



Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Hemapoetik Kök Hücre Nakli Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

İbrahim Bayram¹

¹Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Adana, Turkey,

ABSTRACT

In children patients with acute lymphoblastic leukemia, according to the European bone marrow transplant handbook (EBMT), the indications for stem cell transplantation, conditioning regimen, donor selection and information about sources of stem cells will be evaluated.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, bone marrow transplantation, childhood.

ÖZET

Akut lenfoblastik lösemi tanılı çocuk hastalarda, Avrupa kemik iliği nakli el kitabına (EBMT) göre, kök hücre nakli endikasyonları, hazırlık rejimleri, donör seçimi ve kök hücre kaynakları hakkındaki bilgiler değerlendirilecektir.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, kemik iliği nakli, çocukluk çağı.

Giriş

Amerika Birleşik Devletleri Sağlık İstatistikleri Ulusal Merkezi verilerine göre; 2013 yılında 1.660.290 yeni kanser vakası ve 580.350 kanser ölümünün meydana tahmin edilmektedir¹. Akut lenfoblastik lösemi, akut lösemilerin % 72 sini oluşturur. Yıllık insidans Amerika Birleşik Devletleri'nde 3-4/100.000 sıklıkla görülmekle birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2500-3000/yıl çocukta yeni tanı konulmaktadır^{2,3}.



Tanı anındaki lökosit sayısının yüksek olması⁴, bir yaş altında tanı alan çocuklar⁵, t(4;11) pozitifliği, CD10 negatifliği, bazı kromozomal ve sitogenetik bozukluklar⁶⁻¹⁰, tanı alan hastanın erkek cinsiyette olması¹¹, Hastanın başvuru anında lenfadenopati, hepatosplenomegali olması ve mediastinal kitlenin eşlik etmesi¹², başlanan steroide yanıtın iyi olmaması ve ilk 4-6 hafta içinde verilen yoğun kemoterapi ile remisyona girmeyen hastalarda prognozun kötü olduğu belirtilmektedir². Ayrıca, yetersiz beslenmenin de tedavi başarısızlığında rol aldığı ile ilgili yayınlar mevcuttur¹³⁻¹⁵.

Prognozu kötü olan bu durumlarda kemik iliği nakli, prognozda olumlu etki oluşturabilmektedir^{2,16}. Çocukluk çağındaki akut lenfoblastik lösemili (ALL) olguların büyük bölümünde, son günlerdeki multimodal kemoterapilerle kür oranlarında mükemmel değişiklikler olmaktadır¹⁷. Buna rağmen, çok yüksek riskli hastalar ya da relaps olmuş hastalarda anlamlı olarak prognoz kötüdür¹⁸. Bu hastalar, remisyon başarıldıktan sonra ilave tedavi yaklaşımlara ihtiyaç göstermektedirler. Allojenik hemapoetik kök hücre nakli (HSCT), ALL'li hastalarda immünolojik etki ile anti lökemik kontrol yapmaktadır (graft versus lökemik etki olarak ta bilinen), fakat, tedavi ilişkili mortalite ciddi problem olarak kalmaktadır¹⁹. İlave olarak, hasta seçimi konusunda uygun verilerin değişkenliği, transplantasyon işlemleri ve çalışma sonuçlanması, kök hücre naklinin yorumlanmasını engellemektedir. Sonuç olarak; tüm hastaların kök hücre nakli için endikasyonu, ileriye dönük planlanan klinik çalışmalarda, en iyi klinik uygulamalar ve kazanılan bilgiler içinde yapılmalıdır¹⁶.

