

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Leonardo Javier Arcuri

Comparação entre Transplante Haploidêntico e Transplante com Doador Não-Aparentado em Pacientes com Doenças Hematológicas

Rio de Janeiro

2021

Leonardo Javier Arcuri

**Comparação entre Transplante Haploidêntico e Transplante com Doador Não-
Aparentado em Pacientes com Doenças Hematológicas**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Guilherme Fonseca Pacheco.

Rio de Janeiro

2021

Título do trabalho em inglês: Comparison between haploidentical- and unrelated- donor transplantation in patients with hematologic diseases.

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

A675c Arcuri, Leonardo Javier.
 Comparação entre transplante haploidêntico e transplante com
 doador não-aparentado em pacientes com doenças hematológicas /
 Leonardo Javier Arcuri. — 2021.
 163 f. : il. color. ; tab.

 Orientador: Antonio Guilherme Fonseca Pacheco.
 Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de
 Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2021.

 1. Transplante de Medula Óssea. 2. Transplante Haploidêntico.
 3. Citomegalovirus. 4. Metanálise. 5. Doadores de Tecidos.
 6. Transplante Não-Aparentado. I. Título.

CDD – 23.ed. – 362.19795

Leonardo Javier Arcuri

**Comparação entre Transplante Haploidêntico e Transplante com Doador Não-
Aparentado em Pacientes com Doenças Hematológicas**

Tese ou Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Epidemiologia.

Aprovada em: 05 de outubro de 2021.

Banca Examinadora

Prof^ª. Dra. Andreza Alice Feitosa Ribeiro
Hospital Israelita Albert Einstein

Prof^ª. Dra. Maria Claudia Rodrigues Moreira
Instituto Nacional de Cancer

Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade
Fundação Oswaldo Cruz- Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof^ª. Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira
Fundação Oswaldo Cruz- Escola Nacional de Saúde Pública

Prof. Dr. Antonio Guilherme Fonseca Pacheco (Orientador)
Fundação Oswaldo Cruz- Escola Nacional de Saúde Pública

Rio de Janeiro

2021

AGRADECIMENTOS

Ao REDOME, pela disponibilização de dados de custo;

Ao INCA, pela disponibilização dos dados clínicos e da logística para esta pós-graduação;

À FIOCRUZ e ao Antonio Pacheco, pela prazerosa jornada.

It's a god-awful small affair

BOWIE, 1971.

RESUMO

O transplante de alogênico de células tronco hematopoiéticas é o tratamento mais eficaz para uma série de doenças malignas e não-malignas. Como apenas cerca de 25% dos pacientes terão doador compatível, o número de transplantes de doador alternativo vem crescendo no mundo. O objetivo deste trabalho foi comparar os resultados de transplante haploidêntico com doador não-aparentado. Foi, inicialmente, feita uma meta-análise de estudos que tinham comparado transplante haploidêntico a transplante não-aparentado, em que não encontramos nenhuma diferença em termos de sobrevida global ou recaída de doença e uma pequena diferença na mortalidade não relacionada a recaída. Encontramos menor risco de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) para transplante haploidêntico que aparentemente se deveu à maior frequência de uso de fonte medula óssea. Após, fizemos um estudo de coorte no Rio de Janeiro comparando os resultados de transplante haploideênico à transplante não-aparentado. Em uma população que utilizou majoritariamente medula óssea e cujos pacientes do grupo não-aparentado fizeram profilaxia à base de ATG ou PTCy, não identificamos qualquer diferença entre os dois tipos de transplante. Mostramos piores resultados em termos de sobrevida e mortalidade não-relacionada a recaída com o uso de sangue periférico. Mostramos ainda um aumento na incidência de DECH quando combinou-se fonte periférica à uma celularidade CD34 maior que $2.8 \times 10^6/\text{kg}$. Para reativação de CMV, o risco foi menor com doses maiores de CD34, e maiores naqueles com títulos pré-transplante de CMV IgG altos, que tiveram DECH aguda ou que receberam condicionamento de intensidade reduzida.

Palavras-chave: Transplante de medula óssea; transplante haploidêntico; transplante não-aparentado; citomegalovírus; metanálise.

ABSTRACT

Hematopoietic stem cell allogeneic (HSCT) transplantation, or bone marrow transplantation, is the most effective treatment for a wide range of malignant and non-malignant diseases. As only about 25% of patients will have an HLA-compatible donor, the number of transplants from unrelated donors and haploidentical donors is growing worldwide. The objective of this work is to compare the results of haploidentical with unrelated donor transplantation. Initially, we performed a meta-analysis of studies that had compared haploidentical transplantation to unrelated transplantation, in which we found no difference in terms of overall survival or disease relapse and a small difference in non-relapse mortality. We found a lower risk of graft-versus-host disease (GVHD) for haploidentical transplantation, apparently due to the higher frequency of bone marrow source. Subsequently, we conducted a cohort study in Rio de Janeiro comparing the results of haploidentical transplantation to unrelated transplantation. In a population that used mostly bone marrow and whose patients in the unrelated group received ATG- or PTCy-based GVHD prophylaxis, we did not identify any difference between the two types of transplant. In the cohort study, we showed worse results in terms of overall survival and non-relapse mortality with the use of peripheral blood. We also showed an increase in the incidence of GVHD when a peripheral source was combined with a CD34 cell count greater than $2.8 \times 10^6/\text{kg}$. For reactivation of CMV, the risk was lower with higher doses of CD34, and higher in patients with pre-transplant CMV IgG titers greater than 100 U/mL, who had acute GVHD or who received reduced-intensity conditioning.

Keywords: Bone marrow transplantation; haploidentical transplantation; unrelated donor transplantation; cytomegalovirus; meta-analysis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABO	Sistema ABO
ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
ATE	<i>Average treatment effect</i>
ATG	Imunoglobulina anti-timócito
ATT	<i>Average treatment effect on the treated</i>
CEP	Comite de ética em pesquisa
CIBMTR	<i>Center for International Blood and Marrow Transplantation Research</i>
CMV	Citomegalovirus
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
DRI	<i>Disease risk index</i>
DRM	Doença residual mínima
EBV	Epstein-Barr vírus
HHV-6	Herpes vírus humano 6
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HR	<i>Hazard-ratio</i>
KIR	Killer immunoglobulin-like receptor
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
MA	Mieloablativo
MMF	Micofenolato mofetil
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NMA	Não-mieloablativo
NMDP	National Marrow Donor Program
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PTCy	Ciclofosfamida pós-transplante
REDOME	Registro Brasileiro de Doadores de Medula
RIC	Intensidade reduzida
RSV	Vírus sincicial respiratório
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TMO	Transplante de medula óssea, sinônimo do TCTH
WBMT	<i>World Network for Blood and Marrow Transplantation</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1. COMPATIBILIDADE PARA TRANSPLANTE.....	13
2.2. TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.....	15
2.3. MODELOS DE INDICAÇÕES DE TRANSPLANTE.....	16
2.3.1. Leucemias agudas.....	16
2.3.2. Anemia aplásica	18
2.4. COMPLICAÇÕES PÓS TRANSPLANTE.....	19
2.5. INFECÇÕES VIRAIS PÓS TRANSPLANTE	19
2.6. DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO.....	21
2.7. PROFILAXIA DE DECH COM IMUNOGLOBULINA ANTI-TIMÓCITO	22
2.8. TRANSPLANTE HAPLOIDÊNTICO – HISTÓRICO	23
2.9. REVISITANDO O PAPEL DA COMPATIBILIDADE HLA	25
2.10. TRANSPLANTE HAPLOIDÊNTICO: VANTAGENS E DESVANTAGENS	26
2.11. TRANSPLANTE NO BRASIL.....	27
2.12. RESULTADOS BRASILEIROS	30
3. OBJETIVOS	31
3.1. OBJETIVO GERAL.....	31
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
4. JUSTIFICATIVA.....	32
5. METODOLOGIA.....	33
5.1. METANALISE.....	33
5.2. ESTUDO DE COORTE	33
5.3. MÉTODOS UTILIZADOS NAS ANÁLISES	36
5.3.1. Análise de Sobrevida	36
5.3.2. Funções de Sobrevida.....	36
5.3.3. Método de Kaplan-Meier	37
5.3.4. Modelo semiparamétrico de riscos proporcionais de Cox	37
5.3.5. Pressupostos de do modelo de Cox.....	38
5.3.6. Modelo de Cox para eventos competitivos	40
5.3.7. Escore de propensão para estudos não-randomizados.....	41

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	43
7. RESULTADOS.....	44
7.1. HAPLOIDENTICAL TRANSPLANTATION WITH POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE VERSUS UNRELATED DONOR HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.....	45
7.2. PTCY-BASED HAPLOIDENTICAL VERSUS ATG- OR PTCY-BASED UNRELATED DONOR TRANSPLANTATION: A SINGLE-CENTER ANALYSIS USING PROPENSITY SCORE WEIGHTING	68
7.3. IMPACT OF ANTI-CMV IGG TITERS AND CD34 COUNT PRIOR TO HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FROM ALTERNATIVE DONORS IN CYTOMEGALOVIRUS REACTIVATION	82
8. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	96
REFERÊNCIAS	99
ANEXO A - MATERIAL SUPLEMENTAR DO ARTIGO 1.	116
ANEXO B - MATERIAL SUPLEMENTAR DO ARTIGO 2	159
ANEXO C - MATERIAL SUPLEMENTAR DO ARTIGO 3.....	162

1. INTRODUÇÃO

O transplante de alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), ou transplante de medula óssea (quadro 1), é o tratamento mais eficaz para leucemias agudas, com as menores taxas de recaída (GUPTA et al., 2013; LI et al., 2015). É, ainda, o tratamento de escolha para algumas doenças não-malignas, como anemia aplásica (BACIGALUPO et al., 2000; GEORGES; STORB, 2016).

O transplante requer a seleção do melhor doador (APPELBAUM, 2007; COPELAN, 2006, p. 50). Atualmente, o doador ideal é um irmão, compatível 100% no nível dos *loci* HLA (doador aparentado). Como cada irmão tem cerca de 25% de chance de ser 100% compatível, criou-se em vários países do mundo uma estrutura de cadastro de potenciais doadores não-aparentados de medula óssea. Esses potenciais doadores tinham seus *loci* HLA tipados, e eram convocados para doação (doador não aparentado) caso houvesse algum potencial receptor compatível. Hoje, a chance de se encontrar um doador compatível gira em torno de 70%, sendo menor em minorias étnicas. Do ponto de vista individual, a chance de uma pessoa ser compatível com outra pessoa, não-familiar, é de cerca de 1:100.000.

A realização do transplante dependia, até há pouco tempo, da disponibilidade de um doador HLA 100% compatível, seja familiar ou de banco de doadores (não-aparentado) (LATHAM; LITTLE; MADRIGAL, 2014). O transplante haploidêntico consiste na utilização de um doador familiar (pai, mãe, irmão, meio-irmão ou filho) pelo menos HLA-50% compatível (LUZNIK et al., 2008). Com isso, o número de pacientes sem doadores reduziu-se drasticamente. Pais e filhos são, por definição, haploidênticos, enquanto cada irmão tem 50% de chance de ser haploidêntico.

Quadro 1. Tipos de transplante de células tronco hematopoiéticas

Tipo de Transplante	Doador
Autólogo	O próprio paciente
Alogênico aparentado	Usualmente irmão, HLA-compatível
Alogênico não-aparentado compatível	Banco de doadores, HLA-compatível
Alogênico não-aparentado incompatível	Banco de doadores, até 2 incompatibilidades HLA
Cordão umbilical e placentário	Sangue de cordão umbilical e placentário, até 2 incompatibilidades HLA
Haploidêntico	Usualmente familiar de 1º. Grau, HLA pelo menos 50% incompatível
HLA, antígeno leucocitário humano	

Historicamente, o transplante haploidêntico exigia a remoção *in vitro* de células T. Além de ser um processo caro que dependia de uma equipe altamente especializada, levava a altas taxas de mortalidade não-relacionada a recaída, recaída de doença, infecção e rejeição. A técnica desenvolvida pelo Hospital John Hopkins (LUZNIK et al., 2008), publicada em 2008, consiste na utilização da ciclofosfamida pós transplante, dispensando a necessidade de manipulação *in vitro* da medula óssea coletada. Este procedimento é facilmente reproduzível, relativamente barato, associado a baixa mortalidade e a controle satisfatório de doença neoplásica. O transplante com doador não-aparentado, por outro lado, é um procedimento em que há, mundialmente, mais de 30 anos de experiência. Há poucas comparações de transplante haploidêntico com transplante não-aparentado, e não há publicações brasileiras que tenham comparado essas duas modalidades de transplante.

O transplante em si inicia-se com uma quimioterapia, com ou sem radioterapia, em doses que seriam letais sem o transplante, e é chamado de “condicionamento”. O objetivo do condicionamento é tratar a doença neoplásica e imunossuprimir o paciente, de forma a não rejeitar as células-tronco hematopoiéticas a serem transplantada. Como efeito colateral do condicionamento, destacam-se a mucosite e a aplasia da medula óssea. Após o condicionamento, as células-tronco do doador são coletadas (diretamente da medula óssea ou através de sangue

periférico mobilizado) e infundidas no paciente. As células-tronco do doador alojar-se-ão na medula óssea do receptor, regenerando o órgão.

O período entre a infusão das células-tronco e a regeneração da medula óssea compreende o período de aplasia, quando o paciente está sob maior risco de complicações infecciosas bacterianas e fúngicas.

O fim do período de aplasia coincide com a recuperação hematológica do paciente. Neste momento, o paciente passa a estar sob maior risco de infecções virais, principalmente reativação de citomegalovírus (CMV), e da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). Não apenas as células-tronco hematopoiéticas geram novos linfócitos (sistema imune), como são transplantados linfócitos maduros do doador. Se por um lado essas células são responsáveis por a médio e longo prazo eliminar as células neoplásicas, elas também podem ser aloimunes e levar à DECH, que é quando esses linfócitos do doador reconhecem antígenos do receptor como *non-self*. O tratamento de DECH costuma envolver aumento da imunossupressão.

2. REVISÃO DE LITERATURA

No mundo, hoje, são realizados cerca de 70.000 TCTH (GRATWOHL, 2018). Um estudo realizado pela *Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation* (WBMT), uma organização não-governamental reconhecida pela Organização das Nações Unidas, mostra que o número anual de transplantes realizados no mundo vem crescendo linearmente, sem viés de estagnação (GRATWOHL et al., 2015). Na Europa, houve um aumento quase exponencial no número de transplantes haploidênticos entre 2010 e 2015 e uma queda substancial do número de transplantes de cordão (PASSWEG et al., 2017). O número de transplantes realizados e a taxa de transplantes em cada país, que varia de menos de 1 a mais de 500 por 10 milhões de habitantes, e está fortemente associado a fatores macroeconômicos e a infraestrutura: mais transplantes são realizados em países com maior renda *per capita* e com registros grandes de doadores não-aparentados (GRATWOHL, 2018).

No Brasil, dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (www.abto.org.br) mostram que, em 2017, foram realizados cerca de 55 transplantes alogênicos por 10 milhões de habitantes no Brasil (número absoluto: 1.126). No entanto, a distribuição de transplantes pelo Brasil não é uniforme, e 70% dos transplantes no país são realizados em apenas dois estados (SP e PR). O Estado do Rio de Janeiro realizou cerca de 6,5% dos transplantes no Brasil naquele período.

2.1. COMPATIBILIDADE PARA TRANSPLANTE

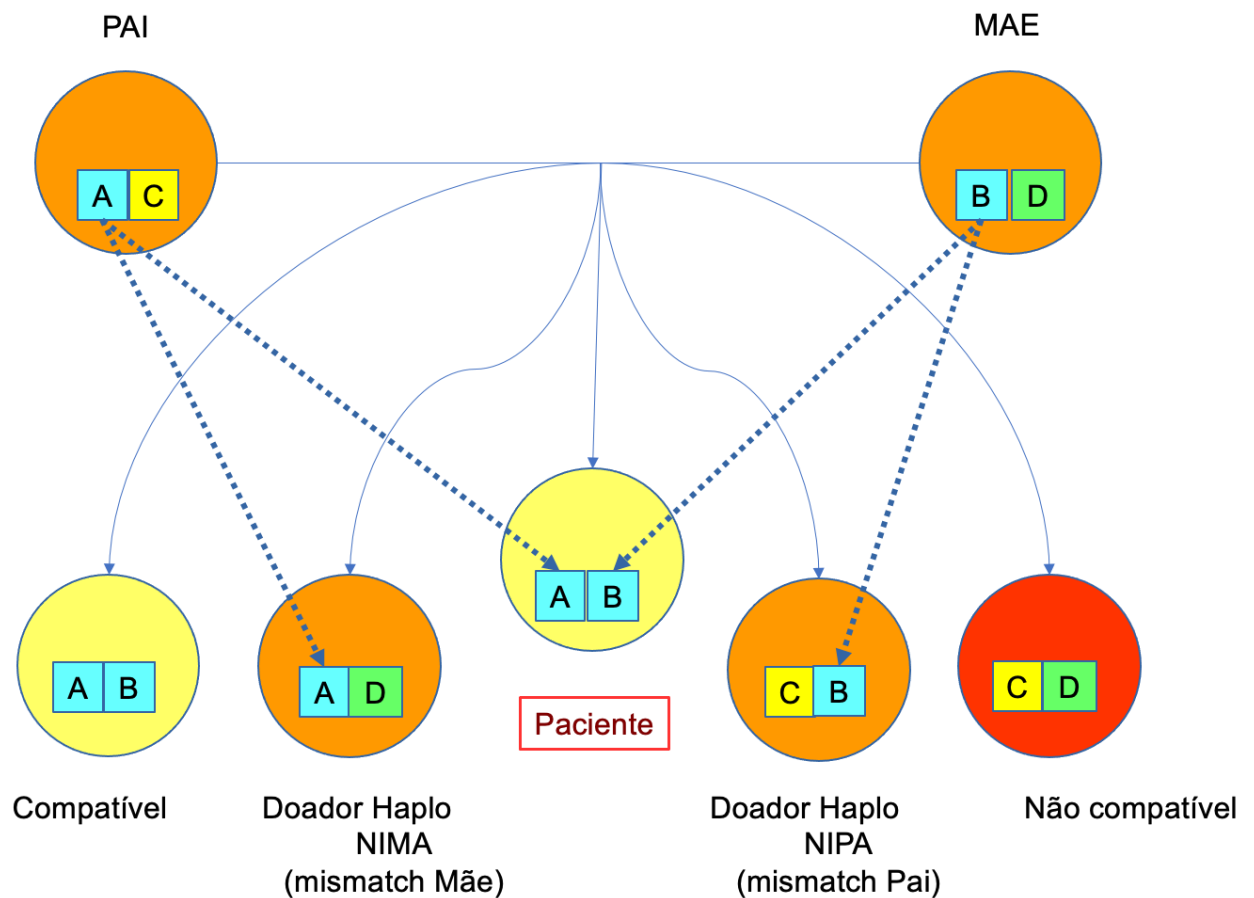
A compatibilidade para transplante é definida pelos antígenos de histocompatibilidade maior (MHC), presentes no cromossomo 6 e composto pelos genes HLA (antígeno leucocitário humano) (LATHAM; LITTLE; MADRIGAL, 2014). É o grupo de genes mais polimórficos da humanidade, sendo responsável pela apresentação de antígenos e pela resposta imune. Para transplante, habitualmente são tipados os genes HLA-A, HLA-B, HLA-C (chamados HLA classe I), HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP (HLA classe II). Esse grupo de HLA é herdado em bloco, e cada um desses blocos é chamado de haplótipo. Cada indivíduo possui dois haplótipos: um herdado da mãe, e outro herdado do pai. Um estudo do NMDP (LEE et al., 2007) mostrou que a melhoria nos métodos de tipagem desses loci aumentou a sobrevivência dos pacientes, e que uma única incompatibilidade em HLA-A, B, C ou DR leva a uma redução da sobrevivência global em 9 pontos percentuais, além de um maior risco de doença do enxerto contra o hospedeiro.

Como esse grupo de genes são frequentemente herdados em bloco e têm baixa incidência de recombinação, cada irmão de mesmo pai e mesma mãe tem cerca de 25% de chance de ser HLA-compatível. Por outro lado, a chance de duas pessoas de famílias diferentes serem compatíveis é cerca de 1:100.000. Os pacientes que não têm doador na família HLA-compatível dependem de encontrar doadores voluntários em registros como o Registro Brasileiro de Doadores de Medula (REDOME) e *National Marrow Donor Program* (NMDP, norte-americano; <http://bethematch.org>) ou sangue de cordão umbilical e placentário em bancos de cordão, como a rede BrasilCord.

Com a taxa de fecundidade atual no Brasil, apenas cerca de 25% das pessoas que hoje nascem terão doador irmão HLA idêntico. Mesmo com 38,7 milhões de doadores voluntários no mundo, encontra-se doador não-aparentado compatível para 15 a 75% dos pacientes inscritos em registros de receptores, sendo essa probabilidade menor em minorias étnicas (GRAGERT et al., 2014). Assim, grande parcela dos pacientes com indicação de transplante alogênico não terá doador HLA-compatível (GRAGERT et al., 2014; SOLOMON et al., 2016). Por outro lado, pais e filhos são, por definição, haploidênticos, e cada irmão tem 50% de chance de ser haploidêntico. Neste contexto, o transplante haploidêntico vem ganhando popularidade (PASSWEG et al., 2017). Mais ainda, a realização do transplante haploidêntico não depende da manutenção de caros registros de doadores não-aparentados (o custo de manutenção do REDOME, por exemplo, gira em torno de R\$ 20 milhões por ano), e há centros de transplante que já consideram o transplante haploidêntico mais custo-efetivo (DEBALS-GONTHIER et al., 2018).

Abaixo, podemos ver uma figura esquemática de uma improvável família com 5 filhos, sendo um paciente e 4 irmãos, e todas as possibilidades de compatibilidade HLA nos 4 irmãos. Um desses irmãos é totalmente compatível, pois herdou os mesmos haplótipos do pai e da mãe (em amarelo). Outro, é totalmente incompatível, pois herdou dois haplótipos diferentes. Os outros dois irmãos herdaram apenas um haplótipo idêntico ao do paciente e são, portanto, doadores haploidênticos. Repare que pais e filhos são, por definição, haploidênticos. Apesar de não estar esquematizado na figura abaixo, primos, tios, avós e meio-irmãos também podem ser haploidênticos.

Figura 1. Esquema de herança de haplótipos HLA.



2.2. TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

A medula óssea é um órgão líquido responsável pela produção de todas as células sanguíneas, incluindo as células da imunidade adquirida (linfócitos). O transplante de células-tronco hematopoiéticas é um tratamento que consiste na substituição da medula óssea do receptor pela medula óssea do doador. O objetivo deste procedimento é permitir o escalonamento do tratamento quimio e radioterápico (tratamento citotóxico) e a geração de um sistema imune alogênico (do doador) capaz de erradicar as células neoplásicas (tratamento imunoterápico)(APPELBAUM, 2007; COPELAN, 2006).

O procedimento inicia-se com a aplicação de quimio e/ou radioterapia, que é chamado de "condicionamento" e tem dois objetivos principais(COPELAN, 2006):

- reduzir ou erradicar a carga tumoral;
- imunossuprimir o paciente, evitando assim que o órgão transplantado seja rejeitado.

Após o condicionamento, as células-tronco do doador são injetadas na corrente sanguínea e dirigem-se à medula óssea, onde inicia-se o processo de regeneração medular. Este período dura entre duas e quatro semanas, até a recuperação hematológica do paciente, e é chamado de “Período de Aplasia”. O paciente permanece imunossuprimido por um período mínimo de quatro a seis meses, podendo se estender em caso de complicações relacionadas ao tratamento que impliquem em aumento da imunossupressão ou recuperação imunológica subótima (MACKALL et al., 2009). Este é o período de maior risco, onde concentram-se os óbitos por infecção. As infecções virais mais importantes no período pós transplante são relacionadas ao citomegalovírus (CMV) e ao BK vírus (TISCHER et al., 2015).

O transplante de medula óssea é considerado um procedimento de risco, com mortalidade de até 40% (FIELDING et al., 2009; STARY et al., 2014). Apesar disto, é o tratamento mais eficaz para leucemias agudas e de escolha para síndromes de falência medular não-malignas (GEORGES; STORB, 2016; GUPTA et al., 2013; LI et al., 2015).

2.3. MODELOS DE INDICAÇÕES DE TRANSPLANTE

Nas próximas duas seções, serão exemplificados dois grupos de doenças para as quais se indicam transplante de medula óssea. Primeiro, as leucemias agudas, que são doenças malignas. A seguir, anemia aplásica, uma doença benigna.

2.3.1. Leucemias agudas

As leucemias agudas são doenças hematológicas malignas caracterizadas clinicamente a síndrome de falência medular (anemia, plaquetopenia e neutropenia, associados a cansaço, sangramentos e infecções) e, normalmente, com leucocitose às custas de blastos mielóides ou linfóides. Pode haver ainda esplenomegalia e linfonomegalia.

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estima que, em 2016, haveria cerca de 10.000 novos casos de leucemias (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA DE CÂNCER, 2015). Nos Estados Unidos, o *National Cancer Institute* estima cerca de 20.000 e 6.600 novos casos de leucemia mielóide aguda (LMA) e leucemia linfoblástica aguda (LLA), respectivamente.

O tratamento baseia-se em quimioterapia associada ou não a transplante de células-tronco hematopoiéticas, sendo este o tratamento mais eficaz para LMA e LLA, com as menores taxas de recaída (GUPTA et al., 2013; LI et al., 2015).

O prognóstico da leucemia mielóide aguda depende, dentre outros fatores, da avaliação genética da célula leucêmica. Pacientes com translocação dos cromossomos 8 e 21 – t(8;21) –, inversão do cromossomo 16 – inv(16) –, translocação dos cromossomos 15 e 17 – t(15;17), gene CEBPA mutado bialélico, e gene NPM1 mutado sem mutação FLT3-ITD são considerados de bom prognóstico, sem necessidade de transplante em primeira linha. Já os outros são considerados de prognóstico intermediário ou ruim, e geralmente se indica transplante alogênico em primeira linha para estes grupos (quadro 2).

Para leucemias linfoblásticas agudas, vem ganhando destaque o uso da doença residual mínima (ADVANI; COPELAN, 2019) (DRM) para seleção de pacientes que devem ser referidos para transplante alogênico. A técnica de DRM consiste na utilização de métodos muito sensíveis para avaliar a resposta inicial à quimioterapia, capazes de identificar até uma célula doente em 1.000.000 de células saudáveis. A cinética de redução da DRM durante o tratamento é um fator prognóstico. Considera-se que pacientes com DRM negativa tenham grandes chances de ficarem curados apenas com a quimioterapia. Já os pacientes com DRM positiva durante o tratamento têm altas chances de recaída de doença apenas com quimioterapia, e esses pacientes são usualmente encaminhados para transplante alogênico.

Quadro 2. Classificação de risco de leucemia mielóide aguda pela Leukemianet (DÖHNER et al., 2017)

Prognóstico	Anormalidade genética
Bom	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	<i>NPM1</i> mutado sem <i>FLT3-ITD</i> ou com <i>FLT3-ITD</i> _{baixo}
	<i>CEBPA</i> mutado bialélico
Intermediário	<i>NPM1</i> mutado e <i>FLT3-ITD</i> _{alto}
	Wild-type <i>NPM1</i> sem <i>FLT3-ITD</i> ou com <i>FLT3-ITD</i> _{baixo}
	t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i>
	Outras alterações citogenéticas
Ruim	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>

Quadro 2. Classificação de risco de leucemia mielóide aguda pela Leukemianet (DÖHNER et al., 2017)

Prognóstico	Anormalidade genética
	<i>t(v;11q23.3)</i> ; rearranjo de <i>KMT2A</i>
	<i>t(9;22)(q34.1;q11.2)</i> ; <i>BCR-ABL1</i>
	<i>inv(3)(q21.3q26.2)</i> ou <i>t(3;3)(q21.3;q26.2)</i> ; <i>GATA2,MECOM(EVII)</i>
	-5 ou <i>del(5q)</i> ; -7; -17/ <i>abn(17p)</i>
	Cariótipo complexo ou monossomal
	<i>NPM1</i> não-mutado e <i>FLT3-ITD_{alto}</i>
	<i>RUNX1</i> mutado
	<i>ASXL1</i> mutado
	<i>TP53</i> mutado

2.3.2. Anemia aplásica

Anemia aplásica é uma síndrome de falência medular não-maligna, frequentemente idiopática, de origem auto-imune(DOLBERG; LEVY, 2014). A incidência estimada no Brasil é de 1,6 casos por ano por milhão de habitantes(MALUF et al., 2009). O tratamento de escolha em pacientes jovens é o transplante alogênico de medula óssea, que deve ser realizado com certa urgência(GEORGES; STORB, 2016). A doença é tão grave que, pela Portaria 2.600 do Ministério da Saúde, de 21/10/2009 e que regula o transplante no Brasil, pacientes com anemia aplásica devem ser priorizados para a realização de transplante de medula óssea.

2.4. COMPLICAÇÕES PÓS TRANSPLANTE

As complicações pós-transplante mais comuns envolvem infecções e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

Dentre as infecções, destacam-se as bacterianas, que ocorrem no período de aplasia, e as infecções virais, que ocorrem após o período de recuperação medular e são secundárias à imunossupressão pós transplante. Se por um lado a mortalidade relacionada a infecções virais caiu drasticamente, por outro continua sendo uma fonte importante de morbidade.

Já a DECH é consequência direta do transplante. Didaticamente dividida nas formas aguda e crônica, é causado pela alo-reatividade do linfócito de origem do doador contra antígenos do receptor.

2.5. INFECÇÕES VIRAIS PÓS TRANSPLANTE

Infecções virais são relativamente comuns no período pós transplante (quadro 3), e podem levar a morte (ex., CMV) ou a grande morbidade (ex., BK virus).

O citomegalovirus (CMV) é da família dos herpes vírus, tendo, portanto, a capacidade de se integrar ao DNA humano e se manter em estado latente após a primoinfecção. Em imunocompetentes, causa uma síndrome *mononucleose-like*, caracterizada por febre, esplenomegalia e linfonomegalia generalizada. Em imunossuprimidos, pode acometer múltiplos órgãos: pulmão (causando pneumonite), fígado (hepatite aguda), trato gastrointestinal (levando a diarreia e/ou náuseas e vômitos), medula óssea (disfunção do enxerto) e sistema nervoso central (encefalite). No passado, já foi responsável por 20% dos óbitos pós transplante de medula óssea(BOECKH; LJUNGMAN, 2009). No mesmo paciente, podem ocorrer múltiplas reativações de CMV em tempos diferentes. Atualmente, monitora-se a reativação do CMV por PCR ou por antigenemia sérica e trata-se precocemente com ganciclovir antes que ocorra doença clínica (estratégia preemptiva, i.e., trata-se o vírus quando este começa a replicar, na tentativa de prevenir doença clínica). Essa estratégia levou a uma queda da incidência de doença por CMV de 24-30%(EINSELE et al., 1995; EMERY et al., 2000) para 5-6% em receptores ou doadores com sorologia positiva pré-transplante, e reduziu drasticamente a mortalidade por CMV para 0-2%(EINSELE et al., 1995; LJUNGMAN et al., 2006).

O BK vírus é da família do poliomavírus e também tem a capacidade de se manter latente, no rim, após a primoinfecção, o que normalmente ocorre na infância. Em imunocompetentes, leva a um quadro viral de curso benigno, e em transplante renal leva a nefrite com disfunção do enxerto. Em cerca de 25% dos transplantes de medula óssea ocorre reativação deste vírus, causando cistite hemorrágica, muitas vezes com alta morbidade (ABUDAYYEH et al., 2017). Não há critérios bem definidos de monitorização, e metade dos pacientes em que se identifica BK vírus na urina por PCR não desenvolve doença. Aparentemente, há aumento na incidência desta infecção no transplante haploidêntico (RUGGERI et al., 2015; UHM et al., 2014), o que sugere maior imunossupressão (ABUDAYYEH et al., 2017). O único antiviral ativo contra esta doença é o cidofovir, que não está disponível no Brasil. O tratamento de suporte inclui hiperhidratação, irrigação vesical, agentes tópicos para controle do sangramento (como formolização da bexiga) e oxigênio hiperbárico (DROPULIC; JONES, 2008; SAVVA-BORDALO et al., 2012).

Quadro 3. Infecções virais pós transplante

Vírus	Comentários
Citomegalovirus (CMV ou HHV-5)	Pneumonite e gastroenterite. Ganciclovir é o único antiviral disponível no Brasil para tratamento. Estratégia preemptiva bem estabelecida.
BK-virus	Cistite hemorrágica. Alta morbidade. Antiviral, Cidofovir, não disponível no Brasil.
Herpes virus 6 (HHV-6)	Encefalite límbica (podendo deixar sequelas) e disfunção e até rejeição do enxerto.
Virus Sincicial Respiratório (RSV)	Sazonal. Alta mortalidade.
Epstein-Barr virus (EBV ou HHV-4)	Doença linfoproliferativa pós transplante.

Quadro 3. Infecções virais pós transplante

	Estratégia preemptiva bem estabelecida.
Adenovirus	Pneumonite e colite.

2.6. DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO

A principal complicação do transplante de células-tronco hematopoiéticas é, no entanto, a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), isto é, a rejeição de diversos órgãos pelos linfócitos T do doador, que são infundidas junto com a medula óssea. O principal fator de risco é a incompatibilidade HLA, porém essa complicação ocorre também em receptores totalmente compatíveis com seus respectivos doadores, demonstrando a importância dos antígenos de histocompatibilidade menor (DEEG, 2007), ou seja, os antígenos que não fazem parte do grupo HLA e que não são tipados para transplante devido à sua menor relevância. Outros fatores de risco reconhecidos para doença do enxerto contra o hospedeiro são: idade do paciente e do doador, uso de sangue periférico mobilizado como fonte de células-tronco e doadora do sexo feminino para receptor do sexo masculino (principalmente se a doadora for múltipara) (CUTLER; ANTIN, 2009; PAVLETIC; VOGELSANG, 2009). De um modo geral, isto demonstra que a ocorrência desta complicação depende de fatores genéticos (relacionados ao HLA ou não), da capacidade do receptor em formar um novo sistema imune a partir das células-tronco do doador e da infusão de linfócitos imunocompetentes do doador. A profilaxia da DECH é feita com agentes imunossupressores pós-transplante (por exemplo, metotrexate e ciclosporina) e/ou depleção de células T (COPELAN, 2006). Habitualmente, é feito um curso curto de metotrexate e mantém-se a ciclosporina por cerca de 3-6 meses. Pode-se substituir o metotrexate por 30 dias de micofenolato mofetil e a ciclosporina por tacrolimus. Em alguns casos, é feita depleção *in vivo* de células T, e o único agente disponível para este fim no Brasil é o ATG. A depleção *in vitro* de linfócitos T antes da infusão da medula óssea no paciente praticamente elimina a ocorrência de DECH, porém a técnica é cara e requer equipe especializada.

Didaticamente, a DECH é classicamente subdividida em duas formas (CUTLER; ANTIN, 2009; PAVLETIC; VOGELSANG, 2009; SHULMAN et al., 1980):

- a) aguda, que ocorre usualmente antes dos 100 primeiros dias pós-transplante e acomete pele (*rash* cutâneo) e mucosas, fígado (colestase) e trato gastrointestinal (náuseas, vômitos e/ou diarreia);
- b) crônica, caracterizada por fibrose, e pode acometer quase todos os órgãos.

O diagnóstico e a classificação da gravidade da forma aguda e da forma crônica seguem, respectivamente, a escala de Glucksberg modificada(HARRIS et al., 2016) e os critérios do *National Institute of Health*(JAGASIA et al., 2015) (NIH) norte-americano.

Apesar de ser considerada uma complicação, a ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro é também um marcador indireto do efeito imunológico das células do doador contra as células neoplásicas do receptor, chamado de efeito do enxerto contra leucemia/malignidade, que é um dos pilares do sucesso do transplante. Além disso, os linfócitos T do doador são responsáveis por eliminar os linfócitos T do receptor, reduzindo a possibilidade de rejeição.

2.7. PROFILAXIA DE DECH COM IMUNOGLOBULINA ANTI-TIMÓCITO

Apesar da melhoria na tipagem HLA, a DECH continua sendo a principal causa de morbidade pós transplante. A imunoglobulina anti-timócito (ATG) é um anticorpo policlonal, adquirido após a infusão de células de timoma ou de Jurkatt em cavalos ou coelhos. O soro resultante é rico em imunoglobulina contra linfócitos T e é utilizada no transplante de medula óssea como profilaxia de DECH. Esta droga atua depletando *in vivo* as células T do doador, que são responsáveis pela fisiopatogenia da DECH(BARON et al., 2017). Consequentemente, há um aumento da imunossupressão e das complicações infecciosas(KEKRE; ANTIN, 2017).

Apesar de uma metanálise recente mostrar redução do risco de DECH, com impacto na sobrevida global(YUAN et al., 2017), seu uso rotineiro não é consenso(BACIGALUPO, 2017; KEKRE; ANTIN, 2017). Nessa metanálise, em que a heterogeneidade foi baixa, houve melhora na sobrevida global e redução na incidência de DECH crônica, achado esse que pareceu restrito ao ATG de coelho, que é a formulação disponível no Brasil.

2.8. TRANSPLANTE HAPLOIDÊNTICO – HISTÓRICO

O transplante haploidêntico tem um histórico relativamente longo, resumido no quadro 4. Os primeiros transplantes foram realizados na década de 1980, utilizando-se a mesma plataforma para transplante totalmente compatíveis. Os resultados foram muito ruins (POLCHI et al., 1995), com alta incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro grave.

Ficou claro, portanto, que para ultrapassar a barreira da alta taxa de doença do enxerto contra o hospedeiro imposta pela incompatibilidade HLA seria necessária uma profilaxia extremamente eficaz para DECH. Das técnicas disponíveis na época, a depleção *in vitro* de linfócitos T era a mais atraente e eficaz, e reduziu a incidência de DECH às custas de maior rejeição e de recuperação imunológica mais lenta. A partir da década de 1990, o processo de depleção *in vitro* de células T foi sendo progressivamente refinado (HANDGRETINGER et al., 2003; MATTHAY et al., 1987), com foco na aceleração da recuperação imune. O procedimento, no entanto, ainda é tecnicamente complexo e caro, pouco eficaz para doenças malignas em atividade e com recuperação imune muito lenta.

Quadro 4. Histórico do transplante haploidêntico

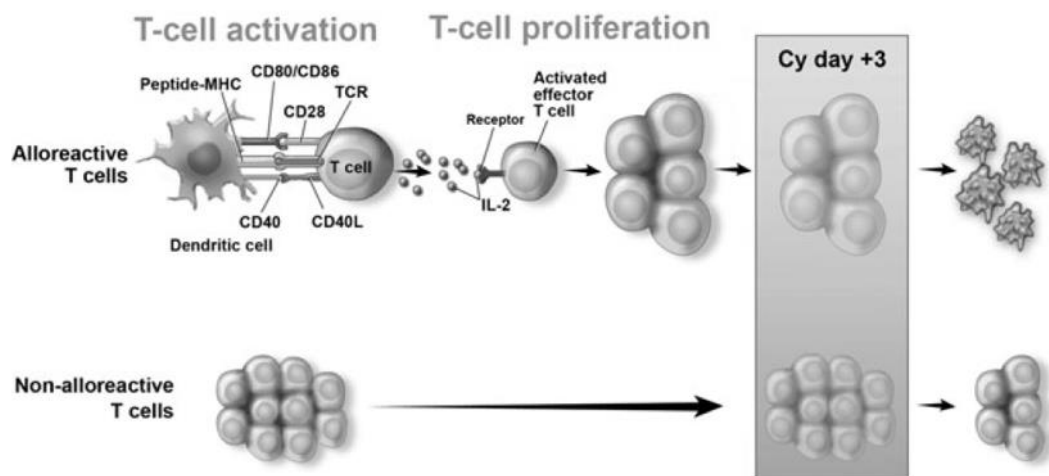
Decada	Estratégia	Resultado
1980	Mesma plataforma de transplante compatível	Alta mortalidade e alta incidência de DECH.
1990	Depleção de células T por roseteamento	Alta rejeição e alta recaída de doença maligna; recuperação imunológica ruim. Ineficaz para doença em atividade.
	Seleção positiva CD34 e megadose de células	Redução drástica da rejeição. Procedimento caro.
2000	Seleção negativa CD3/CD19 e megadose de células	Recuperação imunológica melhor.
	Protocolo Beijing	Baseado em ATG, com imunossupressão intensa pós transplante. Desenvolvido na China, adaptado e validado na Italia
	Ciclofosfamida pós TMO	Recuperação imune rápida. Procedimento relativamente barato.
<p>Seleção positiva CD34: seleciona-se apenas células tronco hematopoiéticas CD34+. Seleção negativa CD3/CD19: depleta-se apenas linfócitos B e T, mantendo-se outras células além das células tronco. Ambas utilizam coluna de seleção de células.</p>		

No final da década de 2000, em outra vertente, surgiram os primeiros resultados de transplante haploidêntico sem depleção *in vitro* de células T à base de ciclofosfamida pós transplante, do Hospital John Hopkins, e à base de imunossupressão intensa pós transplante com depleção *in vivo* de células T com imunoglobulina anti-timócito, da China.

