

## Επιλογή δότη και πηγής μοσχεύματος - Απλοταυτόσημοι δότες και ομφάλιο αίμα

Φώτης Πανίτσας

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων παρέχει τη δυνατότητα ίασης σε πολλές αιματολογικές παθήσεις. Η πηγή και το είδος του μοσχεύματος είναι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες της έκβασης της μεταμόσχευσης. Κατάλληλο μόσχευμα μπορεί να βρεθεί για τη μεγάλη πλειοψηφία ασθενών με ένδειξη μεταμόσχευσης καθώς πλέον αξιοποιούνται, εκτός από τους κλασσικούς δότες (συγγενής πλήρως συμβατός, μη συγγενής συμβατός δότης), και εναλλακτικές πηγές μοσχεύματος (απλοταυτόσημοι δότες, ομφάλιο αίμα). Ο συγγενής συμβατός δότης παραμένει πρώτη επιλογή εφόσον είναι διαθέσιμος. Τα αποτελέσματα μεταμοσχεύσεων από μη συγγενείς συμβατούς δότες προσεγγίζουν αυτά των συγγενών. Κύριοι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη στην επιλογή μη συγγενών δοτών είναι η HLA συμβατότητα, το φύλο, η ηλικία, CMV οροθετικότητα, ABO ασυμβατότητα. Η αναζήτηση μη συγγενή δότη μπορεί να είναι περίπλοκη, χρονοβόρα και ακριβή, διευκολύνεται όμως από εργαλεία αναζήτησης και εκτίμησης της πιθανότητας συμβατότητας. Το ομφάλιο αίμα παρέχει τη δυνατότητα μεταμόσχευσης σε πολλούς ασθενείς που δε διαθέτουν κατάλληλο κλασσικό δότη. Η HLA συμβατότητα και η κυτταρική δόση είναι οι κύριοι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη στην επιλογή μονάδων ομφαλίου αίματος. Οι απλοταυτόσημοι δότες παρέχουν πλεονεκτήματα (σχεδόν καθολική διαθεσιμότητα, χαμηλό κόστος, δυνατότητα επιλογής) και χρησιμοποιούνται όλο και πιο συχνά χάρη σε νέα πρωτόκολλα μεταμόσχευσης που αντιμετωπίζουν περιορισμούς του παρελθόντος. Η στρατηγική της αναζήτησης δότη τροποποιείται από την φάση της νόσου, τον κίνδυνο υποτροπής, το επείγον της μεταμόσχευσης, τη διαθεσιμότητα πηγών μοσχεύματος, το κόστος, και πρέπει να είναι έγκαιρη, ρεαλιστική, συντονισμένη και να εντάσσεται στη συνολική στρατηγική θεραπείας.

Haema 2016; 7(2): 135-168 Copyright EAE

---

Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων παρέχει τη δυνατότητα ίασης σε ασθενείς με νεοπλασματικές ή καλοήθειες παθήσεις σε πολλές περιπτώσεις στις οποίες η ίαση δεν είναι εφικτή με συμβατικές θεραπείες. Η σημαντική της θέση στην εποχή των μοριακά στοχευμένων και των ανοσολογικών θεραπειών φαίνεται από τον αυξανόμενο κάθε χρόνο αριθμό μεταμοσχεύσεων που αναφέρονται στα μητρώα καταγραφής. Συνοδεύεται όμως από σημαντική τοξικότητα και κίνδυνο επιπλοκών που επιβαρύνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών ή οδηγούν στο θάνατο σε ύφεση. Η πιθανότητα υποτροπής μετά τη μεταμόσχευση είναι επίσης ένα σημαντικό ενδεχόμενο, ιδιαίτερα για ασθενείς με επιθετική βιολογία ή/και προχωρημένη φάση νόσου κατά τη μεταμόσχευση. Η

προέλευση και η διαθεσιμότητα των αιμοποιητικών κυττάρων είναι ανάμεσα στους καθοριστικούς παράγοντες (δότης, υποκείμενη νεοπλασία, πρόιμη ή όψιμη φάση νόσου, ηλικία και συννοσηρότητες ασθενή) που επηρεάζουν την έκβαση της μεταμόσχευσης. Σήμερα σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ένδειξη αλλογενούς μεταμόσχευσης μπορούν να βρουν μόσχευμα, γεγονός που οφείλεται στην ολοένα μεγαλύτερη αξιοποίηση εναλλακτικών πηγών μοσχεύματος. Καθώς οι γνώσεις μας για τα χαρακτηριστικά του δότη και του μοσχεύματος που επιδρούν στην έκβαση της μεταμόσχευσης αυξάνουν, ο αλγόριθμος επιλογής δότη γίνεται περισσότερο περίπλοκος και εξατομικευμένος για κάθε ξεχωριστή κλινική περίπτωση, με αποτέλεσμα πολλές φορές να είναι αναγκαία η αναζήτηση συμβουλής από ειδικούς. Υπάρχουν πλέον αρκετά είδη δοτών που περιλαμβάνουν τους κλασσικούς (συγγενείς πλήρως συμβατούς, μονοωγενείς και μη συγγενείς εθελοντές συμβατούς δότες) και εναλλακτικούς (συγγενείς

μη πλήρως συμβατούς, απλοταυτόσημους συγγενείς, ομφάλιο αίμα). Σύμφωνα με τα στοιχεία του EBMT για τις αλλογενείς μεταμοσχεύσεις το 2012, δότες ήταν HLA-συμβατά αδέρφια στο 38%, άλλα μέλη της οικογένειας 8%, μονοωογενείς δίδυμοι 0.3%, μη συγγενείς εθελοντές δότες (μυελός ή περιφερικά στελεχιαία κύτταρα, PBSC) στο 49% και μη συγγενικά μοσχεύματα ομφαλίου αίματος (UCB) στο 4% των μεταμοσχεύσεων<sup>1</sup>. Όσο αφορά την πηγή μοσχεύματος μυελός χρησιμοποιήθηκε στο 23%, PBSC στο 72% και ομφάλιο αίμα στο 5%<sup>1</sup>. Παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού των μεταμοσχεύσεων από εναλλακτικό δότη, κυρίως απλοταυτόσημο<sup>1</sup>. Οι μεταμοσχεύσεις από μη συγγενείς δότες έχουν αυξηθεί πολύ τα τελευταία χρόνια κυρίως εξαιτίας επέκτασης των ενδείξεων της αλλογενούς μεταμόσχευσης, θεραπευτικών εξελίξεων και βελτιώσεων στην υποστηρικτική αγωγή που επιτρέπουν σε ασθενείς μεγαλύτερους σε ηλικία και με περισσότερες συννοσηρότητες να υποβάλλονται με μεγαλύτερη ασφάλεια σε αλλογενή μεταμόσχευση, σημαντικής αύξησης του αριθμού των εθελοντών δοτών στα μητρώα δοτών τόσο σε αριθμό όσο και σε ποιότητα (τυποποίηση σε περισσότερους τόπους και με υψηλή ανάλυση, στοχευμένη στρατολόγηση δοτών από εθνικές ομάδες) καθώς και εξαιτίας της καθιέρωσης των μεταμοσχεύσεων ομφαλίου αίματος ως εναλλακτικής πηγής μοσχεύματος με λιγότερο αυστηρές απαιτήσεις HLA συμβατότητας.

## A. Συγγενής δότης

### A.1. Συγγενής πλήρως συμβατός δότης

Όταν υπάρχει διαθέσιμος συγγενής συμβατός δότης (MRD, matched related donor) αυτός προτιμάται γιατί η κλινική έκβαση της μεταμόσχευσης είναι καλύτερη (μικρότερη επίπτωση νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή, μικρότερη νοσηρότητα, ακόμα και όταν η ολική επιβίωση δεν διαφέρει στατιστικά), η αναζήτηση συνήθως δεν καθυστερεί και το κόστος είναι μικρότερο.

Η πιθανότητα δύο αδέρφια να είναι HLA-A, -B και DRB1 συμβατά είναι 25%. Συγγενείς πλήρως συμβατοί δότες είναι διαθέσιμοι στο 1/3 ή λιγότερο των ασθενών που έχουν ένδειξη για αλλογενή μεταμόσχευση, λαμβάνοντας υπόψη το μέσο μέγεθος μιας οικογένειας<sup>2</sup>. Είναι απίθανο να βρεθεί συγγενής συμβατός δότης που δεν είναι αδελφός, εκτός ίσως από περιπτώσεις που οι γονείς φέρουν πολύ συχνούς απλοτύπους ή υπάρχει αιμομιξία, στις οποίες τα πρώτα ξαδέλφια μπορεί να είναι πλήρως HLA συμβατά.

### A.2. Μονοωογενής δίδυμος δότης

Στις σπάνιες περιπτώσεις που υπάρχει μονοωογενής δίδυμος αδελφός δεν απαιτείται ανοσοκατασταλτική αγω-

γή μετά τη μεταμόσχευση και η επίπτωση νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή (GvHD) είναι μικρή, ενώ και η TRM είναι μικρότερη (<10%). Ωστόσο, ο κίνδυνος υποτροπής είναι μεγαλύτερος, ειδικά για μυελικές κακοήθειες<sup>3-5</sup> και αυτό το φαινόμενο υποστηρίζει τη θεωρία της δράσης τους μοσχεύματος κατά της λευχαιμίας (GvL)<sup>5</sup>. Ανάλυση 119 μεταμοσχεύσεων από μονοωογενή δίδυμο από το FHCRC έδειξε επίπτωση aGvHD 18% και ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου που αναγνωρίστηκαν ήταν θήλυ φύλο δότη με ιστορικό κήσεων, ιστορικό κήσεων του λήπτη, μεγαλύτερη ηλικία<sup>6</sup>. Δεν βρέθηκε διαφορά στον κίνδυνο υποτροπής όταν συγκρίθηκαν 89 ασθενείς με λέμφωμα που έλαβαν μόσχευμα από μονοωογενή δίδυμο με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση σε μελέτη του IBMTR/EBMT<sup>7</sup>. Σε αναδρομική μελέτη από το EBMT ενηλίκων ασθενών με οξεία λευχαιμία που μεταμοσχεύθηκαν από μονοωογενή αδελφό, η έκβαση ήταν καλύτερη όταν η λευχαιμία ήταν σε πρόωμη φάση και ιδιαίτερα όταν δεν απαιτήθηκε 2<sup>η</sup> έφοδος για να επιτευχθεί πρώτη πλήρης ύφεση (κίνδυνος υποτροπής 54% έναντι 30%)<sup>8</sup>.

Είναι γνωστό ότι σε αρκετές περιπτώσεις οξείας λευχαιμίας σε παιδιά η αρχική γενετική βλάβη έχει ήδη συμβεί κατά τη διάρκεια της κύησης και ότι ο λανθάνων χρόνος κλινικής εκδήλωσης της λευχαιμίας μπορεί να είναι μεγάλος (έως και >10 έτη)<sup>9</sup>. Μονοωογενή δίδυμα που έχουν κοινή πλακουντιακή κυκλοφορία κατά την κύηση (μονοχοριακά) είναι πιθανό να φέρουν τον ίδιο κακοήγη προλευχαιμικό κλώνο<sup>10,11</sup> και να εμφανίζουν διαφορά στο χρόνο εκδήλωσης της λευχαιμίας. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται μοριακός έλεγχος του δότη πριν ληφθεί μόσχευμα.

### A.3. Συγγενής μη πλήρως συμβατός δότης

Περίπου 13 % των ασθενών που δεν διαθέτουν συγγενή πλήρως συμβατό δότη έχουν συγγενή δότη με διαφορά ενός αντιγόνου. Η πιθανότητα ανεύρεσης ενός συγγενικού δότη με διαφορά σε ένα HLA-A, -B ή -DRB1 είναι περίπου 3% στα αδέρφια και 10% στην ευρύτερη οικογένεια. Πλεονεκτήματα αξιοποίησης αυτών των δοτών είναι η μικρότερη διάρκεια αναζήτησης, άμεση διαθεσιμότητα, μικρότερο κόστος και πιθανόν μικρότερος αριθμός διαφορών σε ελάσσονα αντιγόνα σε σύγκριση με μη συγγενείς δότες.

