

Dr. Güldane Cengiz Seval
Dr. Muhit Özcan

Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
E-posta:
ozcan@medicine.ankara.edu.tr

Anahtar Sözcükler

Haploidentik, Kök hücre nakli,
Hematopoetik

HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLI

ÖZET

Hematopoetik kök hücre nakli (KHN), habis ve selim kan hastalıklarının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. İnsan lökosit antijen (HLA)-uyuşumlu aile içi vericisi olmayan hastalar için; allojenik kök hücre nakli gerektiğinde, akraba dışı vericiler, kısmen HLA-uyuşumlu akraba veya göbek kordon kanı kök hücreleri seçenек kaynaklar olarak kullanılmaktadır. Haploidentik-KHN (haplo-KHN) karşılaşılan en önemli sorun; yüksek oranlarda yama reddi ve yama kökenli konak hastalığına [graft versus host hastalığı (GVHH)] neden olan yoğun iki yönlü allo-reaktivitedir. Yama mühendisliği ve GVHH'nin farmakolojik profilaksisindeki gelişmeler nedeniyle haplo-KHN sonrasında yama yetmezliği ve GVHH risklerinde azalma sağlanmış ve böylece HLA-uyuşumlu aile içi vericisi olmayan hastalar için haploidentik vericiler önemli bir seçenек kök hücre kaynağı halini almıştır.

Haploidentik vericiden (kısmen HLA uyuşumlu aile içi) kök hücre nakli (haplo-KHN) ilk kez 1993 yılında yapılmıştır (1). Nakil sonrası siklofosamid kullanımı gibi yeni nakil yaklaşımları ile kısmen HLA-uyuşumlu periferik kan veya kemik iliğinden nakillerin güvenliği artmış ve bu da haplo vericilerin kullanımını yaygınlaştırmıştır. Belirli bir hasta için birçok haplo verici (ebeveyn, kardeşler, çocuklar, teyzeler, amcalar, yeğenler, kuzenler ve torunlar) sıklıkla ulaşılabilir. Haplo-KHN sonrası karşılaşılan en önemli sorun; yüksek sıklıkta yama (graft) reddi ve yama nedenli konak hastalığına GVHH neden olan yoğun iki yönlü allo-reaktivitedir (2). Yama mühendisliği ve GVHH'nin farmakolojik profilaksisindeki gelişmeler nedeniyle haplo-KHN sonrasında yama yetmezliği ve GVHH risklerinde günümüzde oldukça azalma sağlanmış ve böylece HLA-tam uyuşumlu aile içi vericisi olmayan hastalar için haploidentik (kısmen uyuşumlu) vericiler önemli bir kök hücre kaynağı seçeneği halini almıştır.

GİRİŞ

İnsan lökosit antijenlerini (HLA) kodlayan genler 6. kromozom üzerinde, sıkıca bağlı oldukları için her bir ebeveynden tam bir gen seti çocuğa kalıtılmaktadır. Bu her bir set, haplotip olarak adlandırılmaktadır (3). Kardeşlerin aynı iki ebeveyne ait haplotip taşıma şansı sadece %25 olup hastalar için HLA haplotiplerinden biri tam uyumlu (paylaşılmamış haplotipte 0-5 arasında değişen uyumsuz HLA genleri olabilir) olan

akraba bulunması daha kolaydır (3). İşte bu tek haplotip uyumlu vericiden yapılan nakil, haploidentik nakil olarak adlandırılmaktadır. Potansiyel kısmen HLA uyumlu vericiler; biyolojik anne-baba, biyolojik çocuklar ve tam veya yarım kardeşlerden oluştuğu için haploidentik nakil, tam uyumlu vericisi bulunamayan hastalar için önemli bir avantaj sağlamaktadır. Ayrıca neredeyse tam uyumlu verici bulma ihtimali olmayan etnik özellikli hastalar için de büyük bir şans oluşturmaktadır.

Haploidentik-KHN (Haplo-KHN) ile yaş, CMV durumu ve; kan grubu antijenleri (ABO) uyumu açısından verici seçiminde daha çok seçenek sağlanmaktadır. Ayrıca verici donör lenfosit infüzyonu (DLI) gibi nakil sonrası hücresel tedavilere daha kolay ulaşılabilir. Özellikle yama yetmezliği durumunda, aynı vericiden veya alternatif verici olarak uygun olan başka bir aile üyesinden ikinci nakil seçeneği kolaylıkla sağlanmaktadır (4).

Vericiye kolay ulaşılabilirlik sağlaması nedeniyle haplo-KHN ile verici taramalarının maliyeti azalmakta ve ayrıca acil nakil olması gereken hastalara çok daha fazla sayıda verici için fırsatlar yaratmaktadır. Haplo-KHN özellikle; gönüllü verici bankası olmayan veya maliyetin, daha pahalı olan akraba dışı nakilleri, sınırlayıcı bir faktör olduğu daha az gelişmiş ülkelerde önemli bir tedavi seçeneği olduğu unutulmamalıdır.

KISMEN HLA UYUŞUMLU (HAPLOİDENTİK) VERİCİ KULLANMAYA KARAR VERME

Uygun kardeş verici ile diğer kaynaklara göre nakil sonrası klinik sonuçlar daha iyi olduğu için öncelikli tercih edilmelidir (daha az GVHD ile hızlı ve maliyeti düşük tarama). Uyumlu kardeş verici olmadığı zaman ise nakil merkezi genellikle akraba-dışı taramaya ilerlemektedir. Alternatif verici kaynakları (haplo-KHN, göbek kordon kanı nakli); acil nakil olması gereken veya ön araştırmada 8/8 alel-uygun akraba dışı verici bulma ihtimalinin düşük olduğu durumlarda kullanılmaktadır (5). Ancak akraba-dışı verici bankalarında gönüllü sayısı artmasına rağmen tarama yapılan hastaların yarısından azına uygun vericiden nakil yapılabilmektedir. İtalyan grubunun çalışmasında; 326 ardışık verici taraması başlatılan hastalardan sadece 121'ine (%37) ortalama 169 günde (68-772 gün) akraba dışı nakil yapılabildiği görülmektedir (6).

Diğer verici kaynakları ile karşılaştırıldığında HLA-kısmi uyumlu verici seçeneğinin en önemli üstünlükleri şu şekilde sıralanabilir;

- **Yakın çevresinden aşırı istekli verici durumu:** Hastaların; yaklaşık %30'unun HLA-tam uyumlu kardeşi olup akraba dışı vericiden genotipi 8/8 (HLA-A, -B, -C ve -DRB1) alel uyumlu verici bulunabilme olasılığı ise %16-75 arasında değişmektedir (7).

- **Hızlı ulaşılabilirlik:** Bir erişkin akraba dışı verici bulma ve hücre toplama işlemi, hastaların %25'inden fazlasında maalesef 3 aydan, bazen 6 aydan uzun zaman almaktadır. Oysa kısmen HLA uyumlu verici bulma ve hücre toplama süresi ise sadece 2 hafta ile 1 ay arasında değişmektedir (8).

- **Yeterli miktarda hematopoetik kök hücre (HKH):** Kısmen HLA uyumlu yamalar nakil için yeterli miktarda hematopoetik kök hücre (HKH) ve immün yeniden yapılanma için hafıza T hücreleri bulundurmaktadır (8).

- **Düşük maliyetli yama kazancı:** Erişkin akraba dışı vericilerden ve özellikle kordon kanı bankalarından yama temin edilmesi akraba vericilere göre maliyeti daha yüksek olmaktadır (8). (Ülkemizde yaklaşık 20-30.000 USD).

- **Nüksü tedavi etmek için tekrarlayan HKH veya lenfosit elde edilmesi için kolay ulaşılabilen verici:** Maalesef kordon kanı, tekrar kullanılamayan bir kök hücre kaynağıdır.

Kordon kanı nakli sonrası altta yatan hematolojik kanseri tekrarlayan bir hastada bu durumu tedavi etmek için gerekli olan vericinin lenfositlerine ulaşılamayacaktır (8).

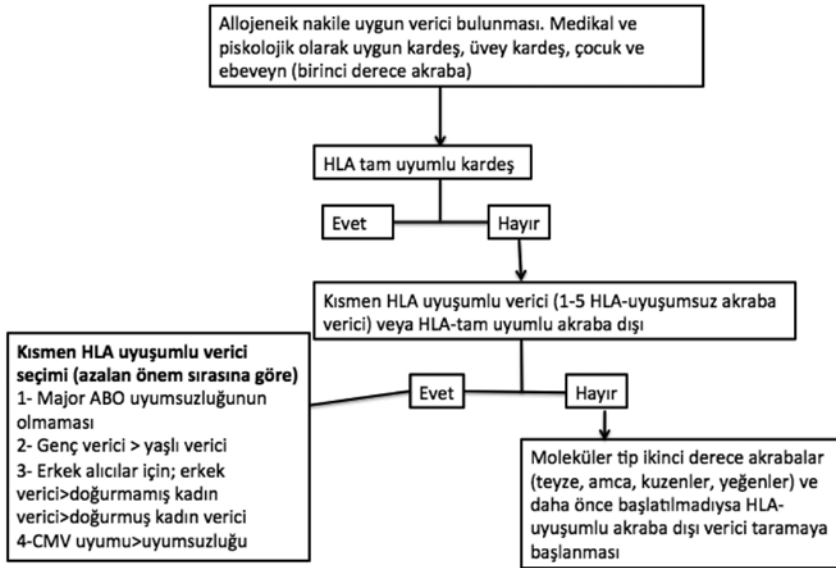
- **Yamanın lösemiye karşı (GVL) etkisi:** Yüksek riskli akut lösemili hastalar için haplo-KHN ile HLA-tam uyumlu kardeş-KHN'ye göre daha güçlü graft-versus lösemi (GVL) etkisi ve bunun sonucunda da daha düşük toplam nüks sıklığı ve artmış toplu sağkalmı overall survival (OS) görülebilmektedir (9).

HAPLO-KHN İÇİN VERİCİ SEÇİMİ

Haplo-KHN yapılmasına karar verildikten sonra; biyolojik ebeveyn, biyolojik çocuklar ve tam veya yarım kardeşler en yakın verici seçeneklerini oluşturmaktadır. Çoğu hastanın birden fazla verici olmak isteyen ve olabilecek olan kısmen HLA uyumlu birinci derece akrabası bulunmaktadır. Verici seçimi için; ABO kan grubu tipi, verici ve alıcının Sitomegalovirüs CMV serolojik durumu, cinsiyet uyumsuzluğu, verici yaşı ve kadın verici adayının gebelik/doğum sayısı gibi birçok ölçüt bulunmaktadır (10). Kısmen HLA uyumlu KHN'ye özgü dikkat edilmesi gerekenler ise; verici özgün HLA antikorlar (DSA), verici akrabalık derecesi, verici-alıcı HLA uyumsuzluğu, kalıtsal olmayan maternal antijenler ve NK alloreaktivitesidir. Diğer kök hücre kaynaklarında olduğu gibi klinisyenler (ABO) uyumlu verici, CMV immünoglobulin G (IgG) serolojik durumu hasta ile aynı olan ve olabildiğince genç erişkin ve erkek veya doğurmamış kadın vericileri (yaşlı ve çocuk vericiler yerine) tercih etmektedirler (Tablo 1, Şekil 1) (8,10).

Vericiye Özgü HLA Antikorları

Eğer hastada DSA bulunuyorsa o verici adayı kesinlikle kullanılmamalıdır. Eğer hastanın hiç HLA-uyumlu vericisi yoksa ve hasta bütün potansiyel kısmen HLA uyumlu vericilere karşı duyarlı ise duyarlı olmadığı akraba dışı verici ve kordon kanı kaynağı bulmak büyük



Şekil 1. Verici seçim algoritması.

