

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU ERİŞKİN ENDİKASYON LİSTESİ

TANI	ICD	HASTALIK RİSK GRUBU VEYA EVRESİ	ALLOJENİK HKHT				EKLER
			TAM UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	TAM/İYİ UYGUN AİLE DIŞI VEYA İYİ UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	ALTERNATİF VERİCİ HAPLO	OTOLOG HKHT	
Akut Miyeloid Lösemi (AML)	C92.0	TR1-iyi risk	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	1
		TR1-orta risk	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilir*	
		TR1-yüksek risk	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		Relaps/refrakter	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
		TR3	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
Akut Promiyelositik Lösemi (AML-M3)	C92.4	Moleküler relaps	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	2
		Moleküler cevapsızlık (persistans)	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilir*	
Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	C91.0	Ph negatif, TR1 (Standart risk)	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	3
		Ph negatif TR1 (Yüksek risk)	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		Ph pozitif, TR1	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilir	
		TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilir	
		Relaps/refrakter	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
Kronik Miyeloid Lösemi (KML)	C92.1	TKİ' lere refrakter KF1	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		Akselere faz veya >KF 1	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		KML Blastik kriz	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Miyelofibrozis	D47.1	DIPSS Orta-2 veya yüksek riskli birincil (Primer) veya ikincil (sekonder)	Önerilir	Önerilir (10/10 Uyum Şartıyla)	Önerilir	Önerilmez	4
Miyelodisplastik Sendrom (MDS)	D46	R (Revize)-IPSS Orta, Yüksek veya Çok Yüksek Riskli MDS	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	5
		Sekonder (İkincil) akut miyelositer lösemi TR1 veya TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Kronik Miyelomonositer Lösemi (KMML)	C93.1	KMML-1 ve KMML-2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	

TANI	ICD	HASTALIK RISK GRUBU VEYA EVRESİ	ALLOJENİK HKHT				EKLER
			TAM UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	TAM/İYİ UYGUN AİLE DIŞI VEYA İYİ UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	ALTERNATİF VERİCİ HAPLO	OTOLOG HKHT	
Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)	C91.1	Yüksek riskli hastalık	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	6
		KLL Richter Transformasyonu	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Prolenfositik Lösemi	C91.3	İndüksiyonu takiben	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Yaygın Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) Diffüz Büyük B-hücreli Lenfoma (DBBHL)	C83.3	Tanıda IPI orta-yüksek risk, TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	
		Kemosensitif relaps, TR2	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
		Otolog nakil başarısızlığı sonrası, nakil öncesinde kemosensitif hastalık	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		Primer veya sekonder refrakter	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
Yaygın Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), immünoblastik (Mantle Hüc. Lenfoma)	C83.4	TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
		TR/KR>1 (Öncesinde otolog nakil yoksa)	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilir	
		TR/KR>1 (Öncesinde otolog nakil varsa)	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		Refrakter	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
Yaygın Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Plazmablastik Lenfoma	C85.9	TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Yaygın Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Primer veya Sekonder Santral Sistemi Lenfoması	C85.9	TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Yaygın Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Lenfoblastik Lenfoma	C83.5	TR1 (Kİ tutulumu olmayan, non-lösemik form)	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
		TR1 (Kİ tutulumu olan, lösemik form)	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		≥TR2 veya kemosensitif relaps	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilir	
		Refrakter	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
Burkitt Tümörü	C83.7	TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
		≥TR2 veya kemosensitif relaps	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilir	
		Refrakter	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
Foliküler (nodüler) Non-Hodgkin Lenfoma	C82.0	TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	
	C82.1	Kemosensitif relaps veya TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilir	
	C82.2	Otolog nakil başarısızlığı sonrası ≥TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		Refrakter	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	

TANI	ICD	HASTALIK RISK GRUBU VEYA EVRESİ	ALLOJENİK HKHT				EKLER
			TAM UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	TAM/İYİ UYGUN AİLE DIŞI VEYA İYİ UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	ALTERNATİF VERİCİ HAPLO	OTOLOG HKHT	
Periferal T hücreli Lenfoma (PTHL-NOS, Anjiyoimmunoblastik Lenfoma, ALK negatif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma)	C84.4	TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
		Kemosensitif relaps veya TR2 (ALK pozitif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma dahil)	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilir	
		Refrakter	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	

