



# EDİNSEL APLASTİK ANEMİDE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

**Dr. Mehmet ERTEM**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı**

# **Çocukluk Çağı Ağır Edinsel Aplastik Anemilerinde Tedavi Seçenekleri**

**1. İmmünosüpresif Tedavi**

**2. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (A-HKHT)**

# Aplastik Anemi Tedavisinde HKHT

- 1. Aplastik aneminin tedavisinde HKHT'nun etkinliği ve uzun süreli başarısı nedir ?
- 2. Diğer bir tedavi seçeneği olan İST ile karşılaştırıldığında hangisi daha üstündür ?

# Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

1. **Doku tipi tam uygun kardeş (MSD)**
2. **Doku tipi tam uygun aile içi verici**
3. **Doku tipi tam uygun aile dışı verici (MUD)**
4. **Doku tipi iyi uyumlu kordon kanı (CBT)**
5. **Doku tipi kısmi uyumlu verici (Mismatched)**
6. **Haplotip uygun annae veya baba (Haplo)**

# Donor Seçimi İçin Gerekli Olan HLA İncelemeleri

HLA Lokusu	Tiplendirmenin Çözünürlüğü	
	Kardeş/KK	Kardeş Dışı
A	Antigen level	Allele level
B	Antigen level	Allele level
C	NR	Allele level
DRB1	Allele level	Allele level
DQB1	NR	Allele level

*Ljungman et al; Bone Marrow Transplant 37:439, 2006*

# Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

1. **Doku tipi tam uygun (6/6) kardeş**
2. **Doku tipi tam uygun (10/10) aile içi verici**
3. **Doku tipi tam uygun (10/10) aile dışı verici**
4. **Doku tipi iyi uyumlu (5-6/6) kordon kanı**
5. **Doku tipi kısmi uyumlu (6-8/10) verici**
6. **Haplotip uygun (3/6) anne veya baba**

# Allojenik HKHT İçin İlk Seçenekler

## 1. Tam Uygun Kardeş veya Aile İçi Verici (MSD)

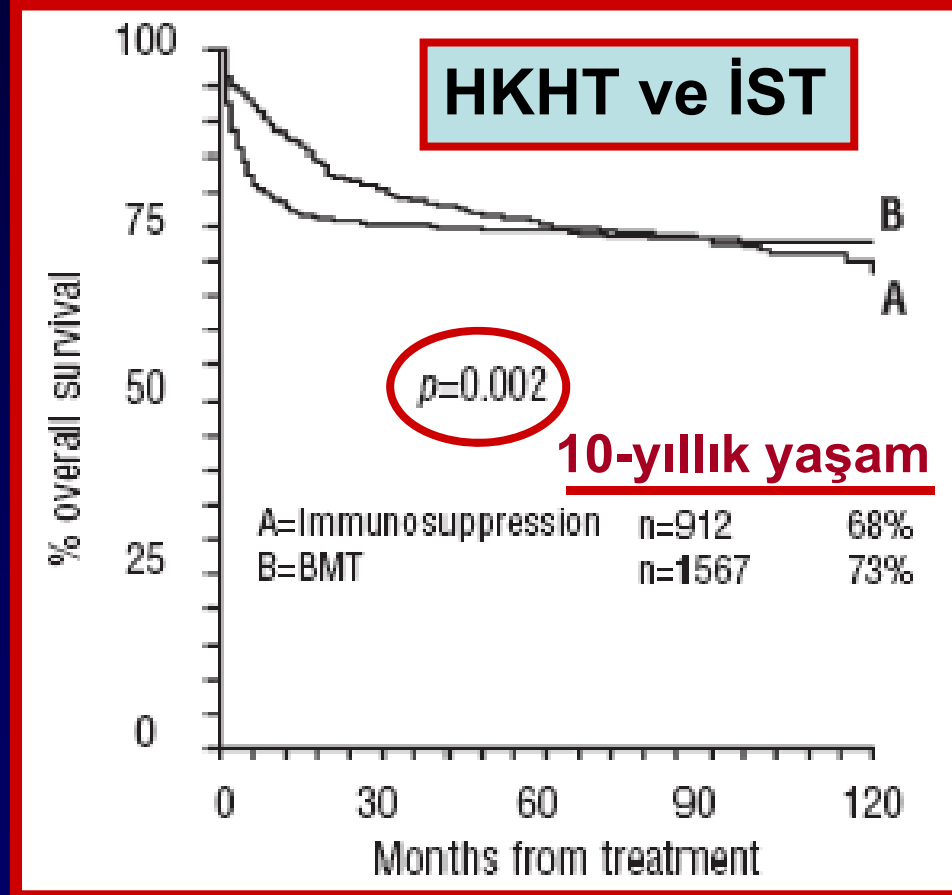
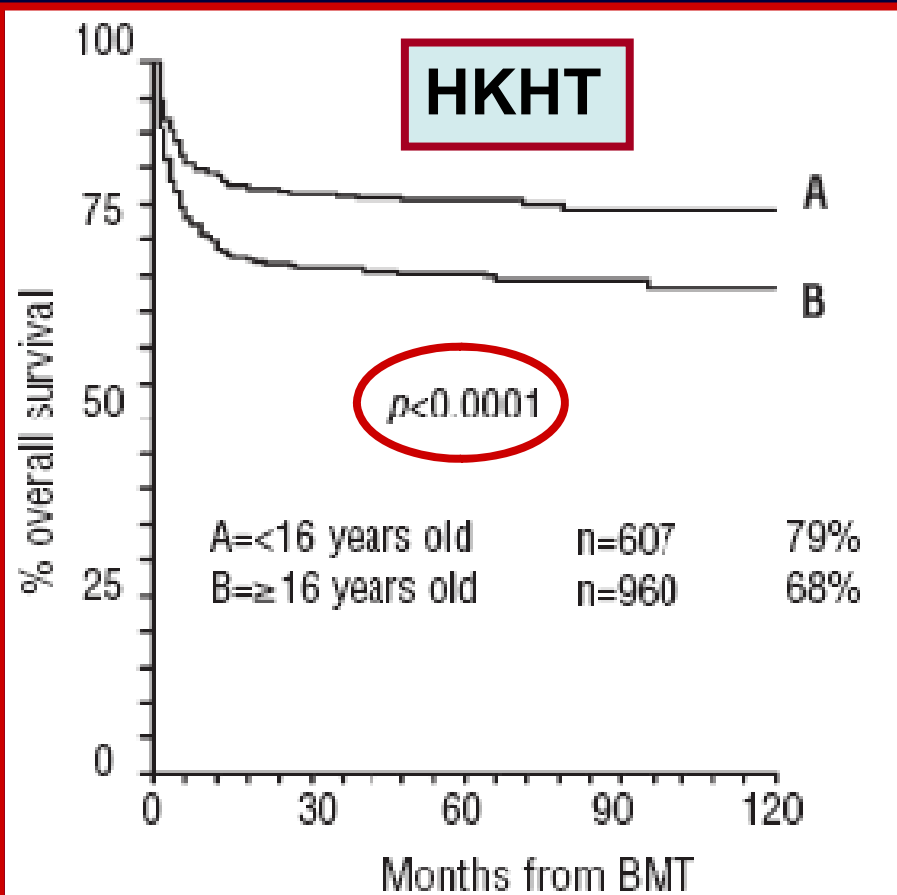
- Allojenik HKHT için ilk seçenek
- Tam uygun kardeş bulma olasılığı: %30
- Transplanta bağlı mortalite (TRM): %10-25

