

ORIGINAL

Trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes pediátricos con diagnóstico de neoplasias mieloides, experiencia en 15 años



Diego Medina^{a,*}, Lina Gonzales^b, Diana Davalos^b, María Rosales^c, Mayra Estacio^d y Eliana Manzi^d

^a Hemato-oncología pediátrica y trasplante de médula ósea, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^b Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de salud pública, Universidad Icesi, Cali, Colombia

^c Trasplante de médula ósea, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^d Centro de investigaciones clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Recibido el 8 de febrero de 2018; aceptado el 16 de mayo de 2018

Disponible en Internet el 27 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Trasplante de células madre hematopoyéticas; Leucemia mieloide; Síndrome mielodisplásico; Supervivencia; Infección

Resumen

Objetivo: Describir la experiencia en términos de supervivencia y complicaciones de los pacientes llevados a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en los últimos 15 años.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, tipo cohorte retrospectiva en el que se incluyeron pacientes menores de 18 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) y síndrome mielodisplásico (SMD) llevados a TCMH entre enero de 2001 y diciembre de 2015. Los desenlaces fueron supervivencia global, supervivencia libre de evento y las complicaciones relacionadas con el trasplante.

Resultados: Durante el periodo de estudio se trasplantaron: 43 pacientes con diagnóstico de neoplasias mieloides; 31 con LMA (72%); 4 con LMC (9%) y 8 con SMD (19%). Se realizaron 11 trasplantes de donante idéntico, 11 haploidénticos, 11 autólogos y 10 de sangre de cordón umbilical. De los pacientes con LMA (31 casos), el 58% fueron sometidos a trasplante en primera remisión completa y el 39% en segunda o subsecuente remisión completa. La supervivencia global y libre de evento a 5 años fue 56% y 38% respectivamente. La mortalidad relacionada al trasplante en el día 100 fue del 15%, la incidencia acumulada de enfermedad injerto contra huésped 59%, la infección por citomegalovirus 39%, las infecciones bacterianas 54% y la cistitis hemorrágica 14%.

Conclusión: La baja tasa de mortalidad y complicaciones relacionadas al trasplante sugiere que el trasplante de células madre hematopoyéticas es una alternativa factible como tratamiento para pacientes con neoplasias mieloides en nuestro medio.

© 2018 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diegomeva@gmail.com (D. Medina).

KEYWORDS

Haematopoietic stem cell transplantation;
Myeloid leukaemia;
Myelodysplastic syndrome;
Survival;
Infection

Haematopoietic stem cell transplantation in paediatric patients with myeloid malignancies; 15 years of experience

Abstract

Objective: To describe the experience, in terms of survival and complications, with patients that received a haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the last 15 years.

Materials and methods: A descriptive, retrospective, cohort study was conducted on patients less than 18 years-old with a diagnosis of acute myeloid leukaemia (AML), chronic myeloid leukaemia (CML), and myelodysplastic syndrome (MDS) and received HSCT between January 2001 and December 2015. The outcomes were, overall survival, event-free survival, and complications associated with the transplant.

Results: During the study period, a total of 43 patients with myeloid neoplasms received a transplant, of which 31 (72%) had AML, 4 (9%) with CML, and 8 (19%) with MDS. A total of 11 identical donor transplants were performed, as well as 11 haploidentical, 11 autologous, and 10 with umbilical cord blood. Of the patients with AML (31 cases), 58% were subjected to a transplant in the first full remission, and 39% in the second or subsequent full remission. The overall and event-free survival at 5 years was 56% and 38%, respectively. The transplant-related mortality at day 100 was 15%, with an accumulated incidence of graft versus host disease of 59%, cytomegalovirus infection of 39%, with 54% bacterial infections, and 14% haemorrhagic cystitis.

Conclusion: The low mortality and complications rate associated with the transplant suggests that haematopoietic stem cell transplantation is a viable alternative as a treatment for patients with myeloid neoplasms in our country.