Hodgkin Hastalığı (Klasik Hodgkin Lenfoma)	C81	TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	
		Kemosensitif relaps (otolog nakil yapılmamış)	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
		Kemosensitif relaps (Ototolog nakil yapılmış)	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		Refrakter	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilir	
Hodgkin hastalığı, Lenfosit ağırlıklı (Lenfosit Predominant Nodüler Hodgkin Lenfoma)	C81.0	TR2 veya Kemosensitif relaps	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Multiple Miyelom	C90.0	Tüm hastalar (1. Nakil)	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
		Sitogenetik yüksek riskli hastalıkta: del p53 (>%40 plazma hücresinde), t(4;14), t(14;16), 1p/q anormallikleri varsa	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilir	7
		Refrakter/Relaps en az 3 sıra tedavi ve OPKHT (1 veya 2), 3. sıra tedavi almış	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
		1. sıra tedavi (OPKHT dahil) almış, refrakter, ikinci/üçüncü sıra tedavi sonrası ≥ parsiyel remisyon	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
		Birinci OPKHT sonrası en az 12 aylık remisyonu takiben relapsta ikinci OPKHT				Önerilir	
		Tandem Transplant				Önerilmez	
POEMS Sendromu	D47.7	Tüm hastalar	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Amiloidoz	E85.0	Düşük riskli, transplanta uygun, kompanse kardiyak tutulum	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Plazma Hücreli Lösemi	C90.1	Kemosensitif hastalık	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilir	
Waldenström Makroglobulinemisi	C88.0	TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	
		Kemosensitif hastalık veya ≥ TR2	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
		Yüksek riskli hastalık (ISS-WM ≥3)	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	8

TANI	ICD	HASTALIK RISK GRUBU VEYA EVRESİ	ALLOJENİK HKHT				EKLER
			TAM UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	TAM/İYİ UYGUN AİLE DIŞI VEYA İYİ UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	ALTERNATİF VERİCİ HAPLO	OTOLOG HKHT	
Langerhans Hücreli Histiositoz	D76.0	Multi-sistem tutulum	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		Relaps	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Hemofagositik lenfhistiositoz	D76.1	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	

MALİN OLMAYAN HEMATOLOJİK BOZUKLUKLAR

TANI	ICD	HASTALIK RİSK GRUBU VEYA EVRESİ	ALLOJENİK HKHT			OTOLOG HKHT	EKLER
			TAM UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	TAM/İYİ UYGUN AİLE DIŞI VEYA İYİ UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	ALTERNATİF VERİCİ HAPLO		
Talasemi major	D56.1	Doku ve organ hasarı az olan olgularda (Pesaro sınıflaması I/II)	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	9
Orak hücre anemisi	D57.0	Medikal tedavilere yanıtızlık, yüksek risk	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	10
Ağır Aplastik anemi	D61.9	Yeni tanı	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	11
	D61.9	Relaps/ Refrakter	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
	D61.9	Relaps/ Refrakter (iki kür immünoşüpressif tedaviden sonra)	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH, Kemik iliği yetmezliği birlikte)	D59.5	Yeni tanı	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
	D59.5	Relaps/ Refrakter	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH, Hemolitik)	D59.5	Yeni tanı	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	
	D59.5	Tedavi altında relaps veya tekrarlayan hemoliz	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
Yapısal (Kalıtsal) Ağır Aplastik Anemi Fankoni anemisi veya Diskeratozis konjenita	D61.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	

SOLID TÜMÖRLER

TANI	ICD	HASTALIK RISK GRUBU VEYA EVRESİ	ALLOJENİK HKHT			OTOLOG HKHT	EKLER
			TAM UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	TAM/İYİ UYGUN AİLE DIŞI VEYA İYİ UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	ALTERNATİF VERİCİ HAPLO		
Germ hücreli tümörler -Testis malign neoplazmı	C62	Relaps, kemosensitif hastalık, 3. Basamak tedaviye dirençli	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	12
Germ hücreli tümörler -Over Malign neoplazmı	C56	Yüksek riskli, tekrarlayan	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	
Ewing Sarkomu	C40 C41	Lokal - ileri evre /metastatik, kemosensitif	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Böbreğin Malign Neoplazmı (Wilms Tümörü)	C64	> TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Adrenal Bez Malign Neoplazmı (Nöroblastom)	C74 C74.9		Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Retinoblastom	C69.2	> TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Beyin tümörleri -Medullablastom	C71.6		Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	

