

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos en pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda

Haploidentical transplantation of hematopoietic progenitors in patients diagnosed with acute myeloid leukemia.

Elizabeth Arrieta<sup>a</sup>, Francisco Javier Jaramillo<sup>a,b</sup>, Eliana Manzia<sup>a,c</sup>, Mayra Estacio<sup>c</sup>, María C. Rosales<sup>c</sup>, Joaquín Donaldo Rosales<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

<sup>b</sup> Trasplante de Médula Ósea, Fundación Valle del Lili, Universidad Icesi, Cali, Colombia

<sup>c</sup> Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Universidad Icesi, Cali, Colombia

\*Autor de correspondencia: Joaquín Donaldo Rosales Correo electrónico: joaquinadonaldo@gmail.com

Recibido el 07 de junio de 2018; aceptado el 26 de febrero de 2018

Disponible en Internet el 13 de febrero de 2019

### PALABRAS CLAVE

Trasplante de células madre hematopoyéticas; Donante haploidéntico; Leucemia mieloide aguda; Acondicionamiento mieloablatoivo

### Resumen

**Introducción:** En pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) el trasplante de progenitores hematopoyético (TPH) es el único tratamiento curativo. El objetivo de este estudio es presentar la experiencia y resultados del trasplante haploidéntico en pacientes adultos con LMA en la Fundación Valle del Lili, Cali - Colombia.

**Materiales y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes que recibieron trasplante haploidéntico entre 2013 y 2017, con acondicionamiento mieloablatoivo y ciclofosfamida postrasplante, en Fundación Valle del Lili, Cali (Colombia).

**Resultados:** Se realizaron 47 trasplantes en pacientes con leucemia mieloide aguda en la fecha de estudio, se incluyeron en el análisis 21 pacientes con donante haploidéntico, a 3 años tanto la supervivencia global y libre de eventos fue del 38%. La incidencia acumulada de mortalidad relacionada al trasplante fue del 26% a 100 días y del 38,3%, a 38 meses de seguimiento. La incidencia acumulada de recaída a 38 meses fue del 19%. Con respecto a la enfermedad injerto versus huésped (EICH) se encontró que la incidencia acumulada de EICH aguda grado II-IV, grado III-IV y EICH crónico fue del 19%, 5% y 19% respectivamente.

**Conclusión:** Los resultados de este estudio sugieren que el trasplante haploidéntico es una alternativa factible como tratamiento para pacientes con diagnóstico de LMA en nuestro medio.

### Abstract

**Introduction:** In patients with acute myeloid leukemia (AML), hematopoietic progenitor transplantation (PHT) is the only curative treatment. The objective of this study is to present the experience and results of haploidentical transplantation in adult patients with AML at the Valle del Lili Foundation, Cali - Colombia.

**Materials and methods:** Retrospective cohort study of patients who received haploidentical transplantation between 2013 and 2017, with myeloablative conditioning and post-transplant cyclophosphamide, in Fundación Valle del Lili, Cali (Colombia).

**Results:** 47 transplants were performed in patients with acute myeloid leukemia on the study

<https://doi.org/10.35509/01239015.74>

0123-9015/©2019 Publicado por Instituto Nacional de Cancerología

### KEYWORDS

Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Peripheral Blood Stem Cell Transplantation; Leukemia Myeloid Acute; Myeloablative conditioning

date, 21 patients with haploidentical donors were included in the analysis, at 3 years both overall and event-free survival was 38%. The cumulative incidence of transplant-related mortality was 26% at 100 days and 38.3% at 38 months of follow-up. The cumulative incidence of relapse at 38 months was 19%. Regarding graft versus host disease (GVHD), it was found that the cumulative incidence of acute GVHD grade II-IV, grade III-IV and chronic GVHD was 19%, 5% and 19% respectively.

**Conclusion:** The results of this study suggest that haploidentical transplantation is a feasible alternative as a treatment for patients diagnosed with AML in our environment.