© 2018 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las neoplasias mieloides son un grupo heterogéneo de patologías hematológicas y constituyen alrededor del 20 al 25% de los cánceres pediátricos¹. La incidencia mundial de leucemia mieloide aguda (LMA) infantil en los países con datos disponibles varía entre 5-8 casos por millón de habitantes². El tratamiento de esta patología está basado en quimioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) según el riesgo, en el mundo se han publicado diferentes estrategias de tratamiento las cuales han cambiado a través del tiempo^{3,4}.

Actualmente para los pacientes con LMA el TCMH alogénico está indicado principalmente en los casos de: primera remisión completa en el grupo de pacientes clasificados como de alto riesgo; en los pacientes que presenten recaída; enfermedad refractaria y en algunos casos de riesgo intermedio según la disponibilidad de donante. Los pacientes con LMC deben llevarse a trasplante si tienen enfermedad progresiva a pesar del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa. Y en los pacientes con SMD el TCMH es el único tratamiento curativo⁵⁻⁷.

No existen datos en Colombia sobre el resultado del TCMH en niños con diagnóstico de neoplasia mieloide. Es por esto que el objetivo de este estudio es presentar la experiencia en términos de supervivencia y complicaciones de los pacientes llevados a TCMH en los últimos 15 años en la Fundación Valle del Lili, institución de cuarto nivel localizada en Cali (Colombia) y donde se realiza un promedio de 30 trasplantes pediátricos al año.

Metodología**Pacientes**

Se realizó un estudio descriptivo, tipo cohorte retrospectiva en el que se incluyeron pacientes menores de 18 años con diagnóstico de LMA, LMC y SMD llevados a TCMH entre enero de 2001 y diciembre de 2015. Los pacientes fueron seguidos hasta la muerte o el último seguimiento registrado en la historia clínica. La recolección de datos se realizó después de la aprobación por el comité de ética del hospital.

Se incluyeron pacientes con trasplante autólogo y alogénico. La histocompatibilidad entre el donante y receptor fue determinada según el sistema HLA. Desde el 2001 hasta el 2011 se hacía análisis serológico de los loci HLA-A, B y DR. A partir del 2011 se introdujo la tipificación molecular por la técnica PCR-SSO en la plataforma Luminex y se tipifican los alelos de cada uno de los loci HLA-A, B, c, DRB1 y DQB1.

Por definición donante idéntico fue aquel con 6/6, 9/10 o 10/10 alelos compatibles, donante haploidéntico 5-8/10 alelos dado que estos trasplantes fueron realizados después del 2012 y a todos se les realizó tipificación de 5 loci del HLA. Las unidades de sangre de cordón umbilical tuvieron de 4-6/6 alelos compatibles en los loci A, B y DRB1⁸.

Regímenes de condicionamiento

El régimen de condicionamiento para cada paciente se realizó según: la enfermedad de base, el tipo de donante y las

comorbilidades. Se definió la intensidad del régimen de condicionamiento como mieloablatoivo y no mieloablatoivo según la literatura⁹.

Profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH)

Los esquemas de profilaxis para EICH utilizados variaron según el tipo de trasplante realizado. Para los trasplantes de donante familiar idéntico y cordón umbilical se usaron regímenes basados en ciclosporina combinada con metotrexate, micofenolato o esteroides¹⁰⁻¹³. En los trasplantes haploideénticos se usó el régimen basado en ciclofosfámido postrasplante con ciclosporina, mini-metotrexate o micofenolato¹⁴⁻¹⁶.

Medidas de soporte

Todos los pacientes recibieron: trimetropin/sulfametoxazol como profilaxis para *Pneumocystis*; fluoroquinolonas como profilaxis antimicrobiana; aciclovir durante el periodo de acondicionamiento e inmunosupresión y profilaxis antifúngica con voriconazol, itraconazol o posaconazol. La dosis y los esquemas se ajustaron según las guías internacionales vigentes durante cada periodo¹⁷.