Αναδρομική ανάλυση από το CIBMTR της έκβασης αλλογενούς μεταμόσχευσης ασθενών με οξεία λευχαιμία που μεταμοσχεύθηκαν σε πρώτη ή δεύτερη πλήρη ύφεση από 8/8 μη συγγενή δότη (με υψηλής ευκρίνειας τυποποίηση) ή συγγενή δότη με ασυμβατότητα 1 αντιγόνου δεν έδειξε διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες όσο αφορά την ολική επιβίωση, DFS, TRM, υποτροπή, aGVHD ή εμφύτευση<sup>12</sup>. Η επίπτωση του cGVHD ήταν μικρότερη

στους ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν από συγγενή δότη με ένα αντιγόνο διαφορά (HR 0.58). Η εντόπιση της αντιγονικής διαφοράς σε τάξης I ή τάξης II HLA τόπους δεν φάνηκε να επηρεάζει την έκβαση<sup>12</sup>. Στη μελέτη αυτή η πλειοψηφία των συγγενικών δωτών ήταν αδέρφια, η διαφορά σε ένα αντιγόνο πιθανόν προκλήθηκε από χι-ασματυπία και ο βαθμός συμβατότητας εκτεταμένου απλοτύπου είναι μάλλον μεγαλύτερος σε σύγκριση με την ομάδα με μη συγγενή δότη<sup>12</sup>.

Αντίθετα, αναδρομική σύγκριση ασθενών με μυελικές κακοήθειες που μεταμοσχεύθηκαν από συγγενή δότη με ασυμβατότητα ενός αντιγόνου/αλληλίου (9/10) ή από πλήρως συμβατό (10/10) μη συγγενή δότη σε ένα κέντρο (MD Anderson) έδειξε σημαντικά χειρότερη επιβίωση στην ομάδα των συγγενών δωτών (HR 1.8) που μπορούσε να εξηγηθεί από μεγαλύτερη επίπτωση TRM στην ομάδα αυτή (HR 1.9), κυρίως λόγω μεγαλύτερης συχνότητας απόρριψης του μοσχεύματος (7-8%)<sup>13</sup>. Ασυμβατότητα σε τόπους τάξης I σχετίστηκε με σημαντικά χειρότερη έκβαση στη μελέτη αυτή, ενώ ο μικρός αριθμός ασθενών με τάξης II ασυμβατότητα είχε παρόμοια έκβαση με την ομάδα των 10/10 μη συγγενών δωτών<sup>13</sup>. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι οι μεταμοσχεύσεις από συγγενείς δότες με διαφορά ενός αντιγόνου ή αλληλίου (9/10), ειδικά όταν η διαφορά είναι σε τάξης I τόπο, θα πρέπει να ακολουθούν νεότερα πρωτόκολλα απλοταυτώσιμης μεταμόσχευσης χωρίς T εξάλειψη και με υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης μετά τη μεταμόσχευση<sup>13</sup>.

## B. Μη-συγγενής συμβατός δότης (MUD)

Όταν δεν υπάρχει πλήρως συμβατός συγγενής δότης, η επόμενη καλύτερη επιλογή θεωρείται μη συγγενής HLA-συμβατός ενήλικας δότης (MUD, matched unrelated donor). Μόνο περίπου 50% των Καυκάσιων μπορούν να βρουν κατάλληλο διαθέσιμο πλήρως HLA-συμβατό ενήλικα μη συγγενή δότη και το ποσοστό αυτό είναι μικρότερο για άλλες φυλετικές ομάδες. Σύμφωνα με στοιχεία του NMDP περίπου 30% των Καυκάσιων και έως και 70% μειονοτικών εθνοτήτων δε βρίσκουν 8/8 συμβατό μη συγγενή δότη.

Όταν δεν υπάρχει διαθέσιμος συμβατός συγγενής δότης ή πλήρως συμβατός (8/8) μη συγγενής δότης, εναλλακτικές επιλογές είναι μερικά μη-συμβατός μη-συγγενής δότης (MMUD, mismatched unrelated donor, 7/8), απλοταυτώσιμος συγγενής δότης και ομφαλοπλακουντιακό μόσχευμα (UCB, umbilical cord blood)<sup>2</sup>.

Τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων από μη συγγενείς πλήρως συμβατούς δότες βελτιώνονται συνεχώς και φαίνεται ότι προσεγγίζουν τα αποτελέσματα μεταμοσχεύσεων από συγγενείς πλήρως συμβατούς δότες.

Αναδρομική μελέτη σύγκρισε την έκβαση ασθενών

με αιματολογικά νεοπλασματικά νοσήματα ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση από συγγενή συμβατό (N=885) ή μη συγγενή 10/10 (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) (N=563) με μυελοαφανιστική προετοιμασία από 1992 έως 2008 στο Fred Hutchinson Cancer Research Center<sup>14</sup>. Δεν βρέθηκε διαφορά στην επιβίωση των ασθενών στις δύο ομάδες που είχαν υψηλού κινδύνου νόσο ή έλαβαν μυελικό μόσχευμα. Στους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου όμως ο κίνδυνος θανάτου ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα που έλαβε μόσχευμα από μη συγγενή δότη και ιδιαίτερα όταν το μόσχευμα ήταν περιφερικά στελεχιαία κύτταρα (HR 1.62). Τα συμπεράσματα ήταν τα ίδια και για την DFS (HR 1.44 για την ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου με περιφερικό μόσχευμα). Ο κίνδυνος TRM ήταν επίσης μεγαλύτερος στους ασθενείς με ενδιάμεσου κινδύνου νόσο που έλαβαν περιφερικό μόσχευμα από μη συγγενή δότη (HR 1.87). Ο κίνδυνος υποτροπής ήταν μικρότερος στην ομάδα με μη-συγγενή δότη (HR 0.79). Η πιθανότητα aGVHD ήταν μεγαλύτερη στις μεταμοσχεύσεις από μη-συγγενή δότη (OR 1.77). Η επίπτωση εκτεταμένου cGVHD ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα μη-συγγενή δότη (HR 1.34) χωρίς επίδραση της πηγής του μοσχεύματος<sup>14</sup>.

Από τα δεδομένα του CIBMTR 2002-2006 έγινε σύγκριση της έκβασης ασθενών με Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία που μεταμοσχεύθηκαν από συγγενή συμβατό δότη (N=624) ή 8/8 (N=1193) ή 7/8 (N=406) μη συγγενή συμβατό δότη χωρίς T κυτταρική εξάλειψη που έδειξε στις μεταμοσχεύσεις από μη συγγενή δότη σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση aGvHD II-IV και III-IV καθώς και cGvHD στον πρώτο χρόνο, χωρίς όμως διαφορά επίπτωσης cGvHD στα 3 χρόνια<sup>15</sup>. Οι ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν από μη συγγενή δότη είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο πρώιμης TRM, ιδιαίτερα όταν η συμβατότητα ήταν 7/8, ενώ δεν υπήρχε συνολική διαφορά στην επίπτωση TRM ανάμεσα στις μεταμοσχεύσεις από 8/8 μη συγγενή και από συγγενή δότη<sup>15</sup>. Η επίπτωση της υποτροπής ήταν μικρότερη (HR=0.79) στους μεταμοσχευμένους από 7/8 μη συγγενή δότη αλλά δεν διέφερε ανάμεσα στις 8/8 MUD και MRD μεταμοσχεύσεις<sup>15</sup>. Η LFS ήταν καλύτερη στις MUD μεταμοσχεύσεις στον πρώτο χρόνο, δεν διέφερε όμως στα 3 χρόνια, ενώ η ολική επιβίωση δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις 3 ομάδες ασθενών, με εξαίρεση τους 7/8 MUD που είχαν περισσότερους θανάτους στους πρώτους 6 μήνες χωρίς διαφορά στη συνέχεια<sup>15</sup>.

Παρόμοια έκβαση (TRM, LFS και OS) ασθενών με Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία υψηλού κυτταρογενετικού κινδύνου σε πρώτη πλήρη ύφεση που έλαβαν μόσχευμα από MRD ή MUD με καλή συμβατότητα (8/8) αναφέρεται σε αναδρομική μελέτη του CIBMTR, ενώ ασθενείς που έλαβαν μόσχευμα από MUD με 7/8 ή χειρότερη συμβατότητα είχαν χειρότερη έκβαση (TRM, LFS, OS)<sup>16</sup>.

### B.1. HLA συμβατότητα στην επιλογή MUD

Η HLA συμβατότητα είναι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση της μεταμόσχευσης, μαζί με την υποκείμενη νόσο, το στάδιο της νόσου, τις συννοσηρότητες και τη CMV οροθετικότητα του ασθενή. Η HLA συμβατότητα έχει προτεραιότητα έναντι άλλων χαρακτηριστικών του δότη στην επιλογή του μη συγγενή δότη. Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την HLA ασυμβατότητα εξαρτώνται από τον συνολικό αριθμό των διαφορών και τους συγκεκριμένους HLA-τόπους όπου εντοπίζονται οι διαφορές, καθώς και από τον τύπο και το στάδιο της νόσου στη μεταμόσχευση. Σε περιπτώσεις μη συγγενή δότη με HLA ασυμβατότητα, η ασυμβατότητα σε έναν τόπο μπορεί να είναι καλύτερα ανεκτή σε σύγκριση με ασυμβατότητα σε άλλους τόπους.

Η σημασία της HLA ασυμβατότητας είναι πιο εμφανής σε πρώιμα στάδια νόσου ή όταν η μεταμόσχευση δεν είναι επείγουσα. Σε περιπτώσεις προχωρημένης νόσου, όταν ο κίνδυνος υποτροπής είναι μεγάλος και η μεταμόσχευση επείγουσα, HLA διαφορές γίνονται περισσότερο αποδεκτές. Καθυστερήσεις στην αναζήτηση πλήρως συμβατού δότη επιβαρύνουν την έκβαση. Το στάδιο της νόσου κατά τη μεταμόσχευση είναι ίσως ο μόνος προγνωστικός παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει ο μεταμοσχευτής. Αν ένας 8/8 δότης δεν μπορεί να ανευρεθεί, περαιτέρω καθυστέρηση της αναζήτησης ενέχει τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε πιο προχωρημένο στάδιο με αποτέλεσμα χειρότερη τελική έκβαση<sup>17</sup>.

Αναδρομική μελέτη του NMDP/CIBMTR εξέτασε την έκβαση ασθενών με αιματολογικές νεοπλασίες που έλαβαν στην πλειοψηφία τους μυελικό μόσχευμα από μη συγγενή συμβατό δότη μετά από μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας μεταξύ 1988 και 2003<sup>17</sup>. Ασυμβατότητα σε έναν από τους A, B, C, DRB1 τόπους (7/8) σχετίστηκε με μειωμένη ολική επιβίωση και επιβίωση ελεύθερη νόσου, υψηλότερη θνητότητα και αυξημένη επίπτωση aGVHD. Η ασυμβατότητα σε επίπεδο αλληλίου είχε τις ίδιες συνέπειες με την ασυμβατότητα σε επίπεδο αντιγόνου, με εξαίρεση τον τόπο C, όπου οι διαφορές αντιγόνου και όχι αλληλίου είχαν αρνητική επίδραση στην έκβαση<sup>17</sup>. Η εξήγηση της ιδιαιτερότητας αυτής στον τόπο C πιθανόν να βρίσκεται σε μειωμένη αντιγονικότητα ή να σχετίζεται με τις διαφορές σε C-επιτόπους που συνδέουν KIR υποδοχείς οι οποίες είναι πιο συχνές σε ασυμβατότητα αντιγόνου παρά αλληλίου. Η εμφύτευση, η επίπτωση υποτροπής και cGVHD δεν διέφεραν ανάμεσα στις ομάδες με 7/8 ή 8/8 συμβατότητα<sup>17</sup>. Ασυμβατότητα στους τόπους A και DRB1 ήταν σημαντικά λιγότερο ανεκτή σε σύγκριση με τους τόπους B και C<sup>17</sup>. Αυξανόμενος αριθμός διαφορών στους A, B, C και DRB1 τόπους είχε ως συνέπεια μειωμένο απόλυτο ποσοστό επιβίωσης κατά 9-10% για κάθε επιπρόσθετη διαφορά (6/8 έναντι 7/8 έναντι 8/8<sup>17</sup>. Η επίδραση αυτή ήταν περισσότερο εμφα-

νής σε ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν σε πρώιμη φάση νόσου, ενώ σε ασθενείς που βρίσκονταν σε προχωρημένη φάση η επίδραση του αριθμού των διαφορών στους A, B, C και DRB1 τόπους ήταν μικρότερη<sup>17</sup>.