## 2. Tam Uygun Aile Dışı Verici (MUD)

- HLA-uygun kardeři olmayanlar için ilk seçenek
- Dünyada 12 milyona yakın gönüllü vericiden uygun verici bulunma olasılığı değişken
- Graft reddi, enfeksiyon ve GVHH'nın daha yüksek olmasına bağlı olarak TRM daha yüksek

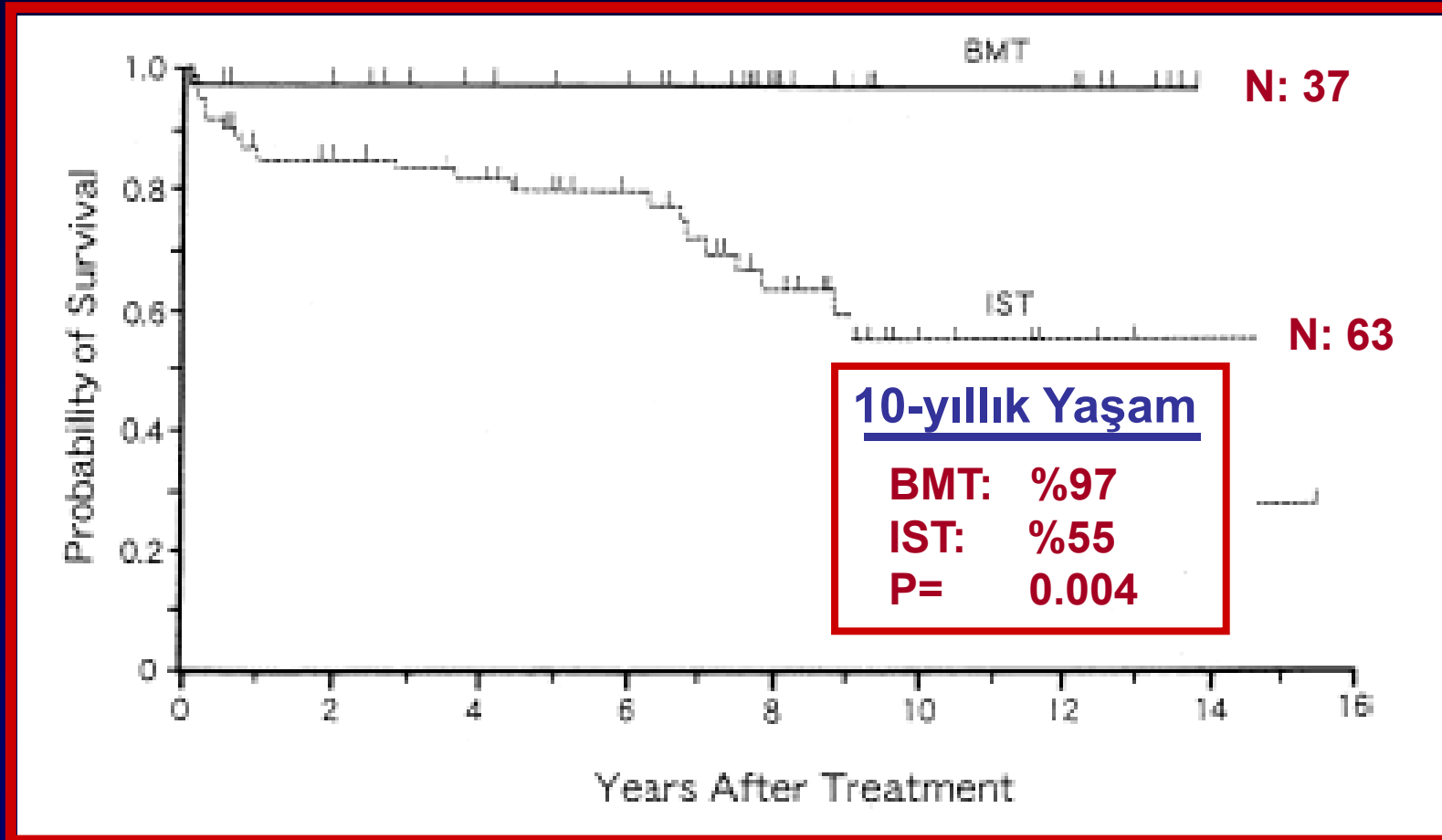
# Aplastik Anemide HKHT

## SAA-WP, EBMT Çalışması





# Çocukluk Çağı Edinsel Aplastik Anemilerinde MSD-HKHT ve İST



*Kojima et al; Br J Haematol 111:321, 2000*

# Çocukluk Çağı Aplastik Anemisinde Doku Tipi Uygun Kardeşten HKHT

- En uygun zamanlama ?
- En iyi hazırlama rejimi ?
- En iyi kök hücre kaynağı ?
- En iyi GVHH profilaksisi ?