Definiciones

El injerto de neutrófilos se definió como el primer día cuando el conteo de neutrófilos fue >500 cel/ μ L durante tres días consecutivos. El injerto de plaquetas se definió como el primer día en que el recuento de plaquetas fue $>20 \times 10^3$ /uL durante tres días consecutivos sin soporte transfusional. La falla primaria del injerto mieloide se definió como la ausencia de injerto después del TCMH hasta el día +28 para trasplante idéntico y haploideéntico, y +42 para cordón¹⁸.

La recaída de la enfermedad se basó en criterios clínicos y patológicos. La enfermedad injerto contra huésped fue diagnosticada y graduada según los criterios clínicos y paraclínicos de la escala de Glucksberg¹⁹.

Se consideró infección por *Citomegalovirus* (CMV) a los pacientes con carga viral > 500 copias (PCR por plataforma Rotor gene Q de Quiagen) o pp65 (+) (técnica por inmunofluorescencia de Biorad) en dos ensayos consecutivos y el diagnóstico de enfermedad se realizó teniendo en cuenta los síntomas del paciente, los signos clínicos o las manifestaciones de daño de órgano blanco reflejados en las pruebas de laboratorio.

Las infecciones bacterianas se definieron como cualquier infección documentada con cultivos positivos (hemocultivos, urocultivo) en el periodo postrasplante.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para todas las variables consideradas en el análisis y para subgrupos según el tipo de trasplante. Las variables categóricas se resumen en proporciones y se compararon con chi-cuadrado. Las variables continuas se expresan como medianas con su respectivo rango intercuartil (RIC) y se compararon con Kruskal

Wallis. Los desenlaces primarios del estudio fueron: la supervivencia global (SG) definida como el tiempo desde el trasplante hasta la fecha de muerte por cualquier causa y la supervivencia libre de evento (SLE) definida como el tiempo desde el trasplante hasta la fecha de recaída de la enfermedad, en el caso de los pacientes que recayeron o muerte en el caso de los pacientes que fallecieron sin recaída de la enfermedad. Para el análisis de la supervivencia en el caso de los pacientes vivos al momento del análisis fueron censurados en la última fecha de seguimiento²⁰. Para el análisis de la incidencia de EICH agudo se excluyeron los pacientes con falla de injerto y trasplante autólogo. Para el análisis de injerto mieloide y plaquetar se excluyeron los pacientes que murieron antes de completar 28 días postrasplante.

El análisis de supervivencia se realizó con el método Kaplan-Meier y las comparaciones se hicieron con log-rank test. Para todas las comparaciones se consideraron valores estadísticamente significativos aquellos con una $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron en el software estadístico STATA 12.

Resultados

Durante el periodo de estudio, se trasplantaron: 43 pacientes con diagnóstico de neoplasias mieloides, 31 pacientes con LMA (72%), 4 pacientes con LMC (9%) y 8 pacientes con síndrome mielodisplásico (19%). Las características basales de acuerdo con el tipo de trasplante se presentan en la tabla 1. La mediana de edad al momento del trasplante fue 9 años (RIC 4-13 años).

De los pacientes con LMA (31 casos), el 58% fueron sometidos a trasplante en primera remisión completa, el 39% en segunda o subsecuente remisión completa. Un paciente se encontraba en enfermedad activa al momento del trasplante.

Las fuentes de células madre fueron: médula ósea en 22 pacientes (51%), sangre periférica en 11 pacientes (26%) y células madre de cordón en 10 pacientes (23%). La mayoría de los regímenes de condicionamiento fueron mieloablatoivos, el más frecuente fue la combinación basada en busulfán más fludarabina (BUFLU), usada en los trasplantes haploideénticos (tabla 1).

De los 42 pacientes evaluables para injerto, 3 pacientes tuvieron falla de injerto para neutrófilos, 2 del grupo de cordón, 1 paciente con trasplante autólogo. En cuanto al injerto de plaquetas 7 pacientes tuvieron falla del injerto: 4 del grupo de cordón, 1 autólogo, 1 haploideéntico y 1 idéntico.

La incidencia acumulada de EICH agudo fue del 59% (17 eventos). Únicamente un paciente presentó EICH grado III-IV y los órganos afectados fueron el tracto gastrointestinal y el hígado.