Μελέτη του CIBMTR εξέτασε την επίδραση της HLA συμβατότητας στην έκβαση ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν για αιματολογικές νεοπλασίες με πηγή μοσχεύματος PBSC από μη συγγενείς δότες μετά από μυελοαφανιστική ή μη-μυελοαφανιστική προετοιμασία μεταξύ 1999 και 2006<sup>18</sup>. Και στη μελέτη αυτή τουλάχιστο μία A, B, C ή DRB1 αντιγονική διαφορά συσχετίστηκε με χειρότερη επιβίωση και DFS σε σύγκριση με 8/8 συμβατότητα. Η μελέτη δεν είχε αρκετή ισχύ για ανάδειξη επίδρασης διαφορών σε επίπεδο αλληλίου στην επιβίωση. Οποιαδήποτε HLA διαφορά σε σύγκριση με 8/8 συμβατότητα είχε αρνητική επίδραση στην TRM και στην επίπτωση σοβαρού aGVHD (βαθμού III-IV) αλλά όχι στην aGVHD II-IV ή στην cGVHD. Ασυμβατότητα ενός HLA-C αντιγόνου συνδέθηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θνητότητας, TRM και μειωμένη ολική επιβίωση και LFS<sup>18</sup>. Η επιβίωση όταν υπήρχε αντιγονική διαφορά στο C ήταν χειρότερη τόσο στους ασθενείς που έλαβαν μυελοαφανιστική προετοιμασία όσο και σε αυτούς με μη-μυελοαφανιστική προετοιμασία. Έγινε σύγκριση της επιβίωσης των ασθενών της μελέτης αυτής που έλαβαν περιφερικό μόσχευμα με ασθενείς της μελέτης Lee et al<sup>17</sup> που είχαν λάβει μυελικό μόσχευμα και δεν βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στις δύο πηγές μοσχεύματος στους ασθενείς με μία αντιγονική διαφορά, ακόμα και όταν αυτή εντοπιζόταν στο C<sup>18</sup>, επομένως σε περίπτωση HLA-C ασυμβατότητας δεν συστήνεται από τους ερευνητές να ζητείται από το κέντρο συλλογή μυελού και όχι περιφερικών κυττάρων.

Αναδρομική μελέτη αλλογενών μεταμοσχεύσεων σε ενήλικες ασθενείς (N=2646) από μη συγγενή δότη για αιματολογικές κακοήθειες, με χρήση περιφερικών στελεχιαίων κυττάρων αίματος (86.9%) ή μυελικού μοσχεύματος χωρίς T κυτταρική εξάλειψη, με μυελοαφανιστική (63.9%) ή μειωμένης έντασης προετοιμασία σε Γερμανικά κέντρα από το 1997 έως το 2010 εξέτασε την επίδραση της HLA συμβατότητας σε 5 τόπους (HLA-A, -B, -C, -DRB1 και -DQB1) σε επίπεδο αλληλίου και αντιγόνου στην OS, DFS, TRM, επίπτωση υποτροπής και ανεπάρκεια μοσχεύματος και επιβεβαίωσε την ισοδύναμη βαρύτητα ασυμβατότητας αλληλίου και αντιγόνου, με εξαίρεση τον τόπο HLA-C όπου η ασυμβατότητα αντιγόνου ήταν σημαντικά επιβλαβής ενώ η ασυμβατότητα αλληλίου είχε αβέβαιη σημασία<sup>19</sup>. Επίσης η ανάλυση έδειξε τον αθροιστικό κίνδυνο για κακή έκβαση (OS, DFS, TRM) όσο αυξάνει ο αριθμός των HLA-διαφορών, και παρατήρησε μεγαλύτερο κίνδυνο όταν υπήρχε συνδυασμένη ασυμβατότητα σε τόπους τάξης I και II σε σύγκριση με ασυμβατότητα σε τάξης I μόνο ή τάξης II μόνο<sup>19</sup>. Δεν βρέθηκε επίδραση της HLA ασυμβατότητας στην επίπτωση υποτροπής ή στην εγκατάσταση του μοσχεύματος<sup>19</sup>.

Ασυμβατότητα συνδέτη KIR, όπως μπορεί να προβλεφθεί από την HLA-C τυποποίηση, στις περιπτώσεις HLA-C ασυμβατότητας δεν είχε επίδραση στην έκβαση, αν και ασθενείς με C2C2 φαινότυπο είχαν χειρότερη πορεία<sup>19</sup>. Άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες ήταν η προχωρημένη φάση νόσου και η μεγαλύτερη ηλικία του ασθενή, ενώ η πηγή του μοσχεύματος (μυελός ή περιφερικά στελεχειαία κύτταρα) και η CMV οροθετικότητα δεν φάνηκε να επιδρούν στην έκβαση<sup>19</sup>.

Από τις μελέτες που ανέλυσαν την επίδραση της HLA συμβατότητας στην έκβαση της μεταμόσχευσης από μη συγγενείς δότες για νεοπλασματικά νοσήματα δύο βασικές αρχές που διαφαίνονται είναι ότι υπάρχει άμεση σχέση ανάμεσα στον βαθμό HLA ασυμβατότητας και κινδύνου θανάτου και ότι οι διαφορές αυτές στη θνητότητα είναι περισσότερο εμφανείς σε απόλυτο ποσοστό στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου<sup>20</sup>. Οι κίνδυνοι από ασυμβατότητα σε περισσότερους από έναν τόπους φαίνεται ότι είναι αθροιστικοί ή ακόμα και συνεργικοί<sup>20</sup>.

Λιγότερα δεδομένα υπάρχουν για τις μεταμοσχεύσεις για μη νεοπλασματικές παθήσεις. Στην περίπτωση αυτή η θνητότητα που οφείλεται στο GvHD δεν αντισταθμίζεται από το προσδοκώμενο όφελος της δράσης του μοσχεύματος κατά του όγκου (GvT), όπως ισχύει στις περιπτώσεις νεοπλασματικών παθήσεων.

Οι οδηγίες του NMDP για την επιλογή μη συγγενούς δότη είναι να αναζητούνται δότες με συμβατότητα και στους 4 τόπους HLA-A, -B, -C και -DRB1 με τυποποίηση υψηλής ευκρίνειας, εφόσον αυτό είναι εφικτό<sup>20</sup>. Στην περίπτωση που ένας 8/8 δότης δεν είναι διαθέσιμος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δότης με διαφορά σε έναν τόπο με αποδεκτούς κινδύνους θνητότητας από τη μεταμόσχευση. Με βάση της μελέτη της Lee et al<sup>17</sup>, που περιελάμβανε κυρίως μεταμοσχεύσεις με μυελικά μοσχεύματα, ασυμβατότητα στον C τόπο πιθανόν είναι λιγότερο βλαπτική σε σύγκριση με τους τόπους A και DRB1<sup>20</sup>. Όσο αφορά μεταμοσχεύσεις με PBSC ως πηγή μοσχεύματος, οι οδηγίες αναφέρονται στα συμπεράσματα της μελέτης του NMDP/CIBMTR<sup>18</sup>. Η μείωση της επιβίωσης λόγω ασυμβατότητας σε έναν από τους HLA-A, -B, -C ή DRB1 τόπους μπορεί να είναι αποδεκτή συγκρινόμενη με τις πιθανότητες επιβίωσης που προσφέρουν άλλες εναλλακτικές της μεταμόσχευσης θεραπείες<sup>20</sup>.

## **B.2. HLA ασυμβατότητα σε χαμηλής έκφρασης αντιγόνα**

Οι HLA τόποι μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο ομάδες με βάση το επίπεδο έκφρασης ή την επίδραση της ασυμβατότητας στον συγκεκριμένο τόπο στην έκβαση της μεταμόσχευσης: οι τόποι HLA-A, -B, -C και -DRB1 είναι οι υψηλής έκφρασης τόποι (HEL, High Expression Loci), ενώ οι HLA-DRB3/4/5, -DQ και -DP είναι οι χα-

μηλής έκφρασης τόποι (LEL, Low Expression Loci). Οι LEL χαρακτηρίζονται από περιορισμένη γενετική ετερογένεια σε σύγκριση με τους HEL. Τα DRB3, DRB4 και DRB5 γονίδια στους ανθρώπους συμπεριφέρονται ως αλληλία ενός τόπου. Ασυμβατότητα στους LEL μπορεί να προκαλέσει αλλοαντίδραση in vitro.

Στη μελέτη του NMDP/CIBMTR (Lee et al<sup>17</sup>) ασυμβατότητα στον HLA-DQ τόπο είχε επιπρόσθετη δυσμενή επίδραση (αν και μη στατιστικά σημαντική) στην επιβίωση μόνο όταν συνυπήρχαν ασυμβατότητες στους A, B, C ή DRB1 τόπους, ενώ μεμονωμένη DQ ασυμβατότητα δεν είχε εμφανή επίδραση στην έκβαση<sup>17</sup>. Στην ομάδα των 8/8 συμβατών ζευγών ασθενή-δότη, οι HLA-DP διαφορές ήταν πολύ συχνές (86% τουλάχιστο μία διαφορά), αλλά δεν ανιχνεύθηκε σημαντική επίδραση στην ολική επιβίωση<sup>17</sup>. Μεμονωμένη HLA-DP συμβατότητα έδειξε τάση συσχέτισης με αυξημένη θνητότητα από μεταμόσχευση και αυξημένη επίπτωση aGVHD αλλά μειωμένη υποτροπή<sup>17</sup>.

Και στη γερμανική μελέτη η ασυμβατότητα στο HLA-DQB1 φάνηκε να έχει σημαντική επίδραση παρουσία και δεύτερης HLA διαφοράς<sup>19</sup>.

Αναδρομική μελέτη του NMDP σε μεγάλο αριθμό ασθενών (N=3853) που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση από μη συγγενή δότη για αιματολογικές νεοπλασίες (οξεία μυελογενής λευχαιμία, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και χρόνια μυελογενής λευχαιμία) από το 1988 έως 2004 εξέτασε την επίδραση ασυμβατότητας των LEL στην έκβαση της μεταμόσχευσης<sup>21</sup>. Ο αριθμός διαφορών στους LEL ήταν μεγαλύτερος όσο μεγαλύτερη ήταν η ασυμβατότητα στα HEL και ιδιαίτερα όταν αυτή αφορούσε το DRB1 και λιγότερο τους τάξης I τόπους. Ασυμβατότητα στα HLA-DRB3/4/5 δεν είχε επίδραση στα μέτρα έκβασης της μεταμόσχευσης σε κάθε ομάδα ασθενών με βάση τη συμβατότητα των HEL (8/8, 7/8 ή <7/8). Η παρουσία μιας DQ ασυμβατότητας στην κατεύθυνση GvH στους ασθενείς με 7/8 HEL συμβατότητα είχε σημαντική συσχέτιση με μειωμένη επιβίωση (HR 1.37) και τάση για αυξημένη TRM<sup>21</sup>. Αντίθετα, η HLA-DQ ασυμβατότητα δεν είχε επίδραση σε καμία ομάδα ασθενών με βάση την HEL συμβατότητα όταν εξετάστηκε η επίδραση στη HvG κατεύθυνση ή συνολικά<sup>21</sup>. Ασυμβατότητα στο HLA-DP σχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση aGVHD βαθμού III-IV (HR 1.43) αλλά δε βρέθηκε επίδραση σε άλλα μέτρα έκβασης της μεταμόσχευσης<sup>21</sup>. Στη μελέτη αυτή δεν έγινε διάκριση ανάμεσα στις επιτρεπτές ή μη επιτρεπτές HLA-DPB1 διαφορές. Στις 8/8 κατά HEL μεταμοσχεύσεις η παρουσία LEL ασυμβατότητας σχετίστηκε με αύξηση της επίπτωσης aGVHD III-IV (HR ~1.65) και μείωση της υποτροπής (HR ~0.65) αλλά όχι με τη συνολική επιβίωση ή την TRM<sup>21</sup>. Στην ομάδα ασθενών με 7/8 συμβατότητα κατά HEL, η παρουσία >2 LEL διαφορών στην

κατεύθυνση GvH συσχετίστηκε με μειωμένη επιβίωση (HR 1.45) και αυξημένη TRM (HR 1.68)<sup>21</sup>. Αύξηση της επίπτωσης TRM με >2 LEL GvH διαφορές βρέθηκε και όταν εξετάστηκαν ξεχωριστά οι 7/8 HEL μεταμοσχεύσεις με βάση την εντόπιση της HEL ασυμβατότητας. Κανένας από τους LEL δε φάνηκε να έχει πιο δραστική επίδραση στην έκβαση σε σύγκριση με τους άλλους. Δεν βρέθηκε επίδραση του αριθμού των LEL διαφορών στην έκβαση της μεταμόσχευσης όταν αυτές εξετάστηκαν συνολικά ή στην HvG κατεύθυνση<sup>21</sup>.

