



Akut Myeloblastik Lösemili Çocuklarda Kök Hücre Nakli Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Acute Myeloblastic Leukemia

İbrahim Bayram¹

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

ABSTRACT

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

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

ÖZET

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

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

Giriş

Son yıllarda, dünyada her yıl yaklaşık olarak yaşları 0 ile 21 arasında olan 10.000 çocukta AML gelişmektedir^{1,2}. İnsidans olarak çocukluk çağı AML' si tahmini olarak yıl başına milyonda beş ila yedi olguda rastlanmaktadır³⁻⁵. 15 yaşından genç olanlarda ALL AML' ye göre beş kat daha fazla görülmektedir. AML bu yaş grubundaki hastalarda yaklaşık %15-20 arasında gözlenmektedir. AML hayatın ilk yılında pik yapar ve dört yaşa kadar giderek azalır. Çocukluk ve erken yetişkinlik boyunca ise bu oran sabit kalır^{1,6}.



Akut Myeloid Lösemili (AML) çocuklarda, son iki dekadadaki düzelmeler anlamlı olup, yoğun kemoterapi ile %80-90 oranında tam remisyona elde edilmekte, başlangıç sonrasındaki kemoterapi verilmesi ile de %30-70 oranında kür elde edilmektedir^{7,8}. Bu nedenle de, hemopoetik kök hücre nakli, iyi riskli AML'li hastaların ilk tedavisinde tavsiye edilmemektedir⁹.

AML'de prognozu olumsuz etkileyen durumlar; infant dönemde ve 15 yaş üzerinde tanı alan çocuklar, erkek çocuklar, beraberinde Fanconi aplastik anemisi, Kostman sendromu gibi hastalıkları olan çocuklar, tanı anındaki lökosit sayısı yüksek olanlar, merkezi sinir sistemi tutulumu olanlar, sekonder AML ve tedavi ilişkili AML gelişen çocuklar, myelodisplastik sendrom'lu AML'ye sahip çocuklar, 5 ve 7. kromozomunda yapısal anormalliklerin olduğu durumlar, FLT3 mutasyonu ve FLT- (ITD)' lardır¹. Bu gibi durumlarda, relaps ve tedavi yanıtı tam olmayan durumlarda kemik iliği nakli ile prognozda olumlu gelişmeler sağlanabilir⁷.

Tablo.1. AML'li Çocuklarda Kök Hücre Nakli Endikasyonları¹

Hastalık	Durum	Kardeş donör	Akraba dışı Tam uyum / 1 antijen uyumsuz	1 antijenden fazla uyumsuz akraba dışı	Otolog nakil
AML	CR1 düşük risk	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez
	CR1 yüksek risk	Standart	Klinik kararı	Önerilmez	Standart
	CR1 çok yüksek risk	Standart	Standart	Klinik kararı	Önerilmez
	CR2	Standart	Standart	Standart	Standart
	>CR2	Klinik kararı	Gelişimsel	Gelişimsel	Önerilmez

Endikasyonlar

Yüksek risk grubundaki AML hastalarında, ilk tam remisyona (CR1) sonrası akraba olan donör ile yapılan nakiller cazip bir seçenek olup¹⁰, kemoterapi ile yapılan bir çok karşılaştırmada etkili olduğu kanıtlanmış, olaysız sağ kalım oranları ((EFS) %55-72 oranındadır. Buna rağmen, akraba bir donörün (MRD) olmadığı, yaklaşık olarak %60 çocukta alternatif tedavi yaklaşımları, artı ve eksileri vaka temelinde değerlendirilmelidir⁷. Son

dönemdeki Avrupa kemik iliği nakli gurubunda (European Group and Bone Marrow Transplantation (EBMT)) yayınlanan endikasyonlar Tablo-1'de görülmektedir¹¹.