Kök hücre nakli endikasyonları ve prognostik faktörler: Kök hücre nakli endikasyonları; progresif olarak tarif edilmeli, yeniden değerlendirilmeli, modifikasyonlara bağlı aralıklar yeniden teyid edilmeli, relaps protokolleri ve kemoterapi yaklaşımlarının her ikisi de düzenlenmelidir. Çocukluk çağı ALL'sinde bazı risk faktörleri olumsuz prognoz taşımaktadır. Bunlar sitogenetik karakteristikler olup, teşhis anında saptanabilirler²⁰. İlave olarak; indüksiyon tedavisine yanıt değerlendirildiğinde, morfolojik olarak ve/veya minimal rezidüel hastalığın saptanması durumu güçlü ön değerlemeler ve bazı kök hücre nakli endikasyonu koyulabilir^{21,22}. Relaps olan hastalarda, relaps durumu ve zamanı da önemli prognostik faktörlerdir¹⁶.

İndikasyonlar: CR1

CR1'deki ALL'li çocuklardaki kök hücre nakli endikasyonları, yüksek riskli hasta alt popülasyonu ile sınırlanmıştır. Çalışmaların çoğundaki bu grup hastalarda beklenen EFS oranları %50'den

azdır. Relaps riskinin yüksekliğini gösteren faktörler; moleküler biyolojik markırlar, kromozomal anormallikler ve prednole zayıf yanıt veya başlanan tedaviye cevapsızlık, minimal rezidüel hastalığın kalıcı olması gibi biyolojik faktörler olduğu bilinir²³. Bu hastalar için kök hücre naklindeki uygun kardeş donör ya da uygun akraba dışı donör ve yüksek riskli kategoride bir mismatch donör gibi opsiyonlar tablo-1’de görülmektedir. Balduzzi ve arkadaşları, yüksek riskli ALL’li çocukların kemoterapi ile karşılaştırıldığında, akrabadan yapılan kök hücre naklinden faydalı olduğunu gösterdi²⁴. Şu anda, sitogenetik anormalliklerin olmadığı durumda, ilk remisyonda kök hücre naklinin kesin bir indikasyon olduğu konusunda büyük çalışma gurupları arasında tam bir konsensus yoktur¹⁶. Yaygın olarak kabul edilen ve olumsuz sonuçlandığı bilinen olgular, teşhiste yada erken tedavi ile tanımlanabilir. Bunlar:

1. Erken zayıf cevaplı olan Philadelphia kromozomu pozitif ALL,
2. Erken T-hücreli precursor ALL,
3. MLL’nin yeniden düzenlemesi olan infant ALL’dır¹⁶.

Son dönemlerdeki bir COG çalışmasında; intensif kemoterapi ve devamlı imatinib tedavisi ile, konvensiyonal remisyon indüksiyon tedavisine göre, 3 yıllık olaysız sağ kalım yüzdesinin %80 olduğunu, dahası, akraba ya da akraba dışı transplantasyonla karşılaştırıldığında ve tarihsel kontrollerine göre iki kat daha fazla olduğunu görülmüştür. Buna rağmen, yoğun kemoterapi ve imatinib tedavisi, allojenik kök hücre nakline göre daha üstün olsa da, bu çalışmanın takip süresinin oldukça kısa olduğu kesindir^{16,25}.

Erken T hücreli ALL, son dönemlerde tanımlanan T hücre alt guruplarına göre, immature genetik ve immünofenotipik bulguları olan hastalar kemoterapi ile kötü prognoza sahiptir (olaysız sağ kalım %22). Aksine olarak, erken gözlemlerde, T hücreli ALL sonuçları esasen yoğun kemoterapi ile düzelmekte ve cevap verenlerin çoğu devamlı remisyona yükseltilebilmektedir²⁶ ve bu hastalıkta allojenik kök hücre naklinin sonucu değiştirip değiştirmeyeceği geniş hasta sayılarını içeren çalışmalar sonucunda belli olacaktır. Bu nedenle, ilk remisyonda kök hücre nakli endike değildir^{16,26}. Diğer yüksek risk prognostik markır MLL (mixt lineage leukemia) genelde genç çocuklarda ve infantlarda görülür, t(4;11) translokasyonu içerir. Çok çeşitli retrospektif analizlerde hastalısız yaşam süresinde tek başına kemoterapinin transplantasyona üstünlüğü gösterilememiştir⁸⁻¹⁰. Son dönemlerde gösterildi ki, altı aydan küçük hastalarda ve 8. günde steroide zayıf yanıt verenlerde ya da lökositlerin 300X109 ve daha fazla ise, kök hücre nakli ile CR’da ölüm ya da relapsla ilişkili

