

Akut Myeloid Lösemi Tanısı ile Akraba Dışı Vericiden Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda ATG Kullanımının Nakil Sonuçlarına Etkisi

The Influence of ATG on the Outcomes of Patients With AML at the Time of Unrelated Donor Transplantation

© Güldane Cengiz Seval, © Ekin Kırçalı, © Sinem Civriz Bozdağ, © Meltem Kurt Yüksel, © Pervin Topçuoğlu, © Klara Dalva, © Önder Arslan, © Muhit Özcan, © Günhan Gürman, © Meral Bektaş, © Osman İlhan, © Selami Koçak Toprak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Anti-timosit globülinin (ATG) alloreaktif verici T-hücrelerini yok ederek graft versus lösemi (GVL) etkisini azaltma olasılığı bilinmektedir. Bunun sonucu olarak da ATG kullanılanlarda; hastalık nüksünde artış ve tüm sağ kalımda azalma gözlenebilmektedir. Ayrıca nakil öncesi ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH) varlığı ile akut miyeloid lösemi (AML) riskinde artış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda, akraba dışı vericiden allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) yapılan AML hastalarında, akan hücre ölçeği yöntemi ile değerlendirilen ÖKH varlığını dikkate alarak, ATG'nin nakil sonuçlarına olan etkisini retrospektif olarak değerlendirmeyi planladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif, tek merkezli ve kendi veri tabanımız kullanılarak yapılmıştır. Ekim 2012 ile Haziran 2019 arasında 10/10 (n=39) ya da 9/10 (n=44) doku grubu antijenleri uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılan 83 erişkin AML hastası çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Akraba dışı vericiden ardışık AHKHN yapılan 83 AML hastası çalışmamıza dahil edildi. Kırk dört hasta ÖKH-, 18 hasta ÖKH+, 21 hasta da aktif hastalık ile nakile alınmıştır. ATG'nin nakil sonuçlarına etkisi ÖKH-, ÖKH+ ve aktif hastalıklı hastalarda ayrı ayrı incelenmiştir. Beklendiği gibi, en düşük nüks oranı ÖKH- grupta (13/44, %29,5) görülmüştür (ÖKH+ grupta 8/18, %44,4, p=0,17). AHKHN aşamasındaki ÖKH durumu progresyonsuz sağkalımı (PFS) istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilemektedir: ÖKH- grupta henüz ulaşılmamışken ÖKH+ grupta ortalama 17,3 ay [%95 güven aralığı (GA), 6,3-28,3] ve aktif hastalıklı olan grupta ortalama 11 ay (%95 GA, 3,9-18,1) (p=0,02). Çoklu değişkenli multivariate cox regresyon analizinde sadece hastaların ÖKH+ [tehlike oranı (HR): 1,8; %95 GA: 0,7-4,8; p=0,02] ve aktif hastalık varlığının (HR: 3,6; %95 GA: 1,4-8,7; p=0,006) PFS üzerine olumsuz etkileri gösterilebilmiştir.

Sonuç: Bu tek merkezli çalışmanın sonuçlarına göre, ATG kullanımı kronik GvHH gelişme oranını azaltmaktadır. Çalışmamızın en önemli sonucu ise; ATG içeren hazırlama rejimleri ile nakile alınan AML hastalarının, ÖKH+ veya aktif hastalığı olması nüks ve mortalite riskini artırabilmektedir. Bu bulguları doğrulamak amacıyla gelecekte daha fazla hasta içeren prospektif, randomize çalışmaların planlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut Myeloid Lösemi, Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli, Ölçülebilir Kalıntı Hastalık, ATG

Abstract

Objectives: Anti-thymos globulin (ATG) can potentially eliminate alloreactive donor T-cells and reduce the graft-versus-host disease (GVHD). As a result of this, increased disease relapse and reduced overall survival can be observed in ATG recipients. In addition, the presence of pre- allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) measurable residual disease has been associated with an increased risk of acute myeloid leukemia (AML) relapse in multiple studies. Herein, we aimed to investigate the impact of ATG on the outcomes of patients with AML stratified by flow cytometric minimal residual disease (MRD) status who underwent allo-HSCT from unrelated donor.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Güldane Cengiz Seval,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 595 73 96 E-posta: gseval@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9433-2054
Geliş Tarihi/Received: 08.05.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 28.05.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Materials and Methods: This was a retrospective single-center analysis using the data set of our institutional database. Eligibility criteria for this analysis included 83 adult patients with AML who underwent allo-HSCT from either an HLA 10/10 matched (n=34) or 9/10 mismatched (n=41) UD, between October 2012 and June 2019.

