

Faktory ovplyvňujúce prežívanie pacientov a vývoj GvHD po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek od HLA-identických súrodencov – skúsenosť jedného centra

Factors influencing overall survival and GvHD development after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – single centre experience

Homolová M.¹, Bojtárová E.², Kováčová M.², Klučková K.¹, Suchánková M.¹, Kušíková M.², Mistrík M.², Shawkatová I.¹

¹Imunologický ústav LF UK, Bratislava, Slovenská republika

²Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Alogénna transplantácia krvotvorných buniek (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – alloHSCT) predstavuje významný terapeutický výkon pre liečbu celého spektra závažných chorôb. Pokroky v liečbe a podpornej starostlivosti zlepšili celkové prežívanie, avšak napriek tomu sa alloHSCT naďalej vyznačuje značnou úmrtnosťou, najčastejšie zapríčinenou chorobou z reakcie štepu proti hostiteľovi (graft-versus-host disease – GvHD). Cieľom našej retrospektívnej analýzy bolo zistiť, ktoré z vybraných faktorov mali vplyv na celkové prežívanie a vývoj GvHD po alloHSCT od HLA-identických súrodencov. Analyzovali sme vek pacienta a darcu, kompatibilitu v ABO systéme, zhodu pohlavia príjemcu a darcu, zdroj krvotvorných buniek, čas od diagnózy po alloHSCT, typ prípravného režimu, typ profylaxie GvHD a relaps. **Pacienti a metódy:** Sledovali sme 96 pacientov (54 mužov, 42 žien), ktorí podstúpili alloHSCT od HLA-identického súrodence. Medián sledovania bol 64,5 mesiaca (rozsah 1–218 mesiacov), medián veku príjemcov aj darcov bol 34 rokov. Najčastejšou indikáciou alloHSCT bolo malígne hematologické ochorenie. **Výsledky:** Najvyšší počet úmrtí zapríčinila GvHD a jej komplikácie ($n = 24$; 46,2 %) a na druhom mieste bol relaps ($n = 18$; 34,6 %). Akútnu GvHD vyvinulo 30 (31,3%) a chronickú GvHD 25 (26,0%) z celkového počtu 96 pacientov. Celkovo GvHD vyvinulo 45 pacientov (46,9%). Pozorovali sme horšie celkové prežívanie pacientov mužského pohlavia, ktorí mali daryne ženy v porovnaní s ostatnými pacientami ($p = 0,01$; HR = 2,33). Celkové prežívanie bolo lepšie u pacientov transplantovaných do 1 roka od stanovenia diagnózy, v porovnaní s pacientami transplantovanými po 1 roku ($p = 0,03$; HR = 1,93). Žiadny z faktorov nemal štatisticky významný vplyv na akútnu GvHD, chronickú GvHD a celkovo na GvHD. **Záver:** Potvrdili sme, že nezhoda pohlaví, ak darcom je žena a príjemcom muž, signifikantne negatívne ovplyvňuje celkové prežívanie po alloHSCT. Rovnako, celkové prežívanie mali signifikantne kratšie pacienti, ktorí podstúpili alloHSCT neskôr ako 1 rok od potvrdenia diagnózy.

Kľúčové slová

transplantácia kmeňových krvotvorných buniek – celkové prežívanie – GvHD

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Monika Homolová, PhD.

Imunologický ústav LF UK

Odborárske námestie 14

811 08 Bratislava

Slovenská republika

e-mail: monika.homolova@fmed.

uniba.sk

Obdržané/Submitted: 11. 8. 2023

Prijaté/Accepted: 18. 1. 2024

doi: 10.48095/ccko2024118

Summary

Backgrounds: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) is a substantial therapeutic procedure for the treatment of a wide spectrum of severe diseases. Despite advancements in treatment and supportive care, alloHSCT still carries a considerable mortality risk, primarily caused by graft-versus-host disease (GvHD). Our retrospective analysis aimed to identify the factors influencing overall survival and GvHD development in HLA-identical sibling alloHSCT. We have analyzed patients' and donors' age, ABO compatibility, recipient-donor gender match, stem cell source, time from the diagnosis to alloHSCT, conditioning regimen type, GvHD prophylaxis, and relapse. **Patients and methods:** Our study included 96 patients (54 male, 42 female) who underwent HLA-identical sibling alloHSCT. The median follow-up was 64.5 months (range 1–218 months), and the median age of both recipients and donors was 34 years. Malignant hematological diseases were the most common indications for alloHSCT. **Results:** GvHD and its complications accounted for the highest number of deaths (N = 24; 46.2%), followed by relapse (N = 18; 34.6%). Acute GvHD developed in 30 patients (31.3%), while chronic GvHD occurred in 25 patients (26.0%), resulting in a total of 45 patients (46.9%) experiencing GvHD. Male recipients with female donors had significantly worse overall survival compared to other patients (P = 0.01; HR = 2.33). Overall survival was better in patients transplanted within 1 year from the diagnosis compared to those transplanted after 1 year (P = 0.03; HR = 1.93). No factor reached statistical significance regarding the impact on acute GvHD, chronic GvHD, or overall GvHD. **Conclusion:** We confirmed that sex mismatch, specifically in the case of a female donor and a male recipient, significantly negatively affects overall survival after alloHSCT. Additionally, overall survival is significantly shorter when the interval between the diagnosis and alloHSCT exceeds one year.

Key words

hematopoietic stem cell transplantation – overall survival – GvHD

Úvod

Alogéna transplantácia krvotvorných buniek (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – alloHSCT) predstavuje v súčasnosti významný terapeutický výkon pre celé spektrum hematologických aj nehematologických život ohrožujúcich chorôb [1]. Významné pokroky v liečbe a podpornej starostlivosti viedli k zlepšeniu celkového prežívania, ale napriek tomu sa alloHSCT vyznačuje pomerne vysokou mierou úmrtnosti [1,2]. K príčinám patrí najmä choroba z reakcie štepu proti hostiteľovi (graft versus host disease – GvHD), ďalej infekčné komplikácie a toxicita prípravného režimu [3]. Úspešnosť alloHSCT závisí od viacerých faktorov, ktoré môžeme rozdeliť do dvoch základných skupín, predtransplantačné a potransplantačné. K základným predtransplantačným faktorom patria klinické parametre samotného pacienta (vek, pohlavie, typ diagnózy, štádium choroby), ďalej výber darcu (príbuzný, nepríbuzný, vek, pohlavie), charakter prípravného režimu, zdroj krvotvorných buniek a typ profylaxie GvHD [4–6]. Prognózu pacientov po alloHSCT ovplyvňuje najmä prijatie štepu, vývoj GvHD, včasný relaps malígneho ochorenia a infekcie [2,3,7]. Podľa niektorých zdrojov je GvHD najčastejšie sa vyskytujúcou a potenciálne život ohrožujúcou komplikáciou po alloHSCT [8]. Výskyt GvHD je vyšší u pacientov, ktorí mali darcov s nezhodami v HLA-antigénoch. Platí ale, že pacienti, ktorých dar-

covia boli HLA-identickí súrodenci, sú tiež ohrození vývojom GvHD [9,10].

