

Akut Lösemi Hastalarında Haploidentik ve Akraba Dışı Kök Hücre Nakli Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of Haploidentical and Unrelated Donor Stem Cell Transplantation in Acute Leukemia Patients

Deniz GÖREN ŞAHİN¹ , Emine Tülay ÖZÇELİK¹ , Nurcan ÖZÇELİK² ,
Burcu KURT YILDIRIM² , Fehmi HİNDİLERDEN³ , Reyhan KÜÇÜKKAYA⁴ ,
Mutlu ARAT² 

¹ İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Şişli Florence Nightingale Hastanesi, Hematopoietik Kök Hücre Nakil Merkezi, İstanbul, Türkiye

³ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴ İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Allojeneik kök hücre nakli, günümüzde, yüksek riskli akut lösemi olgularında kullanılabilir en etkili tedavi seçeneğidir. HLA-uyumlu kardeş vericisi olmayan hastalarda, akraba dışı ve haploidentik vericiler önemli birer seçenektir. Özellikle nakil sonrası siklofosfamid kullanımı ile haploidentik nakil sonuçları, akraba dışı nakillerle karşılaştırıldığında benzer sonuçlar vermektedir. Amacımız, akut lösemi olgularımızda, haploidentik nakil sonuçlarımızın, akraba dışı HLA-uyumlu (10/10) (MUD 10/10) ve/veya akraba dışı HLA-uyumlu olmayan (tek loküs; 9/10) (MMUD 9/10) nakil sonuçları ile karşılaştırılmasıdır.

Hastalar ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, birinci veya ikinci tam remisyonda iken allojeneik kök hücre nakli yapılan, 18-65 yaş aralığındaki toplam 96 akut lösemi tanılı hasta dahil edildi. Tüm hastaların klinik karakteristikleri ve demografik özellikleri tarandı. Sağkalım analizleri için en az nakil sonrası 100 günü tamamlayan hastalar analize uygun kabul edildi.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 39.4 ± 14 yıl idi. Erkek cinsiyet yüzdeleri MUD 10/10, MMUD 9/10 ve haploidentik nakil gruplarında sırasıyla %39.1, %74.2 ve %57.8 saptanmıştır ($p=0.02$). Hasta ve verici yaşları, sitomegalovirüs (CMV) durumları, graft versus host hastalığı görülme sıklığı, ortalama nötrofil ve trombosit engraftman süreleri ile nakil sonrası 100. gündeki hastalık durumu gibi diğer faktörlerin, nakil grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği izlenmiştir. Sağkalım analizlerinde üç nakil grubu arasında bir farklılık olmadığı, primer hastalık (AML, ALL), transplant öncesi hastalık durumu (TR1, TR2) ve verici CMV durumunun (CMV IgG pozitif veya negatif) sağkalım analizlerinde gruplar arasında önemli bir faktör olmadığı gözlemlenmiştir ($p=0.406$).

Sonuç: Çalışmamızda, haploidentik nakilin klinik sonuçlarının MUD 10/10 ve MMUD 9/10 gruplarından daha kötü olmadığı gösterilmiştir. HLA uyumlu vericisi olmayan hastalar için alternatif verici seçiminde, transplantasyonun aciliyeti ve alıcı verici özellikleri de gözönünde bulundurulduğunda, mevcut sonuçlar eşliğinde, haploidentik nakilin uygun bir alternatif nakil seçeneği olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Allojeneik nakil; Akraba dışı verici; Haploidentik nakil; Akut lösemi

ABSTRACT

Objective: Allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) remains the most effective curative intent therapy for patients with unfavorable risk acute leukemia. Various donor options are available for the patient who lacks an HLA-matched sibling donor, such as unrelated donors (URD) and haploidentical donors. Recent studies showed promising results of haploidentical donor transplantation (HIDT) using post-transplant cyclophosphamide in comparison with unrelated

Makale atfı: Gören Şahin D, Özçelik ET, Özçelik N, Kurt Yıldırım B, Hindilerden F, Küçükkaya R ve ark. Akut lösemi hastalarında haploidentik ve akraba dışı kök hücre nakli sonuçlarının karşılaştırılması. LLM Dergi 2020;4(2):32-7.