Με βάση τα ευρήματα της μελέτης αυτής, προτείνεται ότι επί 8/8 HEL συμβατότητας η συμβατότητα στα LEL μπορεί να μην είναι απαραίτητη, εκτός ίσως από τις περιπτώσεις αντι-HLA αντισωμάτων έναντι των LEL<sup>21</sup>. Αν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί δότης με HEL συμβατότητα 7/8, τότε φαίνεται ότι η έκβαση είναι πιο ευνοϊκή αν ο δότης είναι επίσης συμβατός σε τουλάχιστο 4/6 LEL (2 ή λιγότερες LEL διαφορές)<sup>21</sup>.

### B.3. «Επιτρεπτές» HLA διαφορές

Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν από μη συγγενή δότη έλαβαν μόσχευμα με ασυμβατότητα ενός αλληλίου κυρίως στους τάξης I τόπους σε μελέτη του NMDP<sup>17</sup>, με αποτέλεσμα χειρότερη έκβαση.

Ορισμένες HLA διαφορές σε συγκεκριμένους τόπους μπορεί να είναι καλύτερα ανεκτές και να μην προκαλούν αλλογενή GvH αντίδραση ή αντίδραση απόρριψης (HvG), με αποτέλεσμα να μην έχουν σημαντική επίπτωση στην κλινική έκβαση της μεταμόσχευσης σε σύγκριση με περιπτώσεις πλήρους συμβατότητας αλληλίου στους τόπους αυτούς. Αυτές οι «επιτρεπτές» διαφορές μπορεί να οφείλονται στην αδυναμία των T κυττάρων να αναγνωρίσουν διαφορές στην HLA αλληλουχία που δεν είναι εκτεθειμένες καθώς και στην τάση των διαφορετικών HLA μορίων να παρουσιάζουν παρόμοια αντιγόνα ελάσσονος ιστοσυμβατότητας στο ανοσολογικό σύστημα<sup>2</sup>. Η γνώση αυτών των επιτρεπτών διαφορών αυξάνει τη δεξαμενή διαθέσιμων δοτών για κάποιους ασθενείς.

Διαφορές σε τάξης I τόπους σχετίζονται σημαντικά με υψηλή συχνότητα κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων (CTLp assays, Cytotoxic T-Lymphocyte precursor assays), ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις η συχνότητα των CTLp είναι χαμηλή, και αυτό σε συνδυασμό με την επιτυχή έκβαση αυτών των μεταμοσχεύσεων πιθανόν σημαίνει ότι αυτές οι διαφορές μπορούν να θεωρηθούν ως «επιτρεπτές»<sup>22</sup>. Όσο αφορά τον HLA-C τόπο, χαμηλή συχνότητα CTLp σχετίστηκε με απουσία αλλαγών αμινοξέων σε συγκεκριμένες θέσεις του θύλακα πρόσδεσης πεπτιδίου του HLA μορίου και κυρίως αφορούσε HLA-C\*03:03-03:04 ασυμβατότητα<sup>22</sup>.

In vitro ποσοτικός προσδιορισμός αλλοδραστικής T-κυτταροτοξικής απάντησης έδειξε στην περίπτωση

HLA-B αλληλίων ότι διαφορές σε αμινοξέα στην α3 περιοχή (εκτός της περιοχής πρόσδεσης πεπτιδίου, η οποία σχηματίζεται από τις α1 και α2 περιοχές) δεν αναγνωρίζονται από τα T λεμφοκύτταρα και θα μπορούσαν να είναι αποδεκτές κλινικά διαφορές in vivo<sup>23</sup>.

Αντίθετα, ορισμένες διαφορές στην αλληλουχία HLA μορίων μπορεί να έχουν σημαντικές αρνητικές επιδράσεις στην επίπτωση GvHD ή TRM και πρέπει να αποφεύγονται<sup>24-27</sup>. Οι διαφορές αυτές βρίσκονται σε περιοχές του HLA μορίου που είναι υπεύθυνες για την πρόσδεση των αντιγονικών πεπτιδίων και για την αλλοαναγνώριση.

Αναδρομική ανάλυση 5210 μεταμοσχεύσεων από μη συγγενή δότη με μυελικό μόσχευμα από το JMDP (Japan Marrow Donor Program) αναζήτησε συγκεκριμένες μη επιτρεπτές διαφορές HLA αλληλίων στην κατεύθυνση GvH σε 6 τόπους με βάση την επίπτωση aGvHD και την πιθανότητα ολικής επιβίωσης<sup>24</sup>. Στον HLA-A τόπο μη επιτρεπτές διαφορές ήταν A\*02:06-02:01, A\*02:06-02:07, A\*26:02-26:01, και A\*26:03-26:01. Στον HLA-C τόπο συνδυασμοί με μεγάλο κίνδυνο aGvHD ήταν C\*04:01-03:03, C\*08:01-03:03, C\*03:03-15:02, C\*03:04-08:01, C\*14:02-03:04, C\*15:02-03:04 και C\*15:02-14:02. Μη επιτρεπτοί συνδυασμοί σε άλλους τόπους ήταν οι HLA-B\*15:01-15:07, HLA-DRB1\*04:05-04:03, HLA-DR\*14:03 DQ\*03:01-DR\*14:01 DQ\*05:02, HLA-DPB1\*03:01-05:01, HLA-DPB1\*05:01-09:01<sup>24</sup>. Μεταμοσχεύσεις με άλλες HLA διαφορές εκτός από τις μη επιτρεπτές είχαν παρόμοια επίπτωση aGvHD και πιθανότητα OS με πλήρως συμβατές (12/12) μεταμοσχεύσεις, ενώ ο κίνδυνος aGvHD και ολικής θνητότητας άξανε όσο μεγαλύτερος ήταν ο αριθμός μη επιτρεπτών HLA διαφορών (1, ≥2)<sup>24</sup>. Αντικαταστάσεις αμινοξέων σε συγκεκριμένες θέσεις των HLA-A (9) και HLA-C (9, 77, 80, 99, 116, 156) ήταν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για σοβαρή aGvHD<sup>24</sup>. Όλες αυτές οι θέσεις είναι σημαντικές για την πρόσδεση των αντιγονικών πεπτιδίων και την T κυτταρική άλλο-αναγνώριση<sup>24</sup>.

Πιο πρόσφατη ανάλυση της ομάδας εργασίας HLA της Ιαπωνικής Εταιρείας Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων<sup>28</sup>, που συμπεριέλαβε 3718 μεταμοσχεύσεις για αιματολογικές κακοήθειες (AML, ALL, CML, MDS) από μη συγγενή δότη με μυελικό μόσχευμα μετά μυελοαφανιστική προετοιμασία χωρίς in vivo ή ex vivo T κυτταρική εξάλειψη από το 1993-2011, επιβεβαίωσε την αρνητική επίδραση των HLA διαφορών υψηλού κινδύνου στην aGvHD και OS, αλλά μόνο στην πρώιμη περίοδο πριν το 2002 και όχι στις πιο πρόσφατες περιόδους στις οποίες η παρουσία υψηλού κινδύνου HLA διαφορών δεν είχε σημαντική επίδραση (με σχετικά μικρό αριθμό μεταμοσχεύσεων), εκτός από περιπτώσεις στις οποίες συνυπήρχε με ασυμβατότητα και δεύτερου HLA αλληλίου. Το φαινόμενο αυτό αποδόθηκε σε βελτιώσεις στη διαδικασία της μεταμόσχευσης και στα σχήματα προφύλαξης για aGvHD καθώς και στην καλύτερη επιβίωση

ση των ασθενών που εμφανίζουν aGvHD, πιθανόν λόγω καλύτερης υποστηρικτικής αγωγής και διαθέσιμων αντιικών και αντιμυκητιασικών θεραπειών<sup>28</sup>.

Μελέτη της επίδρασης αλλαγών σε συγκεκριμένες θέσεις HLA μορίων στην επιβίωση 100 ημέρες μετά αλλογενή μεταμόσχευση με ανάλυση 2107 μεταμοσχεύσεων με τη μέθοδο RF (Random Forests) ανέδειξε τις θέσεις HLA-C 116, HLA-C 156, HLA-A 152, HLA-C 99, HLA-C 219, HLA-A 9, HLA-C 9, HLA-B 116, HLA-A 156, HLA-A 62, HLA-A 114 και HLA-C 97, κατά σειρά σημαντικότητας, αφού λήφθηκαν υπόψη και κλινικές παράμετροι<sup>27</sup>.

Μελέτη του CIBMTR ανέλυσε την επίδραση αλλαγών στην αλληλουχία αμινοξέων σε συγκεκριμένες θέσεις του θύλακα πρόσδεσης των πεπτιδικών αντιγόνων των HLA μορίων τάξης I καθώς και στις περιοχές πρόσδεσης των KIR υποδοχέων<sup>25</sup>. Η σύγκριση έγινε με άλλες μεταμοσχεύσεις με 7/8 συμβατότητα χωρίς όμως τις συγκεκριμένες διαφορές. Βρέθηκε ότι η επίδραση των αλλαγών στις θέσεις 9, 77, 99, 116 και 156 των HLA μορίων στα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης είναι εμφανής όταν εξεταστούν σε συγκεκριμένους HLA τύπους, με εξαίρεση τη θέση 116 που συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο aGvHD βαθμού III/IV (HR 1.3)<sup>25</sup>. Παρουσία περισσότερων από μιας τέτοιων διαφορών είχαν αθροιστική επίδραση στην TRM και στην επίπτωση aGvHD. Διαφορά στη θέση 116 του HLA-C μορίου (C116) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο σοβαρού aGvHD (HR=1.45) και οριακά με χειρότερη ολική επιβίωση και διαφορά στη θέση 99 του HLA-C (C99) μορίου με αυξημένη επίπτωση TRM (HR=1.37). Η θέση 9 του HLA-B (B9) συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο cGvHD (HR=2.28). Μεταμοσχεύσεις με 7/8 συμβατότητα αλλά χωρίς τις μη επιτρεπτές HLA διαφορές μπορεί να έχουν παρόμοια αποτελέσματα με 8/8 συμβατές MUD μεταμοσχεύσεις<sup>25</sup>.

Ορισμένοι συνδυασμοί HLA διαφορών και συγκεκριμένες αντικαταστάσεις αμινοξέων σε HLA μόρια φαίνεται ότι προστατεύουν από υποτροπή χωρίς ταυτόχρονα να αυξάνουν τον κίνδυνο GvHD, όπως φάνηκε σε αναδρομική μελέτη του JMMP<sup>29</sup>, στην οποία αναγνωρίστηκαν 10 συγκεκριμένες HLA διαφορές στους τύπους HLA-C (4 διαφορές) και HLA-DPB1 (6 διαφορές) που συσχετίστηκαν με σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής που αποδόθηκε σε GvL δράση, από τις οποίες 8 δεν σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο aGvHD. Και οι 6 HLA-DPB1 διαφορές με GvL δράση δεν συνδέονταν με αύξηση επίπτωσης aGvHD και 10/10 μεταμοσχεύσεις με μία GvL HLA-DPB1 διαφορά είχαν καλύτερη επιβίωση από πλήρως συμβατές 12/12 μεταμοσχεύσεις<sup>29</sup>. Η GvL δράση αυτών των HLA διαφορών ήταν πιο σημαντική για μυελικές κακοήθειες (AML και CML) και ασθενέστερη για την ALL<sup>29</sup>. Οι αντικαταστάσεις αμινοξέων με GvH δράση στο HLA-C μόριο ήταν στις ίδιες θέσεις (9, 99, 156) που έχουν συνδεθεί με αυξημένη aGvHD επίπτωση,

γεγονός που σημαίνει ότι αυτές οι θέσεις είναι σημαντικοί παράγοντες αλλοδραστικότητας<sup>29</sup>.

