

Çocukluk Çağı Kanserlerinde Kemik İliği Transplantasyonu

Volkan Hazar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Pediatrik KİT ünitesi, Antalya, Prof.Dr.

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT), malign ve malign olmayan hastalıklarda 3 dekattan daha fazla süredir tedavi yaklaşımı olarak başarı ile kullanılmaktadır. HKHT, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan ya da kordon kanı kullanılarak elde edilen kök hücrelerin, çoğu zaman hazırlayıcı bir rejim uygulaması sonrasında bazen de direkt olarak, hastaya intravenöz olarak verilmesiyle gerçekleştirilmektedir. Son zamanlarda otoimmün hastalıklar, AL amiloidoz gibi durumlarda otolog, solid tümörlerde allojeneik transplantlar gibi yeni endikasyonlar ortaya çıkmıştır. Ayrıca imatinib gibi alternatif tedavilerin kullanıma girmesi de, çok iyi bir allojeneik transplant endikasyonu olan kronik myeloid lösemilerde HKHT'nu ikinci plana atmıştır. Bazı moleküler genetik bulgulara ait veri birikimleri de yeni endikasyonlar yaratmıştır.

Transplantasyon tanımlamaları

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu, bir vericiden alınan hematopoietik kök hücrelerin (HKH) bir alıcıya verilmesi işlemidir. HKH, üç çeşit kan hücresine (eritrositler, lökositler ve trombositler) de farklılaşma özelliğine sahiptir. HKHT, otolog ya da allojeneik olabilir.

Otolog HKHT: Bu transplantasyon yönteminde kullanılan kök hücreler, hastanın kendi kemik iliği ya da periferik kanından elde edilir. Toplanan hücreler, olası tümörden ayıklama işleminden ("purging") geçirilebilir ve dondurularak saklanır. Daha sonra olguya kemik iliğini yok eden hazırlayıcı rejim (kemoterapi ve/veya radyoterapi) uygulanır ardından daha önce alınıp dondurulmuş kök hücreler eritilerek damar yoluyla olguya geri verilir. Hazırlayıcı rejim, alıcıda kalan tümör hücrelerini ortadan kaldırmak amacı ile kullanılır. Verilen kök hücrelerin alıcıya yamanıp fonksiyona başlaması için yaklaşık 3-6 hafta geçer.

Allojeneik HKHT: Bu tedavi yaklaşımında kök hücreler, alıcı ile HLA açısından uyumlu bir vericinin periferik kanından, kemik iliğinden ya da göbek kordon kanından elde edilir. Daha sonra olguya kemik iliğini yok eden hazırlayıcı rejim (kemoterapi ve/veya radyoterapi) uygulanıp ardından kök hücreler verilir. Hazırlayıcı rejim, alıcıda kalan tümör hücrelerini ortadan kaldırmak ve vericiden gelen hücrelere karşı alıcının immün yanıtını baskılamak amacı ile kullanılır. Allojeneik transplantasyonda, otolog transplantasyonun aksine, toplanan kök hücrelerle olası bir tümör hücrelerinden bulaş riski yoktur. Fakat gerek akut graft versus host hastalığına (AGVHH) gerekse bu hastalığı önlemeye yönelik immün süpresif tedaviye bağlı olarak, morbidite ve mortalitesi otolog transplantasyona göre daha yüksektir.

Tandem HKHT: Bu transplantasyon yönteminde olgulara birden fazla HKHT uygulanmaktadır. Daha yoğun tedavi uygulanması nedeniyle olası tümörün temizlenmesi daha fazla olmakla birlikte, yöntemin toksisitesi çok daha fazladır.

Transplantasyonda kullanılan kök hücre kaynakları

HKH'ler periferik kanda, kemik iliğinde ve kordon kanında bulunmaktadır. Otolog HKH, periferik kandan ya da kemik iliğinden toplanır.

Periferik kan HKHT: HKH'ler periferik kanda, çok az miktarlarda bulunurlar. Uygun ilaçlarla (granülosit koloni uyarıcı faktörler gibi), kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kana geçişleri artırılıp, periferik kandan toplama işlemi yapılır. Periferik kandan toplanan HKH'ler ile yapılan HKHT'da nötrofil ve trombosit yamanmaları ("engraftment") daha hızlı, erken toksisite daha az, immün yeniden yapılanma daha üstün olmaktadır. Fakat bu yöntemle alıcıya vericiden, kemik iliğine nazaran daha fazla T hücre verilmesi nedeniyle GVHH daha fazla gelişmektedir. Otolog HKHT'da kök hücre kaynağı olarak periferik kan tercih edilmektedir.

Kemik iliği HKHT: Kemik iliği vericinin pelvis kemiklerinden, genel anestezi altında, kemik iliği aspirasyonu ile toplanır, süzülüp depolanır. Hemen kullanılmayacaksa dondurularak saklanır. Kemik iliği kaynaklı HKH'in yamanma süresi daha uzundur. Anestezi altında alınması nedeniyle, gönüllü vericiler tarafından pek tercih edilmemektedir. Fakat GVHH riski, periferik kök hücreye dayalı HKHT'dan daha azdır.

Göbek kordon kanı HKHT: Göbek kordon kanı, HKH açısından oldukça zengindir. Fakat miktar olarak az olduğu için, özellikle erişkin hastalar için yeterli sayıda HKH içermemektedir. Kordon kanı HKH'lerin avantajları ve dezavantajları şunlardır:

Avantajlar

- Çok geniş verici bankası vardır.
- Kordon kanları daha önceden değerlendirilip, test edilip dondurulduğu için, hemen kullanıma hazırdır. HKH'ye ulaşmada zaman açısından daha kısa sürede kaynağa ulaşılabilir.
- Göbek kordon kanları hali hazırda dondurulmuş hazır beklediği için, gönüllü vericinin vazgeçmesi gibi bir durum söz konusu değildir.
- Verici açısından bir risk yaratmaz.
- Viruslarla bulaş riski düşüktür.
- Doku uyumu tam olmasa bile GVHH riski düşüktür.