Yazışma Adresi

Dr. Öğr. Üyesi Deniz GÖREN ŞAHİN

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı,
İstanbul-Türkiye

Geliş: 14.06.2020 - Kabul: 16.06.2020

E-posta: drdenizgoren@gmail.com

donor. The goal of this study was to compare the outcome of allo-SCT from haploidentical versus matched unrelated (MUD 10/10) or mismatched unrelated donor at a single HLA-locus (MMUD 9/10) for patients with acute leukemia in remission.

Patients and Methods: Ninety-six adult (18-65 years) patients with acute leukemia in first or second remission who underwent allogeneic transplantation with a minimum 100 days follow-up were included in this study. Patient characteristics and medical records of all patients were reviewed retrospectively. Patients who completed minimum 100 days post-transplantation follow-up were identified as eligible for survival analysis.

Results: Median age of patients was 39.4 ± 14 years. Proportion of male patients was 39.1%, 74.2% and 57.8% for MUD 10/10, MMUD 9/10 and H1DT groups, respectively, which is significantly different ($p=0.02$). The other baseline factors were similar, including patient age, donor age, recipient cytomegalovirus (CMV) status, donor CMV status, graft versus host disease incidence, median neutrophil and platelet engraftment times and disease status at post-transplant 100th day. No significant difference was identified in survival analysis among the MUD 10/10, MMUD 9/10 and H1DT groups, even if they were classified according to primary disease, pre-transplant disease status and donor CMV status.

Conclusion: In our study population, clinical outcomes of H1DT patients were inferior to MUD 10/10 and MMUD 9/10 groups. When choosing an alternative donor for patients without an available HLA-matched sibling, urgency of transplantation and host/donor features should be considered.

Key Words: Allogeneic transplant; Unrelated donor; Haploidentical transplant; Acute leukemia

GİRİŞ

Allojenik hematopoyetik kök hücre nakli (AHKHN), akut lösemili hastalarda en etkili ve potansiyel olarak küratif antilösemik tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.

Akut lösemi ayrıca tüm dünya genelinde yapılan transplantlar içinde de %10'luk bir artışla günümüzdeki en sık AHKHN endikasyonu olarak öne çıkmaktadır (1,2). Birinci tam remisyonda, akut miyeloid lösemi (AML) hastaları için AHKHN sıklıkla; 70 yaş altında olup, ELN 2017 orta ve yüksek riskli hastalığı olan fit hastalara önerilmektedir (3). Benzer şekilde, AHKHN, 75 yaş altında ve beş veya daha düşük komorbidite indeksi olan tüm ikinci tam remisyondaki AML hastaları için uygun bir tedavidir (4). Bunun yanı sıra, yüksek riskli hastalığı olan erişkin akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastaları da birinci tam remisyonda AHKHN'den yararlanabilir (5,6). AHKHN'de en başarılı sonuçların, verici olarak HLA tam uyumlu kardeş donör (MRD) kullanılarak yapılan nakillerde söz konusu olduğu bilinmekle birlikte, hastaların ancak %30 kadarının gerçek hayatta böyle bir donöre sahip olma şansı vardır.

HLA tam uyumlu kardeş donörü olmayan hastalarda, akraba dışı ve HLA eşleşmeyen aile (haploidentik) donörleri gibi çeşitli seçenekler mevcuttur. Bununla birlikte güncel birçok çalışma, HLA uyumlu akraba dışı donör kullanılarak yapılan AHKHN sonuçlarının, tam uyumlu kardeş donör sonuçları ile hemen hemen eşdeğer olduğunu ileri sürmüştür (7,8). Yine son zamanlarda, nakil sonrası siklofosfamid infüzyonu (PTCy) kullanılan haploidentik donör transplantasyonunun (H1DT), HLA tam uyumlu akraba dışı AHKHN sonuçları ile özellikle benzer genel ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu, ancak daha az kronik graft versus host hastalığı (GVHH) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9,10).