Hazırlık Rejimleri

Çoğu takım, AML CR1'de ve sonrasında yapılan kök hücre naklinde, tüm vücut ışınlaması (TBI) dışındaki hazırlık rejimlerini kullanmaktadır⁷. Busulfan ve siklofosamid en fazla verilen ilaçlardır ve olguların büyük bölümünde melphalan ile takviye edilirler¹². Çünkü, TBI kullanımı AML CR1'de yapılan kök hücre naklinde önemli bir avantaja sahip değildir. Ayrıca, uzun dönem zararlı etkisi olduğundan dolayı, uzun süredir bu hastalarda önerilmemektedir. Fraksiyone TBI, seçilmiş bazı AML olgularının hazırlık rejimlerinde kullanılmaktadır¹³. Treosulfan, busulfanın bir analogu olup, son dönemlerdeki allojenik kök hücre naklinde, malin olan (AML içeren) ve olmayan birkaç çalışmada kullanılmıştır¹⁴. Veriler göstermiştir ki, treosulfan ve fludarabin içeren hazırlık rejimleri iyi tolere edilmektedir ve tedavi ilişkili mortalitenin düşük olması çesaretlendirmektedir¹⁴.

Otolog Transplantasyon Sonuçları ve Rolü

Geçmiş dönemlerde indüksiyon tedavisi verilen ve remisyona giren yüksek riskli AML hastalarında konsolidasyon tedavisi sonrasında, CR1 ya da CR2 olup MRD olmayanlarda otolog kök hücre nakli yapılan çalışmaların sonucunda; pediatrik çalışmaların sonucunda otolog kök hücre nakli ve kemoterapi ya da otolog-allojenik nakil yapılanlar karşılaştırıldığında çelişkiler mevcuttur⁷.

Düşük risk gurubunda ise, kemoterapiye bir avantajı olmadığı için ya da yüksek risk gurubunda yapılan allojenik transplantasyon yerine önerilmemektedir¹⁵. Gelecekteki randomize klinik çalışmalarda, pilot klinik soru olarak, CR1 sonrasında otolog kök hücre naklinin kemoterapiden ya da allograft çalışmalardan daha iyi midir diye sormak gereklidir (EBMT)⁷.

Otolog Kök Hücrede Gelecekte Yapılabilecekler ve Açık Sorular

Periferel Progenital Hücrelerin Kullanımı (PBPCs)

Çocuklardaki AML olgularında otolog kök hücre naklinde sıklıkla kullanılmaz⁷. Bu işlemde başlıca zorluk, yeterli miktarda progenitör hücreleri dolaşımdan toplamaktır⁷. Ayrıca,

çocuklarda PBPCs kullanıldığında hematopoezi hızlı bir şekilde yeniden sağlamak olup, faydasının olup olmadığı açık değildir⁷.

Hematopoetik Büyüme Faktörlerinin Rolü

Otolog kök hücre nakli uygulanan AML'li çocuklarda, bu faktörlerin myeloid düzleme üzerine faydalı etkisi kanıtlanmamış olup, bu pahalı sitokinlerin bu grup hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır⁷. In vitro purging: Relatif risk azaltılması ile ilişkilidir¹². AML'de otolog kök hücre naklinden önce yapılıp ve platelet engraftman gecikmesi gibi bir sakınca oluşturabilir⁷.

HLA Uyumlu Kardeş Transplantasyon Sonuçları

Birkaç randomize çalışmada akraba donörün (matched related donor (MRD)) istatistiksel olarak ta diğer durumlara göre kök hücre naklinde önemli olduğunu göstermektedir¹⁰. Bu durum yaşam kalitesinde de önemlidir. Son dönemde tek merkezli retrospektif bir çalışmada, CR1 AML'li hasta 55 hasta MRD kök hücre nakli yapıldığında, 5 yıllık yaşam oranı %74 ve relaps oranı %26 olmuştur¹⁷. Hastaların hiç birinde akut GVHD tekrarlamadı, AML için allojenik kök hücre naklini takiben graft versus lösemi etkisi oluşmuştur. Bu çalışmada en iyi sonuç yüksek doz TBI verilen gruptaki EFS sonuçlarıdır. Bu konu, literatürdeki değişik TBI rejimleri ile karşılaştırılarak, son dönemde doğrulanmıştır^{7,18}.

Akraba Dışı Transplant (Unrelated Donor: UD) ve Sonuçları

İnfant AML'sinde ve FAB sınıflaması M7 AML'li hastalarda mutlak endikasyon vardır. Çünkü, kemoterapi ya da otolog kök hücre nakline zayıf yanıt mevcuttur. FAB M0 ve M6'da ise endikasyon tartışmalıdır⁷.