## Introducción

En pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) el trasplante de progenitores hematopoyético (TPH) es el único tratamiento curativo. Históricamente, los mejores resultados del trasplante alogénico se han obtenido cuando el donante de células madre es un hermano HLA idéntico, es decir que comparte con el receptor los dos haplotipos o los diez antígenos del sistema HLA. Sin embargo, solo el 25% de los posibles receptores tienen hermanos HLA-idénticos, es por esto que se usan fuentes alternativas de células madre como donantes HLA idénticos no vinculados, que se buscan en los registros internacionales de donación; donantes haploidenticos y el trasplante de sangre de cordón umbilical<sup>1</sup>.

Los trasplantes haploidenticos son una oportunidad para pacientes sin donante idéntico dado que, casi todos los pacientes tendrán un donante haploidentico disponible, padres, hermanos, hijos u otros parientes. Se ha estimado que más del 95% de los pacientes pueden encontrar al menos un donante haploidentico en su familia<sup>2</sup>.

La búsqueda del donante es más rápida comparado con las otras fuentes ayudando así a los pacientes que necesitan un trasplante con urgencia, además el costo de adquirir el injerto es mucho menor que obtener células madre de cordón umbilical o HLA idénticos no vinculados en los países donde no existan registros de donantes voluntarios<sup>2</sup>.

El trasplante haploidentico ha mostrado desenlaces en supervivencia comparable con trasplantes de hermanos HLA idénticos<sup>3,4</sup>. No obstante, se presenta una aloactividad bidireccional intensa que se relaciona con la alta carga de células T del donante reactivas a los antígenos HLA del receptor, aumentando la incidencia de falla del injerto y enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica<sup>5</sup>.

Existen poca evidencia científica en Latinoamérica sobre los desenlaces del trasplante haploidentico en pacientes con LMA. El objetivo de este estudio es presentar la experiencia y resultados del trasplante haploidentico en pacientes adultos con LMA en la Fundación Valle del Lili, Cali (Colombia).

## Materiales y métodos

Se realizó estudio de cohorte retrospectiva. Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos ( $\geq 18$  años), con LMA no promielocítica de novo o secundaria en primera (CR1) o segunda (CR2) remisión completa, que no tuvieran donante idéntico relacionado (HLA compatible  $> 9/10$ ), llevados a trasplante con donante haploidentico (HLA compatible 5-8/10, usando tipificación para HLA con técnicas de mediana resolución de ADN) entre enero del 2013 y diciembre del 2017, en la Fundación Valle del Lili. Se excluyeron del estudio pacientes con diagnósticos de síndrome mielodisplásico y sarcoma mieloide.

Los pacientes fueron seguidos hasta la fecha de muerte o último seguimiento registrado en la historia clínica. La recolección de datos se realizó posterior a la aprobación del comité de ética de la institución.

Todos los pacientes recibieron protocolo de condicionamiento mieloablativo basado en: fludarabina (30 mg/m<sup>2</sup> los días -5 a

-2), busulfán (110mg/m<sup>2</sup> día -5 a -2), más irradiación corporal total (TBI) fraccionado entre 400- 1300cGy. Profilaxis de EICH con ciclosporina (2mg/kg) y ciclofosfamida (50 mg/kg día +3 y +5). Se aplicó factor estimulante de colonias granulocíticas G-CSF a partir del día +7 hasta obtener injerto mieloide. Todos los pacientes recibieron profilaxis antiinfecciosa según protocolo institucional.

El protocolo de movilización y recolección de progenitores hematopoyeticos de sangre periférica se llevó a cabo con filgrastim (10  $\mu$ g/kg/día) por 5 días, posterior crio preservación con dimetilsulfóxido y congelación de células a una temperatura de -84 °C.

## Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para las variables consideradas en el análisis. Las variables categóricas se resumen como proporciones y las variables continuas como mediana con su rango intercuartil (RIC).

Los resultados medidos fueron: supervivencia libre de evento (SLE); incidencia de recaída; mortalidad relacionada al trasplante; supervivencia global (SG); enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICHa), y enfermedad de injerto contra huésped crónico (EICHc).