Em 2008, Luznik et al (LUZNIK et al., 2008) publicaram a primeira série grande de resultados de transplante haploidêntico com uma plataforma baseada em condicionamento não-mieloablativo (NMA) e imunossupressão com ciclofosfamida pós transplante (PTCy). Supreendentemente, a incidência acumulada de doença do enxerto contra o hospedeiro grave foi extremamente baixa (cerca de 4%) e a mortalidade não relacionada à recaída foi de 18%, porém com alta taxa de recaída (52%). O número de transplantes haploidênticos, desde então, vêm crescendo no mundo (PASSWEG et al., 2015).

Outros grupos publicaram, posteriormente, resultados com condicionamento de intensidade reduzido (DI STASI et al., 2014) (RIC) e mieloablativo (BACIGALUPO et al., 2015) (MA), mostrando redução da taxa de recaída (33% e 23%, respectivamente), confirmando a baixa toxicidade do transplante haploidêntico com ciclofosfamida pós transplante e mostrando que há espaço para escalonamento de dose quimio e/ou radioterapia no condicionamento. Atualmente, dados da literatura mostram resultados comparáveis aos de transplante com outras fontes/doadores alternativos (ARCURI et al., 2019; BACIGALUPO et al., 2015; BASHEY et al., 2016; CIUREA et al., 2015b; FUCHS, 2015).

Figura 2. Mecanismo de ação da ciclofosfamida pós transplante



Mecanismo de ação da ciclofosfamida pós transplante. Células-tronco e linfócitos T são infundidos no receptor. Na parte de cima, os linfócitos T aloreativos entram em contato com antígenos através de células apresentadoras de antígenos, são ativados e proliferam; neste momento, são sensíveis a ciclofosfamida e entram em apoptose.

Linfócitos T não-aloreativos mantêm-se em estado latente, e são relativamente insensíveis a ciclofosfamida. Cy, ciclofosfamida; MHC, complexo de histocompatibilidade maior; Peptide-MHC, molécula de MHC ligada a peptídeo; TCR, receptor de célula/linfócito T; T cell, linfócito T; IL-2, interleucina 2; CD40, CD28, CD80, CD86, CD40 e CD40L, proteínas de membrana. Retirado de Luznik et al(LUZNIK; FUCHS, 2010).

A ciclofosfamida pós transplante é uma forma diferente de imunossupressão pós transplante. Até então, a imunossupressão pós transplante baseava-se em drogas que agiam indiscriminadamente em linfócitos (micofenolato, metotrexate, tacrolimus e/ou ciclosporina) ou na depleção de linfócitos na medula transplantada (*in vitro*, por manipulação do enxerto, ou *in vivo*, pela administração de anticorpos policlonais ou monoclonais). Já a ciclofosfamida é administrada no terceiro e quarto dias pós transplante. Até o quarto dia, linfócitos aloreativos, que serão responsáveis pela doença do enxerto contra o hospedeiro, entram em contato com antígenos e passam por proliferação policlonal. Quando a ciclofosfamida é administrada nesse período, esses linfócitos sofrem apoptose. Linfócitos que não são aloreativos, que serão responsáveis pela recuperação imune fisiológica e pelo efeito do enxerto contra leucemia, não entram em contato com antígenos, mantêm-se fora de ciclo celular e são relativamente insensíveis a ciclofosfamida. Esse mecanismo está esquematizado na Figura 2.

Com exceção de uma taxa alta de infecções virais no período inicial (até 100 dias) pós transplante, incluindo cistite hemorrágica, a recuperação imunológica e perfil de infecções oportunistas no transplante haploidêntico não é diferente do transplante HLA compatível(CROCCHIOLO et al., 2015; RUGGERI et al., 2015). Não há aumento de incidência de doença linfoproliferativa pós transplante(TISCHER et al., 2015).

2.9. REVISITANDO O PAPEL DA COMPATIBILIDADE HLA

Uma única incompatibilidade HLA está historicamente associada a resultados piores tanto em transplante aparentado(CIUREA et al., 2011) (sobrevida global de 19% em 3 anos, contra 45% no grupo controle) quanto em transplante não-aparentado(LEE et al., 2007) (redução de 8 pontos percentuais na sobrevida global para cada incompatibilidade HLA).

No entanto, os resultados de transplante haploidêntico com ciclofosfamida pós transplante colocam em xeque o real papel da incompatibilidade HLA com esta plataforma. Inclusive, a profilaxia de DECH com ciclofosfamida vem sendo, lentamente, incorporada em transplante com doador voluntário não-familiar(GOOPTU et al., 2021), e pode levar, no futuro, a uma relativização do papel da incompatibilidade HLA.

2.10. TRANSPLANTE HAPLOIDÊNTICO: VANTAGENS E DESVANTAGENS

Não há, até o momento, ensaios clínicos que tenham comparado diretamente resultados de transplante haploidêntico e não-aparentado. Dada a diferença de logística entre esses dois tipos de transplantes, é pouco provável que se faça um estudo randomizado. Estudos retrospectivos ou de registro não mostram resultados diferentes (BASHEY et al., 2016; BLAISE et al., 2016).

Um resumo das possíveis vantagens e desvantagens pode ser visto no Quadro 5. Dentre elas, destacam-se a compatibilidade HLA e KIR, o tempo para a confirmação da compatibilidade HLA e para o preparo do doador, custo e experiência mundial. Uma grande vantagem do transplante haploidêntico é que o tempo para a realização do transplante pode ser substancialmente menor, permitindo que se faça rápido o procedimento em pacientes com indicações urgentes de transplante. Por outro lado, o transplante haploidêntico está associado a maior rejeição, principalmente pela maior possibilidade de anticorpos anti-HLA incompatível, e a experiência mundial ainda é relativamente pequena.

Para pacientes sem doadores HLA-compatíveis na família, a única possibilidade de se encontrar um doador 100% compatível é nos registros de doadores. Até o momento, é o procedimento com que se tem a maior experiência mundial para pacientes sem doador compatível na família.

Os pacientes que recebem transplante haploidêntico estão sob maior risco de rejeição devido a maior incompatibilidade HLA. Este risco pode ser predito pela titulação dos níveis de anticorpo anti-HLA (CIUREA et al., 2015a). Por outro lado, incompatibilidades nos *locus* HLA-B e HLA-C podem levar a incompatibilidade do ligante do linfócito NK (*Killer Immunoglobulin-like Receptor*, KIR). A incompatibilidade KIR no sentido enxerto contra hospedeiro pode aumentar o efeito imunológico do transplante contra a leucemia no contexto de transplante haploidêntico ou não-aparentado, reduzindo a recidiva (BASTOS-OREIRO et al., 2016; GIEBEL et al., 2003; SYMONS et al., 2010). É interessante notar que a incompatibilidade KIR não foi associada a aumento da incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro.

O tempo entre cadastrar um paciente num registro, encontrar um doador HLA-compatível, preparar o doador (avaliação clínica, orientação e realização de exames) e realizar o transplante não-aparentado geralmente leva pelo menos 3 meses, o que inviabiliza a realização de transplantes urgentes e coloca o paciente sob risco de recaída durante esse período. Por outro

lado, um doador haploidêntico pode ser preparado em duas semanas, com resultados aparentemente similares e com um custo menor. Apenas para manter a estrutura do REDOME, o custo em 2016 foi de R\$ 22 milhões, para 450 transplantes não aparentados realizados (não está incluído o custo do transplante em si).

Quadro 5. Comparação entre transplante haploidêntico e não aparentado

	Não-aparentado	Haploidêntico
Doador HLA compatível	Sim	Não
Incompatibilidade KIR	Pode ocorrer	Comum
Tempo até o transplante	> 3 meses	2 – 4 semanas
Rejeição	Raro	Predito por anti-HLA
DECH	Baixo com ATG	Baixo com PTCy
Complicações infecciosas	Alta	Baixo, exceto viral
Custo	Alto	Inferior
Necessidade de estrutura complexa de registro de doadores	Sim	Não
Experiência mundial	Alta	Em crescimento
Seleção do melhor doador	Bem definido	Desconhecido
Terapia celular pós transplante	Depende de disponibilidade do doador	Fácil
Recaída	Igual transplante aparentado	Alta com NMA

HLA, proteínas de histocompatibilidade maior; KIR, receptor de linfócito NK; DECH, doença do enxerto contra o hospedeiro; ATG, imunoglobulina antitimócito; PTCy, ciclofosfamida pós transplante; NMA, condicionamento não-mieloablativo

2.11. TRANSPLANTE NO BRASIL

Segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO, <https://site.abto.org.br/>), o número de transplantes alogênicos realizados no país em 2019 foi de 1.428 e de 1.268 no ano de 2020 (incluindo transplante aparentado compatível, não-aparentado e haploidêntico), mostrando que mesmo com a pandemia por COVID os centros brasileiros

conseguiram implementar protocolos de cuidado ao paciente que permitiram manter o número de transplantes em um nível próximo ao do ano anterior (queda de 11%). A queda no número de transplantes autólogos foi mais acentuada (2.377 para 1.927, ou 19%), mostrando que os pacientes que necessitavam de transplante autólogo não foram priorizados.

Cada irmão tem cerca de 25% de chance ser HLA-compatível. Com a taxa de fecundidade em torno de 2,1 por mulher, mais de 70% dos pacientes que necessitam de transplante de medula óssea não terão doador HLA-compatível na família. Com isso, as possibilidades de transplante de medula óssea se resumem a transplante não-aparentado ou a transplante haploidêntico.

Para transplante não-aparentado, o paciente depende de uma estrutura de registro de doadores não-aparentados. No Brasil, o REDOME é o órgão responsável por manter um banco de registro de doadores nacionais e se relacionar com bancos internacionais. É responsável pela tipagem HLA para transplante não-aparentado, por recrutar possíveis doadores de medula óssea e por organizar a logística do transplante não-aparentado no Brasil. Toda a logística de transplante não-aparentado até o momento do transplante é financiada pelo REDOME, mesmo quando o transplante é realizado em hospitais privados (Portaria de Consolidação no 4 do Ministério da Saúde, de 28 de setembro de 2017).

No mundo, há cerca de 38,7 milhões de doadores cadastrados (<https://wmda.info/>), sendo que 5,3 milhões no Brasil (<http://redome.inca.gov.br/o-redome/dados/>), o que faz do REDOME o terceiro maior registro do mundo, atrás dos Estados Unidos e da Alemanha. Um estudo brasileiro mostrou que a chance de um indivíduo que se autodenomina preto tem uma menor chance de encontrar um doador no REDOME (NUNES et al., 2020) (7,3% de chance de encontrar um doador 10/10 em baixa resolução, contra 16,9% de pacientes que se autodenominam brancos). Um estudo norte-americano (GRAGERT et al., 2014) mostrou resultados quantitativamente diferentes, em que a chance de se encontrar um doador não-aparentado HLA-compatível varia de 16 a 75%, também dependendo da etnia do receptor, e de 66 a 97% para se encontrar um doador com apenas uma incompatibilidade HLA.

Para transplante haploidêntico, o paciente depende da disponibilidade de um doador familiar HLA-50% compatível. Os haplótipos do sistema HLA são herdados em bloco, então, por definição, pais e filhos são haploidênticos. Cada irmão tem ainda 50% de chance de ser haploidêntico. Há ainda a possibilidade de tios e primos serem haploidênticos. Com isso, virtualmente todos os pacientes teriam doador haploidêntico na família. No entanto, devido a incompatibilidade HLA, faz-se necessário a pesquisa de anticorpos do receptor contra antígenos

HLA incompatíveis no doador para estimar o risco de rejeição. Atualmente, este exame não é coberto pelo SUS e é feito nos centros públicos utilizando-se o recurso pago pelo transplante.

O transplante é um procedimento de alto custo. Pela tabela vigente do SUS (<http://sigtap.datasus.gov.br>), o valor de um transplante não-aparentado é de cerca de R\$ 70.000,00, enquanto o valor de um transplante haploidêntico é de cerca de R\$ 55.000,00 (que é o mesmo valor pago por um transplante aparentado totalmente compatível, apesar da menor complexidade deste último). Cabe ressaltar também que a tabela está desatualizada há anos, e que não há dados de custo de transplante pelo Ministério da Saúde. Na literatura médica, há poucas análises de custo-efetividade. Uma delas (DEBALS-GONTHIER et al., 2018), conduzida na França e em pacientes acima de 55 anos, que mostrou um custo médio de € 151.373 por cada transplante não-aparentado e um custo de € 98.304 para transplante haploidêntico. Já um estudo austríaco (MATTHES-MARTIN et al., 2012) mostrou custos comparáveis em crianças (€ 134.849 para transplante não-aparentado e € 149.295 para transplante haploidêntico). Deve-se ressaltar, no entanto, que nesses custos de transplante não-aparentado não estão incluídos os custos de manutenção do banco de doadores. No Brasil, o REDOME gera um custo anual de cerca de R\$ 20 milhões ao Ministério da Saúde (comunicação pessoal pelo dr. Decio Lerner, diretor de Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer). O REDOME também é parcialmente financiado pelo envio de células-tronco ao exterior.

Analisar os resultados de transplante haploidêntico para doenças hematológicas em instituições brasileiras permitirá que este procedimento seja adotado em outros centros para pacientes sem doadores compatíveis, acelerando a incorporação desta tecnologia no Brasil. Pode oferecer ainda a possibilidade de se redimensionar o REDOME. Além disso, comparar os resultados de transplante haploidêntico com transplante não-aparentado poderá oferecer uma alternativa para pacientes com indicação de transplante urgente.

2.12. RESULTADOS BRASILEIROS

Há poucos estudos nacionais publicados em transplante haploidêntico. Há uma escassez de estudos desta natureza e, dentre os disponíveis, a maioria tem um número pequeno de pacientes, com resultados pouco conclusivos. No Brasil, a única referência disponível é um resumo apresentado no Congresso da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea há mais de 3 anos e não publicado até o momento, do Hospital Israelita Albert Einstein (RIBEIRO et al., 2016), que não mostrou diferença entre transplante haploidêntico e com doador não-aparentado. Há estudos em transplante haploidêntico em anemia aplásica (ARCURI et al., 2020c; ESTEVES et al., 2015), em anemia de Fanconi (THAKAR et al., 2017), em doenças neurodegenerativas (FERNANDES et al., 2018) e em pacientes com imunodeficiência (FERNANDES et al., 2020), sendo todos esses estudos em doenças benignas e com braço único. Há apenas um estudo comparativo, que comparou transplante haploidêntico à transplante de cordão (ESTEVES et al., 2017), mostrando resultados semelhantes; nesse estudo, foram incluídas doenças malignas. Da mesma forma, há também poucos estudos brasileiros em transplante não-aparentado (ARCURI et al., 2020a; ATTA et al., 2014; DARRIGO et al., 2019; TAVARES et al., 2020).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

1. Comparar a sobrevida global de transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidêntico à base de PTCy e não-aparentado.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar os resultados de transplante haploidêntico com PTCy e não-aparentado com dados publicados, através de uma meta-análise, em relação a sobrevida global, recaída de doença, mortalidade não-relacionada a recaída e doença do enxerto contra o hospedeiro, nas formas aguda e crônica;
2. Comparar os desfechos mais relevantes (sobrevida, sobrevida livre de progressão, recaída, mortalidade relacionada ao transplante e doença do enxerto contra o hospedeiro) entre transplante haploidêntico e PTCy com não-aparentado, em uma coorte de transplantes realizadas no Rio de Janeiro
3. Comparar a reativação de CMV entre transplante haploidêntico com PTCy e não-aparentado, em uma coorte de transplantes realizadas no Rio de Janeiro.

4. JUSTIFICATIVA

O transplante de medula óssea é o tratamento de escolha para várias doenças hematológicas malignas e benignas. No entanto, depende da disponibilidade de um doador. Conforme mencionado anteriormente, pelo menos 40% dos pacientes não têm doador HLA-compatível, e esse quadro é ainda mais desanimador em minorias étnicas.

O transplante haploidêntico é, atualmente, a melhor possibilidade de que todos os pacientes com indicação de transplante de células-tronco hematopoiéticas tenham um doador disponível. Mais ainda, tem se mostrado a opção mais custo-efetiva para pacientes sem doadores totalmente compatíveis na família.

O transplante é um procedimento de alto custo. A tabela do SUS estabelece um valor de cerca de R\$ 70.000,00 para transplante não-aparentado e de R\$55.000,00 para um transplante haploidêntico (mesmo valor pago a um transplante aparentado compatível), valor muito defasado em relação à iniciativa privada. Além disso, há um custo de manutenção da rede de doadores de medula óssea que não está incluída neste valor.

Há uma escassez de dados nacionais tanto em transplante haploidêntico quanto em transplante não-aparentado. Mais raro ainda são estudo nacionais que tenham comparado esses dois tipos de transplante. Essa escassez de dados nacionais ocorre apesar de grande atividade de transplante no Brasil, tanto haploidêntico quanto não-aparentado, e a despeito de o Brasil ter o terceiro maior registro de doador não-aparentado do mundo.

A publicação e divulgação de resultados nacionais em transplante haploidêntico pode potencialmente acelerar a incorporação dessa tecnologia no Brasil, e a popularização deste tipo de transplante pode levar a que o Ministério da Saúde redimensione a política em relação ao transplante não-aparentado no Brasil.

5. METODOLOGIA

Foram realizados uma metanálise e um estudo de coorte, que deram origem a 3 artigos. Os métodos estão explicitados nos respectivos artigos, e nesta seção abordaremos alguns tópicos que não puderam ser abordados por falta de espaço.

5.1. METANALISE

Foi realizada uma busca no PubMed e no CENTRAL por estudos que tinham comparado transplante não-aparentado à transplante haploidêntico com PTCy.

O objetivo deste trabalho foi comparar o transplante haploidêntico com PTCy ao transplante com doador não-aparentado.

Os desfechos estudados foram sobrevida global, recaída, mortalidade relacionada ao transplante e doença do enxerto contra o hospedeiro. Foram extraídos *hazard-ratio* (HR) e diferença de riscos, e analisados separadamente. No caso de HR, foi feita a conversão para logHR e, no caso da diferença de risco, foi feita uma aproximação para uma distribuição normal.

Mais detalhes da metodologia encontram-se no artigo 1 e no anexo 1.

5.2. ESTUDO DE COORTE

É um estudo de Coorte, retrospectivo, unicêntrico e conduzido no Instituto Nacional de Cancer. O objetivo deste trabalho foi comparar o transplante haploidêntico com PTCy ao transplante com doador não-aparentado com ATG ou PTCy. Foram incluídos os pacientes com doenças hematológicas submetidos a transplante haploidêntico e a transplante não-aparentado entre 2015 e 2020, inclusive, no Instituto Nacional do Câncer.

Foram excluídos pacientes com comorbidades graves (índice de comorbidade para transplante HCT-CI(VAUGHN et al., 2015) >3), com doenças genéticas congênitas ou que receberam o transplante como tratamento de rejeição de transplante prévio.

As variáveis independentes utilizadas foram: data de nascimento, sexo, raça, doença, status de doença, índice de comorbidade, sorologia para CMV, sexo do doador, data de nascimento do doador, sorologia para CMV do doador, grau de parentesco do doador, compatibilidade HLA, compatibilidade ABO, sorologia para CMV IgG do doador e do paciente,

data de transplante, fonte de células-tronco, condicionamento utilizado e profilaxia de doença do enxerto contra o hospedeiro. Os dados foram retirados de planilha eletrônica utilizadas para registro interno de transplantes e dos prontuários eletrônico e físico dos pacientes.

A tipagem HLA foi definida em alta resolução nos *loci* HLA-A, B, C e DR, conforme fornecida pelo REDOME. As fontes de células utilizadas foram divididas em medula óssea e sangue periférico mobilizado. Os condicionamentos foram agrupados em não-mieloablativo, intensidade reduzida e mieloablativo, com ou sem radioterapia.

Os dados foram coletados dos prontuários físico e eletrônico dos pacientes. Pacientes com doença neoplásica ativa e que perderam o acompanhamento tiveram seus status de vida checado na ferramenta do Tribunal de Justiça do Rio de Janeiro para pesquisa de atestados de óbito (<http://www4.tjrj.jus.br/SEIDWEB/default.aspx>). Também foram coletados dados dos formulários que são regularmente enviados ao CIBMTR.

Os desfechos estudados foram: sobrevida global, mortalidade relacionada ao procedimento, ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHa) e crônica (DECHc), reativação de CMV e recaída de doença. Os desfechos estão resumidos na Quadro 6.

Quadro 6. Desfechos estudados

Desfecho	Método de estudo
Sobrevida global	Curvas de Kaplan-Meier Modelo de Cox
Mortalidade relacionada ao procedimento	Risco competitivo
DECH aguda	Risco competitivo (covariável mudando no tempo para outros desfechos)
DECH crônica	Risco competitivo (covariável mudando no tempo para outros desfechos)
Reativação de CMV	Eventos múltiplos
Recaída de doença	Risco competitivo

CMV, citomegalovírus; DECH, doença do enxerto contra o hospedeiro.

Como as populações podem ter características distintas, a comparação entre transplante haploidêntico e não-aparentado para sobrevida global, recaída de doença, mortalidade não-relacionada a recaída e doença do enxerto contra o hospedeiro foi feita utilizando-se ponderação

por escore de propensão (LEITE, 2017). As variáveis utilizadas para o cálculo do escore de propensão foram doença maligna ou benigna, índice de risco de doença (ARMAND et al., 2014), idade, sexo e fonte de células-tronco.

Reativação de CMV foi definida como antigenemia sérica positiva para CMV ou PCR quantitativo > 100 cópias/mL em duas medidas ou > 500 cópias/mL em uma única medida, ou que tenha levado a tratamento preemptivo com ganciclovir. Doença por CMV provada foi definida como identificação do vírus em outros materiais biológicos ou alterações histopatológicas compatíveis. Doença por CMV provável foi definida como reativação por CMV associado a quadro clínico compatível sem evidência de outra etiologia.

DECHa foi diagnosticada e classificada pelos critérios de Glucksberg modificados (HARRIS et al., 2016). Foi definido como data de DECH a data em que esta informação foi introduzida no prontuário do paciente. Foi utilizada a classificação máxima de DECHa. DECHc foi diagnosticada e classificada pelos critérios do NIH (JAGASIA et al., 2015) de 2014. A DECHa e DECHc foram incluídas nos modelos como covariáveis mudando no tempo quando não foram analisadas como desfechos.

Os pacientes foram agrupados de acordo com o tipo de doença (benigna ou maligna). Os pacientes com doenças maligna foram subdivididos de acordo com o índice de risco de doença (*disease risk index*, ou DRI, que leva em consideração o diagnóstico do paciente e o status de doença no pré-transplante). O DRI foi desenvolvido e validado por Armand et al. (ARMAND et al., 2014) como uma ferramenta para estratificar pacientes por risco de doença. O DRI estratificou bem 4 grupos de doenças malignas, com sobrevidas globais em 2 anos variando de 24 – 64%. O DRI foi validado posteriormente para pacientes submetidos a transplante haploidêntico (MCCURDY et al., 2015).

5.3. MÉTODOS UTILIZADOS NAS ANÁLISES

5.3.1. Análise de Sobrevida

Alguns dos métodos descritos a seguir não são utilizados com frequência e, apesar de serem descritos nos artigos, serão aprofundados nesta seção.

Os modelos aqui descritos correspondem a problemas que acreditamos que encontraríamos nas nossas análises por modelo de Cox, como dependência de eventos, risco competitivo e grupos diferentes, e como abordamos essas dificuldades.

5.3.2. Funções de Sobrevida

Em análise de sobrevida, o desfecho não é apenas a ocorrência de um determinado evento, mas também o tempo até a sua ocorrência (CARVALHO et al., 2011).

Define-se a função de sobrevida $S(t)$ como a probabilidade de um indivíduo não desenvolver o evento de interesse até o tempo t :

$$S(t) = Pr(T > t)$$

A função acumulada de eventos, $F(t)$, é o complemento da função $S(t)$ e a integral da função de densidade de probabilidade $f(t)$:

$$F(t) = 1 - S(t) = Pr(T \leq t),$$

A função de densidade de probabilidade $f(t)$ é definida por:

$$f(t) = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{Pr(t \leq T < t + \delta)}{\delta}$$

em que δ é um incremento de tempo infinitamente pequeno

O risco instantâneo de um indivíduo desenvolver o evento em um determinado tempo, dado que ele sobreviveu até esse tempo, é dada pela função:

$$\lambda(t) = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{Pr[(t \leq T < t + \delta) | T \geq t]}{\delta},$$

Sendo que $Pr[(t \leq T < t + \delta)]$ é a probabilidade de o tempo até o evento estar entre o tempo t e o tempo $t + \delta$.

O risco instantâneo também pode ser calculado pela relação das funções $f(t)$ e $S(t)$:

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$$

5.3.3. Método de Kaplan-Meier

O método do estimador de produto de Kaplan-Meier destina-se a construir curvas de sobrevida – a função $S(t)$. A função de sobrevida $S(t)$ pode ser estimada pelos dados observados, e leva em consideração a ocorrência de eventos e as censuras (que é quando um indivíduo não desenvolveu um evento até um certo tempo, e a partir desse certo tempo ele não está mais disponível para observação). O método calcula a sobrevida no tempo t pelo produtório do complemento da proporção de eventos nos indivíduos sob risco ocorridos em todos os tempos $\leq t$ (CARVALHO et al., 2011):

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{j:t_j \leq t} 1 - \frac{R(t_j) - \Delta N(t_j)}{R(t_j)},$$

sendo $R(t_j)$ o número de indivíduos sob risco no tempo $t = t_j$ e $\Delta N(t_j)$ o número de eventos no tempo $t = t_j$.

5.3.4. Modelo semiparamétrico de riscos proporcionais de Cox

O modelo de Cox reescreve as funções de risco e de sobrevida da seguinte forma (CARVALHO et al., 2011):

$$\lambda(t|x) = \lambda_0(t) \times \exp(X\beta')$$

$$S(t|x) = [S_0(t)]^{\exp(X\beta')}$$

sendo $\lambda_0(t)$ e $S_0(t)$ respectivamente o risco e a sobrevida basais no tempo t .

O componente não-paramétrico é o risco basal, enquanto os parâmetros β perfazem o componente paramétrico deste modelo. Os parâmetros β são estimados a partir da maximização

do produtório da função de verossimilhança em cada tempo t , que é chamada de função de verossimilhança parcial.

Sendo C_i o indicador de ocorrência do evento e Y_i o tempo observado neste indivíduo, e Y_j o tempo de observação dos pacientes sob risco, a função de verossimilhança parcial é definida por:

$$L(\beta) = \prod_{i:C_i=1} \frac{\lambda_0 \times \theta_i}{\sum_{j:Y_j \geq Y_i} \lambda_0 \times \theta_j} = \prod_{i:C_i=1} \frac{\theta_i}{\sum_{j:Y_j \geq Y_i} \theta_j},$$

sendo:

$$\theta_j = HR_j = \exp(X_j \beta')$$

A função de log-verossimilhança correspondente é, então:

$$l(\beta) = \sum_{i:C_i=1} (X_i \beta' - \log \sum_{j:Y_j \geq Y_i} \theta_j)$$

Resumidamente, os eventos são ranqueados no tempo e função de verossimilhança representa a probabilidade de cada evento ter ocorrido nessa ordem. Nota-se que, para estimar os parâmetros β , não é necessário estimar o risco basal $\lambda_0(t)$.

5.3.5. Pressupostos de do modelo de Cox

Os principais pressupostos do modelo de Cox são:

1. Proporcionalidade – o risco (ou proteção) que as covariáveis conferem sobre o risco de desenvolver o evento é constante ao longo do tempo. A avaliação deste pressuposto é feita pela análise dos resíduos de Schoenfeld de cada covariável contra o tempo. Quando pressuposto de proporcionalidade constante do risco do modelo de Cox é violado, uma solução simples é incluir um termo de interação da variável tempo-dependente com uma função do tempo, como uma variável mudando no tempo (THOMAS; REYES, 2014). Outras soluções incluem a análise estratificada por

essa variável e a análise separada de tempos particionados. Todas as análises realizadas neste trabalho foram testadas para não-proporcionalidade e, em caso positivo, foram incluídos termos de interação com o tempo.

2. Linearidade – o efeito de covariáveis contínuas é log-linear. A avaliação deste pressuposto é feita pela análise dos resíduos de Martingale do modelo nulo contra cada variável contínua. Se o efeito de uma variável contínua não é log-linear, pode-se:

- (a) Transformar essa variável por uma função que linearize seu efeito;
- (b) Aplicar uma função de suavização não paramétrica, com interpretação gráfica do efeito;
- (c) Categorizar essa variável, cuja interpretação é mais simples.

3. Independência – a ocorrência de um evento é independente da ocorrência de um outro evento. Caso a estrutura dos dados seja correlacionada (por exemplo, estudos multicêntricos, estudos familiares ou múltiplos eventos num mesmo indivíduo), viola-se o pressuposto de independência de eventos. As soluções mais comuns são utilizar um modelo de efeito aleatório (chamado de modelo de fragilidade em análises de sobrevida) ou com variância robusta (modelo marginal). Dentre os modelos marginais, o modelo AG assume que pode haver uma estrutura de correlação entre eventos dentro de determinados grupos, mas que o risco basal não se altera de um evento para outro. Já o modelo PWP assume que o risco basal é diferente para eventos subsequentes.

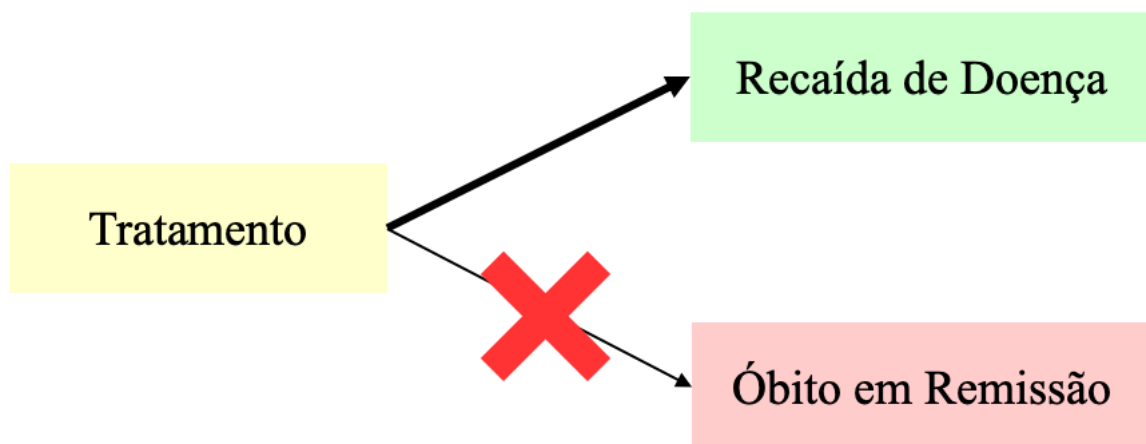
5.3.6. Modelo de Cox para eventos competitivos

A presença de risco competitivo é comum em estudos clínicos, e ocorre quando a observação de um evento impede a observação de um outro evento (Figura 3).

Uma abordagem para analisar dados com eventos competitivos é utilizar função de incidência acumulada, ou subdistribuição de riscos, descrito por Gray (GRAY, 1988).

O modelo de Fine e Gray (FINE; GRAY, 1999) é uma extensão do modelo de Cox e mantém indivíduos que experimentaram algum evento competitivo no grupo de risco, mas o peso que cada um desses indivíduos terá na função de verossimilhança parcial é proporcional à probabilidade de censura, estimada pelo método de Kaplan-Meier.

Figura 3. Risco competitivo



Legenda: A ocorrência do desfecho “recaída de doença” impede a observação de “óbito em remissão”.

É importante salientar que também pode-se utilizar o modelo de Cox convencional censurando-se o evento competitivo. A interpretação dos modelos é diferente. O modelo de Cox convencional, neste caso, tem um valor etiológico, enquanto o modelo de Fine & Gray tem um valor prognóstico (NOORDZIJ et al., 2013).

5.3.7. Escore de propensão para estudos não-randomizados

O uso do escore de propensão (*propensity score*) para remoção de viés de estudos não-randomizados baseia-se no modelo causal de Rubin (LEITE, 2017). Por este modelo, cada indivíduo i tem um potencial desfecho Y_i^1 associado a fazer parte do grupo que recebe o tratamento (participante, condição $Z_i = 1$) e um potencial desfecho Y_i^0 associado a fazer parte do grupo que não recebe o tratamento (não-participante, condição $Z_i = 0$). No entanto, os desfechos dos participantes são apenas observados na presença do tratamento, assim como os desfechos dos não-participantes são apenas observados na ausência do tratamento, conforme o quadro abaixo.

Quadro 7. Modelo causal de Rubin

Condição	Desfecho potencial se participante	Desfecho potencial se não-participante
Participante	$Y_i^1 Z_i = 1$	$Y_i^0 Z_i = 1$
Não-participante	$Y_i^1 Z_i = 0$	$Y_i^0 Z_i = 0$

Os desfechos ($Y_i^1 | Z_i = 1$) e ($Y_i^0 | Z_i = 0$) são observados, enquanto os desfechos ($Y_i^0 | Z_i = 1$) e ($Y_i^1 | Z_i = 0$), não. A partir deste modelo, tipos diferentes de efeitos do tratamento podem ser definidos: (1) efeito médio do tratamento nos tratados (ATT, do inglês *average treatment effect on the treated*) e (2) efeito médio do tratamento (ATE, do inglês *average treatment effect*).

$$ATT = E(Y_i^1 | Z_i = 1) - E(Y_i^0 | Z_i = 1)$$

$$ATE = E(Y_i^1) - E(Y_i^0)$$

Em um estudo randomizado, assume-se que ($Y_i^0 | Z_i = 0$) = ($Y_i^0 | Z_i = 1$) e estima-se o ATT.

Em estudo não-randomizado, os pacientes têm uma probabilidade condicional (*propensity score*, PS) de serem do grupo que recebe o tratamento ou que não recebem. Desta forma, para estimação do ATT e do ATE em estudos não-randomizados, utilizam-se os seguintes pesos:

$$\text{ATT: } w_i = Z_i - (1 - Z_i) \times \frac{PS_i}{(1 - PS_i)}$$

$$\text{ATE: } w_i = \frac{Z_i}{PS_i} + \frac{(1 - Z_i)}{(1 - PS_i)}$$

Na estimação de ATT, dá-se um peso maior aos indivíduos do grupo controle que teriam alta probabilidade de estar no grupo de tratamento. Já na estimação de ATE, dá-se maior peso aos pacientes que se consideram sub-representados.

O objetivo da ponderação por escore de propensão é equalizar, ao máximo possível, as características de base dos dois grupos, a fim de torná-los mais comparáveis. Com isso, torna-se também a análise mais próxima à de um estudo randomizado.

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo de coorte foi aprovado pelo CEP, sub número CAAE 67949717.7.0000.5274.

Devido à natureza observacional do estudo, o participante não poderia esperar qualquer benefício.

Não houve nenhum gasto financeiro extra pelo paciente.

Todas as informações foram coletadas diretamente do prontuário, de forma anônima, minimizando assim o risco de perda de confidencialidade. Não foi armazenado material biológico do paciente para este estudo. Os dados foram armazenados em planilha eletrônica, no formato XLS, em arquivo gerado pelo programa LibreOffice e protegido por senha.

Foi solicitada dispensa de TCLE baseado no fato de que a pesquisa envolve busca em prontuário (físico e digital), sem qualquer intervenção, e não haveria contato entre o pesquisador e o indivíduo da pesquisa. Os dados foram analisados de forma agregada, e os dados armazenados em planilha eletrônica protegida por senha. Desta forma, minimizamos o risco de perda de confidencialidade. Os dados foram coletados também dos dados enviados regularmente ao *Center for International Blood and Marrow Transplantation Research* (CIBMTR). Os dados são enviados ao CIBMTR de forma anônima, para o qual os pacientes assinam termo específico para reporte ao CIBMTR. Os dados podem ser extraídos do próprio CIBMTR através da função “data back to center”.

Pacientes futuros poderão se beneficiar dos resultados deste estudo.

7. RESULTADOS

Os resultados desta pesquisa, em formato de 3 artigos são apresentados a seguir. Os artigos 1 (doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.028) e 3 (10.1016/j.bbmt.2020.07.034) foram publicados(ARCURI et al., 2019, 2020b) na revista *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, e o artigo 2 foi submetido para a revista *Bone Marrow Transplantation*, e até a última atualização havia sido enviado para *peer review*.

O artigo 1 refere-se à meta-análise comparando transplante haploidêntico ao transplante não-aparentado. O artigo 2 é o estudo de coorte, que comparou transplante haploidêntico a transplante não-aparentado em um único centro no Rio de Janeiro em um período de 6 anos. E o artigo 3 é a análise de fatores preditivos de reativação de citomegalovírus em pacientes com sorologia positiva para CMV dessa coorte do artigo 2

7.1. HAPLOIDENTICAL TRANSPLANTATION WITH POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE VERSUS UNRELATED DONOR HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Authors

Leonardo Javier Arcuri^{1,2}, Marina Tayla Mesquita Aguiar¹, Andreza Alice Feitosa Ribeiro^{1,2}, Antonio Guilherme Fonseca Pacheco³

¹ Instituto Nacional de Cancer, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

² Hospital Isrealita Albert Einstein, Sao Paulo, SP, Brazil

³ Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation is the standard treatment for patients with high-risk hematologic malignancies. Approximately only 25% of siblings are HLA-matched, and therefore alternative donors – unrelated or haploidentical – are usually the only options available. This meta-analysis aims to compare haploidentical HSCT, with post-transplant cyclophosphamide, to unrelated donor HSCT. We searched PubMed and Cochrane databases for studies indexed between 2008 and 2018. Twenty observational studies (1,783 haploidentical and 6,077 URD patients) were included. Results for overall survival, GVHD, NRM, and relapse incidence were pooled. Measures of association used were hazard ratios and risk differences. Median age was 51 y/o for haploidentical and 52 y/o for URD patients. PBSC grafts were more frequent in the URD groups (85%) than in the haploidentical ones (31%). Overall survival was not different. NRM was lower for haploidentical transplantation. All forms of GVHD (acute grades II-IV and III-IV; chronic; and moderate, severe or extensive chronic) were lower with haploidentical donors. Chronic GVHD risk difference,

however, was fairly proportional to the differential use of PBSC grafts across studies. All included studies were retrospective, which is the major limitation of this meta-analysis. In conclusion, haploidentical transplantation for hematologic malignancies achieved the same overall survival of URD, with a lower incidence of GVHD and NRM. The increased frequency of PBSC use in the unrelated donor group could partially explain the higher cGVHD rate. Haploidentical transplantation with PTCy should strongly be considered as the first option for adult patients with hematologic malignancies who do not have matched sibling donors in experienced centers. This systematic review is registered at PROSPERO, #65790.

Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the standard-of-care treatment for many high-risk hematologic malignancies. Matched-sibling donors (MSD) are the gold standard, but only a few patients – approximately 25% – will have an MSD donor. Thus, HSCT from an alternative donor (unrelated, cord blood or haploidentical) will be the only available option for most patients. Volunteer donor registries, despite their increasing success around the world, may not be able to find suitable unrelated donors (URD) for some people, particularly for those from ethnic minority groups (GRAGERT et al., 2014). A related haploidentical donor, at least 50% HLA-identical, is usually available.

Both unrelated and haploidentical donors are well-established options for patients who require HSCT. Refinement in HLA typing and advances in post-transplant supportive care over the last decades have improved URD HSCT outcomes, while the post-transplant cyclophosphamide (PTCy) approach pioneered by Luznik et al (LUZNIK et al., 2008) has nearly revolutionized haploidentical HSCT.

Recently, some studies have focused on comparing different types of donors for HSCT. Our objective is to systematically review and compare the results of haploidentical *versus* unrelated donor HSCT.

Questions being addressed

Is overall survival inferior for patients with hematologic malignancies who underwent PTCy-based HSCT from haploidentical donors, compared to those who received HSCT from unrelated donors?

Are non-relapse mortality and graft-versus-host-disease incidence lower for patients with hematologic malignancies who underwent PTCy-based HSCT from haploidentical donors, compared to those who received HSCT from unrelated donors?

Is relapse incidence higher for patients with hematologic malignancies who underwent PTCy-based HSCT from haploidentical donors, compared to those who received HSCT from unrelated donors?

Methods

We followed the PRISMA statement for conducting and reporting systematic reviews and meta-analysis (LIBERATI et al., 2009; MOHER et al., 2009). We searched PubMed and the Cochrane Library for articles comparing PTCy-based-haploidentical to URD transplantation indexed between 2008 and 2018. References from relevant reviews on the field and textbooks were also screened for articles missed in our primary search. Detailed description of the search strategy is in the supplemental material. We performed the search on July 21st, 2018 and updated it on January 1st, 2019. Inclusion criterion was studies comparing haploidentical transplantation with PTCy to URD transplantation for hematologic malignancy.

Exclusion criteria were cord blood transplantation, redundant publication and studies combining matched-sibling donor with URD in all analyses. Gray literature was not searched.

Two reviewers independently screened the abstracts and selected full-text articles eligible for review. Disagreements between the two reviewers were resolved by discussion or by a third reviewer. The two reviewers independently did data extraction.

We extracted the following outcomes: (1) overall survival (OS), (2) relapse incidence, (3) non-relapse mortality (NRM), (4) acute graft-versus-host disease (aGVHD) and (5) chronic graft-versus-host (cGVHD) disease. The measures of association extracted were risk differences (RD), in percentage points (pp) of Kaplan-Meier or cumulative incidence estimates, at reported time-points, and hazard ratios (HR) from Cox or Fine & Gray models. Outcomes from studies with stratified analyzes were extracted as if they were two unique studies. For example, if a study reported outcomes separately for low and high-risk disease, each result was extracted separately.

Risk differences between haploidentical and URD transplants for overall survival or cumulative incidence of events, and their standard deviations (SD), were calculated as shown in the supplemental material.

Hazard ratios (HR) and their standard deviations (SD) were log-converted, and the reference category was URD. In the quantitative meta-analysis, we only included studies which have reported enough data for both point estimates and SD extraction for any outcome.

We also extracted: nature of the study (unicenter, multicenter or registry-based), where it was conducted, period of time, number of patients, underlying diseases, median age, gender, proportion of mismatched unrelated donors, proportion of peripheral blood stem cells (PBSC) and bone marrow (BM) grafts, proportion of myeloablative conditioning regimen (as defined by each author), pattern of GVHD prophylaxis in haploidentical and URD groups, and

proportion of active/high-risk disease. Proportion of active disease was collected directly, when available, but in many cases, only the proportion of high-risk disease was reported; when Disease Risk Index(ARMAND et al., 2012; SOLOMON S.R. et al., 2015) was reported, we grouped high and very high-risk into one category of high-risk disease for our analysis.

We used random-effects models(SCHWARZER; CARPENTER; RÜCKER, 2015) to obtain summary estimates for HR and RD, and 95% confidence intervals (95%CI) for each outcome. We chose random-effects models because they are more conservative than fixed-effects models. Stratified meta-analyses or meta-regressions were carried out when heterogeneity was high (I-square > 40%).

Bias was assessed at the study level with the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale(WELLS et al., [s.d.]). Publication bias(STERNE et al., 2011) was assessed by funnel plot visual inspection and by rank correlation asymmetry test. Outcomes without extractable SDs were excluded from the quantitative analysis; however as we believed SDs would be more likely to be unextractable in studies with negative results, we performed a secondary analysis in that missing SDs were imputed. Imputation was carried out by regressing same-treatment standard deviation by a function of the number of patients(WIEBE et al., 2006). The linearity between the SDs and the function of the number of patients was verified. As some patients may have been reported more than once, sensitivity analyses were performed excluding registry studies (for example, CIBMTR or EBMT registry studies), and arms of individual studies with patients included more than once (for example, when the same group of haploidentical transplants was compared to two or more different groups of unrelated transplants). Another sensitivity analysis was performed by excluding one study at a time (leave-one-out method).

This systematic review was registered at PROSPERO, #65790. This systematic review has not received any third-party funding. All analyses were carried out on R, version 3.4.0, with “meta” and “metafor” packages.

Results

One hundred and thirteen abstracts were screened, and forty-six full-text articles (BAKER et al., 2016; BALASHOV et al., 2015; BASHEY et al., 2013, 2016, 2018; BLAISE et al., 2016; BREGANTE et al., 2016; BRISSOT et al., 2019; BURROUGHS et al., 2008; CHO et al., 2012; CIUREA et al., 2015b; DEBALS-GONTHIER et al., 2018; DEVILLIER et al., 2018; DI STASI et al., 2014; DIETRICH et al., 2016; DULÉRY et al., 2018; EAPEN et al., 2014; ERBEY et al., 2018; GABALLA et al., 2016; GARCIAZ et al., 2015; GONZALEZ-VICENT et al., 2010; GU et al., 2017; HAN et al., 2017; HOW et al., 2017; KANATE et al., 2016; KANDA et al., 2014; LEE et al., 2017; LIU et al., 2011; LORENTINO et al., 2018; LUO et al., 2014; MARTINEZ et al., 2017; MCCURDY et al., 2017; MOISEEV et al., 2018; PAGLIARDINI et al., 2018; PARK et al., 2018; PIEMONTESE et al., 2017; RAIOLA et al., 2014; RASHIDI et al., 2016; SANTORO et al., 2018; SHAW et al., 2010; SOLOMON et al., 2015; SUN et al., 2016; WANG et al., 2017; YANG et al., 2014; YU et al., 2017, 2016) were reviewed for eligibility (figure 1). Twenty-six studies were excluded because they lacked PTCy patients (16), did not compare haploidentical *versus* URD (2), included non-PTCy haploidentical HSCT in all analyses (2), were redundant publications (1), had not included haploidentical HSCT (1), analyzed URD and MSD as a single group (1), focused on comparing different GVHD prophylactic strategies (1), was a cost-effectiveness analysis (1) or was review (1).

Twenty observational studies were then included in the qualitative analysis (BAKER et al., 2016; BASHEY et al., 2016, 2018; BLAISE et al., 2016; BRISSOT et al., 2019;

BURROUGHS et al., 2008; CIUREA et al., 2015b; DEVILLIER et al., 2018; DI STASI et al., 2014; DULÉRY et al., 2018; GABALLA et al., 2016; GARCIAZ et al., 2015; HOW et al., 2017; KANATE et al., 2016; LORENTINO et al., 2018; MARTINEZ et al., 2017; MCCURDY et al., 2017; PAGLIARDINI et al., 2018; RAIOLA et al., 2014; RASHIDI et al., 2016). Together, there were 1,783 haploidentical and 6,077 URD patients in these 20 studies. Only one study (GARCIAZ et al., 2015) did not report any extractable SD and therefore was not included in the quantitative analysis. Two studies stratified patients based on remission status (DI STASI et al., 2014) or conditioning regimen intensity (CIUREA et al., 2015b). Four studies compared a unique group of haploidentical patients to two different groups of URD patients, based on the ATG use in URD transplants (KANATE et al., 2016) or the degree of URD HLA-matching (BRISSOT et al., 2019; LORENTINO et al., 2018; RAIOLA et al., 2014). One study combined matched URD and MSD in a single group in a multivariable analysis (DI STASI et al., 2014); another one reported hazard-ratios including all patients but also reported outcomes from Kaplan-Meier and cumulative incidence curves excluding non-PTCy-based haploidentical strategies (LORENTINO et al., 2018). Table 1 summarizes studies characteristics. Briefly, PBSC grafts were more frequent in URD (85%) than in haploidentical transplants (31%); active/high-risk disease accounted for 39% and 51% of haploidentical and URD transplants, respectively; weighted median age was 51 y/o for haploidentical and 52 y/o for URD; and conditioning regimen was myeloablative for 25% and 44% of the haploidentical and URD transplants, respectively.

Table 2 summarizes the pooled results.

Overall survival

Overall survival was not different for haploidentical compared to URD transplant (figure 2). Random-effects pooled hazard ratio for haploidentical was 0.98 (95%CI 0.88 –

1.08). Risk difference for death was -4 pp (-8 to $+1$ pp). Sensitivity analysis omitting (a) registry studies and (b) study arms comparing the same haploidentical group to different groups of URD patients, led to the same results (supplemental files).

Relapse

Relapse risk difference (figure 3) was 2 percentage points higher in haploidentical (95%CI -2 to $+6$ pp), and the hazard ratio was 1.06 (95%IC 0.95 – 1.19). The results for risk difference and hazard ratio were not different if we stratified our analysis by the proportion of active or high-risk disease (supplemental files).

Non-relapse mortality

Non-relapse mortality (figure 4) was lower for haploidentical patients in studies that all haploidentical transplants used the PTCy approach: 6 percentage points lower (95%CI -10 to -3) and HR = 0.85 (95%CI 0.72 – 1.00).

Graft-versus-host disease

Chronic GVHD risk difference was 12 percentage points lower in the haploidentical group (95%CI -20 to -4 pp). Heterogeneity was extremely high ($I^2 = 86\%$). Because of the differential use of PBSC – and its classical association with cGVHD – we ordered the studies by the PBSC proportion difference, and the ordered forest plot shows cGVHD was fairly related to the PBSC proportion difference between haploidentical and URD (figure 5). The meta-regression confirmed this finding: cGVHD was 3.7 percentage points lower in the haploidentical group for each 10 pp PBSC proportion difference (figure 6; $p < 0.001$; $R^2 = 70\%$, which means the PBSC proportion difference explains 70 pp of the heterogeneity). In the meta-regression, the type of donor was not significantly associated with cGVHD ($p = 0.73$). Three studies did not report confidence intervals, but their risk differences point

estimates did not depart from the estimated regression line in the meta-regression (figure 6), which suggests a low likelihood of bias. HLA-matching in the URD group have not influenced GVHD risk. Chronic GVHD risk seemed higher when only a few (<40%) URD patients received ATG, PTCy or Alemtuzumab; however, differential use of PBSC was also higher in this group of studies (supplemental files). The hazard ratio for cGVHD for haploidentical transplants was 0.25 (95%CI 0.17 – 0.38), but only 3 studies reported HR.

Extensive, moderate or severe cGVHD (supplemental files) was 5 percentage points lower (95%CI –14 to +4 zero pp; 4 studies) for haploidentical transplants. The corresponding hazard ratio was 0.55 (95%CI 0.31 – 0.99), favoring the haploidentical group. Acute GVHD grade II-IV (RD –12 pp, 95%CI –17 to –7 pp; HR 0.52, 95%CI 0.47 – 0.82, supplemental files) and grade III-IV (RD –9 pp 95%CI –13 to –5 pp; HR 0.66, 95%CI 0.48 – 0.92, supplemental files) were also lower for haploidentical transplants.

Bias assessment and sensitivity analyses

Funnel plots are in the supplemental material. Asymmetry tests suggest publication bias only for the overall survival outcome. We used the trim and fill method, and it has not substantially changed that result. We also used the trim and fill method for relapse because we couldn't rule out publication bias on visual inspection of the funnel plot; the result was not different.

The leave-one-out method (omitting one study at a time) indicated no evidence that a single study could have driven any result. Repeating the analyses including studies with imputed missing standard deviations or excluding arms of studies with patients included twice and stratifying by type of study – registry (egg., CIBMTR or EBMT study) and non-registry study – have not changed any result substantially. These analyses are in the supplemental files.

Discussion

Our results show HSCT from a haploidentical donor with PTCy-based GVHD prophylaxis achieves the same survival of URD transplants. Also, the incidence of all forms of GVHD was lower with haploidentical donors compared to URD, and non-relapse mortality was also lower for haploidentical transplantation with PTCy-based GVHD prophylaxis.

GVHD is the most common complication following HSCT, and its incidence was lower with haploidentical donors. On one hand, this suggests that PT-Cy based GVHD prophylaxis for haploidentical HSCT is more effective than conventional or ATG-based GVHD prophylaxis for unrelated HSCT. On the other hand, patterns of PBSC use were quite different within and across studies. Based on the meta-regression of our cGVHD analysis, we were not able to rule out the possibility that a significant fraction of the lower risk of cGVHD for haploidentical transplants could be related to the higher frequency of PBSC use in unrelated transplants. To our knowledge, that finding has not been reported before. However, we were not able to analyze its impact on quality of life and immunosuppressive burden in our meta-analysis because these data were not available in the included studies. The meta-regression included 1,032 haploidentical and 5,388 unrelated transplants in 13 studies. The incidence of grades II-IV and III-IV aGVHD was lower with haploidentical donors compared to URD regardless of stem cell source. CIBMTR(BASHEY et al., 2017) and EBMT(RUGGERI et al., 2018) have shown that the incidence of acute GVHD is higher with PBSC grafts in PTCy-based haploidentical transplantation, but they had conflicting results regarding the risk of chronic GVHD. Indirectly supporting our results, a meta-analysis of randomized controlled trials(HOLTICK et al., 2014), which included mainly matched or single locus mismatched related or unrelated donors, confirmed that cGVHD, but not aGVHD, is more frequent with PBSC both in related and unrelated transplants. However,

from the donors' point of view, PBSC collection has better toxicity and recovery profiles than bone marrow (BM) harvest (PULSIPHER et al., 2013), and therefore related donors may be more willing to undergo BM harvest, compared to unrelated ones. PTCy-based GVHD prophylaxis has recently been incorporated in URD transplantation, with promising results (MOISEEV et al., 2016, 2018). Kanakry et al (KANAKRY et al., 2017), in a non-comparative study of PTCy in HLA-matched related and unrelated transplants, found the global immunosuppressive burden was similar to that published in ATG studies, but whether PTCy will prove more effective than conventional than ATG-based GVHD prophylaxis in the URD setting, especially with PBSC graft source, remains currently an open question.

We found no evidence of a higher relapse rate with haploidentical donors, even in patients with active or high-risk disease. Although it is a common belief, no solid evidence showing higher relapse rates in PTCy-based haploidentical transplantation has been published so far. Actually, high relapse rate is almost limited to the original haploidentical PTCy study (LUZNIK et al., 2008), which included patients with poor-risk diseases profile, used non-myeloablative conditioning, and had a relatively high rate of graft failure. Moreover, NRM in that study was low, and interpreting cumulative incidence curves for competing risks is not always straightforward: a low NRM usually leaves more patients susceptible to relapse. We haven't found evidence of higher relapse risk even when only studies with high-risk diseases were analyzed. This finding is important because, from a practical point of view, waiting for an unrelated donor for very high-risk or refractory diseases is often a risky – or even unreasonable – option. Identifying a suitable URD usually takes more than two months, even in high-income countries (PICARDI et al., 2017), which delays the transplantation procedure (VISRAM et al., 2018) and impairs the optimal timing for these urgent transplants, whereas a haploidentical donor can be cleared for donation in just two weeks.

Unrelated donor transplant is an established option for patients without matched-sibling donors, with almost 40 years of experience (APPELBAUM, 2007), while haploidentical transplantation with PTCy is a relatively new approach. Nevertheless, data on haploidentical transplantation has increasingly been published in the literature. In a quick PubMed search for “haploidentical transplantation”, we found almost half of all haploidentical articles have been published in the last 5 years. Indeed, all but one of the included studies in our analysis have also been published in that time period. However, the choice of the type of donor has relied mainly on personal beliefs and experience (FUCHS, 2017; SHAW, 2017; SHIN et al., 2017).

Based on our analyses, a conservative recommendation would be that, as a general rule in experienced centers, a haploidentical transplant with PTCy could be preferred over an unrelated one for an adult patient with hematologic malignancy in remission, especially for patients who cannot wait 2 to 3 months to find a URD. Overall survival for haploidentical transplantation is not inferior, and NRM and incidence of all forms of GVHD are lower compared to URD. Extrapolating this recommendation to children can be troublesome since most of the included patients were adults. Needless to say, caution is advisable, especially in centers with little experience in haploidentical transplantation but that have already performed a large number of unrelated transplants. Also, patients with high levels of anti-HLA antibodies may not find a suitable haploidentical donor (CIUREA et al., 2019), and the role of PTCy-based haploidentical transplantation has not been established yet for benign diseases (BACIGALUPO, 2018).

Our study has some limitations. During our data extraction process, there were some information we simply could not gather. Stem cell transplantation outcomes were sometimes reported as cumulative incidence without confidence intervals, as hazard ratios from Cox

model with an inadequate reference category or not reported at all. Randomized controlled trials are seldom available in the field of hematopoietic stem cell transplantation. Indeed, we found no intervention trial in our search, and all studies included were observational. It is unlikely that results of a randomized controlled trial comparing unrelated to haploidentical donors will be available in the coming years. Although there are several comprehensive reviews on statistical methods for data analysis in HSCT (KLEIN et al., 2001a, 2001b; ON BEHALF OF THE EBMT STATISTICAL COMMITTEE; IACOBELLI, 2013), to our surprise we found no definitive guideline or recommendation on how to report HSCT outcomes in observational studies. We believe there's an urgent need for standardization. To overcome this limitation all analyzed outcomes included two association measures, and main results included most haploidentical patients, so it is unlikely this could have impacted our results. At least for cGVHD, graphic visualization of the meta-regression shows the non-inclusion of the three studies that did not report confidence intervals have not biased our results. We have not included grey literature because, in preliminary searches, we found a considerable amount of studies that were presented in more than one meeting with slightly different titles, authors order and results, or that were updated and published later. We also performed extensive sensibility analyses imputing missing standard deviations and excluding studies or arms of studies that could have potentially biased some result. However, no outcome was substantially different. Even though myeloablative conditioning, which has been historically associated with lower relapse rates (GYURKOCZA; SANDMAIER, 2014; HUSELTON et al., 2018), was more frequent in the URD than in the haploidentical group (44% vs. 28%), relapse rates were not different.

In conclusion, we have shown adult patients with hematologic malignancies achieve the same survival with haploidentical or URD transplantation. We have also demonstrated that

haploidentical donors could be preferred to unrelated donors in certain clinical situations, but the alleged lower risk of cGVHD may be due to the higher use of BM grafts. Experience with PTCy-based haploidentical transplantation has grown, and it became extremely popular, establishing itself as a valid option for patients without matched donors. Despite advances in HSCT procedures and support, donor selection remains one of the keys to success, and we hope this study will help centers to optimize donor selection.

Table 1. Studies' characteristics

Study	Multi	Diseases	N		% MMURD	% PBSC		% MAC		GVHD Prophylaxis		Age		Active or HiRisk disease	
			Haplo	URD		Haplo	URD	Haplo	URD	Haplo	URD	Haplo	URD	Haplo	URD
										PTCy	PTCy or vivoTCD				
Burroughs et al, 2008	Yes	Hodgkin	28	24	25%	0%	100%	0%	0%	100%	0%	32	28	43%	38%
Di Stasi et al, 2014	No	AML/MDS	19	26	0%	5%	62%	0%	0%	100%	100%	55	62	0%	0%
Di Stasi et al, 2014	No	AML/MDS	13	82	0%	0%	51%	0%	0%	100%	100%	52	62	100%	100%
Raiola et al, 2014	No	Malignant	92	43	0%	0%	40%	77%	72%	100%	100%	45	42	58%	42%
Raiola et al, 2014	No	Malignant	92	43	100%	0%	35%	77%	72%	100%	100%	45	47	58%	56%
Ciurea et al, 2015	Yes	AML	88	737	0%	13%	89%	0%	0%	100%	39%	78% > 50	95% > 50	16%	22%
Ciurea et al, 2015	Yes	AML	104	1245	0%	18%	81%	100%	100%	100%	23%	42% > 50	43% > 50	34%	25%
Garciaz et al, 2015	Yes	NHL	26	28	12%	50%	100%	0%	0%	100%	100%	53	61	43%	29%
Baker et al, 2016	No	Malignant	54	59	39%	56%	68%	0%		100%	91%	50,5	57	44%	51%
Bashey et al, 2016	No	Malignant	116	178	0%	45%	82%	40%	51%	100%	28%	51	53	40%	31%
Blaise et al, 2016	No	Malignant	31	63	0%	87%	95%	0%	0%	100%	100%	62	64	39%	30%
Gaballa et al, 2016	No	Malignant and Non-Malignant	60	46	100%	3%	17%	0%	0%	100%	100%	45	51	38%	40%
Kanate et al, 2016	Yes	Lymphoma	185	241	0%	13%	91%	0%	0%	100%	100%	55	55	6%	18%
Kanate et al, 2016	Yes	Lymphoma	185	491	0%	13%	94%	0%	0%	100%	0%	55	55	6%	11%
Rashidi et al, 2016	No	AML	52	88	0%	100%	100%	44%	44%	100%	0%	54	63	42%	41%
How et al, 2017	No	Refractory AML	24	43	19%	100%	98%	67%	79%	100%	24%	54	55	100%	100%
Martinez et al, 2017	Yes	Hodgkin	98	273	0%	39%	88%	10%	31%	100%	74%	31	32	15%	16%
McCurdy et al, 2017	No	Malignant	372	120	0%	0%	0%	0%	100%	100%	100%	55	50	19%	29%
Bashey et al, 2018	No	Malignant	33	57	4%	48%	79%	6%	30%	100%	4%	66	65	17%	24%
Brissot et al, 2018	Yes	AML, Relapsed/Refractory	199	1111	0%	53%	94%	54%	42%	100%	78%	52	52	100%	100%

Brissot et al, 2018	Yes	AML, Relapsed/Refractory	199	383	100%	53%	92%	54%	38%	100%	88%	52	52	100%	100%
Devillier et al, 2018	No	AML	33	30	10%	94%	97%	0%	17%	100%	97%	64% > 65	50% > 65	24%	7%
Dulery et al, 2018	Yes	Refractory Malignant	27	29	24%	78%	100%	78%	79%	100%	100%	42	63	100%	100%
Lorentino et al, 2018	Yes	AML, Adverse Karyotype	48	433	0%	62%	81%	53%	49%	100%	76%	49	53	100%	100%
Lorentino et al, 2018	Yes	AML, Adverse Karyotype	48	123	100%	62%	83%	53%	54%	100%	86%	49	51	100%	100%
Pagliardini et al, 2018	No	Malignant	81	81	0%	73%	96%	17%	28%	100%	100%	50	50	32%	25%
Multi, multicenter study. URD, unrelated donor. MMURD, mismatched unrelated donor. PBSC, peripheral blood stem cell. MAC, myeloablative conditioning. HiRsk, high-risk disease. PTCy, post transplant cyclophosphamide. vivoTCD, in vivo T-cell depletion.															

Table 2. Summary of results

Outcome	RD (95% CI)	No. studies	HR (95% CI)	No. studies
Overall Survival	-4 (-8 to +1)	11 (15)	0.98 (0.88 – 1.08)	11 (15)
Relapse	+2 (-2 to +6)	12 (16)	1.06 (0.95 – 1.19)	10 (13)
NRM	-6 (-10 to -30)	10 (14)	0.85 (0.72 – 1.00)	10 (13)
aGVHD, II-IV*	-12 (-17 to -7)	10 (14)	0.52 (0.47 – 0.82)	7 (9)
aGVHD, III-IV*	-9 (-13 to -5)	10 (13)	0.48 (0.32 – 0.72)	6 (8)
cGVHD, all*	-12 (-20 to -4)	12 (16)	0.25 (0.17 – 0.38)	3 (4)
cGVHD, moderate*	-5 (-14 to +4)	4 (5)	0.55 (0.31 – 0.99)	5 (5)

RD, risk difference, in percentage points, from Kaplan-Meier estimates (negative values favors Haplo, and positive values favors URD). HR, hazard ratio from Cox models. No. studies, number of published studies (number of actual comparisons in parenthesis). Statistically significant results are in bold.

* High heterogeneity.

Figure 1. PRISMA flow diagram

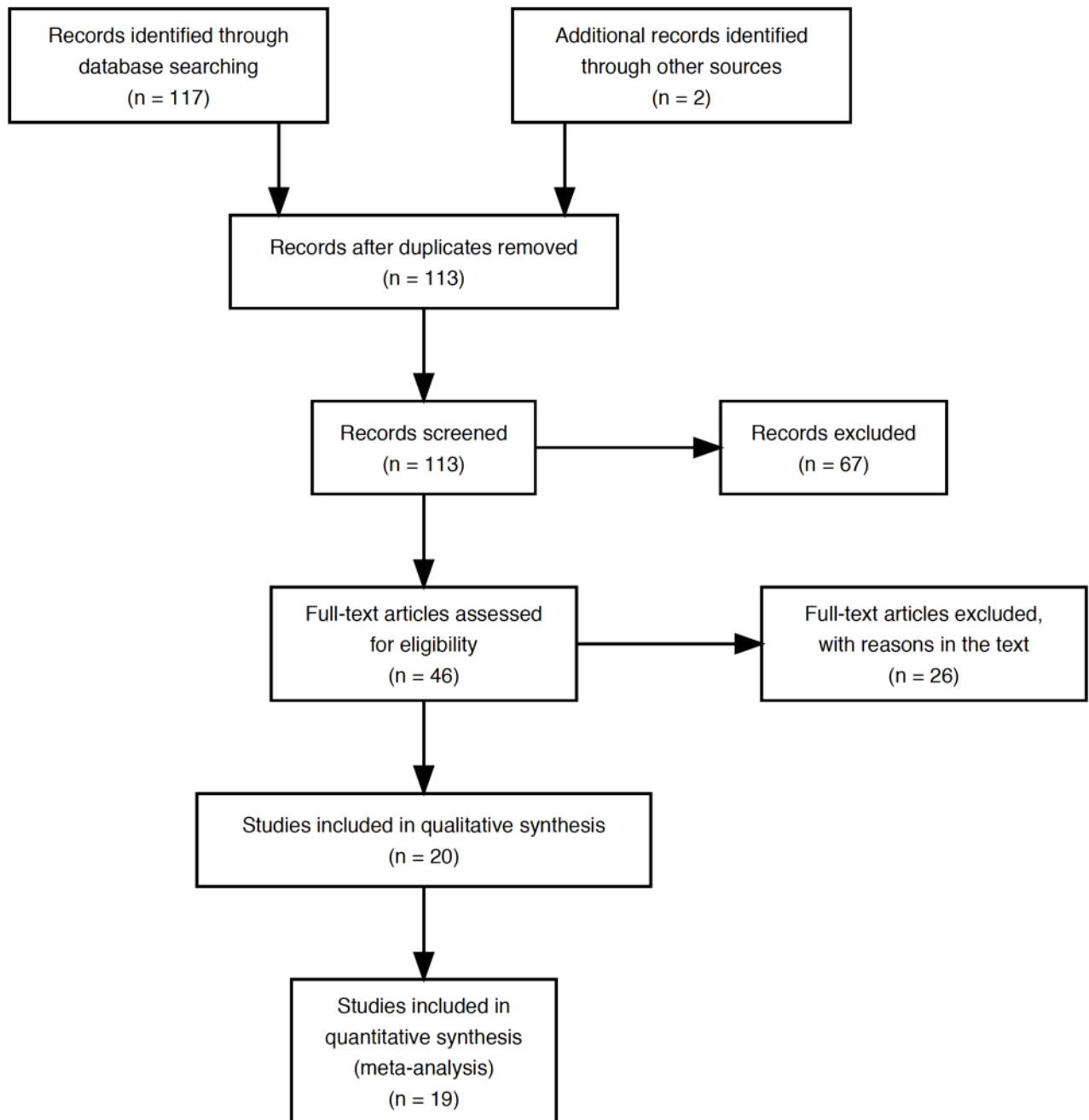
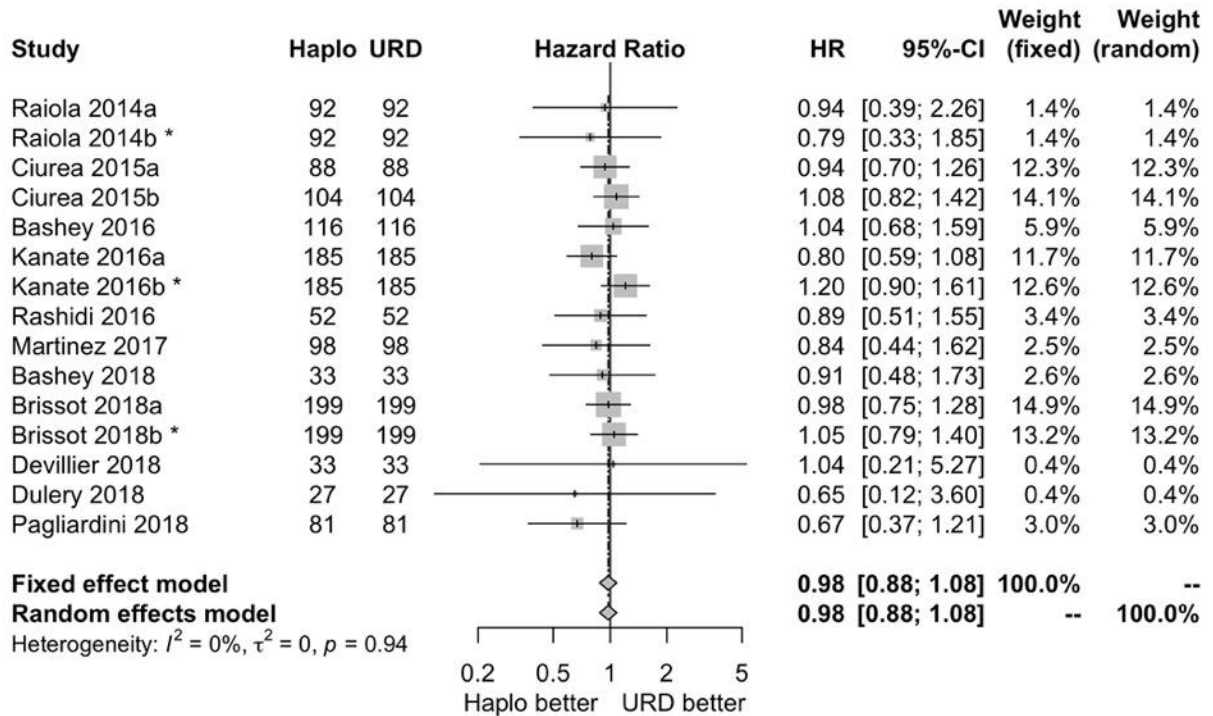
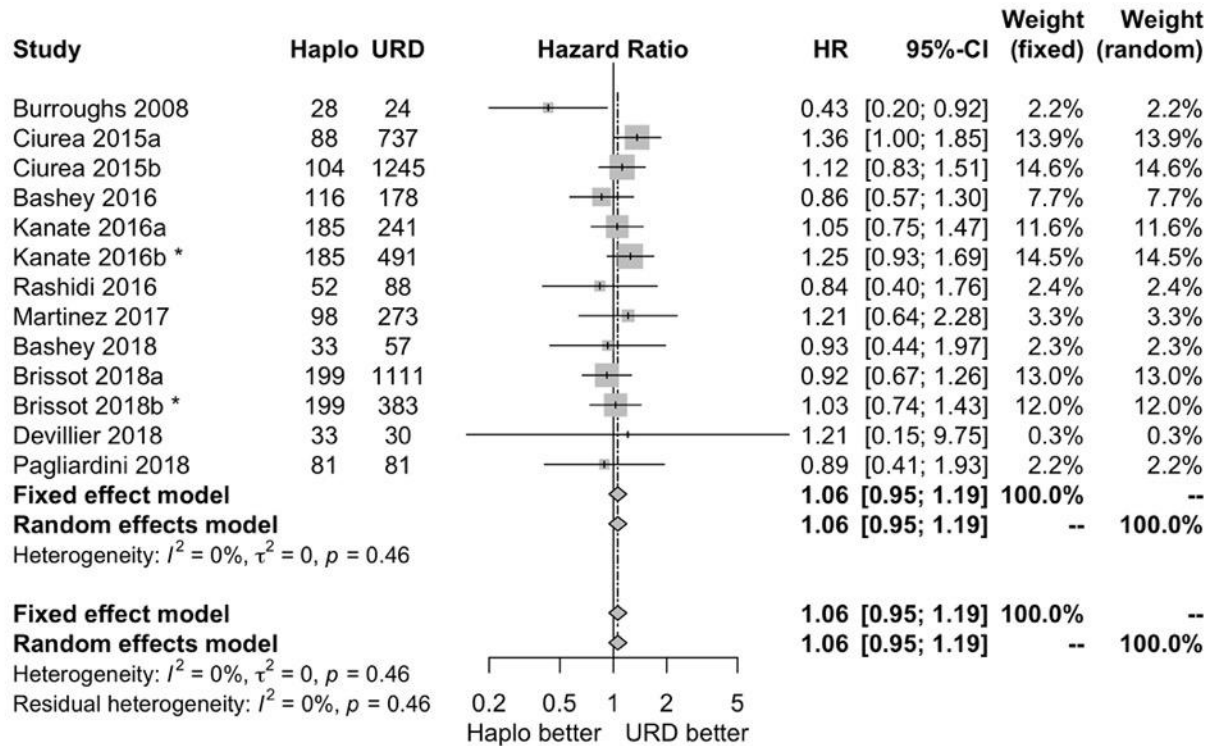


Figure 2. Overall survival, hazard-ratio



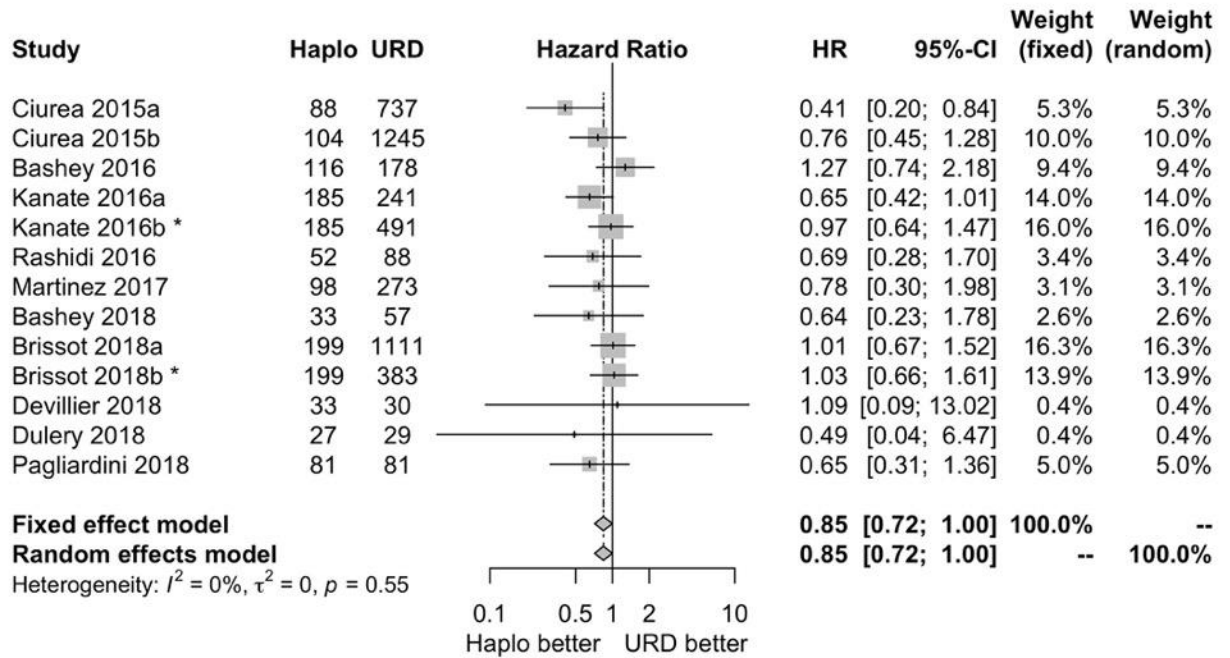
Asterisks indicates studies that have compared the same group of haploidentical patients to different groups of URD patients.

Figure 3. Relapse, hazard-ratio



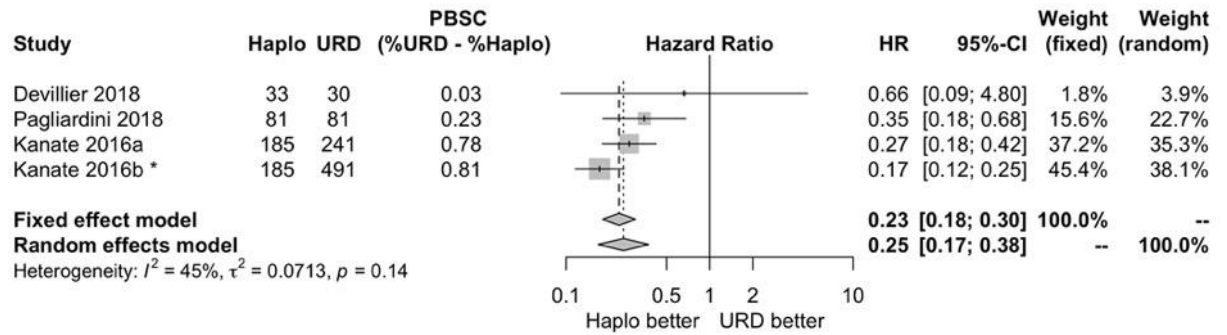
Asterisks indicates studies that have compared the same group of haploidentical patients to different groups of URD patients.

Figure 4. Non-relapse mortality, hazard-ratio



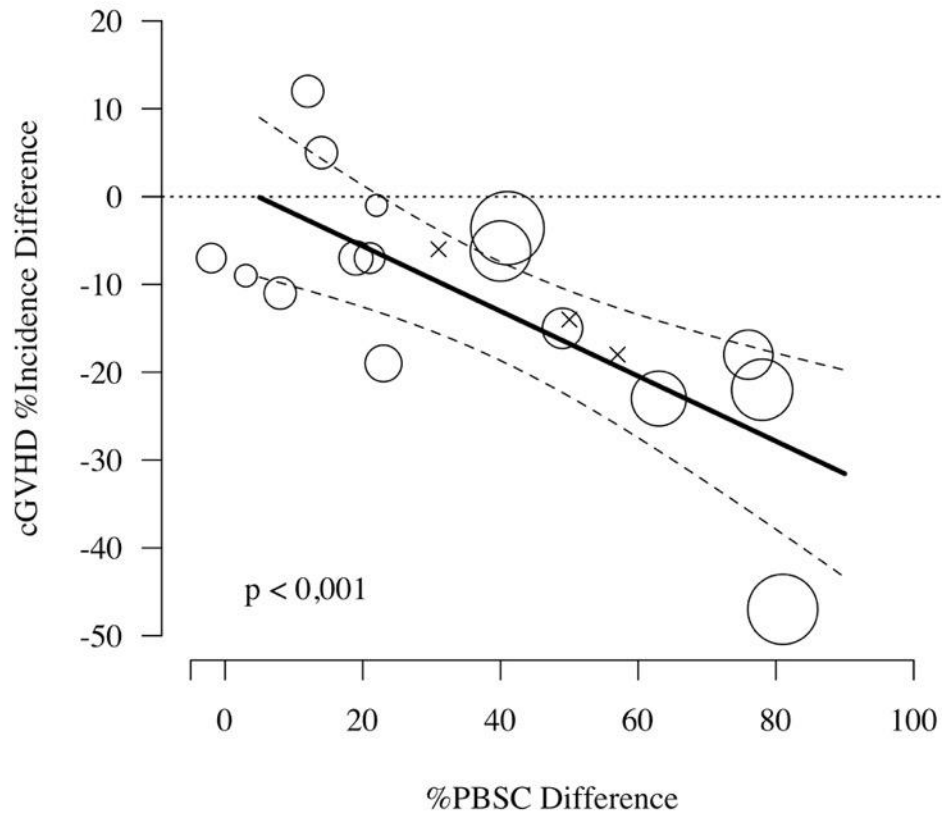
Asterisks indicates studies that have compared the same group of haploidentical patients to different groups of URD patients.