Akraba dışı kordon kanı transplantasyonu ile karşılaştırıldığında, UD kök hücre nakli ile benzer oranlarda grade III-IV akut GVHD ve yüksek oranlarda kronik GVHD görülürken, 2 yıllık yaşam oranı (OS) ise benzerdir¹⁹. Son dönemde ABD'de yapılan bir çalışmada, 8/8 allel uyumlu UD ile 1-2 antijen uyumsuz UD kord kanı ile transplantasyon yapılanların 5 yıllık yaşam oranları benzer olduğu görülmüştür. TRM ise 2 antijen uyumsuz UD kord kanı ile yapılan transplantasyon sonrasında hafifce yüksek olup, fakat, relaps oranı ise düşüktür²⁰.

Kord Kanı Transplantasyonu Sonuçları ve Rolü

Eurokord'un son dönemdeki raporlarında, CR1 ve CR2'deki AML'li çocuklardaki EFS oranları sırasıyla %57 ve %47 iken, relaps oranı %10 ve %23'tür. Başlıca prognostik faktör hastalığın evresi ve infüze edilen hücre sayısıdır²¹.

Haploidentikal Transplantasyon Sonuçları ve Rolü

AML'li hastalarda Perugia gurup²² tarafından yapılan haploidentikal kök hücre nakli sonuçları rapor edildi ve gösterdi ki; NK hücreleri alloreaktiviteyi baskılayıcı etkiye sahiptirler. Gerçektende, bir KIR uyumsuzluğu olan graft versus lösemi etkisi olan haploidentikal donörlerden yapılan kök hücre naklinde relaps gözlenmedi. Haploidentikal olması, yüksek riskli AML'li hastaların tedavisinin erken döneminde rol oynayabileceği fikrini destekleyebilir. İn vitro çalışmalarda, AML ve KML'li hastalardan alınan lösemik hücrelere karşı alloreaktif NK hücre klonunun sitotoksik aktivite gösterdiği teyid edilmiştir.

Yakın dönemlerde birkaç pediatrik takım, çocuklarda haploidentikal kök hücre nakli kullanımını incelemek için, diğer allojenik donör gereksinimi ya da acil bir transplantasyon ihtiyacı hariç, kullanmaya başlamışlardır. İlk sonuçlar, çocuklardaki remisyon başarılmasının, diğer donör hücre kaynakları kullanımı ile benzer olduğudur²³.

Başlanan İndüksiyon Tedavisinin Yetmezliği ya da Relaps AML'de Yapılan Transplantasyonun Sonuçları ve Rolü

Kök hücre nakli, relaps ve reindüksiyon ya da başlangıçtaki tedaviye dirençli AML'li çocuklarda kür tedavisi sunabilir ve ilk indüksiyon tedavisinde yetersizlik olan hastalara, eğer en kısa zamanda transplantasyon yapılırsa, daha iyi bir prognoza sahip olabilirler ki, başlangıçtaki indüksiyon tedavisine dirençli olan hastalara erken transplantasyon düşünülebilir⁷. Gerçekten de, ilave kemoterapi sonucunda oluşan toksisite, transplantasyonun başarısını kısıtlayabilir ve relapsken transplantasyon yapılan çocuklar için prognostik skorlama sistemi olan, beş risk faktörü ile sonuçların muhtemel ilişkisi değerlendirilmede kullanılabilir. Bunlar; CR1 süresi 6 aydan fazla olması, kanda blast olmaması ve uygun MRD, performans skoru %90 ve üzeri ve standart riskli sitogenetiktir⁷. Yüksek riskli hastalarda 3 yıllık yaşam oranı %6 iken, düşük riskli hastalarda ise %42'dir. Hazırlık rejiminin tipi, GvHD profilaksisi ve graft kaynağı sonuçları etkilememektedir^{7,24}.

Graft Versus Lösemi Etkisi ve Donör Lenfosit İnfüzyonunun Rolü

GvL aktivitesinin rolü AML'li hastalarda tam bilinmemektedir⁷. Uluslararası kan ve ilik transplantasyon merkezinin erken raporlarına göre, AML hastalarında GvHD gelişirse düşük relaps oranı oluşmaktadır²⁵.

