

Çocuklarda Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Hangisini Tercih Edelim?

**Kemik iliği mi?
Periferik kök hücre mi?**



Şebnem Yılmaz Bengoa

Sunum Planı

- Kök hücre vericileri ve kaynakları
- Çocuk vericilerden kök hücre toplama yöntemleri ve riskleri, yan etkileri
 - Erişkinlerden farklı yönler
- Etik
- Hematolojik maligniteli ve malignite dışı hastalığı olan çocuklarda kök hücre naklinde kök hücre kaynağının sonuca etkisi
 - Erişkin olgulara göre farklar
- Türkiye’de çocuklarda yapılan nakillerdeki durum

- İlk başarılı allojeneik HKHN Dr. Robert Good ve Dr. Jon van Rood tarafından SCID'li çocuklara tam HLA uyumlu kardeşlerinin Kİ kullanılarak - 1968
- Dr. E. Donnall Thomas, Seattle ekibi, refrakter lösemili 100 hastaya HLA uygun Kİ nakli bildirimi, 13 uzun süreli sağ kalım - 1977
- İlk başarılı HLA uygun akraba dışı nakil refrakter lösemili olguda, GvHH yok - 1979

- Kemik iliği bankaları / Kayıt merkezleri kurulumu
- Yoğun uluslararası işbirliği ve çok etkin işlev (+)

- İlk kez 1962’de farelerde radyasyon aplazisinin periferik kandan elde edilen hematopoetik öncül hücrelerle düzeltilmesi
 - Klinik nakil açısından problem:
 - İşlem görmemiş periferik kanda PKH sayısı çok düşük
 - G-CSF ve aferez teknolojisindeki gelişmeler ile klinikte kullanılabilir hale geldi
 - Özellikle erişkin allojeneik kök hücre nakillerinde %60-70 PKHKH kullanılıyor

Kök Hücre Vericileri

- HLA uyumlu aile içi verici
(en sık kardeş)
- HLA uyumlu erişkin akraba dışı verici
- HLA uyumsuz aile içi verici

Kök Hücre Kaynakları

- Kemik iliği
 - G-CSF ile mobilize edilen PKH
 - Kord kanı
- Kaynak seçiminde verici ve alıcının güvenliği çok önemlidir
- Enfeksiyon, malign hastalık, konjenital hastalık veya otoimmün hastalık geçişi
 - Vericinin genel anestezi almasının kontrendike olması

Kök Hücre Kaynaklarının Karşılaştırılması

	Cord Blood	PB	BM
Risk for the donor	None	Yes	Yes
Duration of searching (month)	≤ 1	3–6	3–6
Factors limiting the engraftment	Cell count	HLA match	HLA match
Dominant factor affecting the outcome	Engraftment failure delayed immune recovery	GVHD	GVHD
Minimal HLA match	4/6	9/10	9/10
Risk for GVHD	Low	High	High
Acute	Low	High	High
Chronic	Low	Higher	High
DLI possibility	None	Possible	Possible
Posttransplant infection risk	Higher	High	High
Immunotherapy possibility	None	Yes	Yes

- Akraba dışı nakillerde 18 yaş altındaki çocukların bağışçı olmasına izin verilmemektedir
- Kök hücre kaynağı olarak PKH ve kordon kanı giderek daha fazla kullanılmakta, ancak çocuk nakillerinde kemik iliği hala ilk sıradadır

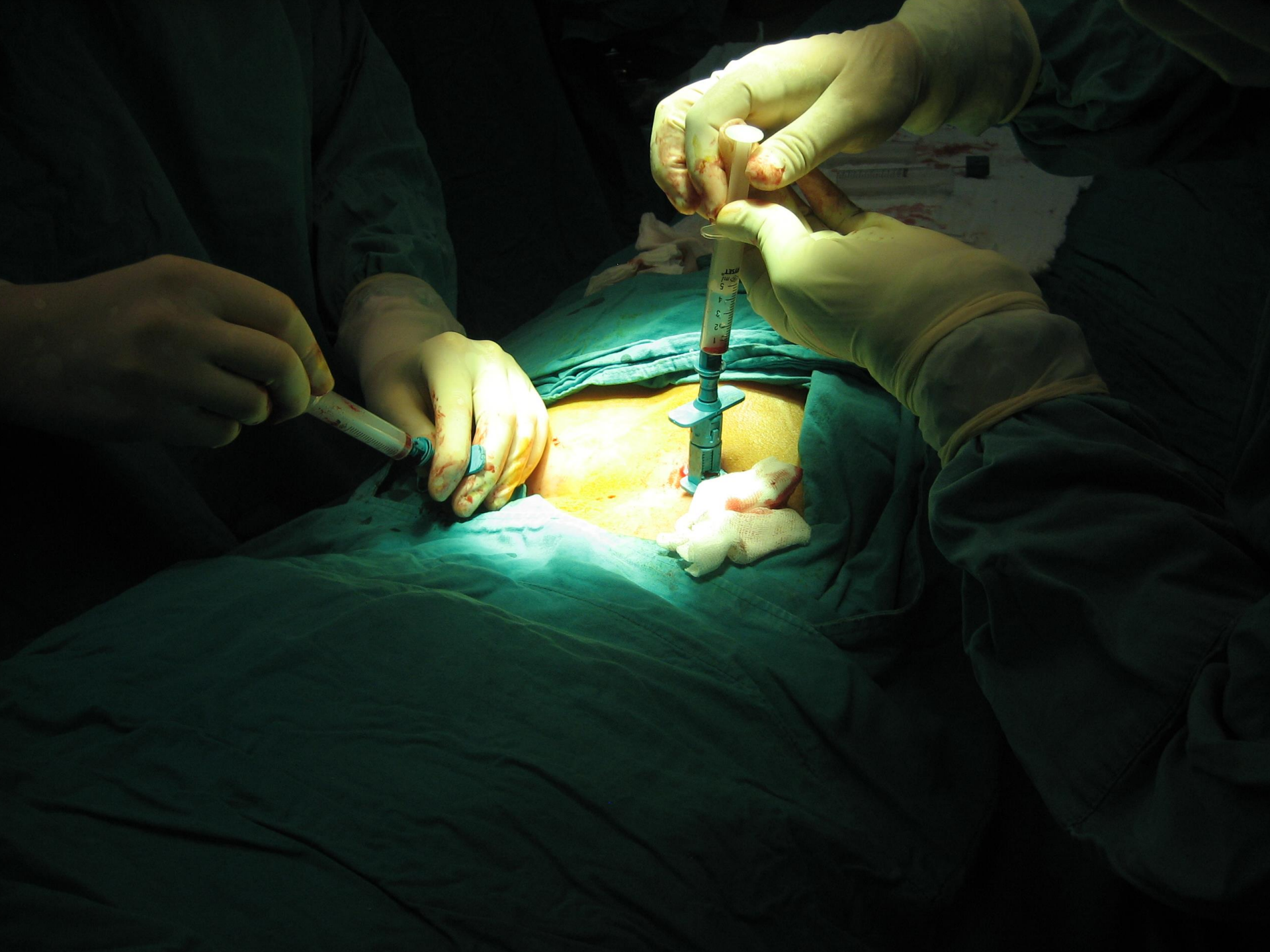
Çocuk Vericilerden Kİ Toplanması

- Kardeş vericilerden hematopoetik kök hücre elde etmede en sık kullanılan yöntem
- Çoğunlukla genel anestezi altında
- Posterior iliak kanatta iki taraflı, genellikle 50-200 kez aspirasyon













Çocuk Vericilerden Ki Toplanması

- Çocuk vericinin dolaşan kan hacmi göz önüne alınarak ABO uygun, ışınlanmış eritrosit süspansiyonu verilmesi gerekebilir
 - Uygun durumlarda Ki toplanmasından birkaç hafta önce otolog eritrosit süspansiyonu hazırlanıp saklanabilir
 - Yarı otomatik sistemlerle eritrosit uzaklaştırılması
 - Vericide anemi daha az
 - ABO uygunsuzluğu riski daha az
 - Canlılık etkilenmiyor
 - Alıcıya daha az hacim yüklenmesi
 - Üründe mononükleer hücre ve CD34⁺ daha yoğun

Çocuk Vericilerden Kİ Toplanması

Güvenlik

- Yirmi yaş altındaki vericilerde yaşamı tehdit eden komplikasyon nadir (2/507, %0,39)

Buckner CD. Blood 1984;64(3):630-4.