# Çocukluk Çağı Aplastik Anemi Tedavisinde İST ve MSD-HKHT

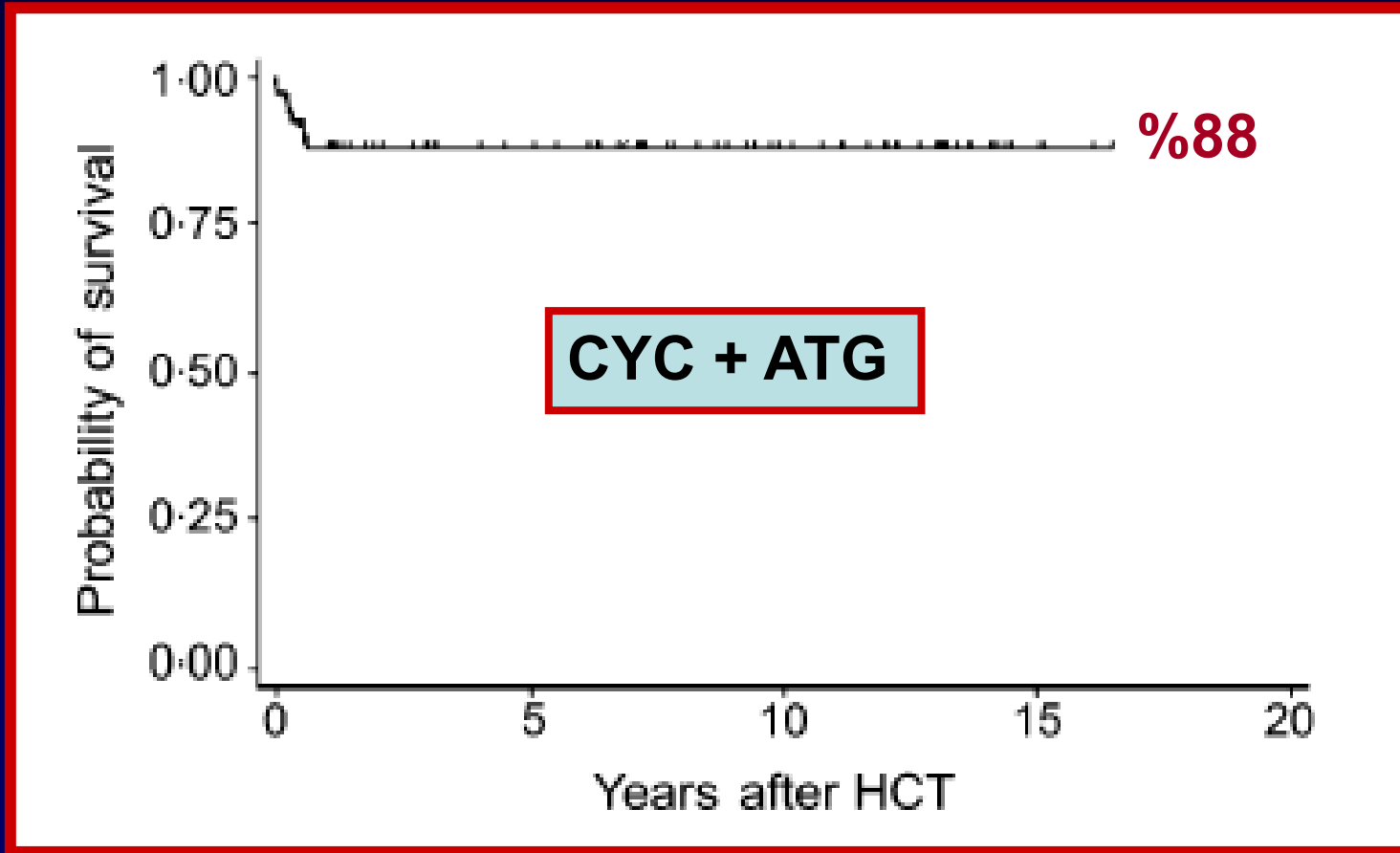
	<b>İST</b>	<b>HKHT</b>
<b>Yanıt Oranı</b>	%60-77	%80-90
<b>Erken Komp.</b>	Nadir	İlaca bağlı (%5-10) A-GVHH (%15-25)
<b>Relaps</b>	%15-25	%5-15
<b>Relaps zamanı</b>	Geç	Erken
<b>Geç Komp.</b>	Klonal (%10-20) Solid tm. (%2)	Kr-GVHH (%20-30) Solid tm (%2)

# KHKT Öncesi İST Uygulanmasının Rejeksiyonsuz Yaşama Etkisi



*Kobayashi et al; Br J Haematol 135:693, 2006*

# Aplastik Anemide Uygun Kardeşten HKHT İçin İdeal Hazırlama Rejimi



*Kahl et al; Br J Haematol 130:747, 2005*

# İdeal Kök Hücre Kaynağı

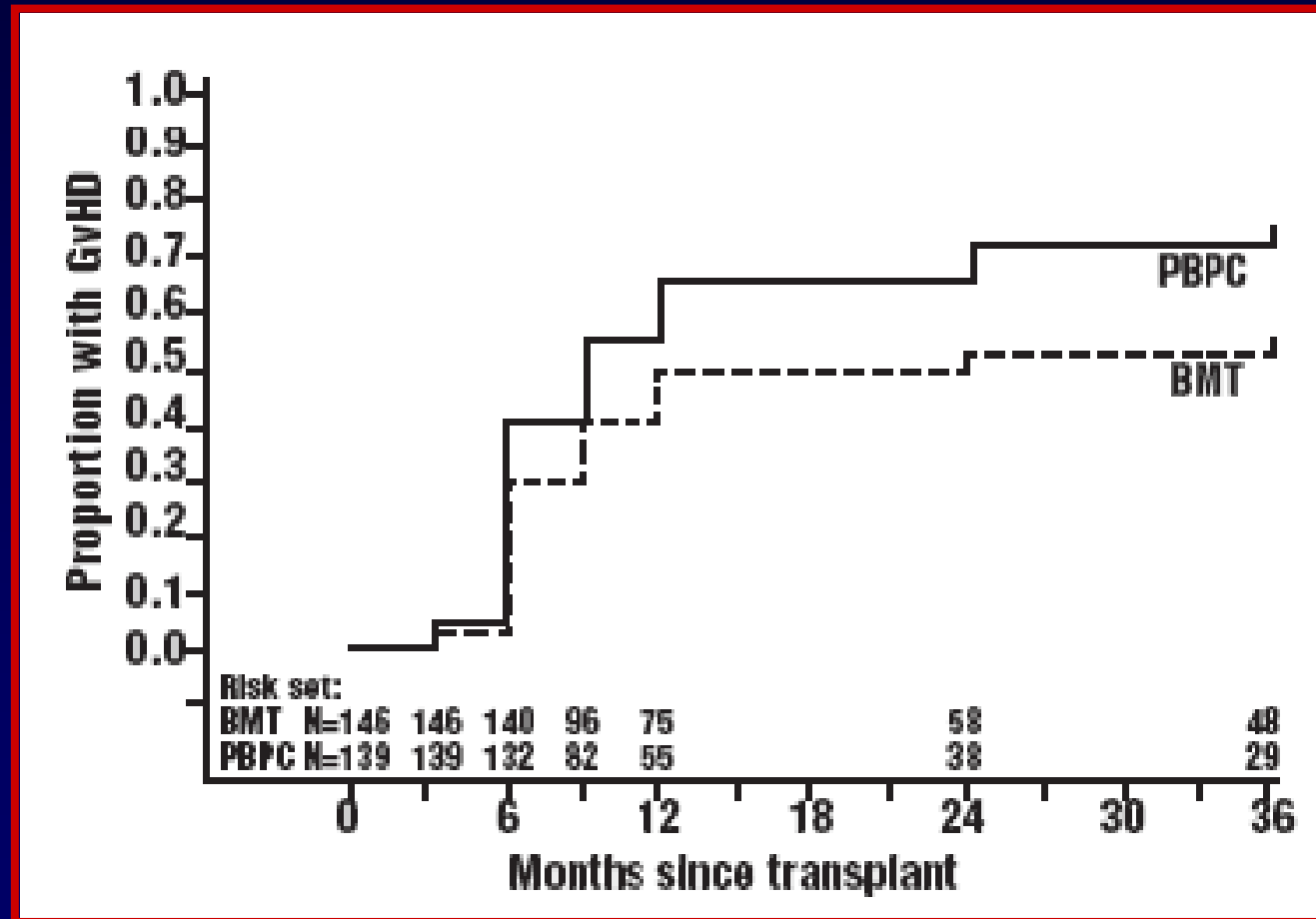
- Kemik İliği ?
- Periferik Kan ?
- Kordon Kanı ?