En cuanto a complicaciones infecciosas se encontró que: 17 pacientes presentaron infección por CMV (39%). La mediana de infección desde el día de trasplante hasta la detección por carga viral fue 26 días RIC 18-40 días. Sin embargo, solo tres pacientes desarrollaron enfermedad, uno del grupo de cordón y dos del grupo de trasplante haploideéntico. El órgano blanco fue pulmón en dos pacientes y gastrointestinal en uno.

Tabla 1 Características demográficas y del trasplante

Características	Total n = 43	Autólogo n = 11	Idéntico n = 11	Haploidéntico n = 11	cordón n = 10	Valor de P
<i>Edad, años</i>						0,43
Mediana (RIC)	9 (4-13)	9 (6-13)	12 (2-14)	10 (4-13)	5 (2-10)	
Rango	1,1-17	1,6-13,9	2,6-17	1,8-15	1,1-14,5	
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	25 (58)	6 (55)	9 (82)	6 (55)	4 (40)	0,28
<i>Diagnóstico</i>						0,27
LMA	31 (72)	11 (100)	7 (64)	7 (64)	6 (60)	
SMD	8 (19)	0	2 (18)	3 (27)	3 (30)	
LMC	4 (9)	0	2 (18)	1 (9)	1 (10)	
<i>Estatus al trasplante (LMA)</i>	n = 31	n = 11	n = 7	n = 7	n = 6	0,37
Primera RC	18 (58)	8 (73)	5 (71)	2 (28)	3 (50)	
Segunda o más RC	12 (39)	3 (27)	2 (28)	4 (57)	3 (50)	
Enfermedad activa	1 (3)	0	0	1 (14)	0	
<i>Fuente celular</i>						0,00
Sangre periférica	11 (26)	3 (27)	5 (46)	3 (27)	0	
Médula ósea	22 (51)	8 (73)	6 (54)	8 (73)	0	
Cordón	10 (23)	0	0	0	10 (100)	
<i>Condicionamiento</i>						0,00
BUFLU + /- MEL + /- TBI	17 (40)	0	4 (36)	11 (100)	2 (20)	
BUCY	11 (26)	6 (54)	4 (36)	0	1 (10)	
BUCY-FLU	4 (9,3)	0	2 (18)	0	2 (20)	
CYFLU-TBI	2 (4,6)	0	0	0	2 (20)	
CY-TBI	5 (11,6)	5 (45)	0	0	0	
FLU-TBI	4 (9,3)	0	1(9)	0	3 (30)	
<i>Tipo de condicionamiento</i>						0,02
Mieloablatoivo	38 (88)	11 (100)	11 (100)	7 (64)	9 (90)	
No mieloablatoivo	5 (12)	0	0	4 (36)	1 (10)	
<i>Radioterapia</i>	21 (49)	5 (45)	2 (18)	9 (82)	5 (50)	0,029
<i>Infección por CMV</i>	17 (39)	0	3 (27)	8 (72)	6 (60)	0,01
<i>Infecciones bacterianas</i>	23(54)	4 (36,3)	3 (27,3)	8 (72)	8 (80)	0,12

LMA: leucemia mieloide aguda, SMD: síndrome mielodisplásico, LMC: leucemia mieloide crónica, RC: remisión completa, BU: busulfan, FLU: fludarabina, MEL: melfalán, TBI: irradiación corporal total, CY: ciclofosfamida, CMV: citomegalovirus.

El 54% de los pacientes presentó alguna infección bacteriana en el periodo postrasplante. La mediana de tiempo entre el trasplante y la infección fue 24 días RIC 10-59 días. El porcentaje más alto de infecciones estuvo en los pacientes con trasplantes haploidéntico y de cordón.

El 14% de los pacientes presentó cistitis hemorrágica, la mediana de tiempo en que apareció la cistitis fue 28 días, RIC 27-59 días. Hubo mayor compromiso en los niños con trasplante haploidéntico (40%). Solo 4,6% del total presentó enfermedad venooclusiva hepática.

