

**GIANCARLO FATOBENE**

**Análise comparativa de desfechos clínicos do transplante de cordão umbilical vs. transplante haploidêntico e otimização dos critérios de seleção de unidades de cordão umbilical para transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes com doenças hematológicas malignas**

**SÃO PAULO**

**2023**

**GIANCARLO FATOBENE**

**Análise comparativa de desfechos clínicos do transplante de cordão umbilical vs. transplante haploidêntico e otimização dos critérios de seleção de unidades de cordão umbilical para transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes com doenças hematológicas malignas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas  
Área de concentração: Distúrbios do crescimento celular, hemodinâmicos e da hemostasia

Orientador: Prof. Dr. Vanderson Geraldo Rocha

**SÃO PAULO**

**2023**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fatobene, Giancarlo

Análise comparativa de desfechos clínicos do transplante de cordão umbilical vs. transplante haploidêntico e otimização dos critérios de seleção de unidades de cordão umbilical para transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes com doenças hematológicas malignas / Giancarlo Fatobene. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado) --Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia

Orientador: Vanderson Geraldo Rocha

Descritores: 1.Transplante de células-tronco hematopoéticas 2.Transplante de células-tronco de sangue do cordão umbilical 3.Transplante haploidêntico 4.Neoplasias hematológicas 5.Linfoma 6.Análise de sobrevida 7.Resultado do tratamento

USP/FM/DBD-286/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **AGRADECIMENTOS**

Aos pacientes, motivação e finalidade desta tese.

A meus pais, pelo exemplo, amor e interesse em minha jornada na vida e academia.

A meus tantos professores, antigos, atuais e do porvir.

Especialmente ao Prof. Dr. Vanderson Rocha, por instigar-me à incessante busca do desconhecido, construção de novos caminhos na ciência e luta pela melhoria das condições em que tratamos nossos pacientes, bem como pela paciência com meus erros.

À Dra. Mary Evelyn Dantas Flowers, por sua mentoria atenta e construtiva, exemplo de prática médica a beira leito, ética e seriedade em fazer pesquisa científica e crença em meu potencial.

À Dra. Ana Costa Cordeiro, pelo aprendizado mútuo, comentários para esta tese e outros trabalhos e amizade que tanto prezo.

À banca julgadora, pelo tempo e comentários.

Ao Gustavo Henrique Silva, pela paciência, apoio e risos.

Aos meus colegas, colaboradores e amigos, que abençoam e engrandecem minha existência.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

**Referências:** adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

**Regulamento da pós-graduação programa de Ciências Médicas para teses apresentadas na forma de compilação de artigos:** Resolução CoPGr N° 7415, de 18 de outubro de 2017.

**Normalização:** Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

**Abreviaturas dos títulos dos periódicos** de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

## RESUMO

Fatobene G. Análise comparativa de desfechos clínicos do transplante de cordão umbilical vs. transplante haploidêntico e otimização dos critérios de seleção de unidades de cordão umbilical para transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes com doenças hematológicas malignas [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Muitos pacientes com neoplasias hematológicas de alto risco necessitam de transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico como estratégia de remissão em longo prazo. Para candidatos a transplantes sem doadores aparentados ou não-aparentados HLA-compatíveis, o transplante aparentado haploidêntico com ciclofosfamida pós-transplante (Haplo-CPT) e sangue de cordão umbilical (SCU), especialmente transplante de duplo cordão (TDC) em adultos, são opções igualmente válidas e de amplo uso. No entanto, a comparação entre esses dois tipos de doador no contexto de condicionamento não-mieloablativo em pacientes com linfoma não era conhecido no momento da proposição da presente tese. Tampouco eram bem estabelecidos critérios de seleção de unidades de SCU para TDC com o intuito de otimizar os desfechos pós-transplante. Para responder a essas questões, fizemos análises retrospectivas usando os registros Eurocord/EBMT e CIBMTR. Comparando desfechos de receptores adultos com linfoma entre doador Haplo (N=526) e transplante de SCU (N=214) de 2009 a 2016, sobrevida global (SG) foi menor com transplante de SCU comparado a Haplo-CPT medula óssea (MO) e de sangue periférico (SP) (Razão de risco [RR] 1,55, P=0,001; e RR 1,59, P=0,005, respectivamente), em razão de maior mortalidade relacionada a transplante (MRT) em SCU. Com o intuito de otimizar os resultados de TDC, fizemos uma análise para determinar critérios otimizados para seleção de unidades SCU para 1.375 pacientes com neoplasias hematológicas malignas transplantados entre 2006 e 2017. Células nucleares totais (CNT,  $\leq 3,5$  vs.  $> 3,5 \times 10^7/\text{kg}$ , RR 1,53, P=0,01), número de *mismatches* HLA em menor resolução ( $\geq 2$  vs. 0-1, RR 1,28, P=0,01) e número de células CD34+ da unidade vencedora ( $\geq 0,7$  vs.  $< 0,7 \times 10^7/\text{kg}$ , RR 1,34, P=0,03) foram fatores preditivos independentes para SG. Por fim, determinamos o papel de HLA de alta resolução em 963 receptores adultos de TDC com neoplasias hematológicas malignas entre 2006 e 2019. Pacientes cujo enxerto tinha  $\leq 3$  mismatches alélicos ( $\geq 5/8$ ) tiveram maior SG (RR 1,40, P=0,005) e menor MRT (RR 1,54, P=0,002) que aqueles com  $\geq 4$  mismatches alélicos ( $\leq 4/8$ ). Em resumo, nossos dados favorecem doador haploidêntico em comparação a SCU em pacientes com linfoma recebendo transplante não-mieloablativo. No TDC em neoplasias hematológicas, desfechos superiores são obtidos ao selecionar unidades de SCU com até 3 mismatches HLA alélicos, CNT  $> 3,5 \times 10^7/\text{kg}$  (unidades combinadas) e dose de células CD34+  $\geq 0,7 \times 10^5/\text{kg}$  (por unidade).

**Palavras-chave:** Transplante de células-tronco hematopoéticas. Transplante de células-tronco de sangue do cordão umbilical. Transplante haploidêntico. Neoplasias hematológicas. Linfoma. Análise de sobrevida. Resultado do tratamento.

## ABSTRACT

Fatobene G. Comparative analysis of clinical outcomes following unrelated cord blood transplant vs. haploidentical transplantation and optimization of selection criteria of cord blood units for hematopoietic cell transplantation in patients with hematologic malignancies [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Several patients with high-risk hematologic malignancies require allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) as a long-term remission strategy. For transplant candidates without an HLA-matched related or unrelated donor, haploidentical related transplantation with post-transplant cyclophosphamide (Haplo-PTCY) and unrelated cord blood (UCB), especially double-unit UCB transplantation (dUCBT) in adults, are equally valid graft types and widely used. However, the comparison between these two donor types in the setting of non-myeloablative conditioning in patients with lymphoma was unknown at the time of the design of the present thesis. Nor were well-established criteria for selecting UCB units for dUCBT to improve post-transplant outcomes. To address these questions, we performed retrospective analyzes using the Eurocord/EBMT and CIBMTR registries. Comparing the outcomes of adult patients with lymphoma undergoing Haplo-PTCY (N=526) or UCB transplantation (N=214) from 2009 to 2016, overall survival (OS) was lower with UCB transplant compared to Haplo-PTCY bone marrow and peripheral blood (Hazard ratio [HR] 1.55, P=.001; and HR 1.59, P=.005, respectively) due to higher transplant-related mortality (TRM) in the UCB HCT group. In order to optimize dUCBT outcomes, we sought to determine optimal criteria for selecting UCB units for 1,375 patients with hematologic malignancies undergoing HCT between 2006 and 2017. Total nucleated cells (TNC,  $\leq 3.5$  vs.  $> 3.5 \times 10^7/\text{kg}$ , HR 1.53, P=.01), number of HLA mismatches at lower resolution ( $\geq 2$  vs. 0-1, HR 1.28, P=.01) and number of CD34+ cells of the winning unit ( $\geq 0.7$  vs.  $< 0.7 \times 10^7/\text{kg}$ , HR 1.34, P=.03) were independent predictors for OS. Finally, we studied the role of allele-level HLA match in 963 adult recipients of dUCBT with hematologic malignancies between 2006 and 2019. Patients whose graft had  $\leq 3$  allele HLA mismatches ( $\geq 5/8$ ) had higher OS (HR 1.40, P= .005) and lower TRM (HR 1.54, P=.002) compared with those with  $\geq 4$  allele mismatches ( $\leq 4/8$ ). Taken together, our data favors Haplo-PTCY over UCB HCT in patients with lymphoma receiving non-myeloablative conditioning. In dUCBT for hematologic malignancies, superior outcomes are obtained when choosing UCB units with up to 3 allele HLA mismatches, TNC  $> 3.5 \times 10^7/\text{kg}$  (combined units) and CD34+ cell dose  $\geq 0.7 \times 10^5/\text{kg}$  (per unit).