önem kazanmaktadır. Eğer başka yama kaynağı bulunamazsa; DSA konsantrasyonu duyarsızlaştırma yöntemi ile düşürülerek etkin yamanmanın olması sağlanabilir (11,12). Daha önceden kan aktarımı, allojenik nakil veya gebelik durumlarında hastalar HLA alloantijenlerine karşı duyarlılık kazanabilir. Allojenik HKN önerilen hastalar, yaklaşık %20-23 oranında DSA ve %15 oranında DSA bulunmaktadır (11,12). %38'i kadın olan 296 haplo-HKN adayları arasında yapılan bir çalışmada; %15 oranında DSA varlığı görülmüştür (11). En az bir DSA'sı bulunan kısmi HLA uyumsuz verici oranı; erkeklerde %5 (n=9/185), doğum yapmamış kadınlarda %13 (n=6/48) iken doğum yapmış kadınlarda %43'e (27/63) çıkmaktadır (11).

İlk kez MD Anderson Kanser Merkezi grubu, haplo-KHN alıcılarında DSA ve primer yama yetmezliği (PGF) arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir ve daha sonra da birçok grup bu ilişkiyi ispatlamıştır (13). Bugüne kadar yapılan en geniş çalışmayı da aynı grup yayınlamış ve 122 ardışık haplo-KHN ile tedavi edilen hastada hem T-hücre ayıklanmış hem de korunmuş gruplarda DSA ve PGF arasında net bir ilişki olduğu bildirilmiştir; hastaların %18'inde (22/122) DSA saptanırken bu hastaların %32'sinde PGF gelişmiş (p<0,001) (14). Sonuç olarak; haplo-KHN'de DSA varlığının, artmış yama yetmezliği ve kötü sağkalım ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

Verici-Alıcı HLA Uyuşumsuzluğu

T hücreleri-korunmuş kemik iliği yaması kullanılarak yapılan ilk haplo-KHN çalışmalarında verici-alıcı HLA uyumsuzluğu ile çok kötü sonuçlar elde edilmiştir (15). Ancak yama

Tablo 1. Kısmen HLA uyumlu verici seçim ölçütleri (azalan önem sırasına göre).

Vericinin medikal, sosyal ve psikolojik olarak başışa hazır olması
Hastada verici HLA moleküllerine karşı klinik olarak anlamlı antikorlarının olmaması - Özellikle kompleman bağımlı sitotoksinite ve akım sitometrik crossmatch teknikleri negatif olmalı ve solid faz immünoassay ile herhangi bir anti-verici HLA antikorunun ortanca floresan yoğunluğu <3000 olmalı
Verici ve alıcı arasında majör ABO uyumsuzluğunun olmaması - Majör ABO uyumsuzluğu: - Alıcının kan grubu tipi O: Vericinin kan grubu tipi A, B veya AB - Alıcının kan grubu tipi A: Vericinin kan grubu tipi B veya AB - Alıcının kan grubu tipi B: Vericinin kan grubu tipi A veya AB - Alıcının kan grubu tipi AB: Majör ABO uyumsuzluğu olmaz
Verici ve alıcı arasında CMV IgG serolojik durumunun uyumu - CMV IgG negatif olan bir alıcı için CMV IgG negatif verici kullanılmalı - CMV IgG pozitif olan bir alıcı için CMV IgG pozitif verici kullanılmalı
Minör ABO uyumsuz bir verici yerine ABO uyumlu bir donör kullanılmalı - ABO uyumlu nakiller: O→O, A→A, B→B veya AB→AB
Diğer verici özellikleri (önem sırasına göre) - Verici yaşı; verici <18 yerine ≥18 tercih edilmeli - ≥18 yaşında vericiler arasında da genç ve hafif vericiler tercih edilmeli - Erkek alıcılar için hiç doğum yapmamış kadın vericiler (çok doğum yapmış kadın vericiler yerine tercih edilmeli) yerine erkek vericiler tercih edilmeli

mühendisliğini içeren güncel destek tedavileri ve haplo-KHN için özellikle geliştirilmiş GVHH önleme tedavi türleri ile, HLA uyumsuzluğunun nakil sonuçları üzerindeki olumsuz etkisi önemli ölçüde azalmış; hatta ortadan kalkmıştır. Artık günümüzde modern GVHH önleme tedavi türlerini kullanırken verici ve alıcı arasındaki uyumsuzluğun boyutunu en aza indirmeye gerek olmamaktadır.

Dört yüz seksen bir T-hücre korunmuş kemik iliği ve çevre kanı alıcıları arasında yapılan bir değerlendirmede; HLA-B uyumsuzluğunun artmış akut, evre II-IV GVHH sıklığı ve non-relapse mortality (NRM) riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak genel HLA uyumsuzluğunda ki artmanın NRM riskini artırdığı veya lösemi gelişmeksizin geçen sağkalımı azalttığı gösterilememiştir (16).

Hou ve ark. (17) tarafından 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada; verici ve alıcı arasında artan HLA uyumsuzluğunun sonuçlara olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada; kemik iliğini tamamen yok etmeyen (non-myeloablative) hazırlama tedavileri ile T-hücre korunmuş kemik iliği nakli yapılan ve sonrasında da yüksek doz siklofosamid içeren GVHH önleme tedavisi alan 185 habis kan hastası değerlendirilmiştir. Sonuç olarak yamadan konağa doğru HLA-DRB1 antijen uyumsuzluğu olmasının nüks riskini azalttığı ve sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. 2018 yılında Solomon ve ark. (18) tarafından, HLA-DR uyumsuzluğunun NRM riskini azalttığı ve buna bağlı olarak sağkalım üzerine pozitif etkisi olduğu bildirilmiştir. Aynı grup HLA-DP non-permissive uyumsuzluğunun da azalmış nüks riskiyle ilişkilendirmiştir. İtalya'dan Bacigalupa ve ark. (19) ise PTCy ile Haplo-yama verilen 318 hastada HLA uyumsuzluğu ile nakil sonuçları arasında bir ilişki gösterememişlerdir. Ayrıca EBMT tarafından yapılan 559 haplo-KHN yapılmış hastanın değerlendirilmesinde de HLA uyumsuzluk sayısı ile nakil sonuçları arasında bir ilişki bulunamazken bir DR uyumsuzluğunun GVHH için ve bir B uyumsuzluğunun da NRM için bağımsız birer risk faktörü olduğu gösterilmiştir (20).

Farklı yıllarda yayınlanan üç geriye dönük Haplo-KHN çözümlenmesinde de (iki tanesinde GVHH önleme tedavisi olarak nakil sonrası siklofosamid (PTCy) ve bir tanesinde ise GIAC protokolü kullanılmış) tam HLA-uyumlu ve kısmen HLA uyumlu verici yamaları kullanılan alıcılar arasında genel veya hastalısız sağkalım açısından anlamlı fark gösterilememiştir (21,22). Bu nakil gruplarındaki sonuçlar ile HLA uyumsuzluğunun sonuçlara olumsuz etkisi olduğu varsayımı geçerliliğini yitirmiştir.

Kalıtıl Olmayan Anneye Ait (Maternal) HLA Antijenleri

Kısmen HLA uyumlu kardeşler, ya babanın ya da annenin HLA haplotip kalıtımını paylaşırlar. Babaya ait (paternal) HLA antijenleri [inherited paternal antigen (IPA)] paylaşanlar kalıtsal veya kalıtsal olmayan anneye ait HLA haplotiplerinin ikisine karşı da uyumsuzdur (3). İntrauterin dönemde annenin hücrelerine maruz kalması ile NIMA'ya karşı düşük immünolojik cevap gelişebilir ve bu da NIMA-uyumsuz kısmen HLA uyumlu kardeş KHN sonrası allo-reaktivitede azalma ile sonuçlanabilir (3). Ancak verici seçiminde NIMA'nın rolünün kesinleşebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak diğer faktörler eşit ise baba yerine anneye ait antijenlerde uyumsuzluk olması haploidentik nakilde daha iyi tolere edilmektedir. NIMA'ya dayalı seçimler, kalıtsal ve kalıtsal olmayan HLA haplotip kökeninin belirlenmesi için, en az bir ebeveyn HLA tiplendirmesini gerektirmektedir (3). Ichinohe ve ark. (23); GVHH ve yama reddi oranlarının NIMA mikro-kimerik kardeş veya çocuk verici veya IPA'ya mikro-kimerik anne verici gibi uyumsuz aile vericilerin kullanıldığı T-hücre korunmuş kemik iliği veya periferik kan nakli ile azaltılabileceği varsayımını oluşturmuşlardır. Daha önceden alınan veya dolaşan uyumsuz antijenlere

maruziyet ile bu vericilerde tahammül gelişmektedir. Bundan dolayı da T-hücre korunmuş nakil ile daha kısa süreli bağımsızlığı baskılama olasılığı ve bağımsızlığın yeniden yapılanmasında yetersizlik riskinin ortadan kalkması söz konusu olabilmektedir (23).

IBMTR verileri kullanılarak; bir veya iki antijen-uyumsuz kardeş veya ebeveyninden T-hücre ayıklanmamış nakil yapılan 269 hastanın verilerinin incelendiği bir seride; kardeş nakillerde babanın antijenlerine karşı uyumsuzluk varsa, TRM ve yama yetmezliği oranları benzer bulunmuş ancak anne uyumsuz nakillere göre daha yüksek oranda akut GVHH gelişmiştir (göreceli risk (RR): 1,86, %95 CI 1,15-3,05) (24).

Erkek ve kadın alıcıların her ikisinde de anneye kısmen uyumlu vericinin koruyucu etkisi gözlenmiştir ve çocuğun babadan kalıtılan allo-antijenlerine anne maruziyetinin bu sonuçları etkilediği düşünülmüştür. Japonya'dan yapılan bir çalışmada ise; 35 ileri habis kan hastalığı olan hastanın mikro-kimerik NIMA-uyumsuz vericiden HLA-2 antijen veya HLA-3 antijen uyumsuz KHN yapılmış ve yamadan konak yönünde NIMA uyumsuzluğunun, ebeveyn verici ve NIPA-uyumsuz kardeş vericilere göre ciddi evre IIHV akut GVHH riskini azalttığı gösterilmiştir (25).

Artırılmış Doğal Öldürücü Hücre Allo-Reaktivitesi

Doğal öldürücü (NK) hücreleri, haplo-KHN sonrası nüksten korunma veya tedavide rol oynayabilirler. Öldürücü hücre immünooglobulin benzeri reseptör (*KIR*) gen kompleksi, HLA-A, HLA-B ve HLA-C epitoplarını, bunlara KIR ligandı da denilmekte, tanıyan 15 KIR genini kodlamaktadır. KIR ligand uyumsuzluğunun veya KIR haplotip B vericilerin potansiyel faydalarının verici seçiminde yaygın kullanılabilmesi için önce ileriye dönük haplo-KHN çalışmalarında etkinliğinin gösterilmesi gerekmektedir.

"Kendini unutmak (missing self)" hipotezinde; "kendi" majör doku uyşurluğu kompleks Majör histo uyumluluk kompleksi (MHC) molekülleri NK hücrelerinden gelen engelleyici sinyalleri iletir ve virüs tarafından enfekte veya tümör hedefi olduğunda "kendi" MHC'nin olmaması nedeniyle hedefe yönelik NK hücre sitotoksitesine izin vermektedir. Haplo-KHN sonrasında, verici ve alıcı arasında HLA uyumsuzluğu da verici NK hücreleri üzerinde böyle bir durum yaratmaktadır; alıcı lösemi hücrelerinde KIR için "kendi" HLA ligandlarının olmaması ile NK hücre-araçlı graft versus lösemi etkisi ortaya çıkmaktadır. Alıcı hücrelerinde verici inhibitör KIR'leri için HLA ligandlarının olmaması *in vitro* NK hücre alloreaktivitesini göstermektedir (KIR ligand inkompatibilite) ve bu durum T-hücre ayıklanmış megadoz haplo-KHN sonrası kuvvetli bir anti-lösemi etkisi ile ilişkilendirilmiştir [sadece akut myeloid lösemi (AML) nakillerinde gösterilmiştir] (26,27). Aksine, T-hücre korunmuş haplo-KHN'de KIR ligand uyumsuzluğunun olumlu etkisi bulunamamıştır, belki de GVHD-üreten T hücrelerin NK hücre alloreaktivitesinin yararlı etkisini maskeleymesi nedeniyle görülememiştir (28).