Dezavantajlar

- Henüz vericide ortaya çıkmamış olası bir hastalığın alıcıya aktarılma riski vardır.
- Uzun vadedeki başarısı hakkında veri yoktur (yeni uygulama olması nedeniyle).
- HKH'lerin yamanma süreleri daha uzundur. Bu da alıcıda yamanma öncesi zaman aralığının uzun olmasına ve olası enfeksiyon riskinin artmasına neden olmaktadır.

Donör tanımlamaları

Tam uyumlu kardeş donör (matched sibling donor-MSD): Genotipik ya da fenotipik (tek yumurta ikizi) olarak aynı kardeş donör.

İyi uyumlu akraba dışı donör (well matched unrelated donor-MUD): Yüksek çözünürlük tekniği ile bakılıp, 9/10 ya da 10/10 uyumlu donör.

Uyumlu olmayan akraba dışı donör (mismatched unrelated donor-MMUD): Yüksek çözünürlük tekniği ile bakılıp, 6-8/10 uyumlu donör.

Transplantasyon rehberinde önerilen transplant işleminin sınıflaması (1)

Standart yaklaşım (Standard of care-S)

Bu transplantların sonuçları, transplant dışı tedavi sonuçlarına göre daha iyidir.

Klinik opsiyon (Clinical option-CO)

Uygulanan transplant tekniği, hastanın yaşı, komorbid durumu transplant sonucunu etkiler. Bu nedenle endikasyon için hasta bazında değerlendirme yapılmalıdır.

Araştırma/Geliştirme (Developmental-D)

Bu grup transplantasyonlar hakkında çok sınırlı veri vardır. HKHT endikasyonunu belirleyebilmek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Bunlar bir araştırma protokolü çerçevesinde yapılmalı, bu araştırma tek merkezli ya da ulusal veya uluslararası katılımı yürütülmelidir. Bu transplantların protokolleri lokal etik komiteler tarafından onaylanmalıdır.

Genel olarak önerilmeyen (Generally not recommended-GNR)

Bu grupta, erken evreli hastalık olup, konvansiyonel tedavi sonuçları ile transplant ilişkili mortalitenin getireceği dezavantaj tam tartışılmamıştır. Ya da hastalık o kadar ileri evrededir ki, transplantın sağlayacağı yarar ya hiç yoktur ya da çok azdır. "GNR", sinjeneik donör varlığı gibi özel durumlarda söz konusu olmayabilir.

Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu (European Group for Blood and Marrow Transplantation-EBMT) ölçütlerine göre çocuklarda transplant endikasyonları (1)

Tablo 1-3'de endikasyonlar özetlenmiştir.

Akut myeloid lösemi (AML)

Yüksek riskli hastalar için, 1. tam remisyonda (CR-1), tam uyumlu kardeşten (matched sibling donor-MSD) allojeneik HKHT endikasyonu mutlaklıdır. Tam uyumlu kardeş donör yokluğunda, indüksiyon tedavisi sonrası CR1'de, otolog HKHT konsolidasyon tedavisi olarak önerilmektedir (2). Kemoterapi ya da otolog transplantla şansı az olduğu bilinen infant AML ve FAB sınıflamasına göre M0, M6 veya M7 AML'si olan çocuklarda akraba dışı donörden transplant (matched unrelated donor-MUD) endikasyonu vardır. Doğal öldürücü hücre (natural killer-NK) alloreaktivitesinin etkinliğinin gösterilmesi nedeniyle, çok yüksek risk AML hastalarının erken faz tedavisinde haploidentik transplantasyon denenebilir (3, 4).

Akut lenfoblastik lösemi (ALL)

CR1'de ALL tanımlı hastalarda HKHT endikasyonu, olguların %8-10'unu oluşturan yüksek riskli ALL hastaları için geçerlidir. Birçok çalışma grubu verilerine göre bu grup hastaların olaysız sağkalım hızları %50'den daha düşüktür. HKHT'nun yararlı olacağını gösteren risk faktörleri, bazı moleküler biyolojik belirteçler (minimal rezidüel hastalık gibi) ya da kromozomal değişiklikler [t(9;22), t(4,11) gibi], kötü prednisolon yanıtı ve başlangıç tedavisine dirençtir. Erken kemik iliği relapsı gelişen hastaların, başlangıçta konvansiyonel kemoterapiye yanıtları iyi olmasına karşın kısa sürede progressif hastalık gelişmesi nedeniyle, prognozları kötüdür. Bu hastalarda CR2'de MSD ya da MUD allojeneik HKHT endikasyonu vardır. Bu donörler bulunamazsa alternatif olarak, kord kanı, tam uyumlu olmayan akraba dışı donör (mismatched unrelated donör-MMUD) ya da haploidentik aile içi donör kullanılabilir. Otolog HKHT endikasyonu, geç kemik iliği relapsı ya da ekstramedüller relaps gelişen hastalar için önerilebilir.

Kronik myeloid lösemi (KML)

MSD ya da tam uyumlu MUD'dan, tanıdan sonra ilk 6 ay içinde yapılan transplant sonuçları, HKHT endikasyonunun olduğunu ve hastalığın erken fazlarında yapılırsa daha iyi sonuçlar alındığını göstermektedir. MSD ya da MUD bulunamayan çocuklarda imatinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavideki yeri, tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bunun için ileriye dönük, karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır.

Lenfomalar

Çocukluk çağı lenfomalarında tek başına kemoterapi ya da radyoterapi ile beraber kemoterapi yaklaşımı ile oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır. Bu yaklaşıma dirençli ya da relaps yapmış olgularda da otolog HKHT ile uzun süreli olaysız sağkalım hızları bildirilmektedir. Yüksek transplant ilişkili mortalite hızı ve graft-versus-lenfoma etkisinin tam olarak aydınlatılmamış olması, bu hastalarda allojeneik HKHT endikasyonunu tam olarak açığa çıkarmamıştır.