**Keywords:** Hematopoietic stem cell transplantation. Cord blood stem cell transplantation. Transplantation, haploidentical. Hematologic neoplasms. Lymphoma. Survival analysis. Treatment outcome.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1. Transplante de células tronco-hematopoiéticas: perspectiva histórica .....	1
1.2. Aspectos práticos do transplante de células tronco-hematopoiéticas .....	2
1.3. Critérios de seleção de doadores alogênicos .....	3
1.4. Doadores alternativos .....	4
1.5. Transplante de células-tronco hematopoiéticas com doador alternativo em linfomas.....	5
1.6. Transplante de sangue de cordão umbilical com duas unidades.....	7
1.7. Papel da tipagem HLA de alta resolução em pacientes submetidos a transplante de duplo cordão .....	7
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>9</b>
2.1. Objetivo geral.....	9
2.2. Objetivos específicos .....	9
<b>3. APROVAÇÃO ÉTICA</b> .....	<b>11</b>
<b>4. MANUSCRITOS PUBLICADOS</b> .....	<b>12</b>
<b>5. ANÁLISE CRÍTICA DAS PUBLICAÇÕES</b> .....	<b>13</b>
<b>6. PERSPECTIVAS PARA FUTUROS TRABALHOS</b> .....	<b>17</b>
<b>7. CONCLUSÕES</b> .....	<b>19</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>22</b>



## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Transplante de células tronco-hematopoiéticas: perspectiva histórica

As primeiras tentativas de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em humanos datam dos anos 60.<sup>1</sup> Após falhas desastrosas desses procedimentos iniciais, diversos estudos em modelos animais levaram a uma rápida aquisição de conhecimento sobre o papel da irradiação e quimioterápicos no preparo da medula óssea para o transplante;<sup>2</sup> o efeito do sistema antigênico leucocitário humano (HLA, do inglês *Human Leukocyte Antigen*) no desenvolvimento de rejeição do enxerto e doença do enxerto-contra-hospedeiro (DECH);<sup>3</sup> e o uso de agentes imunossupressores por tempo limitado para prevenção de DECH.<sup>4</sup>

Desde então, as últimas quatro décadas assistiram a imensos avanços técnicos e científicos na área de TCTH, permitindo a realização de procedimentos cada vez mais seguros, previsíveis e eficazes para o tratamento de diferentes doenças hematológicas malignas e benignas. Por essa razão, o número de transplantes e centros transplantadores aumentou exponencialmente em diversos continentes e países, chegando a mais de 65.000 transplantes realizados anualmente em 77 países e sem evidência de saturação.<sup>5</sup>

No Brasil, o primeiro transplante de medula óssea realizado foi em 1979 na Universidade Federal do Paraná, capitaneado pelo Prof. Dr. Ricardo Pasquini.<sup>6</sup> Desde então, aproximadamente 100 centros brasileiros realizam essa modalidade de tratamento em todas as partes do país.<sup>7</sup>

## 1.2. Aspectos práticos do transplante de células tronco-hematopoiéticas

O TCTH pode ser dividido de acordo com o tipo do doador: 1) autólogo, quando o paciente doa suas próprias células-tronco hematopoiéticas (CTH); singênico, no caso de um paciente receber CTH de irmão gêmeo idêntico; ou alogênico, no caso de o receptor e doador serem indivíduos geneticamente não-idênticos.

Doadores alogênicos podem ser aparentados ou não-aparentados. Esses últimos são oriundos de registros nacionais de doadores como o *National Marrow Donor Program* (NMDP), nos Estados Unidos, e o Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REREME), no Brasil.<sup>8</sup> Podem ser HLA-compatíveis, quando compartilham compatibilidade em um número específico de loci HLA, ou HLA-incompatíveis, quando apresentam disparidade em um ou mais loci HLA.<sup>9</sup>

Brevemente, o TCTH alogênico consiste na administração de um regime preparativo, também chamado de regime de condicionamento, composto por fármacos quimioterápicos (p.ex., bussulfano, melfalano, fludarabina e ciclofosfamida) e/ou irradiação corporal total (TBI, do inglês *total body irradiation*).<sup>10</sup> Quanto à sua intensidade, o regime de condicionamento pode ser mieloablativo ou de intensidade reduzida, a depender do tipo de doença e status do receptor. Em seguida, realiza-se a infusão das CTH (D0), as quais podem ser provenientes de medula óssea, células progenitoras periféricas coletadas por aférese ou sangue de cordão umbilical.<sup>11,12</sup> Logo antes ou após a infusão, iniciam-se medicamentos imunossupressores por um período que varia de três a seis meses (p. ex., globulina antitimocítica [do inglês, *anti-thymocyte globulin* ou ATG], ciclosporina, metotrexato, micofenolato e outros) para prevenção de DECH. Durante as primeiras duas a três semanas pós-infusão, ocorre um período de aplasia medular e necessidade transfusional, bem como o início ou piora de toxicidades como mucosite, diarreia, inapetência e outros.<sup>13</sup> Durante esse período crítico, é comum que ocorram infecções bacterianas potencialmente graves, demandando pronto início de tratamento antimicrobiano.<sup>14</sup> A enxertia neutrofílica dá-se, em geral, entre o D+15 ao de D+21.

Após a enxertia, infecções virais, especialmente reativação do citomegalovírus (CMV), são frequentes e exigem monitoração semanal e tratamento preemptivo quando

indicado.<sup>15,16</sup> Letemovir pode ser usado como terapia profilática para reativação e doença por CMV em pacientes de alto risco.<sup>17</sup> Do período perienxertia até 100 dias após o transplante, ainda que também possa ocorrer após esse período, pode haver o advento da DECH aguda, que pode acometer pele, fígado e/ou intestino em graus variados de gravidade em 30-70% dos pacientes.<sup>18,19</sup> Mais tardiamente, em geral após o D+100, pode haver o diagnóstico da DECH crônica, comprometendo virtualmente qualquer tecido do corpo em 18-63% dos transplantes.<sup>20,21</sup> Ambos os tipos de DECH são tratados com corticoterapia como primeira linha e, a depender da gravidade e resposta a essa terapia, podem necessitar de fármacos imunossupressores de segunda linha ou subsequente.<sup>22,23</sup>

### **1.3. Critérios de seleção de doadores alogênicos**

Ao selecionar um doador alogênico para um paciente, levam-se em conta diversos fatores. O doador ideal é um irmão HLA-idêntico considerando, minimamente, os loci HLA-A, B, C e DRB1. No entanto, apenas 30% dos pacientes candidatos a TCTH dispõem desse tipo de doador.<sup>24</sup> Nos demais casos, procura-se um doador não-aparentado nos registros de doadores mencionados acima. Para doadores não-aparentados adultos voluntários, a compatibilidade HLA em nível alélico (também conhecida como “em alta resolução”) é de fundamental importância, sendo preferido um doador 8/8 HLA-compatível considerando HLA-A, B, C e DRB1.<sup>25</sup> Caso haja múltiplos doadores 8/8 HLA-compatíveis, outras características do doador também são consideradas, tais como: compatibilidade HLA-DRB3/4/5 e HLA-DQB1, disparidade DPB1 permissiva, idade, sexo, paridade, soropositividade para CMV, raça/etnia e outros.<sup>26</sup> A identificação de um doador não-aparentado depende principalmente da raça/etnia do receptor, de modo que a probabilidade de encontrar um doador não-aparentado é de 70% entre caucasianos, enquanto apenas de 16% entre negros da América do Sul ou Central.<sup>27</sup> Caso não haja um doador 8/8 HLA-compatível aparentado ou não-aparentado, podemos recorrer aos doadores ditos “alternativos”.

#### 1.4. Doadores alternativos

Doadores não-aparentados 7/8-HLA-compatíveis, sangue de cordão umbilical não-relacionado e, mais recentemente, doadores aparentados haploidênticos são considerados transplantes alternativos. Para esta tese, consideramos a análise dessas últimas duas opções.

O uso de sangue do cordão umbilical (SCU) expande o *pool* de doadores e tem a vantagem de ser prontamente disponível e tolerar maior disparidade HLA entre doador e receptor.<sup>28,29</sup> Após o primeiro transplante de sangue de cordão umbilical (TSCU) ser realizado na França, em 1989,<sup>30</sup> uma série de avanços foram feitos nesse tipo de transplante. Por exemplo, demonstrou-se que a dose celular da unidade de SCU é fortemente associada a sobrevida global (SG) e enxertia neutrofílica.<sup>31</sup> Verificou-se, também, que a compatibilidade HLA em nível alélico tem impacto na SG do TSCU, de modo que é possível fazer uma melhor seleção de unidades de SCU disponíveis.<sup>32</sup> O uso de condicionamento mieloablativo em adultos também foi associado com boa sobrevida livre de doença (SLD).<sup>33–35</sup> Ademais, outros fatores foram paulatinamente incorporados à prática clínica com impacto nos desfechos pós-transplante: certificação de bancos de SCU, terapia viral preemptiva e profilática, uso de unidades não-depletadas do volume hemático, pesquisa de anticorpos doador-específicos, entre outros.<sup>36</sup> Assistiu-se, assim, a uma melhora progressiva de SG e SLD nesses receptores ao longo do tempo, e, de fato, alguns estudos prospectivos mostraram resultados comparáveis a doadores adultos 8/8 HLA-compatíveis aparentados e não-aparentados.<sup>29,37–39</sup>