# Kemik İliği ve Periferik Kandan Kök Hücrelerin Toplanması



# Tam Uygun Kardeşten Lösemilerde KİT ve PKKHT Uygulaması

Randomize, EBMT Çalışması



Schmitz et al; Haematologica 90:643, 2005



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

Blood. 2007;110:1397-1400



## Kordon Kanının Saklanması ve Eritilmesi



# Çocuklarda Kardeşten Kordon Kanı ve Kemik İliği Transplantasyonu

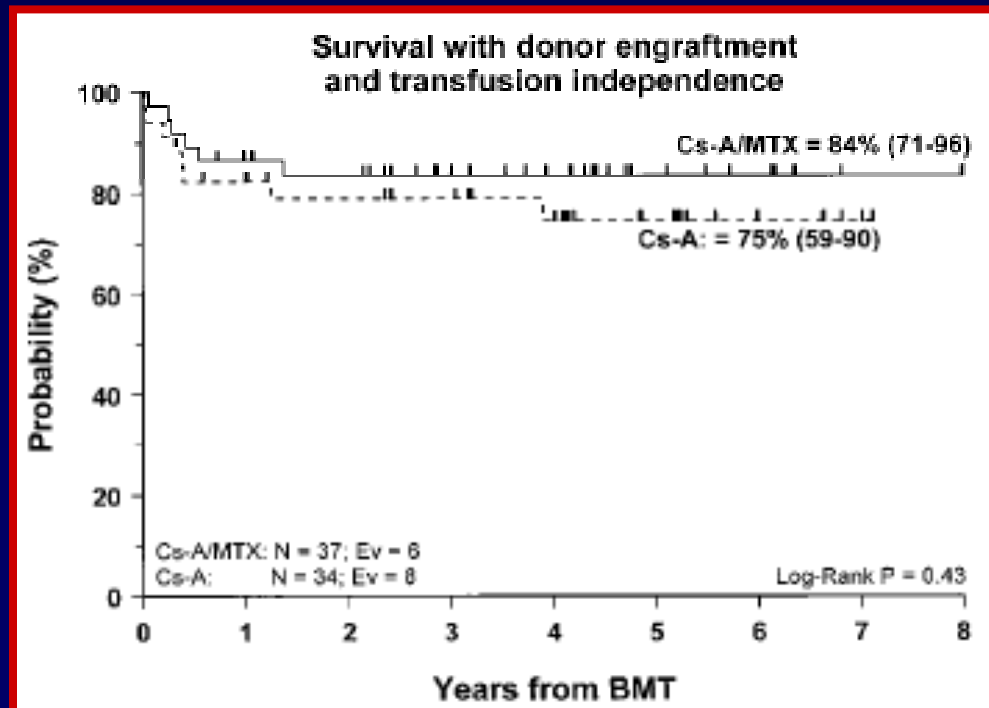
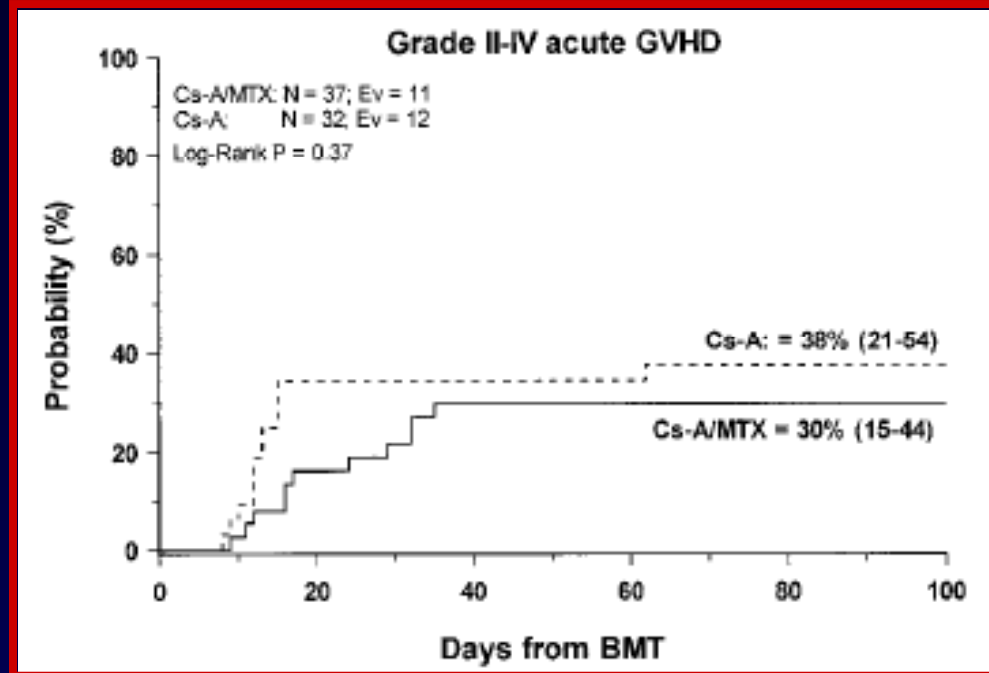