Figure 5. Chronic GVHD, hazard-ratio



PBSC (%URD – %Haplo) indicates the differential use of PBSC source in URD and haploidentical transplants. Asterisks indicates studies that have compared the same group of haploidentical patients to different groups of URD patients.

Figure 6. GVHD and PBSC use



Legend: Circle areas are proportional to fixed effect weights. "x" represents point estimates of studies without 95% confidence intervals.

7.2. PTCY-BASED HAPLOIDENTICAL VERSUS ATG- OR PTCY-BASED UNRELATED DONOR TRANSPLANTATION: A SINGLE-CENTER ANALYSIS USING PROPENSITY SCORE WEIGHTING

Authors

Leonardo Javier Arcuri¹, Marta Colares¹, Rita Tavares¹, Maria Claudia Rodrigues Moreira¹, Decio Lerner¹, Antonio Guilherme Fonseca Pacheco²

¹ Instituto Nacional de Cancer, Bone Marrow Transplant Unit, Rio de Janeiro, Brazil

² Fundacao Fiocruz, Scientific Computing Program, Rio de Janeiro, Brazil

Abstract

Unrelated donor (URD) transplantation is an established procedure, while haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide (PTCy) is a relatively new approach. Here, we compare the results of a single center of PTCy-based haploidentical and ATG- or -PTCy-based URD transplants using propensity score weighting. We included 80 URD and 40 haploidentical transplants. Median follow-up was 2.42 years, and 87% received bone marrow grafts. Overall survival (HR=0.92, p=0.80), acute GVHD (HR=0.68, p=0.24), chronic GVHD (HR=0.79, p=0.55), relapse (HR=1.06, p=0.89) and TRM (HR=1.06, p=0.89) were not different between the two groups. On multivariable analyses, we found that peripheral blood stem-cells (PBSC) was associated with poorer overall survival (HR=2.77, p=0.005) and higher transplant-related mortality (HR=2.80, p=0.005). We also found that the combination of PBSC and CD34>2.8x10E6/kg increased the risk of chronic GVHD. In multivariable analysis, relapse was higher in 7x8 HLA-mismatched URD, compared with 8x8 HLA-matched URD (HR=2.51, p=0.05). High number of infused CD34 cells increased the risk of cGVHD when combined with PBSC grafts. In summary, we have shown that outcomes of

PTCy-based haploidentical transplantation and ATG- or PTCy-based URD transplant, in a population that received mainly bone marrow grafts, are quite similar. We also show that, in this highly miscegenated population, the use of PBSC grafts increases transplant-related mortality and decreases overall survival.

Introduction

HLA-matched siblings remain the gold standard donors for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, only about 30% of the patients will have such a donor, and the majority of the patients will need an alternative donor (GRAGERT et al., 2014).

Unrelated donor (URD) transplantation is an established procedure, with over 30 years of experience globally. However, the odds of having a matched URD largely depends on the patients' ethnicity (GRAGERT et al., 2014). Advances in URD include better HLA typing (LEE et al., 2007) and the use of more effective graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis with ATG (YUAN et al., 2017). Haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide (LUZNIK et al., 2008), on the other hand, is a simple – compared with *in vitro* T-cell depleted haploidentical transplants – and relatively new approach, and most patients will have a haploidentical donor in the family.

Some comparisons between haploidentical and URD transplants are available (ARCURI et al., 2019; GAGELMANN et al., 2019). However, ATG was not universally given to URD recipients, and there were discrepancies in peripheral blood stem cells (PBSC) usage, making comparisons unfair.

The objective of this study is to compare the outcomes of HSCT from a URD with ATG or PTCy with the outcomes of HSCT from haploidentical donors with PTCy, in a population that received mainly bone marrow grafts.

Methods

This is a retrospective observational study, approved by local Ethics Committee. All patients with hematological malignancies or aplastic anemia who received HSCT from alternative donors between 2015 and November 2020 were included. We chose 2015 because it's when the haploidentical program in our institution began. All patients had at least 2 months of follow-up. First, we compared patients who received haploidentical and URD HSCT using propensity score weighting to estimate the average treatment effect among the treated (ATT)(DUGOFF; SCHULER; STUART, 2014). The “treated” patients are those who actually underwent haploidentical transplantation. The results were presented as propensity score-weighted hazard-ratio ($_{ps-w}HR$). Propensity score was calculated by logistic regression using the following variables: age, sex, graft source, and disease risk index (DRI)(ARMAND et al., 2014). Performance of the propensity score weighting was checked based on the analysis of the weighted mean and standard deviation of the variables (supplemental file).

After that, we performed multivariable analyses discarding the propensity weights to identify other risk factors. All URD transplants in our institution received ATG-based GVHD prophylaxis, except for five patients with aplastic anemia who received PTCy, while all haploidentical received PTCy-based prophylaxis. All haploidentical patients were tested for donor-specific antibodies (DSA).

Overall survival was estimated with the Kaplan-Meier method. Survival curves were compared using the logrank test. Multivariable analysis for overall survival was carried out with Cox model. Cumulative incidence curves were compared with Gray's test. Multivariable analyses for graft-versus-host disease, relapse, and transplant related-mortality were carried out with competing risks Cox models, with death as a competing event. Because some variables were risk factors for both the outcome of interest and the competing event in the

analyses of acute and chronic GVHD, we used standard Cox model for multivariable analyses of these events in order to achieve unbiased results (“For Causal Analysis of Competing Risks, Don’t Use Fine & Gray’s Subdistribution Method | Statistical Horizons”, [s.d.]). Multivariable models were chosen based on the lowest AIC. For relapse analysis, we included only patients with malignant diseases. All analyses were done in R, version 3.6.1.

Results

There was a total of 120 patients who underwent haploidentical (40) or URD (80) transplants during that period. Median follow-up was 2.42 years. Transplants’ and patients’ baseline characteristics of the full data set are described in table 1. In brief, the median age was 20 y/o, 72% were male, and both groups were well balanced for patient and donor gender, disease risk index, graft source, but not for the conditioning regimen – myeloablative (MAC) in 87% of URD, against 60% of haploidentical.

Main outcomes are depicted in table 2. In brief, there was not any statistically significant difference between haploidentical and URD transplant for overall survival, GVHD, relapse, or transplant-related mortality.

Overall survival

One-year and two-year overall survivals were 65% and 58%, respectively, not different between the two groups (2y-OS 56% for haploidentical and 58% for URD, $p = 0.90$, figure 1; $_{ps-w}HR = 0.92$, $p = 0.80$).

In multivariable analysis (table 3), we identified the following risk factors for death: high or very-high DRI ($HR = 2.07$, $p = 0.02$, compared with low risk or intermediate) and peripheral blood stem cells ($HR = 2.77$, $p = 0.005$). Causes of death were disease relapse (17), infection (16), GVHD (5), graft failure (5), and others (8).

Graft-versus-host disease

Cumulative incidences of 180-days grades II-IV and III-IV acute graft-versus-host disease were 36% and 11%, respectively (figure 2), and not different between the haploidentical and URD groups (28% vs 40%, $p = 0.25$, and 10% vs 11%, $p = 0.81$, for grades II-IV and III-IV, respectively). In the propensity score-weighted Cox analysis, $_{ps-w}HR$ was 0.68 ($p = 0.24$).

In multivariable analysis, grades II-IV aGVHD were higher with PBSC ($HR = 2.19$, $p = 0.05$) and there was a trend towards a lower incidence of grades II-IV aGVHD for RIC regimens ($HR = 0.40$, $p = 0.05$). There were only 13 events for grades III-IV aGVHD, so we did not perform multivariable analysis.

Two-year incidence of chronic graft-versus-host disease was 27% for the whole population, and 34% and 26% for haploidentical and URD, respectively (figure 3; $p = 0.93$). Propensity score-weighted HR was 0.79 ($p = 0.55$). In multivariable analysis, there was an interaction between infused CD34 cells and graft source, in which high CD34 counts were protective when graft source was bone marrow and a risk factor in case of peripheral blood stem-cells (p for interaction = 0.04).

Relapse

Two-year relapse incidence, excluding patients with non-malignant disease, was 22% (22% for haploidentical and 22% for URD, figure 3, $p = 0.88$; $_{ps-w}HR = 1.06$, $p = 0.89$). In multivariable analysis, high or very high DRI ($HR = 4.87$, $p < 0.001$) and HLA 7x8 ($HR = 2.51$, $p = 0.05$), compared with HLA 8x8, were risk factors for relapse.

Transplant-related mortality

Two-year transplant-related mortality was 30% (35% for haploidentical and 28% for URD, $p = 0.49$; $_{ps-w}HR = 1.06$, $p = 0.89$). Transplant-related mortality was higher in patients receiving PBSC ($HR = 2.80$, $p = 0.005$).

Discussion

Our results show poorer results with PBSC, but no significant differences in any outcome between haploidentical transplantation and unrelated donor transplantation.

Overall survival between haploidentical and unrelated donor transplantations were not different. This is in accordance with two recent meta-analyses that have shown no difference in overall survival (ARCURI et al., 2019; GAGELMANN et al., 2019, p.). We also found a negative effect of peripheral blood stem cells on survival. Usually, peripheral blood stem cells are preferred in high-risk patients, but only one of our PBSC patients died of disease relapse, which means a low likelihood of selection bias. These patients died more frequently of infection (55%) and from GVHD (27%). It should be pointed out that the Brazilian population is highly miscegenated (NUNES et al., 2020; TRAVASSOS; WILLIAMS, 2004), which could have maximized the detrimental effect of PBSC (ALOUSI et al., 2019). PBSC was also associated with a higher risk of grades II-IV acute GVHD, and the risk for chronic GVHD was highest when PBSC was combined with infused CD34 higher than $2.8 \times 10^6/kg$. The number of patients who received PBSC grafts, however, was relatively low: 16.

We found no evidence of different patterns of graft-versus-host disease between the two groups ($HR = 0.69$ for grades II-IV acute GVHD and $HR = 0.79$ for chronic GVHD, p -values of 0.26 and 0.55, respectively). However, our study was not powered to detect small differences. Two recent meta-analyses that found a higher risk of GVHD in URD transplants, compared to haploidentical transplants with posttransplant cyclophosphamide (ARCURI et al., 2019; GAGELMANN et al., 2019). Gagelmann (GAGELMANN et al., 2019) et al found OR of

0.49 ($p = 0.001$) and 0.74 ($p = 0.07$) for chronic GVHD for haploidentical compared with matched-URD and mismatched-URD, respectively, and OR of 0.76 ($p = 0.008$) and 0.51 ($p = 0.004$) for grades II-IV acute GVHD. Arcuri et al (ARCURI et al., 2019) found HR of 0.25 ($p < 0.001$) for chronic GVHD for haploidentical compared with URD, and HR of 0.52 ($p < 0.001$) for grades II-IV acute GVHD. In our study, all URD received ATG or PTCy, and the great majority of URD patients received bone marrow grafts, which could have minimized these differences. Indeed, one of the meta-analysis (ARCURI et al., 2019) suggests that a great proportion of the lower incidence of GVHD in haploidentical transplants may be due to a higher frequency of bone marrow grafts, usually associated with this kind of transplant, and the detrimental effect of PBSC in GVHD is well established (STEM CELL TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 2005), as is the beneficial effect of ATG (KUMAR et al., 2019).

There was a trend towards a higher incidence of grades II-IV acute GVHD in patients who received myeloablative conditioning regimen, which has been already reported (SADEGHI, 2014). Putative mechanisms include higher tissue damage and release of cytokines that trigger GVHD and a lower rate of mixed-chimerism that has been associated with lower GVHD (STIKVOORT et al., 2013). Another possible explanation is that reduced-intensity regimens are almost always fludarabine-based, which has a long half-life. If given until D-2, the graft is exposed to a significant proportion of fludarabine.

We also found that the risk of relapse may be higher in patients receiving HCT from 7/8 HLA-mismatched donors compared with 8/8 HLA-matched. This is not biologically plausible. Actually, some have reported higher graft-versus-leukemia effect in patients receiving HCT from donors mismatched at HLA-C or HLA-DPB1 loci (PETERSDORF, 2016). Even though our analysis was controlled for disease risk index, the most plausible explanation is residual confounding, in which patients with higher risk diseases are more prone to undergo

HLA-mismatched URD transplantation, leading to biased results. This is an important finding because it would mean that DRI might not adequately control comparisons between haploidentical and URD limited to only matched- or only mismatched-URD.

One of the main drawbacks of our study is its retrospective nature. Finding and performing a URD transplant can take up to 3 months, while a haploidentical donor can be cleared for donation in as short as 2 weeks. This can lead to bias. We tried to overcome this by using propensity score weighting. Indeed, weighted baseline characteristics of the patients became quite similar, except for the conditioning regimen. However, conditioning intensity is specific for each type of transplant, i.e., reduced-intensity regimens are more frequent in patients receiving haploidentical transplants worldwide, and conditioning regimen in this study is more a mediator variable instead of a confounding one. Another weakness is the relatively low number of patients – 120 in total. There could be a lower risk for grades II-IV that could not be detected because of the low power of our study. We have retrospectively calculated the power of our study, we had only 23% power to detect a 30% reduction in the risk of acute GVHD. Despite this, all hazard-ratios were close to 1, except grades II-IV acute GVHD, which is in accordance with previous publications.

In summary, we have shown that results of haploidentical transplants with posttransplant cyclophosphamide and URD transplants with ATG or PTCy may be essentially the same. Our results also suggest that PBSC should be avoided in highly miscegenated populations.

Acknowledgement: The authors declare no conflict of interests.

Table 1. Patients' characteristics, all patients

	URD	Haplo	P value
Total	80	40	

Median age (IQR)	19 (10.5,36.7)	21 (13.3,33.4)	0.29
Male gender	56 (70%)	30 (75%)	0.57
Disease			0.64
SAA	7 (8.8%)	6 (15%)	
Adrenoleukodystrophy	1 (1.2%)	0	
Fanconi anemia	2 (2.5%)	0	
PNH	1 (1.2%)	0	
Hodgkin lymphoma	0	1 (2.5%)	
ALL	34 (43.6%)	15 (37.5%)	
AML	15 (18.8%)	12 (30%)	
CML	11 (13.8%)	2 (5%)	
JMML	1 (1.2%)	0	
NHL	1 (1.2%)	1 (2.5%)	
PRCA	2 (2.5%)	0	
MDS	4 (5%)	3 (7.5%)	
SWS	1 (1.2%)	0	
Disease risk index			0.81
Non-malignant	14 (17.5%)	6 (15%)	
Low	8 (10%)	2 (5%)	
Intermediate	30 (37.5%)	19 (47.5%)	
High	22 (27.5%)	10 (25%)	
Very high	6 (7.5%)	3 (7.5%)	
Graft source			0.85
BM	69 (86.2%)	35 (87.5%)	
PBSC	11 (13.8%)	5 (12.5%)	
Female donor to male recipient	17 (21.2%)	10 (25%)	0.64
HLA			
8/8	19 (23.8%)	0	
7/8	61 (76.2%)	0	
Haplo	0	40 (100%)	
Conditioning regimen			< 0.001
Myeloablative	70 (87.5%)	25 (62.5%)	
Reduced-intensity	10 (12.5%)	15 (37.5%)	

Abbreviations: IQR, interquartile range; URD, unrelated donor; Haplo, haploidentical; SAA, severe aplastic anemia; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; HL, Hodgkin lymphoma; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; JMML, juvenile myelomonocytic leukemia; NHL, non-Hodgkin lymphoma; MDS, myelodysplastic syndrome; PRCA, pure red cell aplasia; SWS, Shwachman-Diamond syndrome; DRI, disease risk index; BM, bone marrow; PBSC, peripheral blood stem cells.

Table 2. Outcomes

Outcome	Haplo	URD	p	ps- wHR†	95%CI	p
Overall survival, 2y	56%	58%	0.90	0.92	(0.51-1.69)	0.80
Acute GVHD, II-IV, 6m	28%	40%	0.25	0.68	(0.35-1.29)	0.24
Acute GVHD, III-IV, 6m	10%	11%	0.81	1.07	(0.36-3.18)	0.90
Chronic GVHD, 2y	34%	26%	0.93	0.79	(0.38-1.68)	0.55
TRM, 2y	35%	28%	0.49	1.06	(0.47-1.92)	0.89
Relapse, 2y	22%	25%	0.73	1.06	(0.45-2.50)	0.89

† URD is the reference category; TRM, transplant-related mortality

Table 3. Multivariate analyses

	HR	95%CI	p
Overall survival			
<i>Age > 30 y/o</i>	<i>1.66</i>	<i>0.91-3.05</i>	<i>0.10</i>
<i>Disease risk index</i>			
<i>Low/Int</i>	<i>Ref</i>	<i>Ref</i>	
<i>High/Very high</i>	<i>2.07</i>	<i>1.14-3.74</i>	<i>0.02*</i>
<i>Non-malignant</i>	<i>1.08</i>	<i>0.43-2.76</i>	<i>0.87</i>
<i>PBSC vs BM</i>	<i>2.77</i>	<i>1.35-5.67</i>	<i>0.005*</i>
Acute GVHD grades II-IV			
<i>Age > 30 y/o</i>	<i>1.74</i>	<i>0.92-3.26</i>	<i>0.09</i>
<i>PBSC versus BM</i>	<i>2.19</i>	<i>1.00-4.81</i>	<i>0.05*</i>
<i>RIC vs MAC</i>	<i>0.40</i>	<i>0.16-1.02</i>	<i>0.05</i>
Chronic GVHD			
<i>Age > 30 y/o</i>	<i>0.93</i>	<i>0.38-2.30</i>	<i>0.88</i>
<i>F→M donor vs others</i>	<i>0.88</i>	<i>0.37-2.11</i>	<i>0.77</i>
<i>Graft and CD34 x 10E6/kg</i>			
<i>BM, CD34 ≤ 2.8</i>	<i>Ref</i>		
<i>BM, CD34 > 2.8</i>	<i>0.34</i>	<i>0.12-1.00</i>	<i>0.05</i>
<i>PBSC, CD34 ≤ 2.8</i>	<i>1.86</i>	<i>0.43-8.01</i>	<i>0.40</i>
<i>PBSC, CD34 > 2.8</i>	<i>6.33</i>	<i>1.74-23.0</i>	<i>0.005*</i>
Transplant-related mortality			
<i>Age > 30 y/o</i>	<i>1.99</i>	<i>0.97-4.09</i>	<i>0.06</i>
<i>PBSC vs BM</i>	<i>2.80</i>	<i>1.35-5.78</i>	<i>0.005*</i>
Relapse			
<i>HLA</i>			
<i>URD, HLA 8x8</i>	<i>Ref</i>		
<i>URD, HLA 7x8</i>	<i>2.51</i>	<i>1.01-6.25</i>	<i>0.05*</i>
<i>Haplo</i>	<i>1.59</i>	<i>0.65-3.91</i>	<i>0.31</i>
<i>DRI High/Very high vs Low/Int</i>	<i>4.87</i>	<i>2.04-11.6</i>	<i><0.001*</i>

Acute GVHD grades III-IV analysis was not performed due to the low number of events. We found no risk factors for cGVHD.

*Statistically significant; PBSC, peripheral blood stem cells; BM, bone marrow; RIC, reduced-intensity conditioning; MAC, myeloablative conditioning; F→M, female donor to male recipient; URD, unrelated donor; GVHD, graft versus host disease; DRI, disease risk index

Figure 1. Overall survival

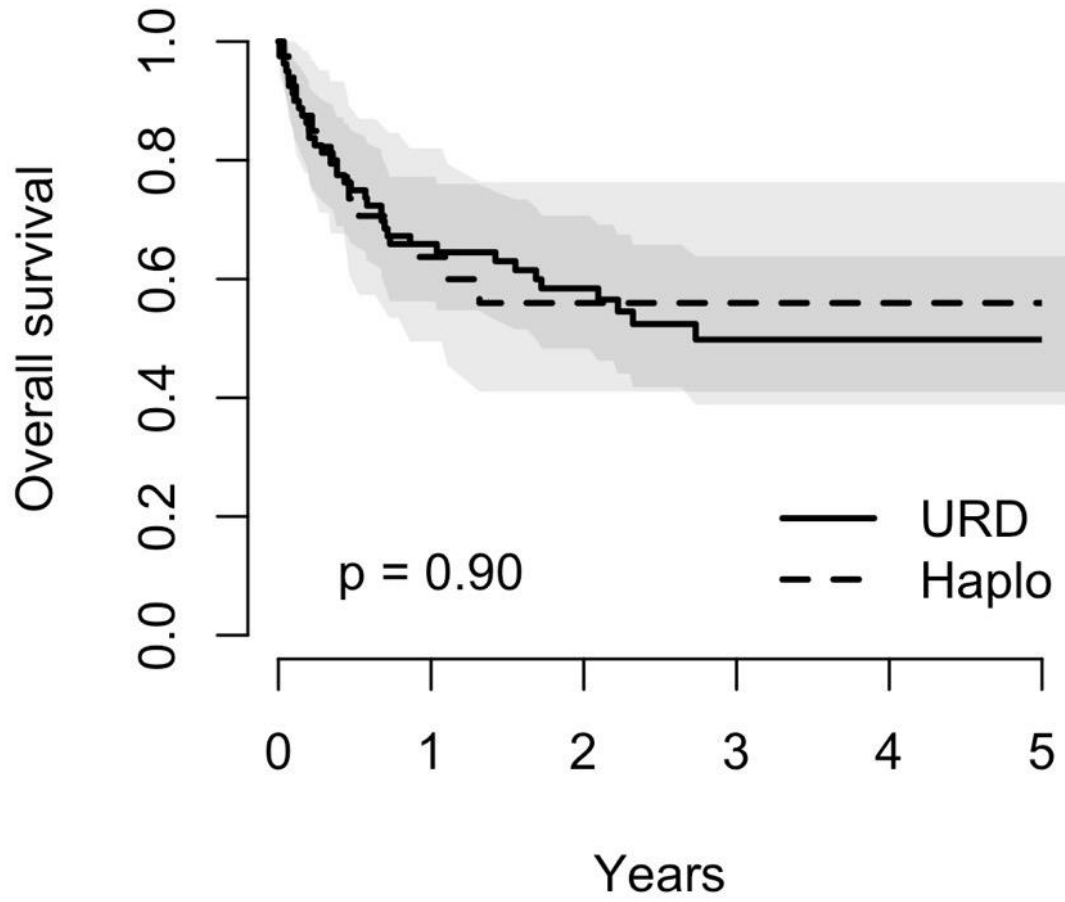
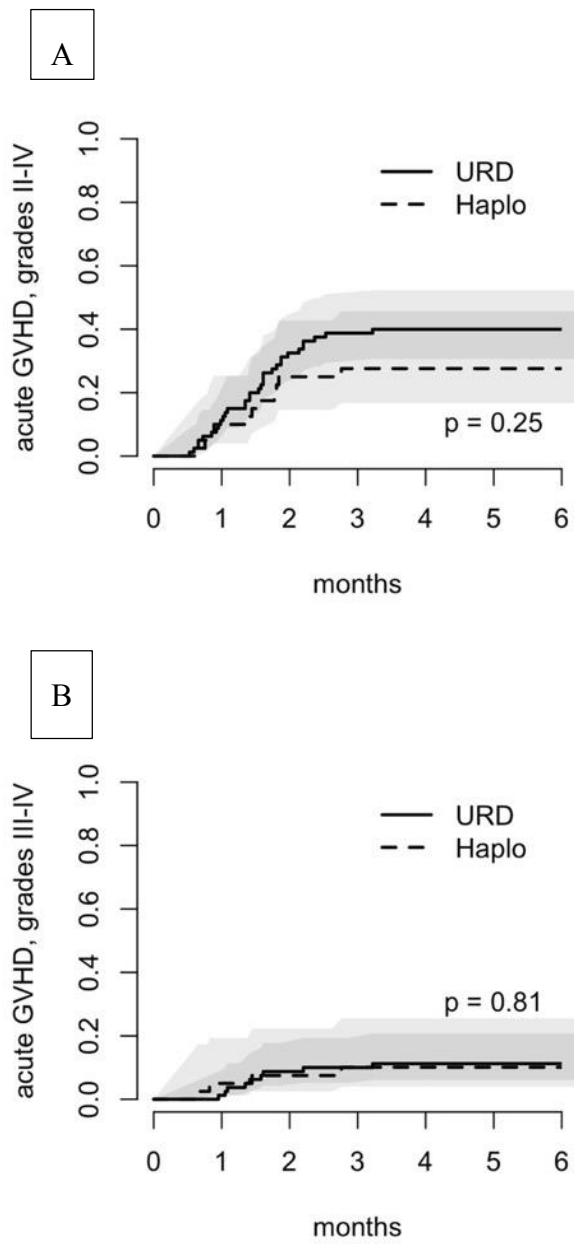
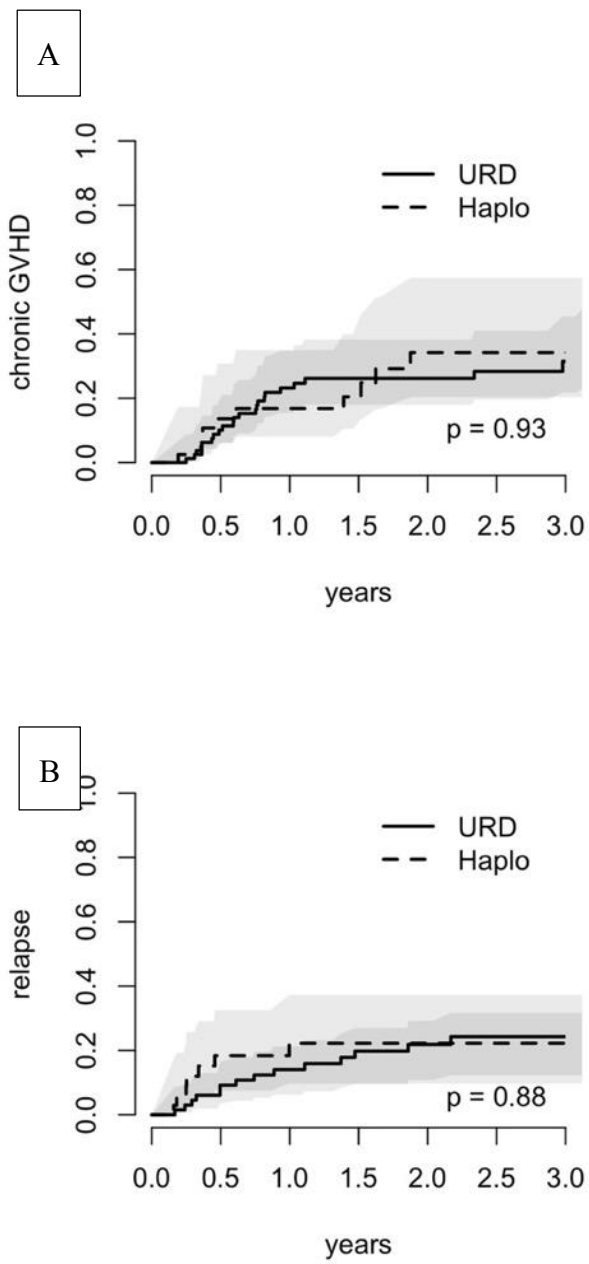


Figure 2. Acute graft-versus-host disease



A, cumulative incidence of grades II-IV acute GVHD; B, cumulative incidence of grades III-IV acute GVHD

Figure 3. Chronic graft-versus-host disease and relapse



A, cumulative incidence of chronic GVHD; B, cumulative incidence of relapse

7.3. IMPACT OF ANTI-CMV IGG TITERS AND CD34 COUNT PRIOR TO HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FROM ALTERNATIVE DONORS IN CYTOMEGALOVIRUS REACTIVATION

Authors

Leonardo Javier Arcuri, Marcelo Schirmer, Marta Colares, Simone Maradei, Rita Tavares, Maria Claudia Rodrigues Moreira, Renato de Castro Araujo, Decio Lerner, Antonio Guilherme Fonseca Pacheco

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) reactivation remains one of the main infectious complications following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The objectives of this paper are to study the role of anti-CMV antibodies titers in HSCT from alternative donors and to compare the CMV reactivation risks between posttransplant cyclophosphamide-based haploidentical HSCT and ATG-based URD HSCT. We included 98 CMV-positive patients, 30 undergoing haploidentical and 68, URD transplantation. Most patients had malignant diseases (84%), received myeloablative (78%) conditioning regimen and bone marrow graft (90%). The median pre-transplant anti-CMV IgG level was 109 U/mL. With median follow-up of 2.2 years, there were 72 CMV reactivations in 50 patients. There was no difference in CMV reactivation patterns between haploidentical and URD transplants. In multivariable analysis until the first event, the incidence of CMV reactivation was higher in patients with anti-CMV IgG levels greater than 100 U/mL (HR=2.38, p=0.005), in patients diagnosed with grades II-IV acute graft versus host disease (HR=10.8, p=0.003, after D+50) and lower in those who received higher doses of CD34 cells (HR=0.44, p=0.006). In multivariable analysis for recurring events, the incidence of CMV reactivation was higher in patients receiving reduced-intensity conditioning (HR=1.69, p=0.04) and in patients with acuted GVHD (HR=1.88,

p=0.02), and lower in those who received higher doses of CD34 cells (HR=0.55, p=0.01). In summary, we have shown that pre-transplant anti-CMV IgG titers are correlated with CMV reactivation risk. More studies are needed to assess how this information can be incorporated in. High cellular grafts, which is a modifiable risk factor, also protects against CMV reactivation.

Introduction

Cytomegalovirus (CMV) reactivation remains one of the main infectious complications following hematopoietic stem cell transplantation. Monitoring CMV reactivation either by PCR or by pp65 antigenemia and early treatment has led to a decrease in CMV disease incidence from 24-30% to 5-6%. Likewise, CMV mortality has been reduced from 20% to 0-2%(EINSELE et al., 1995; LJUNGMAN et al., 2006). Nevertheless, CMV reactivation is quite frequent and its treatment – ganciclovir – carries a substantial risk of toxicity, making CMV still a major source of morbidity(BOECKH; LJUNGMAN, 2009; EINSELE et al., 1995; EMERY et al., 2000; LJUNGMAN et al., 2006).

CMV interaction with the immune system is quite complex, altering the expression of membrane proteins (including HLA) and cytokine production, which may partially explain why patients who reactivate CMV are at increased risk of bacterial and fungal infections(BOECKH; LJUNGMAN, 2009) and under lower risk of acute leukemia relapse(MANJAPPA et al., 2014).

CMV control relies on cellular immune response, and the role of humoral immunity is believed to be marginal. Multiple reactivations and multiple antiviral exposure may lead to ganciclovir-resistant infections, which are associated with higher mortality and morbidity(BOECKH; LJUNGMAN, 2009; CHOI et al., 2014; LI et al., 2007; LIMAYE et al., 2000; LURAIN; CHOU, 2010). Mutations within viral protein kinase UL97 and viral DNA

polymerase UL54 genes are the two most important causes of ganciclovir resistance(CHOI et al., 2014). Established antiviral agents for CMV-resistant infections are foscarnet and cidofovir(LÓPEZ-LABRADOR; BERENGUER; NAVARRO, 2015), neither of them available in Brazil.

Bruminhent et al(BRUMINHENT et al., 2015) have shown that anti-CMV titers equal to or higher than 60 AU/mL protect against CMV reactivation following liver transplantation. This effect was more pronounced in the subgroup of patients receiving grafts from CMV positive donors (HR = 2.2; p = 0.02). In a retrospective study by Goldstein et al(GOLDSTEIN et al., 2017), patients undergoing sibling hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) who have not received prophylactic immunoglobulin were at a higher risk of CMV reactivation, compared to those who have received it (44% vs 13%, p = 0.001). In summary, both studies suggest a contribution of humoral immunity in CMV reactivation.

The objectives of this paper are to study the role of anti-CMV antibody titers in HSCT and to compare CMV reactivation risks of PTCy-based haploidentical HSCT (Haplo) and ATG-based unrelated donor HSCT (URD).

Methods

We retrospectively analyzed 98 CMV-positive patients with hematological malignancies or non-malignant diseases who underwent hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) from alternative donors between 2015 and 2020. Anti-CMV antibodies were quantified before HSCT using a chemiluminescence immunoassay with the DiaSorin LIAISON Kit (Saluggia, Italy). All CMV reactivations were analyzed using a Cox model for recurrent events. For comparison, we also ran a Cox model until the first reactivation. Cox models were selected based on the lowest AIC, using a backward-forward algorithm. Graft-versus-host disease (GVHD) was included as a time-dependent covariate.

Age was not included in multivariable analyses due to its collinearity with the levels of anti-CMV IgG. Proportional hazards assumptions were checked graphically, using Schoenfeld residuals. We dealt with non-proportional hazard variable adding an interaction term with time. Cumulative incidence curves were compared with Gray's test. All patients received acyclovir 500 mg/m² tid until marrow recovery and 250 mg/m² bid after that. Any positive CMV pp65 antigenemia or any quantitative real-time PCR higher than 100 copies/mL was considered a CMV reactivation. These are the cut-offs currently used in our service to start preemptive ganciclovir in HSCT patients from alternative donors. Patients were then considered off-risk for at least 14 days, or until a negative antigenemia or PCR. Because CMV serostatus was not available for most donors, we performed a sensitivity simulation analysis. CMV positivity in unrelated donors was 85%. So, we assumed an 85% probability of being CMV positive in those without this information, and performed 10,000 simulations imputing missing CMV status, and 10,000 Cox models. All analyses and simulations were performed using R, version 3.5.1.

Results

Patient's baseline characteristics are described in table 1. In brief, a total of 68 unrelated donors (URD) and 30 haploidentical (Haplo) transplants for hematological malignancy (84%) or nonmalignant disease (16%) were included. One patient underwent a URD transplant and, after a relapse, a Haplo transplant. Another one underwent two HSCT from two different URD. Median age was 21 y/o (range: 3 to 68), and 67% were male. Grafts were bone marrow (90%) or mobilized peripheral blood (10%). Myeloablative conditioning regimen was used in 78% of the patients and reduced-intensity in the remaining ones. All URD recipients received ATG-based GVHD prophylaxis, while all Haplo recipients received post-transplant cyclophosphamide (PTCy)-based prophylaxis. All patients were CMV

positive. Donor serostatus was available for 63 donors, and 87% were positive. The median pre-transplant anti-CMV IgG level was 109 U/mL.

With a median follow-up of 2.2 years, there were 72 CMV reactivations in 50 of the 98 patients (100-day cumulative incidence of 49%). Median time until first reactivation was 37 days (range: 8 – 440 days).

The incidence of CMV reactivation was higher in patients with anti-CMV IgG levels greater than 100 U/mL (100-day cumulative incidence 63% versus 31%, $p = 0.004$) and in those who received a dose of CD34 equal or lower than $1.6 \times 10^6/\text{kg}$ (62% vs 38%, $p = 0.006$, figure 1). Dose of CD34 received was significant even when we included only patients who received bone marrow grafts (62% vs 36%, $p = 0.01$).

Risk factors in multivariable analysis until first reactivation were anti-CMV IgG levels greater than 100 U/mL (HR = 2.38, $p = 0.005$), dose of CD34 higher than $1.6 \times 10^6/\text{kg}$ (HR = 0.44, $p = 0.006$) and GVHD, grades II-IV, after day 50 (HR = 10.8, $p = 0.003$).

The factors identified in multivariable analysis in the recurrent events model were the dose of CD34 higher than $1.6 \times 10^6/\text{kg}$ (HR = 0.57, $p = 0.03$), acute GVHD, grades II-IV (HR = 1.88, $p = 0.02$), and RIC regimens (HR = 1.69, $p = 0.04$).

The type of donor was not predictive of CMV reactivation (100-day incidence of 45 and 59% for URD and Haplo, respectively; $p = 0.32$, figure 2).

Two patients died of CMV pneumonitis, both in the unrelated group.

Discussion

Our results suggest that anti-CMV IgG titers can predict CMV reactivation following HSCT from an alternative donor – haploidentical or unrelated. Also, the risk was higher in patients who received lower number of CD34 cells and in those with grades II-IV acute GVHD.

However, our study failed to demonstrate differences in CMV reactivation risk between haploidentical transplants with PTCy and unrelated transplants with ATG-based strategy. Contrary to our expectations, CMV reactivation risk was significantly higher among patients with pre-transplant anti-CMV IgG levels above 100 U/mL (HR = 2.38). To our knowledge, this finding has not been reported before. We expected that there would be a lower CMV reactivation risk in patients with higher anti-CMV IgG levels because a (1) significant beneficial effect of immunoglobulin has already been reported (GOLDSTEIN et al., 2017) (2) because IgG has a long half-life, and (3) because Bruminhent et al (BRUMINHENT et al., 2015) reported a lower risk of CMV reactivation in patients with higher anti-CMV IgG titers in the liver transplantation setting. However, Bruminhent et al's results suggest a significant role of infected liver grafts in CMV reactivation following liver transplantation, while Pergam (PERGAM et al., 2012) and George et al (GEORGE et al., 2010) have shown that the transmission from a positive donor to a negative host is inefficient in HSCT and that most CMV reactivations following HSCT arise from the recipient, and this difference could explain our results. It is important to underscore that cellular response is actually considered the most critical factor for CMV control (KLENERMAN; OXENIUS, 2016), and higher anti-CMV IgG levels might be only reflecting more frequent intermittent asymptomatic CMV reactivations and poorer CMV control, as shown by Parry et al (PARRY et al., 2016). CMV is a genetically diverse virus, which might influence virus growth (GALITSKA et al., 2018), and these patients with higher anti-CMV IgG levels may also carry a more active strain, making them more susceptible to reactivations following HSCT. An alternative explanation is that some effective cytotoxic T-cells survive the conditioning regimen and help CMV control. The fact that the effect of the anti-CMV IgG levels were diluted in the Cox model for recurring events

supports the latter hypothesis since eventually all recipients' cytotoxic T-cells will be rejected by donors' cells.

We also found an association between infused CD34 cell dose and the risk of CMV reactivation. Most of the transplant were performed using bone marrow grafts, and this association remained significant when we analyzed only these patients. The effect was also present in the recurrent events model, suggesting that the infusion of higher CD34 cells number induces a faster immune reconstitution(PATEL et al., 2019). The number of CD34 cells in bone marrow harvests has been shown to improve engraftment in haploidentical transplantation(TEOFILI et al., 2020), survival following unrelated bone marrow transplant(HEIMFELD, 2003), neutrophil engraftment and even to reduce fungal infections(BITTENCOURT et al., 2002; REMBERGER et al., 2015). However, to our knowledge the impact of CD34 cell dose in CMV reactivation risk has not been reported before.

There was an association between reduced-intensity conditioning and CMV reactivation, suggesting that the immunosuppression of RIC regimens is long-lasting. This has been reported before in a cohort of unrelated and matched-sibling donors(GEORGE et al., 2010). RIC regimens were all fludarabine-based (while only 35% of MAC regimens were Flu-based), and fludarabine has a long half-life. If given until D-2, the infused graft is exposed to fludarabine. The association between conditioning regimen and CMV reactivation risk was suggested only in the Cox model for recurring events. We believe that this model addresses the real problem following HSCT: multiple CMV reactivations, but it came to our attention that none of the major randomized trials(BOECKH et al., 1996, 2015; LJUNGMAN et al., 2002; MARTY et al., 2017; PRENTICE et al., 1997; WINSTON et al., 2003) have used a recurring events model in their data analysis. Since it is well known that multiple CMV

treatments lead to antiviral resistance and increased morbidity, we believe that analyzing CMV reactivation with a model for recurring events should be further explored.