yetersizlik %64 oranında azalmaktadır²⁷. Kemoterapiye erken cevap, tedavi yetersizliği ya da relapsı güçlü olarak önceden belirler. Çünkü, lösemik hücrelerin ilaç duyarlılığı, farmakodinamikler, farmakogenetikler ve verilen tedavi yoğunluğunun hesaplanmasını içine almaktadır¹⁶.

Tablo.1. CR1'deki ALL'li çocuklarda allojenik kök hücre transplantasyonu endikasyonları, BFM kriterleri¹⁶

	PCR-MRD sonucu				
	MRD-SR	MRD-MR	MRD-HR		MRD sonucu yok
			MRD-TP2 ≥10 ⁻³	MRD-TP2 ≥10 ⁻²	
<i>No CR d33</i>	MSD/MD/MMD	MSD/MD/MMD	MSD/MD/MMD	MSD/MD/MMD	MSD/MD/MMD
<i>PPR+(9;22)</i>	MSD/MD/MMD	MSD/MD/MMD	MSD/MD/MMD	MSD/MD/MMD	MSD/MD/MMD
<i>PPR+(4;11)</i>	MSD/MD	MSD/MD	MSD/MD	MSD/MD/MMD	MSD/MD
<i>PGR+(9;22)</i>	hayır	MSD/MD	MSD/MD	MSD/MD/MMD	MSD/MD
<i>PGR+(4;11)</i>	MSD	MSD	MSD/MD	MSD/MD/MMD	MSD
<i>PPR+a</i>	hayır	hayır	MSD/MD	MSD/MD/MMD	MSD/MD
<i>Favourable PGR+b</i>	hayır	hayır	MSD/MD	MSD/MD/MMD	hayır

PPR: prednizon zayıf yanıt, **PGR:** Prednizon iyi yanıt, **no:** kök hücre nakli indikasyonu yok.

PPR+a: pro-B ALL ya da T-ALL ve/veya 15. gün kemik iliğinde >%20 blast ve/veya BK>100000 /mm³.

PPR+b: yukarıdaki kriterlerin hiçbiri. **MRD-SR:** 4-12 hafta indüksiyon tedavisi sonrası MRD negative, ölçülen iki bağımsız hedef duyarlılığının ≤10⁻⁴ olması, **MRD-MR:** 4-12 hafta indüksiyon tedavi sonrasında MRD pozitif, fakat, 12 haftada <10⁻³ (TP2), **MRD-HR:** 12. haftada MRD≥10⁻³ (TP2) olmasıdır.

Minimal Rezidüel Hastalık (MRD)

MRD'nin tanımlanması için güvenilir bir metod şimdi vardır ve MRD varlığının spesifik zaman noktası tanımlanmış, esasen de, bir çok hasta için iyi olmayan prognozla ilişkilidir. Geniş çalışmalarla MRD standardize edilmiştir. Temelde, immüoglobulin ve T hücre reseptör (TCR) genindeki yeniden düzenlenme PCR için hedef olup; MRD standart risk için (MRD-SR) eğer 33 ve 78. günlerde negatifse olur. Eğer, 33. gün ya da 78. günde <10⁻³ değerlerde pozitifse orta risktir (MRD-IR). Eğer 78. günde ve bu ≥10⁻³ ise yüksek risk (MRD-HR) olarak kabul edilmektedir. Bunlarla ilgili olarak, 7 yıllık EFS oranı sırasıyla %91,1 (CI %3,5), %80,6 (CI%2,3) ve %49,8 (%5,1) (p<0.001) olduğu görülmektedir. TP1'de MRD'nin negative olduğu (33. Time point 1) son derece iyi prognostik bir durumdur^{2,28}. Gelecekte MRD'nin monitorizasyonu

kök hücre tedavi yaklaşımlarını da içerebilir. MRD varlığı, hali hazırda yaşam olasılığını etkilemekte olduğu gösterilmiştir. Kök hücre naklinde de prognostik indikatör olabilir¹⁶.