O transplante haploidêntico, por sua vez, consiste no uso de um doador que tenha uma única cópia idêntica do cromossomo 6 (onde localizam-se os loci HLA) em relação ao receptor. Virtualmente, todos os candidatos a transplante têm um doador haploidêntico, isto é, pais, irmãos, filhos e até mesmo outros familiares (primos, tios e outros).<sup>40</sup> Como há intensa alorreatividade bidirecional nesse tipo de transplante, os primeiros resultados foram marcados por alta taxa de falha de enxertia, DECH e mortalidade.<sup>41–43</sup> Nas últimas duas décadas, entretanto, diferentes plataformas foram desenvolvidas para reduzir essas complicações.<sup>44–46</sup> A técnica que mais rapidamente se

popularizou foi o uso de ciclofosfamida pós-transplante. Nessa plataforma, administra-se ciclofosfamida três dias após a infusão das CTH, permitindo a depleção *in vivo* de linfócitos alorreativos em rápida multiplicação e, ao mesmo, tempo preservando linfócitos não-reativos e CTH, relativamente resistentes a esse agente alquilante.<sup>47-50</sup> Notavelmente, essa plataforma foi associada a baixa incidência de DECH e mortalidade não relacionada à recidiva de doença (MNRD).<sup>51</sup> Diversos estudos retrospectivos têm confirmado que os desfechos do transplante haploidêntico com ciclofosfamida pós-transplante (Haplo-CPT) são similares a doadores 8/8 HLA-compatíveis aparentados e não aparentados em leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA) e linfomas usando profilaxia de DECH baseada em inibidor de calcineurina e metotrexato/micofenolato,<sup>52-54</sup> embora o tempo de seguimento dos desfechos após Haplo-CPT sejam relativamente mais curtos em comparação a TSCU e outros tipos de doadores. Por outro lado, TSCU tem sido associado a aumento de MNRD e recuperação hematológica retardada,<sup>29,55</sup> além de, possivelmente, custos mais elevados.

### **1.5. Transplante de células-tronco hematopoiéticas com doador alternativo em linfomas**

O TCTH alogênico é uma terapia potencialmente curativa para pacientes com linfoma não-Hodgkin e linfoma de Hodgkin em estadio avançado, recidivado ou refratário.<sup>56-59</sup> Estudos comparativos demonstraram menores taxas de recaída após TCTH alogênico em comparação ao autólogo.<sup>60,61</sup> Mais recentemente, após a aprovação de diferentes produtos comerciais de células T CAR (do inglês, *chimeric antigen receptor*), TCTH alogênico continua sendo um tratamento eficaz para casos que tenham falhado a essa terapia<sup>62,63</sup> ou mesmo naqueles em que não tenham acesso a ela.<sup>64</sup> No entanto, a ausência de um irmão doador 8/8 HLA-compatível e, eventualmente, atrasos proibitivos na disponibilidade de doadores HLA-compatíveis não-aparentados são os principais desafios.

Tanto o Haplo-CPT quanto TSCU foram considerados eficazes em pacientes adultos com linfoma em vários estudos,<sup>65-67</sup> ambos com desfechos encorajadores.

Semelhantemente aos resultados encontrados em LMA e LLA,<sup>52,54</sup> um grande estudo do *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* incluindo 987 pacientes adultos com linfoma não encontrou nenhuma diferença significativa entre Haplo-CPT e transplante de doadores HLA-idênticos em termos de recidiva de doença (RD), MNRD, SLD e SG, enquanto a incidência de DECH crônica foi significativamente menor no grupo Haplo-CPT.<sup>68</sup> Outro estudo do CIBMTR de 917 pacientes adultos com linfoma não mostrou diferença em RD, MNRD e SLD entre Haplo-CPT e doadores HLA-compatíveis não-aparentados.<sup>53</sup> Da mesma forma, um estudo recente da *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* de 709 adultos com linfoma de Hodgkin não encontrou diferenças significativas em SG ou SLD entre Haplo-CPT e doadores HLA-compatíveis aparentados e não-aparentados, enquanto o desfecho composto de sobrevida livre de DECH crônica e recidiva (SLDR) foi significativamente superior para Haplo-CPT em comparação a doadores HLA-idênticos.<sup>69</sup> Da mesma forma, um pequeno estudo prospectivo comparando pacientes com linfoma de Hodgkin avançado submetidos a TSCU vs. doadores HLA-idênticos sugeriu SLD equivalente.<sup>70</sup> Resultados análogos foram encontrados em um estudo japonês de indivíduos com linfoma folicular recidivado/refratário tratados com TSCU.<sup>71</sup>

Os dados de comparação específica de resultados entre TSCU e Haplo-CPT em pacientes com linfoma são limitados. Um pequeno estudo francês de pacientes com linfoma de Hodgkin submetidos a Haplo-CPT de intensidade reduzida (n = 34) ou TSCU (n = 37) demonstrou que o primeiro grupo teve SLDR em 3 anos superior em comparação com receptores de TSCU.<sup>72</sup> Até onde é conhecido, não há estudos de registro específicos para a comparação de desfechos entre Haplo-CPT vs. TSCU. O estudo fase 3 da *Blood and Bone Marrow Transplantation Clinical Trials Network (BMT CTN) 1101* comparando as duas estratégias recrutou diferentes neoplasias hematológicas, randomizando menos de 100 pacientes com linfoma.<sup>73</sup> Assim, um estudo de registro incluindo apenas pacientes com linfoma teria importância clínica para a escolha entre esses dois tipos de doadores alternativos, pode fornecer tempo de seguimento robusto e explorar diferentes aspectos dessa população específica (Lacuna nº 1).

## **1.6. Transplante de sangue de cordão umbilical com duas unidades**

Como mencionado anteriormente, a dose celular é um determinante crítico dos resultados em TSCU. A dose de células nucleadas totais (CNT) e células CD34+ mostrou-se ter um impacto significativo na enxertia e na SG em transplante de único cordão (TUC).<sup>74,75</sup> O transplante de duplo cordão (TDC), por seu turno, foi adotado para contornar o problema de baixo número de células disponíveis em uma única unidade de SCU. Diferentes estudos relataram SG comparável entre TUC e TDC, embora alguns deles tenham descrito DECH mais grave no TDC.<sup>76-78</sup> Estudos prévios de TDC abordando fatores relacionados à escolha de unidades de SCU (por exemplo, CNT, células CD34+, compatibilidades HLA e ABO ou viabilidade celular CD34+) são principalmente oriundos de centros únicos, incluem um número relativamente pequeno de pacientes ou restritos apenas à análise de alguns desses fatores.<sup>31,79,80</sup> Por essa razão, as diretrizes atuais para seleção de unidades de SCU são baseadas mormente em critérios derivados de estudos de TUC e podem não ser diretamente transponíveis para o contexto de TDC.<sup>26,36,81</sup> Baseado nisso, um estudo abrangente era necessário para determinar como os fatores relacionados à unidade de SCU afetam a SG e outros desfechos especificamente em pacientes adultos com neoplasias hematológicas recebendo TDC, a fim de otimizar os critérios para a seleção da unidade de SCU nesse cenário (Lacuna nº 2).

## **1.7. Papel da tipagem HLA de alta resolução em pacientes submetidos a transplante de duplo cordão**

Embora a compatibilidade HLA seja conhecida por afetar a SG após TDC, a maioria dos estudos baseou-se na compatibilidade HLA em nível antigênico dos loci HLA-A e HLA-B e alélico em HLA-DRB1. No TUC, o aumento do número de loci HLA-incompatíveis em nível alélico foi significativamente associado a uma SG inferior atribuível a maior MNRD.<sup>32,82</sup> Além disso, um número significativo de unidades de SCU

4/6 HLA-compatíveis em resolução inferior correspondem a um número elevado de loci HLA-incompatíveis em nível alélico.<sup>32,82</sup> Esses achados levaram as diretrizes atuais a endossar a tipagem de HLA de alta resolução na seleção de unidades de SCU.<sup>26,36</sup>

Os dados sobre a tipagem HLA de alta resolução no TDC são bastante limitados. Brunstein *et al.*<sup>83</sup> relataram que a incompatibilidade HLA em nível alélico não afetou adversamente os resultados de 342 receptores de TDC, porém a incidência de recidiva foi menor no subgrupo de pacientes com leucemia aguda recebendo unidades 2-5/10 HLA-compatíveis. A compatibilidade HLA interunidade em nível alélico tampouco afetou os resultados de receptores de TDC.<sup>84</sup> Contudo, um estudo demonstrou impacto significativo da compatibilidade do locus HLA-C em alta resolução na SG de receptores de TDC recebendo unidades 2-4/6 HLA-incompatíveis, enquanto esse achado não foi replicado no subgrupo 5-6/6 HLA-compatível.<sup>85</sup> Uma avaliação definitiva do efeito da compatibilidade HLA de alta resolução foi provavelmente prejudicada pelos tamanhos amostrais relativamente pequenos desses estudos. Além disso, apesar de apenas uma unidade de SCU enxertar na maioria dos receptores de TDC (unidade vencedora), a dose de CNT da unidade perdedora demonstrou afetar o enxerto da unidade dominante.<sup>80</sup> Pode-se supor que o efeito da compatibilidade HLA da unidade perdedora possa afetar outros resultados, o que é sugerido por alguns estudos mostrando maior incidência de DECH aguda<sup>78</sup> e menor recidiva<sup>86</sup> nos casos de TDC em comparação a receptores de TUC com compatibilidade HLA semelhante.