OTOİMMUN HASTALIKLAR

TANI	ICD	HASTALIK RİSK GRUBU VEYA EVRESİ	ALLOJENİK HKHT			OTOLOG HKHT	EKLER
			TAM UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	TAM/İYİ UYGUN AİLE DIŞI VEYA İYİ UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	ALTERNATİF VERİCİ HAPLO		
Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)	M32	EK 13	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	13
Romatoid Artrit	M05-M06	EK 13	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Evans Sendromu	D69.3	EK 13	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
İmmün Trombositopenik Purpura (ITP)	D69.3	EK 13	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Otoimmün Hemolitik Anemi	D59.1	EK 13	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Crohn Hastalığı	K50	Uzun etkili immünsüpresifler ve/veya TNF alfa blokörleri ile en az 6 ay tedavi edilip remisyon elde edilemeyen hastalarda, Ek 13'deki Şartlar	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Multiple Sklerozis	G35	EK 13	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Sistemik Sklerozis	M34	Akciger Tutulumu olan ve Medikal tedaviye refrakter, Ek 13'deki Şartlar	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	

GENEL PRENSİPLER

1. Endikasyon önerileri 3 farklı verici tipi için farklı olarak verilmiştir. **Aile dışı verici taramasının yapılması, aile dışı vericiden HKHT endikasyonu olan hastalar için önerilmektedir.** Ancak aile dışı verici tarama yapılması ve sonrasında tespit edilen potansiyel uygun vericiler ile uygunluğunun netleştirilmesi (konfirmasyon incelemeleri) belli bir zaman aldığı için bu durumun hasta mağduriyetine neden olmasının önlenmesi gereklidir. Bu nedenle aşağıda belirtilen hastalıkların tanısı anında HKHN endikasyonu olmasa bile hasta ve aile içi doku tiplendirme incelemesinin yapılması önerilmektedir. Bu incelemede **şayet aile içi uygun verici bulunamaz ise aşağıda belirtilen hastalıkların risk gruplarına veya evrelerine göre aile dışı vericiden HKHN endikasyonu olmasa bile yüksek çözünürlükte moleküler doku tipi incelemesinin ve sonrasında aile dışı verici taramasının yapılması uygundur.**
 - Akut myeloid lösemi (AML)
 - Akut lenfoblastik lösemi (ALL)
 - Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)
 - Akkiz aplastik anemi (AAA)
2. **“Haplotip uygun aile içi” vericiden nakil uygulanabilmesi için daha önceden aile dışı verici taramasının yapılmış olması gereklidir.** Aile dışı verici taramasında yüksek çözünürlük moleküler incelemede 9-10/10 uyumlu verici bulunabilir ise bu vericilerden HKHN uygulanması uygundur. Aile dışı verici taramasının ilk aşamasında 9-10/10 uyumlu vericinin bulunamayıp potansiyel olarak uyumlu olabilecek vericilerin tespit edilmiş olduğu durumda şayet hastanın durumu aciliyet gösteriyor ise haplotip uygun aile içi vericiden HKHN uygulanabilir. Ancak bu durumda aile dışı taramanın yapıldığının ve 9-10/10 uyumlu verici bulunamadığının kemik iliği bankalarından alınacak resmi yazı ile dökümanite edilmiş ve ayrıca hastanın durumunun potansiyel aile dışı vericiler ile uyumun netleştirilme sürecini bekleye uygun olmadığının HKHN konsey kararı olarak belirtilmiş olması gereklidir.
3. Endikasyon önerileri değerlendirilirken ilgili hastalık risk grupları veya hastalık evreleri ile verici tipine göre belirtilen endikasyon önerilerinde yer alan üst imgeler göz önüne alınmalıdır. Bu üst imgelerin ifade ettiği özelliklerin “ekler” bölümündeki ayrıntılı açıklamaları dikkate alınarak endikasyon önerileri değerlendirilmelidir.
4. Listede yer almayan hastalıklar veya hastalık evrelerinde endikasyon dışı olarak HKHT uygulanabilmesi için Sağlık Bakanlığı’nın ilgili dairesine nakil merkezinin 3 imzalı konsey kararı, hastanın detaylı epikrizi, konu ile ilgili en az "faz II" bilimsel araştırma makaleleri ve hasta veya hasta anne ve babası, hastayı izleyen hekim ve 1 şahit tarafından imzalanmış yeterli bilgilendirilme içeren onam formu ve eksiksiz doldurulmuş “Endikasyon Dışı Hematopoetik Kök Hücre Nakil İstek Formu” ile başvurusu gereklidir.