CR2 ve Sonrasındaki Endikasyonlar

Tüm hastalara, konvansiyonal tedavi uygulandığında olumsuz prognoz erken kemik iliği relapsıdır. Her ne kadar, %90'a yakın ikinci remisyon başarılsa da, çoğunda, sonradan progresif hastalık gelişebilmektedir. Akraba donör ve akraba dışı donör ile kök hücre nakli her ikisi de endike olup, sonuçlar da benzerdir. Eğer akraba donör ya da akraba dışı iyi bir donör yoksa, diğer tip donörler (kord kanı ya da mismatched akraba dışı donör ya da haploidentik aile bireyleri) yüksek riskli hastalarda tercih edilebilir. Relaps ALL, tablo-2'de görüleceği üzere, relapsın yeri ve immünofenotipine göre risk gruplarına bölünebilir¹⁶.

Tablo-2: BFM Kriterlerine Göre İlk Relaps Sonrası ALL'de Allojenik Kök Hücre Nakli Endikasyonu¹⁶

Çok yüksek relaps riski	a) <i>T-Lineage</i> : Her hangi bir Kİ ilişkili b) <i>BCP-ALL</i> : Çok erken Kİ ilişkili relaps, erken izole Kİ relapsı c) <i>>CR2</i> : TRM için riske göre	MSD/MD/MMD
Yüksek riskli relaps (MRD* $\geq 10^{-3}$)	<i>BCP-ALL</i> : erken kombine Kİ relapsı, geç Kİ ilişkili relaps	MSD/MD
Orta risk (MRD* $< 10^{-3}$)	<i>BCP-ALL</i> : erken kombine Kİ relapsı, geç Kİ ilişkili relaps	MSD

MRD*: İkinci indüksiyon bloğu sonrası MRD saptanması, eğer MRD uygunluğu yoksa: MSD-HSCT endikedir, MD-HSCT endikasyonu klinik risk faktörlerine bağlıdır. **Relaps nokta zamanı: çok erken**: ilk teşhisten sonraki 18 ay içinde, **erken**: ilk teşhisten sonra 18 ay ve daha fazla ve tedavi sonlandırılmasından 6 aya kadar geçen süre, **geç**: tedavi sonlanmasından 6 ay ve daha sonra olan.

CR3'deki hastalar sadece kemoterapi alıp sonradan relaps olacak çok yüksek riske sahiptirler. Buna rağmen, kök hücre nakli yüksek kümülatif organ toksisitesinin önceden var olduğu için TRM için yüksek riskle ilişkilidir. Remisyon sonrası en iyi tedaviye karar verilmelidir. Eğer bir kardeş veya diğer aile bireyleri ya da akraba dışı donör uygunsa kök hücre transplantasyonu yapılır. Hasta için tam uyumlu bir donör yoksa mismatched donör ile transplantasyon düşünülebilir. Fakat, bizim düşüncemiz, sadece merkezin tecrübesine göre yapılmalıdır¹⁶.

Konvansiyonal ya da deneysel kemoterapi protokolleri ile remisyon başırlamayan kötü prognoza sahip hastalarda klinik çalışmalar içinde yapılması gereken kök hücre naklidir²⁹.