Results: A total of 83 consecutive patients with AML who underwent allo-HSCT from a UD were evaluated. There were 44 MRD- and 18 MRD+ patients and 21 patients who were transplanted in the setting of active disease were also included in this analysis. We investigated the influence of ATG on transplant outcomes separately in MRD-, MRD+ and active disease cohorts. As expected, lowest incidence of relapse was observed in MRD- groups [MRD-; 29.5% (13/44) vs MRD+; 44.4% (8/18); p=0.17]. MRD status at the time of allo-HSCT impacted the progression free survival significantly: MRD- (not reached) or MRD+ [median 17.3 (95% confidence interval (CI), 6.3-28.3)] or active disease [median 11 months (%95 CI, 3,9-18,1)] (p=0.02). In multivariate cox regression analyses; we could demonstrate the negative effect of detection of MRD [Hazard ratio (HR): 1.8; %95 GA: 0.7-4.8; p=0.02] and active disease (HR: 3.6; %95 GA: 1.4-8.7; p=0.006) on PFS.

Conclusion: Based on this single-center study, the use of ATG was associated with a lower incidence of chronic GVHD. Most importantly, ATG could increase the risk of disease relapse or mortality in patients with pre-transplant MRD+ and active diseases. However, further prospective, randomized studies on a large number of patients are warranted to clarify these findings.

Key Words: Acute Myeloid Leukemia, Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Measurable Residual Disease, ATG

Giriş

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN), hala akut myeloid lösemnin (AML) tek küratif tedavi seçeneğidir. Primer hastalığın nüksü ve graft versus host hastalığı (GvHH), AHKHN yapılan hastalarda hala çözülmesi en zor sorunların başında gelmektedir (1,2). Hastalık nüksünü ve GvHH'yi önleme stratejileri ile naklin sonuçlarının iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Anti-timosit globülin (ATG), GvHH'yi önlemede sıklıkla kullanılan *in vivo* bir T-hücre depresyon yoludur (3,4). Miyeloablatif hazırlık rejimi (MAH) veya indirgenmiş yoğunluktaki hazırlık (İYH) rejimlerine eklenen ATG'nin hem akut hem de kronik GvHH riskini belirgin olarak azalttığı randomize çalışmalarda gösterilmiştir (4-6). Ancak ATG'nin alloreaktif verici T-hücrelerini yok edip graft versus lösemi (GVL) etkisini azaltma olasılığı da bilinmektedir (7). Buna bağlı olarak ATG alanlarda hastalık nüksü artabilmekte ve sonuç olarak toplam sağkalım (OS) kısılabilmektedir (5,8). Prospektif çalışmaların sonuçlarında; ATG'nin hastalık nüksü ve OS üzerine etkileri ise farklılıklar göstermektedir (5,6,8,9). ATG'nin nüksüz sağkalımı (PFS) etkilemeden hangi durumlarda kullanılabileceği ise hala bilinmemektedir.

AML tanılı hastaların AHKHN'ye ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH) varlığı ile alınmasının, artmış nüks sıklığı ve azalmış OS için en önemli risk faktörü olduğu birçok önemli çalışmada gösterilmiştir. AHKHN öncesi hastalık riskini belirlemede ÖKH ölçümü artık rutin kullanıma yaygın olarak girmeye başlamıştır. ATG kullanımının nüks sıklığını, özellikle ÖKH+ olan hastalarda, artırabileceğine dair veriler mevcuttur. Biz de bu çalışmamızda, akraba dışı vericiden (ADV) AHKHN yapılan AML hastalarında, akan hücre ölçer yöntemi ile kontrol edilen ÖKH varlığını dikkate alarak, ATG'nin nakil sonuçlarına olan etkisini retrospektif olarak değerlendirmeyi planladık.

Gereç ve Yöntem

Merkezimizin veri tabanı kullanarak, hasta verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Ekim 2012 ile Haziran 2019 arasında 10/10 (n=39) ya da 9/10 (n=44) HLA uyumlu ADV'den nakil yapılan 83 erişkin AML hastası çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda kök hücre kaynağı çevre kanıydı. Merkezimizde rutin olarak ADV'den yapılan AHKHN'lerinde rabbit Jurkat cell line-reactive ATG (ATG Fresenius®) naklin -3, -2 ve -1. günlerinde 10-20 mg/kg değişen dozlarda verilmiştir.