Cieľom našej retrospektívnej analýzy bolo zistiť, ktoré faktory štatisticky významne ovplyvnili celkové prežívanie (overall survival – OS) a vývoj GvHD u pacientov po alloHSCT od HLA-identických súrodencov. Zo vstupných parametrov pred transplantáciou sme analyzovali vek pacienta a darcu, kompatibilitu v ABO systéme, zhodu pohlavia príjemcu a darcu, zdroj krvotvorných buniek, čas od diagnózy po alloHSCT, typ prípravného režimu a typ profylaxie GvHD. Z faktorov limitujúcich prognózu po alloHSCT sme hodnotili relaps. Podľa nám dostupných informácií nebola doteraz v rámci slovenskej populácie publikovaná štúdia podobného charakteru.

Pacienti a metódy

Súbor pacientov a darcov

Sledovaný súbor tvorilo 96 pacientov (54 mužov, 42 žien), ktorí podstúpili alloHSCT na Klinike hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava v priebehu 14 rokov (1994–2008). Vo všetkých analyzovaných prípadoch bol darcom HLA-identický súrodenec. Medián sledovania bol 64,5 mesiaca po alloHSCT, v rozmedzí 1–218 mesiacov. Medián pre interval od stanovenia diagnózy po vykonanie alloHSCT bol 5 mesiacov (rozpätie 0–159 mesiacov). Pri retrospektívnej analýze sme vychádzali z klinických údajov v chorobopisoch a nemocničnom informačnom systéme.

Do štúdie sme zahrnuli len tie alloHSCT, ktoré boli realizované ako jediné alebo ako prvé u daného pacienta a ku ktorým boli dostupné úplné klinické dáta.

Medián veku príjemcov v čase transplantácie bol 34 rokov (rozmedzie 19–59 rokov). Vek darcov s mediánom 34 rokov a rozpätím 13–60 rokov približne kopíroval vek pacientov. Pre významnú väčšinu pacientov (91,7 %) bolo indikáciou na transplantáciu malígne hematologické ochorenie. Čo sa týka zhody pohlavia darcu a príjemcu, v 22 (22,9 %) prípadoch bola darcom štepu žena a príjemcom muž, u zostávajúcich 74 (77,1 %) súrodeneckých párov sa jednalo o iné kombinácie. Podrobný prehľad klinických údajov k súboru príjemcov a darcov a spektra diagnóz je uvedený v tab. 1.

Pred transplantáciou absolvovalo 81 (84,4 %) z celkového počtu 96 pacientov myeloablatívnu prípravu, ktorá pozostávala z podávania cyklofosfamidu počas 2 dní, buď v kombinácii s busulfánom alebo celotelovým ožiarením. Pätnástim príjemcom (15,6 %) bol indikovaný prípravný režim s redukovanou intenzitou (reduced intensity conditioning – RIC). Ako zdroj kmeňových krvotvorných buniek boli u 55 (57,3 %) pacientov použité kmeňové bunky periférnej krvi (peripheral blood stem cell – PBSC) a v prípade 41 (42,7 %) príjemcov to bola kostná dreň (bone marrow – BM). V rámci profylaxie GvHD dostávalo 82 (85,8 %) príjemcov krátkodobo kom-

bináciu metotrexátu (MTX) a cyklosporínu A (CsA) a zostávajúcimi 14 (14,6 %) pacientov boli podávané iné kombinácie imunosupresív, ako je podrobne prezentované v tab.1.

Štúdia bola schválená Etickou komisiou Univerzitnej nemocnice v Bratislave a bola vykonaná v súlade so zásadami Helsinskej deklarácie. Každý pacient bol poučený a podpísal informovaný súhlas.

HLA-typizácia

Výber vhodného darcu spomedzi súrodencov bol uskutočňovaný na základe zhody v oboch triedach HLA-systému. HLA-typizácia I. triedy (HLA-A, -B a -C) bola realizovaná sérologickými aj genomickými metódami. Na typizáciu HLA-lokusov II. triedy (HLA-DRB1 a -DQB1) u všetkých 96 pacientov a ich darcov sme použili iba techniky molekulárnej genetiky, konkrétne polymerázová reťazová reakcia so sekvencne špecifickými primermi (polymerase chain reaction – sequence-specific primer – PCR-SSP). Celý postup pozostával z izolácie genómovej DNA, amplifikácie polymorfných exónov príslušnej alely a napokon vizualizácie reakcie. PCR-SSP sme uskutočňovali pomocou komerčne dostupnej súpravy primerov Olerup SSPTM (Švédsko) pre nižšie rozlíšenie (low resolution), ktorá umožňuje určiť skupiny príbuzných alií [11].

Stanovenie akútnej a chronickej GvHD

GvHD bola diagnostikovaná podľa štandardných klinických kritérií. Akútna GvHD (aGvHD) bola na základe rozsahu orgánového postihnutia klasifikovaná ako stupeň I–IV [12]. Pri chronickej GvHD (cGvHD) sme rozlišovali limitovanú a extenzívnu formu [13].

Štatistické analýzy

Ako premenné sme hodnotili vek pacienta, vek darcu, zhodu/nezhodu v ABO-systéme, pohlavie (žena darca/ muž príjemca vs. iné kombinácie), zdroj krvotvorných buniek (PBSC vs. BM), typ prípravného režimu (myeloablatívny vs. RIC), typ profylaxie GvHD (MTX + CsA vs. iná profylaxia), interval od stanovenia diagnózy po alloHSCT (interval \leq 1 rok vs. interval $>$ 1 rok) a relaps. Pomocou

Tab. 1. Klinické parametre 96 príjemcov a darcov.