52

789

*Rocha et al; N Eng J Med 342:1846, 2000*

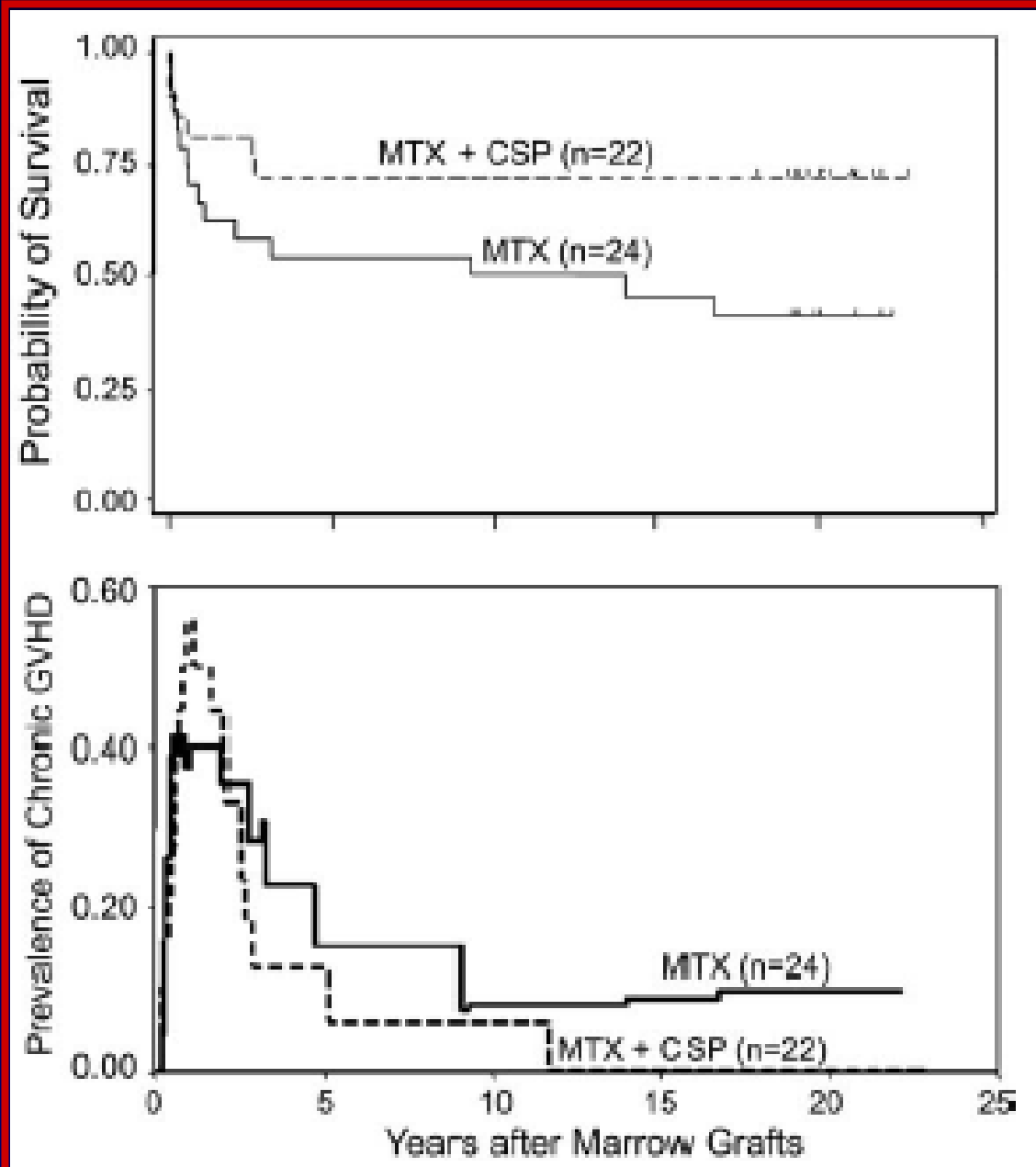
# Aplastik Anemide MSD-HKHT'da GVHH Profilaksisi



*Locatelli et al;  
Blood 96:1690, 2000*

# Aplastik Anemide MSD-HKHT'da GVHH Profilaksisi

*Sorrer et al;  
BBMT 11:567, 2005*



# Aplastik Anemide Doku Tipi Tam Uygun Kardeşten HKHT

- **İdeal Zamanlama:** Tanıdan sonra en kısa sürede fazla kan ürünü ve İST almadan önce
- **İdeal Hazırlama Rejimi:** CYC + ATG
- **İdeal Kök Hücre Kaynağı:** Kemik İliğı
- **İdeal GVHD Profilaksisi:** CsA + MTX

# Türkiye'de Aplastik Anemili Çocuklarda Kardeşten HKHT

Favorable outcome with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acquired aplastic anemia patients

Unal S, Çetin M, Tavil B, Çalışkan N, Yetgin S, Uçkan D. Favorable outcome with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acquired aplastic anemia patients.

Pediatr Transplantation 2007; 11: 788–791. © 2007 Blackwell Munksgaard

Sule Unal<sup>1</sup>, Mualla Çetin<sup>2</sup>, Betül Tavil<sup>1</sup>, Neslihan Çalışkan<sup>3</sup>, Sevgi Yetgin<sup>2</sup> and Duygu Uçkan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology, Hacettepe University Faculty of