Myelodisplastik sendrom (MDS)

MSD'den yapılan allojeneik HKHT, konvansiyonel kemoterapi sonuçlarının kötü olması nedeniyle, MDS ve sekonder AML olguları için standart tedavidir. Bu olgulara prognozun kötü olması nedeni ile MUD da düşünülebilir. Fakat otolog HKHT'nun yeri halen tartışmalıdır.

Primer immün yetmezlikler

Oldukça heterojen bir grup hastalığı kapsar. Allojeneik HKHT'nun tam tedavi sağladığı ve birçoğunun transplant yapılmadığı takdirde fatal komplikasyonlara neden olabileceği bu hastalık grubunda, ciddi kombine immün yetmezlik (severe combined immunodeficiency)

cies-SCID), ciddi T hücre immün yetmezliği, Wiscott-Aldrich sendromu, lökosit adezyon defektleri ve kronik granülomatöz hastalık gibi fagositik hastalıklar, ailesel lenfositosis gibi hemofagositik sendromlar, Chediak-Higashi sendromu, Gricelli hastalığı ve X'e bağlı geçiş gösteren lenfoproliferatif hastalık yer alır. Bu tür hastalıklarda MSD ya da MUD'dan yapılan HKHT sonuçları oldukça yüz güldürücüdür (5-7). MSD ya da alternatif donörlerden yapılan HKHT endikasyonu vardır.

SCID

SCID'li bir hastaya mümkün olan en kısa zamanda transplantasyon yapılmalıdır. Doğumdan hemen sonra yapılan transplantlarda başarı oranı %90'lardadır. MSD kullanıldığında hazırlayıcı rejime ve daha sonra graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisine gerek yoktur. Transplant sonrasında hızlı bir T hücre fonksiyon kazanımı gerçekleşir. B(+) hastaların hemen hemen tamamında B hücre fonksiyon kazanımı olurken, B(-) hastaların sadece %40'ında B hücre fonksiyon kazanımı görülür. MSD yoksa alternatif donörler önerilmelidir. Bu durumlarda hazırlayıcı rejim uygulaması, B(-) hasta grubunda sağkalıma olumlu etki yaparken, diğer gruplarda olumlu etki gösterilememiştir (1).

Metabolik hastalıklar

Bu grup hastalıkların çoğu, lizozomal depo hastalıklarıdır. Transplantasyonun başarısı, engraftmana, donörün enzim düzeyine, sağlanan kimerizmin idame ettirilebilmesine ve normal donör enzimine karşı oluşabilecek immün yanıtı bağlıdır. Santral sinir sistemi tutulumu olan hastalardaki bulguların gerilemesi, donörün mikroglial hücrelerinin ortaya çıkması ile olur. Bu da 15 aya kadar uzayabilir. Bu nedenle bu tür hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi transplant sonrası 18. ayda yapılmalıdır.

Aplastik anemi, sadece kırmızı küre aplazisi (Blackfan-Diamond) ve Fankoni anemisi

Akkiz aplastik anemili çocukların tedavisinde, tam uyumlu aile içi donörden transplantasyon yer almalıdır. Uygun donör yoksa yoğun immünsüpresyon (ATG ve siklosporin A) uygulanırken, diğer yandan da MUD taraması yürütülmelidir. Blackfan-Diamond anemili çocuklarda, steroide yanıt yoksa ya da bu ilaca bağımlı olarak yaşıyorsa, ilerideki olası ciddi steroid yan etkileri nedeniyle, MSD varsa transplant yapılmalıdır. Fankoni anemili hastalarda, tam uyumlu aile içi donör varsa transplant yapılmalı aksi takdirde MUD ya da kord kanı uygulamaları ile transplant gerçekleştirilmelidir.

Hemoglobinopatiler

Pesaro risk kriterlerinin kullanılması, yeni hazırlayıcı rejimlerin ve destek tedavilerinin devreye girmesiyle, beta talassemide HKHT başarısı artmıştır (8, 9). MSD ya da aile içi kord kanı kullanımı, bugün için HKHT kaynaklarını oluşturmaktadır. MSD'ü olmayan olgular için, MUD kullanılması halen araştırma safhasında olup, ilk veriler bazı alt gruplar için yüz güldürücüdür (10). Konvansiyonel tedavideki gelişmeler, orak hücreli anemi hastalarının hem yaşam sürelerinde hem de yaşam kalitelerinde belirgin düzelmelere yol açmıştır. Bu nedenle MSD kullanımı ile HKHT, sadece yüksek riskli hastalara önerilmektedir. MUD HKHT ile ilgili veriler oldukça sınırlı olup, bu konuda daha fazla araştırmalara gereksinim vardır.

Otoimmün hastalıklar

Kötü prognostik özelliklere sahip juvenil idiopatik artritli hastalarda otolog HKHT'nun yeri vardır. Bu yaklaşımla hastaların büyük bir bölümünde uzun, ilaçsız yaşam sürelerine ulaşılabilir. Diğer romatolojik hastalıklarda HKHT, araştırma protokollerinde yer almaktadır.