### B.3.1. HLA-DP ασυμβατότητα

Σύμφωνα με τις οδηγίες του NMDP, συμβατότητα σε HLA-DPB1 μπορεί να επιλεγεί ώστε να είναι επιτρεπτή<sup>20</sup>.

Ο βαθμός πολυμορφισμού των HLA-DP τύπων αναδείχθηκε κυρίως μετά την καθιέρωση της μοριακής τυποποίησης. Η ανάγκη για προσδιορισμό επιτρεπτών διαφορών του HLA-DPB1 προήλθε από τη χαμηλή πιθανότητα (~20%) να βρεθεί HLA-DPB1 συμβατός δότης ανάμεσα στους 10/10 και 9/10 μη συγγενείς συμβατούς δότες, εξαιτίας ασθενούς σύνδεσης με τους υπόλοιπους τύπους τάξης II, και στις ενδείξεις από μελέτες ότι η HLA-DPB1 ασυμβατότητα μπορεί να έχει κλινική σημασία για την έκβαση της μεταμόσχευσης, καθώς διαπιστώθηκε ότι το HLA-DPB1 μπορεί να είναι υπεύθυνο για οξεία GvHD και απόρριψη μοσχεύματος.

Κλώνιοι κυτταροτοξικών CD4<sup>+</sup> T κυττάρων που αναγνωρίζουν το αλληλίο HLA-DPB1\*0901 απομονώθηκαν από ασθενή κατά τη διάρκεια απόρριψης μοσχεύματος αιμοποιητικών κυττάρων δότη που έφερε το αλληλίο αυτό και χρησιμοποιήθηκαν για ανίχνευση του συγκεκριμένου T επιτόπου και σε άλλα HLA-DPB1 αλληλία<sup>30</sup>. Διαπιστώθηκε ότι μια συγκεκριμένη υποομάδα των HLA-DPB1 αλληλίων έφεραν κοινό T επίτοπο που καθορίζει τις αλλοαντιδράσεις έναντι των HLA-DP μορίων<sup>30</sup>. Η ομάδα αυτή των αλληλίων που αναγνωρίζονταν από όλους τους T κλώνους που εξετάστηκαν in vitro ταξινομήθηκε στην ανοσογόνο ομάδα 1 (TCE group 1). Τα HLA-DPB1 αλληλία που πιθανόν εκφράζουν τον συγκεκριμένο επίτοπο σε τέτοια διαμόρφωση ώστε η συγγένεια με τον T κυτταρικό υποδοχέα να είναι μειωμένη, με αποτέλεσμα να μην αναγνωρίζονται από όλους τους T κλώνους in vitro, εντάχθηκαν στην ομάδα 2 (TCE 2), ενώ τα αλληλία που δεν φέρουν τον επίτοπο αυτό στην ομάδα 3 (TCE 3)<sup>30</sup>. Οι ανοσογονικές αυτές ομάδες έχουν διαφορές στις υπερμεταβλητές περιοχές των HLA-DPB1.

Η συχνότητα των ανοσογονικών ομάδων ποικίλει στις διάφορες φυλές. Στη λευκή και στην ασιατική φυλή η συχνότητα των αλληλίων ομάδας 1 ή 2 είναι 5 φορές μικρότερη από τη συχνότητα των αλληλίων της ομάδας 3, ενώ στην αφρικανική φυλή η ομάδα 1 είναι αρκετά πιο συχνή<sup>30</sup>.

Με βάση την αναμενόμενη διαμόρφωση του T κυτταρικού ρεπερτορίου κατά τη διαδικασία επιλογής στο θύμο από την παρουσία ή όχι του T επιτόπου στα HLA-DPB1 μόρια, δημιουργήθηκε ένας αλγόριθμος επιτρεπτών ή μη επιτρεπτών HLA-DPB1 διαφορών για την πρόβλεψη in vivo ανοσοαντιδράσεων στην κατεύθυνση μοσχεύματος κατά ξενιστή (GvH, graft versus host) ή ξενιστή κατά μοσχεύματος (HvG, host versus graft) μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων<sup>30</sup>. Σε αναδρομική μελέτη 118 μεταμοσχεύσεων με 10/10 συμβατότητα

σε επίπεδο αλληλίου, μη επιτρεπτή HLA-DPB1 διαφορά στην κατεύθυνση GvH ή HvG αύξανε σημαντικά τον κίνδυνο (HR=1.87) aGvHD II-IV και το ποσοστό TRM, ενώ ο κίνδυνος υποτροπής δεν διέφερε όταν εξετάστηκαν μαζί οι δύο κατευθύνσεις ασυμβατότητας στην ομάδα των μη επιτρεπτών διαφορών<sup>30</sup>. Φαίνεται όμως ότι ο κίνδυνος υποτροπής είναι μεγαλύτερος στην κατεύθυνση HvG ενώ είναι μειωμένος στην κατεύθυνση GvH, με αποτέλεσμα οι μη επιτρεπτές HLA-DPB1 διαφορές στην κατεύθυνση HvG να θεωρούνται περισσότερο δυσμενείς για την έκβαση αφού αυξάνουν την TRM χωρίς να προστατεύουν από υποτροπή<sup>30</sup>.

Μετά από τροποποίηση του αρχικού αλγορίθμου που προέβλεπε 3 ομάδες (TCE3), αφού λήφθηκε υπόψη η ανοσογονικότητα του HLA-DPB1\*02, δημιουργήθηκαν 4 ομάδες ανοσογονικότητας (TCE4), μετά από διαίρεση της ομάδας 3 σε δύο νέες (HLA-DPB1\*02 και χαμηλής ανοσογονικότητας αλλήλια)<sup>31</sup>. Αναδρομική εφαρμογή του νέου αλγορίθμου TCE4 σε 621 μεταμοσχεύσεις έδειξε ότι είχε καλύτερη προγνωστική αξία για την ολική επιβίωση σε σύγκριση με τον TCE3 αλγόριθμο, είχε όμως ως συνέπεια τη μείωση του αριθμού των επιτρεπτών HLA-DPB1 διαφορών περιορίζοντας τις επιλογές δότη<sup>31</sup>. Οι μη επιτρεπτές TCE4 HLA-DPB1 διαφορές δεν φάνηκε να έχουν σημαντική επίδραση στον κίνδυνο GvHD ή υποτροπής<sup>31</sup>.

Μεγάλη αναδρομική μελέτη του International Histocompatibility Working Group (IHWG) μελέτησε την επίδραση της HLA-DPB1 ασυμβατότητας σε 8539 μεταμοσχεύσεις με 9/10 ή 10/10 HLA-A, -B, -C, -DRB1 και DQB1 συμβατότητα, στην πλειοψηφία τους μετά από μυελοαφανιστική προετοιμασία, χωρίς T κυτταρική εξάλειψη (>80%) και με μυελικό μόσχευμα<sup>32</sup>. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο 3 ομάδων της Zino<sup>30</sup> και HLA-DPB1 ασυμβατότητα θεωρήθηκε ως αποδεκτή («επιτρεπτή») όταν τα αλλήλια δότη και λήπτη ανήκουν στην ίδια ομάδα ή όταν και οι δύο (λήπτης και δότης) έχουν τουλάχιστο ένα αλλήλιο της ομάδας 1 ή όταν και οι δύο δεν έχουν κανένα αλλήλιο της ομάδας 1 αλλά τουλάχιστο ένα αλλήλιο της ομάδας 2<sup>32</sup>. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις («μη επιτρεπτή» ασυμβατότητα) η κατεύθυνση ασυμβατότητας ήταν GvH όταν ο ασθενής είχε ένα αλλήλιο υψηλότερης ανοσογονικότητας από το δότη και HvG όταν ο δότης είχε ένα αλλήλιο υψηλότερης ανοσογονικότητας από το λήπτη. Συγκρίνοντας μεταμοσχεύσεις με 10/10 συμβατότητα και HLA-DPB1 συμβατότητα αλληλίου (12/12) με αυτές με 10/10 συμβατότητα και επιτρεπτή HLA-DPB1 ασυμβατότητα βρέθηκε παρόμοια ολική επιβίωση, αλλά με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, μειωμένο κίνδυνο TRM και μειωμένο κίνδυνο aGvHD II-IV στην ομάδα 12/12, χωρίς διαφορά στην επίπτωση aGvHD III-IV ανάμεσα στις δύο ομάδες<sup>32</sup>. Στις μεταμοσχεύσεις με 10/10 συμβατότητα και μη επιτρεπτή HLA-DPB1 ασυμ-

βατότητα βρέθηκε μειωμένη συνολική επιβίωση, αυξημένη επίπτωση TRM και aGvHD III-IV, χωρίς διαφορά στον κίνδυνο υποτροπής σε σύγκριση με 10/10 και επιτρεπτή HLA ασυμβατότητα. Η επίπτωση υποτροπής ήταν μικρότερη μόνο όταν η μη επιτρεπτή HLA-DPB1 ασυμβατότητα ήταν στην κατεύθυνση GvH<sup>32</sup>. Οι διαφορές στα αποτελέσματα ανάμεσα στις μεταμοσχεύσεις με επιτρεπτή και μη επιτρεπτή HLA-DPB1 ασυμβατότητα ήταν παρόμοιες αλλά λιγότερο εμφανείς στις 9/10 περιπτώσεις. Δεν βρέθηκε επίδραση του αριθμού των διαφορετικών HLA-DPB1 αλληλίων στην έκβαση στις διάφορες ομάδες ασυμβατότητας. Η ομάδα ασθενών με τη χειρότερη έκβαση ήταν αυτή με 9/10 συμβατότητα και μη επιτρεπτή HLA-DPB1 ασυμβατότητα, ενώ η έκβαση αυτών με 9/10 και επιτρεπτές HLA-DPB1 διαφορές ήταν παρόμοια με αυτή 10/10 μεταμοσχεύσεων με μη-επιτρεπτές HLA-DPB1 διαφορές<sup>32</sup>. Η πιθανότητα ανεύρεσης 10/10 ή 9/10 συμβατού δότη με HLA-DPB1 συμβατότητα ή επιτρεπτή HLA-DPB1 ασυμβατότητα είναι περίπου 70%, με αποτέλεσμα σημαντική αύξηση της δεξαμενής των πιθανών δοτών αν ληφθεί υπόψη η λειτουργική ταξινόμηση των HLA-DPB1<sup>33</sup>.