Biz de bu retrospektif çalışmada, remisyondaki akut lösemi hastalarında H1DT'den yapılan AHKHN'nin sonuçla-

rını, HLA-tam uyumlu (MUD 10/10) ve tek bir HLA-lokusta eşleşmeyen akraba dışı verici (MMUD 9/10) kullanılarak yapılan nakil sonuçları ile karşılaştırmayı amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma için Demiroğlu Bilim Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı (Karar No: 18022020/2020-04-02).

Retrospektif ve kesitsel nitelikte olan bu çalışmaya, 2011-2017 yılları arasında Florence Nightingale Hastanesi Hematopoyetik Kök Hücre Transplantasyon Merkezinde AHKHN yapılan ve en az 100 gün takip edilen, akut lösemi tanılı toplam 96 yetişkin (18-65 yaş) hasta dahil edildi. Akut lösemi tanısı, kemik iliği aspiratının ve biyopsi örneklerinin histolojik, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler incelemesiyle doğrulandı. Tüm hastaların demografik özellikleri ve tıbbi kayıtları [yaş, cinsiyet, Karnofsky performans durumu, sitomegalovirüs (CMV) serostatusu, kök hücre kaynağı, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri ve akut GVHH insidansı gibi] retrospektif olarak incelendi. Nötrofil engraftman süresi, transplantasyondan sonra mutlak nötrofil sayısının üç ardışık gün ≥ 500 /mL'ye ulaşma süresi, trombosit engraftman süresi ise transfüzyon bağımsız en az üç gün trombosit sayısının ≥ 20.000 /mL olduğu süreç olarak belirlendi.

Otuz sekiz (%39.6) hastaya postinfüzyon siklofosfomid (PTCy) protokolü ile haploidentik nakil (H1DT), 23 (%23.9) hastaya HLA tam uyumlu akraba dışı nakil (MUD 10/10) ve 35 (%36.5) hastaya tek loküs uyumsuz akraba dışı nakil (MMUD 9/10) yapıldı. Çalışmanın primer sonlanım noktaları akut GVHH oranı ve toplam sağkalım süreleri olarak belirlendi. Transplantasyon sonrası en az 100 günlük takip süresi tamamlanan hastalar sağkalım analizi için uygun olarak belirlendi.

Tüm istatistiksel analizler, SPSS istatistik programı 20.0 sürümü (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı ve sonuçlar medyan (aralık) olarak ifade edildi. Kategorik veri grupları arasındaki farkları karşılaştırmak için ise ki-kare testi veya Fisher exact testi kullanıldı. Toplam sağkalım için Kaplan-Meier analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri < 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