As expected, CMV reactivation risk was higher in patients with grades II-IV acute GVHD. The cornerstone of GVHD treatment is increasing the immunosuppression, usually with corticosteroids. The net result was an increased risk of CMV reactivation.

We have not found different patterns of CMV reactivation between haploidentical transplantation with PTCy-based GVHD prophylaxis and URD with ATG-based prophylaxis. This is in accordance with previous reports (BAKER et al., 2016; RAIOLA et al., 2014). This finding, however, is not universal. Lin et al (LIN et al., 2019) have found a higher CMV reactivation rate in haploidentical transplants, compared to URD (86% vs. 56%), and Duver et al (DÜVER et al., 2020) have found a higher incidence of CMV reactivation with mismatched or haploidentical donor. Of note, in the Lin et al. study haploidentical patients received dual in vivo T-cell depletion GVHD prophylaxis, with PTCy and ATG, and in the study by Duver et al no haploidentical transplant used PTCy.

The main limitation of our study is that CMV serostatus was not retrospectively available for all donors. In Brazil, proportions higher than 90% of CMV positive donors and mothers have already been reported (MACHADO et al., 2001; MANICKLAL et al., 2013), and in our study 85% and 90% of URD and haploidentical donors, respectively, were CMV positive among those with available results. So, we ran 10,000 simulations using an 85% probability of a donor being CMV positive and included this new information in the multivariable analysis. IgG titers were not a statistically significant risk factor in only 0.11% of the simulations, showing the probability of bias is low. We also performed the analysis only with patients with complete data. HR for CMV titers in multivariable analysis was 2.09 (originally, it was 2.33). Importantly, donor CMV status was not associated with outcome (HR=1.08, p=0.89)

In summary, we have shown that low number of infused CD34 cells, which is a modifiable risk factor, was associated to CMV reactivation. Also, pre-transplant anti-CMV IgG titers are associated with CMV reactivation risk. More studies are needed to know how this information could be incorporated in the CMV reactivation risk algorithm.

Table 1. Patients baseline profile

	Haplo	URD, Donor CMV not missing	URD, Donor CMV missing	P value	Total, Donor CMV not missing	Total, Donor CMV missing
Total	30	33	35		63	35
Age				0.318		
median(IQR)	22.5 (14.4,33.5)	22.5 (15.5,44.2)	18.4 (10.5,32.2)		22.5 (14.5,40.1)	18.4 (10.5,32.2)
Gender				0.594		
Male	21 (70%)	20 (60.6%)	25 (71.4%)		41 (65.1%)	25 (71.4%)
Female	9 (30%)	13 (39.4%)	10 (28.6%)		22 (34.9%)	10 (28.6%)
Donor Gender				0.683		
Male	20 (66.7%)	24 (72.7%)	22 (62.9%)		44 (69.8%)	22 (62.9%)
Female	10 (33.3%)	9 (27.3%)	13 (37.1%)		19 (30.2%)	13 (37.1%)
CMV status				0.824		
Positive	30 (100%)	33 (100%)	35 (100%)		63 (100%)	35 (100%)
Donor CMV status				< 0.001		
Negative	3 (10%)	5 (15.2%)	0 (0%)		8 (12.7%)	0 (0%)
Positive	27 (90%)	28 (84.8%)	0 (0%)		55 (87.3%)	0 (0%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	35 (100%)		0 (0%)	35 (100%)
Disease				0.793		
SAA	4 (13.3%)	5 (15.2%)	2 (5.7%)		9 (14.3%)	2 (5.7%)
Fanconi	0 (0%)	1 (3%)	1 (2.9%)		1 (1.6%)	1 (2.9%)
PNH	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)		1 (1.6%)	0 (0%)
ALL	12 (40%)	11 (33.3%)	17 (48.6%)		23 (36.5%)	17 (48.6%)
AML	9 (30%)	8 (24.2%)	7 (20%)		17 (27%)	7 (20%)
CML	1 (3.3%)	5 (15.2%)	3 (8.6%)		6 (9.5%)	3 (8.6%)
JMML	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.9%)		0 (0%)	1 (2.9%)
NHL	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.9%)		1 (1.6%)	1 (2.9%)
PRCA	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.9%)		0 (0%)	1 (2.9%)
MDS	3 (10%)	2 (6.1%)	1 (2.9%)		5 (7.9%)	1 (2.9%)
SWA	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.9%)		0 (0%)	1 (2.9%)
Gender match				0.34		

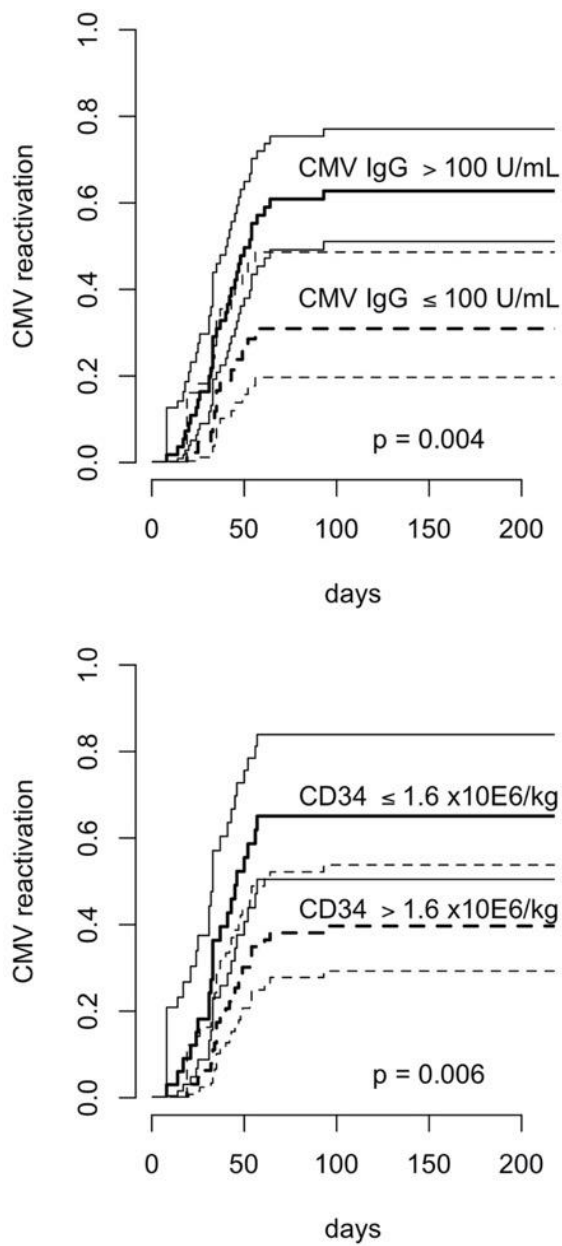
Other	23 (76.7%)	29 (87.9%)	26 (74.3%)		52 (82.5%)	26 (74.3%)
Female to Male	7 (23.3%)	4 (12.1%)	9 (25.7%)		11 (17.5%)	9 (25.7%)
Disease Risk Index				0.947		
non-malignant	4 (13.3%)	7 (21.2%)	5 (14.3%)		11 (17.5%)	5 (14.3%)
low	2 (6.7%)	3 (9.1%)	3 (8.6%)		5 (7.9%)	3 (8.6%)
int	15 (50%)	14 (42.4%)	16 (45.7%)		29 (46%)	16 (45.7%)
high	7 (23.3%)	6 (18.2%)	10 (28.6%)		13 (20.6%)	10 (28.6%)
v.high	2 (6.7%)	3 (9.1%)	1 (2.9%)		5 (7.9%)	1 (2.9%)
HLA				< 0.001		
8/8	0 (0%)	24 (72.7%)	26 (74.3%)		24 (38.1%)	26 (74.3%)
7/8	0 (0%)	9 (27.3%)	9 (25.7%)		9 (14.3%)	9 (25.7%)
haplo	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)		30 (47.6%)	0 (0%)
Source				0.339		
BM	29 (96.7%)	29 (87.9%)	30 (85.7%)		58 (92.1%)	30 (85.7%)
PBSC	1 (3.3%)	4 (12.1%)	5 (14.3%)		5 (7.9%)	5 (14.3%)
Conditioning				0.017		
MAC	18 (60%)	27 (81.8%)	31 (88.6%)		45 (71.4%)	31 (88.6%)
RIC	12 (40%)	6 (18.2%)	4 (11.4%)		18 (28.6%)	4 (11.4%)
Anti CMV IgG Titers				0.223		
median(IQR)	134.8 (93.4,387.7)	94.4 (41.6,147.7)	95.9 (36.1,242.1)		116 (55.9,180)	95.9 (36.1,242.1)
CD34				0.202		
median(IQR)	2.9 (1.8,3.8)	1.7 (1.3,3.2)	2 (1.2,3.1)		2.1 (1.4,3.4)	2 (1.2,3.1)

Legend: SAA, severe aplastic anemia; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; JMML, juvenile myelomonocytic leukemia; NHL, non-Hodgkin lymphoma; PRCA, pure red cell aplasia; MDS, myelodysplastic syndrome; SWA, Shwachman-Diamond anemia; BM, bone marrow; PBSC, peripheral blood stem cells; MAC, myeloablative conditioning; RIC, reduced-intensity conditioning

Table 2. Cox models

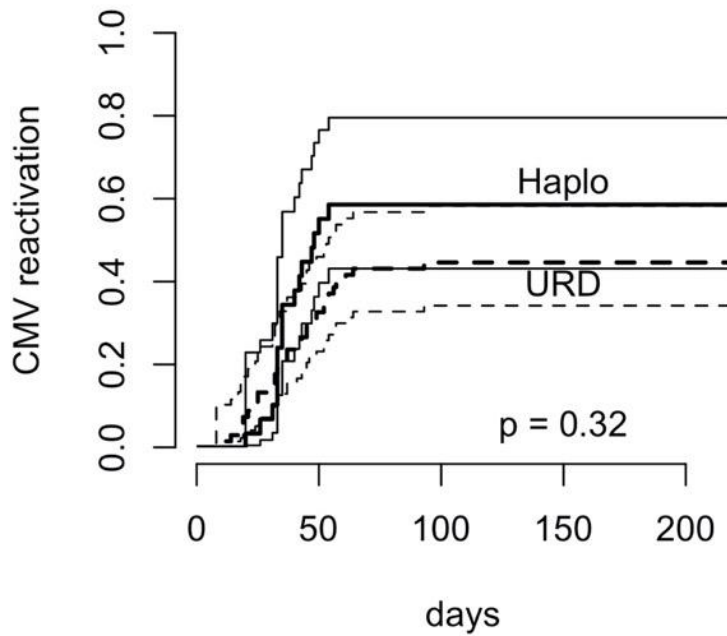
	Univariable			
	Until first reactivation	P	Recurring events	P
Age (each year)	1.01 (1.00-1.03)	0.12	1.01 (1.00-1.03)	0.07
Female vs male	0.79 (0.44-1.43)	0.44	0.87 (0.48-1.55)	0.63
Anti-CMV IgG > 100 UI/mL	2.48 (1.37-4.48)	0.003*	1.92 (1.03-3.58)	0.04*
Non-malignant vs malignant	1.06 (0.55-2.05)	0.87	1.20 (0.61-2.37)	0.60
Haploidentical vs URD	1.29 (0.71-2.33)	0.30	1.12 (0.65-1.94)	0.68
PBSC vs BM	1.42 (0.65-3.12)	0.38	1.91 (0.90-4.08)	0.09
RIC vs MAC	1.50 (0.82-2.74)	0.18	1.77 (1.01-3.08)	0.04*
TNC > 3.5 x10E8/kg†	0.53 (0.30-0.96)	0.03*	0.64 (0.35-1.15)	0.13
CD34 > 1.6 x10E6/kg	0.49 (0.28-0.86)	0.01*	0.49 (0.29-0.83)	0.007*
aGVHD, grades II-IV	1.90 (1.09-3.30)	0.02*	1.73 (0.96-3.12)	0.07
	Multivariable			
	Until first reactivation	P	Recurring events	P
RIC vs MAC	--	--	1.69 (1.02-2.80)	0.04*
Anti-CMV IgG > 100 UI/mL	2.38 (1.29-4.37)	0.005*	1.58 (0.89-2.78)	0.11
CD34 > 1.6 x10E6/kg	0.44 (0.25-0.79)	0.006*	0.55 (0.35-0.88)	0.01*
aGVHD, grades II-IV	--	--	1.88 (1.12-3.18)	0.02*
Until D+50	1.33 (0.65-2.75)	0.44	--	--
After D+50	10.8 (2.27-51.4)	0.003*	--	--
* P < 0.05; URD, unrelated donor; PBSC, peripheral blood stem cells; BM, bone marrow; † only bone marrow graft included				

Figure 1. CMV reactivation by anti-CMV IgG levels and by CD34 doses



Legend: Cumulative incidence of CMV reactivation by (A) anti-CMV levels and (B) CD34 doses. Bold curves represent cumulative incidence curves. Light curves represents 95% confidence interval

Figure 2. Cumulative incidence of CMV reactivation, by type of donor



Legend: Bold lines indicates cumulative incidence curves. Light lines represents 95% confidence interval.

8. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

No ano de 2014, o Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Cancer, na figura de seu diretor Luis Fernando Bouzas, decidiu que criaria a estrutura necessária para a realização de transplantes haploidênticos. O transplante haploidêntico era visto, naquele momento, com um misto de ceticismo, pelo histórico de difícil aplicação, com entusiasmo, pelos resultados promissores apresentados pelo grupo do John Hopkins. A implantação do transplante haploidêntico no Instituto Nacional de Câncer seguiu por duas vertentes: uma laboratorial, de implantação da tecnologia para detecção de anticorpo anti-HLA, que é fundamental para este tipo de transplante; e uma vertente clínica, de criação e implantação de protocolos institucionais, das quais fiquei responsável.

Desde o início, ficou claro que a implantação do transplante haploidêntico nessa instituição viria acompanhado de um grande movimento de pacientes sem doadores e que a implantação deveria ser acompanhada de um estudo clínico que comparasse os resultados de transplante haploidêntico a transplante não-aparentado na nossa instituição, bem como da identificação de fatores de risco para desfechos adversos, que foi a base para este trabalho.

Os resultados deste trabalho mostram que os resultados de transplante haploidêntico e de transplante não-aparentado são iguais em termos de sobrevida global, mortalidade não-relacionada à recaída e recaída de doença. Mostram ainda que pode haver diferença na incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro.

A nossa metanálise mostrou que não houve diferença na sobrevida global, recaída ou mortalidade relacionada ao procedimento entre transplante haploidêntico e transplante não-aparentado. Esse é um achado importante, pois havia o temor de que a ciclofosfamida pós transplante inibisse o efeito do enxerto contra leucemia/linfoma. Já a incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro, tanto nas formas agudas quanto crônica, foram inferiores com transplante haploidêntico com PTCy, porém nosso estudo sugere também que parte deste benefício seja relacionado à menor utilização da fonte periférica de células tronco ou à profilaxia de DECH subotima no grupo de transplante não-aparentado. Na literatura de transplante haploidêntico, difundiu-se que o transplante haploidêntico com PTCy teria uma incidência de DECH menor até que o transplante aparentado 100% compatível. Nosso estudo foi o primeiro a mostrar que a menor DECH pode estar relacionada não ao tipo de transplante em si, mas à escolha de fonte de células-tronco. Segundo o Google Scholar, nosso estudo teve até o momento 17 citações.

Quando comparamos o transplante haploidêntico ao não-aparentado em uma coorte que utilizou majoritariamente medula óssea e que o grupo do transplante não-aparentado recebeu profilaxia de DECH à base de ATG ou PTCy em um hospital público do Rio de Janeiro, não encontramos nenhuma diferença em sobrevida global, mortalidade relacionada ao transplante ou recaída. Houve uma pequena redução da incidência de DECH aguda e crônica com transplante haploidêntico, que não foi estatisticamente significativa, possivelmente pelo baixo número de pacientes. Nosso estudo mostrou ainda que o uso de sangue periférico está associado a piores desfechos, dentre os quais: sobrevida global, DECH e mortalidade relacionada ao procedimento. Na literatura, não há relatos frequentes de aumento da mortalidade com sangue periférico, e a nossa hipótese é que trabalhar com uma população extremamente miscigenada como a brasileira tenha maximizado os efeitos deletérios do uso de sangue periférico.

Um achado comum nos centros brasileiros é a alta incidência de reativação de CMV pós transplante haploidêntico. Originalmente, o protocolo publicado por Luznik et al (LUZNIK et al., 2008) utilizava, além da ciclofosfamida pós transplante, tacrolimus e micofenolato mofetil (MMF), este na dose de 45 mg/kg – que se tornou padrão no mundo, exceto na Itália, onde se faz 30 mg/kg. Importante ressaltar que o percentual de pacientes sob risco de reativação de CMV no Brasil é maior do que em países desenvolvidos. No Instituto Nacional do Câncer, observamos 3 reativações de CMV nos primeiros 6 pacientes (sendo 2 deles com doença por CMV) com a dose de MMF de 45 mg/kg, e mudamos para 30 mg/kg. O resultado pode ser visto no artigo 3: a incidência de reativação de CMV foi a mesma em transplante haploidêntico e transplante não-aparentado. Nossos resultados mostraram ainda que pacientes com altos títulos anti-CMV IgG pré transplante estão sob alto risco de reativação de CMV, que foi um achado inédito, assim como pacientes que receberam condicionamento de intensidade reduzida (provavelmente pelo uso de fludarabina nesses esquemas), baixas doses de células-tronco CD34 (o que atrasa a recuperação imunológica) e que desenvolveram doença do enxerto contra o hospedeiro aguda graus II-IV (cujo tratamento é aumentar a imunossupressão).

Ressaltamos que os resultados deste trabalho se aplicam majoritariamente a pacientes com doenças hematológicas malignas, e que o papel do transplante haploidêntico para doenças benignas ainda deve ser estabelecido.

Esperamos que este trabalho beneficie os pacientes candidatos a transplante alogênico sem doador compatível na família. Enquanto um transplante não-aparentado pode levar cerca de dois meses para ser realizado, um doador haploidêntico pode ser preparado para doação em até duas semanas. Infelizmente, uma análise de custo entre transplante não-aparentado e

transplante haploidêntico estava fora do escopo desta tese, porém esperamos que os nossos resultados também ajudem o Ministério da Saúde a alocar seus recursos de forma racional ou, ao menos, a patrocinar estudos que tenham o custo como seu fim.

REFERÊNCIAS

- ABUDAYYEH, A. et al. Poor immune reconstitution is associated with symptomatic BK polyomavirus viremia in allogeneic stem cell transplant recipients. **Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society**, v. 19, n. 1, fev. 2017.
- ADVANI, A. S.; COPELAN, E. A. Navigating the nexus of MRD and novel agents in ALL. **Hematology**, v. 2019, n. 1, p. 9–16, 6 dez. 2019.
- ALOUSI, A. et al. Peripheral Blood versus Bone Marrow from Unrelated Donors: Bone Marrow Allografts Have Improved Long-Term Overall and Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 25, n. 2, p. 270–278, fev. 2019.
- APPELBAUM, F. R. Hematopoietic-cell transplantation at 50. **The New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 15, p. 1472–1475, 11 out. 2007.
- ARCURI, L. J. et al. Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide versus Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 25, n. 12, p. 2422–2430, dez. 2019.
- ARCURI, L. J. et al. A Case Series of Post-Transplantation Cyclophosphamide in Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Aplastic Anemia. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 26, n. 9, p. e222–e226, set. 2020a.
- ARCURI, L. J. et al. Impact of Anti-CMV IgG Titers and CD34 Count Prior to Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Alternative Donors on CMV reactivation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 26, n. 11, p. e275–e279, nov. 2020b.
- ARCURI, L. J. et al. Impact of CD34 Cell Dose and Conditioning Regimen on Outcomes after Haploidentical Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Relapsed/Refractory Severe Aplastic Anemia. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 26, n. 12, p. 2311–2317, dez. 2020c.
- ARMAND, P. et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. **Blood**, v. 120, n. 4, p. 905–913, 26 jul. 2012.
- ARMAND, P. et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. **Blood**, v. 123, n. 23, p. 3664–3671, 5 jun. 2014.
- ATTA, E. H. et al. Less graft-versus-host disease after rabbit antithymocyte globulin conditioning in unrelated bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia: comparison with matched related bone marrow transplantation. **PloS One**, v. 9, n. 9, p. e107155, 2014.

BACIGALUPO, A. et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: Bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy-the European group for blood and marrow transplantation experience. **Seminars in Hematology**, v. 37, n. 1, p. 69–80, jan. 2000.

BACIGALUPO, A. et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. **Bone Marrow Transplantation**, v. 50 Suppl 2, p. S37-39, jun. 2015.

BACIGALUPO, A. ATG in allogeneic stem cell transplantation: standard of care in 2017? Point. **Blood Advances**, v. 1, n. 9, p. 569–572, 28 mar. 2017.

BACIGALUPO, A. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia. **Hematology. American Society of Hematology. Education Program**, v. 2018, n. 1, p. 467–473, 30 2018.

BAKER, M. et al. Comparative Outcomes after Haploidentical or Unrelated Donor Bone Marrow or Blood Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Hematological Malignancies. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 11, p. 2047–2055, nov. 2016.

BALASHOV, D. et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCRalpha and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 21, n. 11, p. 1955–1962, nov. 2015.

BARON, F. et al. Anti-thymocyte globulin as graft- versus -host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. **Haematologica**, v. 102, n. 2, p. 224–234, fev. 2017.

BASHEY, A. et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 31, n. 10, p. 1310–1316, 1 abr. 2013.

BASHEY, A. et al. Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 1, p. 125–133, jan. 2016.

BASHEY, A. et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 35, n. 26, p. 3002–3009, 10 set. 2017.

BASHEY, Z. A. et al. Comparison of outcomes following transplantation with T-replete. **Bone marrow transplantation**, v. 53, n. 6, p. 756–763, jun. 2018.

BASTOS-OREIRO, M. et al. Inhibitory killer cell immunoglobulin-like receptor (iKIR) mismatches improve survival after T-cell-repleted haploidentical transplantation. **European Journal of Haematology**, v. 96, n. 5, p. 483–491, maio 2016.

BITTENCOURT, H. et al. Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. **Blood**, v. 99, n. 8, p. 2726–2733, 15 abr. 2002.

BLAISE, D. et al. Haploidentical T Cell-Replete Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Patients in or above the Sixth Decade of Age Compared with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from an Human Leukocyte Antigen-Matched Related or Unrelated Donor. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 1, p. 119–124, jan. 2016.

BOECKH, M. et al. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. **Blood**, v. 88, n. 10, p. 4063–4071, 15 nov. 1996.

BOECKH, M. et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 1, p. 1–10, 6 jan. 2015.

BOECKH, M.; LJUNGMAN, P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. **Blood**, v. 113, n. 23, p. 5711–5719, 4 jun. 2009.

BREGANTE, S. et al. Improved Outcome of Alternative Donor Transplantations in Patients with Myelofibrosis: From Unrelated to Haploidentical Family Donors. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 2, p. 324–329, fev. 2016.

BRISSOT, E. et al. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a report on 1578 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. **Haematologica**, v. 104, n. 3, p. 524–532, mar. 2019.

BRUMINHENT, J. et al. Risk factors for cytomegalovirus reactivation after liver transplantation: can pre-transplant cytomegalovirus antibody titers predict outcome? **Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, v. 21, n. 4, p. 539–546, abr. 2015.

BURROUGHS, L. M. et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 14, n. 11, p. 1279–1287, nov. 2008.

CARVALHO, M. S. et al. Modelo semiparamétrico de sobrevivência. In: **Análise de sobrevivência: Teoria e aplicações em saúde**. 2. ed. Rio de Janeiro, RJ: Editora Fiocruz, 2011. p. 183–211.

CHO, B.-S. et al. Comparison of allogeneic stem cell transplantation from familial-mismatched/haploidentical donors and from unrelated donors in adults with high-risk acute myelogenous leukemia. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 18, n. 10, p. 1552–1563, out. 2012.

CHOI, S.-H. et al. The impact of drug-resistant cytomegalovirus in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a prospective monitoring of UL97 and UL54 gene mutations. **Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society**, v. 16, n. 6, p. 919–929, dez. 2014.

CIUREA, S. O. et al. Outcomes of patients with myeloid malignancies treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched unrelated donors compared with one human leukocyte antigen mismatched related donors using HLA typing at 10 loci. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 17, n. 6, p. 923–929, jun. 2011.

CIUREA, S. O. et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 21, n. 8, p. 1392–1398, ago. 2015a.

CIUREA, S. O. et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. **Blood**, v. 126, n. 8, p. 1033–1040, 20 ago. 2015b.

CIUREA, S. O. et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, 4 mar. 2019.

COPELAN, E. A. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 17, p. 1813–1826, 27 abr. 2006.

CROCCHIOLO, R. et al. Infections after T-replete haploidentical transplantation and high-dose cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis. **Transplant Infectious Disease**, v. 17, n. 2, p. 242–249, abr. 2015.

CUTLER, C.; ANTIN, J. Manifestations and treatment of acute graft-versus-host disease. In: APPELBAUM, F. R.; THOMAS, E. D. (Eds.). . **Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation**. 4th ed ed. Chichester, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2009. p. 1287–1303.

DARRIGO, L. G. et al. Allogeneic Bone Marrow Transplants for Pediatric Severe Aplastic Anemia: Real-world Data comparing Matched Related and Unrelated Donors in a Developing Country. Retrospective study on behalf of the Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Working Group of the Brazilian Bone Marrow Transplantation Society (SBTMO) and the Brazil-Seattle Consortium (Gedeco). **Pediatric Transplantation**, p. e13552, 11 jul. 2019.

DEBALS-GONTHIER, M. et al. Cost-effectiveness analysis of haploidentical vs matched unrelated allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in patients older than 55 years. **Bone marrow transplantation**, v. 53, n. 9, p. 1096–1104, set. 2018.

DEEG, H. J. How I treat refractory acute GVHD. **Blood**, v. 109, n. 10, p. 4119–4126, 15 maio 2007.

DEVILLIER, R. et al. HLA-Matched Sibling versus Unrelated versus Haploidentical Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Donor Comparison. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 24, n. 7, p. 1449–1454, jul. 2018.

DI STASI, A. 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. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 20, n. 12, p. 1975–1981, 2014.

DIETRICH, S. et al. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. **Leukemia**, v. 30, n. 10, p. 2086–2089, out. 2016.

DÖHNER, H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. **Blood**, v. 129, n. 4, p. 424–447, 26 2017.

DOLBERG, O. J.; LEVY, Y. Idiopathic aplastic anemia: Diagnosis and classification. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 4–5, p. 569–573, abr. 2014.

DROPULIC, L. K.; JONES, R. J. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. **Bone Marrow Transplantation**, v. 41, n. 1, p. 11–18, jan. 2008.

DUGOFF, E. H.; SCHULER, M.; STUART, E. A. Generalizing Observational Study Results: Applying Propensity Score Methods to Complex Surveys. **Health Services Research**, v. 49, n. 1, p. 284–303, fev. 2014.

DULÉRY, R. et al. Sequential Conditioning with Thiotepa in T Cell- Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Refractory Hematologic Malignancies: Comparison with Matched Related, Haplo-Mismatched, and Unrelated Donors. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 24, n. 5, p. 1013–1021, maio 2018.

DÜVER, F. et al. Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A single center 11-year analysis. **PLOS ONE**, v. 15, n. 2, p. e0228451, 4 fev. 2020.

EAPEN, M. et al. Mismatched related and unrelated donors for allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with hematologic malignancies. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 20, n. 10, p. 1485–1492, out. 2014.

EINSELE, H. et al. Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. **Blood**, v. 86, n. 7, p. 2815–2820, 1 out. 1995.

EMERY, V. C. et al. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. **Lancet**, v. 355, n. 9220, p. 2032–2036, 10 jun. 2000.

ERBEY, F. et al. Comparison of outcomes after HLA-matched unrelated and alphabeta T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute leukemia. **Pediatric transplantation**, v. 22, n. 4, p. e13192, jun. 2018.

ESTEVEZ, I. et al. Haploidentical BMT and post-transplant Cy for severe aplastic anemia: a multicenter retrospective study. **Bone Marrow Transplantation**, v. 50, n. 5, p. 685–689, maio 2015.

ESTEVEZ, I. et al. Survival, toxicity and length of stay after haploidentical or cord blood transplantation in a Latin American center: a cross-sectional, comparative study. **Blood Cancer Journal**, v. 7, n. 5, p. e563, 26 maio 2017.

FERNANDES, J. F. et al. Haploidentical bone marrow transplantation with post transplant cyclophosphamide for patients with X-linked adrenoleukodystrophy: a suitable choice in an urgent situation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 53, n. 4, p. 392–399, abr. 2018.

FERNANDES, J. F. et al. Outcomes after Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 26, n. 10, p. 1923–1929, out. 2020.

FIELDING, A. K. et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. **Blood**, v. 113, n. 19, p. 4489–4496, 7 maio 2009.

FINE, J. P.; GRAY, R. J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. **Journal of the American Statistical Association**, v. 94, n. 446, p. 496–509, jun. 1999.

For Causal Analysis of Competing Risks, Don't Use Fine & Gray's Subdistribution Method | Statistical Horizons. Disponível em: <<https://statisticalhorizons.com/for-causal-analysis-of-competing-risks>>. Acesso em: 21 dez. 2020.

FUCHS, E. J. HLA-haploidentical blood or marrow transplantation with high-dose, post-transplantation cyclophosphamide. **Bone Marrow Transplantation**, v. 50 Suppl 2, p. S31-36, jun. 2015.

FUCHS, E. J. Related haploidentical donors are a better choice than matched unrelated donors: Point. **Blood advances**, v. 1, n. 6, p. 397–400, 14 fev. 2017.

GABALLA, S. et al. Results of a 2-arm, phase 2 clinical trial using post-transplantation cyclophosphamide for the prevention of graft-versus-host disease in haploidentical donor and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. **Cancer**, v. 122, n. 21, p. 3316–3326, 15 nov. 2016.

GAGELMANN, N. et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation With Posttransplant Cyclophosphamide Therapy vs Other Donor Transplantations in Adults With Hematologic Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Oncology**, v. 5, n. 12, p. 1739, 1 dez. 2019.

GALITSKA, G. et al. Biological relevance of Cytomegalovirus genetic variability in congenitally and postnatally infected children. **Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 108, p. 132–140, 2018.

GARCIAZ, S. et al. Familial haploidentical challenging unrelated donor Allo-SCT in advanced non-Hodgkin lymphomas when matched related donor is not available. **Bone marrow transplantation**, v. 50, n. 6, p. 880, jun. 2015.

GEORGE, B. et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. **Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society**, v. 12, n. 4, p. 322–329, 1 ago. 2010.

GEORGES, G. E.; STORB, R. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. **Current Opinion in Hematology**, v. 23, n. 6, p. 495–500, nov. 2016.

GIEBEL, S. et al. Survival advantage with KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. **Blood**, v. 102, n. 3, p. 814–819, 1 ago. 2003.

GOLDSTEIN, G. et al. The role of immunoglobulin prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 64, n. 7, jul. 2017.

GONZALEZ-VICENT, M. et al. Graft manipulation and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from mismatched unrelated and mismatched/haploidentical related donors in pediatric leukemia patients. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 32, n. 3, p. e85-90, abr. 2010.

GOOPTU, M. et al. HLA-haploidentical vs matched unrelated donor transplants with posttransplant cyclophosphamide-based prophylaxis. **Blood**, v. 138, n. 3, p. 273–282, 22 jul. 2021.

GRAGERT, L. et al. HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem-Cell Grafts in the U.S. Registry. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 4, p. 339–348, 24 jul. 2014.

GRATWOHL, A. et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. **The Lancet Haematology**, v. 2, n. 3, p. e91–e100, mar. 2015.

GRATWOHL, A. Global Perspectives on Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCTs). In: GLUCKMAN, É.; NIEDERWIESER, D.; ALJURF, M. (Eds.). . **Establishing a Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit**. Cham: Springer International Publishing, 2018. p. 1–11.

GRAY, R. J. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. **The Annals of Statistics**, v. 16, n. 3, p. 1141–1154, set. 1988.

GU, B. et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation compared to matched unrelated transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia research**, v. 59, p. 41–46, ago. 2017.

GUPTA, V. et al. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. **Blood**, v. 121, n. 2, p. 339–350, 10 jan. 2013.

GYURKOCZA, B.; SANDMAIER, B. M. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. **Blood**, v. 124, n. 3, p. 344–353, 17 jul. 2014.

HAN, L.-J. et al. Haploidentical transplantation compared with matched sibling and unrelated donor transplantation for adults with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. **British journal of haematology**, v. 179, n. 1, p. 120–130, out. 2017.

HANDGRETINGER, R. et al. Megadose transplantation of highly purified haploidentical stem cells: current results and future prospects. **Pediatric Transplantation**, v. 7 Suppl 3, p. 51–55, 2003.

HARRIS, A. C. et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 1, p. 4–10, jan. 2016.

HEIMFELD, S. Bone marrow transplantation: how important is CD34 cell dose in HLA-identical stem cell transplantation? **Leukemia**, v. 17, n. 5, p. 856–858, maio 2003.

HOLTICK, U. et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 20 abr. 2014.

HOW, J. et al. T Cell-Replete Peripheral Blood Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Results in Outcomes Similar to Transplantation from Traditionally Matched Donors in Active Disease Acute Myeloid Leukemia. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 23, n. 4, p. 648–653, abr. 2017.

HUSELTON, E. et al. Propensity Score Analysis of Conditioning Intensity in Peripheral Blood Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 24, n. 10, p. 2047–2055, out. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA DE CÂNCER. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

JAGASIA, M. H. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 21, n. 3, p. 389-401.e1, mar. 2015.

KANAKRY, C. G. et al. Low immunosuppressive burden after HLA-matched related or unrelated BMT using posttransplantation cyclophosphamide. **Blood**, v. 129, n. 10, p. 1389–1393, 09 2017.

KANATE, A. S. et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. **Blood**, v. 127, n. 7, p. 938–947, 18 fev. 2016.

KANDA, J. et al. Reduced-intensity allogeneic transplantation using alemtuzumab from HLA-matched related, unrelated, or haploidentical related donors for patients with hematologic malignancies. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 20, n. 2, p. 257–263, fev. 2014.

KEKRE, N.; ANTIN, J. H. ATG in allogeneic stem cell transplantation: standard of care in 2017? Counterpoint. **Blood Advances**, v. 1, n. 9, p. 573–576, 28 mar. 2017.

KLEIN, J. P. et al. Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part I: unadjusted analysis. **Bone Marrow Transplantation**, v. 28, n. 10, p. 909–915, nov. 2001a.

KLEIN, J. P. et al. Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part 2: Regression modeling. **Bone Marrow Transplantation**, v. 28, n. 11, p. 1001–1011, dez. 2001b.

KLENERMAN, P.; OXENIUS, A. T cell responses to cytomegalovirus. **Nature Reviews. Immunology**, v. 16, n. 6, p. 367–377, 2016.

KUMAR, A. et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis: an updated systematic review and meta-analysis. **Bone Marrow Transplantation**, v. 54, n. 7, p. 1094–1106, 2019.

LATHAM, K.; LITTLE, A.-M.; MADRIGAL, J. A. An overview of HLA typing for hematopoietic stem cell transplantation. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, v. 1109, p. 73–85, 2014.

LEE, K.-H. et al. Reduced-Intensity Conditioning with Busulfan, Fludarabine, and Antithymocyte Globulin for Hematopoietic Cell Transplantation from Unrelated or Haploidentical Family Donors in Patients with Acute Myeloid Leukemia in Remission.

Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, v. 23, n. 9, p. 1555–1566, set. 2017.

LEE, S. J. et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. **Blood**, v. 110, n. 13, p. 4576–4583, 15 dez. 2007.

LEITE, W. **Practical propensity score methods using R**. Los Angeles, California: Sage, 2017.

LI, D. et al. Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia Adult Patients in First Complete Remission: A Meta-Analysis of Prospective Studies. **PloS One**, v. 10, n. 7, p. e0132620, 2015.

LI, F. et al. Incidence and clinical features of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in heart transplant recipients. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 45, n. 4, p. 439–447, 15 ago. 2007.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 339, p. b2700, 21 jul. 2009.

LIMAYE, A. P. et al. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. **Lancet (London, England)**, v. 356, n. 9230, p. 645–649, 19 ago. 2000.

LIN, C.-H. et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation increases the risk of cytomegalovirus infection in adult patients with acute leukemia. **Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society**, v. 21, n. 4, p. e13096, ago. 2019.

LIU, Q. et al. Long-term outcomes of HLA-matched sibling compared with mismatched related and unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for chronic phase chronic myelogenous leukemia: a single institution experience in China. **Annals of hematology**, v. 90, n. 3, p. 331–341, mar. 2011.

LJUNGMAN, P. et al. Randomized study of valganciclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. **Blood**, v. 99, n. 8, p. 3050–3056, 15 abr. 2002.

LJUNGMAN, P. et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. **Haematologica**, v. 91, n. 1, p. 78–83, jan. 2006.

LÓPEZ-LABRADOR, F. X.; BERENGUER, M.; NAVARRO, D. Overcoming drug resistance in HSV, CMV, HBV and HCV infection. **Future Microbiology**, v. 10, n. 11, p. 1759–1766, 2015.

LORENTINO, F. et al. Comparable outcomes of haploidentical, 10/10 and 9/10 unrelated donor transplantation in adverse karyotype AML in first complete remission. **American journal of hematology**, v. 93, n. 10, p. 1236–1244, out. 2018.

LUO, Y. et al. T-cell-replete haploidentical HSCT with low-dose anti-T-lymphocyte globulin compared with matched sibling HSCT and unrelated HSCT. **Blood**, v. 124, n. 17, p. 2735–2743, 23 out. 2014.

LURAIN, N. S.; CHOU, S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 4, p. 689–712, out. 2010.

LUZNIK, L. et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 14, n. 6, p. 641–650, jun. 2008.

LUZNIK, L.; FUCHS, E. J. High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Immunologic Research**, v. 47, n. 1–3, p. 65–77, jul. 2010.

MACHADO, C. M. et al. Extended antigenemia surveillance and late cytomegalovirus infection after allogeneic BMT. **Bone Marrow Transplantation**, v. 28, n. 11, p. 1053–1059, dez. 2001.

MACKALL, C. et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. **Bone Marrow Transplantation**, v. 44, n. 8, p. 457–462, out. 2009.

MALUF, E. et al. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study. **Haematologica**, v. 94, n. 9, p. 1220–1226, 1 set. 2009.

MANICKLAL, S. et al. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 26, n. 1, p. 86–102, jan. 2013.

MANJAPPA, S. et al. Protective effect of cytomegalovirus reactivation on relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia patients is influenced by conditioning regimen. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 20, n. 1, p. 46–52, jan. 2014.

MARTINEZ, C. et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 35, n. 30, p. 3425–3432, 20 out. 2017.

MARTY, F. M. et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 25, p. 2433–2444, 21 2017.

MATTHAY, K. et al. Haploidentical bone marrow transplantation using soybean agglutinin-processed, T-depleted marrow. **Transplantation Proceedings**, v. 19, n. 1 Pt 3, p. 2678–2679, fev. 1987.

- MATTHES-MARTIN, S. et al. Costs and cost-effectiveness of allogeneic stem cell transplantation in children are predictable. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 18, n. 10, p. 1533–1539, out. 2012.
- MCCURDY, S. R. et al. Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. **Blood**, v. 125, n. 19, p. 3024–3031, 7 maio 2015.
- MCCURDY, S. R. et al. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. **Haematologica**, v. 102, n. 2, p. 391–400, fev. 2017.
- MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 21 jul. 2009.
- MOISEEV, I. S. et al. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Unrelated Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 6, p. 1037–1042, jun. 2016.
- MOISEEV, I. S. et al. Risk-adapted GVHD prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide in adults after related, unrelated, and haploidentical transplantations. **European journal of haematology**, v. 100, n. 5, p. 395–402, maio 2018.
- NOORDZIJ, M. et al. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 28, n. 11, p. 2670–2677, 1 nov. 2013.
- NUNES, K. et al. How Ancestry Influences the Chances of Finding Unrelated Donors: An Investigation in Admixed Brazilians. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 584950, 6 nov. 2020.
- ON BEHALF OF THE EBMT STATISTICAL COMMITTEE; IACOBELLI, S. Suggestions on the use of statistical methodologies in studies of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 48, n. S1, p. S1–S37, mar. 2013.
- PAGLIARDINI, T. et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based haploidentical versus Atg-based unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for patients younger than 60 years with hematological malignancies: a single-center experience of 209 patients. **Bone marrow transplantation**, 6 nov. 2018.
- PARK, H. et al. Which donor is better when a matched donor is not available domestically? Comparison of outcomes of allogeneic stem cell transplantation with haploidentical and international donors in a homogenous ethnic population. **Leukemia research**, v. 69, p. 31–38, jun. 2018.
- PARRY, H. M. et al. Cytomegalovirus viral load within blood increases markedly in healthy people over the age of 70 years. **Immunity & Ageing: I & A**, v. 13, p. 1, 2016.