La recaída se definió como la presencia de 5% de blastos en médula ósea y/o reaparición de la enfermedad subyacente. Mortalidad asociada al trasplante se definió como muerte sin evidencia de recaída o progresión. SG se definió como el tiempo desde el trasplante hasta la muerte, independientemente de la causa. SLE fue definido como supervivencia libre de muerte o recaída. La enfermedad injerto contra huésped fue diagnosticada y graduada según los criterios clínicos y paraclínicos de la escala de Glucksberg<sup>6</sup>.

El injerto de neutrófilos se definió como el primer día cuando el conteo de neutrófilos fue  $>500$  cel/ $\mu$ L durante tres días consecutivos. El injerto de plaquetas se definió como el primer día en que el recuento de plaquetas fue  $>20 \times 10^3/\mu$ L durante tres días consecutivos sin soporte transfusional. La falla primaria del injerto mieloide se definió como la ausencia de injerto después del TCMH hasta el día+28.

Las incidencias acumuladas se utilizaron para estimar los puntos finales de mortalidad asociada al trasplante, incidencia de recaída, injerto y EICH. Las probabilidades de SG y SLE se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier. Se hizo un análisis comparativo para SG y SLE según el puntaje de riesgo del grupo europeo para el trasplante de sangre y médula ósea (EBMT, por sus siglas en inglés) utilizando log-rank test. Los datos se analizaron en el software estadístico STATA 12<sup>®</sup>.

## Resultados

En el periodo de estudio se realizaron 47 trasplantes en pacientes con leucemia mieloide aguda, de los cuales 21 fueron de donante haploidentico. Las características basales se

muestran en la *tabla 1*. La proporción de pacientes trasplantados en primera remisión completa fue del 67% (n=14). La mediana de edad de los pacientes al trasplante fue de 33 años ( $\pm 11,8$ ) y de los donantes de 31 años ( $\pm 13$ ). El 81% (n=17) eran hermanos. El 81% (n=17), tenían serología positiva para CMV tanto el donante como el receptor. La mediana de seguimiento fue de 38 meses. La fuente de célula madre fue de sangre periférica en el 100% de los receptores.

De los 21 pacientes incluidos 18 tuvieron injerto mieloide y plaquetar. Tres pacientes murieron antes del tiempo esperado de injerto. La mediana de injerto mieloide fue de 17 días (rango de 13 a 26 días) y la mediana de injerto plaquetar 19 días (rango 7 a 32 días).

De los 21 pacientes, solo 11 permanecen vivos hasta la fecha de censura, sin evidencia clínica, ni paraclínica de progresión de la enfermedad. La tasa de mortalidad de la cohorte fue de 47,6%

(10/21 pacientes). La etiología de la muerte fue: 6 casos por infecciones severas (4 bacteriemias, 1 caso de enfermedad por citomegalovirus y 1 caso de fascitis necrotizante); 4 casos fueron muertes relacionadas a recaída. Siete pacientes fallecieron antes del día +100 postrasplante.

La incidencia de EICHa grado II-IV fue del 19% (4/21 pacientes), de los cuales el 5% tenían EICH grave (grado III-IV). La incidencia acumulada de EICHc moderada-severa fue del 19% con compromiso hepático, neurológico, gastrointestinal y cutáneo. En todos los pacientes con EICH se administró manejo de primera línea con esteroides. En este estudio no se registraron muertes por enfermedad injerto versus huésped.

A 38 meses de seguimiento la incidencia acumulada de recaída fue del 37,6% y la mortalidad relacionada al trasplante fue del 38,3%. A los 3 años de seguimiento la SG y SLE fue del 38% (*fig. 1*). Al estratificar la supervivencia según score de riesgo pretrasplante EBMT, la supervivencia global a 3 años de pacientes con puntaje EBMT >3 es de 20% (*fig. 2*).