Merkezimizde çalışmaya dahil edilen hastaların ÖKH ölçümü zaman aralığı ile ilişkili olarak 8-10 renkli ölçüm yapabilen 3 lazerli FC500 ya da Navios cihazlarında yapılmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen olgularda nakil öncesi alınan kemik iliği aspirasyon örneklerinde atipik myeloid progenitörlerin tespit edilebilmesi için CD45_{KO}, CD34_{PE}, CD117_{PC7}, CD38_{A750}, HLA-DR_{PB}, CD123_{APC}, CD33_{PC5}, CD19_{ECD}, CD7_{FITC}, CD56_{A700} (son 2 parametre son 2 yılda dahil edildi) ifadeleri, "lysis wash" tekniği kullanılarak yapılan çalışmalar ile değerlendirildi. Cihazların günlük kontrolleri yapıldıktan sonra en az 100.000 lökosit verisi toplanarak Kaluza yazılımı (Beckman Coulter, USA) kullanılarak değerlendirildi. Örneklerde ÖKH değerlendirilebilmesi için eğer varsa CD34⁺, CD19⁺ CD38⁺ olan genç hematogonların dışlanması takiben kalan myeloid progenitörlerde CD45 ifadesinin beklenen limitler dışında olması (Lenfoid hücrelerdeki CD45 ifadesi (MFI)/myeloid progenitörlerinki <4, >7,5 olması), CD38 ifadesi zayıf olan progenitörlerin varlığı ve/veya CD34 ifade şiddetindeki bir değişikliğin buna eşlik etmesi, CD123⁺, CD123⁺ ve CD38⁻ olan atipik myeloid hücrelerin varlığı, aberan CD56 ifadesinin saptanması, myeloid progenitörlerin >%10'unda aberan CD7 ifadesi olması parametreleri dikkate alındı. Bu parametrelerden en az ikisinin bir arada olması durumunda ÖKH⁺ olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın sonuçları "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson ki-kare testi uygulandı. Sonlanım noktası ile ilişkilerin saptanması amacıyla sürekli bağımlı değişkenlerde Lineer regresyon analizi, kategorik bağımlı değişkenlerde Lojistik ve Cox regresyon analizleri kullanıldı. İlişkili saptanan öğelerin bağımsız öngördürücülüklerini değerlendirebilmek için çok değişkenli Lojistik ve Cox regresyon analizleri uygulandı. Hastaların sağkalım yüzdelerini belirlemek için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı. Parametrik veriler, ortalama \pm standart sapma, non-parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum), kategorik veriler de yüzde olarak belirlendi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ (çift-yönlü) olarak kabul edildi.

Bulgular

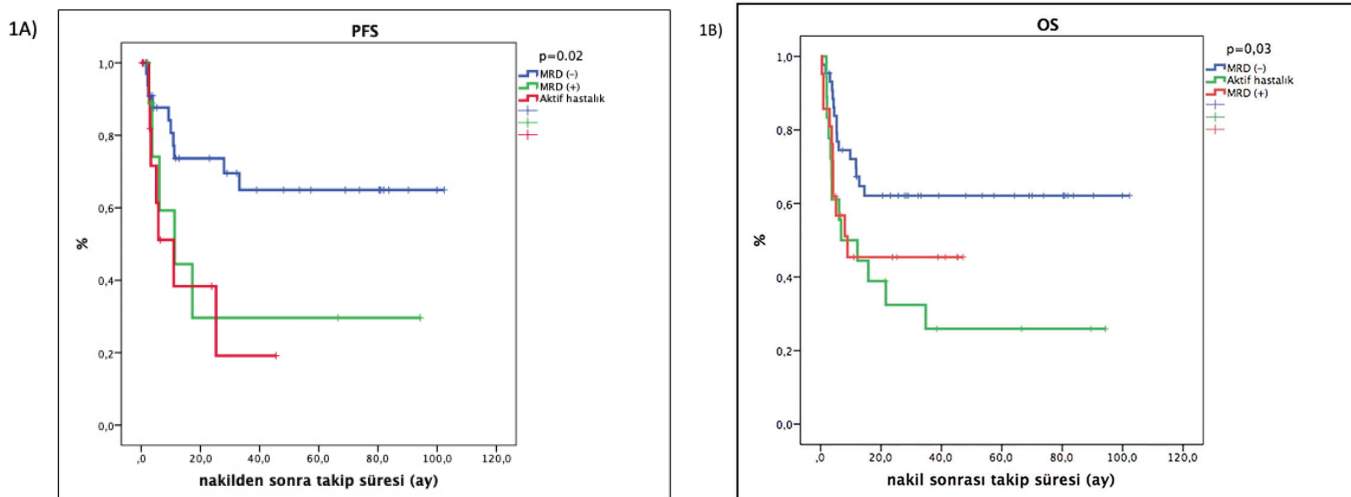
ADV'den ardışık AHKHN yapılan 83 AML hastası çalışmamıza dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 48 yıl (aralık: 19-71 yıl) olup hastaların %48,2'sinin cinsiyeti (n=40) kadındı. Hastaların nakil sonrası ortanca takip süresi 12,2 ay (aralık: 1-102,3 ay) olarak hesaplandı. Hastaların tanı sonrası ortanca takip süreleri 60 aydır. Tanı anından AHKHN yapılana kadar geçen süre ortanca 18 aydır.

