**Türk Toplumunda Akut Lösemi Hastalarında Akraba Dışı DonördenYapılan Hematopoietik Kök Hücre Naklinde HLA-DPB1 Uyumunun Nakil Sonuçlarına Etkisi: 12/12 Uyum Gerekli mi?**

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN), birçok hematolojik hastalık için küratif bir tedavi seçeneğidir. Transplantasyon için temel şart HLA uyumlu bir donör bulunmasıdır.

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli için en iyi donör HLA uyumlu bir kardeş ya da akraba dışı bir donördür. HLA uyumlu bir kardeş bulma olasılığının % 30'dan az olduğu rapor edilmiştir (1, 2). Ülkemizde son yıllarda yapılan 2 çalışmada erişkin hastada tam uyumlu donör buluma oranı %41 ve %55 olarak bildirilmiştir (3, 4). HLA uyumlu bir aile içi donör bulunamadığında, HLA uyumlu akraba dışı donör, haploidentik aile içi donör ve umbilikal kord kanı kök hücre ürünü kullanılmaktadır (1, 5- 7).

Donörde HLA 10/10 uyum (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) altın standarttır (8, 9). HLA-DPB1, kromozom 6p21.3'ün sınıf II bölgesinde HLA-DR ve HLA-DQ'ya sentromerik olarak yerleştirilmiş altıncı klasik HLA molekülüdür. HLA-DPB1, diğer sınıf II moleküllerle yapısal benzerlik paylaşır ve oldukça polimorfiktir (IMGT / HLA veritabanı12).

Tanımlanmış T hücre epitop gruplarına dayalı olarak hasta-donör eşleşmelerindeki tüm HLA DPB1 uyumsuzlukları izin verilen ve izin verilmeyen olarak sınıflandırılır. **(**[**https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html**](https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html)**)**

Literatürde toplam akraba dışı donör havuzunun % 70'i ya HLA-DPB1 uyumlu donörlerden ya da izin verilen HLA-DPB1 uyumsuz donörlerden oluşmaktadır. Yani %30’u izin verilmeyen HLA DPB1 uyumsuzluğu olan donördür (13).HLA-DPB1 lokusu için hasta-donör uyumsuzluğu heterojen hasta gruplarında hastalık relapsında azalma, relaps dışı mortalite ve akut ve kronik GvHD’de artma ile ilişkilendirilmiştir (10- 12).

Bugüne kadar yapılmış çalışmalar değişik etnik grupları temsil etmektedir ve heterojen bir hasta ve hastalık grubunda yapılmıştır. Hazırlama rejimlerinde farklılıklar vardır. Eğer aynı toplumda homojen bir hasta grubunda ve benzer hazırlama rejimi kullanılırsa klinik sonuçların daha belirleyici olabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmada; akut lösemi (AML ve ALL) hastalarında ulusal kök hücre donör bankasından HLA 10/10 veya 9/10 uyumlu donörler ile yapılan akraba dışı hematopoietik kök hücre nakillerinde hasta- donör HLA-DPB1 uyum durumunun belirlenmesi ve nakil sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

**Çalışma tasarımı**

Çalışma çok merkezli, retrospektif, kesitsel bir kohort çalışması olacaktır. Ocak 2018 – Aralık 2020 tarihleri arasını kapsayacaktır. Türk Hematoloji Derneği (THD) Donör Akademi Araştırma Takımı (DART) çalışması olarak yürütülecektir.

Çalışmada orta ve yüksek riskli akut lösemi tanısı ile akraba dışı donörden hematopoietik kök hücre nakli yapılan 18-60 yaş arasındaki ardışık hastaların Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi (TÜRKÖK) veri tabanına kayıtlı donör verileri analiz edilecektir.