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYON SÜRECİ TANIMLARI

Hematopoetik Kök Hücre İnfüzyonu (HKHİ)	Hematopoetik Kök Hücre (HKH) içeren ürünün hastaya infüzyonu (kemik iliği, periferik kan kök hücreleri, kordon kanı), hücreler çoğunlukla CD34 pozitifliği ile tanımlanır.
Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT)	Bir hazırlık rejimiyle başlayıp, takiben HKHİ ve hematopoetik toparlanma gerçekleşen dönem
Allojenik HKHT	Bir vericiden toplanarak yapılan HKHİ. Bir hazırlık rejimini takiben yapılır. Verici alıcının biyolojik akrabası, akraba dışı veya anonim olabilir.
Sinjeneik HKHT	Tek yumurta ikizinden (homozigot) yapılan HKHİ
Otolog HKHT	Miyeloablatif kemoterapi öncesi hastadan toplanmış olan ürünle HKHİ
Tandem transplant	Hastaya ilk mobilizasyonda toplanmış hücrelerin hazırlık rejimini takiben verilerek ikinci HKHT yapılması. Her iki HKHT’de baştan planlanmış olup aralarında haftalar veya aylar (≤ 3) kadar fark vardır.
Donör Hücre İnfüzyonu (DHİ)	Allojenik bir vericiden toplanan hücrelerin tipik olarak HKHT sonrası infüzyonu. Hücre tipleri sınırlı kalmamakla birlikte vericiden toplanan lenfositler/T hücreleri (donör lenfosit infüzyonu, DLI), periferik kan mononükleer hücreleri (uyarılmış veya uyarılmamış), dendritik hücreler veya mezenkimal hücrelerdir.
İlave infüzyon	Engrafmanı kolaylaştırma amacı dışında 0. Gün (HKHT yapılan gün) öncesi infüze edilen hücreler. Bu destekleyici hücreler çoğunlukla hazırlık rejimi eşliğinde uygulanır.
Retransplant	Önceden yapılmış bir transplanttan sonra yeniden HKHT
Takip eden (destekleyici) infüzyon	Allojenik veya otolog HKH’lerin HKHT sonrası yeniden infüzyonu

VERİCİ TİPLERİNİN TANIMLANMASI

1. TAM UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ:

- a. **Tam uygun kardeş:** Düşük çözünürlükte moleküler veya serolojik yöntemlerle doku tiplendirme incelemesinde HLA-A, -B ve düşük çözünürlükte moleküler incelemede HLA-DRB1 lokusları tam uyumlu (6/6) olan kardeş
- b. **Tam uygun kardeş dışı akraba:** Düşük veya yüksek çözünürlükte moleküler yöntemle doku tipi incelemesinde HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokusları tam uyumlu (10/10) olan kardeş dışı akraba verici

2. TAM veya İYİ UYGUN AİLE DIŞI VEYA İYİ UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ:

- a. **Tam uygun aile dışı verici:** Yüksek çözünürlükte moleküler yöntemle doku tipi incelemesinde HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokusları tam uyumlu (10/10) olan aile dışı verici
- b. **İyi uygun aile dışı verici:** Yüksek çözünürlükte moleküler yöntemle doku tipi incelemesinde HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokusları 1 antijen veya allel uyumsuz (9/10) olan aile dışı verici
- c. **İyi uygun aile içi verici:** Yüksek çözünürlükte moleküler yöntemle doku tipi incelemesinde HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokusları 1 antijen veya allel uyumsuz (9/10) olan aile içi verici

3. ALTERNATİF VERİCİ:

- a. **Haplotip uygun aile içi verici:** Düşük çözünürlükte moleküler yöntemle doku tipi incelemesinde HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokuslarının tek bir haplotipi uyumlu (5-8/10) olan anne, baba, kardeş veya çocuk verici
- b. **Kısmi uygun aile dışı verici:** Yüksek çözünürlükte moleküler yöntemle doku tipi incelemesinde HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokusları 2 antijen veya allel uyumsuz (8/10) aile dışı verici

EKLER

Ek 1: Yeni Tanı AML’de risk sınıflandırması (*konvansiyonel ve moleküler genetik yapılanlarda)