KIR genleri haplotipler gibi kalıtılmaktadır. İliği yok edici olmayan (non-myeloablatif), yüksek doz PTCy ve haplo-KHN ile tedavi edilen habis kan hastalığı olan kişiler arasında; homozigot KIR 'A' haplotipi (sadece uyarılmış bir KIR tarafından kodlanır) olanlarda artmış OS [hazard oranı (HR)=0,30; CI 0,13-10,69], event-free survival (EFS) (HR=0,47; CI 0,22-1,00) ve NRM (neden-özgü HR=0,13; CI 0,017-0,968) bildirilmiştir (29). Solomon ve ark. (18) tarafından KIR ligand-uyumsuz ve KIR B/x genotipin (birçok uyarılmış KIR tarafından kodlanır) hastaları nüksten koruduğu bildirilirken Bacigalupo ve ark. (19) 86 lösemi hastasına PTCy kullanılarak yapılan haplo-KHN'de KIR uyumsuzluğu ile nüks arasında bir ilişki gösterememişlerdir.

GÜNCEL HAPLOİDENTİK YAKLAŞIMLAR

Geçen birkaç dekad içinde haplo-KHN için birçok yaklaşım geliştirilmiştir. Ancak çalışma planları ve tedavi edilen hastaların çeşitliliği nedeniyle bu yaklaşımlar arasında karşılaştırma yapılamamaktadır. Karşılaştırmalı çalışmaların yokluğu nedeniyle hangi yaklaşımın tercih edileceği merkezin tecrübesine dayanmaktadır.

En sık kullanılan 3 güncel yaklaşım:

- Ayıklanmış T hücre (TCD) ile "mega-doz" CD34⁺ hücre: TCD haplo-KHN genellikle yavaş immün yeniden yapılanmaya bağlı enfeksiyon komplikasyonlarına ikincil yüksek oranlarda NRM ile sonuçlanabilmektedir. Eğer TCD platformu seçilecekse, merkezde kök hücrelerin manipülasyonunu sağlayabilecek uzmanların olması gerekmektedir ve bağışıklığın yeniden yapılanmasını tetikleyen uyarılayıcı (adaptif) bağışıklık tedavi yaklaşımları ile enfeksiyon riski azaltılabilmelidir.

- "GIAC" yaklaşımı; GCSF ile vericinin uyarılması; yoğunlaştırılmış bağışıklığı baskılayan (Intensified immunosuppression) nakil sonrası tedavi; anti-timosit globülinin GVHH'yi önlemek ve yamanmaya yardımcı olmak için hazırlama tedavisine eklenmesi ve çevre kanı ve kemik iliği kök hücre kaynaklarının beraber kullanılması (combination of blood stem cell and bone marrow allografts): GIAC yaklaşımı nispeten daha ucuzdur ve yama manipülasyonunda uzmanlık gerektirmemektedir. PTCy ile karşılaştırıldığında; GIAC yüksek oranlarda akut ve süregelen GVHH ile ilişkili görünmektedir. Çin dışında bu yaklaşım konusunda kısıtlı tecrübe bulunmaktadır.

- PTCy: PTCy nispeten daha ucuzdur ve yama müdahalesi gerektirmez. PTCy, iliği ortadan kaldıran hazırlama tedavi türleri ve çevre kanı kök hücre kaynağı ile birlikte güvenle kullanılabilir.

Diğer allojenik KHN yaklaşımları gibi bütün haplo-KHN çalışmalarında da nükste nakil yapılan hastalarda iyileşme (remisyon) sırasında yapılanlara göre belirgin kötü klinik sonuçlar elde edilmiştir (nükste yapılan TCD sonrası EFS oranı \leq %14) (8).

T Hücre Ayıklanması ile Nakil

TCD ile "mega-doz" CD34⁺ hücre: TCD ile "mega-doz" CD34⁺ hücre kullanımı yama müdahalesi gerektiren bir haplo-KHN yaklaşımıdır ve yavaş bağışıklığın yeniden yapılanması ve enfeksiyon komplikasyonları ile ilişkilidir. İlk çalışmalarda TCD, CD3⁺ hücrelerin soya fasulyesi kümeleşmesi (aglutinasyonu) ve alyuvar rozetleme ile negatif ayırma (seleksiyon) gerektirmekteydi, takip eden çalışmalarda ise CD34⁺ pozitif ayırma ile seçilmiş ürünler kullanılmaya başlandı (33). Bu güncel çalışmalarda; yoğun hazırlama tedavisinin ardından "mega-doz" CD34⁺ ve yama sonrası ek bir GVHH önleme tedavisi kullanılmamaktadır ve sonuçlarında, %90-95 yamanma ve <%10 akut ve süregelen GVHH oranları bildirilmiştir. Ancak NRM %37-53 arasında olup büyük ölçüde enfeksiyon nedenlidir (30). "Mega-doz" CD34⁺ yama ile kullanılan hazırlama tedavi yöntemleri değişik çalışmalar yoluyla geliştirilmiştir. İlk çalışmalarda 8 Gy bölünmemiş (anfranksiyone) tüm vücut ışınlama (TBI), 50 mg/kg x2 siklofosfamid, tavşan ATG 25 mg/kg ve 10 mg/kg tiotepa içeren hazırlama tedavileri kullanılmıştır. Sonraki yayınlarda, birçok değişiklik yapılmıştır; fludarabin, siklofosfamidin yerini almıştır ve bazı hastalara timoglobulin yerine alemtuzumab verilmiştir (30,31).

2014 yılında yayınlanan Martelli ve ark. (32) yapmış olduğu bir Avrupa çalışmasında; 266 erişkin de-nova AML hastasının TCD haplo-KHN sonuçları bildirilmiştir. İyileşme döneminde nakil yapılan hastalarda; yamanma oranı %91, evre II-IV akut GVHH %10

ve evre III-IV akut GVHH %6 olarak bildirilmiştir. Yüz günden fazla sağ kalan hastaların %14'ünde süregelen GVHH görülmüş ve 2 yıllık NRM %36-66 arasında allojenik KHN'deki hastalık tipine ve evresine bağlı olarak değiştiği belirtilmiştir. Birinci tam yanıtta olan AML ve akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) hastalarında 2 yıllık DFS sırasıyla %48 ve %13 iken ileri hastalığı olan hastalarda 2 yıllık DFS çok daha kötü olarak bulunmuştur; AML ve ALL için sırasıyla %1 ve %7 (32). Benzer olarak çocuk hastaların dahil edildiği çalışmalarda tam yanıtı olmayan ALL hastalarında yüksek NRM ve kötü sonuçlar bildirilmiştir (33,34). Kuzey Amerika grubu tarafından yapılan iki küçük çalışmada ileri habis kan hastalığı olanlarda TCD haplo-KHN yaklaşımı sonrası yüksek NRM ile kötü sonuçlar alındığı bildirilmiştir (35,36).

TCD haplo-KHN sonrası bağışıklığın yeniden yapılanmasını iyileştirme çabaları; CD3/CD19 negatif ayırma; alfa/beta T hücre ayıklanması (fakat gama/delta değil); viral enfeksiyonlardan korunma ve tedavi amacıyla viral özgünlük gösteren hücre öldürücü (sitotoksik) T hücre infüzyonu ve daha düşük düzeylerde hem alışılagelmiş (konvansiyonel) hem de düzenleyici (regülatör) T hücreleri yeniden tanıma gibi yöntemleri içermektedir. Bir diğeri de TCD haplo-HKN ile birlikte gen tedavisinin kullanılmasıdır; GVHH gelişirse aktive olabilen intihar genlerini eksprese eden verici DLI gibi.

İndirgenmiş yoğunlukta hazırlık ile T hücre ayıklanması: Azaltılmış dozlarda fludarabin, thiotepa ve melfalan ile RIC hazırlama tedavisi ve anti-CD3 monoklonal antikor (OKT-3) kullanarak CD3/CD19 ayıklanmış yama, az sayıda hastada denenmiştir (37). Daha az iliği ortadan kaldırmaya hazırlama ve mega-doz olmaması nedeniyle yamanmanın desteklenmesi için çeşitli değişikliklere gereksinim olmuştur. Bundan başka geliştirilen yeni bir T hücre ayıklama metoduda, anti-CD3 ve anti-CD19 kaplı mikroboncuklar (microbeads) kullanılarak CD34⁺ kök hücreler, CD34⁺ progenitor hücreler, NK hücreler, dentritik hücreler ve diğer yamanmayı kolaylaştırıcı hücreler ayrılırken T ve B lenfositlerin negatif ayrıştırılması sağlanmaktadır. Yama ortalama 7,8x10⁶/kg CD34⁺ hücre, 5x10⁷/kg CD56⁺ hücre ve <2x10⁴/kg CD3⁺ hücre içermektedir (3).

Altmış bir yüksek riskli lösemi hastasında yapılan CD3/CD19 ayıklanmış haplo-KHN sonrasında hızlı yamanma gözlemlenmiştir; granülosit ve trombosit için sırasıyla nakil sonrası 11. ve 12. günler. Bu çalışmada daha yaşlı ve riskli bir popülasyon kullanılmasına rağmen tüm TRM oranlarının önceki iliği ortadan kaldırmaya hazırlama tedavilerinin kullanıldığı çalışmalarla karşılaştırılabilir düzeyde olduğu belirtilmiştir (38). Bu çalışmanın sakıncası; pozitif CD34⁺ ayırma yapılan nakiller ile karşılaştırıldığında, daha yüksek dozlarda T hücre verilmesinin sonucu olarak daha yüksek oranlarda evre II-IV akut ve sınırlı süregelen GVHH (sırasıyla %46 ve %18) görülmesidir.

Diğer seçici T hücre ayıklama yöntemleri: Daha küçük klinik çalışmalarda diğer seçici T hücre ayıklama yöntemleri de araştırılmıştır. 2002 yılında Andre-Schmutz ve ark. (39) yapmış olduğu bir çalışmada; ilk önce verici T hücreleri *in vitro* konakçı hücreleri ile kültürlenerek (karışık lenfosit kültür sistemi olarak da bilinir) etkinleştirilmiştir ve ardından etkinleşen allo-reaktif T hücrelerinin, allo-reaktif olmayan hücrelerden farklılaşmasına izin veren, CD25 zar proteinini (interlökin 2R α) sentezlemeye devam ettikleri gözlenmiştir. CD25 immünotoksin, enfeksiyona karşı savunmaya yardımcı olanları koruyarak seçici T hücrelerinin ayrıştırılmasında kullanılmaktadır.

Mielke ve ark. (40) yapmış olduğu bir diğer çalışmada da allo-reaktif T hücrelerini uzaklaştırmak için 4,5-dibromorodamin olarak bilinen bir fotosensitif bileşim kullanılarak fotodepleksiyon yapılmasının etkinliği araştırılmış. Yine hücreler *in vitro* uyarılmış ve sonra seçici T hücre ayrıştırılarak hastaya verilmiş. Çalışmaya dahil edilen 24 hastanın 11'i

ortalama 30 ay sağ kalmış, evre III ve IV GVHH sıklığı %13 ve 6 hastada nüks görülmüş. Ancak bu hastalarda bağışıklıkta gecikmiş yeniden yapılanma görüldüğü belirtilmiştir.