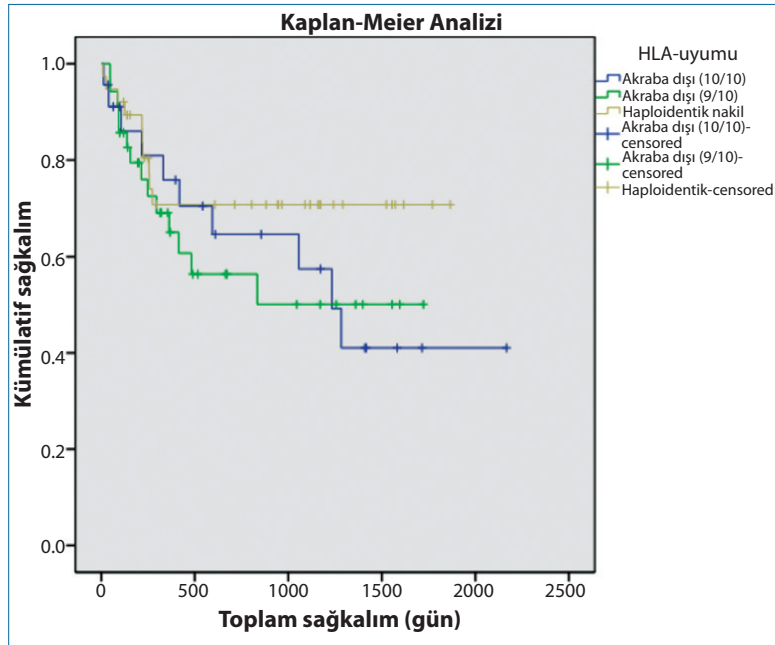
Çalışmamızdaki hastaların ve nakil vericilerinin demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Toplam 96 hasta [38 HİDT, 23 MUD (10/10) ve 21 MMUD (9/10)] çalışmaya dahil edilmiştir. Ortanca yaş 39.4 ± 14 yıl olarak bulunmuştur. Erkek hastaların oranı MUD (10/10), MMUD (9/10) ve HİDT grupları için sırasıyla %39.1, %74.2 ve %57.8 idi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu

(p= 0.02). Demografik özellikler açısından diğer parametreler (hasta ve donör yaşı, donör cinsiyet, Karnofsky performans status ve hasta CMV serostatüsü) benzer nitelikte idi. Donör tipleri arasında hastalık durumu ve hastalık risk indeksi arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu. Donör CMV seropozitifliği HİDT grubunda bölgesel epidemiyolojik nedenlerden dolayı akraba dışı donör grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti (p< 0.05). Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği HİDT için baskın iken, periferik kan ise akraba dışı nakillerde sıklıkla kullanılmıştı (p< 0.05).

Sıklık sırasına göre kullanılan hazırlık rejimleri; HİDT grubunda fludarabin/fraksiyone tüm vücut ışınlaması (TBI) (Flu 30 mg/m²/gün, -5 ile -2 arası günlerde ve TBI 120 cGy/gün, -8 ve -6 arası günlerde; %78.9) ve busulfan/fludarabin/thiotepa (BU 3.2 mg/kg 4., 3., 2. günlerde; Flu 50 mg/m²

Tablo 1. Hastaların ve sağlıklı vericilerin demografik özellikleri.

Değişken	MUD 10/10 (tam uyumlu akraba dışı nakil) (n= 23)	MMUD 9/10 (tek loküs uyumsuz akraba dışı nakil) (n= 35)	HİDT (haploidentik nakil) (n= 38)	p
Yaş (yıl) Median (aralık)	47 (17-64)	36 (20-67)	36 (18-66)	0.203
Hasta cinsiyet (%)				0.028
Erkek	9	26	22	
Kadın	14	9	16	
Donör cinsiyet (%)				0.424
Erkek	17	21	22	
Kadın	6	14	16	
Tanı, n (%)				0.218
AML	16 (69.5)	21 (60)	18 (47.3)	
ALL	7 (30.5)	14 (40)	20 (52.7)	
Karnofsky performans skoru (median)	82.3 (± 10.4)	83 (± 9.8)	83.7 (± 10.3)	0.841
Hasta CMV IgG				0.197
Negatif, n (%)	4 (17.3)	2 (5.7)	2 (5.2)	
Pozitif, n (%)	19 (82.7)	33 (94.3)	36 (94.8)	
Donör CMV IgG				< 0.05
Negatif	13 (61.7)	13 (37.1)	1 (2.6)	
Pozitif	10 (38.3)	22 (62.9)	37 (97.4)	
Kök hücre kaynak (n)				< 0.05
Periferik kan	21 (21.9)	34 (35.4)	15 (15.7)	
Kemik iliği	2 (2.06)	1 (1.04)	23 (23.9)	
Nötrofil engraftman zamanı (gün)	17 (13-22)	16 (13-23)	18 (14-24)	0.408
Trombosit engraftman zamanı (gün)	17 (12-25)	16 (10-35)	20 (12-29)	0.152
İnfüze edilen toplam CD34 hücre (x10 ⁶ /kg)	7.0 (± 2.2)	7.5 (± 2.2)	5.5 (± 2.8)	0.872
Akut GVHH grade II-IV (n)	6	16	14	0.318
Transplantın 100. gününde relaps (n)	6	9	3	0.088



Şekil 1. Haploidentik ve akraaba dışı nakil yapılan akut lösemi hastalarımızın sağkalım eğrilerini gösteren Kaplan-Meier analizi.