Risk Kategorisi	ELN Alt Tipleri
İyi	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1- RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 FLT3-ITD yokluğunda NPM1 mutasyonu veya FLT3-ITD düşük varlığında NPM1 mutasyonu Bi-allelilik mutant CEBPA
Orta	NPM1 mutasyonu ve FLT3-ITD yüksek FLT3-ITD yokluğunda wild-type NPM1 veya FLT3-ITD düşük varlığında wild-type NPM1 (olumsuz risk genetik özelliklerin yokluğunda) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A İyi veya kötü olarak sınıflandırılmayan sitogenetik anormallikler
Kötü	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A rearanjmanı t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1) -5 veya del(5q); -7; -17 / abn(17p) Kompleks karyotip (WHO tarafından tanımlanmış tekrarlayan translokasyonlar veya inversiyonların yokluğunda 3 veya daha fazla ilişkisiz kromozomal anormallik olması) Monozomal karyotip; En az 1 ek monozomi veya yapısal kromozomal anormalliğe (CBF AML hariç) eşlik eden tek monozomi varlığı (X veya Y kaybı hariç) Wild-type NPM1 ve FLT3-ITD yüksek RUNX1 mutasyonu (İyi risk AML alt tipleri ile birlikte olması durumunda kötü prognoz belirteci olarak kullanılamaz) ASXL1 mutasyonu (İyi risk AML alt tipleri ile birlikte olması durumunda kötü prognoz belirteci olarak kullanılamaz) TP53 mutasyonu

Klinik yüksek riskli AML olguları; TR1 giriş süresi >40 gün (yavaş cevap), çift indüksiyonla TR1 sağlananlar, FAB tip M5-6 olguları, tanıda yüksek lökosit (>100x10⁹), tanıda ekstra-medüller tutulum.

*Tanıda genetik testleri tam yapılamayan olgularda, klinik yüksek risk AML özellikleri de taşıyorlarsa, iyi risk faktörlerinin t(8;21) ve inv16 tanıda var olmadığı kanıtlanmışsa, iyi riskli olmayan (orta risk) olarak Allojenik HKHT programına alınabilirler.

Kardeş vericisi olmayan ve moleküler remisyona sağlanan orta riskli olgularda otolog HKHT, moleküler remisyona (MR*) veya akım sitometrik MRD negatifliği (MRD Neg *) kanıtlananlarda önerilir.

Ek 2: Akut promiyelositik lösemide otolog HKHT: Hastada mobilizasyon öncesi kemik iliğinde ve toplanan üründe kantitatif PCR (-4 log) moleküler remisyona (MR*) sağlanması gereklidir

Ek 3: Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)'de yüksek risk:

Sitogenetik:

- Hipodiploidi (< 44 kromozom ve/veya DNA indeksi $< 0,81$)
- $t(v;11q23)$: MLL rearanjmanı
- $t(9;22)(q34;q11.2)$:BCR-ABL
- $t(1;19)$
- $t(8;14)$
- Kompleks karyotip (5 veya daha fazla kromozomal anormallik)

Yüksek lökosit sayısı; (B-ALL için $\geq 30 \times 10^9/L$ veya T-ALL için $\geq 100 \times 10^9/L$)

İmmunfenotipik özellik; Erken-T-ALL, matür T-ALL

İndüksiyon tedavisi sonrası remisyona girme süresi > 4 hafta

Minimal residüel hastalık $> 1 \times 10^{-4}$

Ek 4: Primer miyelofibroziste risk skorlaması (DIPSS)

- Yaş > 65 (1 puan), Hb < 10 g/dL (2 puan), lökosit $> 25 \times 10^9/L$ (1 puan), periferik kanda blast $\geq \%1$ (1 puan), ve konstitüsyonel yakınmalar (1 puan).
 - Düşük (Skor: 0),
 - Orta-1 (Skor: 1 veya 2),
 - **Orta-2 (Skor: 3 veya 4),**
 - **Yüksek (Skor: 5 veya 6)**

Ek 5: MDS'de R-IPSS Risk Skorlama

IPSS-R Sitogenetik risk grupları

Prognostik grup	Sitogenetik anormalileri
Çok iyi	-Y, del(11q)
İyi	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), çift klon del(5q) içeren
Orta	del(7q), +8, +19, i(17q), herhangi bir tek veya çift bağımsız klonlar
Kötü	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), çifte anomaliler - 7/del(7q), kompleks: 3 anomalileri içeren
Çok kötü	Kompleks: >3 anomaliler

