b>Nakil Öncesi Radyoterapi</b>	Evet	4 (%5,1)	3 (%7,3)	1 (%2,7)	0.356
<b>Nakil Öncesi Hastalık Durumu**</b>	CR VGPR PR	41 (%52,6) 21 (%26,9) 16 (%20,5)	23 (%56,1) 13 (%31,7) 5 (%11,2)	18 (%48,6) 10 (%27) 9 (%23,4)	-
<b>Nakil Öncesi Hastalık Durumu</b>	≥VGPR <VGPR	62 (%79,5) 16 (%20,5)	36 (%87,8) 5 (%12,2)	28 (%75,6) 9 (%24,4)	0.163

\*VCd: Bortezomib, Siklofosamid Deksametazon, VRd: Bortezomib, Lenalidomid Deksametazon, KRd: Karfilzomib, Lenalidomid, Deksametazon

\*\* CR: Complete Response= Tam Yanıt, VGPR:Very good partial response (Çok iyi Kısmi Yanıt), PR: partial response (Kısmi Yanıt), SD:stabil disease (Stabil Hastalık)

Trombosit engrafmanı hastaların 74'ünde (%94,8) gerçekleşmiştir. 4 hastada ise trombosit engrafmanı gözlenmemiştir. 2 hastada trombosit engrafmanı öncesinde transplant ilişkili mortalite gelişmiştir. 2 hastaya ise uzamış izole trombositopeni nedeni ile Eltrombopag tedavisi verilmiştir. Tüm hastalar ele alındığında trombosit engrafmanı medyan 14. günde (9-44 gün) saptanmıştır. Kemik iliğinde fibrozis tespit edilmeyen grupta trombosit engrafmanı medyan 13.günde (10-25 gün) tespit edilirken, kemik iliğinde fibrozis saptanan grupta medyan 16.günde (9-44 gün) gözlenmiş olup, kemik iliği fibrozisi olanlarda trombosit engrafmanının anlamlı şekilde

geç gerçekleştiği tespit edilmiştir ( $p=0.004$ ).

Transplant sürecinde transfüze edilen kan ürünleri açısından değerlendirildiğinde, fibrozis olan ve olmayan hastalar arasında transfüze edilen eritrosit ve trombosit süspansiyonları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Transplant sürecinde hastanede kalış süresi tüm hastalar için medyan 21 gündür (12-105 gün). Hastanede kalış süresi; kemik iliğinde fibrozis gözlenmeyen hastalarda medyan 19 gün (13-105), kemik iliğinde fibrozisi olan hastalarda ise medyan 22 gün (12-81 gün) saptanmıştır. Kemik iliğinde fibrozisi olan hastaların anlamlı bir şekilde hastanede kalış süreleri daha uzun olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.047$ ). Hastaların transplant sonuçları ve fibrozisi olan olmayan hastalara göre verilerin analizi Tablo III'de özetlenmiştir.

**Tablo III** Otolog Kök Hücre Nakli Prosedürleri ve Nakil Sonuçları

		Tüm Hastalar (n=78)	Kemik iliğinde Fibrozis Yok (n=41)	Kemik iliğinde Fibrozis Var (Grade I-III) (n=37)	p değeri
<b>Melfalan Dozu</b>	140 mg/m <sup>2</sup> 200 mg/m <sup>2</sup>	16 (%20,5) 62 (%79,5)	9 (%22) 32 (%78)	7 (%18,9) 30 (%80,1)	0.786
<b>İnfüze edilen CD34 (+) Kök Hücre Miktarı</b>	Medyan - 10 <sup>6</sup> /kg	4,01 (2-7,9)	3,86 (2-7,9)	4,19 (2,2-6,3)	0.339
<b>Nötrofil Engrafmanı Sağlanan hastalar</b>		77 (%98,7)	41 (%100)	36 (%97,3)	0.972
<b>Nötrofil Engrafmanı</b>	Medyan - Gün	13 (10-46)	12 (10-46)	13 (11-26)	0.005
<b>Trombosit Engrafmanı Sağlanan hastalar</b>		74 (%94,8)	39 (%95,1)	35 (%94,5)	0.916
<b>Trombosit Engrafmanı</b>	Medyan - Gün	14 (9-44)	13 (10-25)	16 (9-44)	0.004
<b>Eritrosit Süspansiyonu</b>	Medyan- Unite	1 (0-16)	1 (0-10)	1 (0-16)	0.780
<b>Trombosit Süspansiyonu</b>	Medyan- Unite	3 (1-28)	3 (1-13)	3 (1-28)	0.325
<b>Hastanede kalış süresi</b>	Medyan- Gün	21 (12-105)	19 (13-105)	22 (12-81)	0.047
<b>Transplant ilişkili Mortalite</b>		2 (%2,5)	1 (%2,4)	1 (%2,7)	0.941