- İki yaşın altında 23 vericide toplamada major sıkıntı yok
 - Transfüzyon %85

Sanders J. Bone Marrow Transplant 1987;2(1):45-50.

- Yirmi yaş altındaki vericilerde ölümcül komplikasyon yok. Kİ toplanan 2 vericide ciddi olay (kardiyak arrest ve akciğer ödemi)
- Transfüzyon ilişkili riskler (enfeksiyon, TRALI, hemolitik transfüzyon reaksiyonu)

Kemik İliği Toplanması'nın Yan Etkileri

- En sık görülenler hafif ve kendini sınırlayan şekilde
 - Yorgunluk
 - Anemi
 - Toplama bölgelerinde ağrı
- Genel anestezi riski diğer cerrahi girişimlerden daha fazla değil

Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study

*Jan Styczynski,¹ *Adriana Balduzzi,² *Lidia Gil,³ Myriam Labopin,⁴ Rose-Marie Hamladji,⁵ Sarah Marktel,⁶ M. Akif Yesilipek,⁷ Franca Fagioli,⁸ Karoline Ehlert,⁹ Martina Matulova,¹⁰ Jean-Hugues Dalle,¹¹ Jacek Wachowiak,¹² Maurizio Miano,¹³ Chiara Messina,¹⁴ Miguel Angel Diaz,¹⁵ Christiane Vermylen,¹⁶ Matthias Eyrich,¹⁷ Isabel Badell,¹⁸ Peter Dreger,¹⁹ Jolanta Gozdzik,²⁰ Daphna Hutt,²¹ Jelena Rascon,²² †Giorgio Dini,¹³ and †Christina Peters,²³ on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party

BLOOD, 22 MARCH 2012 • VOLUME 119, NUMBER 12

- 453, 18 yaş altı çocuk verici
- Hem Ki hem de PKH vericilerinde en sık yan etki ağrı
- Dört yaş altı ve 20ml/kg'dan fazla Ki toplanması ile allotransfüzyon gereksiniminde 5 kat artış
- PKH ile karşılaştırılınca demir kullanımı, transfüzyon gereksinimi ve derin anemi riskinde artış var Ki toplanması ile
- Verici/alıcı vücut ağırlığı oranının düşük olması (<0,75) ile Ki vericilerinde kardiyak yan etki gelişim riskinde artış

Kemik İliği Toplanması

- Bilgilendirme
- Toplama öncesi fizik muayene
- Verici temizliği
- Genel anestezi
- Kİ toplanması

Ekibin tüm bu gerekli aşamaların işlemlerinde deneyimli olması çok önemlidir!

Erişkin Vericilerden Ki Toplanması

- Teknik çocuk vericilerinki ile aynı
- Transient senkop, başağrısı ve minör lokal enfeksiyonlar gibi yan etkiler toplamaların %6-20'sinde bildiriliyor
- Ciddi olaylar nadir (%0,1-0,3)
- Ölüm riski 1/10.000 (%0,0001)
- Verici seçimi ve izlemi dikkatli yapılmalı

G-CSF ile Uyarılmış Kardeş Vericiden Periferik Kök Hücre Toplanması

- G-CSF uygulanmış vericiden periferik kan aferezi ile kök hücre toplanması 4-6 saat sürebilir
- Kaç gün toplanacağı her bir işlemde toplanan kök hücre sayısına bağlı
- İşlem erişkindekine benzer ancak çocuk vericilerde tıbbi riskler ve komplikasyonlar daha fazla

Çocuk Vericide Periferik Kök hücre Aferezi İle İlgili Karşılaşılabilecek Sorunlar

- Santral venöz kateter takılması gerekebilir
- Anestezi veya sedasyon gerekebilir
- Trombositopeni
- Anemi
- Aferez öncesi eritrosit süspansiyonu veya sıvı ile priming gerekebilmesi
- Vazovagal komplikasyonlar
- Kan hacmindeki kaymalarla kardiyovasküler etkiler
- Hipokalsemi (sitrat), hiperkalsemi (iyatrojenik)
- Hipotansiyon
- Bulantı, kusma

Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study

*Jan Styczynski,¹ *Adriana Balduzzi,² *Lidia Gil,³ Myriam Labopin,⁴ Rose-Marie Hamladji,⁵ Sarah Marktel,⁶ M. Akif Yesilipek,⁷ Franca Fagioli,⁸ Karoline Ehlert,⁹ Martina Matulova,¹⁰ Jean-Hugues Dalle,¹¹ Jacek Wachowiak,¹² Maurizio Miano,¹³ Chiara Messina,¹⁴ Miguel Angel Diaz,¹⁵ Christiane Vermynen,¹⁶ Matthias Eyrich,¹⁷ Isabel Badell,¹⁸ Peter Dreger,¹⁹ Jolanta Gozdzik,²⁰ Daphna Hutt,²¹ Jelena Rascon,²² †Giorgio Dini,¹³ and †Christina Peters,²³ on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party

BLOOD, 22 MARCH 2012 • VOLUME 119, NUMBER 12

- Lökaferrez sırasında çocuk vericilerde sitrat ilişkili yan etkiler daha sık
- G-CSF ilişkili ağrı erişkinlere göre daha az sıklıkta
- Kateter gereksinimi 4 yaş altında %100, 4-8 yaşta %59 ve 8 yaş üstünde %55
- Bir vericide (%0,7) kateter takılması sırasında hemo-pnömotoraks gelişimi

Çocuk Vericide Periferik Kök hücre Aferezi ile İlgili Karşılaşılabilecek Sorunlar

- Aferez ile yeterli hücre toplanamaz ise grefti desteklemek için ek olarak Kİ toplanması gerekebilir
- Hematopoietik büyüme faktörü uygulanmış, önceden sağlıklı olan kişilerde hematolojik malignite gelişme riski konusundaki endişe

G-CSF ile Uyarılmış Erişkin Vericiden Periferik Kök Hücre Toplanması

- 2408 akraba dışı erişkin verici
- Ciddi yan etki %0,6
- En sık
 - Kemik ağrısı
 - Baş ağrısı
 - Yorgunluk
 - Hipokalsemi
 - Trombositopeni
- Uzun süreli etki yok, düzelme tam
- Kadınlar ve obeslerde olay riski daha fazla
- Bu kohortta artmış malignite yok, ancak uzun süreli izlem önemli

Pulsipher. Blood 2009;113(15):3604-11

G-CSF Uygulanması Hakkında Endişe

- Kanser hastalarının kardeşlerinin lösemi ve diğer kanser tipleri için artmış riski biliniyor
- Kısa süreli G-CSF uygulamasının ek etkisini belirlemek zor
- G-CSF uygulanmış vericilerde farklı tipte lösemiler, ağırlıklı akut miyeloid lösemi bildirimleri var

- Bone Marrow Transplant. 2015;50:334-40.