Tablo 1. EBMT tarafından hematolojik malignitelere önerilen HKHT endikasyonları					
Hastalık		Allojeneik HKHT			OtologHKHT
		MSD	MUD / 1 Ag uyumsuz akraba	MMUD / >1 Ag uyumsuz akraba	
AML	CR1 (düşük risk)	GNR	GNR	GNR	GNR
	CR1 (yüksek risk)	S	CO	GNR	S
	CR1 (çok yüksek risk)	S	S	CO	GNR
	CR2	S	S	S	S
	>CR2	CO	D	D	GNR
ALL	CR1 (düşük risk)	GNR	GNR	GNR	GNR
	CR1 (yüksek risk)	S	CO	CO	GNR
	CR2	S	S	CO	CO
	>CR2	S	S	CO	CO
KML	Kronik faz	S	S	D	D
	İleri faz	S	S	D	GNR
NHL	CR1 (düşük risk)	GNR	GNR	GNR	GNR
	CR1 (yüksek risk)	CO	CO	GNR	CO
	CR2	S	S	CO	CO
Hodgkin hastalığı	CR1	GNR	GNR	GNR	GNR
	İlk relaps, CR2	CO	D	GNR	S
MSD		S	S	D	GNR

S (standard of care): Standart tedavi, genellikle uygun hastaların hepsinde endikedir; CO (clinical option): Klinik opsiyon, yarar/zarar tayini yapıldıktan sonra karar verilmeli; D (developmental): Araştırma safhasında, daha fazla veriye gereksinim var; GNR (generally not recommended): Önerilmemekte; CR1, 2: Birinci, ikinci tam remisyon; mm (mismatched): Uyumsuz, AML: Akut myeloblastik lösemi; ALL: Akut lenfoblastik lösemi; KML: Kronik myelositik lösemi; NHL: Non-Hodgkin lenfoma; MDS: Myelodisplastik sendrom. Bu sınıflama sinjeneik donörü olan hastaları kapsamamaktadır.

Solid tümörlerde HKHT endikasyonları

Nöroblastoma: Yüksek riskli nöroblastom olgularının, gerek tanı gerekse relaps sırasında, sağkalım hızı %10-40 arasındadır. Standart tedaviye göre daha yoğun dozlarda yapılan konsolidasyon kemoterapisiyle daha uzun progresyonsuz ve genel sağkalım hızlarına ulaşılmıştır. Tedaviye bağlı morbidite ve mortalite hızları da daha yüksektir. Var olan literatür verileri, yüksek riskli nöroblastom olgularında (bakınız Tablo 1) otolog HKHT kullanımını desteklemektedir (11-14). Otolog HKHT için aday olamayanlarda, öncelikle aile içi donörden (en az 5/6 HLA uygunluğu sağlanmak şartı ile), allojeneik HKHT denenebileceği belirtilmektedir (15-17). Tandem otolog HKHT oldukça toksiktir. Fakat tolere edebilen hastalarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir (18-20).

Rabdomyosarkoma: Tanı sırasında, 10 yaş altı embriyonel histopatolojik alt grup haricindeki metastatik hastalığı ya da andiferansiye histopatolojik alt grubu olan olgular yüksek risk grubu olarak tanımlanmaktadır. Bu grup hastalığın prognozu kötüdür. Gerek yüksek risk grubu olgularında, gerekse nükseden olguların tedavisinde HKHT kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar çerçevesinde yüksek riskli pediatrik rabdomyosarkomlu hastaların tedavisinde HKHT kullanılmasını destekleyen yeterli veri yoktur (21-23).

Ewing ailesi tümörleri: Ewing ailesi tümörleri çocuk ve genç erişkinlerin en sık ikinci kemik tümörüdür. Aynı tümör özelliklerinde hem kemikte hem de yumuşak dokuda gelişebilir. Yumuşak dokuda, kemik dışı Ewing tümörü, primitif nöroektodermal tümör (PNET), periferik primitif nöroepitelioma ya da Askin tümörü (göğüs duvarının PNET'i) olarak görülebilir. Lokalize ve metastatik Ewing ailesi tümörlerinde yüksek doz kemoterapi ve otolog HKHT'nun yeri tam olarak netlik kazanmamıştır. Olgu sayısı çok olmayan, kemiğin lokal Ewing tümörü tedavisinde HKHT sonuçlarının umut vaat ettiğini gösteren pek çok çalışma vardır. Fakat bunlar dikkatle değerlendirilmelidir. Çünkü bu çalışmalarda, sadece başlangıç standart tedaviye iyi yanıt veren olgulara HKHT düşünülmektedir. Ayrıca randomize çalışmaların olmaması, olguların ve tedavi yaklaşımlarının oldukça heterojen olması nedeniyle, yüksek riskli Ewing ailesi tümörlerindeki başarılı HKHT sonuçlarının detaylı değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Relaps yapan ya da başlangıçta standart tedaviye karşın prog-

Tablo 2. EBMT tarafından solid tümörlerde önerilen HKHT endikasyonları

Hastalık	Allojeneik HKHT			OtotologHKHT
	MSD	MUD / 1 Ag uyumsuz akraba	MMUD / >1 Ag uyumsuz akraba	
Germ hücreli tümör	GNR	GNR	GNR	CO
Ewing sarkomu	D	D	GNR	S
(Yüksek risk veya >CR1)				
Yumuşak doku sarkomu	D	D	D	GNR
(Yüksek risk veya >CR1)				
Nöroblastom(yüksek risk)	CO	CO	GNR	GNR
Nöroblastom >CR1	CO	CO	D	D
Wilms tümörü >CR1	GNR	GNR	GNR	GNR
Osteosarkom	GNR	GNR	GNR	GNR
Beşin tümörleri	GNR	GNR	GNR	GNR

S (standard of care): Standart tedavi, genellikle uygun hastaların hepsinde endikedir; CO (clinical option): Klinik opsiyon, yarar/zarar tayini yapıldıktan sonra karar verilmeli; D (developmental): Araştırma safhasında, daha fazla veriye gereksinim var; GNR (generally not recommended): Önerilmemekte; CR1: Birinci tam remisyon; mm (mismatched): Uyumsuz.