El tiempo medio de seguimiento fue de 22 meses (RIC 4,2-48 meses). En los pacientes analizados se encontró una supervivencia global a 1 y 5 años de año 60% y 56% respectivamente (fig. 1). En el análisis dependiendo del tipo de trasplante los resultados fueron supervivencia global en trasplante alogénico de 67% a 1 año y a 5 años 61%. Para el trasplante autólogo fue de 40% a 1 y 5 años ($p=0,45$). La supervivencia libre de evento para toda la cohorte a 1 y 5 años fue de 57% y 38% respectivamente (fig. 1); para el trasplante alogénico fue de 64% en el primer año y 44% a 5 años, para el trasplante autólogo fue de 36% a 1 año y 18% a 5 años ($p=0,14$).

En el grupo de trasplante alogénico, se dividió el análisis de la supervivencia dependiendo del tipo de donante. La supervivencia global a 5 años para cada tipo de trasplante fue: cordón 40%, idéntico 89%, haploidéntico 53% ($p=0,06$). La supervivencia libre de evento a 5 años fue: cordón 34%, idéntico 57%, haploidéntico 54% ($p=0,12$) (fig. 2).

La mortalidad relacionada al trasplante a 100 días fue de 15% y a 1 año fue del 19%. En total 18 pacientes murieron (42%), la mediana de mortalidad fue 4 meses (2-7 meses) y la principal causa fue relacionada con la recaída (10 pacientes), seguida de causas relacionadas con el trasplante (8 pacientes) y generalmente estaban asociadas a complicaciones infecciosas.

Discusión

El TCMH es una opción de tratamiento para los pacientes con neoplasias mieloides, pues comparada con quimioterapia ofrece mejores tasas de supervivencia en ciertos grupos de pacientes^{21,22}. En países de escasos recursos sin acceso a

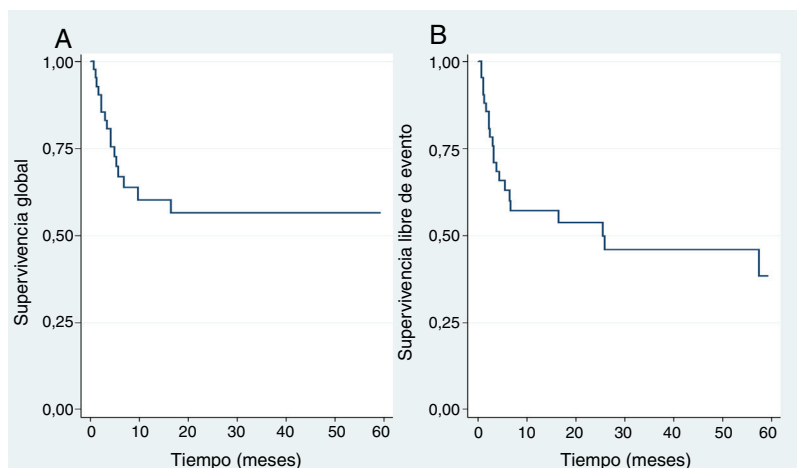


Figura 1 Supervivencia global (A) y libre de evento (B) para todos los pacientes.

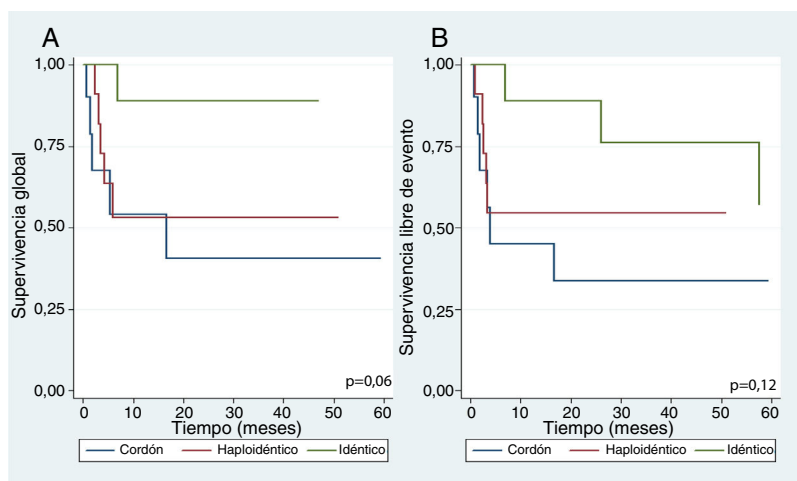


Figura 2 Supervivencia global (A) y libre de evento (B) para el grupo con trasplante alogénico.