Kırk dört hasta ÖKH⁻, 18 hasta ÖKH⁺, 21 hasta da aktif hastalık ile nakile alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın %96,4'ünde kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanıldı. Hastaların %71,1'inde MAH, %28,9'unda ise İYH rejimi kullanılmıştır. En sık verilen MAH ve İYH rejimlerinin sırasıyla

busulfan-siklofosfamid (%60) ve busulfan-fludarabin (%25,3) olduğu görülmüştür. Aktif hastalıkla allojenik nakile giren 21 hastanın sekizinde FLAMSA tabanlı yüksek doz ardışık hazırlama rejimi kullanılmıştır. Bütün hastaların hazırlık rejimlerinde GVHH profilaksisi için ATG kullanıldı, ATG dozu HLA uyşumuna göre 10-20 mg/kg/gün arasında değişen dozlarda kullanıldı. En sık kullanılan GVHH profilaksisi (n=69, %83,1) siklosporin A ve kısa süreli metotreksat kombinasyonuydu. Dokuz hasta nakil sonrası aplazik dönemde öldü. Geri kalan 73 hastada engraftman başarısızlığı görülmüştü ve bu hastaların nötrofil engraftman süresi medyan 16,5 gün (aralık, 10-27), trombosit engraftman süresi medyan 13 gün (aralık; 8-61) olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen 33 hastamızda (%39,8) ilk 100 gün içinde akut GvHH gözlenirken bu hastaların %58,1'inde evre II-IV akut GvHH gelişti. Beklenildiği gibi 9/10 uyşumlu vericiden nakil olan hastalarda daha sık aGvHH geliştiği gözlemlendi (%50 vs %28,9; $p=0,048$). GvHH profilaksisinde ATG kullanımıyla kronik GvHH sıklığının ise azaldığı görüldü (%19,3). Kronik GvHH gelişen hastaların dördünde çoklu organ tutulumu mevcuttu.

Hastaların 32'sinde (%38,6) AKHN sonrası ortanca 11 ayda nüks gelişmiş olup bu hastaların 9'unda donör lenfosit enfüzyonu yapıldığı görüldü. ÖKH⁻, ÖKH⁺ ve aktif hastalıkla nakle alınan hastaların ayrı ayrı analizleri yapılmış olup beklendiği gibi, en düşük nüks oranı ÖKH⁻ grupta (13/44, %29,5) görülmüştür (ÖKH⁺ grupta 8/18, %44,4, $p=0,17$). AHKHN aşamasındaki ÖKH durumu PFS'yi istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilememektedir; ÖKH⁻ grupta henüz ulaşılmamışken ÖKH⁺ grupta ortanca 17,3 ay [%95 güven aralığı (GA), 6,3-28,3] ve aktif hastalıklı olan grupta ortanca 11 ay (%95 GA, 3,9-18,1) ($p=0,02$; Şekil 1A). İlginç olarak HLA tam uyşumlu vericiden nakil yapılan hastalarımızda daha sık nüks gelişti ($p=0,01$), nüks gelişen 21 hastanın altısında ÖKH⁺ ve yedisinde de aktif hastalık varlığı mevcuttu. Hazırlık