Tablo 3. EBMT tarafından benign hastalıklarda önerilen HKHT endikasyonları

Hastalık	Allojeneik HKHT			OtotologHKHT
	MSD	MUD / 1 Ag uyumsuz akraba	MMUD / >1 Ag uyumsuz akraba	
Primer immün yetmezlikler	S	S	S	NA
Talassemi	S	CO	GNR	NA
Orak hücre anemisi (Yüksek risk)	S	CO	GNR	NA
Aplastik anemi	S	S	CO	NA
Fankoni anemisi	S	S	CO	NA
Blackfan-Diamond anemisi	S	CO	GNR	NA
MPS-I H Hurler	S	S	CO	NA
MPS-I H Hurler-Scheie (ağır klinik)	GNR	GNR	GNR	NA
MPS-VI Maroteaux-Lamy	CO	CO	CO	NA
Osteopetrozis	S	S	S	NA
Diğer depo hastalıkları	GNR	GNR	GNR	GNR
Otoimmün hastalıklar	GNR	GNR	GNR	GNR

S (standard of care): Standart tedavi, genellikle uygun hastaların hepsinde endikedir; CO (clinical option): Klinik opsiyon, yarar/zarar tayini yapıldıktan sonra karar verilmeli; D (developmental): Araştırma safhasında, daha fazla veriye gereksinim var; GNR (generally not recommended): Önerilmemekte; NA (not applicable): Uygulanmaz; mm (mismatched): Uyumsuz; MPS: Mukopolisakkaridoz.

resyon gösteren Ewing ailesi tümörlerinin prognozu çok kötüdür. Bu olgu grubunda yüksek doz kemoterapiyi takiben otolog ya da allojeneik hemapoietik kök hücre desteği ile standart tedavi yaklaşımlarına göre daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir (24-26). Bu olgular için HKHT düşünülebilir.

Wilms tümörü: Başlangıç tedavisi sonrasında relaps yapan olguların prognozu kötüdür. Bu hasta grubunda kontrollü randomize çalışmalar olmamakla birlikte var olan literatür ışığı altında, otolog HKHT'nun standart tedavilere göre sağkalım üstünlüğü sağladığı belirtilmektedir (27, 28).

Tablo 4. Nöroblastomada yüksek risk grubu kriterleri	
Yüksek risk grubu	<ul style="list-style-type: none"> • 1 yaş ya da üzerindeki, "unfavorable histology" sahip ve MYC-N kopya sayısı artmış, Evre 2A veya 2B olgular • MYC-N kopya sayısı artmış Evre 3 olgular • 1 yaş ya da üzerindeki, "unfavorable histology" sahip fakat MYC-N kopya sayısı artmamış Evre 3 olgular • 1 yaş ya da üzerindeki Evre 4 olgular • 1 yaş altı, MYC-N kopya sayısı artmış Evre 4 olgular • MYC-N kopya sayısı artmış Evre 4S olgular

Tablo 5. ASBMT tarafından lösemilerde önerilen HKHT endikasyonları	
Akut Myeloblastik Lösemi	
<ul style="list-style-type: none"> • Monozomi 5 ya da 7 • Tanı sırasında yaş <2 • İndüksiyon tedavisine yanıtızlık 	
MSD olan CR1 olgular	
≥CR2	
Yüksek Riskli Akut Lenfoblastik Lösemi	
<ul style="list-style-type: none"> • İndüksiyon tedavisine yanıtızlık • Ph (+) • Tanı sırasında beyaz küre >100 000/mm³ • 11q23 yeniden yapılanması • Mature B-hücre fenotipi (Burkitt lenfoma) • Infant ALL 	
CR1 süresi <18 ay	
≥CR3	
Kronik myeloid lösemi	
<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib başlangıcından 3 ay sonra hiç hematolojik yanıt alınamaması ya da minor sitogenetik yanıt alınması • Imatinib başlangıcından 6-12 ay içinde tam sitogenetik yanıtın alınamaması • Hastalığın ilerlemesi • Akselere faz • Blastik kriz (myeloid ya da lenfoid) 	

Kranium dışı germ hücreli tümörler: Bu hasta grubunun tedavi yaklaşımında HKHT, otolog HKHT'nun sağkalım üstünlüğü sağladığını gösteren verilerin yetersiz olması nedeni ile, deneysel aşamadır (29).

Retinoblastom: Metastatik retinoblastomanın prognozu çok kötüdür. Olgu sunumu serilerine dayalı HKHT sonuçları, standart tedaviye dayalı tarihsel kontrol gruplarına göre sağkalım avantajı sağladığını göstermektedir. Hastalığın nadir görülmesi ve fatal seyirli olması nedeniyle randomize, kontrollü çalışma yapma olanağı görünmemektedir. Bu nedenle şu anki veriler ışığı altında, HKHT metastatik retinoblastoma olguları için etkin bir tedavi yaklaşımı gibi durmaktadır (30-33).

Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomları: Bu olgu grubunun tedavisinde HKHT'nun kullanılabilirliğini gösteren veri yoktur. Lokalize hastalığın cerrahi eksizyonla prognozu oldukça iyidir. Fakat metastatik hastalarda, gerek konvansiyonel tedavilerle gerekse HKHT ile sağkalımda belirgin artış gösterilememiştir (34). HKHT bu olgular için deneysel olarak devam etmektedir.

Çocuklarda azaltılmış hazırlayıcı rejim ile allojeneik HKHT

Başka tedavi seçeneği olmayan bazı hastalar (ciddi enfeksiyon, ikinci transplantasyon gibi) için, azaltılmış ya da en aza indirgenmiş hazırlayıcı rejim ile allojeneik transplantasyon yapılabilir. Ama pediatrik yaş grubunda halen araştırma safhasındadır.

Amerikan Kan ve Kemik iliği Transplantasyon Topluluğu (American Society for Blood and Marrow Transplantation-ASBMT) ölçütlerine göre lösemili çocuklarda transplant endikasyonları (35, 36)

Tablo 5'de endikasyonlar özetlenmiştir.