CD45RA ayıklama: Güncel bir yaklaşım olup T hücre ayıklanmış nakillerde sık karşılaşılan problemleri (bağışıklığın gecikmiş yeniden yapılanması ve yama yetmezliği) gidermek amacıyla antijenle karşılaşmamış (naive) T hücreleri ve son efektör T hücrelerinin spesifik ayrıştırılması gerçekleştirilmektedir. CD45RA hücre belirteçleri antijenle karşılaşmamış T hücrelerinin yüzeylerinde bulunur ve bu hücreler kendi T hücre reseptörlerine spesifik antijenler ile henüz karşılaşmamışlardır, allo-reaktif kalırlar ve uyarılınca çoğalırlar. Çalışmalarda, CD45RA⁺ antijenle karşılaşmamış T hücreleri genellikle nakil sonrası yamanın konağa tepkisinden sorumlu olduğu ve CD45RA⁺ hücrelerin olmadığı hafıza T hücrelerinin verilmesinin GVHH'yi tetiklemediği gösterilmiştir (41). İleri çalışmalarda verici lökoferez ürününde CD45RA⁺ hücrelerin seçici ayıklanabileceği bildirilmiştir (42).

2015 yılında Shook ve ark.'nın (43) yüksek riskli habis hastalığı olan çocuklarla yapmış olduğu bir çalışmada; haplo-KHN'de CD45RA⁺ ayıklanmasının uygulanabilirliği araştırılmıştır. Nüks veya dirençli solid tümörü olan 8 hastaya KIR2DL1 uyumsuz vericilerden hazırlanan iki hücre ürünü, sırasıyla 2×10^6 hücre/kg- 1×10^5 hücre/kg CD3⁺ ayıklanmış ve CD45RA⁺ ayıklanmış, verilmiştir. Bütün hastalarda 14 gün içinde nötrofil yamanma görülmüş. Yüksek riskli hastalar ve yüksek TRM ihtimali olanlar dışında rejim iyi tolere edilmiş ve olgularda akut GVHH görülmemiş (43). Bu çalışmada; GVHH önleme tedavisi olarak sadece kısa süreli sirolimus'un kullanıldığını oldukça önemli bir noktadır.

Düzenleyici T hücreleri (Treg)/alışlagelmiş (konvansiyonel) T hücreleri (Tcon) ile kısmen uyumlu nakil: Treg hücreleri ve Tcon hücreleri birlikte çalışarak, önemli GVL etkisini sağlarken akut ve süregelen GVH etkisini de kontrol etmektedirler. Timus kaynaklı doğal oluşan Treg'ler, CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ hücre belirteçleri ile tanımlanmaktadır ve ana görevleri; bağışıklık aktivitesinin ve fizyolojik self-toleransın idamesinin sağlanmasıdır (44). Hayvan modellerinde, bu hücrelerin GVHH'yi baskılayarak Tcon'ların GVL etkisini idame ettirdikleri gösterilmiştir (45).

Kırk üç yüksek riskli akut lösemi hastasının dahil edildiği bir çalışmada; Treg/Tcon birlikte verilmesinin hayvan modellerinde gösterilen sonuçlarla uyumlu olup olmadığı araştırılmıştır (46). Hazırlama tedavisi olarak TBI, tiotepa ve fludarabin hem de siklofosamid, alemtuzumab veya timoglobulin kullanılarak GVHH önleme tedavisi verilmemiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde; daimi yamanma oranının %95 olduğu ve sadece %15 hastada evre II-IV GVHH geliştiği görülmüştür. Yüksek riskli popülasyonda ise düşük GVHH oranları, son derece düşük nüks oranları (kümülatif sıklık 0,005) ile birlikte gözlenmiştir ve bu da etkin Treg aracılı GVHH baskılanırken Tcon kaynaklı GVL etkisinin devam ettiğini düşündürmektedir (46).

T Hücre Korunması ile Nakil

GIAC stratejisi: Çin'den Pekin Üniversitesi grubunun geliştirdiği bir yaklaşım olup 4 ana bileşenin baş harfleri "GIAC" olarak kısaltılmaktadır: GCSF ile vericinin uyarılması; yoğunlaştırılmış bağışıklığı baskılayan (Intensified immunosuppression) nakil sonrası siklosporin (CsA), mikofenolat (MMF) ve kısa süreli metotreksat ile tedavi; Anti-timosit globülinin GVHH'yi önlemek ve yamanmaya yardımcı olmak için hazırlama tedavisine eklenmesi ve çevre kanı ve kemik iliği kök hücre kaynaklarının beraber kullanılması (Combination of blood stem cell and bone marrow allografts). Bu yaklaşımla, Çin dışında sınırlı deneyim bulunmaktadır, öncesinde kullanılan hazırlama tedavisi genellikle

busulfan ve siklofosfamid tedavi türü ile ATG, sitarabin ve semustin (Me-CCNU) olarak değişmektedir.

GIAC protokolü ile TCD haplo-HKN sonrası tam yamanma, kabul edilebilir NRM ve uygun DFS sağlanabildiğini gösteren birçok doğrulama çalışması yapılmıştır. Ancak bu tedavi ile nispeten yüksek oranlarda ciddi akut ve süregelen GVHH görülmektedir (8). İtalyan araştırmacıların yaptığı bir çalışmada, bu yaklaşımı sadece kemik iliğini kök hücre kaynağı olarak kullanarak ve basiliksımab ekleyerek değiştirmişlerdir. Bu değiştirilmiş GIAC protokolü ile daha düşük süregelen GVHH oranı (%17) ile hafif daha yüksek yama yetmezliği (%7) ve NRM (%36) elde edilmiştir (47).

Nakil sonrası yüksek doz siklofosfamid (PTCy): PTCy, haplo-KHN için önemli bir yaklaşım olup yama müdahalesi gerektirmeyen ucuz bir yöntemdir. Tam T hücre korunmasında alternatif olarak allo-reaktiveden sorumlu olan T hücreleri seçici korunurken (GVHH ve yama reddine neden olur) immün yeniden yapılanmadan ve enfeksiyonlara karşı korunmadan sorumlu olan allo-reaktif olmayan T hücre popülasyonu ayrıştırılmaktadır (azalmış TRM oranına yol açar) (48). Siklofosfamid bunu başarmanın benzersiz bir yolunu sunmaktadır. Siklofosfamid önceden alıcının bağışıklık sistemini baskılamak için iliği yok edici tedavi türlerinin bir parçası olarak kullanılmaktaydı. Siklofosfamidin etkisi zaman bağımlıdır ve prelinik çalışmalarda nakil sonrası yüksek dozda belirli zamanlarda uygulandığında (60 ve 72. saatler arasında), GVHH ve yama reddinin ikisinin sıklığında da azalma olduğu gösterilmiştir (49). Ayrıca HKH'lere, sentezledikleri aldehid dehidrogenaz adlı etkisizleştirilen enzimlerden dolayı, daha az zararlı olduğu gözlenmiştir. PTCy, ayrıca iliği yok edici hazırlama tedavisi ve çevre kanı kök hücre kaynağı ile birlikte güvenle kullanılabilir. PTCy ile Haplo-KHN genellikle aşağıdakileri kapsamaktadır (48):

- Düşük doz nakil öncesi siklofosfamid,

- Fludarabin ve düşük doz TBI ile yok edici olmayan hazırlama tedavisi,

- Nakil sonrası siklofosfamid (50 mg/kg +3 ve +4. günlerde verilen), MMF (5-35 (dahil) günler arasında verilen) ve takrolimus (5-180 (dahil) günler arasında verilen) içeren GVHH önleme tedavisi.

Bu tedavi türünün kullanımı, anlamlı HLA uyumsuzluğu ile artmış akut GVHH veya PFS kötüleşmesi arasındaki ilişkiyi ortadan kaldırmaktadır (16).

Bu tedavi türünün kullanılmasını destekler sonuçlar, çoğunlukla küçük ileriye dönük çalışmalar ve geriye dönük incelemelerden elde edilmiştir. Yetmiş iki hastanın PTCy + haplo-HKN ile tedavi edildiği geriye dönük bir incelemede; 6. ayda NRM ve ciddi akut GVHH birikici sıklığı %8 ve %4 iken iki yılda süregelen GVHH süregelen sıklığı %13 olarak bildirilmiştir. Üç yıllık PFS ve OS oranları ise %40 ve %50 olarak bulunmuştur (50). Hastalık risk indeksi histolojiler karşısında ayrılmak için uygulandığı zaman 3 yıllık OS oranları %35-%71 arasında değişmektedir (51). Nüks ve hesaplanmış OS oranlarının ise HLA-uyumlu KHN'de görülen ile karşılaştırılabilir olduğu belirtilmiştir (51). Uluslararası KAN ve Kemik iliği Nakil Çalışma Merkezi (CIBMTR) veri tabanı kullanılarak yapılan retrospektif bir analizde; RIC takiben PTCy ile haplo-HKN (185 hasta) veya HLA-uyumlu akraba dışı vericiden nakil (732 hasta) yapılan lenfoma hastalarının sonuçları değerlendirilmiştir (52).

Haplo-HKN ile daha düşük evre III/IV akut ve süregelen GVHH oranları ve benzer nüks, NRM, PFS ve OS oranları görülmüştür.

Nüks oranlarını azaltmak için diğer araştırmacılar da bu nakil tipinde hazırlığı yoğunlaştırmaya çalışmışlardır. Farklı merkezlerden yapılan iki ayrı çalışmada iliği yok edici

hazırlama tedavisi sonrası PTCy + haplo-HKN ile benzer akut GVHH ve hafif daha yüksek ancak hala uygun süregelen GVHH (sırasıyla %26 ve %35), benzer NRM (sırasıyla %18 ve %10) ve daha düşük nüks (sırasıyla %22 ve %40) oranları elde edilmiştir (22,53). Bu iki çalışmada da kemik iliği yerine çevre kanı kök hücreleri yama kaynağı olarak kullanılmıştır (22). İkinci çalışmada +3 ve +5. günlere PTCy yerleştirilmiş ancak MMF ve CsA PTCy'dan önce verilmiştir (53). Preklinik verilerden farklı olarak; PTCy'dan önce CsA başlanması ile de hala toleransın uyarıldığı, düşük evre II-IV akut GVHH (%12) ve süregelen GVHH oranları ile kanıtlanmaktadır (53). Farklı gruplar tarafından nakil yapılan hastaların çoğunluğunda Seattle-kaynaklı yok edici olmayan hazırlama tedavisi kullanılmaktadır. PTCy+haplo-HKN öncesi kullanılan iliği yok edici veya indirgenmiş hazırlama tedavi türleri; standart busulfan/siklofosamid veya fludarabin/siklofosamid, fludarabin/melfalan ve tiotepa, busulfan'dan fludarabin azaltılmış hazırlamalara kadar değişmektedir (8).

2015 yılında yapılan Kasamon ve ark. (54) ile Shabbir-Moosajee ve ark. (55) yapmış olduğu iki ayrı çalışmada; PTCy + haplo-HKN için kemik iliği yaması yerine çevre kanı kök hücreleri kullanılması sonrası süregelen GVHH sıklığında (%13 ve %18) artış olmadığı gösterilmiştir.