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes y los donantes

Variables	Número de pacientes (n =21)
Edad del receptor en años	
Media $\pm$ DE (rango)	33 $\pm$ 11,8 (18 - 60)
Género masculino	10 (47,6%)
Estadio clínico, n (%)	
Primera revisión completa	14 (67%)
Segunda revisión completa	3 (14%)
Tercera revisión completa	1 (4,7%)
EMR Positiva	2 (9%)
Riesgo Pretrasplante EBMT, n (%)	
2	9 (43%)
3	7 (33%)
4	2 (9%)
5	1 (5%)
6	1 (5%)
7	1 (5%)
Compatibilidad de HLA, n (%)	
5/10	11 (52%)
6/10	2 (9%)
7/10	4 (19%)
8/10	2 (9%)
SD	2 (9%)
Genero donante - receptor, n (%)	
Hombre - hombre	6 (29%)
Hombre - mujer	7 (33%)
Mujer - mujer	4 (19%)
Mujer - hombre	4 (19%)
Estatus serológico para CMV, n (%) (donante- receptor)	
Positivo-positivo	17 (81%)
Negativo-negativo	0
Positivo-negativo	1 (5%)
Negativo-positivo	3 (14%)

## Discusión

El TPH es el tratamiento de elección para pacientes con leucemia mieloide aguda: estándar, de alto riesgo o quimiorrefractaria. Con el tiempo los avances en los protocolos de condicionamiento, la manipulación de las células, la profilaxis de EICH y los cuidados de apoyo han permitido que el trasplante haploidéntico sea una opción para estos pacientes<sup>3,7</sup>.

En nuestro país la tasa de trasplantes haploidénticos ha aumentado: en 2015, el Instituto Nacional de Salud y la Coordinación nacional de la red de donación y trasplantes informó que las 15 instituciones con servicio de trasplante de precursores hematopoyéticos realizaron un total de: 632 trasplantes, con un aumento del 8% con respecto al 2014, el 16% era de donante haploidénticos. Presentando un incremento del 24% con respecto al año anterior. El mayor número de los trasplantes haploidénticos para ese año (29/102) fueron realizados en nuestro centro Fundación Valle de Lili<sup>8</sup>.

El TPH alogénico es una terapia potencialmente curativa para la LMA con tasas de SG a 3 y 5 años que van desde 23% a 88% en función del perfil de riesgo y la respuesta a la terapia de inducción<sup>9</sup>. En nuestro estudio la SG fue del 38% a 3 años, al compararnos con estudios que incluyeron población y regímenes de acondicionamiento similares a la nuestra (*tabla 2*)<sup>3,9-12</sup>, la supervivencia en nuestro centro fue inferior, creemos que esto está relacionado con la curva de aprendizaje derivado de la reciente implementación del trasplante alogénico haploidéntico en nuestro centro, que inició en 2013 mientras que los otros centros iniciaron entre 2005 y 2008<sup>7,10-12</sup>. Otro factor que impactó la supervivencia de nuestros pacientes fue la alta tasa de infecciones por gérmenes multirresistentes, esto se explica por el estado profundo y prolongado de la inmunosupresión asociada al trasplante lo cual incrementa el riesgo de infecciones oportunistas letales, a pesar de la profilaxis antiinfecciosa y las medidas generales<sup>13,15</sup>.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) para esta cohorte fue del 38%, lo cual es comparable con los demás centros de trasplante haploidéntico en LMA donde las tasas oscilan entre 22-61% (*tabla 2*)<sup>3,9-12</sup>. Se debe tener en cuenta que nuestra población incluye pacientes con diagnóstico de LMA, la mayoría en primera remisión completa y pueden encontrarse variaciones al compararnos con otros estudios, pues los resultados se modifican dependiendo del subtipo de LMA, el riesgo citogenético y las estrategias de condicionamiento usadas en el trasplante.