Çalışmaya dahil edilen her hasta-donör çiftinde nakil öncesi doku grubu teyit çalışmasında tespit edilen HLA-DPB1 uyumu veya uyumsuzluğu değerlendirilecektir. İzin verilen ve izin verilmeyen olarak HLA-DPB1 uyumsuzlukları belirlenecektir. HLA 10/10 veya 9/10 uyumlu donörler ile yapılan AHKHN 'de hasta- donör HLA-DPB1 uyum durumunu analiz edilecek ve nakil sonuçlarına etkisi değerlendirilecektir.

Nakil olan hastaların klinik seyrine ait veriler çalışmaya katılan merkezlerin elektronik hastane bilgi yönetim sisteminden veya hasta dosyalarından toplanacaktır. HLA-DPB1 ait bulgular ile hastaların klinik seyri arasındaki ilişki değerlendirilecektir.

**Merkez Seçme Kriteri**

Türkiye'de faaliyet gösteren ve akraba dışı allojenik hematopoietik kemik iliği nakli yapan tüm erişkin kemik iliği nakil merkezleri çalışmaya davet edilecektir.

**Dışlama kriterleri:** 60 yaş üstü hastalar, aile içi ve alternatif donörlerden yapılan nakiller, nakil öncesi komorbidite indeksi yüksek olan hastalar, relaps hastalık durumunda yapılan nakiller ve aktif hastalık durumunda yapılan nakiller çalışmadan dışlanacaktır.

**İstatistik**

Analizler; SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) veya Gray testi için NCSS version 11.0.9. kullanılarak yapılacaktır.

Kıyaslamalarda; kategorik değişkenler Fisher exact test, yaşam eğrilerinin kıyaslaması OS ve DFS log-rank test, kümülatif insidansların mukayesesi Gray test ile analiz edilecektir.

**Ulaşım noktaları:**

**Birinci ulaşım noktaları:**

* 1 yılda tüm sağ kalım,
* Nakil sonrası ilk 100 gün ve 180 günde akut GvHD gelişimi (grade 2-4 / grade 3-4),
* Nakil sonrası 1 ve 2 yılda kronik GvHD gelişimi (sınırlı/yaygın)
* Nakil sonrası ilk 1 yılda relaps dışı mortalite olacaktır.

**İkinci ulaşım noktaları ise;**

* Hasta-donör çiftlerinde HLA-DPB1 uyum durumun belirlenmesi, kabul edilmeyen uyumsuzluğun oranının belirlenmesi olacaktır.

**Tanımlar**

**HLA 10/10 uyumu**; alel düzeyinde HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 için uyumlu donör-alıcı çiftlerini ifade eder.

**HLA 9/10 uyumu**, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 veya HLADQB1'de tek bir alel veya antijen uyuşmazlığı olan çiftlere karşılık gelir.

**HLA-DPB1 uyumu**; hem graft-versus-host hem de host-versus-greft yönünde HLA-DPB1 alelleri için uyumludonör-alıcı çiftlerini ifade eder.

**HLA-DPB1 uyuşmazlığı**; graft-versus-host veya host-greft yönünde ya da her iki yönde tek veya çift HLA-DPB1 alel uyumsuzluğunu ifade eder.

**HLA-DPB1 uyumsuzlukları sınıflaması**; izin verilen (permissive) ve nakil sonrası artmış riske sahip olup izin verilmeyen (non-permissive) uyumsuzluklarını tanımlayabilen T hücre epitop gruplarına dayanır.

**Non relaps mortalite**; relaps/progresyon olmadan ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanacaktır.

**Tüm sağ kalım**; kök hücre infüzyonundan her hangi bir sebep ile ölüme ya da hastanın son değerlendirme tarihine kadar geçens üreyi,

**Hastalıksız yaşam**; kök hücre infüzyonundan ya hastalık nüksüne kadar ya da herhangi bir sebep ile hastanın ölümüne kadar geçen süreyi ifade edecektir.

**Graft-versus- host yönünde uyumsuzluğu**; hastanın donörde mevcut olmayan bir veya daha fazla allele sahip olduğu anlamına gelir ve bu nedenle donör T-hücreleri (greft) tarafından hasta (konakçı) dokusuna karşı alloreaktif yanıt beklenebilir.