Şekil 1: Nakil öncesi hastalık durumunun A) PFS ve B) OS üzerine etkisini gösteren sağkalım eğrileri

PFS: Progresyonsuz sağkalım, OS: Toplam sağkalım

rejimi yoğunluğu ile nüks arası ilişki değerlendirildiğinde MAH kullanılan hastalarda ortalama PFS süresine ulaşamamışken (1 yıl PFS: %62,1) İYH kullanılan hastalarda ortalama 38,5 ay (1 yıl PFS: 69,7) olarak hesaplandı ($p=0,6$; Şekil 2A). Ayrıca ÖKH⁺ nakile giren hastalarda kullanılan hazırlık rejimi yoğunluğunun nüks üzerine etkisi gösterilememiştir (MAH: %45,5 vs İYH: %42,9; $p=1,0$). Tekli değişkenli analizde hastaların vericileri ile kan grubu [tehlike oranı (HR): 0,85; %95 GA: 0,36-1,97; $p=0,7$], cinsiyet uyumsuzluğu (HR: 0,56; %95 GA: 0,28-1,13; $p=0,1$) ve geçirilmiş akut GvHH (HR: 0,64; %95 GA: 0,30-1,35; $p=0,2$) varlığının nüks üzerine etkisi gösterilememiş olup çoklu değişkenli analizde de sadece hastaların ÖKH⁺ (HR: 1,8; %95 GA: 0,7-4,8; $p=0,02$) ve aktif hastalık varlığı (HR: 3,6; %95 GA: 1,4-8,7; $p=0,006$) PFS üzerine bağımsız olumsuz faktör olarak tespit edildi.

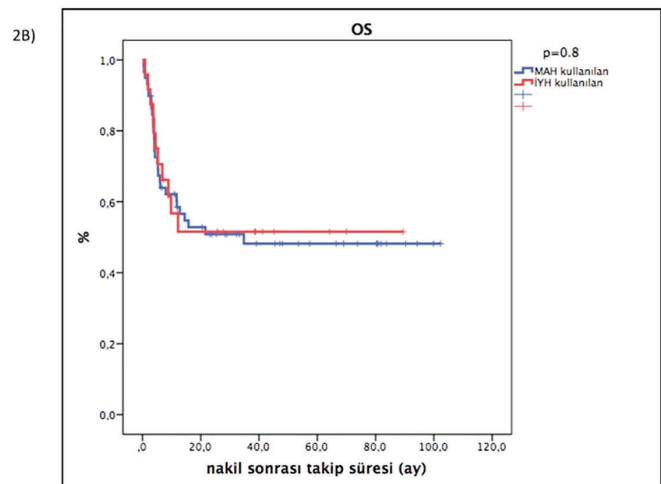
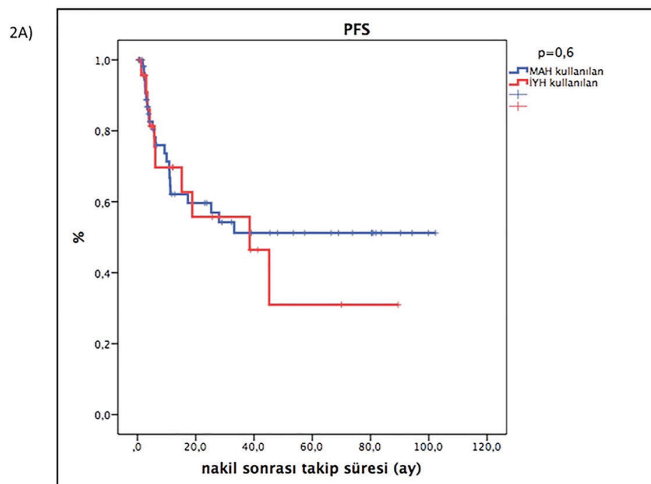
İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizi sırasında, dahil edilen hastalardan 40'ı (%48,2) nakil sonrası 9,8 ay (aralık; 1-80,9 ay) içinde öldü. Bu hastalar da transplant ilişkili mortalite oranının %81,9 olduğu görüldü. ÖKH⁺ grupta ortalama OS 8,9 ay (%95 GA, 0,6-19,4), 1 yıl OS %50±%1,1 ve 3 yıl OS de %25,9±%1,1 olarak görülmüştür ($p=0,03$; Şekil 1B). ÖKH⁻ grupta nakil sonrası ortalama OS değerine henüz ulaşmamış olup aktif hastalık grubunda bu süre ortalama 6,8 ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,03$; Şekil 2B). Myeloablatif hazırlama rejimi kullanılan grupta medyan OS 34,8 ay iken yoğunluğu azaltılmış hazırlayıcı rejimi kullanılan grupta nakil sonrası ortalama OS değerine henüz ulaşamadığı görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,8$). Bütün gruplar içinde en sık ölüm sebebi enfeksiyon olarak belirlendi. Hastaların takibi sırasında 39 hastada (%47) en az bir kez sitomegalovirüs reaktivasyonu geliştiği görüldü.