-4., -3., -2. günlerde; thiotepa 5 mg/kg -6., -5. günlerde %21.1) idi. Diğer yandan, busulfan/siklofosamid (BU 3.2 mg/kg/gün -5 ile -2 günler arası ve Cy 60 mg/kg/gün -7., -6. günlerde; %37.9), siklofosamid/TBI (Cy 60 mg/kg/gün -3., -2. günler ve TBI 12 Gy/gün -5., -4. günlerde; %31) ve fludarabin/busulfan (Flu 30 mg/m²/gün -6 ile -2. günler ve BU 3.2 mg/kg/gün -5 ile -2. günler arası; %20.6) MUD (10/10) ve MMUD (9/10) gruplarında kullanılan hazırlık rejimleri idi.

Nötrofil ve trombosit engraftman süreleri üç grup arasında anlamlı olarak farklı değildi. Grade 2-4 akut GVHH insidansı ise MUD (10/10), MMUD (9/10) ve HİDT gruplarında sırasıyla %26, %45.7 ve %36.8 idi (p= 0.318).

Gruplar arasında sağkalım analizleri sonucunda herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır [MUD (10/10), MMUD (9/10) ve HİDT grupları için beş yıllık kümülatif toplam sağkalım oranları sırasıyla %41, %50.1 ve %70.8, p= 0.35] (Şekil 1). Benzer şekilde, primer hastalık (AML, ALL), pretransplant hastalık durumu (tam remisyon 1, 2) veya donör CMV durumunun (CMV IgG pozitif veya negatif) gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, sağkalım analizleri üzerinde anlamlı birer faktör olmadıkları izlenmiştir (p değerleri sırasıyla; 0.412, 0.402 ve 0.406).

TARTIŞMA ve SONUÇ

AHKHN yüksek relaps riskli akut lösemi hastalarında seçilecek standart tedavidir. HLA uyumlu kardeş donöre zamanında erişemeyen hastalar için, akraaba dışı veya HİDT alternatif bir seçenek olabilir. Güncel çalışmalarda, HİDT sonuçları PTCy kullanımı ile önemli ölçüde iyileşmiştir (11). Bu çalışmada, akut lösemi hastalarında HLA tam uyumlu

(10/10) veya tek loküs uyumsuz (9/10) akraaba dışı donör transplantasyonlu olgularla PTCy alan HİDT olguların sonuçları karşılaştırılmıştır.

HİDT/PTCy ve akraaba dışı donör nakil sonuçlarını kıyaslayan ve benzer sonuçlar ortaya koyan birçok retrospektif karşılaştırma vardır. Bizim çalışmamızın sonlanım noktalarından biri akut GVHH oranı idi. Çalışmamızda gruplar arasında grade II-IV akut GVHH arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Raiola ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, çeşitli hematolojik maligniteler için ardışık olarak tam uyumlu kardeş, tam uyumlu akraaba dışı, HLA uyumsuz akraaba dışı, kord kanı ve haploidentik nakil yapılan toplam 459 hasta analiz edilmiştir (12). Kordon kanı, HİDT ve tam uyumlu akraaba dışı nakil gruplarında (%14-21), tam uyumlu kardeş verici (%31) ve akraaba dışı uyumlu olmayan (%42) gruplara kıyasla akut GVHH grade II-IV görülme sıklığının anlamlı derecede az olduğu izlenmiştir (p< 0.001) (12). Bu çalışmanın temel sorunu, hem akut hem de kronik hematolojik hastalığı olan erken ve ileri evre hastaları içeren çalışma grubunun heterojenliğidir. Diğer bir geriye dönük analizde, AML olgularında yapılan MMUD (9/10) nakillerde HİDT/PTCy'a kıyasla daha yüksek GVHH oranları saptanmıştır (akut GVHH grade II-IV oranları sırasıyla %36.3 ve %28.2, p= 0.03) (10). Bu farkı araştırmacılar temel olarak kök hücre kaynağı olarak HİDT için kemik iliği ve akraaba dışı donör nakli için periferik kan kullanımına bağlamışlardır. Benzer şekilde güncel olarak EBMT akut lösemi çalışma grubunun EBMT veri tabanı bazlı yapılan retrospektif ve çok merkezli bir çalışmada, AML olgularında HİDT PTCy ile MMUD (9/10) nakillere göre tüm gradelerde daha düşük bir akut