Portanto, fazia-se necessária uma análise do impacto da compatibilidade HLA em alta resolução nos desfechos de uma grande coorte de receptores de TDC, a fim de otimizar os critérios de seleção de unidades de SCU e aprofundar a compreensão da biologia singular do TDC (Lacuna nº 3).



## 2. OBJETIVOS

Tendo em vista as Lacunas nº 1, 2 e 3 existentes na literatura sobre seleção de doadores alternativos no momento da concepção desta tese, propuseram-se os seguintes objetivos:

**2.1. Objetivo geral:** determinar melhores doadores alternativos para candidatos com neoplasias hematológicas a TCTH alogênico e que não tenham doadores HLA-compatíveis.

### 2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Comparar resultados de portadores de linfoma submetidos a TSCU vs. Haplo-CPT (**OBJETIVO nº 1**):

- a) comparar desfechos de transplante entre os dois tipos de doador;
- b) avaliar consistência de resultados de modo a excluir efeito de centro transplantador.

2.2.2. Determinar critérios otimizados para seleção de unidades de SCU para TDC em pacientes com neoplasias hematológicas (**OBJETIVO nº 2**):

- a) determinar variáveis relacionadas a unidades de SCU no momento de sua seleção associados a melhor SG e outros desfechos em TDC;
- b) avaliar a interação dessas variáveis em seu efeito nos desfechos;
- c) determinar o número crítico de CNT e células CD34+ da unidade de SCU vencedora e sua significância para desfechos;
- d) determinar o impacto de diferentes combinações de compatibilidade HLA entre as duas unidades do TDC.

2.2.3. Determinar o impacto de compatibilidade HLA de alta resolução em pacientes com neoplasias hematológicas submetidos em TDC (**OBJETIVO nº 3**):

- a) analisar o número de alelos HLA incompatíveis em nível alélico que possam afetar os resultados de TDC;

- b) determinar o impacto da compatibilidade HLA em nível alélico entre o receptor do TDC e a unidade de SCU vencedora / perdedora nos desfechos;
- c) comparar compatibilidade HLA em nível antigênico vs. alélico em TDC;
- d) investigar a interação de outras características relacionadas à unidade de SCU e tipagem HLA em nível alélico.

### **3. APROVAÇÃO ÉTICA**

Os pacientes forneceram consentimento informado por escrito para inclusão de seus dados nos respectivos registros, de acordo com a declaração de Helsinque de 1975. Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do NMDP e Eurocord.

#### 4. MANUSCRITOS PUBLICADOS

- a) Fatobene G, Rocha V, St Martin A, Hamadani M, Robinson S, Bashey A, et al. Nonmyeloablative Alternative Donor Transplantation for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: From the LWP-EBMT, Eurocord, and CIBMTR. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1518–26.
- b) Fatobene G, Volt F, Moreira F, Mariano L, Chevallier P, Furst S, et al. Optimizing selection of double cord blood units for transplantation of adult patients with malignant diseases. *Blood Adv.* 2020;4(24):6327–35.
- c) Fatobene G, Mariano L, Volt F, Moreira F, Conelissen J, Furst S, et al. Impact of Allele-Level HLA-Matching on Outcomes after Double Cord Blood Transplantation in Adults with Malignancies. *Blood Adv.* 2023 Mar 6.

## 5. ANÁLISE CRÍTICA DAS PUBLICAÇÕES

The present thesis aimed to define how to better select alternative donors for malignant hematologic diseases, specifically unrelated cord blood transplantation (UCBT) and haploidentical related donor transplantation (Haplo-HCT). At the time when this thesis was conceived, it was not clear how UCBT and Haplo-HCT compared to each other. As the randomized phase 3 BMT CTN 1101 trial (Haplo-HCT vs. double-unit UCBT) was underway,<sup>73</sup> we anticipated that the trial would predominantly enroll patients with acute leukemias and myelodysplastic syndromes (MDS) and thus be underpowered to detect a significant difference in progression-free survival (PFS) among patients with lymphoma. We then chose to retrospectively investigate the transplant outcomes between these two donor types specifically in patients with non-Hodgkin and classic Hodgkin Lymphoma using the Eurocord/BMT and CIBMTR registries (Objective #1).<sup>73</sup> On the other hand, most UCB transplant activity in adult patients involve double-unit UCBT, yet guidelines on the selection of cord blood units (CBU) were mainly based on single-unit UCBT studies at the time. One could argue that the unique biology of double-unit UCBT would perhaps be disregarded by using selection criteria validated in single-unit UCBT. Therefore, we studied CBU-related factors affecting outcomes following double-unit UCBT using the Eurocord database (Objectives #2 and #3).<sup>87,88</sup>

We demonstrated that nonmyeloablative haploidentical bone marrow and peripheral blood HCT were associated with superior overall survival (OS) and PFS compared to double-unit UCBT in patients with lymphoma.<sup>89</sup> This difference was driven by transplantation-related mortality (TRM) in patients receiving UCBT (Objective #1). These findings are in line with the subsequent results of the BMT CTN 1101 trial,<sup>73</sup> which showed lower OS and higher TRM compared to haploidentical bone marrow HCT although PFS, its primary endpoint, was not significantly different between both graft types. Another contrast between our study and the aforementioned trial was a higher incidence of grade III-IV acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD) in UCBT compared to Haplo-HCT. These differences could be explained by the smaller number of patients, the inclusion of patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome, and

the fact that the trial included only recipients of CBUs with a maximum HLA disparity of 4/6 at lower typing resolution (HLA-A and -B at antigen level and HLA-DRB1 at allele level).

An extended follow-up of the BMT CTN 1101 trial showed that the 5-year OS and PFS were not statistically different between the two graft sources, yet the trial did not complete accrual as initially planned, lacking power to detect a clinically significant difference of 10% in PFS.<sup>90</sup> Notably, the results of the BMT CTN 1101 trial were compared to non-trial CIBMTR-reported recipients of double-unit UCBT and haploidentical bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) HCT, demonstrating that trial results were generalizable and confirming inferior outcomes following double-unit UCBT compared to Haplo-BM or PB with a large sample size after adjusting for different covariates and center effect.<sup>90</sup> Subsequent analyses of the BMT CTN 1101 trial showed no significant difference in quality of life between both donor sources,<sup>91</sup> but Haplo-BM was found to be more cost-effective than double-unit UCBT.<sup>92</sup> In addition, centers with experience in Haplo-HCT had significantly worse results with double-unit UCBT than Haplo-HCT, while no significant difference between these two donor types was found in centers with more experience with double-unit UCBT or little experience with either one.<sup>93</sup>

Despite the evidence of inferior results in nonmyeloablative UCBT compared to Haplo-HCT found in our study<sup>89</sup> and the BMT CTN 1101 trial,<sup>73</sup> the results in the myeloablative setting have been mixed. A Spanish randomized trial comparing myeloablative double-unit UCBT and Haplo-HCT did not meet accrual (only 45 patients enrolled) and therefore was underpowered to detect a significant difference.<sup>94</sup> An EBMT study comparing 147 patients with acute myeloid leukemia undergoing single-unit UCBT with 186 patients receiving haplo-HCT, both receiving a uniform conditioning regimen consisting of fludarabine, busulfan and thiotepa, evidenced higher TRM and lower OS, leukemia-free survival and GVHD relapse-free survival in the UCBT group.<sup>95</sup> In contrast, a recent CIBMTR study on myeloablative conditioning Haplo-HCT (N = 375) vs. UCBT (N = 333) in patients with acute leukemia showed no difference in OS between these groups although hematologic recovery was slower and acute GVHD and NRM were higher in the UCBT group.<sup>96</sup>

The inferior transplant outcomes with double-unit UCBT previously mentioned may have been, at least in part, due to the selection of CBUs. CBU selection is a modifiable variable that can potentially improve transplant outcomes. Although several studies on CBU selection have been reported over the last years,<sup>29,32,80,82,97–101</sup> most of them focused on single-unit UCBT. Current guidelines on CBU selection for double-unit UCBT are also mostly based on single-unit UCBT data.<sup>26,81</sup> Despite the fact only one CBU engrafts in double-unit UCBT (winning unit),<sup>102</sup> the losing unit affects engraftment and may persist with long term microchimerism.<sup>103</sup> This may explain why double-unit UCBT has been associated with lower risk of relapse and higher incidence of GVHD compared to double-unit UCBT.<sup>78,104,105</sup>

Our two studies on double-unit CBU selection (Objectives #2 and #3)<sup>87,88</sup> revealed that two-unit cryopreserved TNC  $> 3.5 \times 10^7/\text{kg}$  and winning-unit cryopreserved CD34+ cell  $\geq 0.7 \times 10^5/\text{kg}$  were significantly associated with improved OS. On the other hand, patients receiving at least one CBU with 2 or more HLA mismatches (MM) at lower resolution typing or 4 or more allele-level HLA MMs had worse OS. TNC, CD34+ cell count and HLA disparity were all previously associated with UCBT outcomes,<sup>74,80,82,97,101</sup> but optimal cutoffs for improved OS had not yet been determined in double-unit UCBT. It is noteworthy that the cutoffs found for two-unit cryopreserved TNC were higher, and for single-unit cryopreserved CD34+ cell count were lower than what is currently preconized in guidelines.<sup>26,81</sup> The negative effect of lower cell doses seemed to be mediated by decreased neutrophil recovery and higher TRM, as previously reported by other studies.<sup>75,80,97,98,101,106</sup> Interestingly, ABO match was also an independent factor associated with mortality, though the effect size was small with marginal significance, and we could not ascertain biological reasons for such an effect.