Nakil sonrası rapamisin: T ve B hücre ayıklanması için treosulfan, fludarabin, ATG ve rituksimab ve rapamisin/MMF kullanılması ile dolaşan Treg'ler artırılarak bağışıklık tahammülü (immün tolerans) sağlayan alternatif bir hazırlıktır (56). Preklinik modellerde doğal Treg hücrelerinin tanıtımındaki aktivitesi nedeniyle rapamisin seçilmektedir, CsA gibi kalsinörin inhibitörleri ile bu etkinin sağlanmadığı gösterilmiştir. Tregler, nakil toleransının uyarılması ve otoimmün tepkilerden korunmada önemli rol oynamaktadır. Preklinik modellerde saflaştırılmış doğal Treg'lerin edindirci transferi ile istenilen GVL etkisi korunarak GVHH'nin önlenildiği gösterilmiştir. Rapamisin ayrıca akut lösemi gibi habis kan hastalıklarında; direkt kanser karşıtı etkisi olan efektör T hücrelerini baskılayarak da ek fayda sağlamaktadır (3).

Peccatori ve ark. (3) yapmış olduğu bir çalışmada, T ve B ayıklanması için treosulfan, fludarabin, ATG ve rituksimab hazırlama tedavisi ile nakil olan ve GVHH önleme tedavisi olarak rapamisin ve MMF kullanılan 59 hasta değerlendirilmiştir. Yamanma bütün hastalarda gözlenmiş ve hızla bağışıklığın yeniden yapıldığı bildirilmiştir. Akut GVHH (evre II-IV) ve süregelen GVHH oranları sırasıyla %29 ve %20, TRM ve nüks sıklıkları ise sırasıyla %25 ve %44 olarak belirtilmiştir. *In vitro* koşullarda efektör T hücrelerini baskıladıkları gösterilen Treg hücrelerinin dolaşımda yüksek oranlarda buldukları gösterilmiştir.

HABİS KAN HASTALIKLARI İÇİN KISMEN UYUŞUMLU NAKİL

Günümüze kadar birçok çalışmada, haplo-KHN sonrası yamanma, nüks, akut ve süregelen GVHH oranları ile birlikte EFS ve OS oranlarını da kapsayan değişik sonuçlar değerlendirilmiştir. Bazı olgularda bu nakiller eş zamanlı yapılan HLA-uyuşumlu akraba, HLA-uyuşumsuz akraba dışı, HLA-uyuşumsuz akraba dışı ve göbek kordon kanı nakilleri ile karşılaştırılmıştır. Aşağıda detaylı anlatılan bu çalışmaların bir özetini de Tablo 2 içermektedir.

Myelodisplastik sendrom (MDS) ve akut myeloid lösemi (AML): Tek merkezli MDS/AML için haplo-KHN analizlerinde uyuşumlu akraba dışı ile; yamanma, akut ve süregelen GVHH, OS ve EFS sonuçlarının karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir (47). Bu çalışmaların 2'si sadece AML tanılı hastalar ile ve diğer 12 çalışma ise AML veya MDS tanılı bir veya daha fazla hasta içermektedir.

Geniş bir CIBMTR geriye dönük incelemesinde, 192 kısmen HLA-uyuşumlu (daha çok kemik iliği yama ve PTCy kullanılan) ile 1982 8/8 uyuşumlu akraba dışı verici (daha çok çevre kanı yama kullanılan) AML nakilleri karşılaştırılmıştır (57). Bu çalışmanın sonucunda nötrofil yamanma oranları; iliği yok edici (MA) haplo-KHN ve uyuşumlu akraba dışı KHN için sırasıyla %90 ve %97 iken RIC haplo-KHN ve uyuşumlu akraba dışı KHN için sırasıyla %93 ve %96 olarak bildirilmiş. Güven verici bir şekilde, 3 ayda evre II-IV akut GVHH sıklığı iliği yok edici haplo-KHN'de %16 ile düşük iken akraba dışı nakillerde %33 ile iki katına çıkmaktadır ($p<0,001$). Benzer şekilde 3 yılda süregelen GHVH oranları da MA haplo-KHN'de %30 ve akraba dışı nakilde ise %53 olarak belirtilmiş ($p<0,001$). Bu sonuçlar karşılaştırılabilir OS olasılıklarına yol açmıştır; MA haplo ve akraba-dışı KHN için sırasıyla %45 (%95 CI 36-54) ve %50 (%95 CI 45-53) iken RIC haplo ve akraba-dışı KHN için sırasıyla %46 (%95 CI 35-56) ve %44 (%95 CI 40-47) olarak bulunmuştur. Bu geriye dönük değerlendirme küçük farkları tespit edebilmek için yeterli güce sahip olmasa da uyuşumsuz aile vericileri ile denk sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir (57).

Luo ve ark. (58), AML tanılı hastalarda T hücre korunmuş, düşük doz ATG hazırlama tedavisi ile nakil sonuçlarını 2014 yılında yayınlamışlardır. Bu hastalardan 90'ına uyuşumlu kardeş vericiden (MSD), 116'sına akraba dışı uyuşumlu vericiden (URD) ve 99'una da kısmen uyuşumlu akraba vericiden (HRD) nakil yapılmıştır. Bu hazırlık rejimi ile akut GVHH evre II-IV oranı %42,4 ve evre III-IV oranı ise %17,2 olarak görülmüş ve %30,5 gibi yüksek bir NRM bildirilmiş. HRD ile 5 yılda %15,4 gibi düşük bir nüks riski gözlenirken bu oran URD ve MSD ile sırasıyla %28,2 ve %49,9'a yükselmiş ($p=0,002$). Her 3 verici çeşidinde 5 yıllık DFS oranları ise; MSD için %63,6, URD için %58,4 ve HRD için %58,3 olarak bulunmuş (58). Bu grup daha sonra 2010-2013 arasında birinci tam remisyonda ve orta veya yüksek riskli AML hastalarına yapılmış olan ardışık nakil [MSD (219 hasta) veya HRD (231 hasta) ile] sonuçlarını ileriye dönük olarak karşılaştırmışlar (47). Kısmen uyuşumlu grup daha genç olma eğiliminde olmasına rağmen akut ve süregelen GVHH oranları her iki grupta benzer görülürken HRD grubunda NRM oranı %10 (PTCy ile benzer; 1 yıllık %7) olarak bildirilmiştir. Ek olarak her iki grupta minimal kalıntı hastalık (MRD) takibi, önleyici (preemptif) verici DLI veya tedavi edici DLI desteği %15 gibi düşük nüks oranı elde edildiği görülmüştür. HRD ve MSD için sırasıyla 3 yıllık lösemisiz sağkalım olasılığı %76 (%95 CI 64-87) ve %80 (%95 CI 70-91), 3 yıllık OS olasılığı %79 (%95 CI 73-85) ve %82 (%95 CI 76-88) olarak bildirilmiştir. Altta yatan löseminin tanı anındaki sitogenetik ve lökosit sayısının $>50 \times 10^9/L$ gibi özellikleri, çoklu değişken analizde bağımsız belirleyiciler olarak bulunmuştur (47).

AML ve MDS hastalarının yaşlı olmasından dolayı yaşlı alıcılarda nakil sonuçlarının verici tipi ile karşılaştırması da yapılabilmektedir. Blaise ve ark. (64), 55 yaşından büyük 31 hastanın (çoğunlukla MDS/AML) RIC ile PTCy ve çevre kanı yama kullanılarak yapılan haplo-KHN sonuçları ile uyumlu akraba (MRD) ve akraba dışı vericiler (MUD) ile RIC ve GVHH önleme tedavisi için de CSA \pm MMF kullanılan nakiller karşılaştırılmıştır. Akraba nakiller için GVHH oranları karşılaştırılabilirken (CI %23 Haplo, %21 MRD) bu oran MUD ile daha yüksek gözlenmiştir (CI %44). HRD grubunda hiçbir hastada süregelen GVHH görülmezken MSD ve MUD gruplarında ise bu oran sırasıyla %16 ve %14 olarak bildirilmiştir. Önemli olarak, nüksün birikici sıklığı bütün gruplarda benzer fakat MUD ile nakil sonrası TRM, bir akraba vericiden nakile göre 3 kat daha fazla bulunmuştur. HRD ile nakil sonrası 2 yıllık OS %70, PFS %67 ve ciddi süregelen GVHH'siz sağkalım %67 olarak bildirilmiş, MSD için de benzer oranlar (%78, %64 ve %51) gözlenirken bu

küçük kohortta MUD ile nakil için bu oranların belirgin düşük olduğu görülmüştür [(%51 (p=0,008), %38 (p=0,002) ve %31 (p=0,007)] (59).

Bütün bu sonuçlar sonrasında; Kasım 2017 tarihinde EBMT Akut Lösemi Çalışma Grubu erişkin AML hastalarında haplo-KHN ile ilgili görüşünü yayınlamıştır. Tam uyumlu kardeş vericisi olmayan hastalar için 10/10 uyumlu akraba dışı verici en iyi seçenek olmakla birlikte bulunamaması veya acil nakil gereken durumlarda, haploidentik verici veya 9/10 uyumlu akraba dışı vericinin kullanımı eşit olası alternatifler olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir (60).

Akut lenfoblastik lösemi (ALL): ALL için T hücre korunarak haplo-KHN için modern yaklaşımların etkinliğini bildiren daha az yayın bulunmaktadır. Gao ve ark. (60) tarafından yapılan 82 Philadelphia kromozomu (bcr-abl) pozitif ALL hastasının dahil edildiği bir çalışmada; 35 hasta MSD ve 47 hasta HRD kullanılarak nakil olmuştur. Hazırlama tedavisi; 9-10,5 Gy TBI ve MSD grubunda 2 gün siklofosamid 60 mg/kg, HRD grubunda ise 3 gün süreyle 6 g/m² ATG IV ve 2 gün süreyle 45 mg/kg/gün'e azaltılmış siklofosamidi içermektedir. GVHH önleme tedavisinde; MSD için CsA, Metotreksat ve MMF 30. güne kadar buna karşılık kısmen uyumlu nakil grubunda ek olarak ATG ve MMF 90. güne kadar kullanılmıştır. Hastaların çoğu moleküler iyileşmede nakile alınmıştır ancak nakil öncesi bcr-abl'nin %2 civarında saptanabildiği MSD grubunda 7 ve HRD grubunda 10 hasta bulunmaktaymış. Nakil sonrası bcr-abl'nin moleküler olarak saptandığı hastalara imatinib başlanmış. Birikici hem akut (HRD grubunda %51 ve MSD grubunda %26) hem de süreğen (HRD grubunda %49 ve MSD grubunda %26) GVHH sıklığı kısmen uyumlu nakil yapılan hastalarda daha yüksek bulunmuş ve GVL etkisinin de MSD grubuna (%19,1) göre daha düşük yaklaşık %9,1 olduğu görülmüştür, HR 0,413 (%95 CI 0,178-0,958). Ayrıca her iki grupta da birinci tam yanıtta nakil yapılması nüksün belirleyicisi olmuştur (60). Bu çalışma, MUD yokluğunda HRD için umut verici veriler sağlamaktadır.

İki ileri çalışmada da ALL'yi de içeren akut lösemili hastaların sonuçları yayınlanmıştır (61,62). Özellikle EBMT kayıt verilerinde 918 AML (HRD 360 hasta ve göbek kordon kanı (UCB) 558 hasta) ve 528 ALL (HRD 158 hasta ve UCB 370 hasta) hastasına yapılan kısmen HLA uyumlu nakil sonuçları ile UCB nakil sonuçları karşılaştırılmıştır (61). ALL hastalarında; HRD grubunda önemli ölçüde daha fazla ileri evre hastalık (%48'e karşı %34, p=0,02) ve kötü riskli sitogenetik (%26'ya karşı %14, p=0,03) olmasına rağmen OS ve DFS her iki yama kaynağında benzer bulunmuştur. Buna karşılık süreğen GVHH sıklığı UCB ile daha düşük olarak görülmüştür. UCB ile daha yüksek oranda yamanma olmadığı görülmüş ancak bu durum NRM artışına neden olmamıştır. Nakil hazırlama tedavileri çok heterojen ve tek merkezli çalışmalarda bildirilen HDR için süreğen GVHH oranlarına göre daha yüksek bulunmuş. Nüks ve ileri hastalıkta RIC'in lösemisiz sağkalım, NRM ve nüks sonuçları üzerine olumsuz etkisi görülmüştür (p<0,001) (61). Bu eleştirilere rağmen, bu büyük veri sonuçlarından her iki kök hücre kaynağının da uygun bir uyumlu verici bulunamadığında kullanılabilirliği önerilebilmektedir.