Akut myeloid lösemi (35, 37)

• CR1'de, otolog HKHT ile kemoterapi (KT) sonuçları aynıdır. Yaşam kalitesi, ikincil maligniteler ve diğer geç yan etkiler açısından yeterli veri olmadığı için biri diğerine daha üstündür denemez.

• CR1'deki hastalarda, genel sağkalım ve lösemisiz sağkalım hızları, allojeneik HKHT uygulananlarda, hem sadece KT uygulananlara göre hem de otolog HKHT yapılanlara göre daha yüksektir. Bu nedenle CR1'de uyumlu aile içi donör (matched related donor-MRD) ile yapılan allojeneik HKHT ve kök hücre kaynağı olarak da kemik iliği kullanılması önerilmektedir. İleriye dönük risk alt grupları belirlendikçe bu öneri daha sonra değişebilir.

Tablo 6. ALL-BFM 2003 Protokolünde CR1'de HKHT endikasyonları		MSD	MD	MMD
Sadece minimal rezidüel hastalık izlemi TP2 ≥10-3		+	+	*
"Klasik" Çok Yüksek Risk Kriterleri	"Favourable" grup	#	#	*
	33.gün KİA remisyon yok	+	+	+
	PPR + t(4;11)	+	+	*
	PPR + t(9;22)	+	+	+
	PPR + proB hücre fenotipi	#	#	*
	PPR + T hücre fenotipi	#	#	*
	PPR + 15.gün KİA M3	#	#	*
MSD: Tam uyumlu (10/10) kardeş; MD: 9/10 ya da 10/10 uyumlu donör; MMD: ≤8/10 uyumlu donör; KİA: kemik iliği aspirasyonu; PPR: prednisolona kötü yanıt; PGR: prednisolona iyi yanıt # minimal rezidüel hastalık ≥10-3 ise* minimal rezidüel hastalık ≥10-2 ise **MRD ile standart risk değil ise				

• CR2’de, MRD ile yapılan allojeneik HKHT ile sadece kemoterapi verilmesini karşılaştıran tedavi yaklaşımları hakkında yeterli veri yoktur. Fakat MRD varsa allojeneik HKHT önerilmektedir. MRD yoksa, MUD ve diğer alternatifler klinik çalışmalar çerçevesinde düşünülebilir.

• Yeterli veri olmaması nedeniyle, MUD uygulamalarında tercihen hangi tekniğin kullanılması (T hücre depleasyonu, kord kanı vs periferik kan HKHT vs kemik iliği HKHT, gibi) hakkında bir öneride bulunulamamaktadır.

• Aralarında genel sağkalım, lösemisiz sağkalım ve geç yan etkiler açısından belirgin bir fark olmaması nedeniyle, hazırlayıcı rejim hakkında bir öneri yoktur.

• Akut promyelositik lösemide HKHT’nun KT’ye göre daha iyi sonuçlarının olmaması nedeniyle, CR1’de HKHT önerilmez. CR2’de allojeneik HKHT önerilir. MRD, MUD ya da diğer alternatif donörler bulunamazsa otolog HKHT önerilir. Haploidentik HKHT ile otolog HKHT karşılaştırması klinik araştırma çerçevesinde yürütülmelidir.

Akut lenfoblastik lösemi (36, 38)

• CR1’de, MRD allojeneik HKHT çok yüksek riskli Ph(+) olgularda, sadece kemoterapi ile tedaviden daha iyi sonuç verdiği için, önerilmektedir.

• \geq CR2’de, MRD allojeneik HKHT, özellikle CR1’i kısa olanlarda, sadece KT yaklaşımına eş değer ya da daha uzun yaşam hızlarına sahiptir. MUD allojeneik HKHT vs sadece KT hakkında yeterli veri olmadığı için öneride bulunulamamaktadır.

• Bazı geç relaps gösteren ALL’li hastalarda toplanan üründe temizleme yapıldıktan sonra (purging) yapılan otolog HKHT ile uzamış lösemisiz sağkalım hızlarına ulaşılmıştır. Fakat bu grup hastalar için bu yöntemin sadece KT yaklaşımından daha iyi olduğunu gösteren veriler yetersizdir. Erken relaps gösteren olgularda temizleme işleminden sonra yapılan otolog HKHT sonuçları pek ümitli görünmemektedir.

Tablo 7. ALL-BFM 2003 Protokolüne göre \geq CR2’de HKHT endikasyonları*						
Remisyon	Risk grubu	\geq CR2’de allojeneik HKHT kriterleri		Transplantasyon grubu		
		MRD/relaps bölgesi (F2 sonrası ya da Prot II-IDA veya R2 öncesi)	Alt grup	MSD	MD	MMD
CR2	S2 KI	MRD<10 ⁻³	A	-	-	-
			B/C	+	-	-
		MRD sonucu yok	A	+	-	-
			B/C	+	+	-
		MRD<10 ⁻³	A/B/C	+	+	-
			MSS, tek taraflı testis	D	+	-
Çift taraflı testis	D	+	+	-		
	S3			+	+	+
	S4			+	+	+
>CR2				+	+	+

*MRD, minimal kalınlı hastalık; KI, kemik iliği; IEM, izole ektramedüller; MSS, merkezi sinir sistemi

Tablo 8. ALL-BFM 2003 Protokolünde göre S2 kolu risk gruplarının belirlenmesi*				
Relaps yeri	Relaps zamanı	İzole KI geç	Kombine geç erken	İzole EM erken/çok erken
Relapsta periferik blast sayısı/ μ L				
<1/ μ L		A	A B	D
1-<10 000/ μ L		B		
\geq 10 000/ μ L		C		
bcr/abl +		C	C C	

*KI, kemik iliği; EM, ekstra medüller

Tablo 9. ALL-BFM 2003 Protokolünde göre izole MSS relapsında HKHT endikasyonları					
	Cinsiyet	?	?		
	Tanı sırasındaki yaş	\geq 6	<6	\geq 6	<6
İmmüfenotip					
T	çok erken		H		H
	erken				
nonT	çok erken		H	H	S

H: Yüksek risk, S: standart risk

• Pediatrik ALL’li olgularda temizleme işlemi yapılmaksızın uygulanan otolog HKHT hakkında yeterli veri yoktur.