Recipients of double-unit UCBT with four or more allele-level HLA MM had worse OS due to worse neutrophil recovery and TRM. Increasing the cell dose only partially attenuated this detrimental effect. Prior studies with smaller sample sizes had yielded controversial results regarding the role on allele-level HLA match on transplant outcomes following double-unit UCBT.<sup>79,83,84</sup> Since approximately 90% of our cohort had TNC and CD34+ cell doses above the mentioned cutoffs, one could argue that finding CBUs with up to three allele HLA MM should be prioritized, even at the cost of cell dose, providing

that those critical cutoffs are observed. Another contribution of our work was to show that considering the highest HLA disparity between both CBU pairs was a better predictor of survival than the sum of allele mismatches of both CBUs.

This thesis has several limitations. Apart from consisting of retrospective studies possibly biased by unmeasured factors and the fact that donor choices were based on physician or institutional preference, we acknowledge the following main limitations: 1) the extended period of patient inclusion in objectives #2 and #3, during which clinical practices and transplant outcomes have changed, even though time of transplant was accounted for in all multivariate analyses; 2) we did not have information on the comorbidities of the included patients, as such data is not captured in the EBMT/Eurocord database; 3) for objective #3, typing at HLA-DQB1 and -DPB1 was not available for most patients, even though this data has been shown to affect outcomes following HLA-matched donor and single-unit UCBT;<sup>25,107,108</sup> 4) we did not analyze the impact of HLA-B leader on transplant outcomes in double-unit UCBT, which is the subject of an ongoing study by our group; 5) Finally, there were not many CBU-recipient pairs for which we had information on the winning unit, although the analyses considering the winning unit were consistent with the main findings for objectives #2 and #3.



## 6. PERSPECTIVAS PARA FUTUROS TRABALHOS

There are several unanswered questions that require attention in future research. The activity of UCBT has declined, while Haplo-HCT has increased in recent years due to evidence suggesting similar or better outcomes, superior cost-effectiveness<sup>92</sup> and faster engraftment in the latter.<sup>73</sup> Another factor contributing to the decrease in UCBT usage has been the implementation of post-transplant cyclophosphamide in 7/8 HLA-matched unrelated donor HCT, which has shown promising results.<sup>109</sup> Therefore, further research should focus on the role of UCBT in the context of other emerging alternative donors.

In haplo-HCT, HLA-B leader-MM, HLA-DRB1/DQB1 MM and HLA-DPB1 non-permissive GVH MM were associated with improved disease-free survival without an increase in chronic GVHD; HLA-DRB1 MM were furthermore associated with decreased disease relapse.<sup>110</sup> As demonstrated in the studies addressing Objectives #2 and #3, cell dose and HLA matching were crucial for determining survival following double-unit UCBT. It would be interesting to compare both donor types, considering only the best-selected grafts (based on HLA matching for haplo-HCT and double-unit UCBT, and TNC and CD34+ cell dose for double-unit UCBT) in a more recent cohort of patients. As previously alluded to, the role of HLA match at specific loci (including HLA-B leader matching) on transplant outcomes is still unknown in double-unit UCBT and warrants investigation.

As HLA mismatching in both donor types may provide advantage in terms of GVL effect,<sup>108,110,111</sup> it would be relevant to determine how optimally-selected haploidentical and double-unit UCB grafts compare to each other and also to HLA-matched/mismatched donors, specifically in patients with high-risk/very high-risk disease index. In pediatric patients with high-risk and relapsed/refractory acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes, UCBT has been shown to yield superior chronic GVHD-free relapse-free survival compared with HLA-matched/mismatched related or unrelated donor HCT.<sup>112</sup> Similarly, UCBT was associated with lower risk of relapse compared to mismatched/matched related or unrelated donor HCT in adults with positive measurable residual disease before transplant.<sup>111</sup> On the other hand, approximately 60% of patients with non-Hodgkin lymphoma undergoing CAR T cell therapy will eventually fail and require

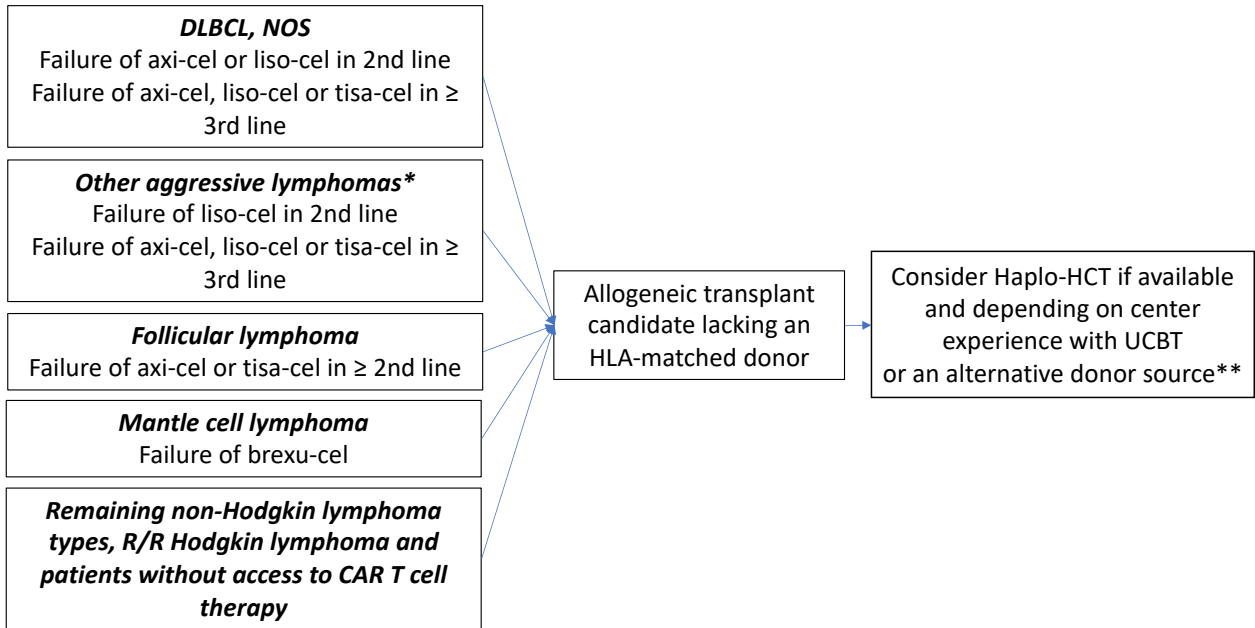
subsequent therapy.<sup>113,114</sup> Allogeneic HCT following CAR T cell therapy has resulted in long-lasting remissions in adults with diffuse large B cell lymphoma, particularly in those with a low disease burden and few lines of salvage therapy between CAR T cell treatment and transplant.<sup>62,63</sup> In this subset of patients with high-risk lymphoma, exploring HLA mismatching in Haplo-HCT and UCBT as a strategy to prevent relapse and achieve long-term disease-free survival should be considered.

Finally, a phase 3 randomized prospective trial comparing double-unit UCBT and haplo-HCT in the myeloablative setting is lacking. Nonetheless, it is unlikely that such a study will ever be conducted due to the slow accrual of similar studies in the past,<sup>73,94</sup> which likely stems from certain transplant centers' preference for performing one of the two graft types and the widespread adoption of haplo-HCT.<sup>115</sup>

## 7. CONCLUSÕES

In patients with lymphoma receiving nonmyeloablative allogeneic transplantation, our data favors Haplo-HCT over double-unit UCBT given the superior OS and PFS observed in the former.<sup>89</sup> For hematologic malignancies treated with double-unit UCBT, our findings indicate that allele-level HLA match, total nucleated cell (TNC) count, and CD34+ cell dose are independent factors associated with better transplant outcomes.<sup>87,88</sup> Double-unit UCBT remains a viable option, as recipients of optimally selected grafts achieve a 2-year OS as high as 60%. Based on our data and current literature,<sup>73,81,87-89</sup> proposed algorithms are summarized in Figures 1 and 2 for transplant candidates lacking an HLA-matched donor and in Figure 3 for patients with hematologic malignancies eligible for double-unit UCBT.