Vek, medián \pm SD (rozptyl)	
príjemcovia	34,0 \pm 10,7 (19–59)
darcovia	34,0 \pm 11,5 (13–60)
Pohlavie, muži : ženy, n	
príjemcovia	54 : 42
darcovia	57 : 39
Pohlavie darcu \rightarrow príjemcu, n (%)	
muž \rightarrow muž	32 (33,4 %)
žena \rightarrow muž	22 (22,9 %)
muž \rightarrow žena	25 (26,0 %)
žena \rightarrow žena	17 (17,7 %)
Zdroj krvotvorných buniek, n (%)	
kostná dreň	41 (42,7 %)
periférna krv	55 (57,3 %)
Diagnóza, n (%)	
chronická myeloidná leukémia	38 (39,6 %)
akútna myeloblastová leukémia	30 (31,3 %)
akútna lymfoblastová leukémia	15 (15,6 %)
myelodysplastický syndróm	4 (4,2 %)
non-Hodgkinov lymfóm	1 (1,0 %)
ťažká aplastická anémia	6 (6,3 %)
paroxyzmálna nočná hemoglobinúria	1 (1,0 %)
osteomyelofibróza	1 (1,0 %)
Prípravný režim, n (%)	
myeloablatívny	81 (84,4%)
režim s redukovanou intenzitou	15 (15,6%)
Profylaxia GvHD, n (%)	
MTX + CsA	82 (85,4%)
CsA + MM	3 (3,1%)
MTX + anti-T-lymfocytárny globulín	1 (1,1%)
CsA + metylprednizolón	2 (2,1%)
CsA	3 (3,1%)
extrakorporálna fotoforéza + MTX + CsA	5 (5,2%)
ABO kompatibilita, n (%)	
kompatibilita	67 (69,8%)
„major“ inkompatibilita	12 (12,5%)
„minor“ inkompatibilita	12 (12,5%)
„bidirecional“ inkompatibilita	5 (5,2%)
Interval od diagnózy po alloHSCT (mesiace), medián \pm SD (rozptyl)	5 (0–159)
alloHSCT \leq 1 rok od diagnózy, n	71
alloHSCT $>$ 1 rok od diagnózy, n	25

alloHSCT – alogénna transplantácia krvotvorných buniek, CsA – cyklosporín A, GvHD – reakcia štepu proti hostiteľovi, MM -mykofenolát mofetil, MTX – metotrexát, SD – štandardná odchýlka

Tab. 2. Incidencia akútnej a chronickej GvHD.

Akútna GvHD, n (%)	
nenastala (0)	66 (68,8 %)
stupeň I	2 (2,1 %)
stupeň II	11 (11,5 %)
stupeň III	7 (7,3 %)
stupeň IV	10 (10,4 %)
Chronická GvHD, n (%)	
nenastala	71 (74,0 %)
limitovaná forma	11 (11,5 %)
extenzívna forma	14 (14,6 %)

GvHD – reakcia štepu proti hostiteľovi

multivariačnej analýzy sme sledovali vplyv týchto premenných na dĺžku celkového prežívania (OS), teda čas v mesiacoch od dátumu transplantácie po čas úmrtia, resp. u žijúcich po koniec sledovania súboru. Použili sme Coxov regresný model. V prípade štatisticky významných premenných sme pre jednotlivé faktory zhotovili aj Kaplan-Meierove krivky prežívania. Multivariačnú analýzu s využitím logistickej regresie sme použili na zistenie, ktoré z horeuvedených premenných štatisticky významne ovplyvnili vývoj aGvHD, cGvHD a vývoj GvHD celkovo. Výsledky sme vyjadřili hodnotou p, pričom hodnoty nižšie ako 0,05 sme považovali za štatisticky významné. Štatistické výpočty sme realizovali pomocou počítačového programu SAS Enterprise Guide 6.1.

Výsledky

Počas potransplantačného sledovania zomrelo 52 (54,2 %) z celkového počtu 96 pacientov, z toho šiesti pacienti mali zlyhanie štepu do 1 mesiaca od vykonanej alloHSCT. Príčiny úmrtia sme rozdelili do štyroch kategórií: relaps, GvHD a jej komplikácie, sekundárna malignita, infekcie a iné. Najvyšší počet úmrtí zapríčinila GvHD a jej komplikácie (n = 24; 46,2 %) a druhá najčastejšia príčina úmrtia bol relaps (n = 18; 34,6 %). Zvyšné úmrtia spôsobili infekcie, sekundárne malignity a iné príčiny. Relaps sa celkovo

Tab. 3. Multivariačná Coxova regresia analyzujúca vplyv vybraných premenných na dĺžku celkového prežívania.

Premenná	Štandardná chyba	p-hodnota	HR
vek pacienta	0,03	0,209	1,03
vek darcu	0,02	0,611	0,99
darca-žena, príjemca-muž vs. ostatné	0,35	0,015*	2,33
zhoda v ABO systéme vs. nezghoda v ABO	0,33	0,967	0,99
alloHSCT ≤ 1 rok od dg			
vs. alloHSCT > 1 rok od dg	0,30	0,030*	1,93
zdroj krvotvorných buniek: BM vs. PBSC	0,34	0,557	1,22
prípravny režim: myeloablatívny vs. RIC	0,42	0,056	2,23
profylaxia GvHD: MTX + CsA vs. iné	0,42	0,232	1,65
relaps	0,34	0,400	1,33

BM – kostná dreň, CsA – cyklosporín A, dg – diagnóza, MTX – metotrexát, PBSC – periférne krvotvorné bunky, RIC – prípravny režim s redukovanou intenzitou, * štatisticky významný faktor

vyvinul u 21 (21,9 %) pacientov. Akútnu GvHD po alloHSCT vyvinulo 30 (31,3 %) a chronická GvHD bola diagnostikovaná u 25 (26,0 %) z celkového počtu 96 pacientov. Súhrnne, určitú formu GvHD po alloHSCT vyvinulo 45 pacientov (46,9 %). Detailnejšie sú incidencie aGvHD, cGvHD a stupne klinickej závažnosti uvedené v tab. 2.

Na začiatku analýzy, do roku 2000, prevažovali alloHSCT (n = 43), v ktorých sa ako zdroj kmeňových krvotvorných buniek používala kostná dreň (n = 28; 65,1 %), zatiaľ čo kmeňové bunky periférnej krvi sa používali menej (n = 15; 34,9 %). V ďalšom období sledovania, po roku 2000 prevažovali alloHSCT (n = 53) s využitím kmeňových buniek periférnej krvi (n = 40; 75,5 %) a len v 13 (24,5 %) prípadoch bola použitá kostná dreň.

Prvý rok po alloHSCT bolo celkové prežívanie 66 %, kým dva roky po alloHSCT to bolo 57 %. Tri roky po transplantácii žilo 52 % a po piatich rokoch 51 % príjemcov.