Donör Seçimi ve Kök Hücre Kaynakları

Kök hücre naklinin sonuçları, donör HLA uygunluğuna yüksek oranda bağlıdır. Yakın gelecekte, tam uyumlu kardeş donör (MSD) kök hücre nakli endikasyonlarında altın standart olacaktır³⁰. Bir MSD tüm hastaların yaklaşık olarak %25 oranında saptanmaktadır. Devam eden çalışmaların amacı, MSD'ye eş bir değerde çok iyi bir akraba dışı donör (MUD) olabilir mi ispat etmeye çalışmaktadırlar. Etnik guruba bağlı olarak, uygun donördeki değişiklikler ve hasta HLA fenotip sıklığı önemlidir³¹. Yüksek rezolüsyonlu DNA uyumu; HLA class I ve II, akraba dışı donör ve alıcı arasındaki sonuç, son dekad ve sonrasındaki mortalite ve morbidite azaltılmasında etkilidir³². Sonuç olarak; HLA uyumlu kardeşi olmayan çocuklarda iyi uyumlu akraba dışı donör kullanımı şimdilerde kabul edilmektedir (Tablo-3)¹⁶.

Çocuk ve adolesanların akut lösemileri, kemoterapi ile yeterli yanıt alınmakta, transplantasyon sonrası toksik komplikasyonlar ve enfeksiyon riski artıran, morbiditesi fazla olan, yüksek riskli popülasyonda tanımlanmaktadır. Tercihen, manipule edilmemiş kemik iliği, MSD'den elde edilen kök hücre kaynağından seçilir. Yine de, pediatrik kök hücre kaynağı arasından periferik kök hücre kaynağı (PBSC) kullanımı artmaktadır³³.

Tablo-3: Akrabalık ve HLA Uyumuna Göre Donör Guruplarının Tanımlanması¹⁶

HLA allelleri*	Kardeş donör	Aileden donör	Akraba dışı donör**
10/10	MSD		MD
9/10	MD	MD	MD
<9/10	MMD	MMD	MMD

*Yüksek rezolüsyonlu HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1. **Eğer uygun donör yoksa, kordon kanı (CB) 6/6 uyumlu, alternative olarak akraba dışı MD, <6/6 uyumlu ise akraba dışı CB MMD olarak endikasyonlarda kabul edilebilir. (sadece ALL kök hücre çalışmalarında). MSD:uyumlu kardeş donör, MD: uyumlu donör, MMD: mismatched donör.

Çocuklarda akraba dışı MUD-PBSC etkisinin gözleendiği spesifik bir çalışma yoktur. Buna rağmen, pediatrik hastalar için NMDP'nin yaptığı bir retrospektif analiz, bir MUD kök hücre nakli sonrasındaki yaşam sürelerindeki düzelmelerinde gözlenen bulguların benzer olmadığını, GvHD ilişkili mortalite için PBSC alıcılarında değıştirmede gösterildi. Alternatif olarak yoğunlaştırılmış GvHD profilaksisi, şiddetli akut ve kronik GvHD'den kaçınmakta uygulanabilir. Avrupa çalışmalarının çoğunda, T hücre azaltılması sadece mismatched (MMD)

durumlarında yapılmaktadır¹⁶. Umbilikal kord kanı transplantasyonu (UCBT) HLA uyumlu kardeşten 1988 yılından beri yapılmaktadır. Yeterli dozda hücre verildiğinde kullanılabilir olduğunu gösterildi³⁴. Eurocord'dan elde edilen verilerde, akut lösemili 541 çocuğa yapılmış transplantasyonlar retrospektif incelendiğinde, 99 hasta akraba dışı UCBT, T hücre azaltılması yapılmış kök hücre nakli 180 olgu, ya da bir manuplasyon yapılmamış akraba dışı kök hücre nakli 262 olgudur. Karşılaştırmada, manipule edilmemiş akraba dışı kök hücre nakline göre UCB alıcılarında hemopoetik düzelmenin daha geç olduğu, 100 gün içindeki TRM'nin arttığı ve akut GvHD'in azaldığı görülmüştür. T hücre azaltılan akraba dışı kök hücre alıcılarında akut GvHD azalmış ve relaps riski artmış, fakat istatistiksel olarak anlamlı değilmiş. Transplant sonrası 100 günde, relaps olması her üç gurup için de benzerdir. Kronik GvHD, T hücre azaltılan akraba dışı kök hücre ve akraba dışı UCBT sonrası azaldığı ve mortalitenin T hücre azaltılan akraba dışı kök hücre nakli gurubunda yüksek olsa da, anlamlı değildi³⁵. Bir başka opsiyonda, yakın gelecekte iyi uyumlu akraba ya da akraba dışı donörler yokluğunda HLA haploidentikal aile üyeleri kullanılabilir. UCB gibi, hemen hemen tüm hastalarda kullanılabilen allojenik kök hücre üretimi başarılabilmektedir¹⁶.