Hodgkin lenfoma (HL): Burroughs ve ark. (63) tarafından yapılan bir çalışmada; ortalama 5 kemoterapi tedavisi türü ile tedavi edilmiş, nüks ve dirençli HL tanılı hastalara MRD (38 hasta), MUD (24 hasta) veya HRD (28 hastaya RIC, kemik iliği yama ve PTCy ile) ile nakil yapılmıştır. İki yıllık OS benzerken (%53 MRD grubunda, %58 MUD grubunda ve %58 HRD grubunda), nüks HRD (%40) ile MRD (%56) ve MUD (%63) karşılaştırıldığında daha az sıklıkta görülmüş ve HRD grubunda %51 PFS oranı (%29 MUD grubunda, %23 MRD grubunda) ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Bunlar HRD nakilinin konvansiyonel

vericilerden daha üstün olduğunu gösteren ilk sonuçlardır ve ileri karşılaştırmalar için yol açıcı olmuştur.

Kanate ve ark. (69) tarafından 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada, 917 erişkin kısmen HLA uyumlu (n=185) ve MUD (n=732) nakil yapılmış Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalı hastalar karşılaştırılmıştır. MUD ile nakil yapılan grup da kendi içinde hazırlık rejimine ATG eklenenler ve diğerleri olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışmanın sonunda, ATG kullanılan ve kullanılmayan gruplar karşılaştırıldığında kısmen uyumlu grupta ciddi akut GVHH (evre 3-4) riskinde anlamlı azalma gözlenmiştir (%8'e karşı %12 ve %17 sırasıyla, p=0,01 ve 0,001). Süreğen GVHH riskinde de anlamlı azalma olduğu belirtilmiştir (%13'e karşı %51 ve %33 sırasıyla, p<0,0001). Ayrıca çalışmada, OS NRM, nüks ve PFS açısından MUD ve kısmen uyumlu gruplar arasında anlamlı fark olmadığı da gösterilmiştir (64).

EBMT veri tabanından 709 erişkin Hodgkin lenfoma tanılı hastanın haplo (n=98), tam uyumlu kardeş (n=338) ve uyumlu akraba dışı (n=273) vericiden yapılan nakil sonuçlarının karşılaştırması çok yakın zamanda Martinez ve ark. (65) tarafından yayınlanmıştır. Haplo ve tam uyumlu kardeş veya MUD arasında OS veya PFS oranları açısından belirgin fark gösterilememiştir. Yaygın süreğen GVHH ve nüksüz sağkalım oranları, HRD kullanılan grupta tam uyumlu kardeş verici kullanılan gruba göre daha iyi (p=0,049) iken MUD kullanılan grupta benzer (p=0,59) bulunmuştur (65).

Bu sonuçlar; kısmen uyumlu nakillerin, HLA-uyumlu vericisi olmayan lenfoma hastaları için kabul edilebilir bir seçenek olabileceğine ve sağkalım sonuçlarından ödün vermeden akraba dışı vericilere karşı güvenle seçilebileceğine dair daha fazla kanıt sağlamaktadır.

Non-hodgkin lenfoma ve kronik lenfositik lösemi (KLL): Karışık hasta grupları ile yapılan 12 çalışmanın 10'unda NHL tanılı hastalar dahil edilirken bunların 5'inde KLL'li hastalar da bulunmaktadır. Bu çalışmaların hiçbirinde bu tanılar için sonuçlar ayrıca belirtilmemiştir.

Karşılaştırmalı büyük çalışmalardan biri Bashey ve ark. (22) tarafından yapılmıştır, geriye dönük olarak kendi merkezlerinde nakil yapılan 271 hasta değerlendirilmiştir. Elli üç hastaya haplo-KHN, 117 hastaya MRD ve 101 hastaya ise MUD ile KHN yapılmıştır. MRD ve MUD grubunda birçok farklı hazırlama tedavileri kullanılmıştır. Haplo-KHN grubunda; 35 hastaya fludarabin (30 mg/m²), 2 Gy TBI ve siklofosamid (14,5 mg/kg nakil öncesi ve 50 mg/kg nakil sonrası) içeren MA olmayan hazırlama tedavisi ve 18 hastaya da fludarabin (25 mg/m²), busulfan (110-130 mg/m²) ve siklofosamid (14,5 mg/kg nakil öncesi ve 50 mg/kg nakil sonrası) içeren MA hazırlama tedavisi ile KHN yapılmıştır. Bütün hastalarda takrolimus, MMF ve G-CSF kullanılmış. Nüks, NRM, akut GVHH ve süreğen GVHH, 2 yıllık OS ve DFS oranları; MRD, MUD ve kısmen uyumlu nakiller için bütün gruplar arasında anlamsız olarak bulunmuştur (22).

Bashey ve ark. (66), kendi merkezlerinde ardışık nakil yapılan ve bir önceki çalışmalarından daha uzun süreli takip edilen 475 hastanın sonuçlarını geriye dönük incelemişlerdir. MRD (181 hastaya), MUD (178 hastaya) veya kısmen uyumlu (116 hastaya) KHN yapılmıştır. Diğerlerinin yanında 70 NHL ve 26 KLL hastalarının yanı sıra 170 AML ve 62 ALL hastalarını içeren popülasyona heterojen hazırlama tedavi türleri ile nakil yapılmıştır. MRD ve MUD grupları için hazırlama tedavileri değişmekte iken haplo-KHN için PTCy içeren tedavi türleri kullanılmıştır. İki yıllık takip sonunda; kısmen uyumlu ve MUD gruplarında OS (sırasıyla %57'ye karşı %59, p>0,05) ile birlikte DFS (sırasıyla %54'e karşı %50), NRM (sırasıyla %17'e karşı %16) ve akut GVHH (sırasıyla %41'e karşı %48) oranları karşılaştırılabilir bulunmuştur. Orta ve ağır GVHH oranları haplo-KHN

grubunda daha düşük (%31'e karşı %47, $p=0,004$) gözlenirken bu hastaların sistemik bağıışıklığı baskılayıcı tedavi alma olasılıkları da daha düşük (%19'a karşı %42, $p=0,007$) bulunmuştur. MRD grubunun sonuçlarında sadece OS ve akut GVHH'nin anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (66). Çalışma, tam uyumlu akraba vericisi olmayan hastalar için haplo-KHN'nin uygun bir alternatif olduğu önergesi ile sonuçlandırılmıştır. Tam uyumlu HLA akraba dışı vericilerin (10/10 HLA alelleri), uyumsuz akraba dışı vericilere (>1 uyumsuz alel) daha üstün olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bundan dolayı haplo-KHN, uyumsuz akraba dışı nakile göre daha uygun bir alternatif olarak önerilmektedir.

Castagna ve ark. (67), haplo-KHN'de çevre kanı ve kemik iliği kök hücre kullanımını karşılaştırmışlardır. Bu retrospektif çalışmada, 69 ardışık hasta (46'sında kemik iliği ve 23'ünde çevre kanı kök hücresi) değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya 29 HL, 24 NHL ve 4 KLL hastası dahil edildiği görülmektedir. MA olmayan tedavi türleri ve PTCy her iki gruptaki hastalarda da kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda, çevre kanı ve kemik iliği gruplarında benzer oranlarda akut ve süregelen GVHH'nin (%33'e karşı %25, $p=0,43$ ve %13'e karşı %13, $p=0,21$) yanı sıra benzer NRM (%12'e karşı %22, $p=0,96$) görülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak da çevre kanı kök hücre nakillerinin kemik iliği nakillerinden daha az etkin olmadığı bildirilmiştir (67). Bu çalışmanın en büyük kısıtlılığı az sayıda hasta içermesidir; bu sınırlı verilere dayanarak çevre kanı kök hücrenin de haplo-KHN'de kemik iliği gibi geçerli bir seçenek olduğu öngörülebilmektedir.

Multipl Myelom (MM): Az sayıda çalışma, MM için PTCy + haplo-KHN olan hastaları içermektedir ancak sonuçlar ayrı olarak belirtilmemiştir. On MM hastasına RIC, çevre kanı kök hücre kaynağı ve PTCy ile haplo-KHN yapılmıştır, 2 Gy and 4 Gy TBI hazırlama tedavisinde kullanılmıştır (68). Otolog sonrası nüks veya dirençli hastalığı olan hastaların ortalama yaşı 53 yıl (28-61 yıl) olarak belirtilmiştir. Eğer nakil öncesi CD34 sayısı $>200 \times 10^9/L$ ise protokole fludarabin 30 mg/m² eklenmiştir. Kök hücre kaynağı olarak 6 hastada kemik iliği kullanılırken 4 hastada ise çevre kanı kullanılmıştır. Yamanma kinetikleri, daha önceden yapılan PTCy ile RIC çalışmalarına benzer bulunmuştur. Ortalama nötrofil ve trombosit yamanmaları sırasıyla 18 ve 17. günlerde görülmüştür. Ortalama OS 443 gün iken, 1 yıllık OS %61,7 ve 2 yıllık OS ise %46.3 olarak hesaplanmıştır. Ölüm nedeni olarak 1 hastada sepsis ve 2 hastada ise hastalık progresyonu bildirilmiştir. Evre II-IV akut GVHH 10 hastanın 8'inde görülürken bu hastaların 5'inde süregelen GVHH gelişmiştir. 5 hastada ortalama 7,8 ayda nüks gelişirken bu hastaların ikisinde kemoterapi ve DLI ile hastalık kontrolü sağlanmıştır (68). MM hastalarında haplo-KHN'nin yeri için daha fazla randomize çalışma gerekmektedir.

Myeloproliferatif Neoplazma/Hastalık (MPH): Railo ve ark. (69) çeşitli yüksek riskli habis kan hastalığı olan 50 olgunun (4 primer myelofibrosizli ve 1 MPH hastasını içermekte) haplo-KHN sonuçlarını yayınlamışlar. MA hazırlama tedavisi olarak thiotepa (5 mg/kg/gün x2), fludarabin (50 mg/m²/gün x3) ve busulfan (3,2 mg/kg/gün x3) kullanılmıştır. F-TBI rejimi ise 3,3 Gy TBI/ gün x3 ve fludarabin (30 mg/m²/gün x4) içermektedir. PTCy, CsA ve MMF de GVHH önleme tedavisi için kullanılmıştır. Ortalama 18 günde hastaların %90'ında nötrofil yamanması görülmüştür. Evre II-IV akut GVHH sıklığı %12 iken 10 hastada (%26) süregelen GVHH geliştiği bildirilmiştir. Nüks, TRM ve OS sıklığı sırasıyla %26, %18 ve %68 olarak bulunmuştur. Myelofibrosizli hastaların sonuçları bireysel olarak değerlendirilmemiştir (69).

MPH hastalarını da içeren büyük çalışmalardan biri yukarıda da bahsedilen Railo ve ark.'nin (53) yaptığı çalışmadır. Raj ve ark. (70) ve Solomon ve ark. (71) tarafından

yapılan çalışmaların her ikisi de 3 KML hastasını içermektedir ancak sonuçlar ayrıca değerlendirilmemiştir. MPH hastalarında haplo-KHN etkinliğini gösteren randomize, karşılaştırmalı çalışma bulunmamaktadır.