IPSS-R Prognostik Skorlama tablosu

Prognostik değişken	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Sitogenetik	Çok iyi		İyi		Orta	Kötü	Çok kötü
Kemik iliği Blast %	≤ 2		$> 2 - < \%5$		$\%5 - 10$	$> \%10$	
Hemoglobin (g/dL)	≥ 10		$8 - < 10$	< 8			
Trombosit ($\times 10^9/L$)	≥ 100	$50 - < 100$	< 50				
Mutlak Nötrofil ($\times 10^9/L$)	$\geq 0,8$	$< 0,8$					

IPSS-R Prognostic Risk Kategori/Skorlar

Risk Kategori	Risk Skoru
Çok düşük	$\leq 1,5$
Düşük	$>1,5 - 3$
Orta	$>3 - 4,5$
Yüksek	$>4,5 - 6$
Çok yüksek	>6

Ek 6: KLL’de yüksek risk özellikleri ve allojeneik nakil

- Tedavi gerektiren del17p+/p53 delesyonu ($>40\%$ hücrede) veya kompleks genetik anomalisi olanlar,
- Pürin analog tedavisi sonrası relaps olan ve/veya dirençli seyir gösteren olgular klinik olarak yüksek risklidir.
- Yüksek riskli hastada birinci sıra acil allojenik HKHT önerilmez,
- Birinci sıra tedavi sonrası relaps olan, ikinci sıra tedavi sonrası (bcr inhibitörü kullanmamış) dirençli, bcr inhibitörü (veya klinik bir çalışma veya bcl-2 inhibitörü; venetoclax) objektif cevabı olanlara veya
- Bcl-2 inhibitörlerine cevap alınamayan, varken direnç gelişenlere önerilir.

Ek 7: MM’de yüksek risk özellikleri (tümöre bağlı)

Del 17p veya t(4;14) veya 1q kazanım / +1q veya tanıda ISS III ve LDH normalin üstünde

Ek 8: Waldenström Makroglobulinemisinde, ISS-WM

- $Hb \leq 11,5$ g/dL (1 puan),
- Trombosit $\leq 100 \times 10^9/L$ (1 puan),
- $\beta 2 MG > 3mg / L$ (1 puan)
- Monoklonal IgM > 7.0 g/dL (1 puan)

Yüksek risk: her yaş için ISS-WM ≥ 3 puan

Ek 9: Talasemi major hastalarında akraba dışı vericiden HKHT uygulanma koşulu:

- Hastaya veya ailesine preimplantasyon genetik tanı ile tam uyumlu kardeş seçeneği önerildikten sonra, deferasirox tedavisi alan hastalarda prognozun HKHT uygulaması ile karşılaştırılmasının tam olarak bilinmediği belirtildikten ve HKHT’ye bağlı olası mortalite, Graft Versus Host Hastalığı ve sterilite riskleri konusunda yazılı bilgilendirme yapıldıktan sonra şayet aile kabul ederse akraba dışı tam/iyi uyumlu vericiden HKHT uygulanabilir.

Ek 10: Orak hücreli anemide HKHT uygulanması önerilen yüksek risk özellikleri:

- Stroke (inme)
- Geçici iskemik atak (TIA)
- Kraniyal MRI incelemesinde “silent enfarkt” bulgusu olması
- Hidroksiüre tedavisi altında yılda en az 3 kez hastane yatışı gerektiren ağrı krizi
- Hidroksiüre tedavisi altında en az 1 kez “akut göğüs sendromu” gelişmesi
- Kronik transfüzyon gerektiren hastada alloimmünizasyon gelişmesi
- Pulmoner hipertansiyon
- Orak hücre nefropati bulgularının olması

- Avasküler nekroz bulgularının olması
- Tekrarlayan priapizm

Ek 11: Ağır aplastik anemide aile dışı veya alternatif vericiden HKHT:

- Aile dışı vericiden HKHT uygulanabilmesi için tam uygun aile içi vericisinin olmaması ve ATG (tercihan ATGAM veya Thymoglobulin) içeren immünosüpresif tedavi (İST) uygulanmasının 120. gününde yeterli yanıt alınmamış olması gereklidir
- Haploidantik vericiden HKHT uygulanabilmesi için hastanın önceden en az 2 kür immünosüpresif tedavi almış olması ve bu tedavilere yanıtı olmaması gerekir.