AML'de tedavi sonrası çalışmalarda, otolog transplantasyonla karşılaştırıldığında, allojenik transplantasyon sonrası relaps oranlarının insidansında azalma olduğu ve transplantasyonlar takip edildiğinde ise, T hücre azaltılması yapıldığında, relaps insidansının arttığına dair kanıtlar nispeten güçsüzdür⁷. T hücre azaltılıp hastaya kök hücre verilen AML transplantasyonlarının sonuçları, T hücre azaltılmadan yapılan kök hücre transplantasyonla benzer olup, T hücre azaltılması yapılan KML hastalarında yüksek relaps oranları vardır ki, bu zıtlık oluşturmaktadır⁷.

Bir diğer taraftan da, AML için myeloablatif olmayan hazırlık rejimlerinin başarısı, AML'de graft versus lösemi etkisini desteklemektedir⁷. Nonmyeloablatif hazırlık rejimleri ile transplantasyon yapılanlarda, aktif ileri lösemiye rağmen Uzun dönem remisyon oranları %15-30 olarak rapor edilmektedir²⁶. Kronik GvHD gelişen hastalarda Relaps oranları düşüktür²⁷. AML'de donör lenfosit infüzyonunun (DLI) son dönemlerdeki kapsamlı değerlendirmesi, 2007 yılında yayınlanan Avrupa kan ve ilik transplantasyon gurubu tarafından iletildi²⁸. Bu retrospektif analizde, 399 AML hastasının transplantasyonu takiben ilk hematolojik relapsı değerlendirildi. 171 hastaya DLI verilirken, 228 hastaya verilmedi. Bu çalışmada DLI verilen gurubda 2 yıllık yaşam oranı %21 bulunurken verilmeyen gurubda ise %9 olduğu görülmüştür. Buna rağmen, küçük bir gurup olan DLI verilip te ikinci kök hücre nakli gurup ile DLI verilmeyip ikinci nakil yapılan gurupta ise sırasıyla %13 ile %33 olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar irdelendiğinde, hastanın genç olmasının ($p<0.008$), relaps olduktan sonra 5 ay geçmesinden sonra transplantasyon yapılmasının ($p<0.0001$) ve DLI verilmesinin ($p<0.04$) sonuçların daha iyi olmasında önemli olduğunu bildirmişlerdir^{7,28}.

Çok merkezli AML çalışmalarında; erken DLI'a rağmen, relaps olduğunda bile hastaların önemli bir çoğunda, düşük kimerizm seviyesi ya da azalmakta olan miks kimerizmde bile, miks kimerizm artırılarak tam kimerizm olması ve miks kimerizm artışı olan hastalara erken DLI verilmesi ile EFS oranı artırılmıştır. Bu sonuçlar göstermiştir ki, pediatrik AML hastalarının artan miks kimerizm relaps riskini artırmakta ve erken DLI ile de, bu hastaların relaps olması önlenmektedir^{7,29}.

Tedavi Algoritması

Uygun akraba dışı donör varsa (8/8 ya da 10/10 allel uyumlu), genellikle en yaygın haplotiplere göre MRD yokluğu olan çocuklarda 4-6 hafta içinde olabilir⁷. Alternatif tedavi olarak, uygun HLA tiplemesi olmayan çocuklarda, uygunluğu az olan ya da başka tedavi şekilleri, kordon kanı ya da haploidentikal kök hücre transplantasyonu teklif edilmelidir⁷. Uyumlu ya da 1 antijen uyumsuz olan bir ünite kordon kanı, eğer 3×10^7 ve daha fazla mononükleer hücre içeriyorsa, 8/8 allel uyumlu olan akraba dışı kök hücreye eş olduğu düşünülmelidir⁷. Kök hücre transplantasyonu acil olduğunda bu temelde karar verilmelidir ve haploidentikal kök hücre transplantasyonu, eğer uygun karakteristiği olan kordon kanı yoksa önerilmelidir⁷. Bazı takımlar, uygun akraba dışı donör olmadığında 2. seçenek olarak haploidentikal kök hücre naklini düşünürler⁷.