TCMH se ha reportado una tasa supervivencia global de 7% en niños con diagnóstico de LMA en recaída, atribuido a las limitaciones para acceder al tratamiento²³.

La supervivencia global a 5 años de nuestra cohorte fue del 56%, lo cual es comparable con estudios previos^{24,25} y se evidenció una diferencia en la supervivencia de los pacientes con trasplante alogénico y autólogo, sin embargo, esta no fue significativa estadísticamente. Para Woods *et al.* la tasa de supervivencia global en el trasplante autólogo era similar a la quimioterapia, pero la toxicidad relacionada al tratamiento era significativamente mayor²⁴, por lo cual no está indicado en la actualidad y en la institución se dejaron de realizar desde el 2008.

Para el grupo de trasplante alogénico la supervivencia global a 5 años fue del 61%, cifra similar a la encontrada en otros estudios donde las tasas oscilan entre 43%-72%²⁴. Se debe tener en cuenta que nuestra población incluye pacientes con diagnóstico de LMA, LMC y SMD, pueden encontrarse variaciones al compararnos con otros estudios pues los resultados se modifican dependiendo del subtipo de LMA, el riesgo citogenético y las estrategias usadas

en el trasplante. En el análisis de la supervivencia global y libre de evento para cada tipo de donante alogénico no se encontró diferencias significativas ($p=0,06$) y esto concuerda con otros estudios realizados²⁶⁻²⁸.

Una de las complicaciones más comunes del trasplante alogénico es la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y en nuestro caso el EICH global agudo fue de 59%. La incidencia de EICH agudo en otros estudios se encuentra entre el 35%-50%, las variaciones en los resultados depende de: la fuente de células madre, la edad del paciente, el acondicionamiento y la profilaxis utilizada^{29,30}. En nuestra cohorte a pesar de una incidencia de EICH elevada solo un paciente presentó EICH severo.

La mortalidad relacionada al trasplante a un año fue del 19% lo cual es similar a lo reportado por Zittoun *et al.* (17,3%)³¹. Para Woods *et al.* la tasa de mortalidad no relacionada a recaída en pacientes con LMA en primera remisión completa fue del 14%²⁴.

Nuestro estudio tuvo varias limitaciones, incluido un diseño retrospectivo, el número reducido de pacientes, además se debe tener en cuenta que en 15 años se han

implementado cambios en el acceso a recursos de diagnóstico y de seguimiento, las indicaciones, la técnica y los cuidados de apoyo del trasplante lo cual puede sesgar los resultados del estudio. Según la literatura, existen otros factores que pueden influir en la supervivencia global y libre de evento en los pacientes con neoplasia mieloide, como: el nivel de enfermedad mínima residual antes del trasplante, las características citogenéticas y el tiempo entre el diagnóstico y el trasplante. En nuestro estudio no se evaluaron estos factores, debido a que estos datos no se encontraron en más del 20% de los registros.

La baja tasa de mortalidad y complicaciones relacionadas al trasplante sugiere que el trasplante de células madre hematopoyéticas es una alternativa factible como tratamiento para pacientes con neoplasias mieloides en nuestro medio.

Fuentes de apoyo

Fundación Valle del Lili.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene algún conflicto de intereses en relación con la información de este artículo.