SONUÇ VE KISMEN HLA UYUŞUMLU NAKİLLERİN GELECEĞİ

Şüphesiz, günümüzde haplo-HKN için kullanılan tekniklerin birçok sonuç ölçütleri; OS, DFS, PFS ve akut ve süreğen GVHH sıklığı gibi, üzerine olumlu etkisi olduğu aşıkardır. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda sıklıkla uygun HLA-uyuşumlu vericisi olmayan hastalara haplo-KHN yapıldığı gözlenmiştir. Yeni retrospektif analizlerde verici seçme paradigmasının değiştiği ve kısmi uyumsuz vericilerin MUD ile yarıştığı iddia edilmektedir. Çin'den gelen erken verilerde, bu vericiler ile uyuşumlu akraba vericiler kadar iyi sonuçlar elde edileceği belirtilmiştir ancak bu sonuçların ileri çalışmalarla onaylanması gerekmektedir.

PTCY'nin uygulama kolaylığı ile dünyadaki kabulü sonrası haplo-KHN'ye artan eğilime bağlı olarak göbek kordon kanı nakillerinde durgunluk seviyelerine kadar gerileme EBMT verilerinde de görülmektedir. Hastalık risk stratifikasyonu ile sonraki nükste altta yatan hastalığın rolü daha net anlaşılabilir. Hastalık risk indeksi düşük/orta hastalık olan hastaların haplo-KHN sonuçlarında doğal olarak düşük nüks oranları ve düşük akut ve süreğen GVHH oranları beklenmesi kaçınılmazdır. Ancak bütün verici tipleri için, yüksek riskli hastalıkları yenmek için kullanılacak yaklaşımlar hala netlik kazanmamıştır. Bu açıdan bakıldığında, yama mühendisliği ile NK allo-reaktif verici öne çıkmaktadır.

Haplo-KHN için toplanan klinik verilerin çoğu randomize olmayan çalışmalar ile retrospektif karşılaştırmalardan sağlanmaktadır. Bu nedenle, verileri yorumlamak ve bir metodun diğerinden üstün olup olmadığını kesin olarak belirtmek ve karşılaştırmak zordur. Bunu akılda tutarak; mevcut öneriler, nakil merkezinin uzmanlığına ve mevcut olan imkanlara, yama müdahalesine uyum gibi, dayanmaktadır.

Kismen HLA uyuşumlu nakillerin daha kolay kullanılabilmesi ve sayısız yararlarının doğrulanabilmesi için daha fazla, özellikle de randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Genellikle, verici kaynakları (MRD, MUD, göbek kordon kanı veya kısmi uyumsuz verici gibi) arasındaki karşılaştırmalar faydalı olmaktadır, aynı şekilde çeşitli hazırlama tedavi türleri ve yama müdahalesi (veya bunların eksikliği) arasındaki karşılaştırmalar da büyük önem taşımaktadır. Daha fazla hastanın dahil olması, hastalık değişkenleri ile karışıklığı ortadan kaldırmak için özgül hazırlama tedavilere odaklanması ve hastaların daha uzun süreli takip edilmesi sağlanarak çalışmalar geliştirilebilir. Bunlara dayanarak; allojenik HKH nakli alanında kısmen HLA uyuşumlu nakilin önemli fayda sağlama gücünün de ortaya çıkması sağlanabilir.

Kaynaklar

1. Seval GC, Ozcan M. Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Adolescent and Young Adult Patients. J Clin Med 2015;4:441-459.
2. Fuchs EJ. Related haploidentical donors are a better choice than matched unrelated donors: Point. Blood Adv 2017;1:397-400.
3. Parmesar K, Raj K. Haploidentical Stem Cell Transplantation in Adult Haematological Malignancies. Adv Hematol 2016;2016:3905907
4. Fuchs EJ. Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:230-236.
5. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. Nat Rev Clin Oncol 2016;13:10-24.

6. Rambaldi A, Bacigalupo A, Fanin R, Ciceri F, Bonifazi F, Falda M, Lambertenghi-Deliliers G, Benedetti F, Bruno B, Corradini P, Alessandrino PE, Iacopino P, Arcese W, Scimè R, Raimondi R, Sica S, Castagna L, Lamparelli T, Oneto R, Lombardini L, Pollichieni S, Algarotti A, Carobbio A, Sacchi N, Bosi A; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo, GITMO. Outcome of patients activating an unrelated donor search: the impact of transplant with reduced intensity conditioning in a large cohort of consecutive high-risk patients. *Leukemia* 2012;26:1779-1785.
7. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, Hartzman R, Rizzo JD, Horowitz M, Confer D, Maiers M. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014;371:339-348.
8. Fuchs EJ, Luznik L. HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation. *UpToDate* 2016:19.
9. Wang Y, Liu DH, Xu LP, Liu KY, Chen H, Chen YH, Han W, Shi HX, Huang XJ. Superior graft-versus-leukemia effect associated with transplantation of haploidentical compared with HLA-identical sibling donor grafts for high-risk acute leukemia: an historic comparison. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:821-830.
10. McCurdy SR, Fuchs EJ. Selecting the best haploidentical donor. *Semin Hematol* 2013;53:246-251.
11. Gladstone DE, Zachary AA, Fuchs EJ, Luznik L, Kasamon YL, King KE, Brodsky RA, Jones RJ, Leffell MS. Partially mismatched transplantation and human leukocyte antigen donor-specific antibodies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:647-652.
12. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Tamaki H, Ikegame K, Okada M, Soma T, Hayashi K, Fujii N, Onuma T, Kusunoki Y, Saji H, Ogawa H. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:508-515.
13. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, Kongtim P, Malki MA, Fuchs E, Luznik L, Huang XJ, Ciceri F, Locatelli F, Aversa F, Castagna L, Bacigalupo A, Martelli M, Blaise D, Handgretinger R, Roy DC, O'Donnell P, Bashey A, Lazarus HM, Ballen K, Savani BN, Mohty M, Nagler A. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the detection and treatment of donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:521-534.
14. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, López AA, Yap DY, Popat U, Rondon G, Lichtiger B, Aung F, Afshar-Kharghan V, Ma Q, Fernández-Viña M, Champlin RE, Cao K. Complement-binding donor-specific anti-HLA antibodies and risk of primary graft failure in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1392-1398.
15. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH, Bradley BA, Casper JT, Flomenberg N, Gajewski JL, Gluckman E, Henslee-Downey PJ, Hows JM, Jacobsen N, Kolb HJ, Lowenberg B, Masaoka T, Rowlings PA, Sondel PM, van Bekkum DW, van Rood JJ, Vowels MR, Zhang MJ, Horowitz MM. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* 1997;15:1767-1777.
16. Lorentino F, Labopin M, Fleischauer K, Ciceri F, Mueller CR, Ruggeri A, Shimoni A, Bornhäuser M, Bacigalupo A, Gülbas Z, Koc Y, Arcese W, Bruno B, Tischer J, Blaise D, Messina G, Beelen DW, Nagler A, Mohty M. The impact of HLA matching on outcomes of unmanipulated haploidentical HSCT is modulated by GVHD prophylaxis. *Blood Adv* 2017;1:669-680.
17. Huo MR, Xu LP, Li D, Liu DH, Liu KY, Chen H, Han W, Chen YH, Wang Y, Wang JZ, Zhang XH, Zhao XY, Huang XJ. The effect of HLA disparity on clinical outcome after HLA-haploidentical blood and marrow transplantation. *Clin Transplant* 2012;26:284-291.
18. Solomon SR, Aubrey MT, Zhang X, Piluso A, Freed BM, Brown S, Jackson KC, Morris LE, Holland HK, Solh MM, Bashey A. Selecting the best donor for haploidentical transplant: impact of HLA, killer cell immunoglobulin-like receptor genotyping, and other clinical variables. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:789-798.

19. Bacigalupo A, Laurenti L. Identifying the best haploidentical donor: are we there? *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:637-640.
20. Lorentino F, Labopin M, Fleischhauer K, Ciceri F, Mueller CR, Ruggeri A, Shimoni A, Bornhäuser M, Bacigalupo A, Gülbas Z, Koc Y, Arcese W, Bruno B, Tischer J, Blaise D, Messina G, Beelen DW, Nagler A, Mohty M. The impact of HLA matching on outcomes of unmanipulated haploidentical HSCT is modulated by GVHD prophylaxis. *Blood Adv* 2017;1:669-680.
21. Kasamont YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai HL, Bolaños-Meade J, Morris LE, Crilley PA, O'Donnell PV, Rossiter N, Huff CA, Brodsky RA, Matsui WH, Swinnen LJ, Borrello I, Powell JD, Ambinder RF, Jones RJ, Fuchs EJ. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:482-489.
22. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, Morris LE, Solomon SR. 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: *J Clin Oncol* 2013;31:1310-1316.
23. Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, Matsuo K, Tamaki S, Hino M, Watanabe A, Hamaguchi M, Adachi S, Gondo H, Uoshima N, Yoshihara T, Hatanaka K, Fujii H, Kawa K, Kawanishi K, Oka K, Kimura H, Itoh M, Inukai T, Maruya E, Saji H, Kodera Y; Japanese Collaborative Study Group for NIMA-Complementary Haploidentical Stem Cell Transplantation. Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism. *Blood* 2004;104:3821-3828.
24. Lu DP, Dong L, Wu T, Huang XJ, Zhang MJ, Han W, Chen H, Liu DH, Gao ZY, Chen YH, Xu LP, Zhang YC, Ren HY, Li D, Liu KY. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood* 2006;107:3065-3073.
25. Stern M, Ruggeri L, Mancusi A, Bernardo ME, de Angelis C, Bucher C, Locatelli F, Aversa F, Velardi A. Survival after T cell-depleted haploidentical stem cell transplantation is improved using the mother as donor. *Blood* 2008;112:2990-2995.
26. Wang Y, Chang YJ, Xu LP, Liu KY, Liu DH, Zhang XH, Chen H, Han W, Chen YH, Wang FR, Wang JZ, Chen Y, Yan CH, Huo MR, Li D, Huang XJ. Who is the best donor for a related HLA haplotype- mismatched transplant? *Blood* 2014;124:843-850.
27. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, Posati S, Rogaia D, Frassoni F, Aversa F, Martelli MF, Velardi A. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295:2097-2100.
28. Ruggeri L, Mancusi A, Capanni M, Urbani E, Carotti A, Aloisi T, Stern M, Pende D, Perruccio K, Burchielli E, Topini F, Bianchi E, Aversa F, Martelli MF, Velardi A. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. *Blood* 2007;110:433-440.
29. Bishara A, De Santis D, Witt CC, Brautbar C, Christiansen FT, Or R, Nagler A, Slavin S. The beneficial role of inhibitory KIR genes of HLA class I NK epitopes in haploidentically mismatched stem cell allografts may be masked by residual donor-alloreactive T cells causing GVHD. *Tissue Antigens* 2004;63:204-211.
30. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, Ruggeri L, Barbabietola G, Aristei C, Latini P, Reisner Y, Martelli MF. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med* 1998;339:1186-1193.
31. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, Felicini R, Falcinelli F, Velardi A, Ruggeri L, Aloisi T, Saab JP, Santucci A, Perruccio K, Martelli MF, Mecucci C, Reisner Y, Martelli