A review of the genetic and long-term effects of G-CSF injections in healthy donors: a reassuring lack of evidence for the development of haematological malignancies.

«Vericilere G-CSF uygulaması ile malignite riskinde artma yok»

- Birçok pediyatrik transplant merkezinde çocuk vericiden G-CSF ile mobilize edilen PKH toplanması kabul gören bir uygulama
 - 1996-2003 arasında 50 merkezde uyumlu kardeş nakillerin %23'ünde PKH kullanılmış
 - Kronik GvHH daha fazla
- G-CSF ile priming sonrası Kİ toplanması
 - Daha fazla TÇH ve CD34⁺
 - CD3⁺ hücre sayısı da yüksek değil

Çocuk Kök Hücre Vericisinde Psikolojik Distres

- Kardeş çocuk verici çalışmalarında
 - Çocuklarda kök hücre toplanması ve verilmesinden önce, işlem sırasında ve sonrasında, sonuçtan bağımsız olarak distres olduğu görülmüş
 - Verici olmayan kardeşlerde distres daha az

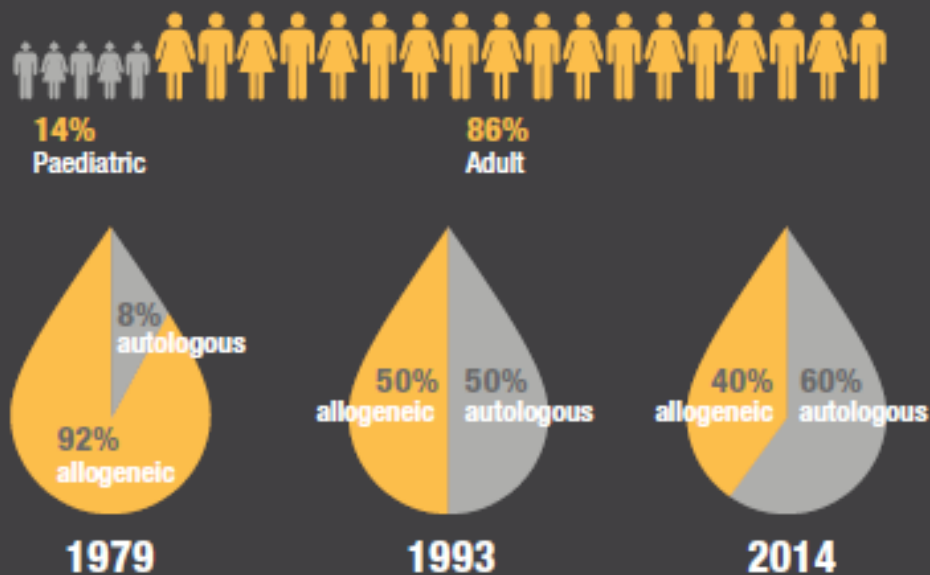


Policy Statement—Children as Hematopoietic Stem Cell Donors

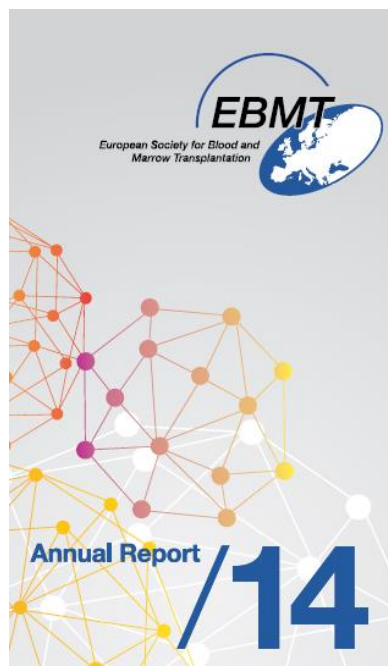
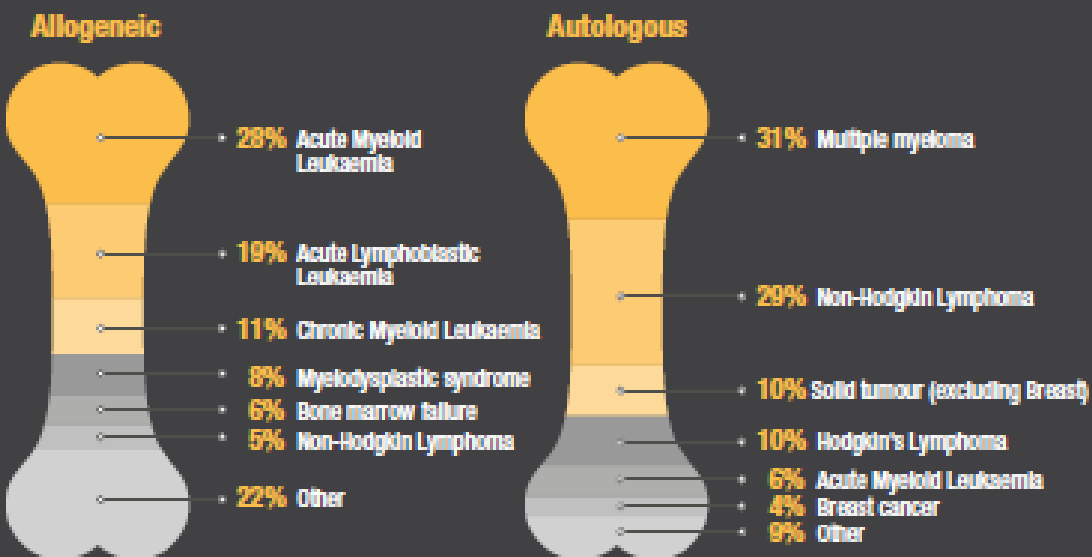
Etik olarak çocuklarda hematopoietik kök hücre vermeye uygunluk

1. Eşit derecede HLA uyumu olan ve kök hücre vermeye gönüllü aile içi erişkin birey yoksa
2. Verici ve alıcı arasında güçlü kişisel ve duygusal olarak olumlu ilişki varsa
3. Alıcının nakilden makul bir yarar görme olasılığı varsa
4. Vericinin klinik, duygusal ve psikososyal riskleri minimize edildiyse ve alıcının yararına göre makul ise
5. Ebeveynlerin izni ve uygunsa çocuğun onayı