Tartışma

ATG ile sağlanan *in vivo* T-hücre depleasyonu, prospektif çalışmalarda tartışmalı sonuçlara bağlı olarak AHKHN yapılan hastalar için hala standart bir yaklaşım olarak kabul edilmemektedir ve GVL etkisi üzerine olumsuz etki ve hastalık nüks riskini artırdığına dair sonuçlar bulunmaktadır (4-6,9). Bu retrospektif, tek merkez deneyiminde; biz ATG içeren hazırlama rejimleri ile nakile alınan AML hastalarının, ÖKH⁺ veya aktif hastalığı olmasının nüks ve mortalite riskini artırabildiğini gösterdik. Çalışmamızda sadece ADV'den nakil yapılan ve GvHH profilaksisi için ATG kullanılmış olan AML tanılı hastaların dahil edilmesi ile homojen bir popülasyon elde edilmeye çalışılmıştır.

Soiffer ve ark. (5) yapmış olduğu bir randomize çift-kör prospektif çalışmada ATG veya plasebonun, takrolimus ve metotreksat ile kombine kullanımının MAH ile tam uyumlu ADV'den yapılan allojenik nakil sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; ATG kullanımının 2 yıllık PFS (%32 vs. %21; $p=0,1$) ve OS (59% vs. 74%; $p=0,03$) üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışma sırasında ölümlerin en sık nedeninin nüks (ATG: %42 vs. %24) olması da dikkat çekici bir diğer bulgudur (5). Ancak birçok diğer açık-uçlu randomize çalışmalarda PFS ve OS üzerine olumsuz bir etki yaratmadan kronik GvHH riskini azalttığı gösterilmiştir (6,9,10). Daha önce yayınlanan bir EBMT analizinde; birinci tam yanıt elde edilen AML hastalarının tam uyumlu kardeşlerinden yapılan AHKHN sırasında ATG kullanılması ile nüksü artırmadan kronik GvHH gelişimini azalttığı ve GvHH olmaksızın sağkalım oranını artırdığı (%60 vs %40; $p<0,01$) gösterilmiştir (11). The Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire tarafından yapılan gözlemsel bir çalışmada da tam uyumlu ADV'den MAH



Şekil 2: Nakil öncesi hazırlık rejimi yoğunluğunun A) PFS ve B) OS üzerine etkisini gösteren sağkalım eğrileri

PFS: Progresyonsuz sağkalım, OS: Toplam sağkalım

ile yapılan AHKHN hastalarında benzer sonuçlar elde edilmiştir (12). Bizim çalışmamızda da ADV'den %71,1 AML hastasına MAH kullanılarak AHKHN yapılmıştır ve bu hasta grubunda ATG kullanımı ile kronik GvHH oranı yukarıda bahsedilen çalışmalarla benzer olarak %17 bulunmuştur. Ayrıca 2 yıllık PFS oranımızın %59,7 ile daha yüksek ve 2 yıllık OS oranımızın ise literatüre benzer olarak %50,9 olduğu görülmüştür.