Faktory štatisticky významne ovplyvňujúce OS

Ako faktor štatisticky významne ovplyvňujúci celkové prežívanie bola v našom súbore pomocou Coxovej analýzy zistená nezhoda pohlaví, konkrétne

prípady, kedy je dárkyňou žena pre príjemcu muža vs. iné kombinácie (p = 0,01; HR = 2,33). Druhým štatisticky významným faktorom bol interval od stanovenia diagnózy po vykonanie alloHSCT (obdobie ≤ 1 rok vs. obdobie > 1 rok; p = 0,03; HR = 1,93). Výsledky multivariačnej Coxovej regresie analyzujúcej vplyv vybraných premenných na dĺžku celkového prežívania (overall survival – OS) sú uvedené v tab. 3. V prílohách je Kaplan-Meierova krivka prežívania pacientov v našom súbore (graf 1). Bol zaznamenaný významný rozdiel v celkovom prežívaní pacientov mužského pohlavia, ktorí mali dárkyne ženy v porovnaní s ostatnými pacientami (graf 2). Kaplan-Meierova krivka zachytáva štatisticky významne lepšie celkové prežívanie pacientov v skupine, v ktorej bola alloHSCT vykonaná do 1 roka od stanovenia diagnózy, v porovnaní so skupinou, kde bola alloHSCT realizovaná > 1 rok po stanovení diagnózy (graf 3).

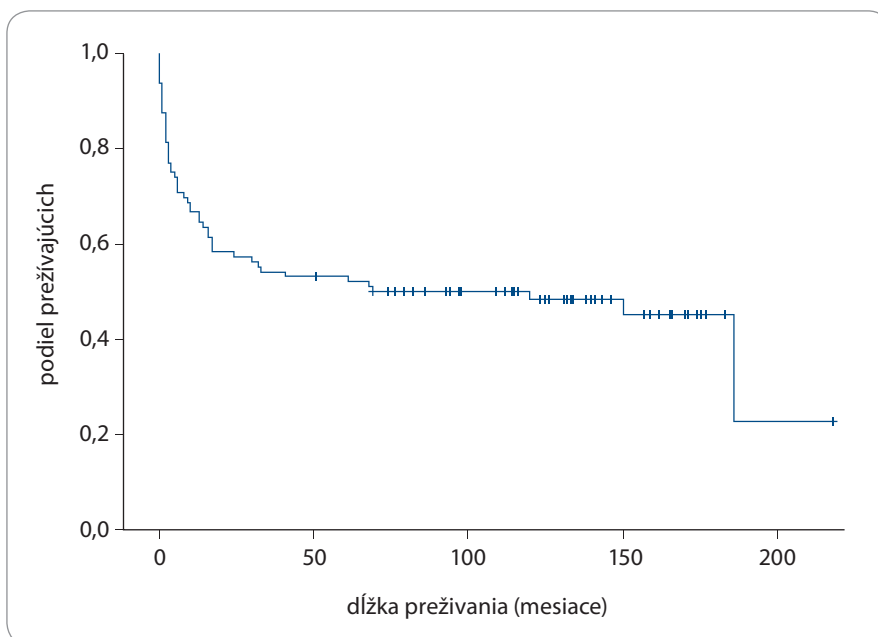
Faktory štatisticky významne ovplyvňujúce vývoj GvHD

Žiadny zo sledovaných faktorov nemal na základe multivariačnej logistickej regresnej analýzy štatisticky významný vplyv na vývoj akútnej GvHD alebo chronickej GvHD, ani na GvHD celkovo.

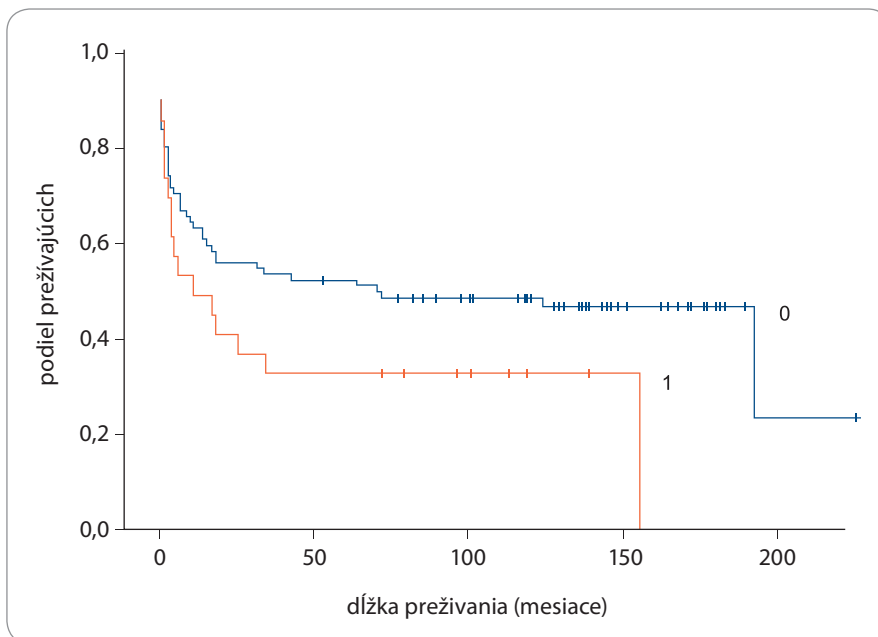
Diskusia

Cieľom našej retrospektívnej štúdie bolo analyzovať prežívanie pacientov po alloHSCT od HLA-identického súrodenca. Percento jedno- a dvojročného prežívania po alloHSCT v našom súbore bolo nižšie v porovnaní s výsledkami o niečo novšej štúdie, ktorá sledovala súbor s porovnateľnou veľkosťou a typom darcov [14]. Jedným z dôvodov môže byť skutočnosť, že v uvedenej štúdii boli ako zdroj krvotvorných buniek použité len bunky z periférnej krvi, kostná dreň nebola využitá. Viaceré práce uvádzajú lepšie výsledky alloHSCT pri použití periférnej krvi ako zdroja krvotvorných buniek v porovnaní s BM [5,15]. Ďalšie možné vysvetlenie, ktoré priamo súvisí s predchádzajúcim, môže spočívať v časovom období, kedy boli alloHSCT v štúdiách realizované. V našej práci sme začali sledovanie pacientov ešte pred rokom 2000, kým v štúdii, kde zaznamenali lepšie prežívanie, prebehli alloHSCT až po roku 2000 [14]. Nedávna veľká štúdia spoločnosti The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) z roku 2020 ukázala, že úmrtosť spojená s transplantáciou v posledných 40 rokoch významne klesá, pričom najvýraznejšie zlepšenie bolo zaznamenané práve okolo roku 2000 [3]. Výsledky naznačili, že hlavnými činiteľmi, ktoré viedli k zníženiu mortality, boli skôr pokroky v manažmente pacienta než jeho klinická charakteristika. K významným zmenám v manažmente pacienta patrí aj nahrádzanie kostnej drene ako zdroja krvotvorných buniek periférnou krvou [5]. Tento trend sme rovnako zaznamenali aj v našom súbore pacientov. Trojročné a päťročné prežívanie približne kopírovalo výsledky prác, kde sledovanie pacientov začalo ešte pred rokom 2000 [16,17], avšak analýzy publikované po roku 2000 vykazovali lepšie výsledky v porovnaní s našimi [18].