PASSWEG, J. R. et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. **Bone marrow transplantation**, v. 50, n. 4, p. 476–482, abr. 2015.

PASSWEG, J. R. et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. **Bone Marrow Transplantation**, v. 52, n. 6, p. 811–817, jun. 2017.

PATEL, S. S. et al. Effect of bone marrow CD34+cells and T-cell subsets on clinical outcomes after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 54, n. 5, p. 775–781, 2019.

PAVLETIC, S.; VOGELSANG, G. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestations and therapy. In: APPELBAUM, F. R.; THOMAS, E. D. (Eds.). . **Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation**. 4th ed ed. Chichester, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2009. p. 1304–1324.

PERGAM, S. A. et al. Efficiency and risk factors for CMV transmission in seronegative hematopoietic stem cell recipients. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 18, n. 9, p. 1391–1400, set. 2012.

PETERSDORF, E. W. Mismatched unrelated donor transplantation. **Seminars in Hematology**, v. 53, n. 4, p. 230–236, out. 2016.

PICARDI, A. et al. The Rome Transplant Network model compared to the Italian Bone Marrow Donor Registry activity for unrelated donor search process and transplant efficiency for hematologic malignancy: SEARCH STRATEGY AND TRANSPLANT EFFICIENCY. **Transfusion**, v. 57, n. 7, p. 1734–1743, jul. 2017.

PIEMONTESE, S. et al. A comparison between allogeneic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical and unrelated donors in acute leukemia. **Journal of hematology & oncology**, v. 10, n. 1, p. 24, 19 jan. 2017.

POLCHI, P. et al. Haploidentical bone marrow transplantation from mother to child with advanced leukemia. **Bone Marrow Transplantation**, v. 16, n. 4, p. 529–535, out. 1995.

PRENTICE, H. G. et al. Long-term survival in allogeneic bone marrow transplant recipients following acyclovir prophylaxis for CMV infection. The European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. **Bone Marrow Transplantation**, v. 19, n. 2, p. 129–133, jan. 1997.

PULSIPHER, M. A. et al. Acute toxicities of unrelated bone marrow versus peripheral blood stem cell donation: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. **Blood**, v. 121, n. 1, p. 197–206, 3 jan. 2013.

RAIOLA, A. M. et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 20, n. 10, p. 1573–1579, out. 2014.

- RASHIDI, A. et al. Post-transplant high-dose cyclophosphamide after HLA-matched vs haploidentical hematopoietic cell transplantation for AML. **Bone Marrow Transplantation**, v. 51, n. 12, p. 1561–1564, dez. 2016.
- REMBERGER, M. et al. Effect of Total Nucleated and CD34(+) Cell Dose on Outcome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 21, n. 5, p. 889–893, maio 2015.
- RIBEIRO, A. et al. **Comparação de transplante haploidêntico usando ciclofosfamida pós-transplante com transplante alogênico HLA compatível 10x10**. . In: XX CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA. Fortaleza: 2016.
- RUGGERI, A. et al. Incidence and risk factors for hemorrhagic cystitis in unmanipulated haploidentical transplant recipients. **Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society**, v. 17, n. 6, p. 822–830, dez. 2015.
- RUGGERI, A. et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide. **Cancer**, v. 124, n. 7, p. 1428–1437, 1 abr. 2018.
- SADEGHI, B. Decreased Risk of Acute Graft-versus-Host Disease Using Reduced Intensity Conditioning Compared to Myeloablative Conditioning is Independent of Donor-Recipient T-cell Chimerism. **Journal of Transplantation Technologies & Research**, v. 04, n. 02, 2014.
- SANTORO, N. et al. Unmanipulated haploidentical in comparison with matched unrelated donor stem cell transplantation in patients 60 years and older with acute myeloid leukemia: a comparative study on behalf of the ALWP of the EBMT. **Journal of hematology & oncology**, v. 11, n. 1, p. 55, 16 abr. 2018.
- SAVVA-BORDALO, J. et al. Clinical effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for BK-virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 47, n. 8, p. 1095–1098, ago. 2012.
- SCHWARZER, G.; CARPENTER, J. R.; RÜCKER, G. Fixed Effect and Random Effects Meta-Analysis. In: SCHWARZER, G.; CARPENTER, J. R.; RÜCKER, G. (Eds.). . **Meta-Analysis with R**. Cham: Springer International Publishing, 2015. p. 21–53.
- SHAW, B. E. Related haploidentical donors are a better choice than matched unrelated donors: Counterpoint. **Blood advances**, v. 1, n. 6, p. 401–406, 14 fev. 2017.
- SHAW, P. J. et al. Outcomes of pediatric bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia using matched sibling, mismatched related, or matched unrelated donors. **Blood**, v. 116, n. 19, p. 4007–4015, 11 nov. 2010.
- SHIN, M. K. et al. Physicians' preferences and perceptions regarding donor selection in allogeneic stem cell transplantation in Korea when a matched domestic donor is not available. **Blood Research**, v. 52, n. 1, p. 31–36, mar. 2017.

SHULMAN, H. M. et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. **The American Journal of Medicine**, v. 69, n. 2, p. 204–217, ago. 1980.

SOLOMON, S. R. et al. Total Body Irradiation-Based Myeloablative Haploidentical Stem Cell Transplantation Is a Safe and Effective Alternative to Unrelated Donor Transplantation in Patients Without Matched Sibling Donors. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 21, n. 7, p. 1299–1307, jul. 2015.

SOLOMON, S. R. et al. Myeloablative Conditioning with PBSC Grafts for T Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Posttransplant Cyclophosphamide. **Advances in hematology**, v. 2016, p. 9736564, 2016.

SOLOMON S.R. et al. Disease risk index is the major predictor of outcome following myeloablative haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HAPLO-HSCT) and post-transplant cyclophosphamide (PT/CY). **Blood**, v. 126, n. 23, p. 2010, 2015.

STARY, J. et al. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 3, p. 174–184, 20 jan. 2014.

STEM CELL TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 23, n. 22, p. 5074–5087, 1 ago. 2005.

STERNE, J. A. C. et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. **BMJ**, v. 343, n. jul22 1, p. d4002–d4002, 22 jul. 2011.

STIKVOORT, A. et al. Chimerism patterns of long-term stable mixed chimeras posthematopoietic stem cell transplantation in patients with nonmalignant diseases: follow-up of long-term stable mixed chimerism patients. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 19, n. 5, p. 838–844, maio 2013.

SUN, Y. et al. Unmanipulated haploidentical versus matched unrelated donor allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myelogenous leukemia in first remission: a retrospective pair-matched comparative study of the Beijing approach with the EBMT database. **Haematologica**, v. 101, n. 8, p. e352-354, ago. 2016.

SYMONS, H. J. et al. Improved survival with inhibitory killer immunoglobulin receptor (KIR) gene mismatches and KIR haplotype B donors after nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 16, n. 4, p. 533–542, abr. 2010.

TAVARES, R. DE C. B. et al. Hematopoietic cell transplantation in pediatric patients with acute leukemias or myelodysplastic syndrome using unrelated adult or umbilical cord blood donors in Brazil. **Pediatric Transplantation**, v. 24, n. 7, p. e13789, nov. 2020.

TEOFILI, L. et al. Bone marrow haploidentical transplant with post-transplantation cyclophosphamide: does graft cell content have an impact on main clinical outcomes? **Cytotherapy**, v. 22, n. 3, p. 158–165, mar. 2020.

THAKAR, M. S. et al. Dose-adapted post-transplant cyclophosphamide for HLA-haploidentical transplantation in Fanconi anemia. **Bone Marrow Transplantation**, v. 52, n. 4, p. 570–573, abr. 2017.

THOMAS, L.; REYES, E. M. Tutorial: Survival Estimation for Cox Regression Models with Time-Varying Coefficients Using SAS and R. **Journal of Statistical Software, Code Snippets**, v. 61, n. 1, p. Code Snippet 1, 2014.

TISCHER, J. et al. Virus infection in HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: incidence in the context of immune recovery in two different transplantation settings. **Annals of Hematology**, v. 94, n. 10, p. 1677–1688, out. 2015.

TRAVASSOS, C.; WILLIAMS, D. R. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on Brazil and the United States. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 3, p. 660–678, jun. 2004.

UHM, J. et al. The risk of polyomavirus BK-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT is associated with myeloablative conditioning, CMV viremia and severe acute GVHD. **Bone Marrow Transplantation**, v. 49, n. 12, p. 1528–1534, dez. 2014.

VAUGHN, J. E. et al. Design and Validation of an Augmented Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index Comprising Pretransplant Ferritin, Albumin, and Platelet Count for Prediction of Outcomes after Allogeneic Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 21, n. 8, p. 1418–1424, ago. 2015.

VISRAM, A. et al. Effect of donor age and donor relatedness on time to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute leukemia. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, jul. 2018.

WANG, H. et al. Antithymocyte globulin improves the survival of patients with myelodysplastic syndrome undergoing HLA-matched unrelated donor and haplo-identical donor transplants. **Scientific reports**, v. 7, p. 43488, 6 mar. 2017.

WELLS, G. et al. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses**. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp>. Acesso em: 12 maio. 2018.

WIEBE, N. et al. A systematic review identifies a lack of standardization in methods for handling missing variance data. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 59, n. 4, p. 342–353, abr. 2006.

WINSTON, D. J. et al. Randomized comparison of oral valacyclovir and intravenous ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 36, n. 6, p. 749–758, 15 mar. 2003.

YANG, K. et al. Comparative study of the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from human leukocyte antigen-haploidentical related and unrelated donors in the treatment of leukemia. **Acta haematologica**, v. 131, n. 1, p. 37–44, 2014.

YU, C.-L. et al. The long-term outcome of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation from a matched related or unrelated donor, or haploidentical family donor in patients with leukemia: a retrospective analysis of data from the China RIC Cooperative Group. **Annals of hematology**, v. 96, n. 2, p. 279–288, fev. 2017.

YU, S. et al. Haploidentical Transplantation Without In Vitro T-Cell Depletion Results in Outcomes Equivalent to Those of Contemporaneous Matched Sibling and Unrelated Donor Transplantation for Acute Leukemia. **Medicine**, v. 95, n. 11, p. e2973, mar. 2016.

YUAN, J. et al. Meta-analysis of the actions of antithymocyte globulin in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Oncotarget**, v. 8, n. 7, p. 10871–10882, 14 fev. 2017.

ANEXO A - MATERIAL SUPLEMENTAR DO ARTIGO 1.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Calculation of risk differences and their standard deviation

$$RD_{OverallSurvival} = (\%URD - \%Haplo)(\text{formula 1})$$

$$RD_{CumulativeIncidence} = (\%Haplo - \%URD)(\text{formula 2})$$

Overall survivals' and cumulative incidences' standard deviations (SD) were calculated using the reported (or calculated, based on p-value) 95% confidence interval (formula 3). If the lower 95% confidence interval approached zero, we used only the upper 95% confidence interval for SD calculation (formula 4).

$$SD(\%Haplo \text{ or } \%URD) = \frac{95\%CI_{upper} - 95\%CI_{lower}}{2 \times 1.96}(\text{formula 3})$$

$$SD(\%Haplo \text{ or } \%URD) = \frac{95\%CI_{upper} - (\%Haplo \text{ or } \%URD)}{1.96}(\text{formula 4})$$

Risk differences' SD were calculated as shown in formula 5. This formula describes one of the inherent proprieties of the variance.

$$SD(RD) = \sqrt{((SD(\%Haplo))^2 + (SD(\%URD))^2)}(\text{formula 5})$$

Table. Studies' characteristics

Study	Multicenter	Where	Period		N	
			Haplo	URD	Haplo	URD
Burroughs et al, 2008	Yes	United States	1998-2007	1998-2007	28	24
Di Stasi et al, 2014	No	United States	2005-2012	2005-2012	19	26
Di Stasi et al, 2014	No	United States	2005-2012	2005-2012	13	82
Raiola et al, 2014	No	Italy	2006-2012	2006-2012	92†	43
Raiola et al, 2014	No	Italy	2006-2012	2006-2012	92†	43
Ciurea et al, 2015	Yes	CIBMTR	2008-2012	2008-2012	88	737
Ciurea et al, 2015	Yes	CIBMTR	2009-2012	2009-2012	104	1245
Garciaz et al, 2015	Yes	France & Italy	2009-2013	2009-2013	26	28
Baker et al, 2016	No	United States	2011-2014	2011-2014	54	59
Bashey et al, 2016	No	United States	2005-2014	2005-2014	116	178
Blaise et al, 2016	No	France	2011-2013	2011-2013	31	63
Gaballa et al, 2016	No	United States	2010-2014	2010-2014	60	46
Kanate et al, 2016	Yes	CIBMTR	2008-2013	2008-2013	185†	241
Kanate et al, 2016	Yes	CIBMTR	2008-2013	2008-2013	185†	491
Rashidi et al, 2016	No	United States	2010-2015	2010-2015	52	88
How et al, 2017	No	United States	2012-2015	2012-2015	24	43
Martinez et al, 2017	Yes	EBMT	2010-2013	2010-2013	98	273
McCurdy et al, 2017	No	United States	2002-2012	2002-2012	372	120
Bashey et al, 2018	No	United States	2006-2015	2006-2015	33	57
Devillier et al, 2018	No	France	2011-2016	2011-2016	33	30
Dulery et al, 2018	Yes	France	2013-2016	2013-2016	27	29
Lorentino et al, 2018	Yes	EBMT	2008-2015	2007-2015	74 (48‡)	433
Lorentino et al, 2018	Yes	EBMT	2008-2015	2007-2015	74 (48‡)	123
Brissot et al, 2018	Yes	EBMT	2009-2015	2007-2015	199†	1111
Brissot et al, 2018	Yes	EBMT	2009-2015	2007-2015	199†	383
Pagliardini et al, 2018	No	France	NR	NR	81	81
Total					2322	11969

†, same group of Haplo patients; ‡, PTCy-based GVHD prophylaxis patients

Table 2. Transplants' characteristics

Study	Mismatched URD	PBSC		MA		PTCy Haplo	URD ATG or Campath	PTCy
		Haplo	URD	Haplo	URD			
Burroughs et al, 2008	0,25	0	1	0	0	1	0	0
Di Stasi et al, 2014	0	0,05	0,62	0	0	1	1	0
Di Stasi et al, 2014	0	0	0,51	0	0	1	1	0
Raiola et al, 2014	0	0	0,40	0,77	0,72	1	1	0
Raiola et al, 2014	1	0	0,35	0,77	0,72	1	1	0
Ciurea et al, 2015	0	0,13	0,89	0	0	1	0,39	0
Ciurea et al, 2015	0	0,18	0,81	1	1	1	0,23	0
Garciaz et al, 2015	0,12	0,50	1	0	0	1	1	0
Baker et al, 2016	0,39	0,56	0,68	0	NR	1	0,91	0
Bashey et al, 2016	0	0,45	0,82	0,4	0,51	1	0,28	0
Blaise et al, 2016	0	0,87	0,95	0	0	1	1	0
Gaballa et al, 2016	1	0,03	0,17	0	0	1	0	1
Kanate et al, 2016	0	0,13	0,91	0	0	1	1	0
Kanate et al, 2016	0	0,13	0,94	0	0	1	0	0
Rashidi et al, 2016	0	1	1	0,44	0,44	1	0	0
How et al, 2017	0,19	1	0,98	0,67	0,79	1	0,24	0
Martinez et al, 2017	0	0,39	0,88	0,10	0,31	1	0,74	0
McCurdy et al, 2017	0	0	0	0	1	1	0	1
Bashey et al, 2018	0,04	0,48	0,79	0,06	0,30	1	0,04	0
Devillier et al, 2018	0,1	0,94	0,97	0	0,17	1	0,97	0
Dulery et al, 2018	0,24	0,78	1	0,78	0,79	1	1	0
Lorentino et al, 2018	0	0,62	0,81	0,53	0,49	0,65	0,73	0,03
Lorentino et al, 2018	1	0,62	0,83	0,53	0,54	0,65	0,85	0,01
Brissot et al, 2018	0	0,53	0,94	0,54	0,42	1	0,76	0,02
Brissot et al, 2018	1	0,53	0,92	0,54	0,38	1	0,86	0,02
Pagliardini et al, 2018	0	0,73	0,96	0,17	0,28	1	1	0

Table. Patients' characteristics

Study	Diseases	Active/High-Risk		Age		Male	
		Haplo	URD	Haplo	URD	Haplo	URD
Burroughs et al, 2008	Hodgkin	0,43	0,38	32	28	0,46	0,5
Di Stasi et al, 2014	AML/MDS	0	0	55	62	0,46	0,6
Di Stasi et al, 2014	AML/MDS	1	1	52	62	0,53	0,42
Raiola et al, 2014	Malignant	0,58	0,42	45	42	NR	NR

Raiola et al, 2014	Malignant	0,58	0,56	45	47	NR	NR
Ciurea et al, 2015	AML	0,16	0,22	78% > 50	95% > 50	0,58	0,56
Ciurea et al, 2015	AML	0,34	0,25	42% > 50	43% > 50	0,45	0,51
Garciaz et al, 2015	NHL	0,43	0,29	53	61	0,62	0,75
Baker et al, 2016	Malignant	0,44	0,51	50,5	57	0,5	0,49
Bashey et al, 2016	Malignant	0,4	0,31	51	53	0,54	0,53
Blaise et al, 2016	Malignant	0,39	0,3	62	64	0,55	0,48
Gaballa et al, 2016	Malignant & Non-Malignant	0,38	0,4	45	51	0,48	0,5
Kanate et al, 2016	Lymphoma	0,06	0,18	55	55	0,64	0,61
Kanate et al, 2016	Lymphoma	0,06	0,11	55	55	0,64	0,68
Rashidi et al, 2016	AML	0,42	0,41	54	63	NR	NR
How et al, 2017	Refractory AML	1	1	54	55	NR	NR
Martinez et al, 2017	Hodgkin	0,15	0,16	31	32	0,57	0,64
McCurdy et al, 2017	Malignant	0,19	0,29	55	50	0,66	0,48
Bashey et al, 2018	Malignant	0,17	0,24	66	65	0,52	0,63
Devillier et al, 2018	AML	0,24	0,07	64% > 65	50% > 65	NR	NR
Dulery et al, 2018	Refractory Malignant	1	1	42	63	0,48	0,34
Lorentino et al, 2018	AML, HR Cg	1	1	49	53	NR	NR
Lorentino et al, 2018	AML, HR Cg	1	1	49	51	NR	NR
Brissot et al, 2018	AML, Relapsed/Refractory	1	1	52	52	0,54	0,53
Brissot et al, 2018	AML, Relapsed/Refractory	1	1	52	52	0,54	0,55
Pagliardini et al, 2018	Malignant	0,32	0,25	50	50	NR	NR

Table. Extracted outcomes time-points

Study	Time points, in months				
	aGVHD	cGVHD	Relapse	NRM	OS
Burroughs et al, 2008	NA	NR	24	24	24
Di Stasi et al, 2014	3,3	36	12	12	36
Di Stasi et al, 2014	NR	NR	NR	NR	NR
Raiola et al, 2014	3,3	NR	48	32	48
Raiola et al, 2014	3,3	NR	48	32	48
Ciurea et al, 2015	3	36	36	36	36
Ciurea et al, 2015	3	36	36	36	36
Garciaz et al, 2015	NR	12	NA	24	24
Baker et al, 2016	6	24	24	24	24
Bashey et al, 2016	6	NR	24	24	24
Blaise et al, 2016	NA	24	24	24	24
Gaballa et al, 2016	12	24	24	24	24
Kanate et al, 2016	3,3	24	36	36	36
Kanate et al, 2016	3,3	24	36	36	36
Rashidi et al, 2016	6	NR	18	18	18
How et al, 2017	3,3	12	12	NR	24
Martinez et al, 2017	NA	12	24	12	24
McCurdy et al, 2017	NR	NR	36	NR	36
Bashey et al, 2018	6	24	24	24	24
Devillier et al, 2018	3,3	24	24	24	24
Dulery et al, 2018	NA	24	24	24	24
Lorentino et al, 2018	3,3	24	24	24	24
Lorentino et al, 2018	3,3	24	24	24	24
Brissot et al, 2018	NA	24	24	24	24
Brissot et al, 2018	NA	24	24	24	24
Pagliardini et al, 2018	3,3	24	24	24	24

NR, outcome not reported. NA, time-point not available.

Table. Risk of bias

Study	Selection				Comparability	Outcome		
	Representativeness Exposed	Selection Non-exposed	Ascertainment of exposure	Outcome not present at start of study	Comparability	Assessment	Follow-up long enough	Follow-up adequacy
Baker, 2016	★	★	★	★	★★	★	★	
Bashey, 2016	★	★	★	★	★★	★	★	
Bashey, 2018	★	★	★	★	★★	★	★	
Blaise, 2016	★	★	★	★		★	★	
Burroughs, 2008	★	★	★	★	★★	★	★	
Ciurea, 2015	★		★	★	★★	★	★	
Devillier, 2018	★	★	★	★	★★	★	★	
Di Stasi, 2014	★	★	★	★	★★	★	★	
Dulery, 2018	★	★	★	★	★★	★	★	
Gaballa, 2016	★	★	★	★		★	★	
Garciaz, 2015	★	★	★	★	★	★	★	
How, 2017	★	★	★	★	★	★	★	
Kanate, 2016	★		★	★	★★	★	★	
Martinez, 2017	★		★	★	★★	★	★	
McCurdy, 2017	★	★	★	★	★★	★	★	
Raiola, 2014	★	★	★	★	★★	★	★	
Rashidi, 2016	★	★	★	★	★★	★	★	
Lorentino et al, 2018	★		★	★	★★	★	★	
Brissot et al, 2018	★		★	★	★★	★	★	
Pagliardini et al, 2018	★	★	★	★	★★	★	★	

Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for cohort studies. A study can be awarded a maximum of one star for each item within the selection and outcome category. Two stars can be given for comparability.

Figure. Overall survival, risk difference

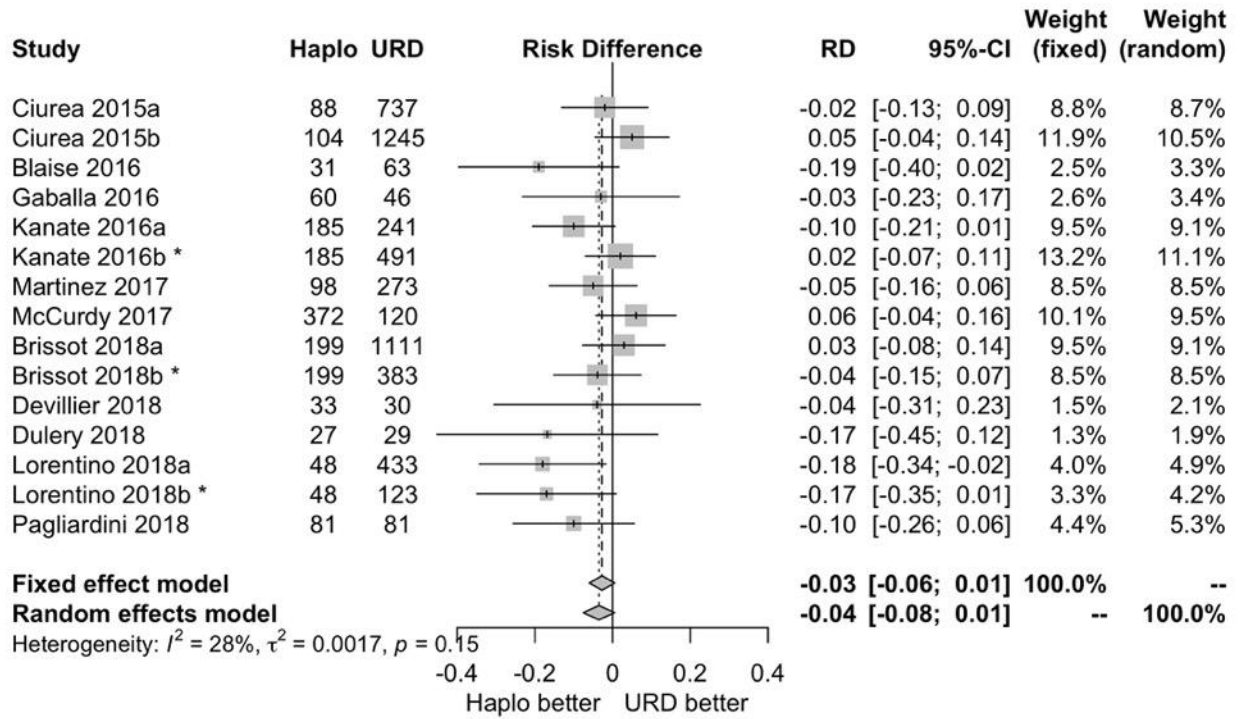


Figure. Relapse, risk difference

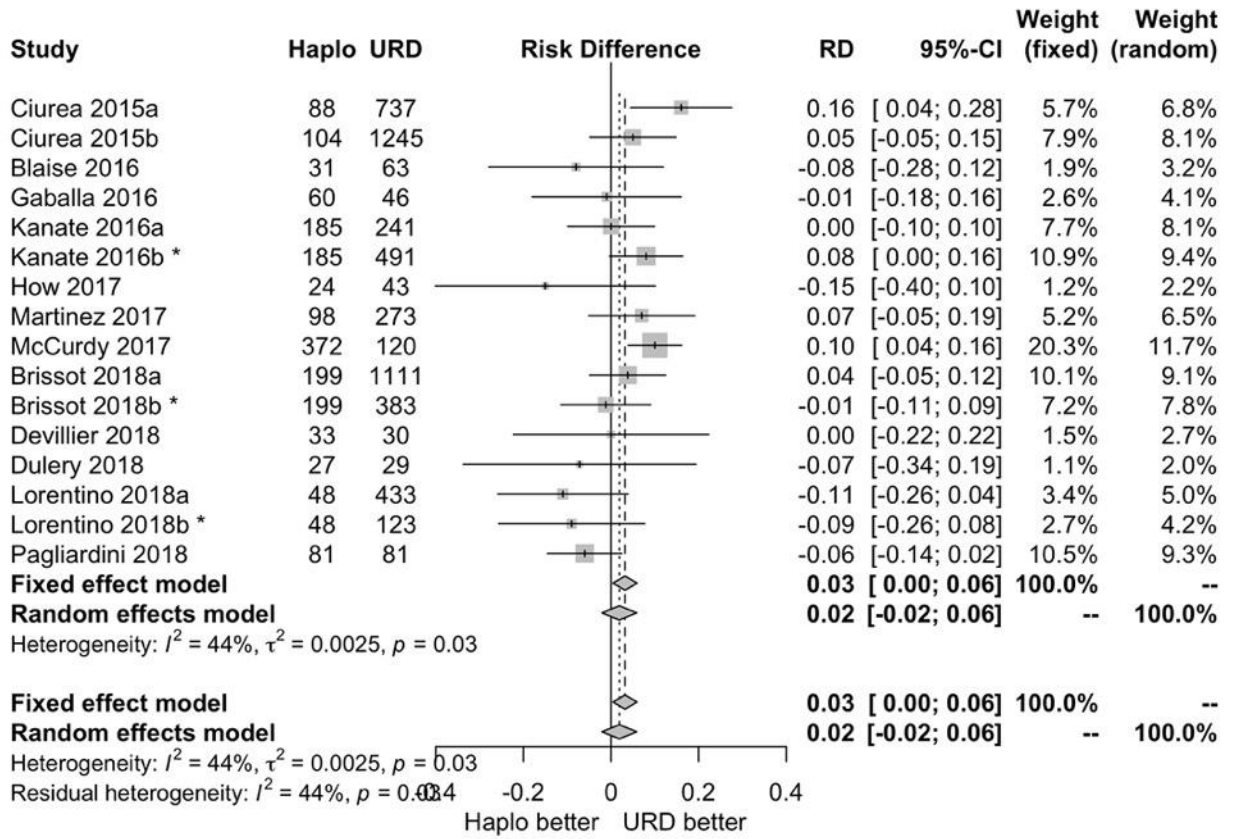


Figura. Non-relapse mortality, risk difference

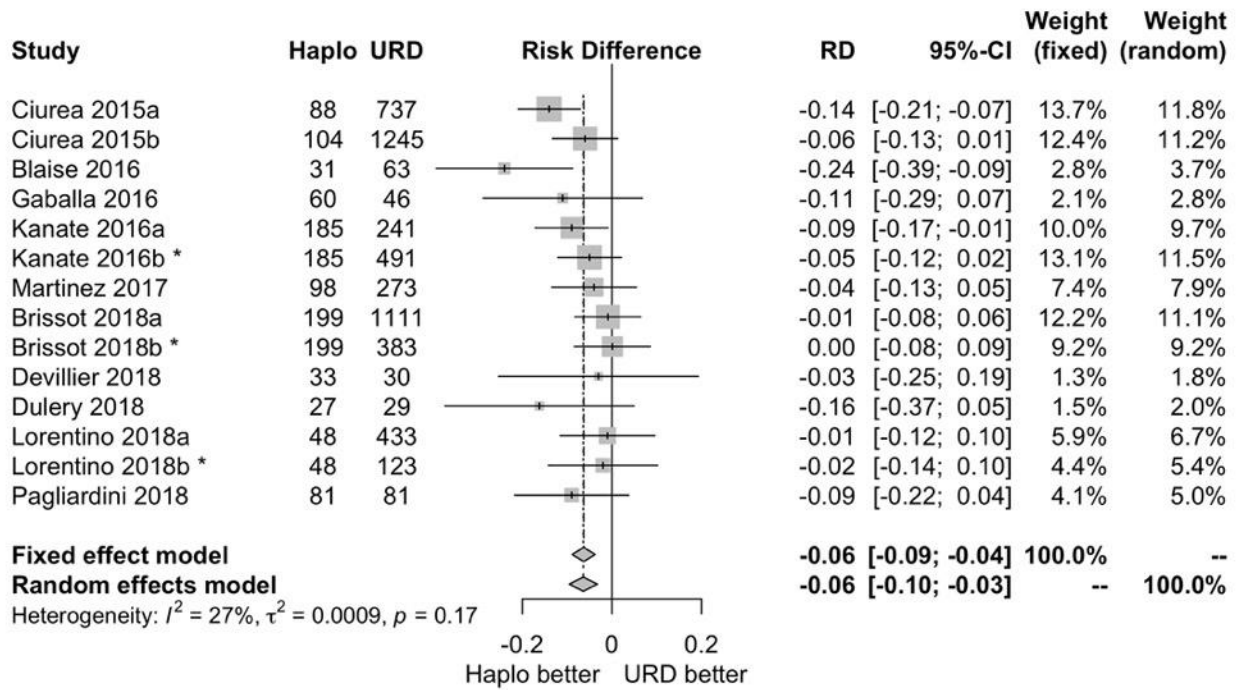


Figure. Chronic GVHD, risk difference

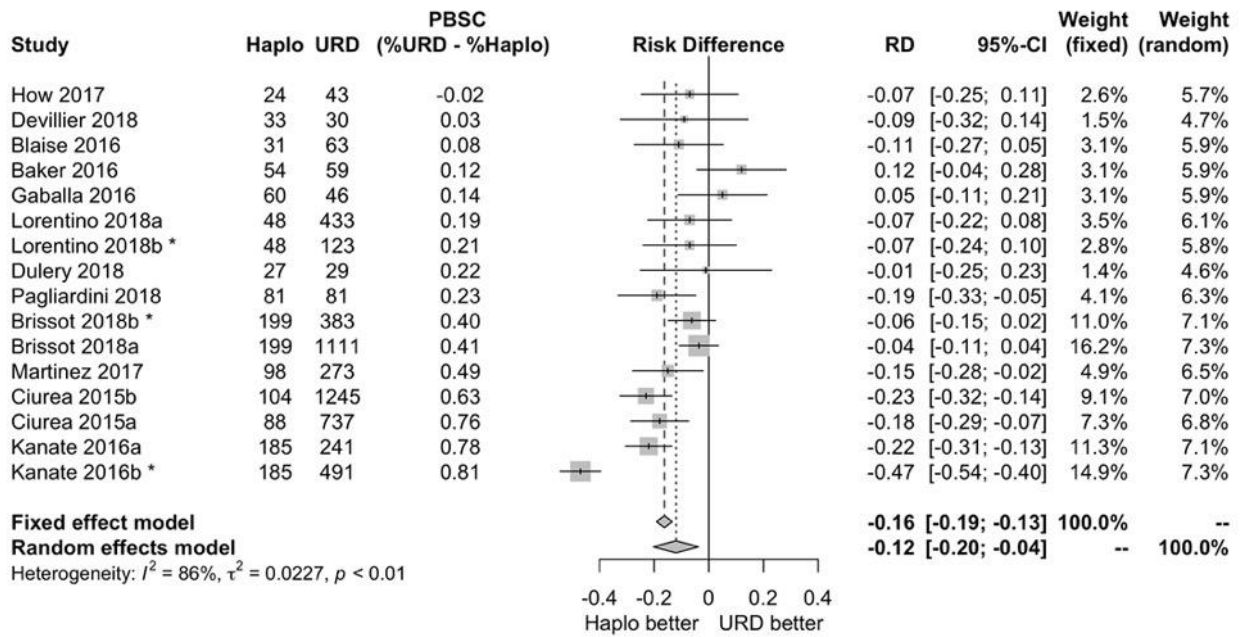


Figure S. Moderate/severe cGVHD

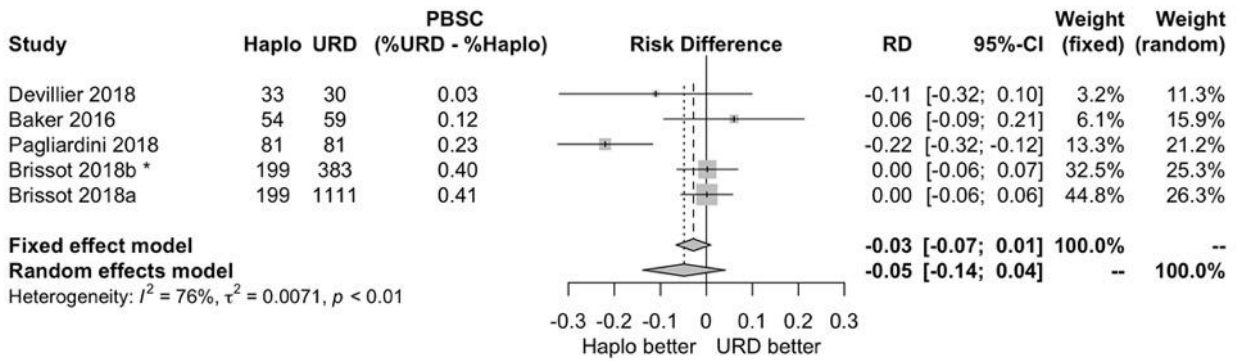
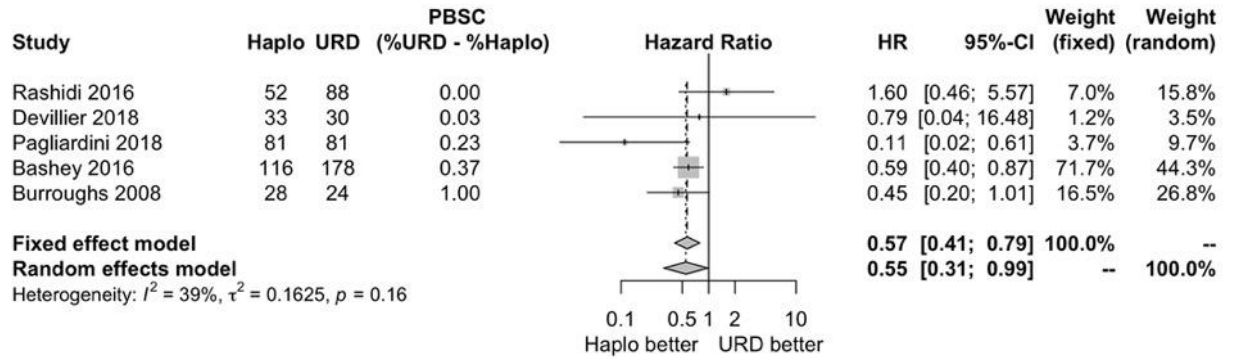


Figure. Forest plot for aGVHD grades II – IV

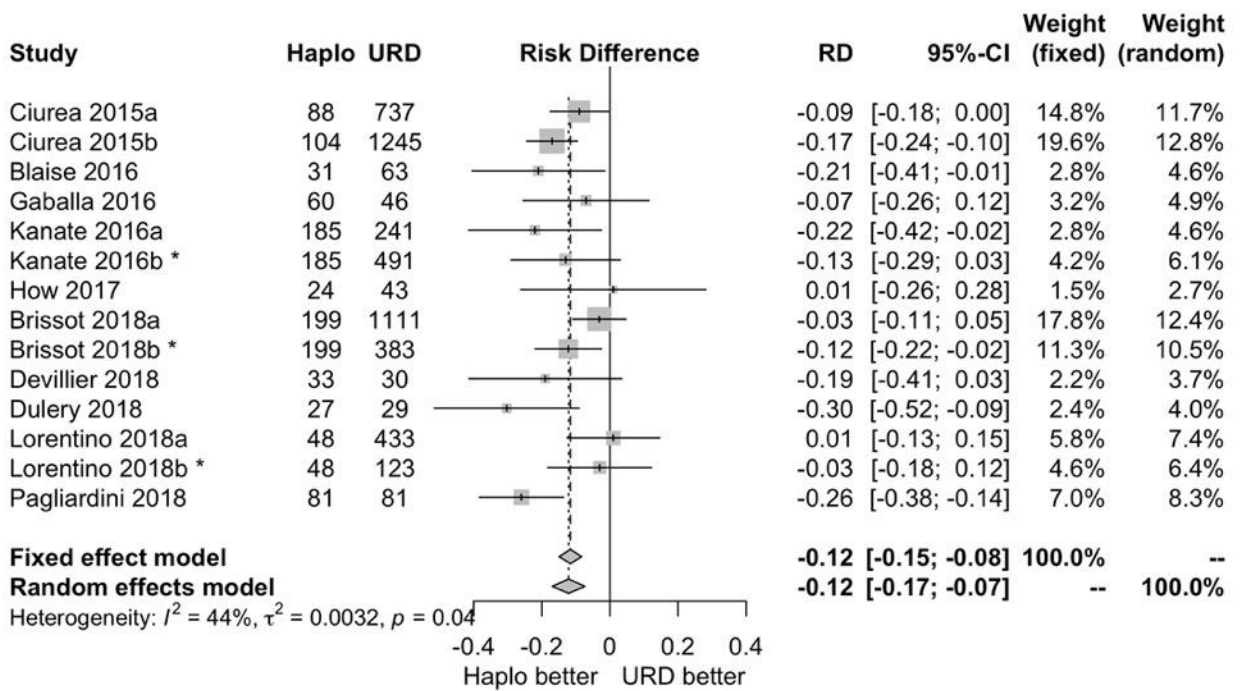
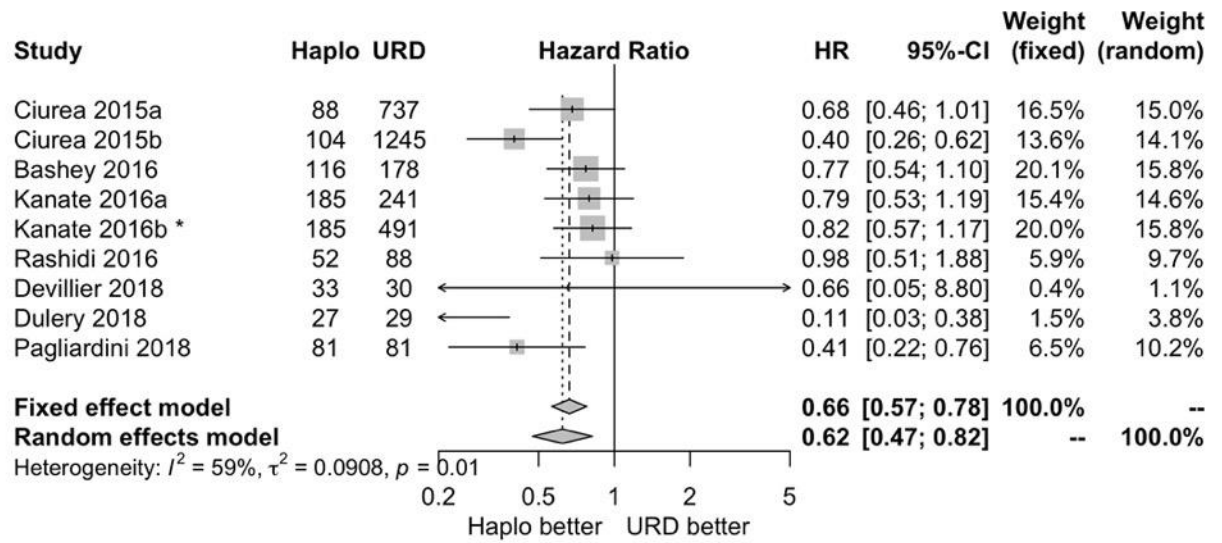