TYPES OF TRANSPLANT



DIAGNOSED DISEASES



Türkiye Ulusal Pediatrik HKHT Aktivitesi

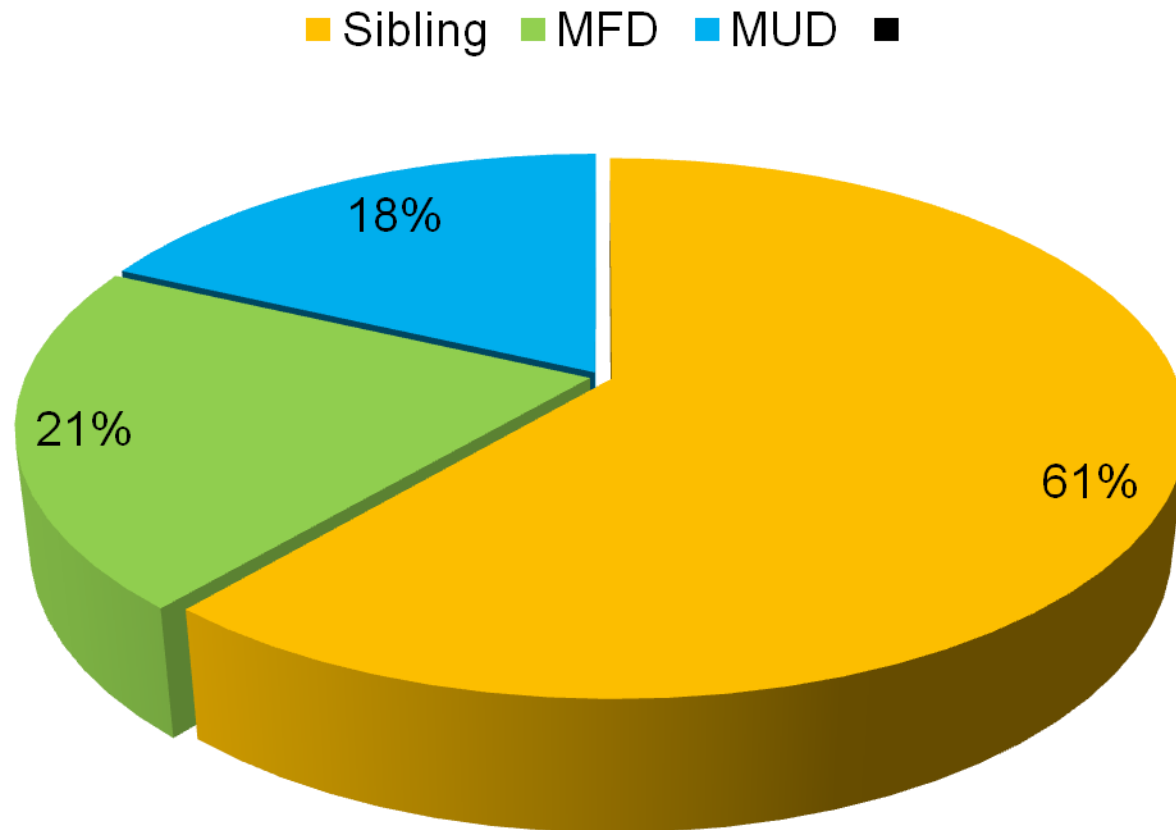
- Şubat 2014
 - Kayıtlı 3196 nakil
 - %85,3 allojeneik, %14,7 otolog
 - Allojeneik nakillerin %68'i HLA uygun kardeş vericiden
 - Allojeneik nakilde %60,1 Ki, %30,9 PKH, %7,5 kord kanı
 - Otolog nakilde %69 PKH

Türkiye Ulusal Pediatrik HKHT Aktivitesi

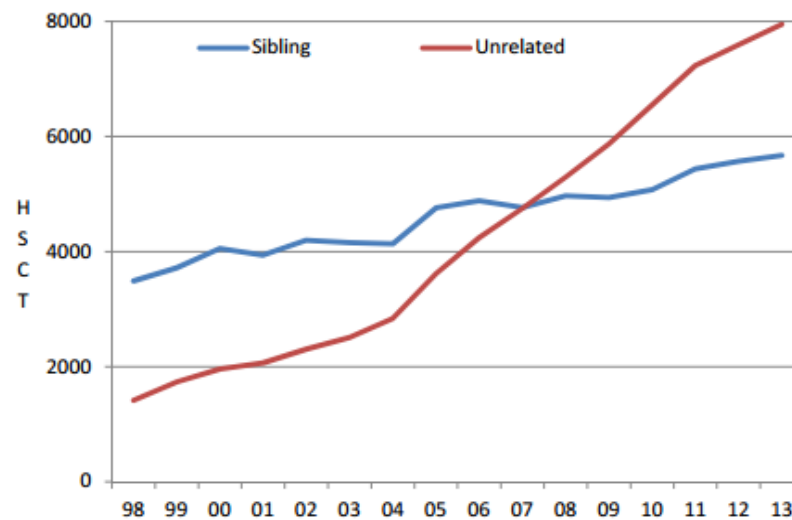
Ekim 2015 itibariyle

- 3796 allojeneik nakil
- 2301 Ki (%60,6)
- 1155 PKH (%30,4)
- 170 kord kanı (% 4,5)
- 147 kombine (KK + Ki, Ki + PKH) (% 3,8)

Vericiler / Allojeneik nakil



Absolute numbers of sibling donor and unrelated donor HSCT in Europe 1998-2013



[Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants.](#)

Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M. Bone Marrow Transplant. 2015 Feb 2. doi: 10.1038/bmt.2014.312. [Epub ahead of print]

Türkiye’de Çocuklarda Hematopoetik Kök Hücre Nakli

non-malign group n=

- T.Major 808
- Immunodeficiencies 511
(SCID 304, WAS 31)
- Metabolic diseases 158
(Osteopetrozis 73)
- SAA 220
- Fanconi AA 280
- DBA 33
- Sickle Cell A 16
- HLH 82

%53.8 of all patients

malign group n=

- AML 494
- ALL 544
- CML 97
- Neuroblastoma 227
- JMML 55
- NHL 84
- Hodgkin D. 122
- MDS 82
- RMS 22
- Ewing Ca 42
- OtherSolid Tm 37

%46.2 of all patients

- Çocuklarda allojeneik kök hücre naklinin en sık endikasyonunu relaps veya refrakter lösemi oluşturuyor

PBSCT Is Associated With Poorer Survival and Increased Chronic GvHD Than BMT in Japanese Paediatric Patients With Acute Leukaemia and an HLA-Matched Sibling Donor

Aki Shinzato, MD,¹ Ken Tabuchi, MD,² Yoshiko Atsuta, MD,³ Masami Inoue, MD,⁴ Jiro Inagaki, MD,⁵ Hiromasa Yabe, MD,⁶ Katsuyoshi Koh, MD,⁷ Koji Kato, MD,⁸ Hideaki Ohta, MD,⁹ Hisato Kigasawa, MD,¹⁰ Toshiyuki Kitoh, MD,¹¹ Atsushi Ogawa, MD,¹² Yoshiyuki Takahashi, MD,¹³ Yoji Sasahara, MD,¹⁴ Shun-Ichi Kato, MD,¹⁵ and Souichi Adachi, MD^{1,16*}

- ALL veya AML'li 661 çocuk (0-18 yaş)
- İlk allojeneik nakil
- PKHN yapılan 90, KİN yapılan 571 olgu
- Vericiler HLA uyumlu kardeş
- PKH ile
 - Engraftman daha hızlı
 - Sağkalım daha kötü ve krGvHH daha fazla

Higher Mortality After Allogeneic Peripheral-Blood Transplantation Compared With Bone Marrow in Children and Adolescents: The Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry

Mary Eapen, Mary M. Horowitz, John P. Klein, Richard E. Champlin, Fausto R. Loberiza Jr, Olle Ringdén, and John E. Wagner