AHKHN öncesi ve sonrası ÖKH varlığının AML'de nüks riskini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (13-17). Tam uyumlu kardeş, ADV veya haploidentik nakillerden önce ÖKH⁺ olması nüks insidansını artırarak lösemisiz sağkalım (LFS) süresini azaltmaktadır (13,18). 2017 yılında Oran ve ark. (18) tarafından yayınlanan bir çalışmada 152 AML hastasının AHKHN sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastaların 1 yıllık nüks oranının ÖKH⁺ olarak nakile alınanlarda negatif gruba göre daha yüksek [%32,6 vs. %14,4; HR: 3,1 (%95 GA: 1,5-6,5); p=0,002] ve 1 yıllık OS oranlarının ise daha düşük (%48,8 vs. %66,9; HR: 2,1 (%95 GA: 1,2-3,5); p=0,008) olduğu bildirilmiştir (18). Ayrıca ÖKH prognostik önemi hem MAH hem de İYH kullanılan hastalarda da gösterilmiştir (19,20). Buckley ve ark. (21) tarafından 19 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, ÖKH saptama metodundan bağımsız, nakil öncesi ÖKH varlığı LFS ve nüks insidansı üzerine bağımsız kötü risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızın çoklu değişken analizinde de ÖKH varlığı PFS için bağımsız kötü risk faktörü olarak bulunmuştur (HR: 1,8; %95 GA: 0,7-4,8; p=0,02). Nüks riskini azaltmak için dikkatli hazırlık rejimi seçimi büyük önem taşımaktadır. Ustun ve ark. (22) MAH kullanımı ile nakil ÖKH olumsuz etkisinin engellenebileceğini göstermişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada, İYH kullanımı ile ÖKH⁺ hastalarda, nüksüz mortalite üzerine olumsuz etkisi olmadan, kısalmış OS ve artmış nüks insidansı bildirilmiştir. İYH kullanılan 23 hastada ATG kullanılması ile nüks insidansının da artmadığı görülmüştür (22). Seattle'dan yayınlanan bir çalışmada da ÖKH⁺ olan hastalarda OS süresinin kıaldığını (HR: 2,69; %95 GA: 2,84-7,34) ve hastaların çoğunda ölüm nedeninin nüks olduğu (HR: 4,56; %95 GA: 2,84-7,34) bildirilmiştir. Ayrıca ÖKH'nin olumsuz etkisinin MAH kullanılarak ortadan kaldırılabilirliğini de göstermişlerdir; 3 yıllık OS ÖKH⁺ ve - gruplarda sırasıyla %76 ve %25 iken MAH kullanılmayan grupta bu oranlar %48 ve %41'dir (23). Bizim çalışmamızın sonuçlarında ise MAH kullanılan hastalarda ÖKH⁺ ve - gruplarda sırasıyla 3 yıllık OS oranları %18,2 ve %61,6 (p=0,003) olarak bulunmuş olup ÖKH etkisinin MAH kullanımından bağımsız olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ATG kullanılan ÖKH⁺ hastalarda MAH veya İYH kullanımının nüks riski üzerine etkisi ise gösterilememiştir.

ATG etkinliği belirleyen faktörler olarak hazırlama rejimi, beraberinde kullanılan GvHH profilaksisi, kök hücre kaynağı, ırk, ATG tipi ve lenfosit sayısı daha önceden yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanılarak belirlenmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın retrospektif bir değerlendirme olması nedeniyle bazı kısıtlamaları bulunmakla beraber nakil başarısını belirleyen önemli faktörlerin etkilerinin ATG kullanımı sırasında Ancak bütün hastaların benzer dozlarda aynı ATG'nin kullanması homojen bir değerlendirme yapılmasını sağlamıştır. ATG infüzyonu sırasındaki mutlak lenfosit sayısının düşük olmasının kısalmış PFS ve OS üzerine etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızın bir sonraki aşamasında bu parametreyi de dahil ederek bir değerlendirme planlamaktayız. Bütün kısıtlamalara rağmen çalışmamızın sonuçları, AML tanısı ile ADV'den AHKHN planlanan hastalarda ÖKH varlığı ve hazırlık rejiminin yoğunluğunun belirlenmesi konusunda yol gösterici olacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak, bizim çalışmamız ile ATG kullanımı ile yüksek akut GVHH oranı, düşük kronik GVHH gelişme oranları elde edilmiştir. Ayrıca ATG içeren hazırlama rejimleri ile nakile alınan AML hastalarının, ÖKH⁺ veya aktif hastalığı olması nüks ve mortalite riskini artırabileceği gösterilmiştir. Bu bulguları doğrulamak amacıyla gelecekte daha fazla hasta içeren prospektif, randomize kontrollü çalışmaların planlanması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma geriye dönük tarama olduğundan etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan tüm hasta ve vericilerden AHKHN öncesi işlem için ve sonrasında verilerinin kullanımına yönelik onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.C.S., E.K., S.C.B., S.K.T., M.K.Y., P.T., K.D., M.B., Ö.A., O.İ., M.Ö., G.G., Konsept: G.C.S., S.K.T., Dizayn: G.C.S., S.K.T., Veri Toplama veya İşleme: G.C.S., E.K., Analiz veya Yorumlama: G.C.S., S.K.T., Literatür Arama: G.C.S., Yazan: G.C.S., S.K.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Goerner M, Gooley T, Flowers ME, et al. Morbidity and mortality of chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical siblings for patients with aplastic or refractory anemias. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8:47-56.
- Khera N, Zeliadt SB, Lee SJ. Economics of hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012;120:1545-1551.