GVHH insidansının varlığı gösterilmiştir (13). Han ve arkadaşları ise standart risk ALL tanılı olgular için HIDT verilerini, tam uyumlu akraba donör (MRD) ve MUD nakiller ile karşılaştırmışlardır (14). Araştırmacılar bu çalışmada kümülatif grade II-IV akut GVHH insidansını HIDT ve MUD nakillerde MRD nakillere göre daha yüksek bulmuşlardır. Diğer yandan, grade III-IV akut GVHH insidansının HIDT ve MUD nakillerde MRD nakillere göre anlamlı farklılık göstermediğini raporlamışlardır (sırasıyla %11.4, %13.5 ve %7.7, $p=0.468$).

Çalışmamızın bir diğer önemli sonlanım noktası toplam sağkalım oranlarıdır. Literatürdeki bazı çalışmalar, genel sağkalım oranlarının HIDT, MRD ve MUD nakilleri arasında benzer oranlarda olduğunu doğrulamıştır (9,15-18). Yine, Rashidi ve arkadaşlarının yaptıkları bir geriye dönük analizde, AHKHN yapılan 83 AML olgusunda benzer GVHH profilaksisi ile (PTCy) yapılan MRD, MUD ve HIDT nakil sonuçları karşılaştırılmıştır (19). Buna göre, bir yıllık toplam sağkalım oranlarının benzer olduğu izlenmiştir (sırasıyla %53, %58; $p=0.31$). Bununla birlikte, nakil sonuçları için MUD (10/10), MMUD (9/10) ve HIDT'yi karşılaştıran veriler sınırlıdır. Biz çalışmamızda MUD (10/10), MMUD (9/10) ve HIDT grupları arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Lorentino ve arkadaşları birinci tam remisyonda MUD (10/10), MUD (9/10) veya HIDT yapılan yüksek sitogenetik riskli 630 AML hastasının sonuçlarını raporlamışlardır (20). Bu çalışmada iki yıllık nonrelaps mortalite ve toplam sağkalım HIDT, MUD (10/10) ve MMUD (9/10) nakillerde sırasıyla %19 ve %59, %18 ve %50, %18 ve %50 olarak verilmiştir ($p=0.5$). Bununla birlikte, bir başka çok merkezli geriye dönük çalışmada, üç yıllık nonrelaps mortalite HIDT'de (%29), MUD (10/10) (%21) ile karşılaştırıldığında daha yüksek, MMUD (9/10) (%29) ile eşit bulunmuştur (21). Bu bulguları araştırmacılar, hazırlık rejimlerindeki farklılıklara ve HIDT hasta gruplarının %45'inde kullanılan PTCy dışı in vivo T hücre depleasyonu kullanımına bağlamışlardır. Yine bu çalışmada HIDT ve MMUD (9/10) grupları arasında hastaliksiz sağkalım ve toplam sağkalım açısından bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları vardır. Birincisi, bu tek merkezli ve geriye dönük bir analizdir. İkincisi, farklı donör tiplerini karşılaştırırken klinik sonuçları etkilemesi beklenebilecek hazırlık rejimlerinde, kullanılan kök hücre kaynaklarında ve GVHH profilaksi rejimlerinde heterojenlik vardır. Biz, hazırlık rejimi ve GVHH profilaksisi de dahil olmak üzere, farklı donör tipleri ile yapılan nakillerden elde edilen sonuçların homojen hasta popülasyonlarında karşılaştırıldığı ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.