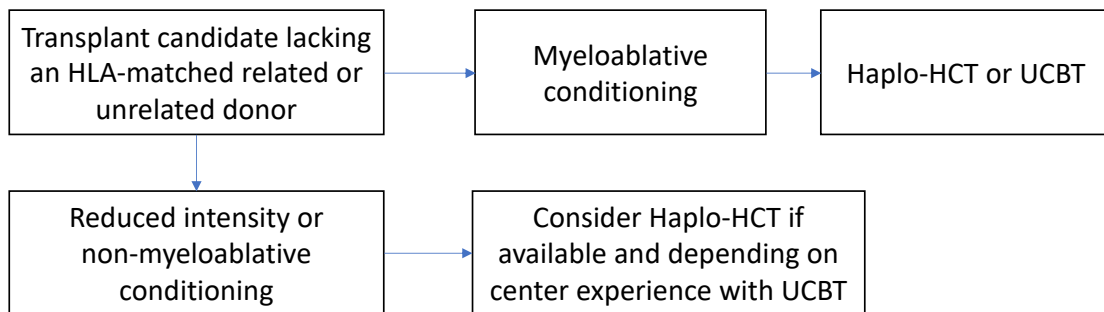
**Figure 1 – Proposed algorithm for alternative donor selection in patients with lymphoma lacking an HLA-matched donor (FDA-approved indications)**



*DLBCL, NOS: diffuse large B cell lymphoma, not otherwise specified; axi-cel: axicabtagene ciloleucel; liso-cel: lisocabtagene maraleucel; tisa-cel: tisagenlecleucel; brexu-cel: brexucabtagene autoleucel; R/R: relapsed/refractory; Haplo-HCT: haploidentical hematopoietic cell transplantation cell transplantation; UCBT: unrelated cord blood transplantation. \*Other aggressive non-Hodgkin lymphomas include (depending on CAR T cell product): high grade B-cell lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, DLBCL arising from indolent lymphoma, and follicular lymphoma grade 3B. \*\*7/8 HLA-matched related or unrelated donors may be considered.*<sup>109,116</sup>

Source: Fatobene, 2020;<sup>89</sup> Fuchs, 2021;<sup>73</sup> Chen, 2023.<sup>117</sup>

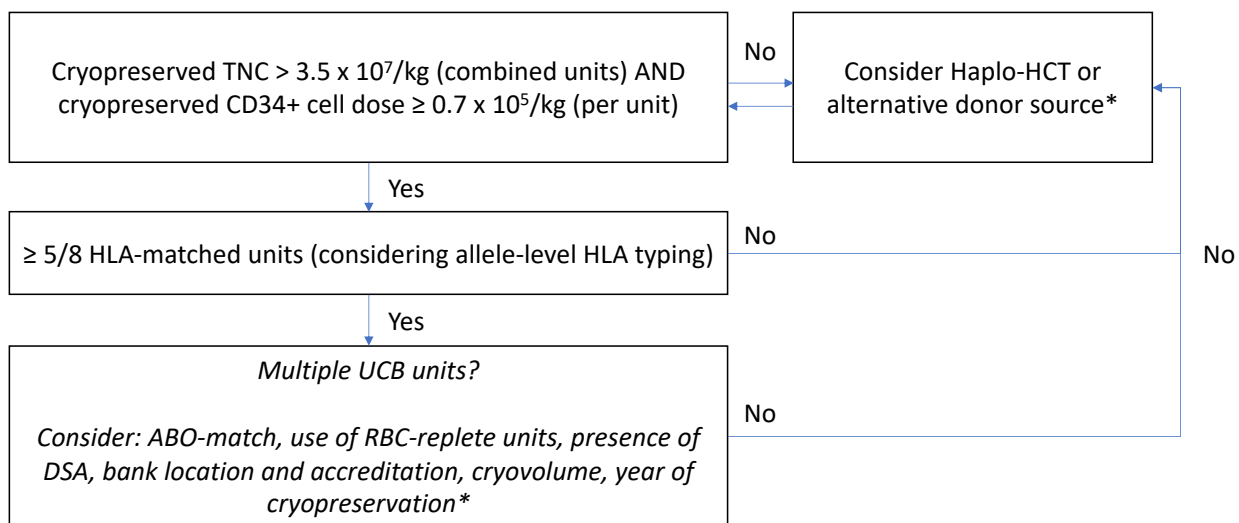
**Figure 2 – Proposed algorithm for alternative donor selection in patients with hematologic malignancies lacking an HLA-matched donor, excluding lymphoma**



*Haplo-HCT: haploidentical hematopoietic cell transplantation cell transplantation; UCBT: unrelated cord blood transplantation.*

Source: Fatobene, 2020;<sup>89</sup> Fuchs, 2021;<sup>73</sup> Wagner, 2021.<sup>96</sup>

**Figure 3 – Proposed selection algorithm of cord blood units for double-unit unrelated cord blood transplantation**



*TNC: total nucleated cell; RBC: red blood cell; DSA: donor specific antibody; Haplo-HCT: haploidentical hematopoietic cell transplantation cell transplantation. \*7/8 HLA-matched related or unrelated donors may be considered.*<sup>109,116</sup>

Source: Barker, 2017;<sup>36</sup> Politikos, 2020;<sup>81</sup> Fatobene, 2020;<sup>88</sup> Fatobene, 2023.<sup>87</sup>

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

1. Bortin MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation*. 1970;9(6):571–87.
2. Santos GW. Preparative Regimens: Chemotherapy versus Chemoradiotherapy: A Historical Perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 1995 Dec;770(1):1–7.
3. Epstein RB, Storb R, Ragde H, Thomas ED. Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. *Transplantation*. 1968 Jan;6(1):45–58.
4. Goerner M, Gooley T, Flowers MED, Sullivan KM, Kiem HP, Sanders JE, et al. Morbidity and mortality of chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical siblings for patients with aplastic or refractory anemias. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2002;8(1):47–56.
5. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(6):778–85.
6. Ferreira E, Dulley FL, Morsoletto F, Neto J, Pasquini R. Bone marrow transplantation in Brazil. *Hum Immunol*. 1985 Nov;14(3):324–32.
7. Frasão G. Brasil tem o terceiro maior banco de doadores de medula óssea do mundo [Internet]. Frasao, Gustavo. 2022 [cited 2023 Jul 2]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/setembro/brasil-tem-o-terceiro-maior-banco-de-doadores-de-medula-ossea-do-mundo#:~:text=Atualmente%2C%20existem%20107%20hemocentros%20e,distribu%C3%ADdos%20por%20todo%20o%20Brasil>.
8. Evseeva I, Foeken L, Madrigal A. The Role of Unrelated Donor Registries in HSCT. In: *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 19–25.
9. Spierings E, Fleischhauer K. Histocompatibility. In: *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 61–8.
10. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. In: *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 99–107.
11. Hübel K. Mobilization and Collection of HSC. In: *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 117–22.
12. Gorin NC. Bone Marrow Harvesting for HSCT. In: *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 109–15.
13. Basak GW. Gastrointestinal Complications. In: *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 381–6.
14. Averbuch D. Bacterial Infections. In: *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 265–72.

---

<sup>1</sup> De acordo com o Estilo Vancouver

15. Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation: State of the Evidence. *J Infect Dis.* 2020 Mar 5;221(Supplement\_1):S23–31.
16. Obeid KM. Infections with DNA Viruses, Adenovirus, Polyomaviruses, and Parvovirus B19 in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients and Patients with Hematologic Malignancies. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(2):501–21.
17. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine [Internet].* 2017;NEJMoa1706640. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1706640>
18. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and Cyclosporine Compared with Cyclosporine Alone for Prophylaxis of Acute Graft versus Host Disease after Marrow Transplantation for Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 1986 Mar 20;314(12):729–35.
19. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2016;22(1):4–10.
20. Fatobene G, Storer BE, Salit RB, Lee SJ, Martin PJ, Cheng GS, et al. Disability related to chronic graft-versus-host disease after alternative donor hematopoietic cell transplantation. *Haematologica.* 2019;104(4):835–43.
21. Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing Incidence of Chronic Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Transplantation: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2015;21(2):266–74.
22. Sarantopoulos S, Cardones AR, Sullivan KM. How I treat refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2019;133(11):1191–200.
23. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and Second-Line Systemic Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2012;18(8):1150–63.
24. Besse K, Maiers M, Confer D, Albrecht M. On Modeling Human Leukocyte Antigen–Identical Sibling Match Probability for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Estimating the Need for an Unrelated Donor Source. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2016 Mar;22(3):410–7.
25. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood.* 2007;110(13):4576–83.
26. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, Shaw BE, Barker JN, Burns LJ, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood.* 2019;134(12):924–34.
27. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem-Cell Grafts in the U.S. Registry. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(4):339–48.