- Çok merkezli, retrospektif analiz
- Olgular ALL veya AML, 8-20 yaş
- PKH 143, Kİ 630 nakilde, tümü HLA uygun kardeş
- PKH alıcıları yaşça daha büyük ve hastalık kontrolü daha kötü, nakil yapılalı daha az zaman olmuş
- PKH vericileri yaşça daha büyük Kİ vericilerine göre
- Verici yaşı ve alıcı yaşı arasında korelasyon var
 - Hematolojik düzelme PKH sonrası daha hızlı
 - Grade II-IV aGvHH riski benzer
 - PKH ile krGvHH riski daha yüksek
 - Lösemik relaps riski benzer
 - PKH ile genel sağkalımda %10 azalma



Twenty Years of Unrelated Donor Bone Marrow Transplantation for Pediatric Acute Leukemia Facilitated by the National Marrow Donor Program

Margaret L. MacMillan,¹ Stella M. Davies,² Gene O. Nelson,³ Pintip Chitphakdithai,³ Dennis L. Confer,³ Roberta J. King,³ Nancy A. Kernan⁴

¹ Division of Pediatric Hematology, Oncology, and Blood and Marrow Transplantation, University of Minnesota Blood and Marrow Transplant Program, Minneapolis, Minnesota; ² Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; ³ National Marrow Donor Program, Minneapolis, Minnesota; and ⁴ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

- Çocuklarda akut lösemide akraba dışı nakilde PKH alıcılarında sağkalım Ki'ne göre daha kötü
 - GvHH ilişkili mortalite nedeniyle
 - Modifiye edilmemiş PKH çocuklarda optimal kök hücre kaynağı değil

To the editor:

Peripheral blood stem cells versus bone marrow in pediatric unrelated donor stem cell transplantation

Roland Meisel ve ark. on behalf of the German/Austrian Pediatric Registry for Stem Cell Transplantation

BLOOD, 31 JANUARY 2013 • VOLUME 121, NUMBER 5

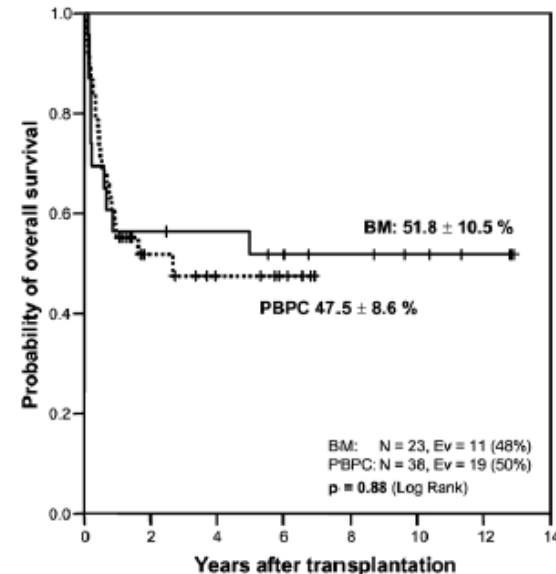
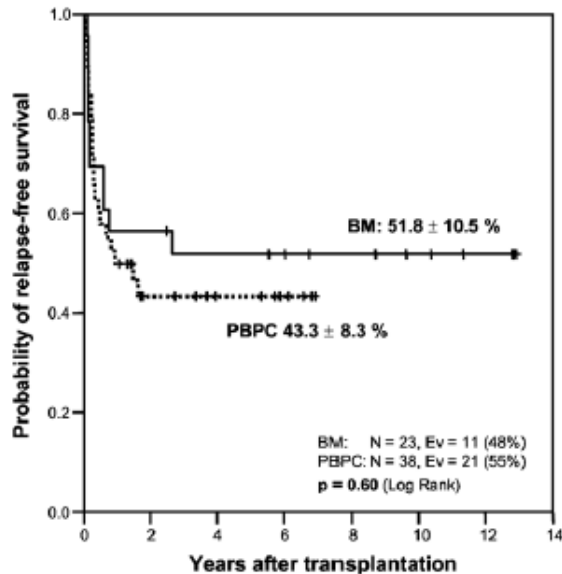
- Hematolojik maligniteli 220 çocuk, akraba dışı nakil
- Ki 102, PKH 118
- Engraftman PKH ile daha hızlı
- Grade II-IV aGvHH farkı yok
- krGvHH ve ağır krGvHH insidansı aynı
- Üç yıllık izlemde genel sağkalım ve EFS benzer
- Çoklu değişken analizinde kök hücre kaynağı tedavi başarısızlığı üzerine etkili değil
- Nakil zamanı hastalığın ileri olması tek anlamlı bağımsız etken
- ATG kullanımı %96

Comparable Long-Term Survival after Bone Marrow versus Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation from Matched Unrelated Donors in Children with Hematologic Malignancies

Roland Meisel,¹ Hans-Jürgen Laws,¹ Stefan Balzer,¹ Benedikt Bernbeck,¹ Christof Kramm,¹ Stefan Schönberger,¹ Kumar Sinha,¹ Anja Tröger,¹ Monika Schmitz,¹ Johannes Fischer,² Ulrich Göbel,¹ Jürgen Enczmann,² Dagmar Dilloo¹

¹Clinic for Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology, and ²Institute for Transplantation Diagnostics and Cell Therapeutics, University Clinic of Düsseldorf, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany

- Tek merkezden akraba dışı nakil, akut lösemili çocuk
- 38 PKH ve 23 Ki alıcısı
- Her iki grup arasında transplant ilişkili mortalite, relaps ve sağkalım farkı görülmemiş



Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation

Norbert Schmitz, Mary Eapen, Mary M. Horowitz, Mei-Jie Zhang, John P. Klein, J. Douglas Rizzo, Fausto R. Loberiza, Alois Gratwohl, and Richard E. Champlin

We previously compared outcomes after allogeneic peripheral-blood stem cell (PBSC) and bone marrow (BM) transplantation in 706 patients with leukemia. We obtained long-term follow up on 413 of 491 patients who were alive at the time of the initial report: 141 PBSC and 272 BM recipients. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) was more frequent after PBSC compared to

BM transplantation (RR 1.65, $P < .001$) yet relapse rates were similar in both groups. Leukemia-free survival rates were higher after PBSC than BM transplantation for patients with advanced chronic myeloid leukemia (33% versus 25%) but lower for those in first chronic phase (41% versus 61%) due to higher rates of late transplant-related mortality. Leukemia-free survival was similar after

PBSC and BM transplantation for acute leukemia. These data represent the early experience with PBSC grafts. Long-term outcomes in recipients of more recent transplants are required to better evaluate the role of PBSC grafts relative to BM transplantation. (Blood. 2006;108:4288-4290)