Η πιθανή τροποποιητική δράση στις επιπτώσεις της λειτουργικής HLA-DPB1 ασυμβατότητας του HLA-DPA1, το οποίο εμφανίζει αρκετά πιο περιορισμένη πολυμορφικότητα και το οποίο βρίσκεται σε στενή σύνδεση με τον HLA-DPB1 τόπο, εξετάστηκε σε αναδρομική ανάλυση δεδομένων του CIBMTR για 1281 παιδιατρικούς και ενήλικες Καυκάσιους (>90%) ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν από 10/10 σε επίπεδο αλληλίου συμβατό μη συγγενή δότη για αιματολογικές κακοήθειες παθήσεις (ALL, AML, CML, MDS) στην πλειοψηφία τους με μυελικό μόσχευμα από το 1988 έως το 2003<sup>34</sup>. Για τον καθορισμό επιτρεπτών HLA-DPB1 χρησιμοποιήθηκε ο TCE3 αλγόριθμος<sup>32</sup>. Η συνολική λειτουργική συμβατότητα των HLA-DP μορίων κατηγοριοποιήθηκε με βάση δύο διαφορετικούς αλγόριθμους, ώστε να ελεγχθούν δύο πιθανές υποθέσεις για τη σημασία του HLA-DPA1: 1) ότι η έκφραση του HLA-DPA1\*02:01 είναι απαραίτητη για τη διαμόρφωση του T κυτταρικού επιτόπου υψηλής ανοσογονικότητας των HLA-DPB1 αλληλίων της TCE3 ομάδας 1, και 2) ότι HLA-DPA1 ασυμβατότητα είναι απαραίτητη για την αποκάλυψη της ανοσογονικότητας των μη επιτρεπτών HLA-DPB1 διαφορών TCE ομάδας<sup>34</sup>. Δεν βρέθηκαν διαφορές στα μέτρα έκβασης που αναλύθηκαν (OS, GvHD, TRM, υποτροπή) με βάση τους δύο αλγορίθμους που λάμβαναν υπόψη την HLA-DPA1 ασυμβατότητα<sup>34</sup>. Παρατηρήθηκε τάση για μείωση κινδύνου υποτροπής από τη συνύπαρξη ασυμβατότητας αλληλίου HLA-DPB1 και HLA-DPA1 σε σύγκριση με περιπτώσεις που υπήρχε HLA-DPB1 διαφορά αλληλίου μόνο, ανεξάρτητα από το αν η HLA-DPB1 ασυμβατότητα ήταν επιτρεπτή ή όχι<sup>34</sup>. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής, η τυποποίηση



στον HLA-DPA1 τόπο θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη<sup>34</sup>. Το 90.5% των ασθενών της μελέτης αυτής είχε συμπεριληφθεί και στην προηγούμενη μελέτη του ΙHWG<sup>32</sup> και όταν αναλύθηκε η επίδραση των TCE ομάδων των HLA-DPB1 χωρίς να συνεκτιμηθούν τα HLA-DPA1 τα συμπεράσματα ήταν παρόμοια με αυτά της μελέτης του ΙHWG με τη διαφορά ότι η επίδραση της μη επιτρεπτής HLA-DPB1 ασυμβατότητας στην GvH κατεύθυνση στον κίνδυνο υποτροπής ήταν πιο έντονη (HR=0.55) και στατιστικά πολύ σημαντική (p=0.002)<sup>34</sup>.

### B.3.2. HLA-C ασυμβατότητα

Σε μεταμοσχεύσεις από μη συγγενή ενήλικα δότη οι διαφορές στον HLA-C τόπο αντιπροσωπεύουν το 40-50% του συνόλου των διαφορών στους τόπους τάξης I και τάξης II (με εξαίρεση το HLA-DPB1) και σε ανασκόπηση 11 μελετών βρέθηκε ότι δότης με ασυμβατότητα στο HLA-C (διαφορά αντιγόνου στο 80% των περιπτώσεων) επιλέχθηκε στο 13-31% των μεταμοσχεύσεων<sup>35</sup>. Ασυμβατότητα στο HLA-C έχει σημαντικές αρνητικές συνέπειες με αύξηση της επίπτωσης aGvHD και μείωση της ολικής επιβίωσης<sup>35</sup>. Μεμονωμένες HLA-C διαφορές σε επίπεδο αλληλίου δεν είχαν σημαντικές συνέπειες στην έκβαση μεταμοσχεύσεων από μη συγγενή δότη με μυελικό μόσχευμα<sup>17</sup> ή μόσχευμα περιφερικών κυττάρων<sup>18</sup>, σε αντίθεση με τις διαφορές HLA-C σε επίπεδο αντιγόνου.

Η σημασία των αντιγονικών HLA-C διαφορών έναντι διαφορών σε επίπεδο αλληλίου επηρεάζεται από τη φύση των συγκεκριμένων διαφορών. Η συχνότητα συγκεκριμένων HLA-C διαφορών εξαρτάται από τον πληθυσμό και διαφέρει σημαντικά ανάμεσα σε Καυκάσιους και Ασιάτες<sup>35</sup>.

Διαφορές αμινοξέων σε συγκεκριμένες θέσεις του θύλακα πρόσδεσης αντιγονικών πεπτιδίων των HLA μορίων τάξης I (9, 99, 116, 156 των HLA-C) έχουν συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου aGvHD και TRM ενώ συγκεκριμένα ζεύγη HLA-C αντιγονικών διαφορών με αντικαταστάσεις αμινοξέων στις συγκεκριμένες θέσεις έχουν συσχετιστεί με μείωση του κινδύνου υποτροπής<sup>35</sup>. Όταν εξετάστηκαν τα περισσότερο συχνά ασύμβατα ζεύγη HLA-C ως προς τις διαφορές τους σε συγκεκριμένες θέσεις του θύλακα πρόσδεσης πεπτιδίου (9, 97, 99, 116, 152, 156 και 163) που θεωρούνται «μη επιτρεπτές» παρατηρήθηκε ότι τα HLA-C\*03:03-03:04 δεν διέφεραν σε καμία από τις 7 θέσεις και τα HLA-C\*07:01-07:02 διέφεραν σε μία μόνο θέση (99), ενώ τα υπόλοιπα ζεύγη διέφεραν σε 3-6 θέσεις<sup>35</sup>. Τα αλληλία HLA-C\*03:03 και HLA-C\*03:04 διαφέρουν στη θέση 91, που δεν συμμετέχει στη σύνδεση ούτε με το πεπτιδίο ούτε με τον T κυτταρικό υποδοχέα.

Σε αναδρομική μελέτη του CIBMTR 7349 μεταμοσχεύσεων σε Καυκάσιους ασθενείς από το 1988-2009 για αιματολογικές κακοήθειες (ALL, AML, CML, MDS) από μη συγγενή δότη με μυελικό μόσχευμα ή μόσχευμα

περιφερικών κυττάρων, μετά μυελοαφανιστική προετοιμασία στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, εξετάστηκε η επίδραση της HLA-C\*03:03-03:04 ασυμβατότητας σε σύγκριση με 8/8 συμβατότητα, άλλες HLA-C ασυμβατότητες σε επίπεδο αλληλίου ή αντιγόνου ή ασυμβατότητας σε άλλους τόπους<sup>36</sup>. Η διαφορά C\*03:03-03:04 αντιστοιχούσε στο 68.7% του συνόλου των HLA-C διαφορών σε επίπεδο αλληλίου και το 7.2% του συνόλου των 7/8 μεταμοσχεύσεων<sup>36</sup>. Στη μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκε η στενή σύνδεση του HLA-B\*15:01 με τα HLA-C\*03:03 και HLA-C\*03:04 καθώς 94% των ασθενών με 7/8 με διαφορά HLA-C\*03:03-03:04 είχαν το HLA-B\*15:01<sup>36</sup>. Η έκβαση των μεταμοσχεύσεων με 7/8 συμβατότητα με HLA-C\*03:03-03:04 διαφορά δεν διέφερε από τις 8/8 μεταμοσχεύσεις ως προς ολική επιβίωση, DFS, TRM, aGvHD III-IV ή aGvHD II-IV, ανεξάρτητα από την κατεύθυνση (GvH ή HvG) της ασυμβατότητας, παρά τη μεγαλύτερη συχνότητα HLA-DQ και HLA-DP διαφορών στην ομάδα αυτή των 7/8 μεταμοσχεύσεων<sup>36</sup>. Αντίθετα, 7/8 μεταμοσχεύσεις με αντιγονική διαφορά στο HLA-C ή διαφορά αλληλίου ή αντιγόνου σε άλλο τόπο είχαν χειρότερη OS και DFS και αυξημένο κίνδυνο TRM και aGvHD III-IV σε σύγκριση με 8/8 συμβατές μεταμοσχεύσεις και 7/8 συμβατές με HLA-C\*03:03-03:04 διαφορά<sup>36</sup>. Οι 7/8 μεταμοσχεύσεις με HLA-C διαφορά αλληλίου εκτός από HLA-C\*03:03-03:04 είχαν αντίστοιχη έκβαση με 7/8 αντιγονική διαφορά<sup>36</sup>. Δεν βρέθηκε διαφορά στην εγκατάσταση ουδετεροφύλων, στην επίπτωση cGvHD και υποτροπής ανάμεσα στις 7/8 και 8/8 συμβατές μεταμοσχεύσεις<sup>36</sup>. Δεν ανιχνεύθηκε στατιστικά σημαντική χειρότερη έκβαση μεταμοσχεύσεων με 6/8 συμβατότητα όταν η μία διαφορά ήταν HLA-C\*03:03-03:04 ή σε τόπους εκτός από HLA-C σε σύγκριση με τις 7/8 μεταμοσχεύσεις, αλλά η ισχύς της μελέτης για ανίχνευση αυτών των διαφορών ήταν χαμηλή λόγω μικρού αριθμού ασθενών στις ομάδες αυτές<sup>36</sup>.

Το επίπεδο έκφρασης του HLA-C αλλοτύπου του ασθενή σε περιπτώσεις HLA-C ασυμβατότητας φαίνεται ότι επηρεάζει την T κυτταρική αλλοαντίδραση και σε περιπτώσεις που ασθενείς έχουν χαμηλής έκφρασης HLA-C αλληλία η HLA-C ασυμβατότητα θα μπορούσε να θεωρηθεί αποδεκτή<sup>35</sup>.

Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες του NMDP, επιλογή δότη με βάση «επιτρεπτή» ή «αποδεκτή» ασυμβατότητα σε άλλους HLA τόπους δεν αποτελεί τρέχουσα σταθερή πρακτική λόγω ανεπαρκών δεδομένων<sup>20</sup>.

Υποθέσεις για αποδεκτή ασυμβατότητα σε έναν τόπο όταν τα αλληλία ανήκουν στην ίδια ορολογική υποομάδα με βάση κοινούς «δημόσιους» επιτόπους (CREG, cross-reactive group) με βάση οροαντιδράσεις<sup>37</sup> ή αλγόριθμοι επιλογής αποδεκτών ασύμβατων αλληλίων με βάση τη δομική συνάφεια (αλγόριθμος HLA-Matchmaker)<sup>38</sup> ή λειτουργικές ομοιότητες που προβλέπονται από την πρω-

τεϊνική αλληλουχία, τα χαρακτηριστικά και τη θέση στο HLA μόριο των συγκεκριμένων αμινοξέων (HistoCheck, <http://www.histocheck.de>)<sup>39,40</sup>, δεν επιβεβαιώθηκαν σε κλινικό επίπεδο<sup>20</sup>.

Δημιουργήθηκε ένα μοντέλο πρόγνωσης της T-κυτταροτοξικής αντίδρασης (CTLp) με βάση ένα σταθμισμένο σκορ των διαφορών στην αμινοξική αλληλουχία στις α έλικες και στο έδαφος της θέσης πρόσδεσης πεπτιδίου (β-sheet) των HLA μορίων τάξης I (A, C)<sup>41</sup>, το οποίο όμως δεν είχε προγνωστική αξία όσο αφορά την κλινική έκβαση των μεταμοσχεύσεων<sup>42</sup>, αν και αρνητική in vitro CTLp δοκιμασία συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της TRM σε επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά 10/10 συμβατών μεταμοσχεύσεων.

Αναδρομικές μελέτες με στόχο την ανίχνευση επίδρασης επιτρεπτών διαφορών ενός τύπου στην κλινική έκβαση της μεταμόσχευσης με ισχύ >80% θα απαιτούσαν ανάλυση πολύ μεγάλου αριθμού μεταμοσχεύσεων (για παράδειγμα 11000 έως 10<sup>6</sup> για ανίχνευση της επίδρασης των πιο συχνών διαφορών στον HLA-A τύπο)<sup>20,43</sup> και ίσως να είναι ανέφικτες.

## Γ. Πηγή μοσχεύματος: μυελός ή περιφερικά στελεχιαία κύτταρα

Από το 2003, τα PBSC έχουν ξεπεράσει τα μυελικά μοσχεύματα ως προτιμώμενες πηγές μοσχεύματος από ενήλικες δότες<sup>44</sup>. Τα περιφερικά στελεχιαία κύτταρα αποτελούν την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη πηγή μοσχεύματος (62%) ενώ ο μυελός χρησιμοποιείται στο 21% και το ομφάλιο αίμα στο 17% των μεταμοσχεύσεων, σύμφωνα με τα δεδομένα του NMDP (<https://bethematchclinical.org/Transplant-Therapy-and-Donor-Matching/Cell-Sources/>).