28. Bachanova V, Burns LJ, Wang T, Carreras J, Gale RP, Wiernik PH, et al. Alternative donors extend transplantation for patients with lymphoma who lack an HLA matched donor. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(2):197–203.
29. Eapen M, Rocha V, Sanz G, Scaradavou A, Zhang MJ, Arcese W, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: A retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2010;11(7):653–60.
30. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic Reconstitution in a Patient with Fanconi's Anemia by Means of Umbilical-Cord Blood from an HLA-Identical Sibling. *New England Journal of Medicine.* 1989 Oct 26;321(17):1174–8.
31. Avery S, Shi W, Lubin M, Gonzales AM, Heller G, Castro-Malaspina H, et al. Influence of infused cell dose and HLA match on engraftment after double-unit cord blood allografts. *Blood.* 2011;117(12):3277–85.
32. Eapen M, Klein JP, Ruggeri A, Spellman S, Lee SJ, Anasetti C, et al. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood.* 2014;123(1):133–40.
33. Sanz J, Boluda JCH, Martín C, González M, Ferrá C, Serrano D, et al. Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with hematological malignancy using busulfan, thiotepa, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Oct 13;47(10):1287–93.
34. Ooi J, Takahashi S, Tomonari A, Tsukada N, Konuma T, Kato S, et al. Unrelated Cord Blood Transplantation after Myeloablative Conditioning in Adults with Acute Myelogenous Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2008 Dec;14(12):1341–7.
35. Cohen YC, Scaradavou A, Stevens CE, Rubinstein P, Gluckman E, Rocha V, et al. Factors affecting mortality following myeloablative cord blood transplantation in adults: a pooled analysis of three international registries. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Jan 3;46(1):70–6.
36. Barker JN, Kurtzberg J, Ballen K, Boo M, Brunstein C, Cutler C, et al. Optimal Practices in Unrelated Donor Cord Blood Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2017;23(6):882–96.
37. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, et al. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood.* 2009 Feb 19;113(8):1631–8.
38. Brunstein CG, Gutman JA, Weisdorf DJ, Woolfrey AE, DeFor TE, Gooley TA, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood. *Blood.* 2010 Nov 25;116(22):4693–9.
39. Chen YB, Aldridge J, Kim HT, Ballen KK, Cutler C, Kao G, et al. Reduced-Intensity Conditioning Stem Cell Transplantation: Comparison of Double Umbilical Cord Blood and Unrelated Donor Grafts. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2012 May;18(5):805–12.
40. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Jan 25;13(1):10–24.
41. Powles RL, Kay HEM, Clink HM, Barrett A, Depledge MH, Sloane J, et al. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. *The Lancet.* 1983 Mar;321(8325):612–5.



42. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ, et al. Marrow Transplantation from Related Donors Other Than HLA-Identical Siblings. *New England Journal of Medicine*. 1985 Sep 26;313(13):765–71.
43. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *Journal of Clinical Oncology*. 1997 May;15(5):1767–77.
44. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, et al. Full Haplotype-Mismatched Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Phase II Study in Patients With Acute Leukemia at High Risk of Relapse. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 May 20;23(15):3447–54.
45. Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W, et al. Treatment of Acute Leukemia with Unmanipulated HLA-Mismatched/Haploidentical Blood and Bone Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009 Feb;15(2):257–65.
46. Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Aug 1;38(4):291–7.
47. Eto M, Mayumi H, Tomita Y, Yoshikai Y, Nishimura Y, Maeda T, et al. Specific destruction of host-reactive mature T cells of donor origin prevents graft-versus-host disease in cyclophosphamide-induced tolerant mice. *J Immunol*. 1991 Mar 1;146(5):1402–9.
48. Gibbons C, Sykes M. Manipulating the immune system for anti-tumor responses and transplant tolerance via mixed hematopoietic chimerism. *Immunol Rev*. 2008 Jun;223(1):334–60.
49. Luznik L, O'Donnell P V., Fuchs EJ. Post-Transplantation Cyclophosphamide for Tolerance Induction in HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation. *Semin Oncol*. 2012 Dec;39(6):683–93.
50. Roberto A, Castagna L, Zanon V, Bramanti S, Crocchiolo R, McLaren JE, et al. Role of naive-derived T memory stem cells in T-cell reconstitution following allogeneic transplantation. *Blood*. 2015 Apr 30;125(18):2855–64.
51. Luznik L, O'Donnell P V., Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008 Jun;14(6):641–50.
52. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljitan OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(8):1033–40.
53. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, Digilio A, Beitinjaneh A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 2016;127(7):938–47.
54. Shem-Tov N, Peczynski C, Labopin M, Itälä-Remes M, Blaise D, Labussière-Wallet H, et al. Haploidentical vs. unrelated allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: on behalf of the ALWP of the EBMT. *Leukemia*. 2020 Jan 19;34(1):283–92.

55. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Nov 25;351(22):2265–75.
56. Verdonck LF, Dekker AW, Lokhorst HM, Petersen EJ, Nieuwenhuis HK. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997 Nov 15;90(10):4201–5.
57. Anderlini P, Champlin RE. Reduced Intensity Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma: Where Do We Stand? *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006 Jun;12(6):599–602.
58. Brugiatelli M, Bandini G, Barosi G, Lauria F, Liso V, Marchetti M, et al. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2006 Dec;91(12):1662–73.
59. Vigouroux S, Michallet M, Porcher R, Attal M, Ades L, Bernard M, et al. Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica*. 2007 May;92(5):627–34.
60. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R, Philip T, Petersen F, Appelbaum F, et al. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. *Journal of Clinical Oncology*. 1992 Nov;10(11):1690–5.
61. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, Cordonnier C, Gluckman E, de Witte T, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Apr;31(8):667–78.
62. Dreger P, Dietrich S, Schubert ML, Selberg L, Bondong A, Wegner M, et al. CAR T cells or allogeneic transplantation as standard of care for advanced large B-cell lymphoma: an intent-to-treat comparison. *Blood Adv*. 2020 Dec 22;4(24):6157–68.
63. Zurko J, Ramdial J, Shadman M, Ahmed S, Szabo A, Iovino L, et al. Allogeneic transplant following CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2022 Jul 14;108(1):98–109.
64. Goldsmith SR, Ghobadi A, Dipersio JF, Hill B, Shadman M, Jain T. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy versus Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Evolving Perspective. *Transplant Cell Ther*. 2022 Nov;28(11):727–36.
65. Rodrigues CA, Sanz G, Brunstein CG, Sanz J, Wagner JE, Renaud M, et al. Analysis of Risk Factors for Outcomes After Unrelated Cord Blood Transplantation in Adults With Lymphoid Malignancies: A Study by the Eurocord-Netcord and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Jan 10;27(2):256–63.
66. Castagna L, Bramanti S, Furst S, Giordano L, Crocchiolo R, Sarina B, et al. Nonmyeloablative conditioning, unmanipulated haploidentical SCT and post-infusion CY for advanced lymphomas. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(12):1475–80.

67. Castagna L, Mussetti A, Devillier R, Dominietto A, Marcatti M, Milone G, et al. Haploidentical Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma Using Post Transplant Cyclophosphamide GVHD Prophylaxis. 2017;
68. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: A center for international blood and marrow transplant research analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(26):3141–9.
69. Martínez C, Gayoso J, Canals C, Finel H, Peggs K, Dominietto A, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based haploidentical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for hodgkin lymphoma: A registry study of the lymphoma working party of the european society for blood and marr. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(30):3425–32.
70. Majhail NS. Comparable results of umbilical cord blood and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity preparative regimen for advanced Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3804–7.
71. Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, Takase K, Henzan H, Sugio Y, et al. Clinical outcomes of allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory follicular lymphoma: a retrospective analysis by the Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group. *Int J Hematol*. 2013 Oct 17;98(4):463–71.
72. Gauthier J, Castagna L, Garnier F, Guillaume T, Socié G, Maury S, et al. Reduced-intensity and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation from alternative HLA-mismatched donors for Hodgkin lymphoma: a study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2017;(November 2016):1–8.
73. Fuchs EJ, O'Donnell P V., Eapen M, Logan B, Antin JH, Dawson P, et al. Double unrelated umbilical cord blood vs HLA-haploidentical bone marrow transplantation: the BMT CTN 1101 trial. *Blood* [Internet]. 2021 Jan 21;137(3):420–8. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/137/3/420/463595/Double-unrelated-umbilical-cord-blood-vs-HLA>
74. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, Scott Baker K, Blazar BR, Eide C, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: Influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood*. 2002;100(5):1611–8.
75. Barker JN, Scaradavou A, Stevens CE. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood*. 2010;115(9):1843–9.
76. Ruggeri A, Sanz G, Bittencourt H, Sanz J, Rambaldi A, Volt F, et al. Comparison of outcomes after single or double cord blood transplantation in adults with acute leukemia using different types of myeloablative conditioning regimen, a retrospective study on behalf of Eurocord and the Acute Leukemia working party of EBMT. *Leukemia*. 2014;28(4):779–86.
77. Michel G, Galambrun C, Sirvent A, Pochon C, Bruno B, Jubert C, et al. Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2016;127(26):3450–7.