Ako uvádza Penack et al., početné pokroky v rôznych oblastiach spojených s alloHSCT pravdepodobne súhrnne prispeli k zlepšeniu jej výsledkov [3]. Dôležité sú zmeny v oblasti podpornej starostlivosti o pacienta. Práca na jednotkách intenzívnej medicíny sa výrazne zefektívnila a máme dostupné účinnejšie lieky na boj s infekciami [19–21]. Prí-



Graf 1. Celkové prežívanie pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek.

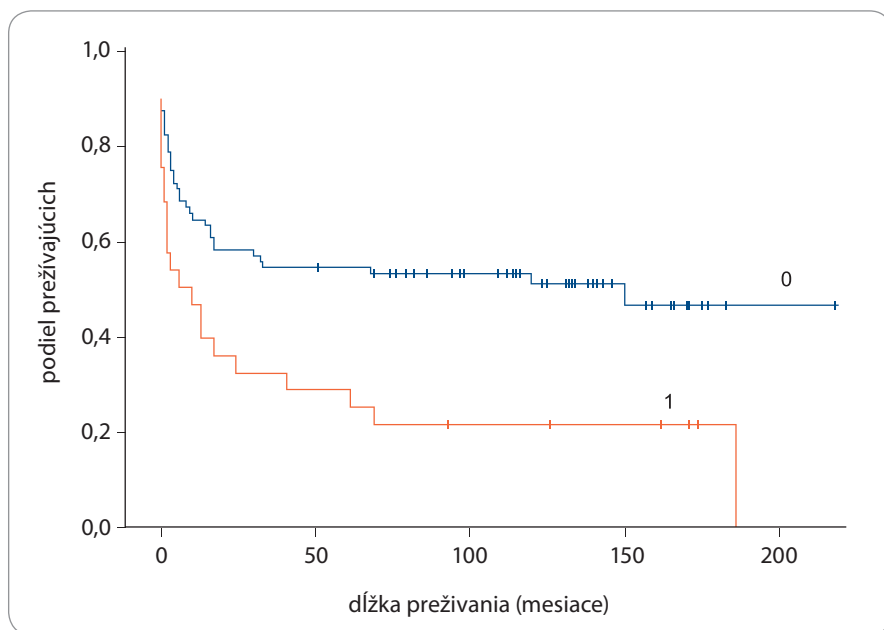


Graf 2. Celkové prežívanie pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek, porovnanie prípadov keď pacient bol muž a darca žena (1) vs. ostatné kombinácie (0).

pravý režim pred alloHSCT má nižší toxický účinok na jednotlivé orgány, pretože sa ustupuje od myeloablatívnej prípravy a celotelového ožiarenia je zväčša nahradené rôznymi typmi nemyeloablatívnej prípravy [22,23]. Ďalšou dôležitou oblasťou, kde nastali pokroky, je prevencia GvHD. Vo veľkej miere sa využíva *in vivo* odstraňovanie T-lymfocytov zo štepu pomocou anti-T-lymfocytárneho

globulínu (ATG). Viaceré analýzy ukázali jeho výrazný vplyv na zníženie výskytu chronickej GvHD [24].

V našom súbore sme najvyššiu úmrtosť zaznamenali z dôvodu GvHD a jej komplikácií, nasledoval relaps a napokon infekcie. V štúdii EBMT, kde darcami boli tiež HLA-identickí súrodenci, bola úmrtosť spôsobená najčastejšie relapsom, ďalej infekciami a potom



Graf 3. Celkové prežívanie pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek (alloHSCT), porovnanie alloHSCT do 1 roka od dg (0) vs. alloHSCT viac ako 1 rok od dg (1).

GvHD [3]. Vysoký podiel GvHD na úmrtnosti v našom súbore pacientov mohol byť spôsobený aj tým, že smrteľné infekcie vzniknuté na podklade GvHD sme zaradili do kategórie úmrtia na GvHD.

Vyšší výskyt závažnej chronickej GvHD u súrodeneckých alloHSCT v porovnaní s nepríbuzenskými alloHSCT pozorovali Remberger et al. [25]. Autori štúdie porovnávali dve skupiny pacientov s rôznymi stratégiami prevencie GvHD. Konkrétne, v prvej skupine, kde boli darcami HLA-identickí príbuzní, použili ako prevenciu GvHD len nízku koncentráciu cyklosporínu A. Druhá skupina pacientov mala HLA-zhodných nepríbuzných darcov a prevencia GvHD pozostávala z aplikácie ATG a vyššej koncentrácie CsA v priebehu dlhšieho času po alloHSCT v porovnaní s prvou skupinou. Dôvodom nižšieho výskytu chronickej GvHD v skupine s nepríbuznými darcami v porovnaní so súrodeneckými alloHSCT mohla byť aplikácia ATG. ATG použili preto, lebo očakávali zvýšené riziko vývoja GvHD. Druhým dôvodom mohla byť aj rozdielna dĺžka aplikácie imunosupresívnej liečby, kde pacienti s nepríbuznými darcami boli dlhšie v imunosuprimovanom stave (6 mesiacov) v porovnaní s pacientami, ktorých darcovia boli súrodenci (3 mesiace). Ďalej

v tejto práci zistili, že závažnosť chronickej GvHD negatívne ovplyvnila OS v skupine pacientov, ktorí mali darcov súrodencov. Kröger et al. v roku 2016 publikovali výsledky ďalšej štúdie, kde sa zaoberali vplyvom ATG na výskyt chronickej GvHD u súrodeneckých alloHSCT. Autori predpokladali, že zahrnutie ATG do myeloablatívnej prípravy pacientov s akútnou leukémiou by mohlo viesť k významnej redukcii vývoja chronickej GvHD do 2 rokov po alloHSCT od HLA-identických súrodencov. Pacienti boli náhodne rozdelení do dvoch skupín, pričom v jednej im ATG podali, v druhej nie. Po ukončení analýzy zistili, že pridanie ATG do prípravy pred alloHSCT viedlo k signifikantne nižšiemu výskytu chronickej GvHD po alloHSCT v porovnaní s výskytom chronickej GvHD v skupine bez ATG [24]. V našom súbore bol ATG použitý len vo veľmi malom počte alloHSCT (konkrétne 10). Na základe uvedených poznatkov o vplyve ATG na vývoj chronickej GvHD môžeme predpokladať, že na vyšší podiel chronickej GvHD na úmrtiach pozorovaných v našom súbore mohla mať vplyv menšia miera aplikácie ATG v prevencii GvHD.