Τα μυελικά μοσχεύματα (BM) έχουν σημαντικές διαφορές στην κυτταρική σύσταση με τα περιφερικά μοσχεύματα (PBSC)<sup>45</sup>. Τα PBSC έχουν κατά μέσο όρο 10 πλάσια CD3<sup>+</sup> και περισσότερα εμπύρηντα και CD34<sup>+</sup> κύτταρα. Η αναλογία CD3/CD34 είναι τριπλάσια και η αναλογία CD14/CD34 25πλάσια. Επίσης στα PBSC περισσότερα CD4<sup>+</sup> έχουν Th2 φαινότυπο. Η βέλτιστη κυτταρική σύσταση σε μυελικά κύτταρα, T κύτταρα και άλλους πληθυσμούς κυττάρων για την ευνοϊκότερη έκβαση των μεταμοσχεύσεων δεν έχει καθοριστεί<sup>46</sup>.

Μελέτη του NMDP διερεύνησε τη σχέση κυτταρικής σύστασης μυελικών μοσχευμάτων (N=94) και PBSC (N=181) με την κλινική έκβαση των μεταμοσχεύσεων<sup>45</sup>. Η ανάπλαση των ουδετεροφίλων δεν συσχετίστηκε με την κυτταρική σύσταση και των δύο τύπων μοσχευμάτων, ενώ η ανάπλαση των αιμοπεταλίων ήταν ταχύτερη στα PBSC όταν το μόσχευμα περιείχε >8 x10<sup>7</sup>/kg CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> λεμφοκύτταρα. Και για τις δύο πηγές μοσχεύματος δε βρέθηκε επίδραση της κυτταρικής σύστασης στην επίπτωση GvHD. Επίσης στα PBSC μοσχεύματα μόνο και όχι στα

μυελικά, μεγαλύτερη δόση CD34<sup>+</sup> (>5 x10<sup>6</sup>/kg) συνδέθηκε με καλύτερη ολική επιβίωση<sup>45</sup>.

Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της επιλογής πηγής μοσχεύματος τόσο στον ασθενή όσο και στον λήπτη πρέπει να συνυπολογίζονται σε κάθε περίπτωση πριν ληφθεί απόφαση<sup>46</sup>.

### Γ.1. Επιλογή πηγής μοσχεύματος από την πλευρά του δότη

Η δωρεά μυελού ή PBSC θεωρείται γενικά ασφαλής διαδικασία. Η ελαχιστοποίηση κάθε αποτρέψιμου κινδύνου για το δότη είναι ηθική και νομική υποχρέωση των μητρώων δοτών και των κέντρων δοτών<sup>47</sup>.

Η συλλογή μυελού ενέχει πιθανούς κινδύνους όπως επιπλοκές γενικής αναισθησίας (καρδιακά και αναπνευστικά συμβάντα, αλλεργικές και ιδιοσυγκρασικές αντιδράσεις στα φάρμακα, επιπλοκές διασωλήνωσης), παράταση νοσηλείας, αναιμία, υπογκαιμία, πιθανή έκθεση σε αλλογενή προϊόντα αίματος, τοπικές επιπλοκές από τη λήψη μυελού (πόνος, αιμορραγία, οίδημα, συμπίεση νεύρων, κάκωση οσφυο-ιερής ρίζας, είσοδος στην πνευμονική κοιλότητα, τραυματισμός λαγόνιων αγγείων)<sup>48</sup>.

Από την άλλη πλευρά, για τη συλλογή περιφερικών στελεχιαίων κυττάρων απαιτείται χορήγηση G-CSF (που συνδέεται με συμπτώματα γρίπης, οστικά άλγη, ναυτία και έμετο, μυαλγία, αρθραλγία, κόπωση, κεφαλαλγία, αϋπνία, τοπικές επιπλοκές στις θέσεις ένεσης, διόγκωση σπλήνα και πολύ σπάνια ρήξη σπλήνα, πολύ σπάνιες αναφορές αναφυλαξίας, σπάνια θρομβωτικά και καρδιαγγειακά συμβάντα), φλεβοκέντηση (κίνδυνος κάκωσης αγγείων, αιμορραγίας, εκχυμώσεων, βλάβης νεύρων), τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα σε κάποιες περιπτώσεις και επακόλουθες πιθανές επιπλοκές (θρόμβωση, αιμορραγία, λοίμωξη, πνευμοθώρακας, αιμοθώρακας) καθώς και επιπλοκές της λευκαφαίρεσης (υπογκαιμία, υποσβεστιαμία, θρομβοκυτταροπενία που είναι όμως σπάνια κλινικά σημαντική)<sup>46-48</sup>.

Ανάλυση της οξείας τοξικότητας της διαδικασίας δωρεάς μυελού ή PBSC έδειξε παρόμοια μέγιστα επίπεδα πόνου και τοξικότητας στις δύο κατηγορίες δοτών αλλά με διαφορετική χρονική κατανομή (από 24-48 ώρες μετά την πρώτη χορήγηση G-CSF έως την ολοκλήρωση της αφαίρεσης στους δότες PBSC και αμέσως μετά την επέμβαση συλλογής μυελού έως μερικές ημέρες μετά στους δότες μυελού) και παραμονή συνήθως ήπιων συμπτωμάτων σε μεγαλύτερο ποσοστό και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στους δότες μυελού<sup>47,49</sup>.

Σε μελέτη του NMDP σε μεγάλο αριθμό εθελοντών δοτών βρέθηκε μεγαλύτερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων στους δότες μυελού σε σύγκριση με τους δότες περιφερικών κυττάρων που παραμένουν όμως σπάνια (<1%)<sup>50</sup>. Τα απειλητικά για τη ζωή συμβα-

να ήταν σπάνια (0.26% στους δότες μυελού και 0.03% στους δότες PBSC) και σε καμία ομάδα δωτών δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι<sup>50</sup>. Τα πιο συχνά συμβάντα και στις δύο ομάδες ήταν ναυτία, πόνος και λιποθυμία, ενώ στους δότες μυελού παρατηρήθηκαν επιπλοκές της αναισθησίας (αντιδράσεις αεραγωγών, αρρυθμία-βραδυκαρδία, υπόταση, επίσχεση ούρων, πνευμονία) και τοπικές επιπλοκές από μηχανική κάκωση ιστών και λοιμώξεις (κυτταρίτιδα, οστεομυελίτιδα, οξύς πόνος, παρατεταμένος πόνος, νευροπαθητικός πόνος, αδυναμία βάδισης) ενώ στους δότες PBSC ήταν επιπλοκές της τοποθέτησης κεντρικού φλεβικού καθετήρα (αιμορραγία, λοιμώξεις) και φλεγμονώδεις καταστάσεις (πυρετός, κοκκιωματώδης λεμφαδενοπάθεια, φλεγμονές αρθρώσεων, αναζωπύρωση παγκρεατίτιδας, περικαρδίτιδα, αιματοουρία, οξεία σπειραματονεφρίτιδα: όλα μεμονωμένα περιστατικά)<sup>50</sup>. Δεν βρέθηκε διαφορά στην επίπτωση καρκίνου, θρόμβωσης ή αυτοάνοσων παθήσεων (σημειώνεται η πρακτική να μην γίνεται κινητοποίηση με G-CSF και λήψη PBSC σε δότες με γνωστές αυτοάνοσες παθήσεις) ανάμεσα στους δότες PBSC που έλαβαν filgrastim και στους δότες μυελού που δεν εκτέθηκαν σε αυξητικό παράγοντα<sup>50</sup>.

Αμέσως μετά τη δωρεά, οι δότες μυελού ανέφεραν πιο επηρεασμένη φυσική κατάσταση αλλά καλύτερη ψυχολογική κατάσταση, ενώ η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία δεν βρέθηκε να διαφέρει μακροπρόθεσμα ανάμεσα στους δότες μυελού και δότες PBSC<sup>51</sup>.

Θάνατος μη συγγενή εθελοντή δότη είναι εξαιρετικά σπάνιος, σύμφωνα με στοιχεία του WMDA<sup>48</sup>. Αντίθετα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανάτων συγγενών δωτών από αιτίες όπως υπαραχνοειδής αιμορραγία, δρεπανοκυτταρική κρίση, έμφραγμα μυοκαρδίου, πνευμονική εμβολή<sup>48</sup>. Προϋπάρχουσες παθήσεις αναγνωρίστηκαν σε αρκετούς «υγιείς» δότες που εμφάνισαν σοβαρά συμβάντα (καρδιαγγειακά, θρομβοεμβολικά) γεγονός που τονίζει τη σημασία εφαρμογής αυστηρών ιατρικών κριτηρίων καταλληλότητας και προσεκτικής εκτίμησης των δωτών πριν τη λήψη του μοσχεύματος<sup>47,48</sup>. Σε πολλές περιπτώσεις τα κριτήρια καταλληλότητας δότη που εφαρμόζονται είναι λιγότερο αυστηρά όταν αξιολογούνται συγγενείς δότες<sup>47</sup>. Επιπλέον πολλές φορές ο δότης εξετάζεται από τον θεράποντα του λήπτη και αυτό δημιουργεί σε αρκετές περιπτώσεις σύγκρουση συμφερόντων προς όφελος του λήπτη<sup>47</sup>.

Περισσότεροι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση τα τελευταία χρόνια και ο συγγενής δότης τους, εφόσον διαθέτουν, είναι συνήθως αντίστοιχης ηλικιακής ομάδας με αυξημένη συχνότητα ιατρικών παθήσεων, σε αντίθεση με τους μη συγγενείς δότες που είναι συνήθως νεότερης ηλικίας και υγιείς.

Δεν βρέθηκε αύξηση επίπτωσης αιματολογικών κακοηθειών στους δότες με ή χωρίς έκθεση σε G-CSF και βρέθηκε ότι οι δότες είχαν μικρότερο από τον αναμενό-

μενο κίνδυνο μη αιματολογικού καρκίνου συγκρίνοντας την επίπτωση στο συνολικό πληθυσμό των δωτών με τα δεδομένα του SEER<sup>50</sup>.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα που δεν υποστηρίζουν αύξηση του κινδύνου αιματολογικών κακοηθειών μετά τη βραχεία έκθεση υγιών δωτών σε G-CSF ενισχύονται από απουσία ενδείξεων τοξικής δράσης του G-CSF στο γονιδίωμα των δωτών (με ανάλυση για πιθανή ανευπλοειδία και ασυγχρονία διπλασιασμού) έως και 12 μήνες μετά τη χορήγηση G-CSF<sup>52</sup>.

Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις έκθεσης στον G-CSF εξακολουθούν να ερευνώνται σε τρέχουσες μελέτες, ενώ δεν είναι γνωστό αν τα συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια ισχύουν και για βιοϊσοδύναμα μόρια που δεν έχουν μελετηθεί<sup>48</sup>.

## Γ.2. Επιλογή πηγής μοσχεύματος από την πλευρά του λήπτη

### Γ.2.1. Συγγενής δότης

Μετα-ανάλυση 9 τυχαιοποιημένων μελετών που συγκρίναν τα αποτελέσματα μεταμοσχεύσεων σε ενήλικες ασθενείς (N=1111) με αιματολογικά νεοπλάσματα από συγγενή συμβατό δότη με μυελικό μόσχευμα ή περιφερικά κύτταρα αίματος (PBSC)<sup>53</sup> έδειξε για τους ασθενείς που έλαβαν PBSC σημαντικά ταχύτερη αιμοποιητική αποκατάσταση, παρόμοια επίπτωση aGvHD II-IV αλλά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο aGvHD III-IV (OR=1.39), σημαντικά αυξημένη πιθανότητα cGvHD τόσο συνολικά (OR=1.92) όσο και εκτεταμένης cGvHD (OR=1.89), μειωμένη πιθανότητα υποτροπής (OR=0.71) τόσο σε πρώιμο στάδιο νόσου (OR=0.69) όσο και σε προχωρημένο (OR=0.59), στατιστικά σημαντική βελτίωση DFS (OR=0.80, 54% έναντι 47% στα 5 χρόνια) και ιδιαίτερα στους ασθενείς σε προχωρημένη φάση νόσου (OR=0.63, 32% έναντι 21% στα 5 χρόνια). Η ολική επιβίωση στο σύνολο των ασθενών δεν διέφερε σημαντικά, όμως στην ομάδα με προχωρημένη φάση νόσου οι ασθενείς που έλαβαν περιφερικά κύτταρα είχαν καλύτερη επιβίωση (OR=0.64, 39% έναντι 29% στα 5 χρόνια)<sup>53</sup>. Η μείωση της επίπτωσης υποτροπής (OR=0.34) ήταν ιδιαίτερα εμφανής στους ασθενείς με CML και στους ασθενείς με CML σε προχωρημένη φάση η μεταμόσχευση με PBSC πρόσφερε σημαντικό πλεονέκτημα στην ολική επιβίωση (OR=0.31) και DFS (OR=0.28)<sup>53</sup>. Οι ασθενείς με AML σε προχωρημένη φάση επίσης ωφελήθηκαν από λήψη περιφερικών κυττάρων τόσο στην ολική επιβίωση (OR=0.45) όσο και στην DFS (OR=0.39)<sup>53</sup>.