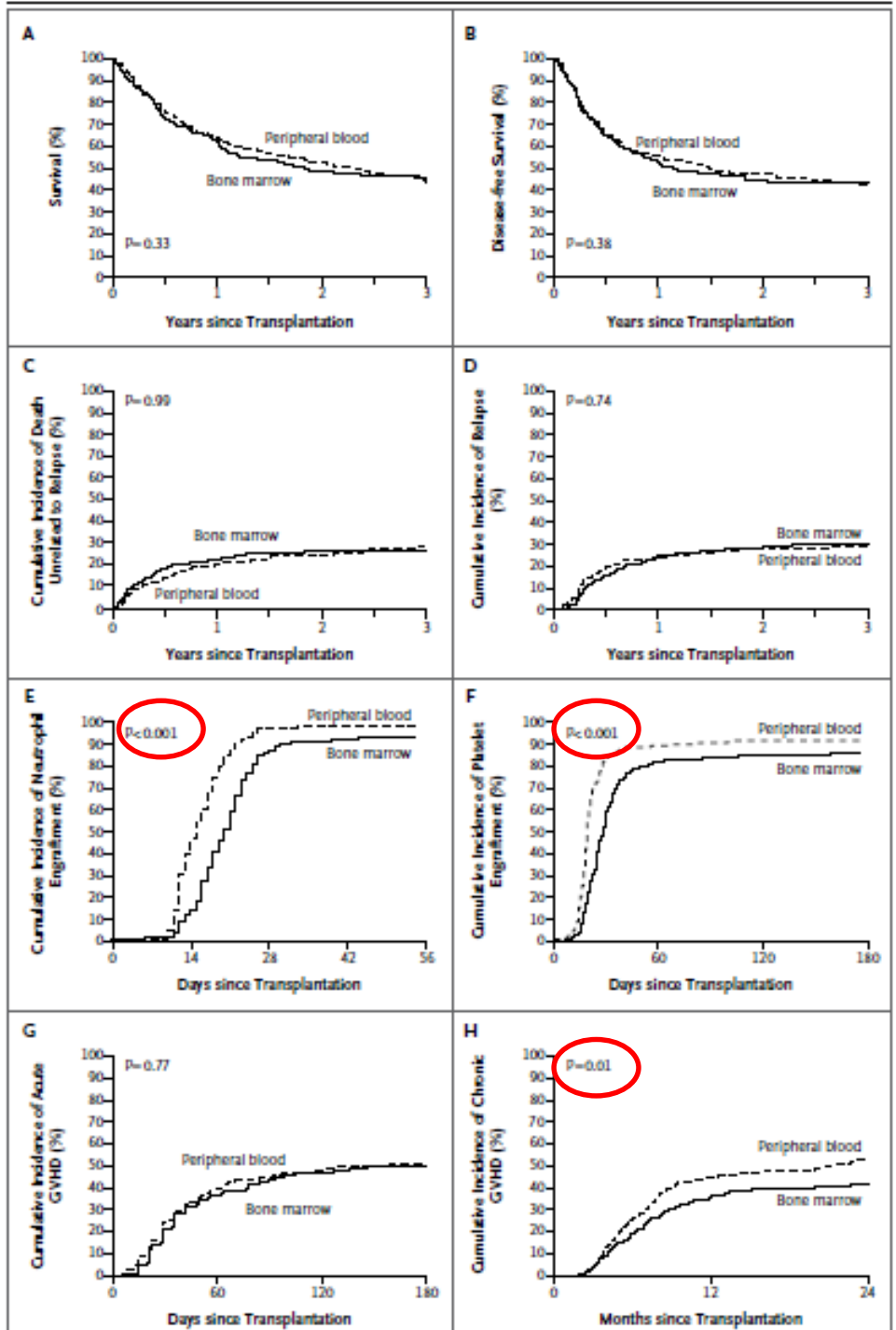
© 2006 by The American Society of Hematology

- EBMT VE IBMTR hematolojik malignitelerdeki çalışmaları
 - PKH ile nakilde Kİ nakline göre
 - Hematolojik düzelme daha hızlı
 - Hastanede kalış daha az
 - Lösemisiz yaşam daha iyi
 - Genel sağkalım daha iyi
 - Erken transplant ilişkili mortalite daha az
 - Grade II-IV aGvHH benzer
 - ***kGvHH anlamlı olarak daha fazla (gecikmiş mortalite!)***
 - İleri hastalık durumunda sağkalım avantajı

Peripheral-Blood Stem Cells versus Bone Marrow from Unrelated Donors

Claudio Anasetti, M.D., Brent R. Logan, Ph.D., Stephanie J. Lee, M.D., M.P.H., Edmund K. Waller, M.D., Ph.D., Daniel J. Weisdorf, M.D., John R. Wingard, M.D., Corey S. Cutler, M.D., M.P.H., Peter Westervelt, M.D., Ph.D., Ann Woolfrey, M.D., Stephen Couban, M.D., Gerhard Ehninger, M.D., Laura Johnston, M.D., Richard T. Maziarz, Michael A. Pulsipher, M.D., David L. Porter, M.D., Shin Mineishi, M.D., John M. McCarty, M.D., Shakila P. Khan, Paolo Anderlini, M.D., William I. Bensinger, M.D., Susan F. Leitman, M.D., Scott D. Rowley, M.D., Christopher Bredeson, M.D., Shelly L. Carter, Sc.D., Mary M. Horowitz, M.D., and Dennis L. Confer, M.D. for the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network*

- **Erişkinde** akraba dışı nakil
- Ki 278 , PKH 273
- Sağkalımda fark yok
- Graft yetmezliği Ki'nde daha fazla
- PKH ile krGvHH daha fazla
- Relaps ve aGvHH farklı değil



- Akut lösemili çocuklarda
 - İlk tercih tam uygun akrabadan Kİ
 - Akraba kordon kanı (hücre $>3 \times 10^7/\text{kg}$ ise)
 - Düşük dozda az miktarda Kİ toplanarak desteklenebilir
 - 18 yaş altı kardeşlerden özel durumlar dışında G-CSF ile PKH toplanması önerilmemekte
 - Akraba dışı vericiden Kİ

Ağır Aplastik Anemide Nakilde Kök Hücre Kaynağı

Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia

Hubert Schrezenmeier,¹ Jakob R. Passweg,² Judith C. W. Marsh,³ Andrea Bacigalupo,⁴ Christopher N. Bredeson,⁵ Eduardo Bullorsky,⁶ Bruce M. Camitta,⁵ Richard E. Champlin,⁷ Robert Peter Gale,⁸ Monika Fuhrer,⁹ John P. Klein,¹⁰ Anna Locasciulli,¹¹ Rosi Oneto,⁴ Antonius V. M. B. Schattenberg,¹² Gerard Socie,¹³ and Mary Eapen¹⁰

BLOOD, 15 AUGUST 2007 • VOLUME 110, NUMBER 4

- 692 hasta, 349'u 20 yaş ve altında
- HLA uyumlu akrabadan nakil
- 134 PKH, 558 Ki
- 20 yaş ve altında kök hücre kaynağının Ki olması ile sağkalım daha iyi
- 20 yaş ve altında krGvHH PKH ile daha fazla, 20 yaş üzerinde benzer

Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis

Andrea Bacigalupo,¹ Gerard Socié,² Rose Marie Hamladji,³ Mahmoud Aljurf,⁴ Alexei Maschan,⁵ Slawomira Kyrz-Krzemien,⁶ Alicja Cybicka,⁷ Henrik Sengelov,⁸ Ali Unal,⁹ Dietrich Beelen,¹⁰ Anna Locasciulli,¹¹ Carlo Dufour,¹² Jakob R. Passweg,¹³ Rosi Oneto,¹ Alessio Signori¹⁴ and Judith C.W. Marsh;¹⁵ for the Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (WPSAA-EBMT)