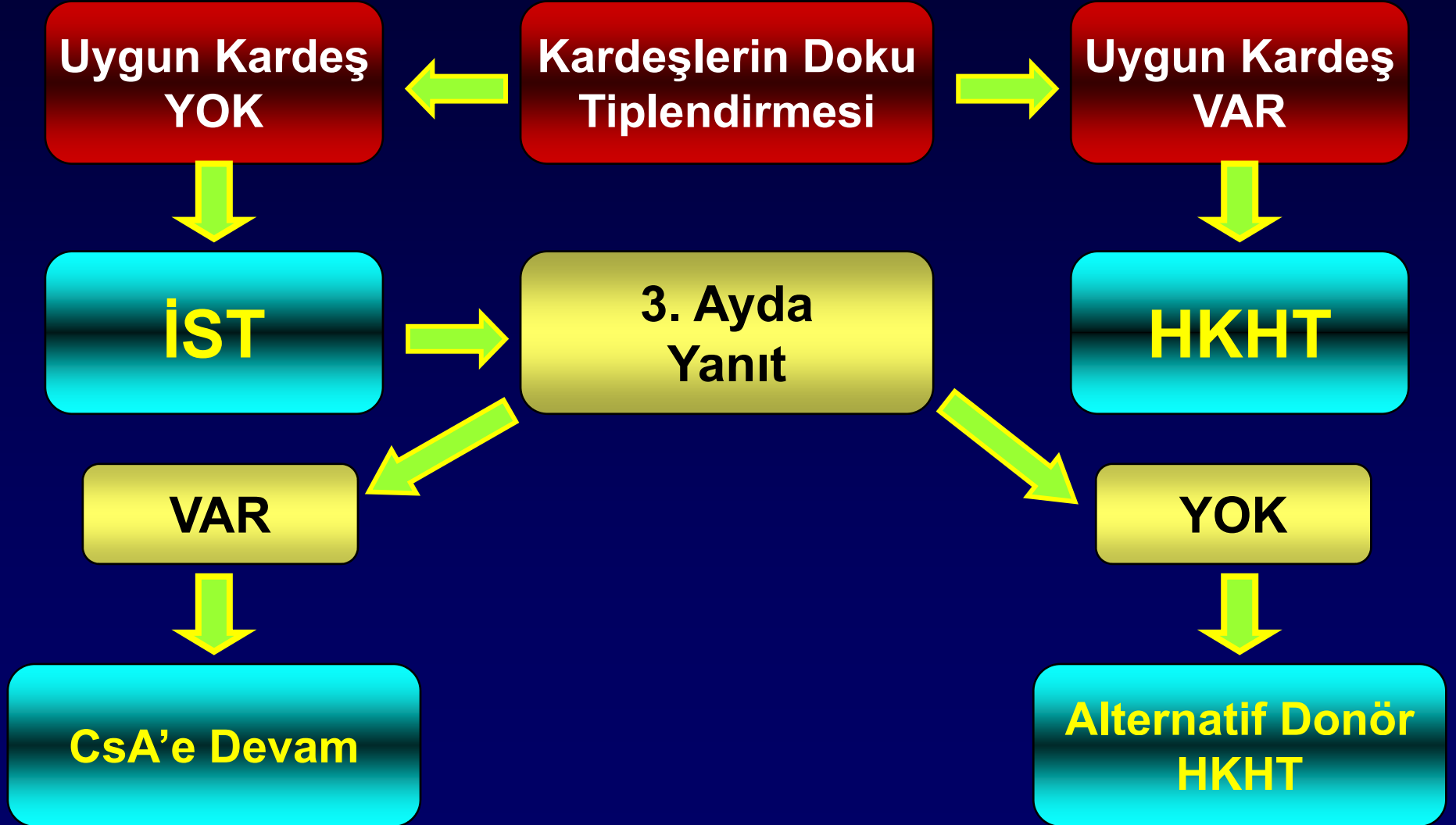
**Hacettepe Pediatrik KİT: 9**

**Ankara Pediatrik KİT: 4**

**Transplant öncesi İST: 8/13**

**Hastaliksız Yaşam: %100**

# Çocukluk Çağı Ağır Edinsel Aplastik Anemilerinde Tedavi Akış Şeması





# Alternatif Donörlerden Allojenik-HKHT

1. Doku tipi tam uygun aile dışı verici (10/10)
2. Doku tipi iyi uyumlu kordon kanı (5-6/6)
3. Doku tipi iyi kısmi uyumlu verici (9/10)
4. Doku tipi kısmi uygun verici (8/10)
5. Haplotip uygun ana veya baba (3/6)

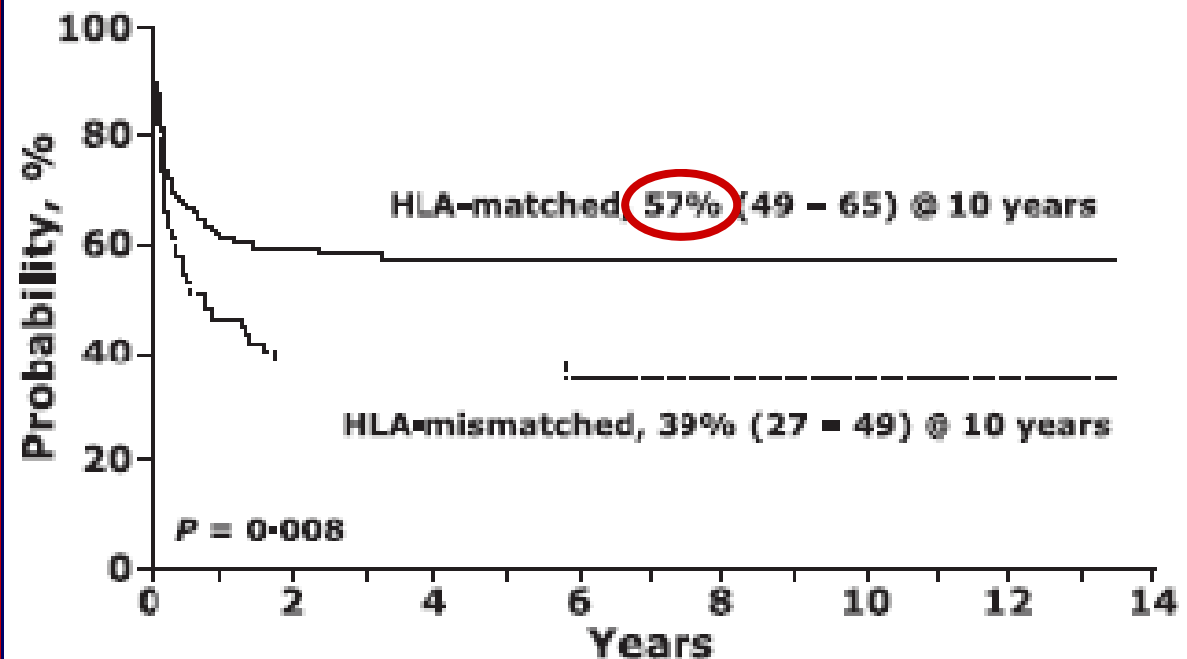
# Outcome of unrelated donor stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia

Evelio D. Perez-Albuerne,<sup>1</sup> Mary Eapen,<sup>2</sup> John Klein,<sup>2</sup> Thomas J. Gross,<sup>3</sup> Jeffery M. Lipton,<sup>4</sup> K. Scott Baker,<sup>5</sup> Anne Woolfrey<sup>6</sup> and Naynesh Kamani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Stem Cell Transplantation and Immunology, Children's National Medical Center, Washington, DC, <sup>2</sup>Center for International Blood