Figure. Forest plot for aGVHD grades III – IV

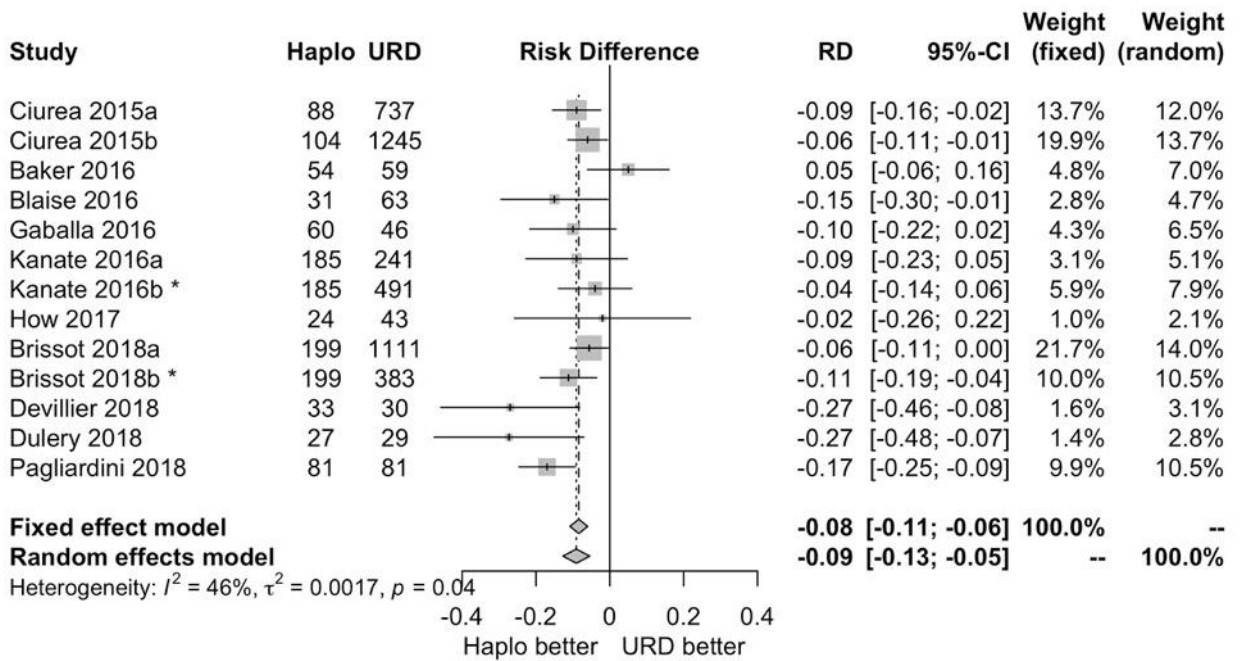
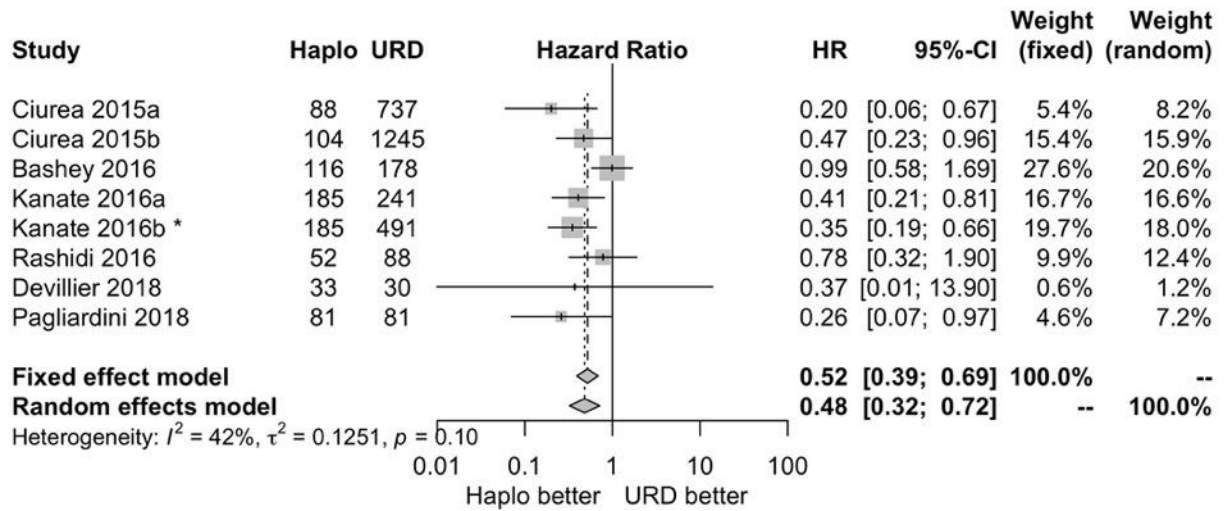


Figure. Relapse, by proportion of active/high-risk diseases; hazard-ratio

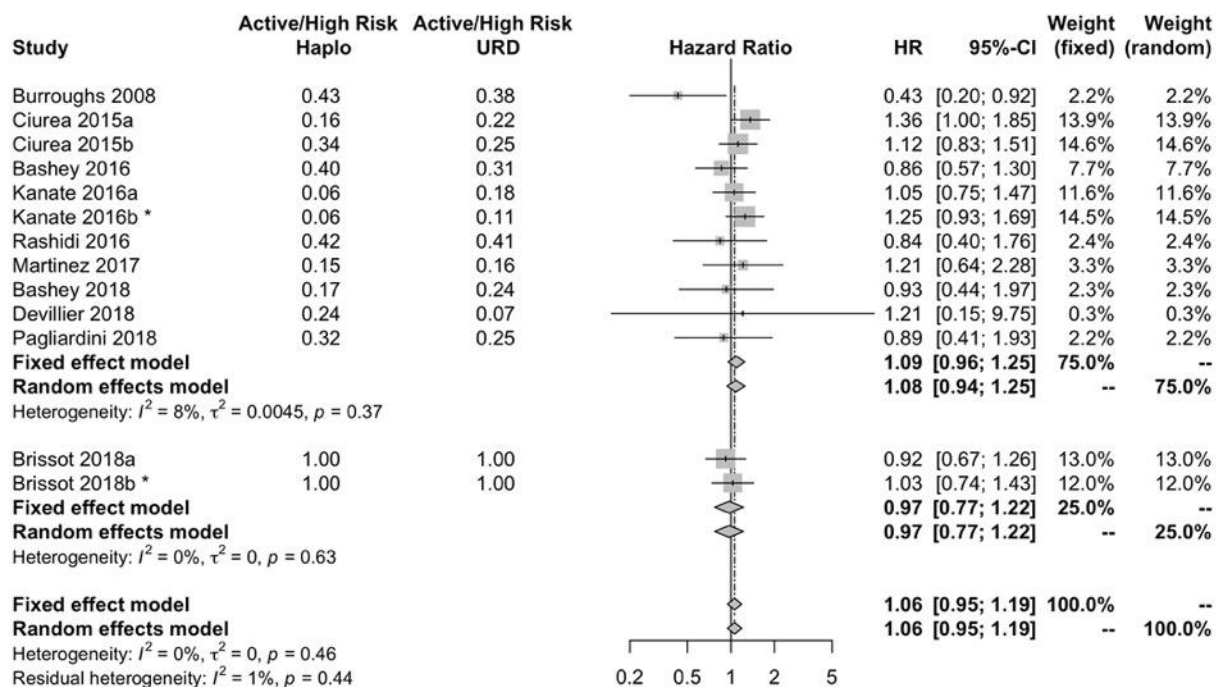


Figure. Relapse, by proportion of active/high-risk diseases; risk difference

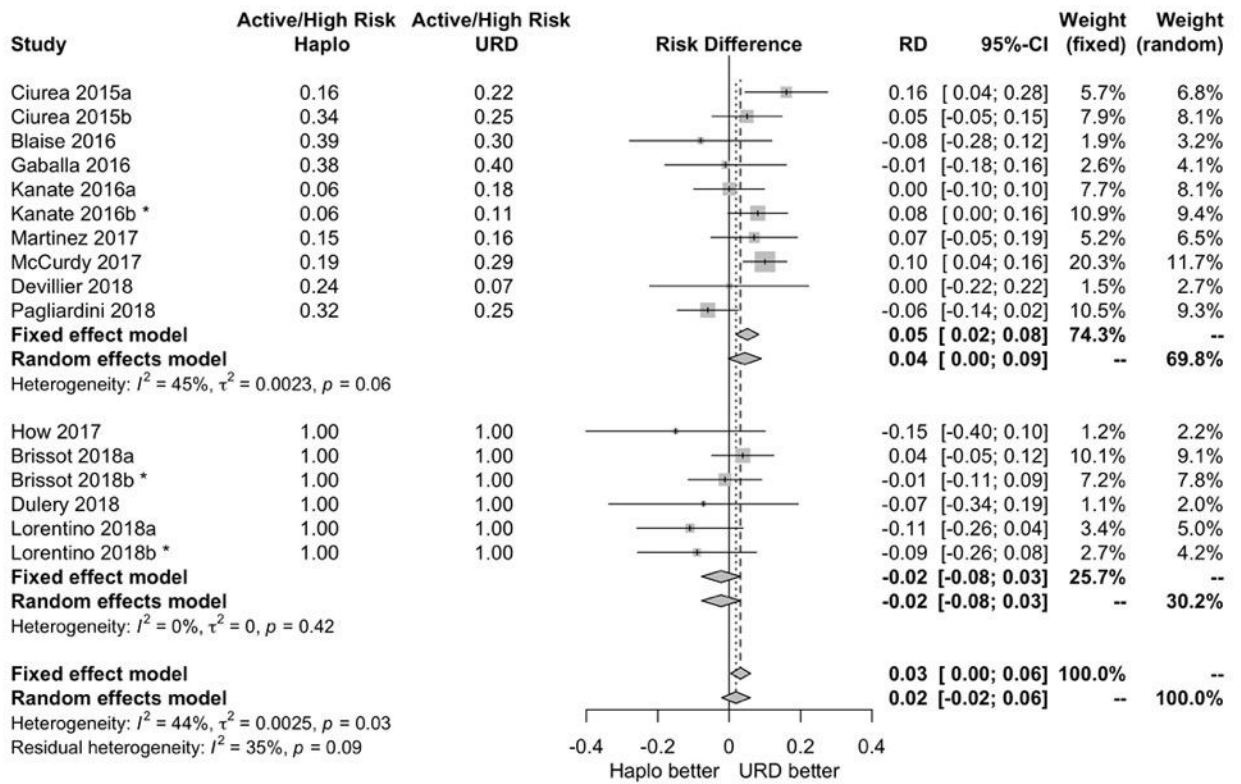
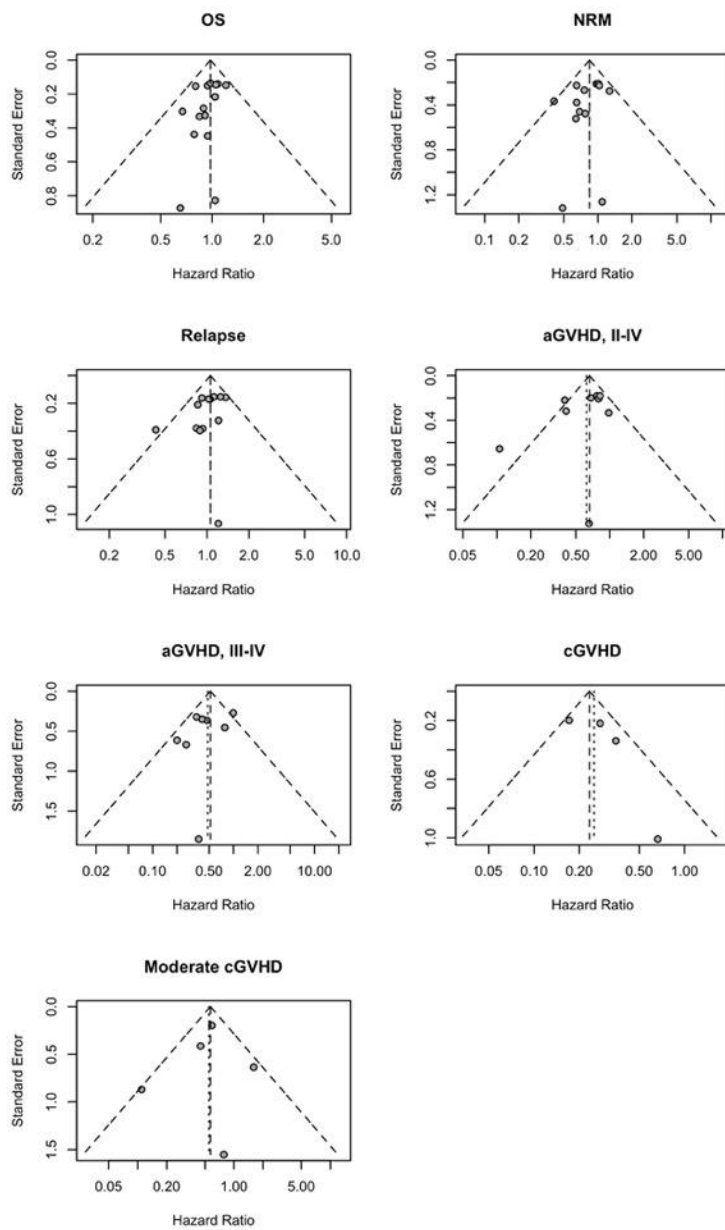
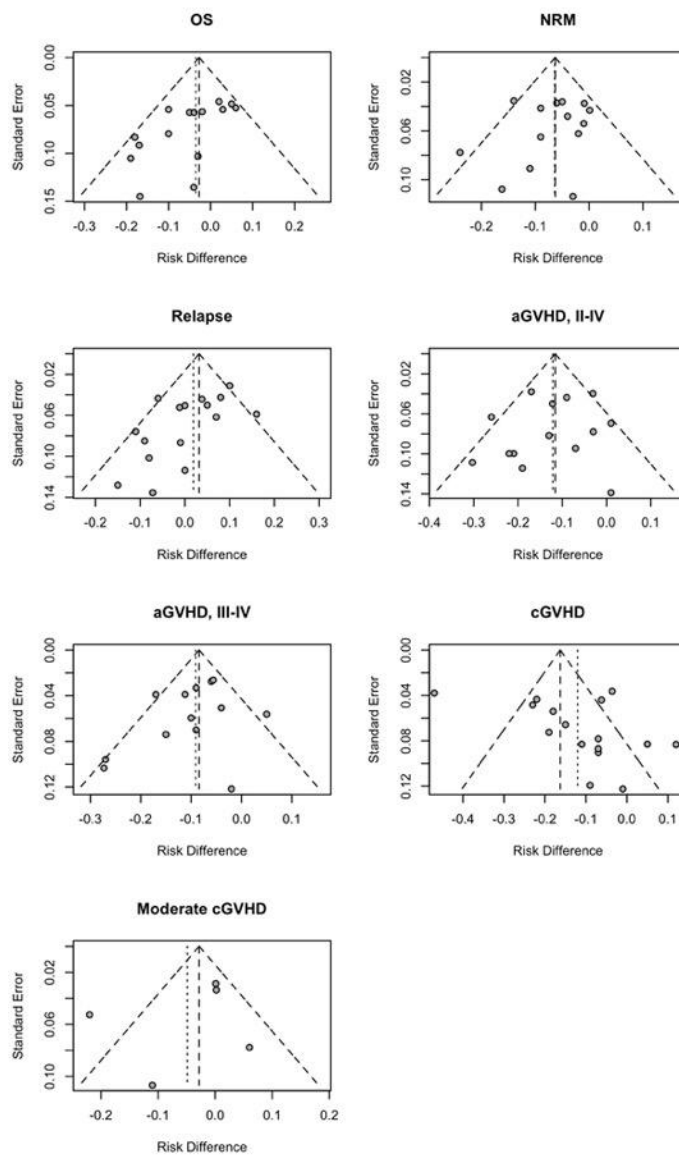


Figure. Funnel plots, hazard-ratio



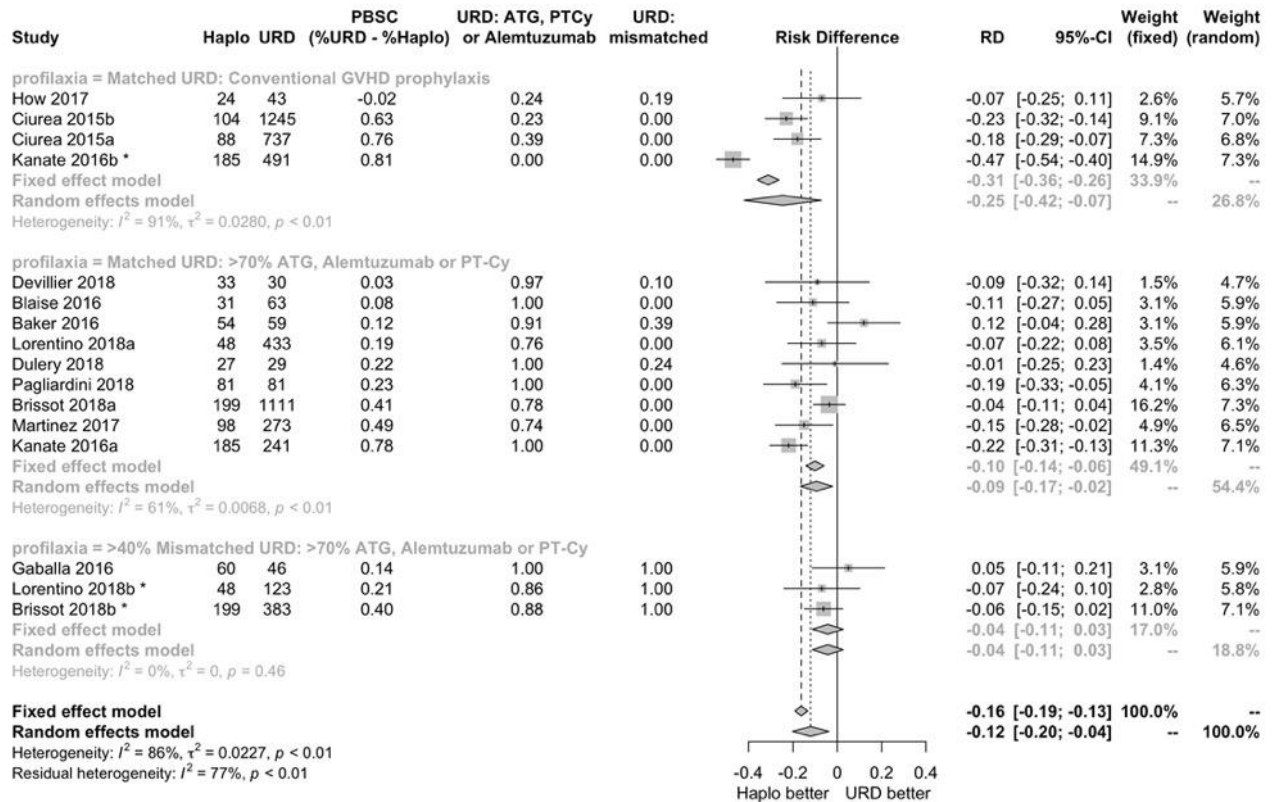
No evidence of publication bias based on the funnel plots.

Figure. Funnel plots, risk differences



We could not rule out publication bias for OS and Relapse based on visual inspection of the funnel plots. Use of the trim and fill method have not changed the results. Heterogeneity was too high for cGVHD to draw any conclusion regarding publication bias.

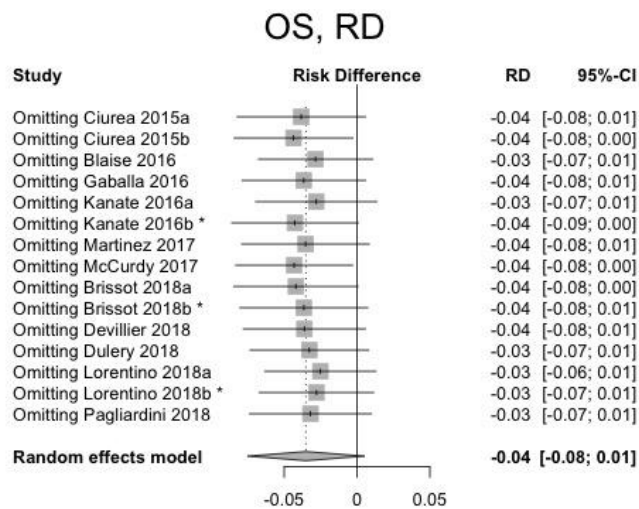
Figure S6. cGVHD and ATG (in URD arm)



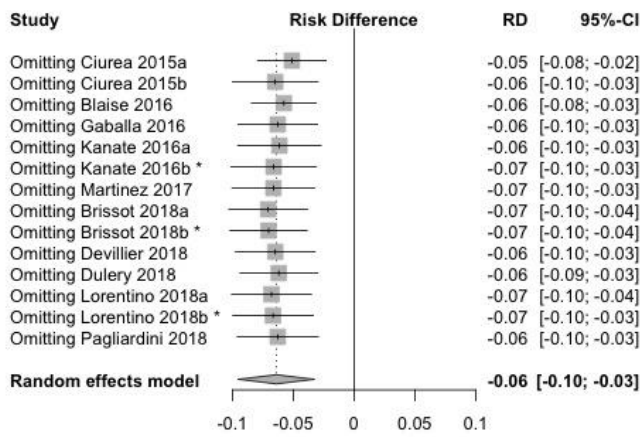
LEAVE-ONE-OUT METHOD

The following 14 figures are for the leave-one-method.

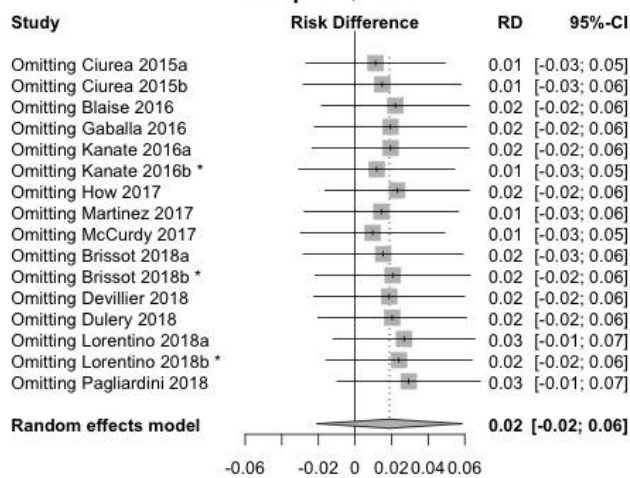
In the 'leave-one-out' method, the meta-analysis is performed for all outcomes, excluding one study at a time (the excluded study is in the left). The aim is to find if there is a single study that is driving the results



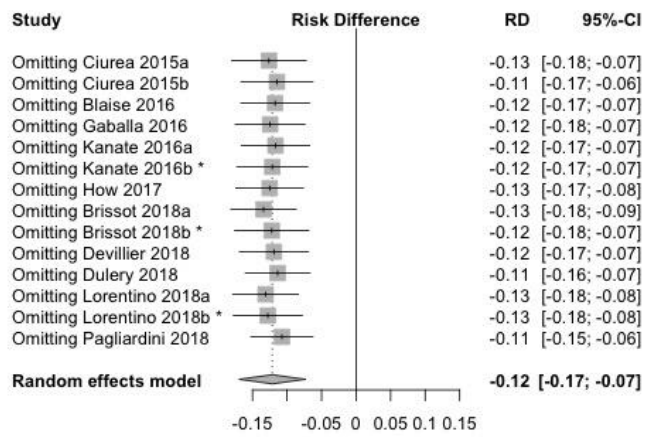
NRM, RD



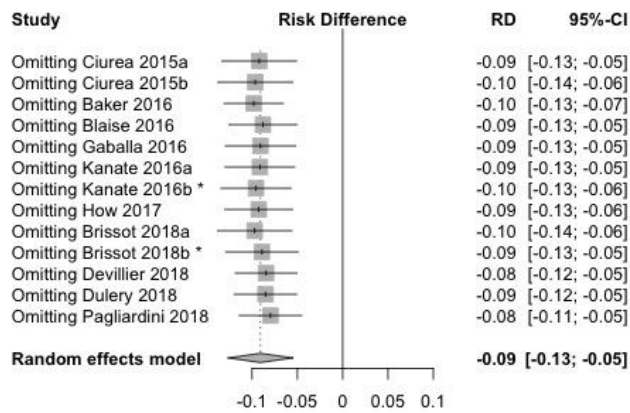
Relapse, RD

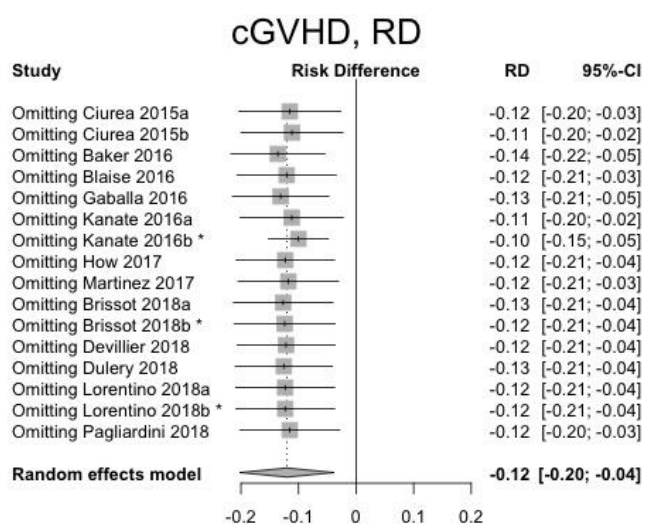


aGVHD II-IV, RD

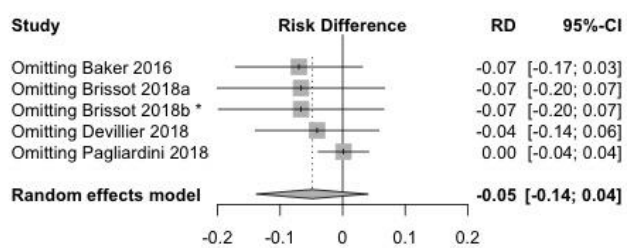


aGVHD III-IV, RD

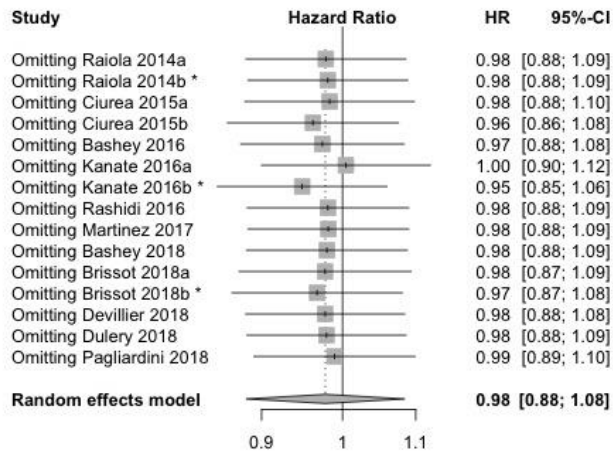




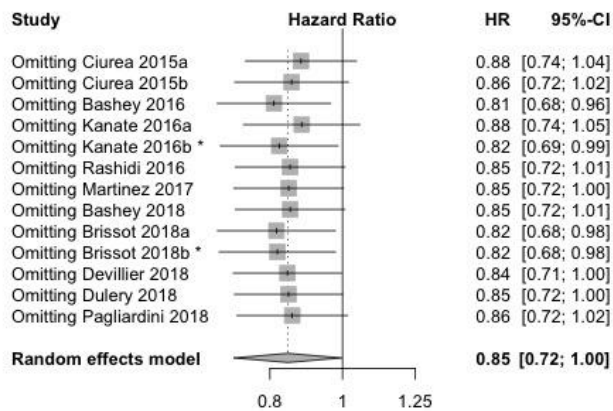
Mod/Sev/Ext cGVHD, RD



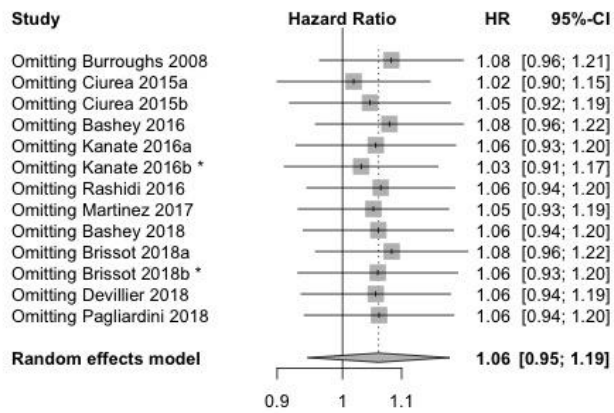
OS, HR



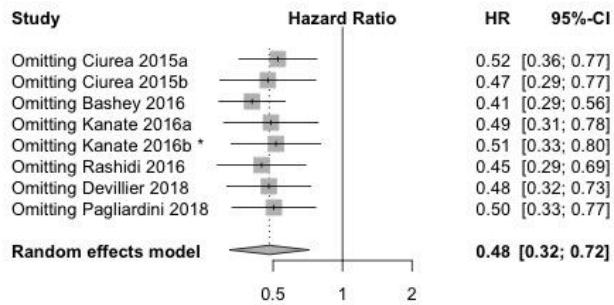
NRM, HR



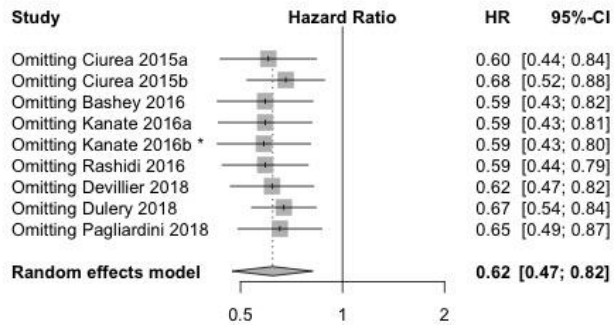
Relapse, HR



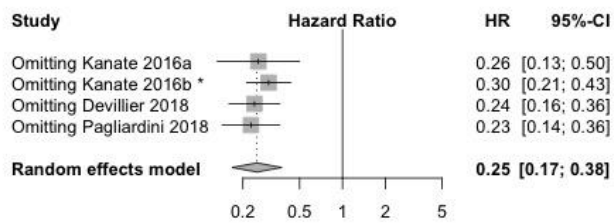
aGVHD III-IV, HR



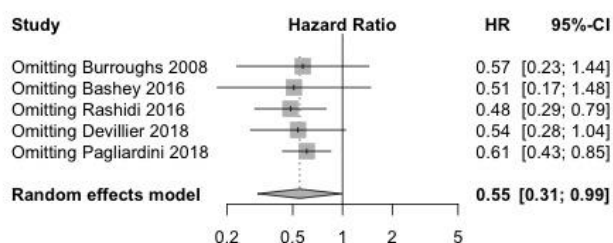
aGVHD II-IV, HR



cGVHD, HR



NRM, HR



IMPUTING MISSING STANDARD DEVIATIONS

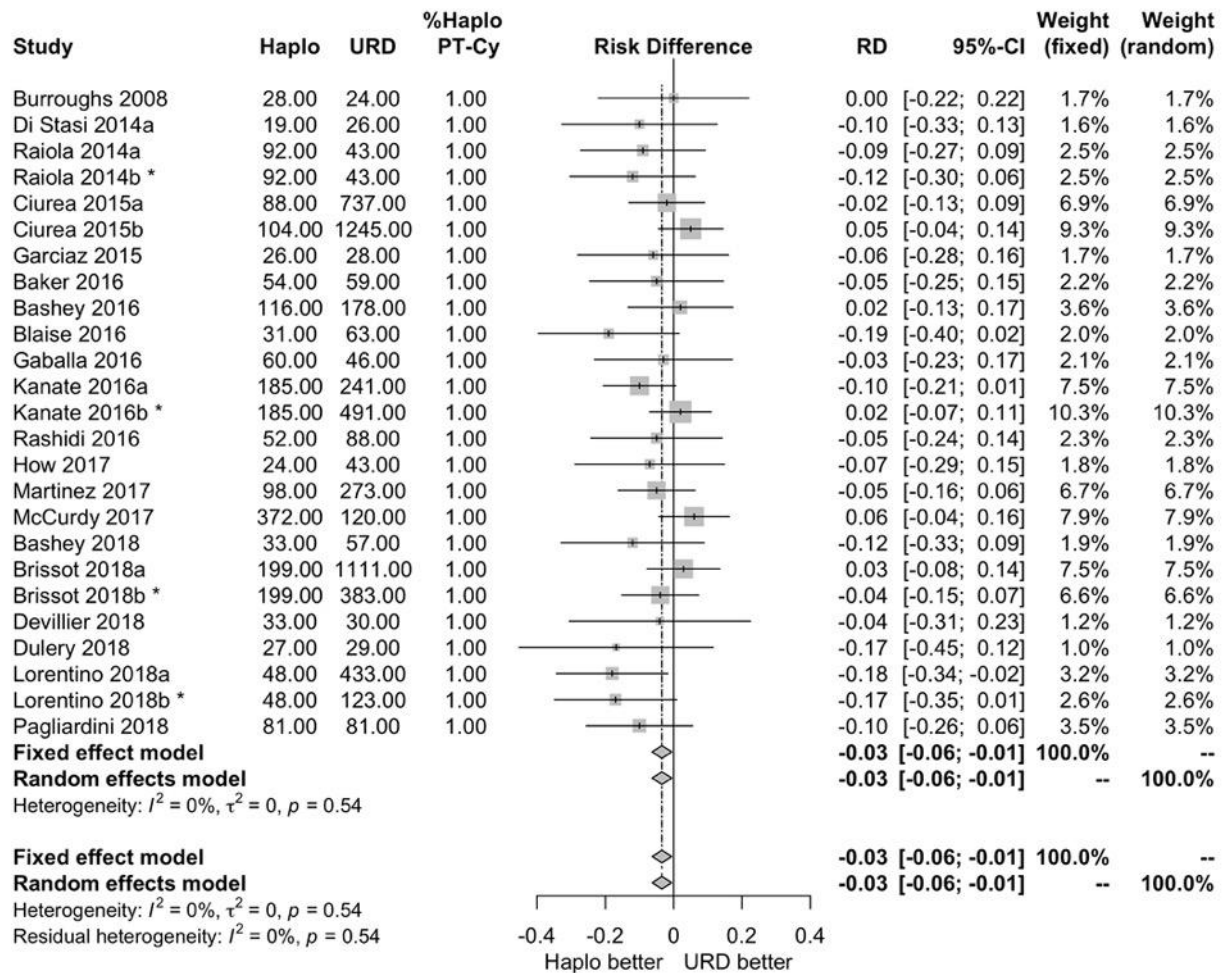
The following 7 figures are for risk differences including all studies that reported point estimates (even if 95%CI or SD were not reported).

Meta-analysis depends on point estimates and standard deviations. It can't be done if standard deviations are not reported or not extractable. Here, we imputed missing standard deviations.

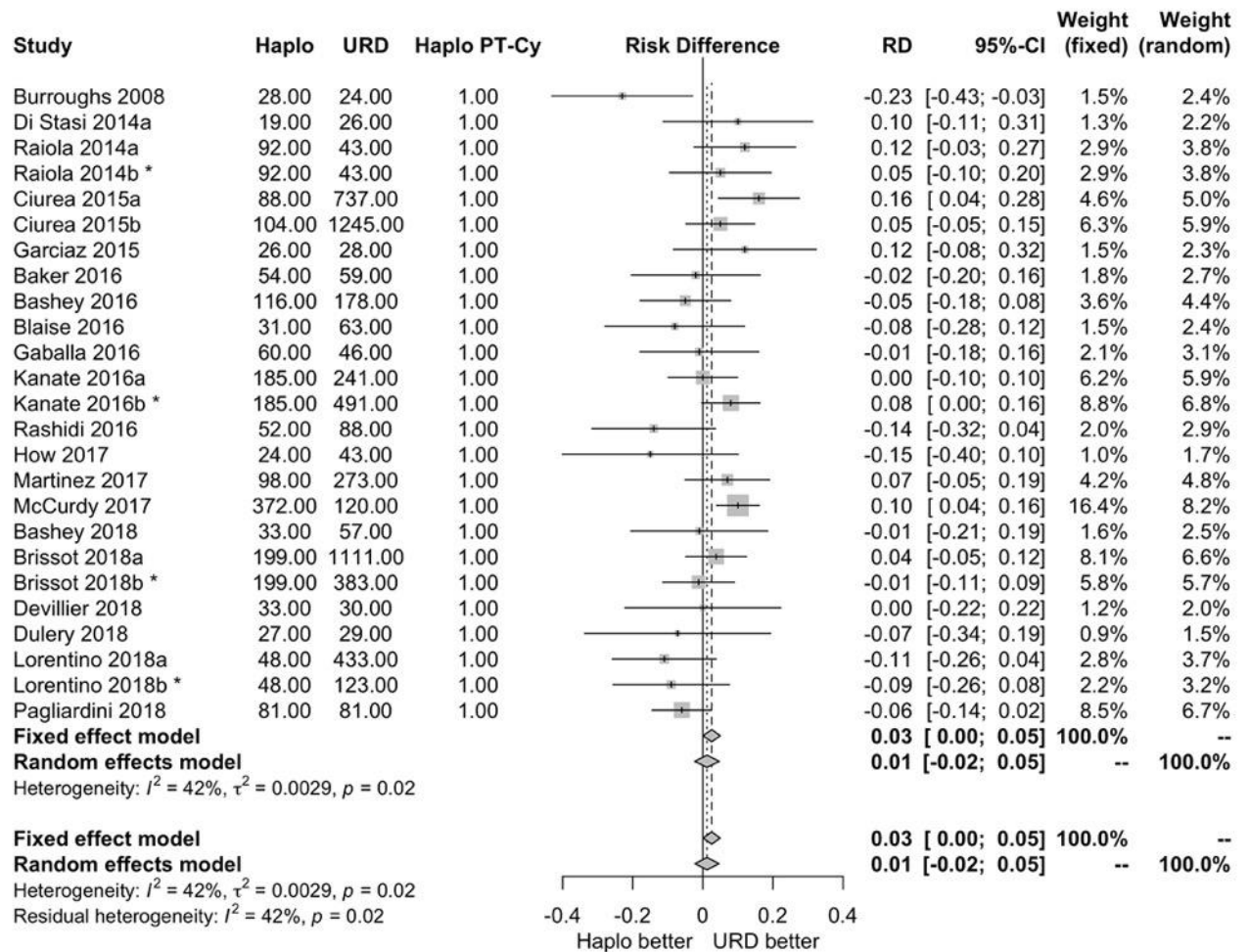
First, we constructed a linear model of reported/extractable standard deviations and a function of the number of patients, separately for haploidentical and unrelated groups. The linearity between SD and the function of N (the square-root of N) was checked. Then, we predicted the missing SD by the number of patients. The aim was to find if the omission of studies with missing SD was leading to biased results. We believed that studies with negative results ("no

statistically significant difference”) or small ones would be more likely to under-report confidence intervals (much alike ‘publication bias’ in meta-analysis, in that small studies or with negative results are less likely to be published).