Erişkinlerde tarif edildiği gibi, modern tekniklerle, immünomagnetik sütunlarla CD34 pozitif seçimi, ya da çok yeni olarak CD34 negatif hücre seçimi, CD3/CD19 azaltma yaklaşımı, bir mega doz CD34 hücrelerin saptanabilirliği ile graft rejeksiyonunu üstensinde gelmek ve CD3 pozitif T hücre azaltılması sonrasında da GvHD azaltılması başarılabilmektedir¹⁶. T hücre azaltıldığında; GvHD azalması gerekli iken, sonrasında immün rekonstrüksiyon geçikmesi olur ki, bu iki major değişiklik sonucunda; transplantasyon sonrasında artmış enfeksiyon ve artmış relaps oranı ile ilişkili olmaktadır³⁶. Bu güne kadar, alternatif donörlerin verilmesi (UCB ve mismatched ailesel donörler) genel olarak tavsiye edilmemektedir. Bununla ilgili randomize ya da prospektif, pediatrik ve adolesan gurupta sonuçların karşılaştırıldığı çalışmalar mevcut değildir¹⁶.

Hazırlık Rejimleri

Hazırlık rejimlerinin seçimi, kök hücre nakli sonrasında yaşam sürelerinde önemli değere sahiptir. Bir çok yıldır standart, TBI ve siklofosamid kombinasyonudur. Tek doz TBI dışarda bırakıldığında, daha çok akut ve geç etkiler vardır. Avrupa merkezlerinin bir çoğunda fraksiyonel TBI konuldu¹⁶. Bu nedenle, retrospektif çalışmalarda, TBI ve etoposid tedavi rejiminin, TBI ve siklofosamid rejiminden daha iyi olduğunu göstermiştir³⁷. TBI, çocuklarda ve

adolesanlarda önemli yan etkilere sahiptir. Farmakolojik hazırlık rejimlerine göre, sekonder malign hastalık riski yüksektir. Buna rağmen, busulfan/siklofosamid/melfalan radyoterapisiz hazırlık rejiminde, tedavi ilişkili mortalite ve relaps oranlarının yüksekliği nedeniyle başarı oranı düşük olmaktadır¹⁶. Bu nedenlerle Avrupa'da devam eden standart prospektif çalışmaların bel kemiğini fraksiyone TBI (12 Gy) ve etoposid oluşturmaktadır²⁹. Önceden aldığı radyoterapi dozu nedeniyle ya da genç olduğu için TBI uygulanamıyorsa, TBI yerine bir çok merkezde iv busulfan kullanılmaktadır. Allojenik kemik iliği naklinin faydalı olduğu düşünülen t(4;11)'li hastalarda, yakın gelecekteki retrospektif analizlerde bunun açık olmadığı saptanmıştır¹⁶. Bu nedenle, BFM çalışmalarında, özellikle bu hastalardaki hazırlık rejimine karar verirken busulfan/siklofosamid/melfalan içeren hazırlık rejimlerinin kullanılması gerektiği ve hatta, JMML ve AML'de de daha efektif olduğu gösterilmiştir³⁸.