Sonuç olarak, bizim çalışma grubumuzda, HIDT hastalarının klinik sonuçları MUD (10/10) ve MMUD (9/10) gruplarından daha kötü değildi. HLA tam uyumlu kar-

deşi olmayan hastalar için alternatif bir donör seçerken, transplantasyon aciliyeti ve konakçı/donör özellikleri dikate alınmalıdır. HIDT'nin bu hasta alt grubunda uygulanabilir bir alternatif seçenek olabileceğine inanıyoruz.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Demiroğlu Bilim Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı (Karar No: 18022020/2020-04-02).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: DGŞ, BKY; Verilerin Toplanması: NÖ, FH; Makalenin Yazımı: DGŞ, MA; Onaylama: MA, RK, ETÖ.

KAYNAKLAR

1. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol* 2015;2:e91-100.
2. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:778-85.
3. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2018;93:1267-91.
4. Appelbaum FR. Indications for allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in the genomic era. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e327-33.
5. Gupta V, Richards S, Rowe J, Acute Leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative G. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood* 2013;121:339-50.
6. Dhedin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125:2486-96; quiz 586.
7. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:5695-702.
8. Saber W, Opie S, Rizzo JD, Zhang MJ, Horowitz MM, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood* 2012;119:3908-16.

9. Di Stasi A, Milton DR, Poon LM, Hamdi A, Rondon G, Chen J, et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1975-81.
10. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljitawi OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs. matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126:1033-40.
11. McCurdy SR, Kasamon YL, Kanakry CG, Bolanos-Meade J, Tsai HL, Showel MM, et al. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Haematologica* 2017;102:391-400.
12. Raiola AM, Dominiotto A, di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatici A, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1573-9.
13. Brissot E, Labopin M, Ehninger G, Stelljes M, Brecht A, Ganser A, et al. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a report on 1578 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica* 2019;104:524-32.
14. Han LJ, Wang Y, Fan ZP, Huang F, Zhou J, Fu YW, et al. Haploidentical transplantation compared with matched sibling and unrelated donor transplantation for adults with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol* 2017;179:120-30.
15. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: a center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:3141-9.
16. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1310-6.
17. Bashey A, Zhang X, Jackson K, Brown S, Ridgeway M, Solh M, et al. Comparison of outcomes of hematopoietic cell transplants from T-replete haploidentical donors using post-transplantation cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 allele-matched unrelated donors and HLA-identical sibling donors: a multivariable analysis including disease risk index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:125-33.
18. How J, Slade M, Vu K, DiPersio JF, Westervelt P, Uy GL, et al. T cell-replete peripheral blood haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes similar to transplantation from traditionally matched donors in active disease acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:648-53.
19. Rashidi A, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Vij R, Romee R. Post-transplant high-dose cyclophosphamide after HLA-matched vs. haploidentical hematopoietic cell transplantation for AML. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1561-4.
20. Lorentino F, Labopin M, Bernardi M, Ciceri F, Socie G, Cornelissen JJ, et al. Comparable outcomes of haploidentical, 10/10 and 9/10 unrelated donor transplantation in adverse karyotype AML in first complete remission. *Am J Hematol* 2018;93:1236-44.
21. Piemontese S, Ciceri F, Labopin M, Arcese W, Kyrzcz-Krzemien S, Santarone S, et al. A comparison between allogeneic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical and unrelated donors in acute leukemia. *J Hematol Oncol* 2017;10:24.