Sekundárna malignita ako príčina smrti bola prítomná v našom súbore vo veľmi malom počte, čo je v súlade s vý-

sledkami veľkej retrospektívnej štúdie EBMT [3]. Časový interval, ktorý uplynie od stanovenia diagnózy po vykonanie alloHSCT je tiež zaradený v zozname faktorov, ktoré dokážu významne ovplyvniť výsledok alloHSCT a OS [26]. V jednotlivých prácach sa líši dĺžka tohto intervalu aj v závislosti od diagnózy. Napríklad v súbore pacientov s malígnou chorobou T-bunková leukémia/lymfóm dospelých (adult T-cell leukemia/lymphoma – ATLL) porovnávali OS po rozdelení pacientov na dve skupiny, prvú skupinu tvorili pacienti transplantovaní do 100 dní od stanovenia diagnózy a druhú skupinu po > 100 dňoch. Pomocou multivariačnej analýzy zistili, že alloHSCT vykonaná po > 100 dňoch od určenia diagnózy je štatisticky signifikantne nepriaznivý faktor pre celkové prežívanie pacientov [27]. Pre inú malígnu diagnózu, konkrétne akútnu myeloidnú leukémiu (cytogeneticky dokázanú vysoko rizikóvu formu) tiež zistili, že včasná alloHSCT ešte pred dosiahnutím kompletnej remisie môže výrazne zlepšiť prognózu pacientov, i keď uvedený postup nemožno považovať za štandardný terapeutický algoritmus [28]. V našej práci, kde mali pacienti rôzne hematologické diagnózy, malígne aj nemalígne, sme vyhodnocovali časový interval 1 rok od stanovenia diagnózy po alloHSCT. Rovnaký časový interval 1 rok si stanovili aj v inej retrospektívnej štúdií s podobným spektrom diagnóz, kde však nezistili signifikantný vplyv tohto faktora na OS [29]. Multivariačná Coxova regresná analýza nášho súboru naopak ukázala štatisticky signifikantný nepriaznivý vplyv na OS, ak sa alloHSCT realizovala > 1 rok od stanovenia diagnózy.

Vplyv veku pacienta aj darcu je dlhodobou skúmanou premennou pri hodnotení výsledku alloHSCT. Väčšina záverov takýchto analýz sa zhoduje v tom, že vek pacienta aj darcu významne ovplyvňuje úspešnosť alloHSCT. Súbory, kde boli mladší pacienti aj mladší darcovia, sa vyznačovali rýchlejšou obnovou trombocytov, zníženou úmrtnosťou v súvislosti s alloHSCT, nižším výskytom chronickej GvHD a lepším celkovým prežívaním [30–34]. Nie je celkom objasnené, prečo páry darca/príjemca s vyšším vekom majú horší výsledok alloHSCT.

Môže to byť spojené s vekom podmieneným útlmom krvotvorby a útlmom funkcie imunitného systému [35,36]. Dá sa tiež predpokladať, že krvotvorné kmeňové bunky starších pacientov majú určité vekom podmienené zmeny, ktoré vedú k redukcii efektu GvL (graft versus leukemia), jednému z faktorov liečby pomocou alloHSCT [37]. Na rozdiel od ho-reuvedených prác, Bastida et al. a rovnako aj naša multivariačná analýza nepotvrdili vek pacienta ako faktor štatisticky významne asociovaný s výsledkom alloHSCT. Bastida et al. však v súlade s množstvom podobných štúdií pozorovali, že pacienti s mladším nepríbuzným darcom majú lepšie celkové prežívanie ako pacienti, ktorých darca je starší príbuzný [7,38,39]. Naopak, iné pozorovanie popísali Alousi et al, kde alloHSCT so starším príbuzným darcom mali lepší výsledok v porovnaní s alloHSCT, kde bol mladší nepríbuzný darca [40].

Veľkým praktickým prínosom v rámci adresnejšieho výberu darcov bola stratifikácia do rôznych vekových skupín. V našej práci sme pre malý celkový počet pacientov takéto delenie podľa veku pacienta alebo darcu nerealizovali. Platí, že dávka CD34⁺ buniek klesá s vekom páru darca/pacient (štatisticky významne je to pri darcovi vo veku < 40 rokov a pacientovi vo veku < 30 rokov v porovnaní s ostatnými párami darca/pacient), čo je spojené s pomalšou obnovou trombocytov po alloHSCT [41,42]. V súlade s týmito poznatkami sú aj závery Zhanga, ktorý zistil, že pacienti vo veku > 40 rokov, ktorých darcovia (HLA-identickí súrodenci) mali > 30 rokov, mali zvýšené riziko vývoja chronickej GvHD [14]. V inom skúmanom súbore, kde boli pacienti vo veku < 40 rokov zistili, že vek darcu nepatrí k faktorom so štatisticky významným vplyvom na výsledok alloHSCT [43].

Zhoda či nezhoda pohlavia darcu a príjemcu predstavuje ďalší faktor o ktorom je známe, že môže významne ovplyvniť výsledok transplantácie. Mužskí príjemcovia od ženy-darkyne, mali pomalšiu regeneráciu krvných doštičiek, vyššiu úmrtnosť v spojitosti s alloHSCT a vyšší výskyt GvHD. Podobné závery publikujú z viacerých transplantačných centier, vrátane našej analýzy, ale v literatúre môžeme nájsť aj iné výsledky [14,30–34,

44,45]. V našej práci sme zistili štatisticky významne skrátenej OS pri nezhode pohlaví, ak darcom bola žena a príjemcom muž. Táto asociácia sa zdá byť najsilnejšia vtedy, ak je darcom žena, ktorá rodila viackrát [34]. Tento efekt sa pripisuje imunitnej reakcii T-lymfocytov darkyne proti mužskému histokompatibilnému antigénu H-Y [46–50]. V práci Friedrich et al. uvádzajú, že ku vzniku imunitnej odpovede vrátane tvorby protilátok proti proteínom kódovaným na mužskom Y-chromozóme môže u niektorých žien dôjsť po sexuálnom kontakte. Takáto zvýšená imunitná odpoveď alebo tvorba protilátok sa zvyšuje s vekom žien [51]. Zvýšenú imunitnú reakciu pozorovali aj po aloimunizácii ženy darkyne predchádzajúcou transfúziou krvi [52].