3. Gagelmann N, Ayuk F, Wolschke C, et al. Comparison of Different Rabbit Anti-Thymocyte Globulin Formulations in Allogeneic Stem Cell Transplantation: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:2184-2191.
4. Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:164-173.
5. Soiffer RJ, Kim HT, McGuirk J, et al. Prospective, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Anti-T-Lymphocyte Globulin to Assess Impact on Chronic Graft-Versus-Host Disease-Free Survival in Patients Undergoing HLA-Matched Unrelated Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2017;35:4003-4011.
6. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:855-864.
7. Oostenbrink LVE, Jol-van der Zijde CM, Kielsen K, et al. Differential Elimination of Anti-Thymocyte Globulin of Fresenius and Genzyme Impacts T-Cell Reconstitution After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2019;10:315.
8. Devillier R, Labopin M, Chevallier P, et al. Impact of antithymocyte globulin doses in reduced intensity conditioning before allogeneic transplantation from matched sibling donor for patients with acute myeloid leukemia: a report from the acute leukemia working party of European group of Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:431-437.
9. Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2016;374:43-53.
10. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, et al. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e293-e301.
11. Rubio MT, D'Aveni-Piney M, Labopin M, et al. Impact of in vivo T cell depletion in HLA-identical allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission conditioned with a fludarabine iv-busulfan myeloablative regimen: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Hematol Oncol*. 2017;10:31.
12. Mohty M, Labopin M, Balère ML, et al. Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease after myeloablative allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Leukemia*. 2010;24:1867-1874.
13. Canaani J, Labopin M, Huang XJ, et al. Minimal residual disease status predicts outcome of acute myeloid leukaemia patients undergoing T-cell replete haploidentical transplantation. An analysis from the Acute Leukaemia Working Party (ALWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol*. 2018;183:411-420.
14. Gillece MH, Labopin M, Yakoub-Agha I, et al. Measurable residual disease, conditioning regimen intensity, and age predict outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: A registry analysis of 2292 patients by the Acute Leukemia Working Party European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol*. 2018;93:1142-1152.
15. Shah MV, Jorgensen JL, Saliba RM, et al. Early Post-Transplant Minimal Residual Disease Assessment Improves Risk Stratification in Acute Myeloid Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:1514-1520.
16. Liu J, Ma R, Liu YR, et al. The significance of peri-transplantation minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry on outcomes for adult AML patients receiving haploidentical allografts. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:567-577.
17. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131:1275-1291.
18. Oran B, Jorgensen JL, Marin D, et al. Pre-transplantation minimal residual disease with cytogenetic and molecular diagnostic features improves risk stratification in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2017;102:110-117.
19. Anthias C, Dignan FL, Morilla R, et al. Pre-transplant MRD predicts outcome following reduced-intensity and myeloablative allogeneic hemopoietic SCT in AML. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:679-683.
20. Walter RB, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Comparison of minimal residual disease as outcome predictor for AML patients in first complete remission undergoing myeloablative or nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia*. 2015;29:137-144.
21. Buckley SA, Wood BL, Othus M, et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Haematologica*. 2017;102:865-873.
22. Ustun C, Courville EL, DeFor T, et al. Myeloablative, but not Reduced-Intensity, Conditioning Overcomes the Negative Effect of Flow-Cytometric Evidence of Leukemia in Acute Myeloid Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:669-675.
23. Walter RB, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Comparison of minimal residual disease as outcome predictor for AML patients in first complete remission undergoing myeloablative or nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia*. 2015;29:137-144.