Kaynaklar

1. Cooper TM, Halse H, Smith F. Acute myeloid leukemia, myeloproliferative and myelodysplastic disorders. In Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th ed. (Eds PA Pizzo, DG Poplack):566-610. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
2. Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. J Natl Cancer Inst. 1999; 91:1051-8.
3. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C et al. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. Eur J Cancer Prev. 2004; 13:97-103.
4. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, Söderhäll S, Kolmannskog S, Vetterranta K et al. Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries. J Natl Cancer Inst. 2003; 95:1539-44.
5. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, Robison LL, Ross JA. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). Cancer. 2003; 97:2229-35.
6. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. J Natl Cancer Inst. 2003; 95:1276-99.
7. Dini G, Giardino S. Acute myeloid leukemia, HSCT for children and adolescents. In Haematopoietic Stem Cell Transplantation The EBMT Handbook, 6th edition (Eds. J Apperley, E Carreras, E Gluckman, T Masszi):490-8. Paris, European School of Haematology, 2012.

8. Creutzig U, Ritter J, Schellong G for the AML-BFM Study Group. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. AML-BFM Study Group. *Blood*. 1990; 75:1932-40.
9. Gibson BE, Wheatley K, Hann IM, Stevens RF, Webb D, Hills RK et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia*. 2005; 19:2130-8.
10. Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukaemia in remission: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2001; 97:56-62.
11. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45:219-34.
12. Vettenranta K on behalf of the Pediatric Diseases Working Party of the EBMT. Current European practice in pediatric myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41:14-7.
13. Nemecek ER, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Matthews DC, Sanders JE. Outcome of allogeneic bone marrow transplantation for children with advanced acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34:799-806.
14. Nemecek ER, Guthrie KA, Sorror ML, Wood BL, Doney KC, Hilger RA et al. Conditioning with treosulfan and fludarabine followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17:341-50.
15. Suci S, Mandelli F, de Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B et al. EORTC and GIMEMA Leukemia Groups. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood*. 2003; 102:1232-40.
16. Locatelli F, Labopin M, Ortega J, Meloni G, Dini G, Messina C et al. Factors influencing outcome and incidence of longterm complications in children who underwent autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia. *Blood*. 2003; 15:1611-19.
17. Willemze AJ, Geskus RB, Noordijk, Kal HB, Egeler RM, Vossen JM. HLA-identical haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia in children: Less relapse with higher biologically effective dose of TBI. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39:1-9.
18. Kal HB, Loes van Kempen-Harteveld M, Heijenbrok-Kal MH, Struikmans H. Biologically effective dose in total-body irradiation and hematopoietic stem cell transplantation. *Strahlenther Onkol*. 2006; 182:672-9.

19. Hwang WY, Samuel M, Tan D, Koh LP, Lim W, Linn YC. A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord Blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 444-53.
20. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: A comparison study. *Lancet*. 2007; 369:1947-54.
21. Gluckman E, Rocha V on behalf of Eurocord and Paediatric WP of EBMT Indications and results of cord blood transplant in children with leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41:80-2.
22. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F et al. Treatment of high-risk acute leukemia with Tcell-depleted stem cells from related donor with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 1998; 339:1186-93.
23. Marks DI, Khattry N, Cummins M, Goulden N, Green A, Harvey J et al. Haploidentical stem cell transplantation for children with acute leukaemia. *Br J Haematol*. 2006; 134:196-201.
24. Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, Cairo M, Camitta BM et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*. 2010; 28:3730-8.
25. Soiffer RJ. Donor lymphocyte infusions for acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008; 21:455-66.
26. Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Sorror M, Diaconescu R et al. Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*. 2005; 23:1993-2003.
27. Alyea EP, Kim HT, Ho V, Cutler C, DeAngelo DJ, Stone R et al. Impact of conditioning regimen intensity on outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12:1047-55.
28. Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhäuser M, Finke J, Fassas A et al. EBMT Acute Leukemia Working Party. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4938-45.
29. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, Dueckers G, Handgretinger R, Lang P et al. Increasing mixed chimerism defines a high-risk group of childhood acute myelogenous leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation where pre-emptive immunotherapy may be effective. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33:815-21.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

İbrahim Bayram

Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi

Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi

Adana, Turkey