## Summary

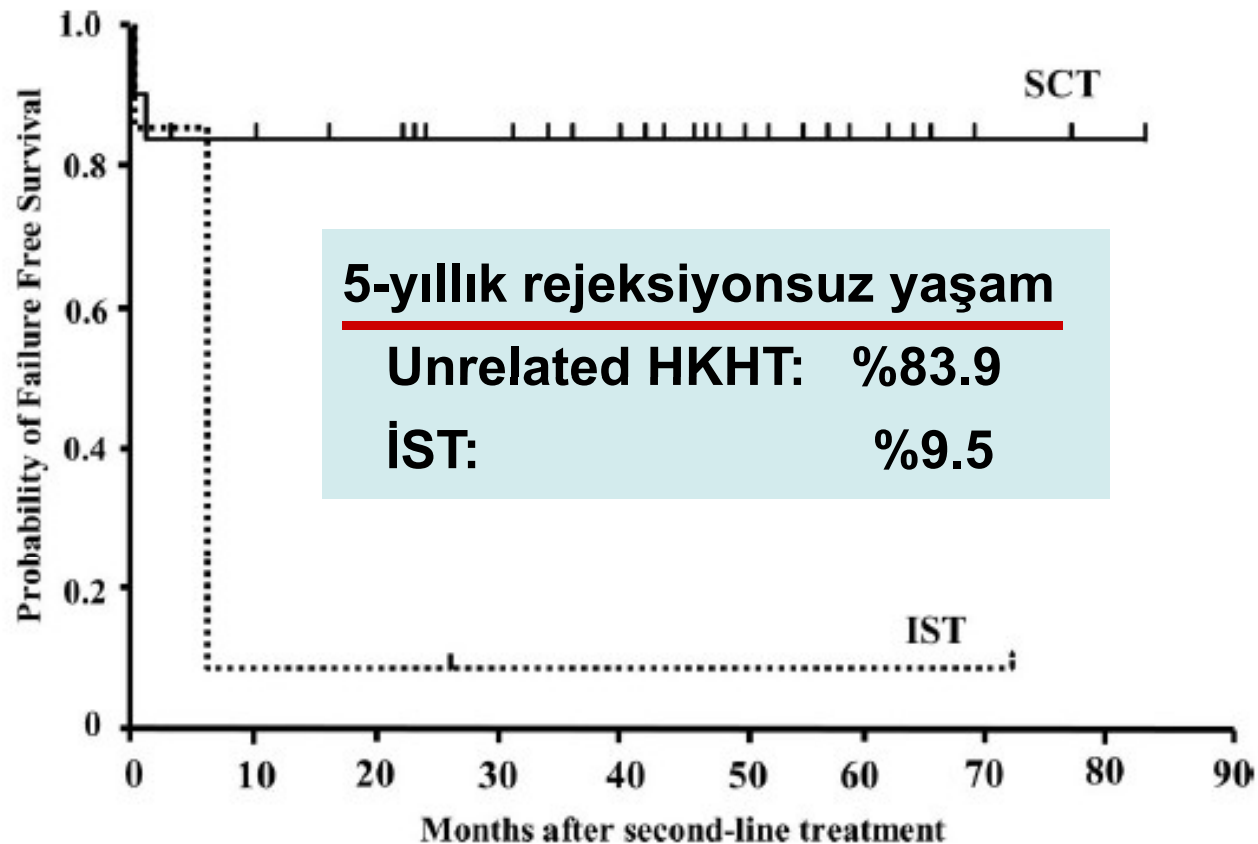
For children with severe aplastic anemia (SAA) who fail immunosuppressive therapy and lack a human leucocyte antigen (HLA)-matched sibling donor, unrelated donors provide a source of hematopoietic stem cells. Data from 195 children with acquired SAA who underwent unrelated donor transplantation between 1989 and 2003 were analyzed. Neutrophil recovery (86% at day-28)



# Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia

Yoshiyuki Kosaka,<sup>1</sup> Hiroshi Yagasaki,<sup>2</sup> Kimihiko Sano,<sup>3</sup> Ryoji Kobayashi,<sup>4</sup> Hiroshi Ayukawa,<sup>5</sup> Takashi Kaneko,<sup>6</sup> Hiromasa Yabe,<sup>7</sup> Masahiro Tsuchida,<sup>8</sup> Hideo Mugishima,<sup>9</sup> Akira Ohara,<sup>10</sup> Akira Morimoto,<sup>11</sup> Yoshitoshi Otsuka,<sup>12</sup> Shouichi Ohga,<sup>13</sup> Fumio Bessho,<sup>14</sup> Tatsutoshi Nakahata,<sup>15</sup> Ichiro Tsukimoto,<sup>16</sup> and Seiji Kojima,<sup>2</sup> on behalf of the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group

*Blood 111:1054, 2008*



# Aplastik Anemide Unrelated HKHT



Original Article

## Unrelated stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia: improved outcome in the era of high-resolution HLA matching between donor and recipient

Sébastien Maury, Marie-Lorraine Balère-Appert, Zina Chir, Jean-Michel Boiron, Claire Galambrun, Karima Yakouben, Pierre Bordigoni, Aude Marie-Cardine, Noel Milpied, Judith Kanold, Natacha Maillard, Gérard Socié on behalf of the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

0 20 40 60

Months

0 1 2 3 4 5

Years

***French BMT Group Study  
Haematologica 92:589, 2007***

***EBMT-SAA Working Party Study  
Bone Marrow Transplant 41:45, 2008***

# Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party

A Bacigalupo, F Locatelli, E Lanino, J Marsh, G Socié, S Maury, A Prete, A Locasciulli, S Cesaro and J Passweg, for the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (SAA WP-EBMT)