- 1448 olgu
- PKH'nin kök hücre kaynağı olarak kullanımı Kİ ile karşılaştırıldığında sağkalım için en güçlü negatif etki eden faktör (hem kardeştan hem de akraba dışı nakilde)
- Beş yıllık sağkalım Kİ için %83, PKH için %70 (p<0,00001)
- Kardeş vericide PKH kullanımı ölüm riskini %23'ten %37'ye; akraba dışında %29'dan %39'a çıkarıyor
- Ağır aplastik anemide kök hücre kaynağı tercih edilmeli

Bone marrow *versus* peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups

Andrea Bacigalupo,¹ Gérard Socié,² Hubert Schrezenmeier,³ Andre Tichelli,⁴ Anna Locasciulli,⁵ Monika Fuehrer,⁶ Antonio M. Risitano,⁷ Carlo Dufour,⁸ Jakob R. Passweg,⁴ Rosi Oneto,¹ Mahmoud Aljurf,⁹ Catherine Flynn,¹⁰ Valerie Mialou,¹¹ Rose Marie Hamladji,¹² and Judith C. W. Marsh¹³ for the Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (WPSAA-EBMT)

¹Divisione Ematologia e Trapianto, IRCCS San Martino IST, Genova, Italy; ²Department Hematologie, Hopital Saint Louis Paris, France; ³Institut Klinische und Transfusion Medizin, Ulm, Germany; ⁴Department of Haematology, Kantonsspital, Basel, Switzerland; ⁵Divisione Ematologia, Ospedale San Camillo, Roma, Italy; ⁶Oncology and Haematology, Munich, Germany; ⁷Divisione Ematologia, Policlinico Federico II, Napoli, Italy; ⁸Medicina IV, Ospedale Gaslini, Genova, Italy; ⁹King Faisal Specialist Hospital & Research Center, Riyadh, Saudi Arabia; ¹⁰Department of Haematology, St James Hospital, Dublin Ireland; ¹¹IHOP, Lyon, France; ¹²Centre Pierre et Marie Curie, Alger, Algeria; and ¹³Department of Haematology, King's College Hospital, London, UK

haematologica | 2012; 97(8)

- HLA uyumlu akrabadan nakil, ağır AA
- aGvHH ve krGvHH PKH ile daha fazla
- Hem 20 yaş altı hem de üzerinde sağkalım PKH nakli ile Ki'ne göre daha kötü

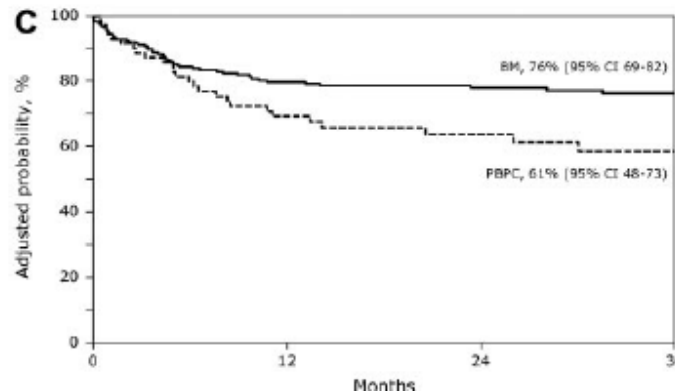
Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia

Mary Eapen,¹ Jennifer Le Rademacher,¹ Joseph H. Antin,² Richard E. Champlin,³ Jeanette Carreras,¹ Joseph Fay,⁴ Jakob R. Passweg,⁵ Jakub Tolar,⁶ Mary M. Horowitz,¹ Judith C. W. Marsh,⁷ and H. Joachim Deeg⁸

¹Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; ²Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ³M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; ⁴Baylor University Medical Center, Dallas, TX; ⁵University of Basel, Basel, Switzerland; ⁶University of Minnesota, Minneapolis, MN; ⁷King's College, London, United Kingdom; and ⁸Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA

BLOOD, 1 SEPTEMBER 2011 • VOLUME 118, NUMBER 9

- Ağır AA, HLA uyumlu akraba dışı nakil
- Erişkin ve çocuk hasta
- Grade II-IV aGvHH PKH ile daha fazla
- krGVHH farklı değil
- Genel sağkalım PKH ile daha düşük



Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis

Andrea Bacigalupo,¹ Gerard Socié,² Rose Marie Hamladji,³ Mahmoud Aljurf,⁴ Alexei Maschan,⁵ Slawomira Kyrz-Krzemien,⁶ Alicja Cybicka,⁷ Henrik Sengelov,⁸ Ali Unal,⁹ Dietrich Beelen,¹⁰ Anna Locasciulli,¹¹ Carlo Dufour,¹² Jakob R. Passweg,¹³ Rosi Oneto,¹ Alessio Signori¹⁴ and Judith C.W. Marsh,¹⁵ for the Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (WPSAA-EBMT)

haematologica | 2015; 100(5)

- Ağır AA, 2005-2009
- 980 HLA uyumlu kardeş, 508 akraba dışı verici
- Kardeştan nakiller daha erken, daha az ATG, daha iyi CMV durumu, kök hücre kaynağı daha çok Kİ (% 60'a %52)
- Akraba dışı nakilde akut ve kronik GvHH anlamlı olarak daha fazla
- Çoklu değişken analizinde akraba dışı nakilde ölüm riski daha yüksek, ama istatistiksel olarak anlamlı değil
- Sağkalım için en önemli negatif etken PKH ile nakil ($p < 0,00001$)

Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation

Carlo Dufour,¹ Marta Pillon,² Jakob Passweg,³ Gerard Socié,⁴ Andrea Bacigalupo,⁵ Genny Franceschetto,² Elisa Carraro,² Rosi Oneto,⁵ Antonio Maria Risitano,⁶ Régis Peffault de Latour,⁴ André Tichelli,³ Alicia Rojo,³ Christina Peters,⁷ Britta Hoechsmann,⁸ Sujith Samarasinghe,⁹ Austin G Kulasekararaj,¹⁰ Hubert Schrezenmeier,⁸ Mahmoud Aljurf,¹¹ and Judith Marsh¹⁰

- Ağır aplastik anemide kök hücre kaynağı olarak mümkünse Kİ tercih edilmeli
 - Tüm yaşlarda

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience

Régis Peffault de Latour,¹ Raphael Porcher,² Jean-Hugues Dalle,³ Mahmoud Aljurf,⁴ Elisabeth T. Korthof,⁵ Johanna Svahn,⁶ Roelof Willemze,⁷ Cristina Barrenechea,⁸ Valerie Mialou,⁹ Jean Soulier,¹⁰ Mouhab Ayas,⁴ Rosi Oneto,¹¹ Andrea Bacigalupo,¹¹ Judith C. W. Marsh,¹² Christina Peters,¹³ Gerard Socie,^{1,14} and Carlo Dufour¹⁵ on behalf of the FA Committee of the Severe Aplastic Anemia Working Party and the Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation

BLOOD, 19 DECEMBER 2013 • VOLUME 122, NUMBER 26

- Kök hücre kaynağının PKH olması sekonder malignite riskini anlamlı olarak artırıyor
- GvHH ile ilişki yok

Peripheral Blood versus Bone Marrow as a Source of Hematopoietic Stem Cells for Allogeneic Transplantation in Children With Class I and II Beta Thalassemia Major