GvHD Profilaksisi

Retrospektif çalışmalar incelendiğinde, GvHD profilaksisinin ve tedavisinin heterojen olduğu görülmektedir³⁹. Bu nedenle de, mantıksal olarak, allojenik kök hücre nakli yapılan çocuklarda, GvHD riskine göre iyi standardize edilmiş profilaksi ve tedavi uygulanmalıdır. Kardeşten yapılan transplantasyon sonrası donörlerdeki relaps riskini azaltmak için, GvHD profilaksisinde tek başına siklosporin-A olabilir. Akriba dışı donörden yapılan transplantasyon için, ilave olarak, kısa süreli MTX ve ATG ya da diğer antikörler Avrupa pratiğinde yaygındır⁴⁰.

Sonuç

ALL'li çocukların kök hücre transplantasyonu endikasyonları, ulusal kemoterapi gurupları ve protokolleri tarafından tanımlanmaktadır. HLA tiplemesi olabildiğince hızlı bir şekilde yapılır, potansiyel transplantasyon ihtiyacı ortaya çıkarılarak, en uygun donör ve en uygun stem cell kaynağı belirlenmelidir. Eğer HLA genetik olarak aynı olan kardeş ya da akraba donör varsa uygun olup, kemik iliğinden kök hücre kaynağı hala ilk tercihtir. Bunu takiben, yeterli bir hücreye sahip eşleşen akraba kordon kanı tercih edilir (kök hücre sayısı genel olarak $>3 \times 10^7/\text{kg}$ olmalı). Eğer, kordon kanındaki hücre sayısı düşükse, kordon kanı ünitesi küçük bir miktar kemik iliği ile desteklenmelidir ($\geq 2 \times 10^7/\text{kg}$). Eğer HLA genetik olarak aynı olan kardeş ya da akraba donör yoksa, akraba dışı donör seçimi endikedir. Tüm bu durumlarda, prospektif klinik çalışmalara göre hastalar dahil edilecek, hastaların sonuçları karşılaştırılarak en iyi tedavi stratejisi belirlenecek ve tüm çocuklar için en iyi sonuçlar elde edilmeye çalışılacaktır.

Birden fazla merkezlerle yapılacak ortak çalışmaların sonuçlarında, sonradan yapılacak ALL'deki kök hücre nakli çalışmaları için sabit temeller oluşturacak, kök hücre nakli sonrasında relaps riski yüksek hastalar belirlenecek ve bu hastalarda kök hücre naklinin kontrollü modifikasyon uygulamaları gelecekteki büyük amaç olacaktır¹⁶.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, CA Cancer J Clin. 2013; 63:11-30.
2. Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th ed. (Eds PA Pizzo, DG Poplack):518-65. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, CA Cancer J Clin. 2009; 59:225-49.
4. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia. Lancet. 2008; 371:1030-43.
5. Sather HN. Age at diagnosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol. 1986; 14:166-72.
6. Whitehead VM, Vuchic MJ, Cooley LD, Lauer SJ, Mahoney DH, Shuster JJ et al. Accumulation of methotrexate polyglutamates, ploidy and trisomies of both chromosomes 4 and 10 in lymphoblasts from children with B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. Leuk Lymphoma. 1998; 31:507-19.
7. Chen C-S, Sorenson PHB, Domer PH, Reaman GH, Korsmeyer SJ, Heerema NA et al. Molecular rearrangements on chromosome 11q23 predominate in infant acute lymphoblastic leukemia and are associated with specific biologic variables and poor outcome. Blood. 1993; 81:2386-93.
8. Parkin JL, Arthur DC, Abramson CS, McKenna RW, Kersey JH, Heideman RL et al. Acute leukemia associated with the t(4;11) chromosome rearrangement: ultrastructural and immunologic characteristics. Blood. 1982; 60:1321-31.
9. Chessells JM, Harrison CJ, Kempinski H, Webb DK, Wheatley K, Hann IM et al. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukemia of infancy: report from MRC Childhood Leukemia working party. Leukemia. 2002; 16:776-84.
10. Fine BM, Stanulla M, Schrappe M, Ho M, Viehmann S, Harbott J et al. Gene expression patterns associated with recurrent chromosomal translocations in acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2004; 103:1043-9.
11. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, Humbert J, Land VJ, Mahoney DH Jr et al. Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol. 1998; 16:2854-63.

12. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood*. 1994; 84:3122-33.
13. Viana MB, Muraio M, Ramos G, Oliveira HM, de Carvalho RI, de Bastos M et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child*. 1994; 71:304-10.
14. Lobato-Mendizabal E, Ruiz-arguelles GJ, Marin-Lopez A. Leukemia and nutrition. I: Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 1989; 13: 899-906.
15. Bayram I, Erbey F, Çelik N, L. Nelson J, Tanyeli A. The use of a protein and energy dense eicosapentaenoic acid containing supplement for malignancy-related weight loss in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52:571-4.
16. Peters C. Acute lymphoblastic leukemia, HSCT for children and adolescents. In *Haematopoietic Stem Cell Transplantation The EBMT Handbook*, 6th edition (Eds. J Apperley, E Carreras, E Gluckman, T Masszi):500-10. Paris, European School of Haematology, 2012.
17. Mörcke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010; 24:265-84.
18. Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, Lang P, Lassay L, Dickerhoff R et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin-frankfurt-muenster group. *J Clin Oncol*. 2009; 27:3363-9.
19. Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood*. 2003; 101:3835-9.
20. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol*. 2010; 28:4755-61.
21. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, Eckert C, Reising M, Willasch A et al. ALL-REZ BFM Study Group. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27:377-84.
22. von Stackelberg A, Völzke E, Kühl JS, Seeger K, Schrauder A, Escherich G et al. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer*. 2011; 47:90-7.

23. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, Niethammer D, Klingebiel T, Kremens B et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol.* 2006; 24:5742-9.
24. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet.* 2005; 366:635-42.
25. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, Sather H, Devidas M et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *Am J Clin Oncol.* 2009; 27:5175-81.
26. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood.* 2008; 111:4477-89.
27. Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Peters C, Hann I, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood.* 2010; 116:2644-50.
28. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood.* 2011; 118:2077-84.
29. Peters C, Schrauder A, Schrappe M, von Stackelberg A, Sary J, Yaniv I, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukaemia: the BFM/IBFM/EBMT concepts. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35:9-11.
30. Locatelli F, Zecca M, Rondelli R, Bonetti F, Dini G, Prete A, et al. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood.* 2000; 95:1572-9.
31. Rocha V, Locatelli F. Searching for alternative hematopoietic stem cell donors for pediatric patients. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41:207-14.
32. Vetteranta K, Saarinen-Pihkala UM, Cornish J, Steward C, Pamphilon D, Hovi L et al. Pediatric marrow transplantation for acute leukemia using unrelated donors and T-replete or -depleted grafts: a case-matched analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25:395-9.
33. Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ, Chan KW, Anderson P, Duerst R et al. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience (PBMTCC) 1996-2003. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35:361-7.

34. Gluckman E, Rocha V. Cord blood transplantation: state of the art. *Haematologica*. 2009; 94:451-4.
35. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, Peters C et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001;97:2962-71.
36. Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, Locatelli F, Darbyshire P, Handgretinger R et al. Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood*. 2010; 115:3437-46.
37. Dopfer R, Henze G, Bender-Götze C, Ebell W, Ehninger G, Friedrich W et al. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the BFM- and CoALL-protocols: results of the German Cooperative Study. *Blood*. 1991; 78:2780-4.
38. Locatelli F, Nöllke P, Zecca M, Korthof E, Lanino E, Peters C et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood*. 2005; 105:410-9.
39. Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E et al. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39:89-99.
40. Peters C. Another step forward towards improved outcome after HLA-haploidentical stem cell transplantation. *Leukemia*. 2004; 18:1769-71.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

İbrahim Bayram
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi.
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi
Adana, Turkey