Limitácie štúdie

Sme si vedomí viacerých limitov našej štúdie. Jedným z nich je relatívne malý počet analyzovaných párov darca-príjemca po alloHSCT. Ďalej sme do analýzy prežívania pacientov po alloHSCT nezradili viaceré známe premenné, ktoré majú potenciál významne ovplyvniť výsledok alloHSCT, ako napr. status cytomegalovírusu, fáza choroby pred alloHSCT a u žien-darkýň informácia o pôrodoch a aloimunizácii. Dôvodom bol predovšetkým obmedzený prístup ku všetkým informáciám o pacientoch a darcoch.

Sprístupnením alloHSCT ako liečebnej modality aj pre diagnózy alebo rizikové skupiny pacientov, ktoré ešte doneď dávna nemohli podstúpiť takúto terapiu, vzniká potreba adresnejšie predpovedať riziká a následne výsledok alloHSCT. V tejto súvislosti boli definované aj niektoré ďalšie predikčné faktory, napr. gény *KIR* (pre „killer cell immunoglobulin-like receptor“) či „hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index“ (HCT-CI), alebo „EBMT risk score“ [53–55]. Výzvou do budúcnosti je snaha dosiahnuť ďalšie zlepšenie prežívania pacientov po alloHSCT. Zdá sa, že bude nutné spresniť transplantačné stratégie modifikované na základe rizikových faktorov, a to buď kombináciou už overených predikčných nástrojov alebo ich zlúčením s novými, založenými na molekulárnom testovaní alebo na algoritmoch umelej inteligencie [3].

Záver

V uvedenej práci sme analyzovali, ktoré faktory významne ovplyvnili celkové prežívanie a vývoj GvHD po alloHSCT v súbore pacientov, kde darcami boli HLA-identickí súrodenci. Potvrdili sme, že nezhoda pohlaví, ak darcom je žena a príjemcom muž, štatisticky významne negatívne ovplyvňuje celkové prežívanie po alloHSCT. Celkové prežívanie bolo v našom súbore rovnako významne skrátenej, ak bol interval od diagnózy po vykonanie alloHSCT > 1 rok. Individuálny prístup v procese výberu vhodného darcu, so zvážením všetkých známych rizík na strane pacienta aj darcu, má potenciál zlepšiť výsledok alloHSCT. Ďalšie znižovanie výskytu komplikácií a úmrtnosti si vyžaduje adresnú terapiu a vytvorenie algoritmov dlhodobej starostlivosti prispôbených individuálnym rizikovým faktorom pacienta.

Literatúra

- Juric MK, Ghimire S, Ogonek J et al. Milestones of hematopoietic stem cell transplantation – from first human studies to current developments. *Front Immunol* 2016; 7: 470. doi: 10.3389/fimmu.2016.00470.
- Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ et al. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(2): 295–302. doi: 10.1038/bmt.2009.128.
- Penack O, Peczynski C, Mohty M et al. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Adv* 2020; 4(24): 6283–6290. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003418.
- Fuerst D, Mueller C, Beelen DW et al. Time-dependent effects of clinical predictors in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2016; 101(2): 241–247. doi: 10.3324/haematol.2015.130401.
- Amouzegar A, Dey BR, Spitzer TR. Peripheral blood or bone marrow stem cells? Practical considerations in hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med Rev* 2019; 33(1): 43–50. doi: 10.1016/j.tmr.2018.11.003.
- Grube M, Wolff D, Ahrens N et al. ABO blood group antigen mismatch has an impact on outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2016; 30(11): 1457–1465. doi: 10.1111/ctr.12840.
- Bastida JM, Cabrero M, Lopez-Godino O et al. Influence of donor age in allogeneic stem cell transplant outcome in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2015; 39(8): 828–834. doi: 10.1016/j.leukres.2015.05.003.
- Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T et al. Risk factors for acute and chronic Graft-versus-Host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation with umbilical cord blood and matched sibling donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(1): 134–140. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.008.
- Jagasia M, Arora M, Flowers ME et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 119(1): 296–307. doi: 10.1182/blood-2011-06-364265.
- Shawkatová I, Bojtárová E, Kováčová M et al. Individual HLA alleles and risk of graft-versus-host disease