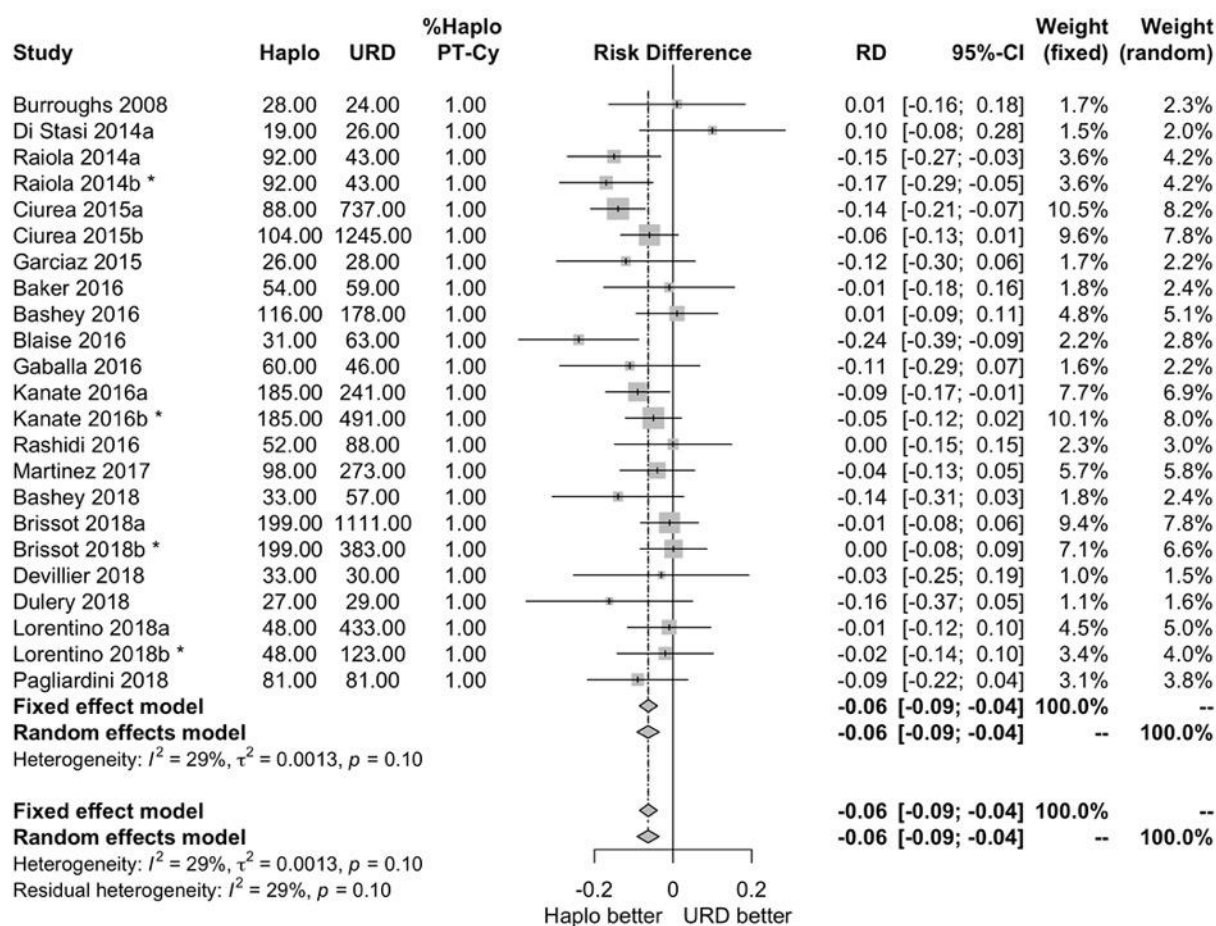
Overall survival with imputed SD



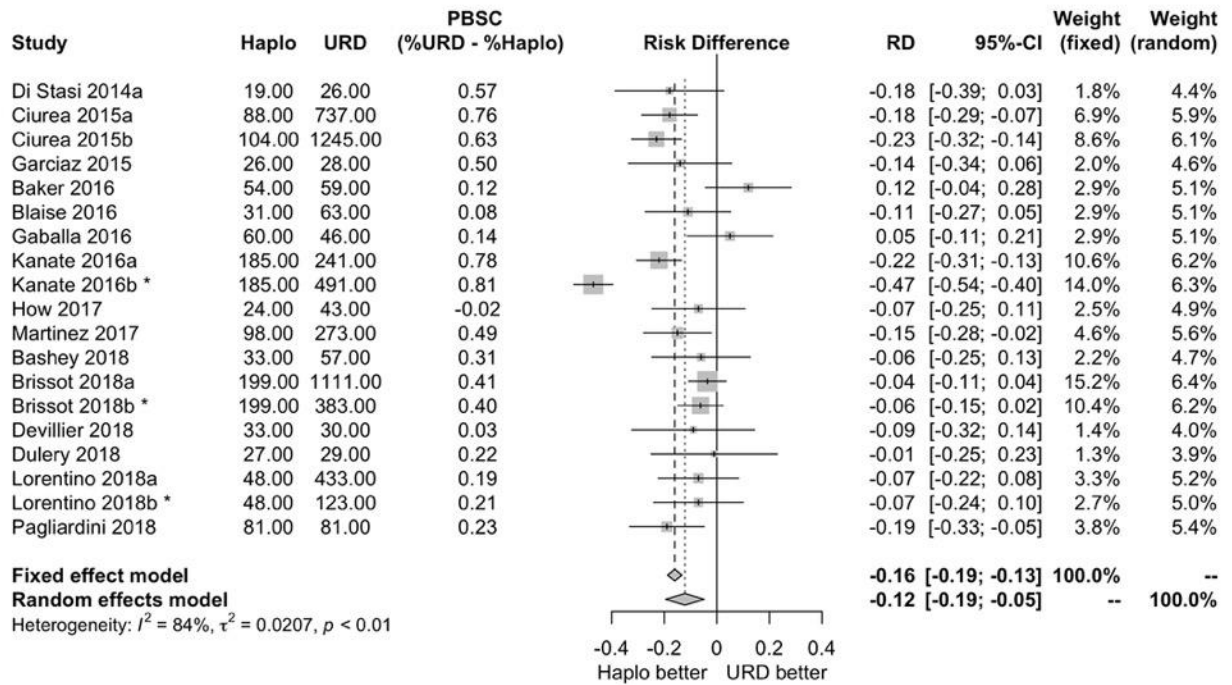
Relapse with imputed SD



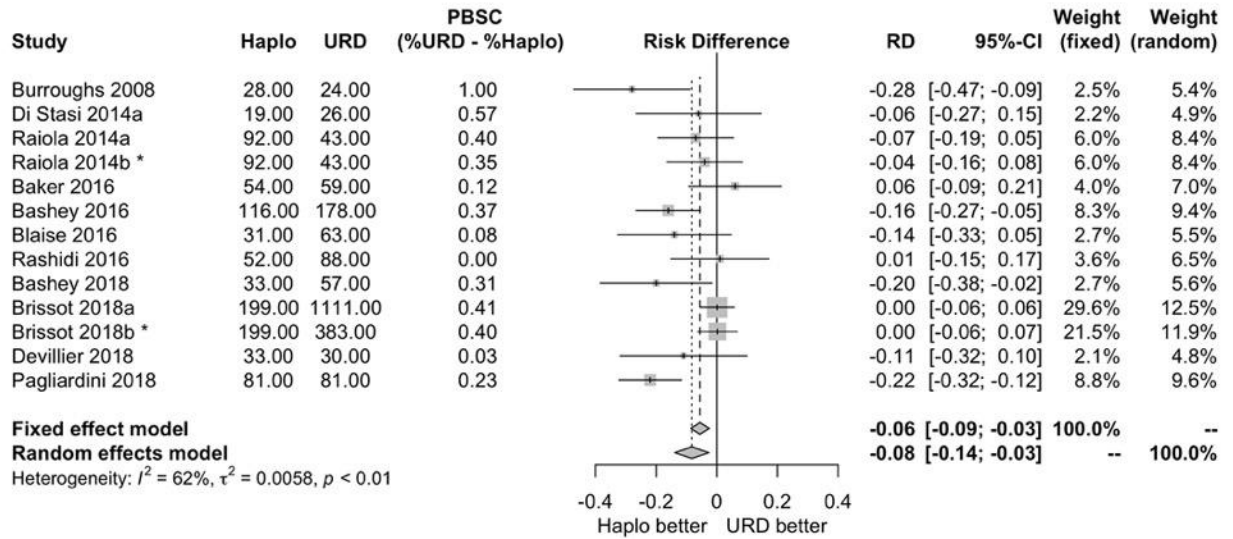
Non-relapse mortality, with imputed SD



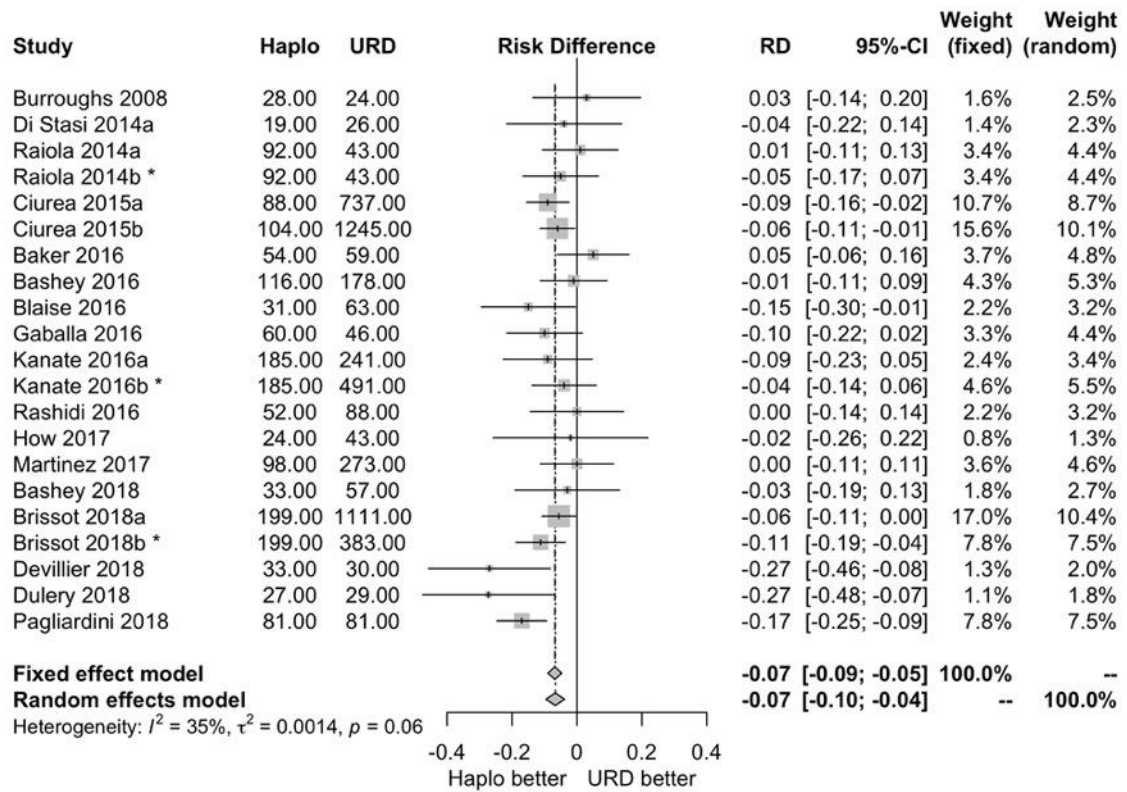
Chronic GVHD, with imputed SD



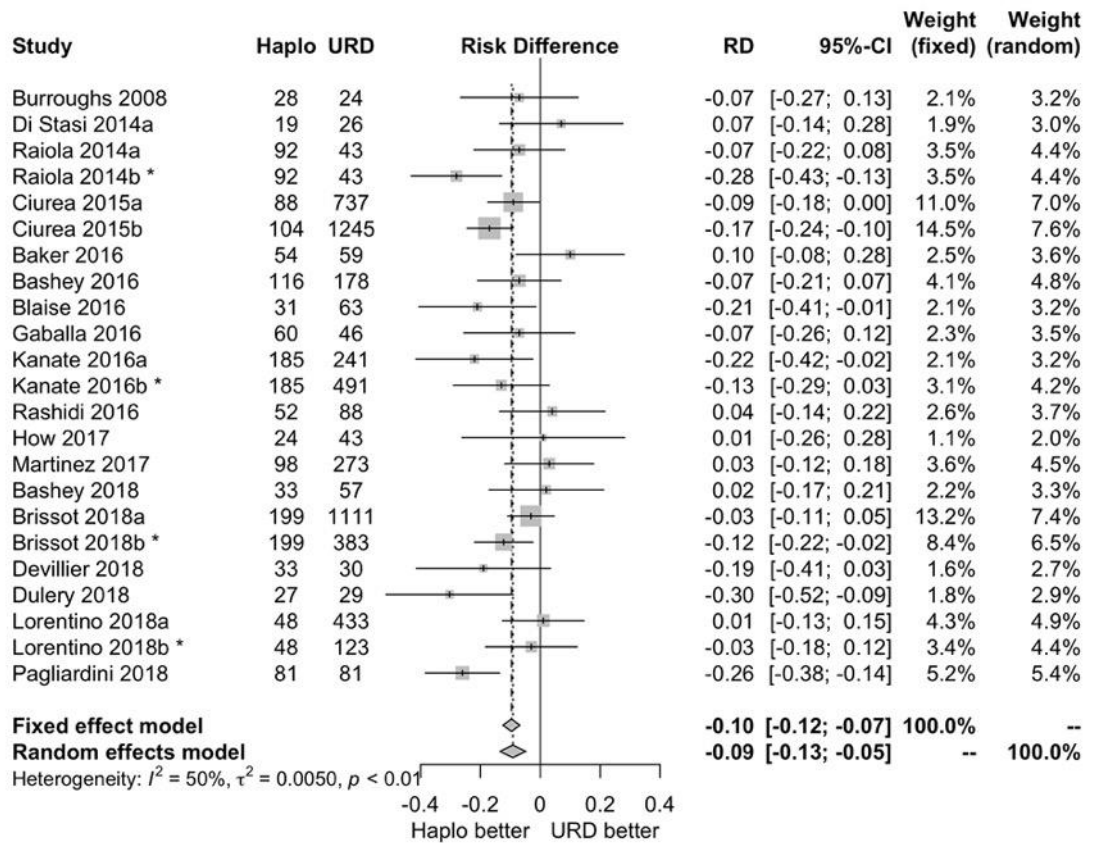
Moderate/severe or extensive chronic GVHD, with imputed SD



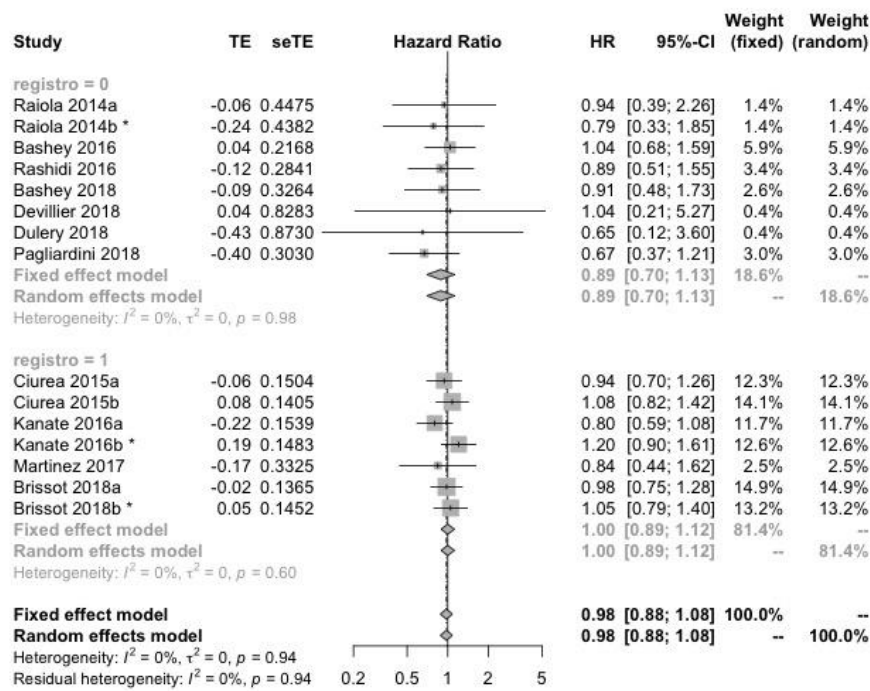
Acute GVHD, grade III-IV, with imputed SD



Acute GVHD, grade II-IV, with imputed SD



Overall survival, hazard-ratio, with stratified analysis based on type of study (Registry or not-Registry study).

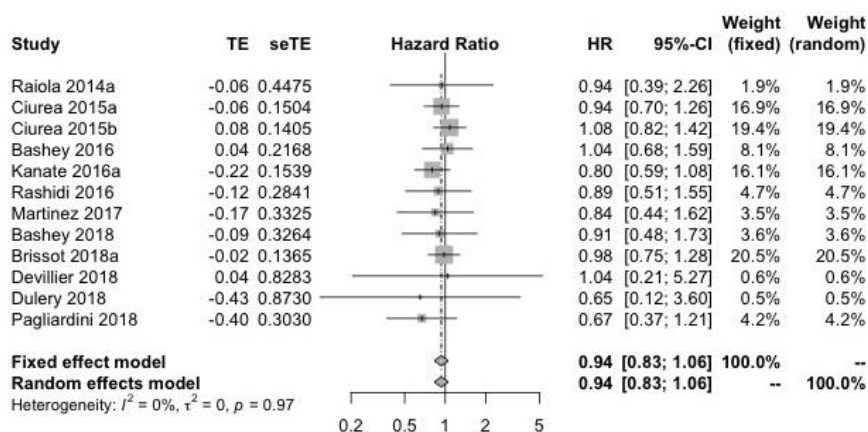
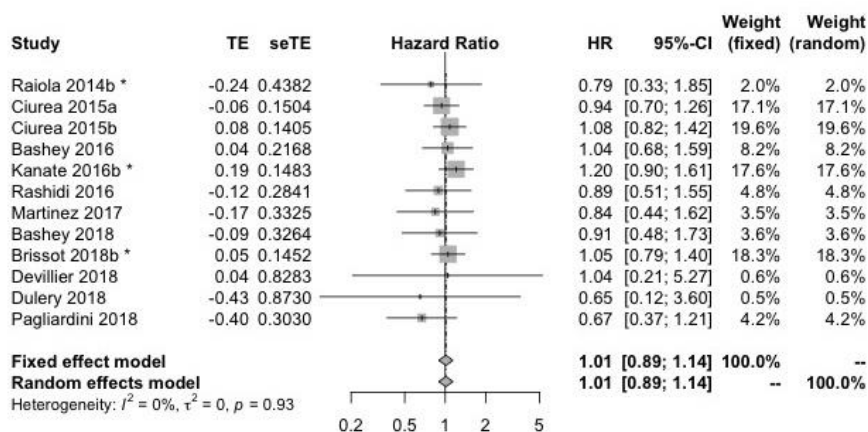


Overall survival, hazard-ratio, omitting arms of studies that were included twice

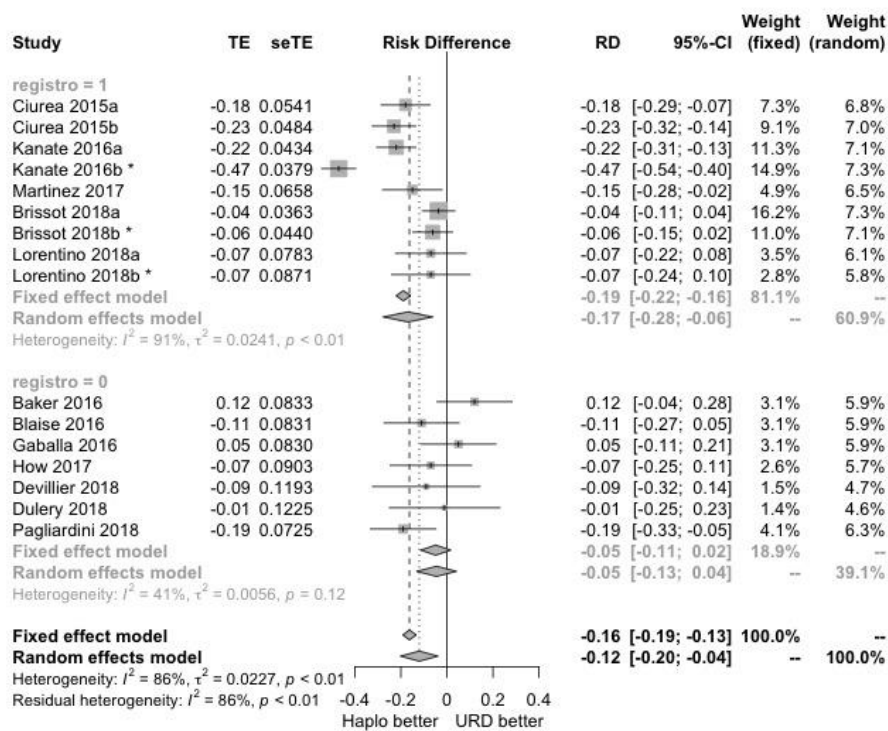
In some studies, the same haplo groups was compared to different groups of URD, based on

(1) ATG use or (2) HLA-matching. We had analyzed them as if they were two unique studies.

Here, we have only one of these arms at the same analysis.



Chronic GVHD, risk difference, with stratified analysis based on type of study (Registry or not-Registry study).

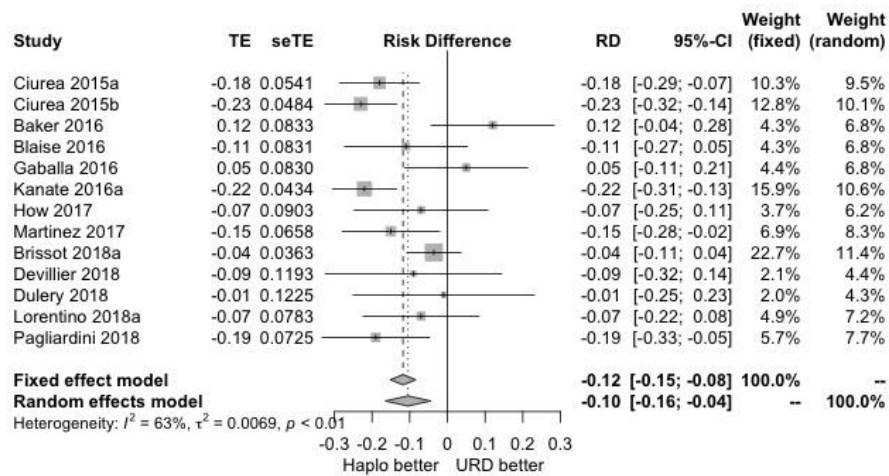
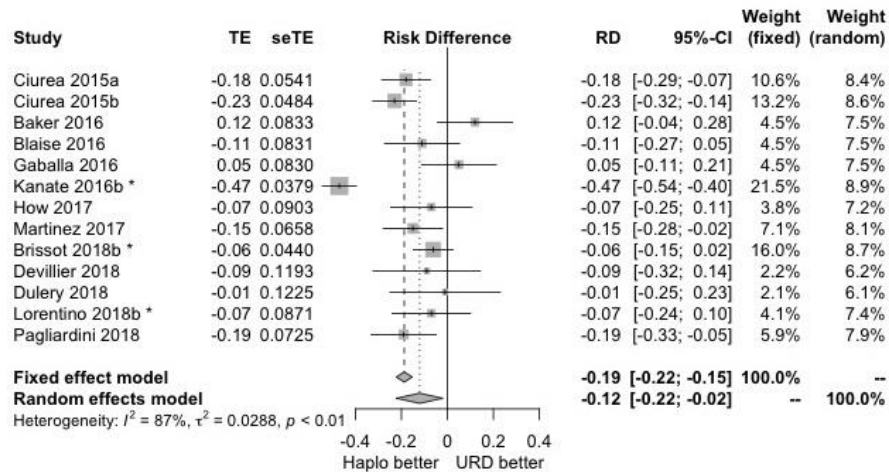


Chronic GVHD, risk differences, omitting arms of studies that were included twice

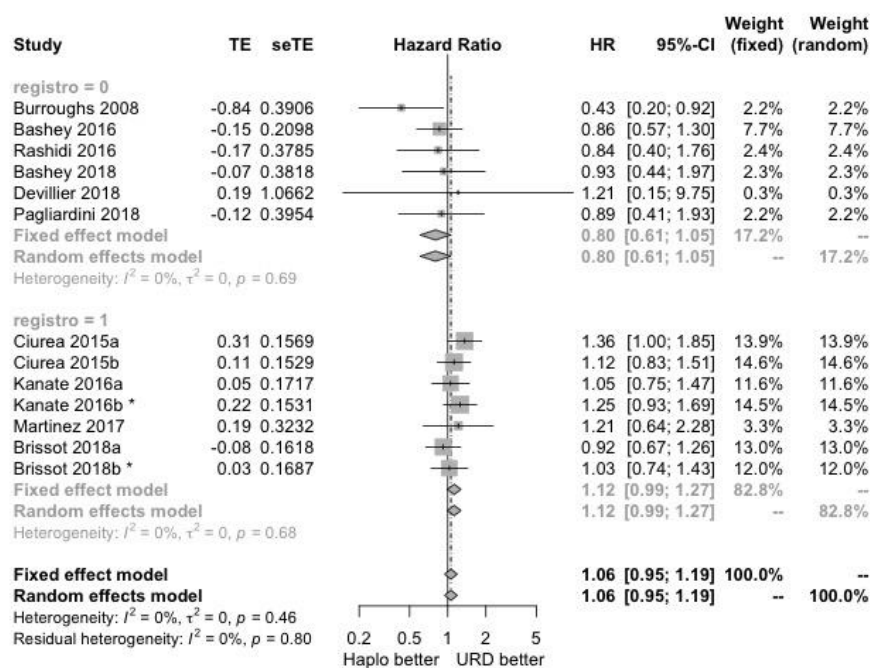
In some studies, the same haplo groups was compared to different groups of URD, based on

(1) ATG use or (2) HLA-matching. We had analyzed them as if they were two unique studies.

Here, we have only one of these arms at the same analysis.



Relapse, hazard-ratio, with stratified analysis based on type of study (Registry or not-Registry study).

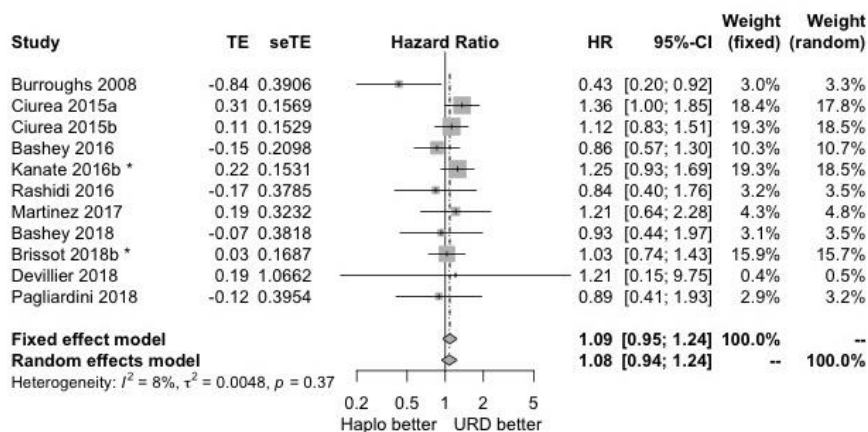
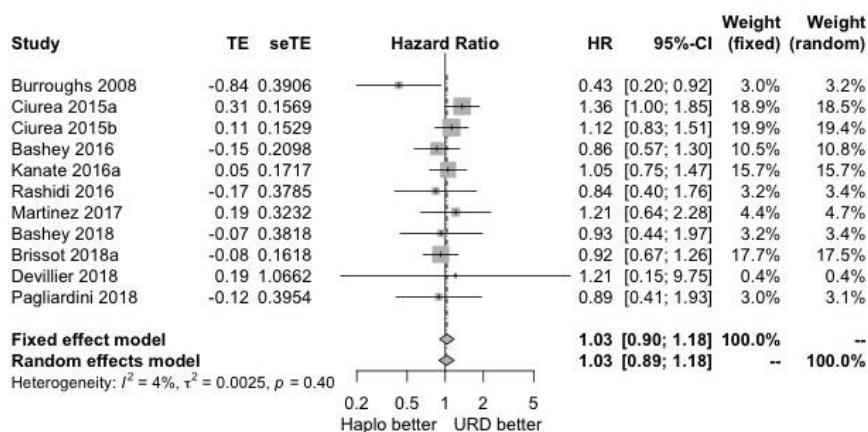


Relapse, hazard-ratio, omitting arms of studies that were included twice

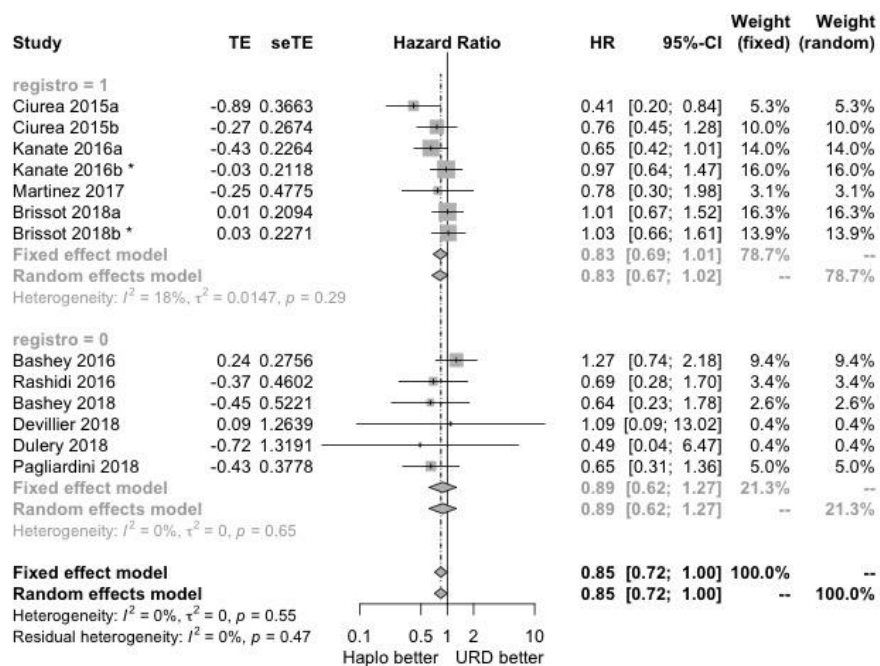
In some studies, the same haplo groups was compared to different groups of URD, based on

(1) ATG use or (2) HLA-matching. We had analyzed them as if they were two unique studies.

Here, we have only one of these arms at the same analysis.



NRM, hazard-ratio, with stratified analysis based on type of study (Registry or not-Registry study).

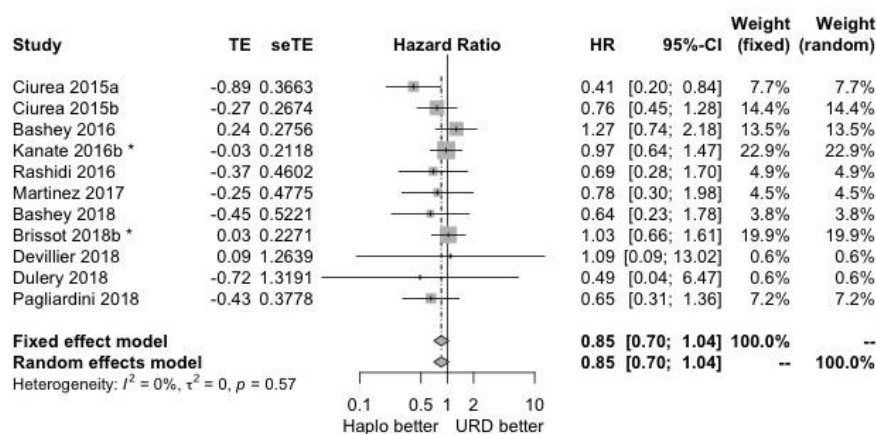
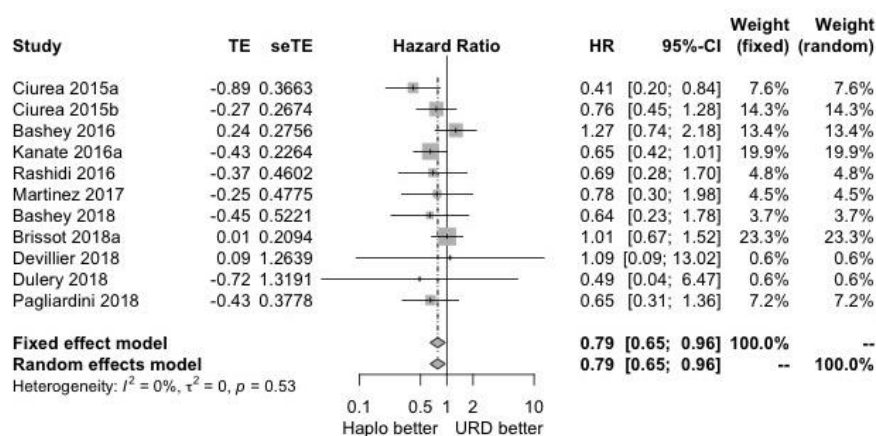


NRM, hazard-ratio, omitting arms of studies that were included twice

In some studies, the same haplo groups was compared to different groups of URD, based on

(1) ATG use or (2) HLA-matching. We had analyzed them as if they were two unique studies.

Here, we have only one of these arms at the same analysis.



Search strategies

PubMed (title field)

Time limit: 1st Jan 2008 – 1st Jan 2019

(haploidentical OR haplo OR ("mismatched related") OR ("mismatched-related") OR ("mismatched sibling") OR ("mismatched-sibling")) AND ((unrelated-donor) OR (unrelated-donors) OR (unrelated) OR URD OR MURD OR MMURD OR (MM-URD) OR (M-URD) OR alternative OR international)

ANEXO B - MATERIAL SUPLEMENTAR DO ARTIGO 2

Table S1. Weighted means and standard deviations

	HAPLOIDENTICAL		URD	
	MEAN	SD	MEAN	SD
AGE	24.6	15.1	24.7	17.1
MALE GENDER	0.75	0.44	0.73	0.45
GRAFT = BONE MARROW	0.88	0.33	0.87	0.33
DISEASE RISK INDEX = LOW	0.05	0.22	0.05	0.22
DISEASE RISK INDEX = INTERMEDIATE	0.48	0.50	0.47	0.50
DISEASE RISK INDEX = HIGH	0.25	0.44	0.26	0.44
DISEASE RISK INDEX = VERY HIGH	0.08	0.27	0.07	0.26
NON-MALIGNANT DISEASE	0.15	0.36	0.15	0.36
CONDITIONING REGIMEN = MYELOABLATIVE	0.63	0.49	0.89	0.32

Table S2. Univariate analyses

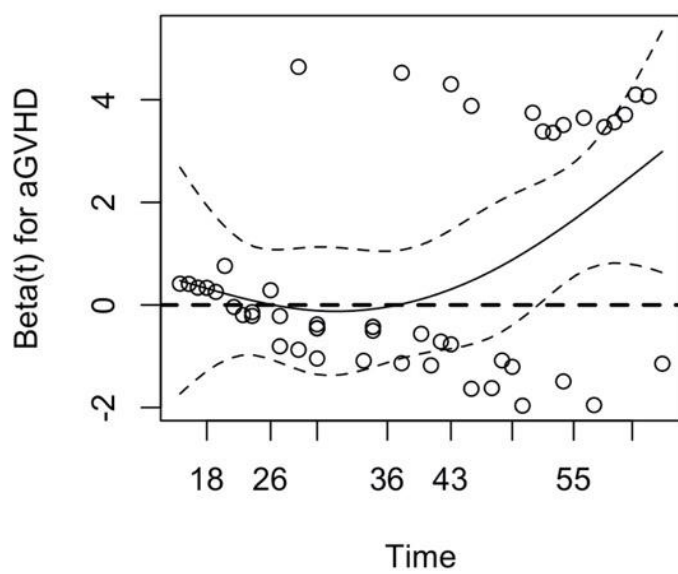
	os.HR	os.95%CI	os.p	rel.HR	rel.95%CI	rel.p	trm.HR	trm.95%CI	trm.p
Age > 30	1.91	1.09-3.35	0.023	0.37	0.13-1.06	0.063	2.62	1.38-4.98	0.0033
Female	0.77	0.41-1.45	0.42	1.25	0.54-2.91	0.6	0.67	0.31-1.42	0.29
DRI.high/v.high	1.82	1.01-3.27	0.046	4.83	1.99-11.75	0.00051	0.86	0.42-1.76	0.68
DRI.non-malignant	0.83	0.33-2.05	0.68	NA	NA-NA	NA	1.02	0.4-2.61	0.97
F→M	1.26	0.66-2.41	0.48	1.49	0.63-3.53	0.37	1.33	0.63-2.79	0.45
HLA 8/8 vs 7/8	0.65	0.32-1.33	0.24	0.39	0.15-0.97	0.044	0.86	0.33-2.23	0.76
Haplo vs 7/8	0.7	0.32-1.53	0.37	0.53	0.2-1.46	0.22	0.84	0.3-2.32	0.74
RIC	0.68	0.32-1.45	0.32	0.84	0.18-3.91	0.82	0.77	0.32-1.83	0.55
PBSC	3.17	1.61-6.26	0.00089	0.61	0.16-2.39	0.48	3.8	1.94-7.43	9.6e-05

Table S3. Univariate analyses

	aGVHDii HR	aGVHDii 95%CI	aGVHDii p	aGVHDiii HR	aGVHDiii 95%CI	aGVHDiii p	cGVHD HR	cGVHD 95%CI	cGVHD p
Age > 30	1.75	0.99-3.12	0.056	2.35	0.84-6.58	0.1	1.2	0.62-2.33	0.59
Female	0.94	0.49-1.82	0.85	0.4	0.09-1.79	0.23	1.82	0.96-3.44	0.067
DRI.high/v.high	1.43	0.78-2.63	0.25	1.45	0.43-4.94	0.55	0.35	0.15-0.83	0.018
DRI.non-malignant	0.82	0.34-1.99	0.67	2.41	0.67-8.63	0.18	0.75	0.32-1.73	0.5
F→M	1.07	0.53-2.16	0.85	0.99	0.28-3.55	0.99	0.8	0.36-1.8	0.59
HLA 8/8 vs 7/8	0.85	0.42-1.71	0.64	0.6	0.15-2.36	0.47	0.77	0.36-1.65	0.5
Haplo vs 7/8	0.6	0.27-1.34	0.21	0.79	0.19-3.28	0.75	0.81	0.36-1.85	0.62
RIC	0.4	0.16-1	0.05	1.02	0.29-3.58	0.97	1.08	0.49-2.41	0.84
PBSC	1.9	0.99-3.63	0.052	1.87	0.55-6.33	0.32	1.92	0.87-4.23	0.1

ANEXO C - MATERIAL SUPLEMENTAR DO ARTIGO 3.

Figure S1. Schoenfeld residuals for acute GVHD, until first reactivation



Schoenfeld residuals for acute GVHD before the addition of an interaction term with time, showing non-proportional hazards

Figure S2. Selection of CD34 cutpoint