**Host versus graft yönünde uyumsuzluk**; vericinin hastada bulunmayan bir veya daha fazla alele sahip olduğu anlamına gelir ve hasta T hücreleri tarafından donör hücrelerine doğru bir allo-aktif yanıt beklenir.

Çalışma DART çalışması olduğundan akraba dışı allojeneik nakil yapan tüm merkezler için, Kurumumuz Araştırma Kurulundan onay alındıktan sonra THD aracılığı ile çağrı yapılacaktır. Katılacak merkezler belirlendikten sonra her merkezden Multidisipliner Araştırmalar Ön değerlendirme ve Onay Formunun (Form MAODOF11-01) tamamlanması istenecektir. Nakil öncesinde hasta/donörlerin veri paylaşımı ve kullanımına ait verdikleri onam, çalışma için yeterli kabul edilecektir.

BEKLENTİLER VE BİLİMSEL KATKILAR

* Ulusal kök hücre donör bankasından yapılan akraba dışı nakillerde hasta-donör çiftlerinde HLA-DPB1 uyum durumu belirlenecektir
* Türk Toplumunda mümkün olan homojen bir hasta grubunda HLA-DPB1 için belirlenmiş olan kabul edilen ve kabul edilmeyen uyumsuzluk durumlarının allojeneik kök hücre nakli sonuçlarına etkisi belirlenecektir.
* Allojeneik kök hücre nakillerinde 10/10 uyumun yeterli olup olmadığı değerlendirilecektir.
* Aile içi alternatif donör nakillerde HLA-DPB1 rutin taranma gerekliliğinin araştırılmasına dayanak oluşturacaktır.

**Kaynaklar**

1. Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donors ources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. Blood. 2014 Jul 17;124(3):334-43. doi: 10.1182/blood 2014-02-514760.
2. Arcese W, Mangione I, picardi A. Algorithm for donor selection in 2011. Curr Opin Hematol. 2011 Nov;18(6):401-7. Doi: 10.1097/MOH.0b013e32834ba838

# Kaya Z, Gönen S, Çalışkan B et al. HLA Genotypes in Turkish Hematopoietic Cell Recipient sand Likelihood of Finding a Matched Donor Through Family Searches. Axp Clin Transplant. 2017 Mar 28. doi: 10.6002/ect.2016.0135.

1. Kasar M et al. The frequency of finding family donors: A single center experience. Exp Clin Transplant. 2018 Mar;16 Suppl 1(Suppl 1):47-50.
2. Gale RP, Eapen M. Who is the best alternative allo transplant donor? Bone Marrow Transplant. 2015 Jun;50 Suppl 2:S40-2doi: 10.1038/bmt.2015.94.

# Perez LE. Outcomes from unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Control. 2011 Oct;18(4):216-21.

1. Fürst D et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. Blood. 2013 Oct 31;122(18):3220-9.

# Shaw BE, Arguello R, Garcia-Sepulveda CA et al. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2010 Aug;150(3):251-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08224

# Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? Haematologica. 2016 Jun;101(6):680-7. doi: 10.3324/haematol.2015.141119.

# Moyer AM et al. Clinical outcomes of HLA-DPB1mismatches in 10/10 HLA-matched unrelated donor-recipient pairs undergoing allogeneic stem cell transplant. Eur J Haematol. 2017 Sep;99(3):275-282.

1. Kamenaric MB et al. HLA-DPB1 matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation program contributes to a higher incidence of disease relapse. Hum Immunol. 2017 Nov;78(11-12):665-671
2. Shaw BE at al. Clinical importance of HLA-DPB1 in haematopoietic cell transplantation. Tissue Antigens. 2007 Apr;69 Suppl1:36-41
3. Fleischhauer K et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. Lancet Oncol. 2012 April ; 13(4)