• MRD ya da MUD ile yapılan allojeneik HKHT’yi karşılaştıran çalışmalar yetersiz olduğu için bu konuda öneride bulunulamamaktadır.

• Otolog ya da allojeneik yapılan HKHT’yi karşılaştıran çalışmalar yetersiz olduğu için, bu konuda öneride bulunulamamaktadır.

• Tüm vücut ışınlanması (total body irradiation-TBI) içeren hazırlayıcı rejimlerle TBI içermeyen hazırlayıcı rejimlere göre daha iyi sonuçlar alındığından, hazırlayıcı rejimde TBI olması önerilmektedir.

Tablo 10. Türk Pediatrik KİT Alt Komitesi hematolojik malignansilerde HKHT endikasyonları				
Hastalık	Risk ve evresi	Allojeneik HKHT (uygun aile içi donör)	Allojeneik HKHT (alternatif donör)	Otolog HKHT
AML	CR1, düşük risk	0	0	0
	CR1, yüksek risk	1	2	1
	CR1, çok yüksek risk	1	1	0
	CR2	1	1	1
	>CR2	2	0	0
ALL	CR1, düşük risk	0	0	0
	CR1, yüksek risk	1	2	0
	≥CR2	1	1	2
KML	Kronik faz	1	1	0
	İleri evre	1	1	0
MDS		1	1	0
NHL	Dirençli olgu	1	0	2
	Non-B CR1	0	0	0
	Non-B CR2	1	0	2
	B-NHL CR1	0	0	0
	B-NHL CR2	1	0	2
HH	Dirençli olgu	0	0	2
	CR1	0	0	0
	Erken relaps	0	0	1
	Geç relaps-CR2	0	0	2
	> CR2	0	0	2

0: önerilmez; 1:rutin veya standart tedavi yaklaşımı olarak önerilir; 2: rutin olarak değil fakat alternatif tedavi seçeneği olarak önerilir; AML: Akut myeloblastik lösemi; ALL: Akut lenfoblastik lösemi; KML: Kronik myelositik lösemi; MDS: Myelodisplastik lösemi; NHL: Non-Hodgkin lenfoma; HH: Hodgkin hastalığı; CR: Tam remisyon (complete remission).

Tablo 11. Türk Pediatrik KİT Alt Komitesi solid tümörlerde HKHT endikasyonları			
Hastalık	Allojeneik HKHT (uygun aile içi donör)	Allojeneik HKHT (alternatif donör)	Otolog HKHT
Germ hüç. tümör, ≥CR2	0	0	2
Ewing sarkomu (Yüksek riskli/>CR1)	0	0	1
Yumuşak doku sarkomu (Yüksek riskli/>CR1)	0	0	2
Nöroblastom (Yüksek riskli/>CR1)	2	0	1
Wilms tümörü, ≥CR2	0	0	2
Osteosarkom, ≥CR2	0	0	0
Beyin tümörleri, ≥CR2	0	0	2

0: önerilmez; 1:rutin veya standart tedavi yaklaşımı olarak önerilir; 2: rutin olarak değil fakat alternatif tedavi seçeneği olarak önerilir

BFM-ALL ve BFM-Rez ALL Protokolüne Göre HKHT Endikasyonları

ALL tedavisinde, hem Avrupa ülkelerindeki (ALLIC-BFM ile birçok kıtadaki çeşitli ülkelerde), hem de ülkemizdeki birçok merkezin kullandığı BFM protokollerinde, HKHT endikasyonlarında rol oynayan en önemli faktörlerden birisi minimal kalıntılı hastalık (minimal residual disease) takibidir. Minimal kalıntılı hastalık izlemi yapamayanlar (ALLIC-BFM protokolünde olduğu gibi) diğer parametreleri kullanarak, transplant endikasyonlarını koymaktadırlar. Tablo 6'da CR1'deki, Tablo 7'de ≥CR2'deki transplant endikasyonları verilmiştir. Tablo 8'de S2 kolu alt grupları, Tablo 9'da izole merkezi sinir sistemi (MSS) relapsı risk grupları belirtilmiştir. İzole MSS relapsında yüksek risk grubunda otolog HKHT önerilmektedir.

Türk Pediatrik KİT alt komitesi transplantasyon endikasyonları

İlk kez 2001 yılında, pediatrik HKHT yapan 8 merkezin (İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, GATA Tıp Fakültesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ve SSK Tepecik Hastanesi) katılımı ile ülkemizde yapılacak pediatrik HKHT endikasyonları belirlenmiştir. Aynı alt komite, aralarına Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin de katılımıyla 2007'de tekrar toplanmış ve endikasyonlar yeniden gözden geçirilmiştir. Tablo 10-12'de bu endikasyonlar gösterilmiştir.