Hastaların medyan nötrofil engrafman günü, medyan trombosit engrafman günü ve hastanede kalış süresi üzerine yapılan analizde, nötrofil ve trombosit engrafman günü ile hastaların yaşı, cinsiyeti, sitogenetik riski, ISS evresi, R-ISS evresi, tanı anındaki plazma hücre oranı, indüksiyon tedavi rejimi, nakil öncesi radyoterapi alıp almaması, nakil öncesi hastalık durumu ve melfalan dozu arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Transplant öncesinde

>4 kür lenalidomid tedavisi alan hastaların, medyan hastanede kalış süresinin, ≤4 lenalidomid alan hastalara göre anlamlı şekilde daha uzun olduğu tespit edildi ( $p=0.025$ ). Transplant öncesindeki lenalidomid kür sayısı ile medyan nötrofil ve trombosit engrafman günü açısından fark saptanmadı.

### Tartışma

OKHN sonrası engrafman süresinin uzaması, getirdiği morbidite ve mortalite riskinin yanında ağır ekonomik yükler de oluşturmaktadır ayrıca halen birçok bilinmezliği barındırmaktadır. Çalışmamız sonucunda kemik iliğinde fibrozisi olan hastalarda olmayanlara göre, nötrofil ve trombosit engrafman zamanları ve hastanede kalış süreleri anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur.

Koshiishi ve arkadaşlarının, OKHN yapılan 15 MM hastasını dahil ettikleri çalışmasında, hastaların 7'sinde kemik iliğinde fibrozis tespit edilmiştir. Hastaların nötrofil engrafman zamanı açısından, kemik iliğinde fibrozisi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmada hastaların trombosit engrafmanı ya da hastanede kalış süresi ile ilgili verilere yer verilmemiştir. Nötrofil engrafmanı açısından, analizdeki hasta sayısı oldukça az olması nedeni ile anlamlı fark oluşmayabileceği düşünülmüştür (26).

Soll ve ark. engrafman ve fibrozis ilişkisini araştırdıkları hematolojik maligniteli hastalarda (Akut/kronik lösemi, myelodisplastik sendrom (MDS) ve Lenfoma) yaptıkları çalışmada ise allojeneik hematopoetik kök hücre nakli ve OKHN yapılan toplam 203 hasta dahil edilmiştir. Tüm derecelerde fibrozisi (grade I-III) olan hastalarda trombosit engrafmanında 3 gün gecikme saptanmıştır. Grade II ve üzerinde fibrozisi olan grupta ise trombosit engrafmanında 7 gün (median 23 vs 30 gün), eritrosit engrafmanında 2 günlük gecikme tespit edilmiştir. Fibrozisi olan ve olmayan gruplar arasında nötrofil engrafman gününde fark görülmemiştir (27). Bu çalışmaya alınan hastaların tanıları, kullanılan hazırlama rejimleri ve yapılan nakil tipleri çalışmamızdan farklı olmakla birlikte, aynı çalışmamızda olduğu gibi fibrozisi olan hastaların trombosit engrafmanında uzama tespit edilmiştir.