- after haematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical siblings. *Biologia* 2020; 75(11): 2045–2052. doi: 10.2478/s11756-020-00510-1.
11. Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens* 1992; 39(5): 225–235. doi: 10.1111/j.1399-0039.1992.tb01940.x.
 12. Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18(4): 295–304. doi: 10.1097/00007890-197410000-00001.
 13. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69(2): 204–217. doi: 10.1016/0002-9343(80)90380-0.
 14. Zhang H. Impact of donor and recipient characteristics on graft-versus-host disease and survival in HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2020; 59(3): 102743. doi: 10.1016/j.transci.2020.102743.
 15. Young JH, Logan BR, Wu J et al. Infections after transplantation of bone marrow or peripheral blood stem cells from unrelated donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(2): 359–370. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.013.
 16. Shouval R, Fein JA, Labopin M et al. Outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and alternative donors: a European Society for Blood and Marrow Transplantation registry retrospective analysis. *Lancet Haematol* 2019; 6(11): e573–e584. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30158-9.
 17. Wong FL, Teh JB, Atencio L et al. Conditional survival, cause-specific mortality, and risk factors of late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112(11): 1153–1161. doi: 10.1093/jnci/djaa022.
 18. Karam E, Laporte J, Solomon SR et al. Who is a better donor for recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a young HLA-mismatched haploidentical relative or an older fully HLA-matched sibling or unrelated donor? *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(10): 2054–2060. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.031.
 19. Styczynski J, Tridello G, Koster L et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(1): 126–136. doi: 10.1038/s41409-019-0624-z.
 20. Darmon M, Bourmaud A, Georges Q et al. Changes in critically ill cancer patients' short-term outcome over the last decades: results of systematic review with meta-analysis on individual data. *Intensive Care Med* 2019; 45(7): 977–987. doi: 10.1007/s00134-019-05653-7.
 21. Saillard C, Darmon M, Bisbal M et al. Critically ill allogeneic HSCT patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors of mortality. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53(10): 1233–1241. doi: 10.1038/s41409-018-0181-x.
 22. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC trial). *J Clin Oncol* 2017; 35(19): 2157–2164. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7349.
 23. Sengsayadeth S, Savani BN, Blaise D et al. Reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia in complete remission – a review from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica* 2015; 100(7): 859–869. doi: 10.3324/haematol.2015.123331.
 24. Kröger N, Solano C, Wolschke C et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic Graft-versus-Host disease. *N Engl J Med* 2016; 374(1): 43–53. doi: 10.1056/NEJMoa1506002.
 25. Remberger M, Afram G, Sundin M et al. High incidence of severe chronic GvHD after HSCT with sibling donors. A single center analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(11): 1518–1521. doi: 10.1038/bmt.2016.159.
 26. Maziarz RT. Blood and marrow transplant handbook. Cham: Springer 2015.
 27. Fuji S, Fujiwara H, Nakano N et al. Early application of related SCT might improve clinical outcome in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(2): 205–211. doi: 10.1038/bmt.2015.265.
 28. Stolzel F, Platzbecker U, Mohr B et al. Early intervention with allogeneic hematopoietic cell transplantation during chemotherapy-induced aplasia in patients with high-risk acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2013; 27(10): 2068–2072. doi: 10.1038/leu.2013.142.
 29. Krejčí M, Doubek M, Tomiška M et al. Dlouhodobé výsledky alogenních transplantací krvetvorných buněk u 533 pacientů: zkušenost jednoho centra. *Transfuzie Hematol Dnes* 2018; 24(4): 284–296.
 30. Kollman C, Howe CW, Anasetti C et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 2001; 98(7): 2043–2051. doi: 10.1182/blood.v98.7.2043.
 31. Loren AW, Bunin GR, Boudreau C et al. Impact of donor and recipient sex and parity on outcomes of HLA-identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(7): 758–769. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.03.015.
 32. Eisner MD, August CS. Impact of donor and recipient characteristics on the development of acute and chronic graft-versus-host disease following pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(5): 663–668.
 33. Weisdorf D, Hakke R, Blazar B et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 1991; 51(6): 1197–1203. doi: 10.1097/00007890-199106000-00010.
 34. Wang Y, Wu DP, Liu QF et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants. *Leukemia* 2018; 32(2): 492–498. doi: 10.1038/leu.2017.199.
 35. Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. *Science* 1996; 273(5271): 70–74. doi: 10.1126/science.273.5271.70.
 36. Lipschitz DA, Udupa KB, Indelicato SR et al. Effect of age on second messenger generation in neutrophils. *Blood* 1991; 78(5): 1347–1354.
 37. Friedman JS, Alpdogan O, van den Brink MR et al. Increasing T-cell age reduces effector activity but preserves proliferative capacity in a murine allogeneic major histocompatibility complex-mismatched bone marrow transplant model. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10(7): 448–460. doi: 10.1016/j.bbmt.2004.03.005.
 38. Kröger N, Zabelina T, de Wreede L et al. Allogeneic stem-cell transplantation for older advanced MDS patients: improved survival with young unrelated donor in comparison with HLA-identical siblings. *Leukemia* 2013; 27(3): 604–609. doi: 10.1038/leu.2012.210.
 39. Mehta J, Gordon LI, Tallman MS et al. Does younger donor age affect the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies beneficially? *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(2): 95–100. doi: 10.1038/sj.bmt.1705388.
 40. Alousi AM, Le-Rademacher J, Saliba RM et al. Who is better donor for older hematopoietic transplant recipients: an older-aged sibling or a young, matched unrelated volunteer? *Blood* 2013; 121(13): 2567–2573. doi: 10.1182/blood-2012-08-453860.
 41. Chang YJ, Xu LP, Liu DH et al. Platelet engraftment in patients with hematologic malignancies following un-
- manipulated haploidentical blood and marrow transplantation: effects of CD34+ cell dose and disease status. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(5): 632–638. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.02.001.
42. Wang YT, Zhao XY, Zhao XS et al. The impact of donor characteristics on the immune cell composition of mixture allografts of granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized marrow harvests and peripheral blood harvests. *Transfusion* 2015; 55(12): 2874–2881. doi: 10.1111/trf.13251.
 43. Canaani J, Savani BN, Labopin M et al. Donor age determines outcome in acute leukemia patients over 40 undergoing haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol* 2017; 93(2): 246–253. doi: 10.1002/ajh.24963.
 44. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(4): 482–489. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.011.
 45. Wang Y, Chang YJ, Xu LP et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood* 2014; 124(6): 843–850. doi: 10.1182/blood-2014-03-563130.
 46. Randolph SSB, Gooley TA, Warren EH et al. Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103(1): 347–352. doi: 10.1182/blood-2003-07-2603.
 47. Carlens S, Rihgdén O, Remberger M et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single-center analysis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(8): 755–761. doi: 10.1038/sj.bmt.1701423.
 48. Miklos DB, Kim HT, Miller KH et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood* 2005; 105(7): 2973–2978. doi: 10.1182/blood-2004-09-3660.
 49. Nakasone H, Remberger M, Tian L et al. Risks and benefits of sex-mismatched hematopoietic cell transplantation differ by conditioning strategies. *Haematologica* 2015; 100(11): 1477–1485. doi: 10.3324/haematol.2015.125294.
 50. Nakasone H, Tian L, Sahaf B et al. Allogeneic H-Y antibodies detected 3 months after female-to-male HCT predict chronic GVHD and nonrelapse mortality in humans. *Blood* 2015; 125(20): 3193–3201. doi: 10.1182/blood-2014-11-613323.
 51. Friedrich P, Guerra-García P, Stetson A et al. Young female donors do not increase the risk of graft-versus-host disease or impact overall outcomes in pediatric HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(1): 96–102. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.09.014.
 52. Sahaf B, Yang Y, Arai S et al. H-Y antigen-binding B cells develop in male recipients of female hematopoietic cells and associate with chronic graft vs. host disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(8): 3005–3010. doi: 10.1073/pnas.1222900110.
 53. Mansouri M, Villard J, Ramzi M et al. Impact of donor KIRs and recipient KIR/HLA class I combinations on GVHD in patients with acute leukemia after HLA-matched sibling HSCT. *Hum Immunol* 2020; 81(6): 285–292. doi: 10.1016/j.humimm.2020.03.004.
 54. Sorror ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106(8): 2912–2919. doi: 10.1182/blood-2005-05-2004.
 55. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(6): 749–756. doi: 10.1038/bmt.2011.110.