Tablo 12. Türk Pediatrik KİT Alt Komitesi benign hastalıklarda HKHT endikasyonları				
Hastalık	Allo HKHT		Allo HKHT	
	Tam uyumlu aile içi donör	1 Ag uyumsuz aile içi donör	Tam uyumlu aile dışı donör	Allo HKHT Haploidentik
SCID	1	1	1	1
Wiscott-Aldrich send.	1	2	2	2
HLA-class II eksik.	1	2	2	2
Hiper IgM sendromu	1	1	1	2
Kr. granüloamatöz has.	2	0	0	0
LAD	1	2	2	2
Chediak-Higashi send.	1	1	2	0
Gricelli send.	1	1	2	0
Ailesel Hemofag. send.	1	1	2	2
Osteopetrozis	1	1	2	0
Hurler hastalığı	1	2	2	0
MLD	1	0	0	0
ALD	1	2	2	0
Talasemi	1	1	0	0
Aplastik anemi	1	1	2	0
FAA	1	1	2	0
Orak hücreli anemi				
Düşük risk	0	0	0	0
Yüksek risk	1	0	0	0
Blackfan-Diamond anemisi	1	0	0	0
Otoimmün hastalıklar	0	0	0	0

Kaynaklar

- Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 439-49.
- Anak S, Saribeyoglu ET, Bilgen H, et al. Allogeneic versus autologous versus peripheral stem cell transplantation in CR1 pediatric AML patients: a single center experience. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 654-9.
- Ruggeri L, Mancusi A, Burchielli E, et al. Natural killer cell recognition of missing self and haploidentical hematopoietic transplantation. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 404-11.
- Miller JS, Cooley S, Parham P, et al. Missing KIR ligands are associated with less relapse and increased graft-versus-host disease (GVHD) following unrelated donor allogeneic HCT. *Blood* 2007; 109: 5058-61.
- Seeger RA, Gungor T, Belohradsky BH, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000. *Blood* 2002; 100: 4344-50.
- Antoine C, Müller S, Cant A, et al; European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003; 361: 553-60.
- Notarangelo LD, Forino C, Mazzolari E. Stem cell transplantation in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 443-8.
- Giardini C, Galimberti M, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in thalassemia. *Annu Rev Med* 1995; 46: 319-30.
- Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation and gene therapy for hemoglobinopathies. *Curr Hematol Rep* 2005; 4: 126-31.
- La Nasa G, Argioli F, Giardini C, et al. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 186-95.
- Philip T, Ladenstein R, Lasset C, et al. 1070 myeloablative megatherapy procedures followed by stem cell rescue for neuroblastoma: 17 years of European experience and conclusions. *European Group for Blood and Marrow Transplant Registry Solid Tumour Working Party. Eur J Cancer* 1997; 33: 2130-5.
- Berthold F, Boos J, Burdach S, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 649-58.
- Trahair TN, Vowels MR, Johnston K, et al. Long-term outcomes in children with high-risk neuroblastoma treated with autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 741-6.
- Verdeguer A, Munoz A, Canete A, et al. Long-term results of high-dose chemotherapy and autologous stem rescue for high-risk neuroblastoma patients: a report of the Spanish working party for BMT in children (GETMON). *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21: 495-504.
- Hirayama M, Azuma E, Araki M, Komada Y, Nakagawa A. Evidence of graft-versus-tumor effect in refractory metastatic neuroblastoma. *Transplantation* 2006; 82: 142-4.
- Ladenstein R, Lasset C, Hartmann O, et al. Comparison of auto versus allografting as consolidation of primary treatments in advanced neuroblastoma over one year of age at diagnosis: report from the European Group for Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 37-46.
- Matthay KK, Seeger RC, Reynolds CP, et al. Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2382-9.
- Grupp SA, Stern JW, Bunin N, et al. Tandem high-dose therapy in rapid sequence for children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2567-75.

19. Sung KW, Kee SH, Yoo KH, et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in patients over 1 year of age with stage 4 neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 37-45.
20. George RE, Li S, Madeiros-Nancarrow C, et al. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: long-term survival update. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2891-6.
21. Weigel BJ, Breitfeld PP, Hawkins D, Crist WM, Baker KS. Role of high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in the treatment of metastatic or recurrent rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 272-6.
22. Carli M, Colombatti R, Oberlin O, et al. European Intergroup Studies (MMT4-89 and MMT4-91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: final results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4787-94.
23. Matsubara H, Makimoto A, Higa T, et al. Possible benefits of high-dose chemotherapy as intensive consolidation in patients with high-risk rhabdomyosarcoma who achieve complete remission with conventional chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 201-10.
24. Burdach S, Meyer-Bahlburg A, Laws HJ, et al. High-dose therapy for patients with primary multifocal and early relapsed Ewing's tumors: results of two consecutive regimens assessing the role of total-body irradiation. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3072-8.
25. McTiernan A, Driver MP, Michelagnoli A, Kilby M, Whelan JS. High dose chemotherapy with bone marrow or peripheral stem cell rescue is an effective treatment option for patients with relapsed or progressive Ewing's sarcoma family of tumours. *Ann Oncol* 2006; 17: 1301-5.
26. Al-Faris N, Al Harbi T, Goia C, Pappo A, Doyle J, Gassas A. Does consolidation with autologous stem cell transplantation improve the outcome of children with metastatic or relapsed Ewing sarcoma? *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 190-5.
27. Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, et al. High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: a French Society of Pediatric Oncology study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3295-301.
28. Campbell AD, Cohn SL, Reynolds M, et al. Treatment of relapsed Wilms' tumor with high-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue: the experience at Children's Memorial Hospital. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2885-90.
29. De Giorgi U, Rosti G, Slavin S, et al. Salvage high-dose chemotherapy for children with extragonadal germ-cell tumours. *Br J Cancer* 2005; 93: 412-7.
30. Namouni F, Doz F, Tanguy ML, et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2368-75.
31. Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer* 2000; 89: 2117-21.
32. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of metastatic retinoblastoma. *Ophthalmology* 2003; 110: 1237-40.
33. Kremens B, Wieland R, Reinhard H, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 281-4.
34. Ogose A, Yazawa Y, Ueda T, et al. Alveolar soft part sarcoma in Japan: multi-institutional study of 57 patients from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. *Oncology* 2003; 65: 7-13.
35. ASBMT Position Statement. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of acute myeloid leukemia in children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 500-1.
36. ASBMT Position Statement. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 370-1.
37. Oliansky DM, Rizzo JD, Aplan PD, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in children: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1-25.
38. Hahn T, Wall D, Camitta B, Davies S, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in children: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 823-61.