Ek 12: Solid Tümörlerde OPKHT

- Solid tümörler için en az 1 medikal onkoloji uzmanının da katıldığı Hematopoetik Kök Hücre Nakli konseyinde oy birliği ile karar raporu verilmiş olması gereklidir.

Ek 13: Otoimmün Hastalıklarda OPKHT

- Multipl Skleroz, Sistemik Sklerozis, Crohn hastalığı, SLE ve otoimmün sitopeni tanılarında nakil yapılabilmesi için hasta performansı: ECOG $\leq$ 2 olması gerekmektedir.
 - MS olgularında: en az 1 nöroloji uzmanının da katıldığı Hematopoetik Kök Hücre Nakli konseyinde oy birliği ile nakil kararı verilmiş olması, (MS için TCSB'nin yayınladığı koşullara ön uygunluk aranmaktadır)
 - Sistemik Sklerozis ve SLE hastaları için en az bir romatoloji uzmanının da katıldığı Hematopoetik Kök Hücre Nakli konseyinde oy birliği ile karar raporu verilmiş olması,
 - Crohn hastalığı için en az 1 gastroenteroloji uzmanının da katıldığı Hematopoetik Kök Hücre Nakli konseyinde oy birliği ile karar raporu verilmiş olması gereklidir.
 - Otoimmün sitopenilerde (AIH, ITP veya Evans Sendromu) en az iki seri tedaviye dirençli olmalı, kronik ITP'de rituksimab ve TPO-reseptör agonisti kullanılmış olmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- EBMT Handbook, Hematopoietic Stem Cell Transplantation 2012, <https://ebmtonline.forumservice.net>
- 2- Sureda A, et al. Indications for allo- and auto-SCT for hematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant 2015; 50: 1037–1056.
- 3- Majhail N, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the ASBMT. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 11: 1863-69.
- 4- BSBMT Indications for BMT (2012) <http://bsbmt.org/wp-content/uploads/2012/03/Indications-Table-Updated-Feb-2012-Word-Version.pdf>
- 5- Cornellissen JJ and Blaise D. HSCT for patients with AML in 1st CR. Blood. 2016; 127: 62-70.
- 6- Shah N, et al. HSCT for MM: Guidelines from the ASBMT. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 1155-66
- 7- Kaharfan-Dabaja MA, et al. Clinical practice recommendations of use of allogeneic HCT in CLL on behalf of Guidelines Committee of the ASBMT. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 2117-25.
- 8- Stiff P. What's is the role of autologous transplant for lymphoma in the current era? ASH Hematology 2015, S74-81
- 9- Perales MA, et al. Role of cytotoxic chemotherapy with HCT in the treatment of Hodgkin Lymphoma: Guidelines from the ASBMT. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21:971-983.
- 10- Poston J, HSCT in Nodal T- cell NHL: Revisiting the issues. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 777-779.
- 11- Al Malki MM, et al. HCT for plasmablastic lymphoma : A review. Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20: 1877-84.
- 12- Cornell RF, et al. Allogeneic HCT for relapsed WMG and lymphoplasmablastic lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2017; 23: 60-66.
- 13- Chakraborty R, et al. The role of stem cell transplantation in WMG. Best Pract Res Haematol. 2016; 29: 229-240.
- 14- Keating A, et al. Autologous blood cell transplantation versus HLA-identical sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a registry study from the CIBMTR. Haematologica. 2013; 98: 185–192.
- 15- De Witte T, et al. Use of hematopoietic cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2017, doi.org/10.118
- 16- Kekre N ve Ho VT. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis and chronic myelomonocytic leukemia. Am. J. Hematol. 2016; 91: 123–130
- 17- Farhadfar N, et al. Allogeneic hematopoietic SCT for myelofibrosis: A Practical Review. J Oncol Pract. 2016;12: 611-21
- 18- Gupta V, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the CIBMTR. Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20: 89-97.

- 19-Kröger N, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. Blood. 2015;125: 3347-50.
- 20-Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2016; 129: 424-447.
- 21- Snowden JA, HSCT in severe Autoimmune D.: Updated GLs of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2012; 47: 770–790.
- 22-Morel P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2009 113:4163-4170.
- 23- Majhail NS, et al. Guidelines for defining and implementing standard episode of care for hematopoietic stem cell transplantation within the context of clinical trials. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 583-88.