Büyükkurt ve arkadaşlarının, kemik iliği fibrozisi ile engrafman arasındaki ilişkiyi araştırdıkları, 34

OKHN yapılmış hastanın dahil edildiği çalışmada; hastaların yarısında (17/34) kemik iliğinde fibrozis tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %73'ü de MM tanılıdır. Trombosit ve eritrosit engrafman günleri, grade II ve üzerinde fibrozisi olan grupta anlamlı olarak daha uzun tespit edilmiştir (18 güne karşı 12 gün). Nötrofil engrafmanı ile fibrozis arasında ise anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak fibrozis derecesi arttıkça engrafman süresinin daha belirgin uzadığı ortaya konmuştur (28).

Scott ve arkadaşlarının akut myeloid lösemi (AML) ve MDS tanısı ile myeloablative allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan; 113'ü kemik iliği fibrozisi olan toplam 471 hastayı araştırdıkları çalışmalarında ise fibrozisi olan grubun nötrofil engrafman süresinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak 11 gün gecikme saptanmıştır (29).

Suyarı ve arkadaşlarının kemik iliği fibrozisinin OKHN sonuçlarına olan etkisini değerlendirdikleri çalışmalarına; OKHN yapılan 69 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 19'unda kemik iliğinde grade I-III fibrozis tespit edilirken, 50 hastada fibrozis saptanmamıştır. Çalışmada MM tanısı olan 32 hasta mevcut olup bu hastaların yarısında (16/32) kemik iliğinde fibrozis tespit edilmiştir. OKHN yapılan ve kemik iliği fibrozisi olan hastalarda medyan nötrofil engrafman süresi 2 gün uzun tespit edilmiş olmasına rağmen nötrofil ve trombosit engrafman günleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalara transfüze edilen eritrosit ve trombosit süspansiyonu sayıları da benzer bulunmuştur. Ayrıca kemik iliği fibrozisinin sağ kalımı etkilemediğini raporlamışlardır (30). Bu çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak, OKHN yapılan hastaların yarısından daha azı MM tanılıdır. Kemik iliğinde fibrozis, MM tanılı hastaların %50'sinde mevcutken (16/32), MM dışı hastalarda fibrozis görülme oranı oldukça düşüktür (3/37, %8,1). Çalışmanın sadece MM tanılı olan hastalara yönelik bir alt grup analizi de bulunmamaktadır. Dahil edilen hasta grubunun heterojenitesi nedeni ile çalışmamızdan farklı olarak, bu çalışmada fibrozis ve engrafman arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız retrospektif bir analizdir, dahil edilen hastaların tamamı, komorbiditeler, erişim problemleri nedeni ile aynı indüksiyon rejimini alamamıştır. Ayrıca kemik iliği fibrozisinin toplam sağkalım

ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkileride irdelenememiştir. Çalışmamızın güçlü yönleri olarak, literatürdeki MM hastalarında kemik iliği fibrozisinin OKHN sonuçları üzerine etkisini değerlendiren diğer çalışmalara nazaran daha fazla hasta sayısına sahiptir. Ayrıca güncel ve yeni indüksiyon rejimleri ile tedavi edilen hastaları içermektedir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda, tanı anında kemik iliğinde fibrozis tespit edilen MM hastalarında, OKHN sonrası nötrofil ve trombosit engrafmanının anlamlı bir şekilde daha geç olduğu ve nakil sonrası hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Tanı anında kemik iliği fibrozis tespit edilen hastalarda, engrafman süresinin uzun olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, OKHN sürecinde hastalara daha yoğun destekleyici tedaviler verilmesi gerekebilir. Ayrıca bu hasta grubunda, hazırlama rejiminin intensitesi, optimal CD34(+) kök hücre miktarının belirlenmesi ve büyüme faktörlerinin ve destek tedavilerin daha etkin kullanımı ile ilgili daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Raab MS, Podar K, Breitzkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. Lancet 2009;374(9686):324-339.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):e538-548.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blood 2008;111(6):2962-2972.
4. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin 2023;73(1):17-48.
5. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. N Engl J Med 2017;376(14):1311-1320.
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger). Ann Oncol 2021;32(3):309-322.
7. Duggan PR, Guo D, Luides J, et al. Predictive factors for long-term engraftment of autologous blood stem cells. Bone Marrow Transplant 2000;26(12):1299-1304.
8. Reich-Slotky R, Makhani SS, Vasovic LV, et al.. Comparison of time to engraftment between autologous patients receiving washed versus non-washed cryopreserved peripheral blood stem cell products. Leuk Lymphoma 2018;59(12):2829-2835.
9. Ippoliti C, Przepiorka D, Giralt S, et al. Low-dose non-glycosylated rhGM-CSF is effective for the treatment of delayed hematopoietic recovery after autologous marrow or peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 1993;11(1):55-59.
10. Khwaja A, Goldstone AH, Linch DC. Delayed neutrophil recovery after BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for lymphoma is not associated with increased mortality from infection. Bone Marrow Transplant 1995;15(2):313-315.
11. Balakumaran A, Robey PG, Fedarko N, Landgren O. Bone marrow microenvironment in myelomagenesis: its potential role in early diagnosis. Expert Rev Mol Diagn 2010;10(4):465-480.
12. Babarovic E, Valkovic T, Stifter S, et al. Assessment of bone marrow fibrosis and angiogenesis in monitoring patients with multiple myeloma. Am J Clin Pathol 2012;137(6):870-878.
13. Furukawa Y, Kikuchi J. Molecular basis of clonal evolution in multiple myeloma. Int J Hematol 2020;111(4):496-511.
14. de Jong MME, Kellermayer Z, Papazian N, et al. The multiple myeloma microenvironment is defined by an inflammatory stromal cell landscape. Nat Immunol 2021;22(6):769-780.
15. McCarthy DM. Annotation. Fibrosis of the bone marrow: content and causes. Br J Haematol 1985;59(1):1-7.



16. Zahr AA, Salama ME, Carreau N, et al. Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: pathogenesis, prognosis and targeted strategies. *Haematologica* 2016;101(6):660-671.
17. Rameshwar P, Chang VT, Thacker UF, Gascon P. Systemic transforming growth factor-beta in patients with bone marrow fibrosis--pathophysiological implications. *Am J Hematol* 1998;59(2):133-142.
18. Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. Histologic classification and staging of multiple myeloma. A retrospective and prospective study of 674 cases. *Am J Clin Pathol* 1987;87(3):342-355.
19. Dolgikh TY, Domnikova NP, Tornuev YV, Vinogradova EV, Krinitsyna YM. Incidence of Myelofibrosis in Chronic Myeloid Leukemia, Multiple Myeloma, and Chronic Lymphoid Leukemia during Various Phases of Diseases. *Bull Exp Biol Med* 2017;162(4):483-487.
20. Paul B, Zhao Y, Loitsch G, et al. The impact of bone marrow fibrosis and JAK2 expression on clinical outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with immunomodulatory agents and/or proteasome inhibitors. *Cancer Med* 2020;9(16):5869-5880.
21. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2863-9.
22. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-3420.
23. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022;97(8):1086-1107.
24. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005;90(8):1128-1132.
25. Kumar S, Paiva B, Anderson K, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328-e46.
26. Koshiishi M, Kawashima I, Hyuga, et al. Presence of bone marrow fibrosis in multiple myeloma may predict extramedullary disease. *Int J Hematol* 2022;116(4):544-552.
27. Soll E, Massumoto C, Clift R, et al. Relevance of marrow fibrosis in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of engraftment. *Blood* 1995;86(12):4667-4673.
28. Buyukkurt N, ÖZSAN G, Ozkal S, et al. Effects of bone marrow fibrosis and angiogenetic structure on autologous hematopoietic stem cell engraftment. *Cukurova Medical Journal* 2017;42(3).
29. Scott BL, Storer BE, Greene JE, Hackman RC, Appelbaum FR, Deeg HJ. Marrow fibrosis as a risk factor for posttransplantation outcome in patients with advanced myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(3):345-354.
30. Suyani E, Aki SZ, Yegin ZA, et al. The impact of bone marrow fibrosis on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2010;42(7):2713-2719.