Bibliografía

- Redner A, Kessel R, Acute Myeloid Leukemia. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th Edition. Elsevier. 390-406.
- Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, Spector LG. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:728-33.
- Pinkel D. "Allogeneic marrow transplantation in children with acute leukemia: a practice whose time has gone": twenty years later. *Leukemia*. 2009;23:2189-96.
- Flower A, Cairo MS. The evolution of allogeneic stem cell transplant for children and adolescents with acute myeloid leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017;15:52-62.
- Rau ATK, Shreedhara AK, Kumar S. Myelodysplastic syndromes in children: where are we today? *Ochsner J*. 2012;12:216-20.
- Rubnitz JE. Current Management of Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Pediatr Drugs*. 2017;19:1-10.
- Hijjiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016;127:392-9.
- Gluckman E. Choice of the donor according to HLA typing and stem cell source. En: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T, editores. *EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. 6th ed. Geneva, Switzerland: EBMT-ESH (European Group for Blood and Marrow Transplantation - European School of Haematology); 2012. p. 176-95.
- Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, Apperley J, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1628-33.
- Sanz J, Picardi A, Hernández Boluda JC, Martín C, Ferrá C, Nozzoli C, et al. Impact of graft-versus-host disease prophylaxis on outcomes after myeloablative single-Unit umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:1387-92.
- Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:35.
- Mrsić M, Labar B, Bogdanić V, Nemet D, Pavletić Z, Plavšić F, et al. Combination of cyclosporin and methotrexate for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 1990;6:137-41.
- Ringdén O, Klaesson S, Sundberg B, Ljungman P, Lönnquist B, Persson U. Decreased incidence of graft-versus-host disease and improved survival with methotrexate combined with cyclosporin compared with monotherapy in recipients of bone marrow from donors other than HLA identical siblings. *Bone Marrow Transplant*. 1992;9:19-25.
- Klein OR, Buddenbaum J, Tucker N, Chen AR, Gamper CJ, Loeb D, et al. Nonmyeloablative Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Pediatric and Young Adult Patients with High-Risk Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:325-32.
- Robinson TM, O'Donnell PV, Fuchs EJ, Luznik L. Haploidentical bone marrow and stem cell transplantation: experience with post-transplantation cyclophosphamide. *Semin Hematol*. 2016;53:90-7.
- Luznik L, O'Donnell PV, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol*. 2012;39:683-93.
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storer J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1143-238.
- Kim HT, Armand P. Clinical Endpoints in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation studies: the cost of freedom. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:860-6.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hovs J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:825-8.
- Szydlo R. Statistical evaluation of HSCT data. In: *EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. 6th ed. Geneva, Switzerland: EBMT-ESH (European Group for Blood and Marrow Transplantation - European School of Haematology); 2012. p. 613-28.
- Nesbit ME, Buckley JD, Feig SA, Anderson JR, Lampkin B, Bernstein ID, et al. Chemotherapy for induction of remission of childhood acute myeloid leukemia followed by marrow transplantation or multiagent chemotherapy: a report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1994;12:127-35.
- Dahl GV, Kalwinsky DK, Mirro J, Look AT, Pui CH, Murphy SB, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in a program of intensive sequential chemotherapy for children and young adults with acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *J Clin Oncol*. 1990;8:295-303.
- Marjerrison S, Antillon F, Bonilla M, Fu L, Martinez R, Valverde P, et al. Outcome of children treated for relapsed acute myeloid leukemia in Central America. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1222-6.
- Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood*. 2001;97:56-62.
- Wayne AS, Baird K, Egeler RM. Hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57:1-25.

26. Jaiswal SR, Chakrabarti S. Haploidentical transplantation in children with acute leukemia: The unresolved issues. *Adv Hematol.* 2016;2016:3467672.
27. Fabricius WA, Ramanathan M. Review on haploidentical hematopoietic cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Adv Hematol.* 2016;2016:5726132.
28. Mancusi A, Ruggeri L, Velardi A. Haploidentical hematopoietic transplantation for the cure of leukemia: from its biology to clinical translation. *Blood.* 2016;128:2616–23.
29. Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute graft versus host disease: A comprehensive review. *Anticancer Res.* 2017;37:1547–55.
30. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:35.
31. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 1995;332:217–23.