La mortalidad relacionada al trasplante en nuestro estudio fue del 26% a 100 días y de 38,3% a 38 meses de seguimiento, similares e incluso inferiores a otras series con menor tiempo

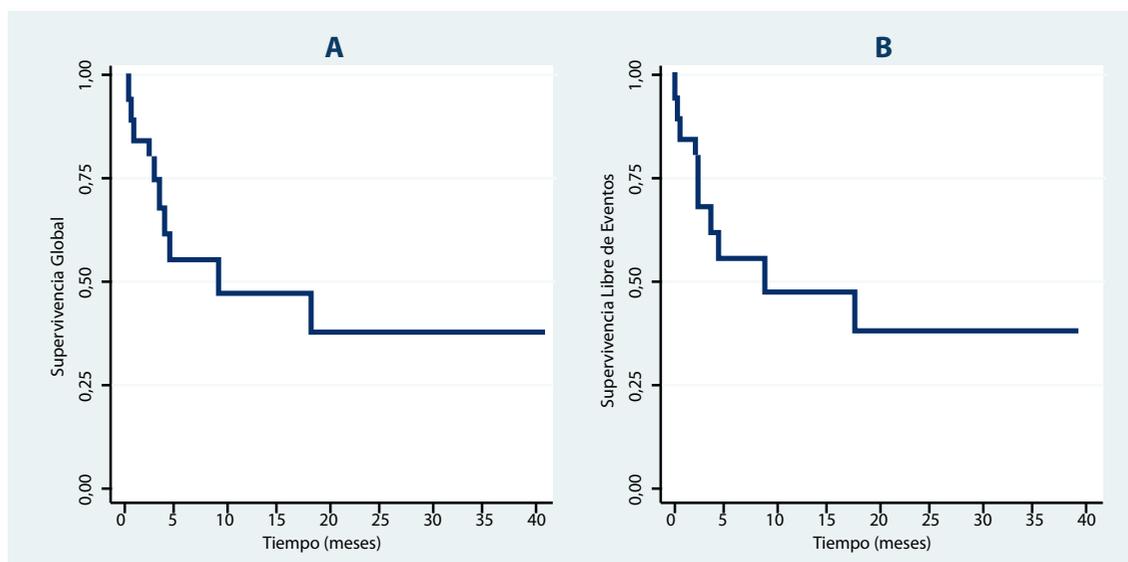


Figura 1. Supervivencia Global y libre de enfermedad.

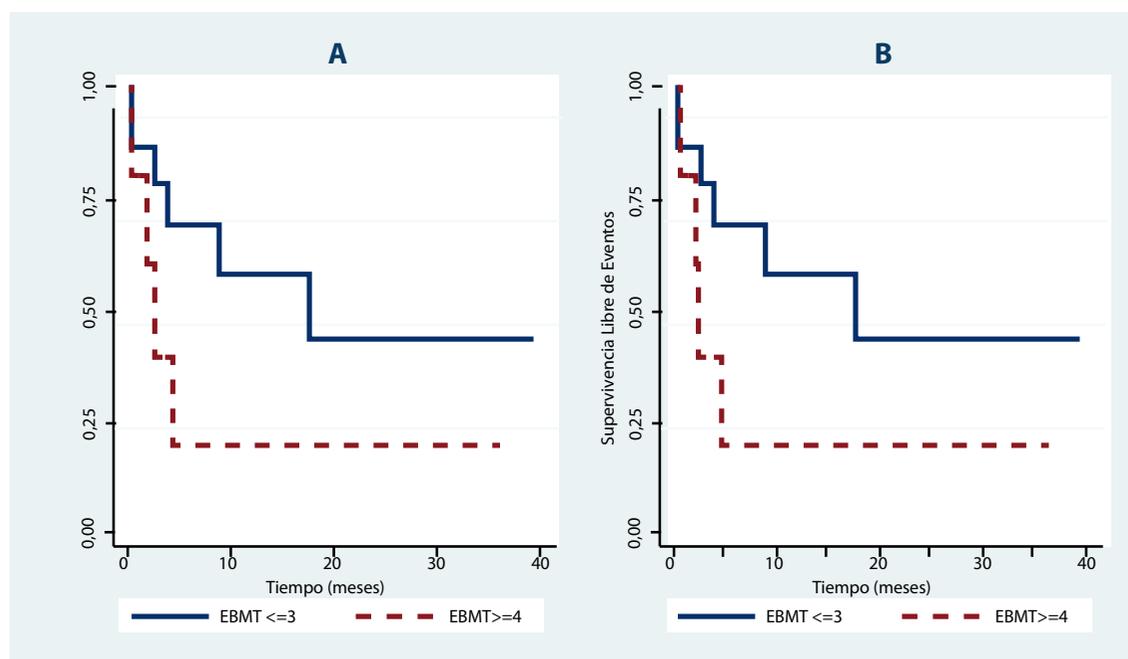


Figura 2. Supervivencia global y libre de enfermedad estratificada por EBMT.