Bone Marrow Transplantation (2005) 36, 947-950

## Hazırlama Rejimi:

FLU: 120 mg/kg

CYC: 1200 mg/m<sup>2</sup>

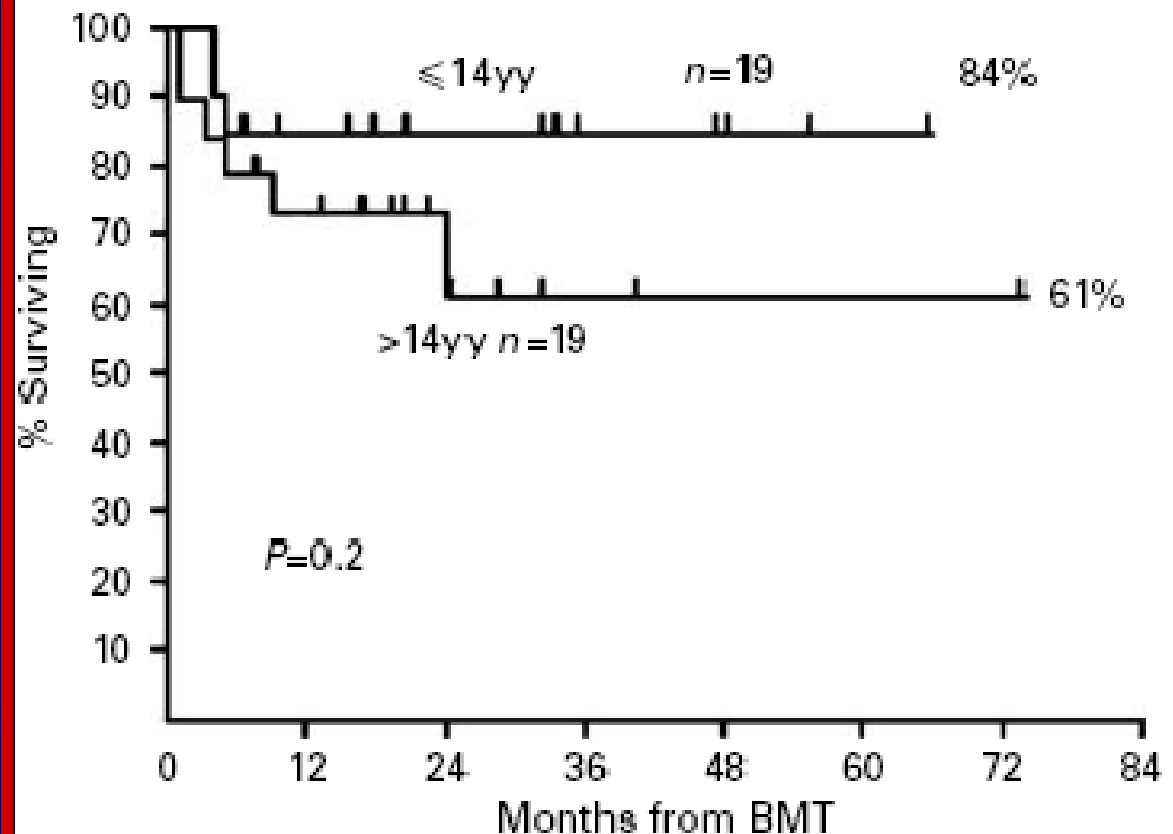
ATG: 15 mg/kg

## GVHH Profilaksisi:

CsA: 2 mg/kg/gün

MTX: 10 mg/m<sup>2</sup>

(+1, +3, +6, +11)



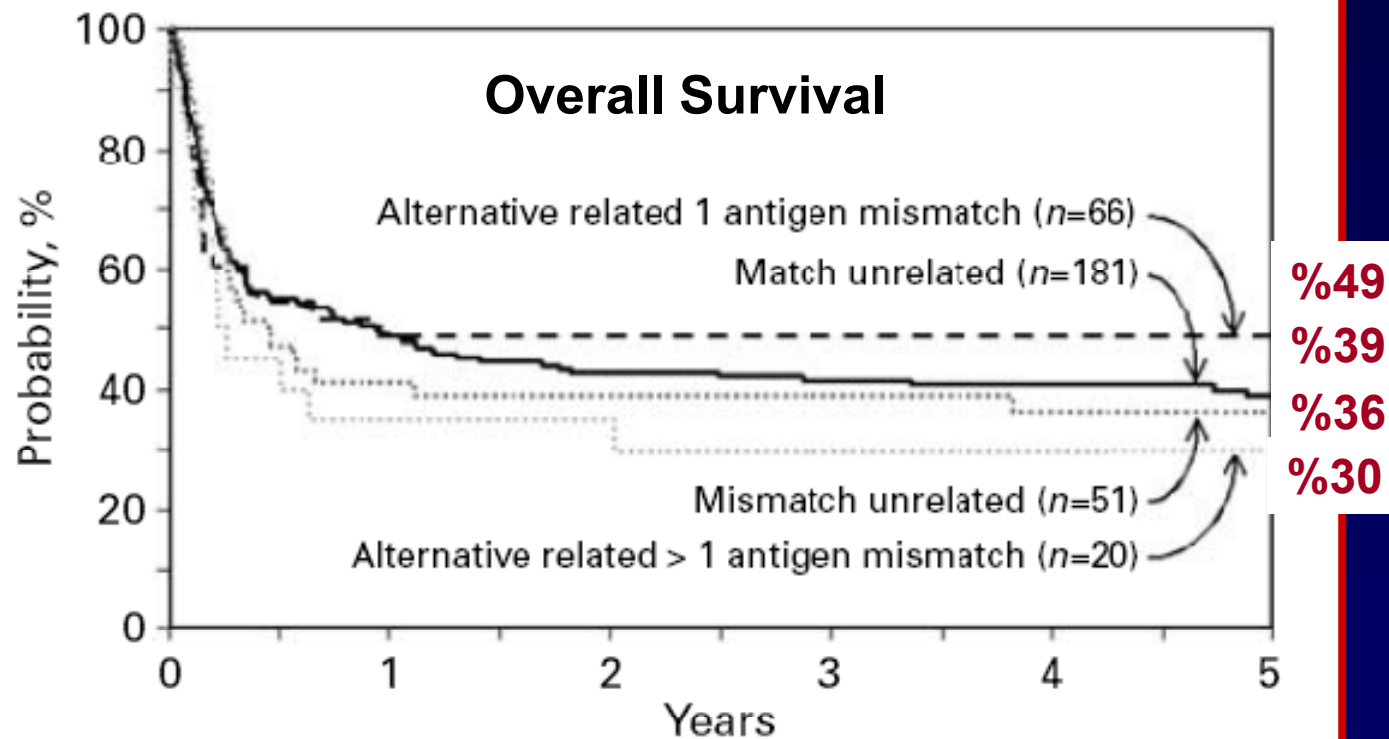
# Diğer Alternatif Donör ve Kök Hücre Seçenekleri

- 1. 9/10 uyumlu aile içi donör  
(1 ag mismatched related)**
- 2. 9/10 uyumlu aile dışı donör  
(1 ag mismatched unrelated)**
- 3. 5-6/6 antijen uyumlu VE  
hücre sayısı yeterli **KORDON KANI****

# Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia

JR Passweg<sup>1</sup>, WS Pérez<sup>2</sup>, M Eapen<sup>2</sup>, BM Camitta<sup>3</sup>, E Gluckman<sup>4</sup>, W Hinterberger<sup>5</sup>, JM Hows<sup>6</sup>, JCW Marsh<sup>7</sup>, R Pasquini<sup>8</sup>, H Schrezenmeier<sup>9</sup>, G Socié<sup>4</sup>, M-J Zhang<sup>2</sup> and C Bredeson<sup>10</sup>

## CIBMTR Çalışması



*Passweg et al; Bone Marrow Transplant 37:641, 2006*

# Non-Maliyn Hastalıklar İçin Kordon Kanı HLA Uygunluđu ve Hücre Sayısı Önerileri

- **İdeal HLA uygunluđu: 5-6/6**
- **En fazla HLA uygunsuzluđu: 2**
- **En az hücre sayısı:  $4.0 \times 10^7$  NC/kg toplanan ve  $3.5 \times 10^7$  NC/kg infüze edilen**

*Gluckman; Biol Blood Marrow Transplant 12:808, 2006*

*Rocha et al; Bone Marrow Transplant 41:207, 2008*



# Çocukluk Çağı Aplastik Anemisinde Alternatif Donörlerden HKHT



# Çocukluk Çağı Ağır Edinsel Aplastik Anemilerinde Tedavi Akış Şeması