Ardesbir Ghavamzadeh,¹ Masood Iravani,¹ Aseeb Asbouri,¹ Seyed Asadollah Mousavi,¹ Nastaran Mahdavi,¹ Abmadreza Shamsbiri,¹ Molouk Hadjibabaie,² Rocsanna Namdar,³ Leila Nedaeifard,¹ Hamidollah Gbaffari,¹ Kamran Alimoghaddam¹

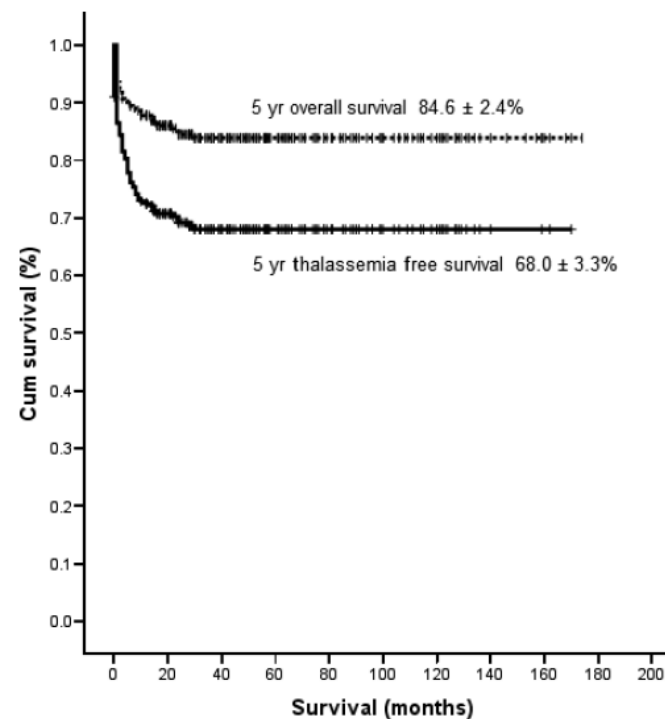
- PKH nakli 87 ve Kİ nakli 96 olguda
- Vericilerin tümü tam uyumlu kardeş
- Nötrofil ve trombosit engraftmanı PKH'de daha hızlı
- Grade II-IV aGvHH PKH naklinde daha sık
- kGvHH insidansı da PKH naklinde daha yüksek
- PKHH ile kGvHH ile 4 ölüm, Kİ grubunda yok
- Kİ grubunda 3 graft rej.-yetmezliği ile ölüm, PKH grubunda yok
- OS ve DFS benzer
 - PKH avantajları var, GvHH riski için kondisyon ve profilakside iyileştirme

HLA-matched family hematopoietic stem cell transplantation in children with beta thalassemia major: The experience of the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Group

Yesilipek MA, Ertem M, Cetin M, Öñiz H, Kansoy S, Tanyeli A, Anak S, Kurekci E, Hazar V. HLA-matched family hematopoietic stem cell transplantation in children with beta thalassemia major: The experience of the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Group.

M. Akif Yesilipek¹, Mehmet Ertem², Mualla Cetin³, Haldun Öñiz⁴, Savas Kansoy⁵, Atila Tanyeli⁶, Sema Anak⁷, Emin Kurekci⁸ and Volkan Hazar¹

- 245 β talasemi majorlu çocuk
- 88 Kİ, 137 PKH, 20 kord kanı
- HLA uyumlu kardeş veya ebeveyn
- PKH ile engraftman daha hızlı
- PKH ile akut ve kronik GvHH daha fazla, yalnız krGvHH fazlalığı istatistiksel anlamlı
- TRM benzer





ORIGINAL ARTICLE

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant hematological disorders



Hossam K. Mahmoud ^a, Alaa M. Elhaddad ^b, Omar A. Fahmy ^c,
Mohamed A. Samra ^{a,*}, Raafat M. Abdelfattah ^a, Yasser H. El-Nahass ^d,
Gamal M. Fathy ^e, Mohamed S. Abdelhady ^e

^a Department of Medical Oncology, National Cancer Institute, Cairo University, Egypt

^b Department of Pediatric Oncology, National Cancer Institute, Cairo University, Egypt

^c Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Egypt

^d Department of Clinical Pathology, National Cancer Institute, Cairo University, Egypt

^e Department of Hematology and BMT, Nasser Institute for Research and Treatment, Ministry of Health, Egypt

- PKH kullanımı özellikle MSD ve uygun kondisyon rejimi/GvHH profilaksisi ile krGvHH insidansını etkilememiş
- Beta talasemi major
 - 132 PKH, 20 Ki
 - Graft rejeksiyonu PKH ile daha az (%9 / %25)
 - DFS PKH ile daha iyi (%74 / %64)

- G-CSF ile mobilize edilen PKH
 - Yüksek CD34⁺ hücre
 - KI'ne göre 10 kat fazla T hücre
 - Graft rejeksiyonu riskini ağır AA'de azaltabilir, ancak ağır kr. GvHH'nı artırabilir
 - Talasemi majorda çoklu transfüzyon nedeniyle rejeksiyon riski yüksek
 - T hücrenin greft kalıcılığını sağlama etkisi?



Kord Kanı

GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE IN CHILDREN WHO HAVE RECEIVED A CORD-BLOOD OR BONE MARROW TRANSPLANT FROM AN HLA-IDENTICAL SIBLING

VANDERSON ROCHA, M.D., JOHN E. WAGNER, JR., M.D., KATHLEEN A. SOBOCINSKI, M.S., JOHN P. KLEIN, PH.D.,
MEI-JIE ZHANG, PH.D., MARY M. HOROWITZ, M.D., AND ELIANE GLUCKMAN, M.D.,
FOR THE EUROCORD AND INTERNATIONAL BONE MARROW TRANSPLANT REGISTRY WORKING COMMITTEE
ON ALTERNATIVE DONOR AND STEM CELL SOURCES*

- 113 UKK, 2052 Ki, HLA uygun kardeş, hematolojik malignite
- UKK alıcıları yaşça daha küçük, vücut ağırlıkları daha az, ve Mtx ile GvHH profilaksisi daha az
- Çoklu değişken analizinde aGvHH ve krGvHH riski daha az
- İlk ayda engraftman UKK ile daha az, ancak genel engraftman oranı benzer
- Mortalite her iki grupta benzer
- UKK grubunda enfeksiyon, kanama ile ölümler daha fazla
- Ki grubunda GvHH, interstisyel pnömoni, organ yetmezliği ölümleri daha fazla
- Relaps ilişkili ölüm benzer
- Genel sağkalım benzer

- Hastanın özellikleri
- Hastalık tipi
- Vericinin kök hücre kaynağı için tercihi

göz önüne alınarak seçim yapılmalı.

*GvHH profilaksisi buna göre optimize edilmeli

Allojeneik nakil sonrası erken ve uzun süreli prognoza etkili faktörler

- Hastanın yaşı
- Tanısı
- Hastalık durumu
- Performans durumu
- Eşlik eden hastalık durumu
- Verici tipi
- HLA uyum derecesi
- Cinsiyet farkı
- Kondisyon rejiminin yoğunluğu
- GvHH profilaksisi
- CD34⁺ hücre dozu

Sonuç olarak;

- Çocuklarda birçok endikasyonda Kİ tercih edilen kök hücre kaynağı
- Aplastik anemide tüm yaşlarda Kİ mümkünse tercih edilmeli
- Akraba dışı nakiller ve PKH nakli çocukta da artmakta
- Prospektif ek çalışmalara ihtiyaç vardır