- MF. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol* 2005;23:3447-3454.
32. Martelli MF, Di Ianni M, Ruggeri L, Falzetti F, Carotti A, Terenzi A, Pierini A, Massei MS, Amico L, Urbani E, Del Papa B, Zei T, Iacucci Ostini R, Cecchini D, Tognellini R, Reisner Y, Aversa F, Falini B, Velardi A. HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse. *Blood* 2014;124:638-644.
 33. Ciceri F, Labopin M, Aversa F, Rowe JM, Bunjes D, Lewalle P, Nagler A, Di Bartolomeo P, Lacerda JF, Lupo Stanghellini MT, Polge E, Frassoni F, Martelli MF, Rocha V; Acute Leukemia Working Party (ALWP) of European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Group. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation. *Blood* 2008;112:3574-3581.
 34. Lang P, Greil J, Bader P, Handgretinger R, Klingebiel T, Schumm M, Schlegel PG, Feuchtinger T, Pfeiffer M, Scheel-Walter H, Führer M, Martin D, Niethammer D. Long-term outcome after haploidentical stem cell transplantation in children. *Blood Cells Mol Dis* 2004;33:281-287.
 35. Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, Locatelli F, Darbyshire P, Handgretinger R, Balduzzi A, Owoc-Lempach J, Fagioli F, Or R, Peters C, Aversa F, Polge E, Dini G, Rocha V; Pediatric Diseases and Acute Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood* 2010;115:3437-3446.
 36. Walker I, Shehata N, Cantin G, Couture F, Dhédin N, Barty R, Foley R, Sutherland RD, Sigouin C, Schultz KR, Mitchell D; Canadian Blood and Marrow Transplant Group. Canadian multicenter pilot trial of haploidentical donor transplantation. *Blood Cells Mol Dis* 2004;33:222-226.
 37. Bethge WA, Haegeler M, Faul C, Lang P, Schumm M, Bornhauser M, Handgretinger R, Kanz L. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with reduced-intensity conditioning and CD3/CD19 depletion: fast engraftment and low toxicity. *Exp Hematol* 2006;34:1746-1752.
 38. Aversa F, Reisner Y, Martelli MF. The haploidentical option for high-risk haematological malignancies. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40:8-12.
 39. André-Schmutz I, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, Vitetta E, Schindler J, Chedeville G, Vilmer E, Fischer A, Cavazzana-Calvo M. Immune reconstitution without graft-versus-host disease after haemopoietic stem-cell transplantation: a phase 1/2 study. *Lancet* 2002;360:130-137.
 40. Mielke S, McIver ZA, Shenoy A, Fellowes V, Khoo H, Stroncek DF, Leitman SF, Childs R, Battiwalla M, Koklanaris E, Haggerty J, Savani BN, Rezvani K, Barrett AJ. Selectively T cell-depleted allografts from HLA-matched sibling donors followed by low-dose posttransplantation immunosuppression to improve transplantation outcome in patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1855-1861.
 41. Chen BJ, Cui X, Sempowski GD, Liu C, Chao NJ. Transfer of allogeneic CD62L- memory T cells without graft-versus-host disease. *Blood* 2004;103:1534-1541.
 42. Teschner D, Distler E, Wehler D, Frey M, Marandiuc D, Langeveld K, Theobald M, Thomas S, Herr W. Depletion of naive T cells using clinical grade magnetic CD45RA beads: a new approach for GVHD prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:138-144.
 43. Shook DR, Triplett BM, Eldridge PW, Kang G, Srinivasan A, Leung W. Haploidentical stem cell transplantation augmented by CD45RA negative lymphocytes provides rapid engraftment and excellent tolerability. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:666-673.
 44. Miyara M, Sakaguchi S. Human FoxP3+ CD4+ regulatory T cells: their knowns and unknowns. *Immunol Cell Biol* 2011;89:346-351.

45. Etinger M, Hoffmann P, Ermann J, Drago K, Fathman CG, Strober S, Negrin RS. CD4+CD25+ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Nat Med* 2003;9:1144-1150.
46. Martelli MF, Di Ianni M, Ruggeri L, Falzetti F, Carotti A, Terenzi A, Pierini A, Massei MS, Amico L, Urbani E, Del Papa B, Zei T, Iacucci Ostini R, Cecchini D, Tognellini R, Reisner Y, Aversa F, Falini B, Velardi A. HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse. *Blood* 2014;124:638-644.
47. Wang Y, Liu QF, Xu LP, Liu KY, Zhang XH, Ma X, Fan ZP, Wu DP, Huang XJ. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study. *Blood* 2015;125:3956-3962.
48. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, Gooley TA, Piantadosi S, Kaup M, Ambinder RF, Huff CA, Matsui W, Bolaños-Meade J, Borrello I, Powell JD, Harrington E, Warnock S, Flowers M, Brodsky RA, Sandmaier BM, Storb RF, Jones RJ, Fuchs EJ. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641-650.
49. Luznik L, Jones RJ, Fuchs EJ. High-dose cyclophosphamide for graft-versus-host disease prevention. *Curr Opin Hematol* 2010;17:493-499.
50. McCurdy SR, Kasamon YL, Kanakry CG, Bolaños-Meade J, Tsai HL, Showel MM, Kanakry JA, Symons HJ, Gojo I, Smith BD, Bettinotti MP, Matsui WH, Dezern AE, Huff CA, Borrello I, Pratz KW, Gladstone DE, Swinnen LJ, Brodsky RA, Levis MJ, Ambinder RF, Fuchs EJ, Rosner GL, Jones RJ, Luznik L. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Haematologica* 2017;102:391-400.
51. McCurdy SR, Kanakry JA, Showel MM, Tsai HL, Bolaños-Meade J, Rosner GL, Kanakry CG, Perica K, Symons HJ, Brodsky RA, Gladstone DE, Huff CA, Pratz KW, Prince GT, Dezern AE, Gojo I, Matsui WH, Borrello I, McDevitt MA, Swinnen LJ, Smith BD, Levis MJ, Ambinder RF, Luznik L, Jones RJ, Fuchs EJ, Kasamon YL. Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. *Blood* 2015;125:3024-3031.
52. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, Bachanova V, Bacher U, Dahi P, de Lima M, D'Souza A, Fenske TS, Ganguly S, Kharfan-Dabaja MA, Prestidge TD, Savani BN, Smith SM, Sureda AM, Waller EK, Jaglowski S, Herrera AF, Armand P, Salit RB, Wagner-Johnston ND, Fuchs E, Bolaños-Meade J, Hamadani M. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:3141-3149.
53. Raiola AM, Dominiotto A, di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatucci A, Bregante S, Van Lint MT, Varaldo R, Ghiso A, Gobbi M, Carella AM, Signori A, Galaverna F, Bacigalupo A. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1573-1579.
54. Kasamon YL, Bolaños-Meade J, Prince GT, Tsai HL, McCurdy SR, Kanakry JA, Rosner GL, Brodsky RA, Perica K, Smith BD, Gladstone DE, Swinnen LJ, Showel MM, Matsui WH, Huff CA, Borrello I, Pratz KW, McDevitt MA, Gojo I, Dezern AE, Shanbhag S, Levis MJ, Luznik L, Ambinder RF, Fuchs EJ, Jones RJ. Outcomes of Nonmyeloablative HLA-Haploidentical Blood or Marrow Transplantation With High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide in Older Adults. *J Clin Oncol* 2015;33:3152-3161.
55. Shabbir-Moosajee M, Lombardi L, Ciurea SO. An overview of conditioning regimens for haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Am J Hematol* 2015; 90:541-548.
56. Peccatori J, Clerici D, Forcina A. In-vivo Tregs generation by rapamycin-mycophenolate-ATG as a new platform for GVHD prophylaxis in T-cell repleted unmanipulated haploidentical

- peripheral stem cell transplantation: results in 59 patients. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:3.
57. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljritawi OS, Armand P, Antin JH, Chen J, Devine SM, Fowler DH, Luznik L, Nakamura R, O'Donnell PV, Perales MA, Pingali SR, Porter DL, Riches MR, Ringden OT, Rocha V, Vij R, Weisdorf DJ, Champlin RE, Horowitz MM, Fuchs EJ, Eapen M. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126:1033-1040.
 58. Luo Y, Xiao H, Lai X, Shi J, Tan Y, He J, Xie W, Zheng W, Zhu Y, Ye X, Yu X, Cai Z, Lin M, Huang H. T-cell-replete haploidentical HSCT with low-dose anti-T-lymphocyte globulin compared with matched sibling HSCT and unrelated HSCT. *Blood* 2014;124:2735-2743.
 59. Blaise D, Führst S, Crocchiolo R, El-Cheikh J, Granata A, Harbi S, Bouabdallah R, Devillier R, Bramanti S, Lemarie C, Picard C, Chabannon C, Weiller PJ, Faucher C, Mohty B, Vey N, Castagna L. 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. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:119-124.
 60. Gao L, Zhang C, Gao L, Liu Y, Su Y, Wang S, Li B, Yang T, Yuan Z, Zhang X. Favorable outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a multicenter study in Southwest China. *J Hematol Oncol* 2015;8:90.
 61. Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, Piemontese S, Arcese W, Bacigalupo A, Blaise D, Bosi A, Huang H, Karakasis D, Koc Y, Michallet M, Picardi A, Sanz J, Santarone S, Sengelov H, Sierra J, Vincent L, Volt F, Nagler A, Gluckman E, Ciceri F, Rocha V, Mohty M; Eurocord, Cord Blood Committee of Cellular Therapy and Immunobiology working party-EBMT; ALWP-EBMT study. Comparison of outcomes a er unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia* 2015;29:1891-1900.
 62. Ringden O, Labopin M, Cicerietal F, Velardi A, Bacigalupo A, Arcese W, Ghavamzadeh A, Hamladji RM, Schmid C, Nagler A, Mohty M. Is there a stronger graft-versus-leukemia effect using HLA-haploidentical donors compared with HLA-identical siblings? *Leukemia* 2016;30:447-455.
 63. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ, Jones RJ, Ambinder RF, Maris MB, Blume KG, Niederwieser DW, Bruno B, Maziarz RT, Pulsipher MA, Petersen FB, Storb R, Fuchs EJ, Maloney DG. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1279-1287.
 64. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjaneh A, Chhabra S, Fenske TS, Freytes C, Gale RP, Ganguly S, Hertzberg M, Klyuchnikov E, Lazarus HM, Olsson R, Perales MA, Rezvani A, Riches M, Saad A, Slavin S, Smith SM, Sureda A, Yared J, Ciurea S, Armand P, Salit R, Bolaños-Meade J, Hamadani M. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016;127:938-947.
 65. Martinez C, Gayoso J, Canals C, Finel H, Peggs K, Dominiotto A, Castagna L, Afanasyev B, Robinson S, Blaise D, Corradini P, Itälä-Remes M, Bermúdez A, Forcade E, Russo D, Potter M, McQuaker G, Yakoub-Agha I, Scheid C, Bloor A, Montoto S, Dreger P, Sureda A; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 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: *J Clin Oncol* 2017;35:3425-3432.

66. Bashey A, Zhang X, Jackson K, Brown S, Ridgeway M, Solh M, Morris LE, Holland HK, Solomon SR. Comparison of outcomes of hematopoietic cell transplants from T-replete haploidentical donors using post-transplantation cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 allele-matched unrelated donors and HLA-identical sibling donors: a multivariable analysis including disease risk index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:125-133.
67. Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, El Cheikh J, Sarina B, Granata A, Mauro E, Faucher C, Mohty B, Harbi S, Chabannon C, Carlo-Stella C, Santoro A, Blaise D. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:724-729.
68. McKiernan P, Vesole DH, Siegel DS, Rowley SD, Baker MF, Diaz B, Nyirenda T, Richter JR, Sutherland P, Donat ML. Haploidentical allogeneic transplantation as salvage in relapsed multiple myeloma. *Blood* 2014;124:5918.
69. Raiola AM, Dominiotto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Bregante S, Van Lint MT, Geroldi S, Luchetti S, Ballerini F, Miglino M, Varaldo R, Bacigalupo A. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:117-122.
70. Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, Noriega V, Potter V, Streetly M, McLornan D, Kazmi M, Marsh J, Kwan J, Huang G, Getzendaner L, Lee S, Guthrie KA, Mufti GJ, O'Donnell P. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:890-895.
71. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, Morris LE, Bashey A. Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1859-1866.