de seguimiento como la de Sestili et al. con una mortalidad del 48%<sup>15</sup>, sin embargo, es importante referir que en los últimos 10 años la mortalidad relacionada al trasplante ha venido en descenso asociado a la mejoría en las estrategias de soporte, los protocolos de condicionamiento y la mejor tipificación de los HLA<sup>10,16</sup>.

Otra preocupación relacionada a los trasplantes haploidénticos es el tiempo entre el trasplante y el injerto. La mediana de injerto para neutrófilos y plaquetas en nuestro estudio fue de 17 y 19 días respectivamente. Resultados similares a los reportes de Di Stasi, Ciurea y Rashidj<sup>3,11,16</sup>.

Los resultados iniciales de los trasplantes con donante haploidéntico no fueron satisfactorios dado la alta incidencia de EICHa<sup>17</sup>. Se han planteado diversas estrategias para disminuir la incidencia de EICHa, estas se basan en injertos con depleción de células T ex vivo y las técnicas con células

T repletas en las cuales se encuentran los protocolos basados en ciclofosfamida postrasplante<sup>18</sup>. En este estudio se encontró una incidencia acumulada de EICHa grado II-IV y grado III-IV, del 19% y 5% respectivamente. Esta cifra es comparable con los estudios en los que se usó similar estrategia de profilaxis basada en ciclofosfamida postrasplante (tabla 2). Es un resultado satisfactorio dado que el EICHa es una complicación postrasplante que se asocia con una disminución significativa en la supervivencia, por otro lado, la incidencia de EICII crónico también es similar a lo reportado en las otras series mencionadas.

Nuestro estudio tuvo como limitaciones ser un diseño retrospectivo con un número reducido de pacientes, creemos que hay algunas variables no medidas que podrían impactar la supervivencia global como la evaluación de riesgo citogenético y molecular que no estaba disponible para los pacientes

Tabla 2. Resultados de eficacia y seguridad de haplo-HCT en LMA

Autor y referencia.	Años del seguimiento	n	% LMA	Tiempo de seguimiento (años)	Profilaxis EICH	aEICH Grado II-IV, %	cEICH, %	NRM, %	Recaída	DFS, %	OS, %
Arrieta E, et al.	2013-2017	21	100	3	CS+CY	19	19	38,3	37	38	38
Salvatore D, et al.	2007-2015	185	100	1,8	CY	21	33	23	19	58	68
Di Stasi, et al.	2005-2012	32	14	1,1	CY+MFM+-TAC	29*	11	24	33	30	66
Ciurea S, et al.	2008-2012	104	100	3,25	CY+CS+M-FM	16*	30	14	44	NR	45
Brissot E, et al.	2007-2014	199	100	1,3	CY+ATG	28,2	19,3	25,3	52	22,8	29,3
Yahng SA, et al.	2008-2013	80	100	2,3	TAC+MTX	47,5	11,2	44,5	26,6	61,1	66

CS: ciclosporina, Cy: ciclofosfamida, MFM: micofenolato mofetil, TAC: tacrolimus, MTX: metotrexate  
 \*Es solo grado 2, ninguno severo. \*\* cifra para pacientes con régimen mioablativo

trasplantados antes de 2016. Otro factor es el tiempo prolongado que tienen la mayoría de los pacientes entre la indicación del trasplante y su autorización por parte de la entidad de salud responsable<sup>3</sup>, lo cual los expone a un periodo mayor de susceptibilidad a infecciones y recaída de la enfermedad de base. Sin embargo, los resultados son comparables con los reportes de las grandes series internacionales en pacientes con LMA.