78. Wagner JE, Eapen M, Carter S, Wang Y, Schultz KR, Wall DA, et al. One-Unit versus Two-Unit Cord-Blood Transplantation for Hematologic Cancers. *New England Journal of Medicine*. 2014 Oct 30;371(18):1685–94.
79. Oran B, Cao K, Saliba RM, Rezvani K, de Lima M, Ahmed S, et al. Better allele-level matching improves transplant-related mortality after double cord blood transplantation. *Haematologica*. 2015;100(10):1361–70.
80. Purtill D, Smith K, Devlin S, Meagher R, Tonon J, Lubin M, et al. Dominant unit CD34+ cell dose predicts engraftment after double-unit cord blood transplantation and is influenced by bank practice. *Blood*. 2014;124(19):2905–12.
81. Politikos I, Davis E, Nhaissi M, Wagner JE, Brunstein CG, Cohen S, et al. Guidelines for Cord Blood Unit Selection. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020 Dec;26(12):2190–6.
82. Eapen M, Wang T, Veys PA, Boelens JJ, St Martin A, Spellman S, et al. Allele-level HLA matching for umbilical cord blood transplantation for non-malignant diseases in children: a retrospective analysis. *Lancet Haematol [Internet]*. 2017;4(7):e325–33. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30104-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30104-7)
83. Brunstein CG, Petersdorf EW, DeFor TE, Noreen H, Maurer D, MacMillan ML, et al. Impact of Allele-Level HLA Mismatch on Outcomes in Recipients of Double Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation [Internet]*. 2016 Mar;22(3):487–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879115006503>
84. Brunstein C, Zhang MJ, Barker J, St. Martin A, Bashey A, De Lima M, et al. The effect of inter-unit HLA matching in double umbilical cord blood transplantation for acute leukemia. *Haematologica*. 2017;102(5):941–7.
85. Brunstein CG, Cutler CS, DeFor TE, Kim H, Bejanyan N, Garfall A, et al. Matching at Human Leukocyte Antigen-C Improved the Outcomes after Double Umbilical Cord Blood Transplantation for Recipients of Two to Four of Six Human Leukocyte Antigen-Matched Grafts. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(1):126–33.
86. Kindwall-Keller TL, Hegerfeldt Y, Meyerson HJ, Margevicius S, Fu P, Van Heeckeren W, et al. Prospective study of one-vs two-unit umbilical cord blood transplantation following reduced intensity conditioning in adults with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(7):924–33.
87. Fatobene G, Mariano L, Volt F, Moreira F, Conelissen J, Furst S, et al. Impact of Allele-Level HLA-Matching on Outcomes after Double Cord Blood Transplantation in Adults with Malignancies. *Blood Adv*. 2023 Mar 6;
88. Fatobene G, Volt F, Moreira F, Mariano L, Chevallier P, Furst S, et al. Optimizing selection of double cord blood units for transplantation of adult patients with malignant diseases. *Blood Adv*. 2020;4(24):6327–35.
89. Fatobene G, Rocha V, St Martin A, Hamadani M, Robinson S, Bashey A, et al. Nonmyeloablative Alternative Donor Transplantation for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: From the LWP-EBMT, Eurocord, and CIBMTR. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1518–26.

90. O'Donnell P V., Brunstein CG, Fuchs EJ, Zhang MJ, Allbee-Johnson M, Antin JH, et al. Umbilical Cord Blood or HLA-Haploidentical Transplantation: Real-World Outcomes versus Randomized Trial Outcomes. *Transplant Cell Ther.* 2022 Feb;28(2):109.e1-109.e8.
91. El Jurdi N, Martens MJ, Brunstein CG, O'Donnell P, Lee SJ, D'Souza A, et al. Health-Related Quality of Life in Double Umbilical Cord Blood versus Haploidentical Marrow Transplantation: A Quality of Life Analysis Report of BMT CTN 1101. *Transplant Cell Ther.* 2023 Jul;29(7):467.e1-467.e5.
92. Ramsey SD, Bansal A, Li L, O'Donnell P V., Fuchs EJ, Brunstein CG, et al. Cost-Effectiveness of Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation versus HLA-Haploidentical Related Bone Marrow Transplantation: Evidence from BMT CTN 1101. *Transplant Cell Ther.* 2023 Jul;29(7):464.e1-464.e8.
93. Brunstein CG, O'Donnell P V., Logan B, Dawson P, Costa L, Cutler C, et al. Impact of Center Experience with Donor Type on Outcomes: A Secondary Analysis, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 1101Open for Accrual June 2012Open for Accrual June 2012. *Transplant Cell Ther.* 2022 Jul;28(7):406.e1-406.e6.
94. Sanz J, Montoro J, Solano C, Valcárcel D, Sampol A, Ferrá C, et al. Prospective Randomized Study Comparing Myeloablative Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation versus HLA-Haploidentical Related Stem Cell Transplantation for Adults with Hematologic Malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2020 Feb;26(2):358–66.
95. Giannotti F, Labopin M, Shouval R, Sanz J, Arcese W, Angelucci E, et al. Haploidentical transplantation is associated with better overall survival when compared to single cord blood transplantation: an EBMT-Eurocord study of acute leukemia patients conditioned with thiotepea, busulfan, and fludarabine. *J Hematol Oncol.* 2018 Dec 30;11(1):110.
96. Wagner JE, Ballen KK, Zhang MJ, Allbee-Johnson M, Karanes C, Milano F, et al. Comparison of haploidentical and umbilical cord blood transplantation after myeloablative conditioning. *Blood Adv.* 2021 Oct 26;5(20):4064–72.
97. Scaradavou A, Smith KM, Hawke R, Schaible A, Abboud M, Kernan NA, et al. Cord Blood Units with Low CD34+ Cell Viability Have a Low Probability of Engraftment after Double Unit Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2010;16(4):500–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.11.013>
98. Yabe T, Satake M, Odajima T, Watanabe-Okochi N, Azuma F, Kashiwase K, et al. Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on optimal unit selection for single-unit cord blood transplantation in adults. *Leuk Lymphoma.* 2021 Sep 19;62(11):2737–46.
99. Petersdorf EW, Gooley T, Volt F, Kenzey C, Madrigal A, McKallor C, et al. Use of the HLA-B leader to optimize cord blood transplantation. *Haematologica.* 2020 Oct 29;106(12):3107–14.
100. Yanada M, Konuma T, Kuwatsuka Y, Kondo T, Kawata T, Takahashi S, et al. Unit selection for umbilical cord blood transplantation for adults with acute myeloid leukemia in complete remission: a Japanese experience. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Nov 8;54(11):1789–98.
101. Purtill D, Stevens CE, Lubin M, Ponce D, Hanash A, Giralt S, et al. Association between Nondominant Unit Total Nucleated Cell Dose and Engraftment in Myeloablative Double-

- Unit Cord Blood Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2015;21(11):1981–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.015>
102. Tozatto-Maio K, Giannotti F, Labopin M, Ruggeri A, Volt F, Paviglianiti A, et al. Cord Blood Unit Dominance Analysis and Effect of the Winning Unit on Outcomes after Double-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation in Adults with Acute Leukemia: A Retrospective Study on Behalf of Eurocord, the Cord Blood Committee of Cellular Therapy, Immunobiology Working Party, and the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018 Aug;24(8):1657–63.
  103. Milano F, Gammill H, Oliver DC, Kanaan SB, Nelson JL, Delaney C. Persistence of the losing cord blood unit following double cord blood transplantation: finding the unseen. *Blood*. 2017 Sep 21;130(12):1480–2.
  104. Michel G, Galambrun C, Sirvent A, Pochon C, Bruno B, Jubert C, et al. Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2016;127(26):3450–7.
  105. Baron F, Ruggeri A, Beohou E, Labopin M, Mohty M, Blaise D, et al. Single- or double-unit UCBT following RIC in adults with AL: a report from Eurocord, the ALWP and the CTIWP of the EBMT. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2017 Dec 21;10(1):128. Available from: <http://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-017-0497-9>
  106. Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Tanoue S, Ogawa M, Isobe M, et al. Cryopreserved CD34+ Cell Dose, but Not Total Nucleated Cell Dose, Influences Hematopoietic Recovery and Extensive Chronic Graft-versus-Host Disease after Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adult Patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(7):1142–50.
  107. Petersdorf EW. Mismatched unrelated donor transplantation. *Semin Hematol* [Internet]. 2016;53(4):230–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.07.003>
  108. Yabe T, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, et al. HLA-DPB1 mismatch induces a graft-versus-leukemia effect without severe acute GVHD after single-unit umbilical cord blood transplantation. *Leukemia*. 2018;32(1):168–75.
  109. Lorentino F, Labopin M, Ciceri F, Vago L, Fleischhauer K, Afanasyev B, et al. Post-transplantation cyclophosphamide GvHD prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation from 9/10 or 10/10 HLA-matched unrelated donors for acute leukemia. *Leukemia*. 2021 Feb 14;35(2):585–94.
  110. Fuchs EJ, McCurdy SR, Solomon SR, Wang T, Herr MR, Modi D, et al. HLA informs risk predictions after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *Blood*. 2022 Mar 10;139(10):1452–68.
  111. Milano F, Gooley T, Wood B, Woolfrey A, Flowers ME, Doney K, et al. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016 Sep 8;375(10):944–53.
  112. Horgan C, Mullanfiroze K, Rauthan A, Patrick K, Butt NA, Mirci-Danicar O, et al. T-cell replete cord transplants give superior outcomes in high-risk and relapsed/refractory pediatric myeloid malignancy. *Blood Adv*. 2023 May 23;7(10):2155–65.
  113. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell

- lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021 Oct;22(10):1403–15.
114. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. 5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1). *Blood.* 2023 Feb 23;
  115. Bolon Y, Atshan R, Allbee-Johnson M, Estrada-Merly N, Lee S. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides. 2022.
  116. Miyao K, Terakura S, Kimura F, Konuma T, Miyamura K, Yanada M, et al. Updated Comparison of 7/8 HLA Allele-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation and Single-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation as Alternative Donors in Adults with Acute Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2020 Nov;26(11):2105–14.
  117. Chen YJ, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T: What Is Next? *Cancers (Basel).* 2023 Jan 21;15(3):663.