Los resultados de esta serie permiten establecer la base de un perfil demográfico y los resultados del trasplante alogénico haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante para nuestro país y región, además de identificar variaciones en relación a desenlaces y complicaciones en un país latinoamericano.

Los resultados de este estudio sugieren que el trasplante haploidéntico es una alternativa factible como tratamiento para pacientes con diagnóstico de LMA en nuestro medio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiación

Fuente de financiación, equipo investigador.

## Agradecimientos

Agradecemos al personal asistencial por su apoyo al trabajo clínico.

## Bibliografía

- Reisner Y, Hagin D, Martelli MF. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood*. 2011;118(23):6006-17.
- Parmesar K, Raj K. Haploidentical Stem Cell Transplantation in Adult Haematological Malignancies. *Adv Hematol*. 2016;2016:1-16.
- Di Stasi A, Milton DR, Poon LM, Hamdi A, Rondon G, Chen J, et al. Similar Transplantation Outcomes for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Haploidentical versus 10/10 Human Leukocyte Antigen-Matched Unrelated and Related Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):1975-81.
- Al-Homsi AS, Roy TS, Cole K, Feng Y, Duffner U. Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide for the Prevention of Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(4):604-11.
- Godley LA, van Besien K. The Next Frontier for Stem Cell Transplantation. *JAMA*. 2010;303(14):1421-2.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hovs J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplantation*. 1995;15(6):825-8.
- Lee CJ, Savani BN, Mohty M, Labopin M, Ruggeri A, Schmid C, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2017;102(11):1810-22.
- INS I nacional de salud. INFORME ANUAL RED DE DONACIÓN Y TRASPLANTES COLOMBIA. Edición En Línea AUTORES GRUPO RED DE DONACIÓN Y TRASPLANTES; 2015. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/Direcciones/RedesSaludPublica/DonacionOrganosYTejidos/Estadisticas/Informe Red de Donación y Trasplante 2015.pdf](https://www.ins.gov.co/Direcciones/RedesSaludPublica/DonacionOrganosYTejidos/Estadisticas/Informe%20Red%20de%20Donacion%20y%20Trasplante%202015.pdf). Accessed October 25, 2018.
- Salvatore D, Labopin M, Ruggeri A, Battipaglia G, Ghavamzadeh A, Ciceri F, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical versus matched sibling donor in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission with intermediate or high-risk cytogenetics: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2018;103(8):1317-28.
- Yahng SA, Kim JH, Jeon YW, Yoon JH, Shin SH, Lee SE, et al. A Well-Tolerated Regimen of 800 cGy TBI-Fludarabine-Busulfan-ATG for Reliable Engraftment after Unmanipulated Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(1):119-29.

11. Ciurea SO, Champlin RE. Donor Selection in T Cell-Replete Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Knowns, Unknowns, and Controversies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(2):180-4.
12. Brissot E, Labopin M, Ehninger G, Stelljes M, Brecht A, Ganser A, et al. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: A report of 1578 patients from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Haematologica.* October 2018;haematol.2017.187450.
13. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(9):757-69.
14. Forcina A, Rancoita PMV, Marasco V, Greco R, Lupo-Stanghellini MT, Carrabba M, et al. Infection-Related Mortality (IRM) after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Age, CMV Status, Pre-Transplant IgA and IgM Levels Predict IRM and Survival in a New Clinico-Biological Scoring System Developed in 492 Consecutive Patients. *Blood.* 2016;128(22):2220.
15. Sestili S, Labopin M, Ruggeri A, Velardi A, Ciceri F, Maertens J, et al. T-cell-depleted haploidentical stem cell transplantation results improve with time in adults with acute leukemia: A study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Cancer.* 2018;124(10):2142-50.
16. Rashidi A, DiPersio JF, Westervelt P, Vij R, Schroeder MA, Cashen AF, et al. Comparison of Outcomes after Peripheral Blood Haploidentical versus Matched Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Single-Center Review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(9):1696-1701.
17. Spitzer TR. Haploidentical stem cell transplantation: the always present but overlooked donor. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2005:390-5.
18. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;13(1):10-24.