Βασισμένη στις εκτιμήσεις αυτής της μεταανάλυσης, μελέτη ανάλυσης αποφάσεων με μοντέλο Markov μετάβασης καταστάσεων έδειξε υπεροχή των PBSC ως πηγής μοσχεύματος στις μεταμοσχεύσεις από συγγενή πλήρως

συμβατό δότη στην ολική επιβίωση και στο προσδόκιμο ζωής σταθμισμένο με βάση την ποιότητα (QALE)<sup>54</sup>, γεγονός που οφείλεται κυρίως στον μειωμένο κίνδυνο υποτροπής και παρά την ανταγωνιστική επίδραση της αυξημένης επίπτωσης cGvHD. Όταν η πιθανότητα υποτροπής είναι πολύ μικρή (<5%) τότε με βάση το μοντέλο αυτό υπερτερεί η μεταμόσχευση με μυελικό μόσχευμα και αυτή η περίπτωση αφορά μη νεοπλασματικές παθήσεις με ένδειξη αλλογενούς μεταμόσχευσης (επίκτητη απλαστική αναιμία, συγγενή σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας, αιμοσφαιρινοπάθειες)<sup>54</sup>.

## G.2.2. Μη συγγενής συμβατός δότης

Αναδρομική μελέτη του CIBMTR σύγκρινε την επίδραση της πηγής του μοσχεύματος (μυελός, N=586 ή PBSC, N=331) στα αποτελέσματα μεταμοσχεύσεων από μη συγγενή συμβατό δότη με τυποποίηση HLA-A, -B, -C, και -DRB1 σε επίπεδο αλληλίου σε ενήλικες (≥18 ετών) με λευχαιμία (AML, ALL, CML) ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο με μυελοαφανιστική προετοιμασία και έδειξε για τα μοσχεύματα περιφερικού αίματος σε σύγκριση με τα μυελικά σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό ολικών εμπυρήνων, ταχύτερη και μεγαλύτερη επίπτωση εγκατάστασης ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων, μεγαλύτερη επίπτωση aGvHD βαθμού II-IV (RR=1.5) αλλά παρόμοια επίπτωση aGvHD βαθμού III-IV, σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση cGvHD (RR=1.7) αλλά με παρόμοια βαρύτητα, παρόμοια TRM, παρόμοια επίπτωση υποτροπής και πιθανότητα LFS ανεξάρτητα από διάγνωση και φάση νόσου (πρώιμη, ενδιάμεση ή προχωρημένη) και παρόμοια πιθανότητα ολικής επιβίωσης, με εξαίρεση τους ασθενείς με CML σε πρώτη χρόνια φάση, οι οποίοι φαίνεται ότι είχαν καλύτερη επιβίωση με μυελικό μόσχευμα<sup>55</sup>.

Προοπτική τυχαίοποιημένη φάσης III πολυκεντρική μελέτη του BMT-CTN σύγκρινε την έκβαση ασθενών <66 ετών με οξεία λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, χρόνια μυελοκυτταρική λευχαιμία και χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία που έλαβαν μυελικό μόσχευμα (N=278) ή PBSC (N=273) από μη συγγενή 5/6 ή 6/6 συμβατό δότη μετά μυελοαφανιστική (78%) ή μειωμένης έντασης προετοιμασία<sup>56</sup>. Οι δύο ομάδες δεν είχαν διαφορά στην ολική επιβίωση μετά σύγκριση με βάση την πρόθεση θεραπείας<sup>56</sup>. Δεν βρέθηκε διαφορά στην OS, DFS, επίπτωση υποτροπής ή TRM ανάμεσα στις δύο ομάδες όταν αναλύθηκαν οι ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν<sup>56</sup>. Οι ασθενείς που έλαβαν περιφερικά κύτταρα είχαν ταχύτερη αιμοποιητική ανάπλαση και μικρότερο ποσοστό ανεπάρκειας μοσχεύματος (3% έναντι 9%). Αν και η επίπτωση οξείας GvHD (συνολικά και βαθμού III-IV) δεν διέφερε ανάμεσα στις δύο ομάδες, η χρόνια GvHD ήταν σημαντικά συχνότερη στην ομάδα που έλαβε περιφερικά

κύτταρα (53% έναντι 41% στα δύο χρόνια) με μεγαλύτερο ποσοστό εκτεταμένης cGvHD στην ομάδα αυτή (48% έναντι 32%)<sup>56</sup>.

Πρόσφατη μετά-ανάλυση του Cochrane Hematological Malignancies Group που συμπεριέλαβε ενήλικες ασθενείς από 9 τυχαίοποιημένες μελέτες, οι οποίοι μεταμοσχεύθηκαν από συγγενή συμβατό ή μη συγγενή δότη έως το 2009, σύγκρινε την έκβαση της ομάδας με πηγή μοσχεύματος μυελό με την ομάδα που έλαβε PBSC και έδειξε παρόμοια ολική επιβίωση (HR=1.07), DFS (HR=1.04) και TRM (HR=1.07)<sup>57</sup>. Στους ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν από συγγενή συμβατό δότη τα δεδομένα έδειξαν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής με μυελικό μόσχευμα (HR=2.73) ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στους ασθενείς με μη συγγενή δότη<sup>57</sup>. Στο σύνολο των ασθενών η χορήγηση μυελικού μοσχεύματος συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο συνολικής (HR=0.72) και εκτεταμένης cGvHD (HR=0.69) και τάση για χαμηλότερη επίπτωση aGvHD III-IV (HR=0.75, p=0.07), ενώ η συνολική επίπτωση aGvHD δεν διέφερε με βάση την πηγή του μοσχεύματος<sup>57</sup>. Και σε αυτή τη μετά-ανάλυση επιβεβαιώθηκε η ταχύτερη αιμοποιητική ανάπλαση όταν χρησιμοποιούνται περιφερικά στελεχιαία κύτταρα<sup>57</sup>.

Η επιλογή μυελού ή περιφερικών κυττάρων ως πηγής μοσχεύματος μπορεί να εξατομικευτεί. Ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο απόρριψης μοσχεύματος (πχ ασθενείς με μυελικές κακοήθειες παθήσεις που δεν έχουν προηγουμένως λάβει κυτταροτοξική χημειοθεραπεία) ίσως ωφελούνται αν λάβουν PBSC. Ο μυελός των οστών γενικά προτιμάται στις περιπτώσεις μεταμόσχευσης για μη νεοπλασματικές παθήσεις και στα παιδιά<sup>46</sup>.

Η λήψη PBSCs προτιμάται συνήθως όταν ο δότης είναι συμβατός αδελφός, και ιδιαίτερα όταν είναι >60 ετών, καθώς τα PBSC θεωρούνται περισσότερο αξιόπιστη πηγή μοσχεύματος όσο αφορά την περιεκτικότητα σε στελεχιαία κύτταρα<sup>58</sup>.

Η προτιμητέα πηγή μοσχεύματος για απλοταυτώση-μες μεταμοσχεύσεις, ειδικά στα πρωτόκολλα στα οποία δεν απαιτείται μεγαδόση CD34<sup>+</sup> κυττάρων για μείωση κινδύνου απόρριψης, είναι ακόμα λιγότερο βέβαιη<sup>46</sup>. Η επιθυμία του δότη επίσης μπορεί να καθορίσει την τελική επιλογή.

## Δ. Χαρακτηριστικά του δότη εκτός από HLA συμβατότητα

Άλλα χαρακτηριστικά του δότη εκτός από την HLA συμβατότητα που λαμβάνονται υπόψη στην επιλογή περιλαμβάνουν τη φυλή, τη CMV οροθετικότητα (σε περίπτωση οροαρνητικού λήπτη), το άρρεν φύλο, τη μικρότερη ηλικία, την ABO ασυμβατότητα, προηγούμενες κηύσεις και σωματικό βάρος δότη<sup>20</sup>.

### Δ.1. Φυλή, εθνικότητα

Δεδομένου ότι η κατανομή συχνότητας HLA αλληλίων και απλοτύπων διαφέρει ανάμεσα στις διαφορετικές φυλετικές και εθνικές ομάδες, η πιθανότητα ανεύρεσης μη συγγενούς συμβατού δότη σε επίπεδο αλληλίου είναι μεγαλύτερη στην ίδια φυλετική/εθνική ομάδα με τον λήπτη<sup>20</sup>. Ο αλγόριθμος HarLogic λαμβάνει υπόψη την εθνικότητα/φυλή του ασθενή και των πιθανών δοτών στον υπολογισμό της πιθανότητας συμβατότητας σε επίπεδο αλληλίου.

Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα HLA τυποποίησης των εθελοντών δοτών και των μονάδων ομφάλιου αίματος του μητρώου του NMDP εκτιμήθηκε η πιθανότητα ανεύρεσης κατάλληλου ενήλικα δότη ή μονάδας ομφάλιου αίματος για 21 εθνικές/φυλετικές ομάδες στις ΗΠΑ και βρέθηκε ότι η πιθανότητα αυτή, και ιδιαίτερα η πιθανότητα ανεύρεσης δότη με ιδανική συμβατότητα (σύμφωνα με την τρέχουσα σταθερή πρακτική, δηλαδή 8/8 υψηλής ανάλυσης για MUD και 6/6 συμβατικής ανάλυσης για ομφάλιο αίμα) εξαρτάται σημαντικά από την φυλετική ομάδα στην οποία ανήκει ο ασθενής<sup>59</sup>. Αποδεκτός αλλά σε πολλές περιπτώσεις όχι ιδανικός δότης (MUD ή ομφάλιο αίμα) μπορεί να ανευρεθεί στην πλειοψηφία των ασθενών, ανεξάρτητα από εθνικότητα ή φυλή<sup>59</sup>. Η πιθανότητα ανεύρεσης κατάλληλου δότη είναι μεγαλύτερη εντός της ίδιας φυλετικής ομάδας με τον ασθενή, ενώ ανεύρεση δότη από διαφορετική φυλετική ομάδα είναι πιο πιθανή για ασθενείς που προέρχονται από ομάδες με μεγαλύτερο βαθμό γενετικής ανάμειξης με άλλες ομάδες<sup>59</sup>. Για την ομάδα των λευκών Ευρωπαίων η πιθανότητα ανεύρεσης 8/8 συμβατού MUD εκτιμήθηκε 75%, ενώ για  $\geq 7/8$  δότη ήταν 97%<sup>59</sup>. Στην ίδια ομάδα οι πιθανότερες ανεύρεσης 6/6,  $\geq 5/6$  και  $\geq 4/6$  συμβατής μονάδας ομφάλιου αίματος για ενήλικες ασθενείς ( $\geq 20$  ετών) είναι 17%, 66% και 96% αντίστοιχα<sup>59</sup>. Για ασθενείς με καταγωγή από Μέση Ανατολή ή Βόρεια Αφρική οι πιθανότερες για 8/8 και  $\geq 7/8$  MUD είναι 46% και 90% και για  $\geq 6/6$ ,  $\geq 5/6$  και  $\geq 4/6$  ομφάλιο αίμα 6%, 46% και 91% αντίστοιχα<sup>59</sup>.

Η σημασία της εθνικής/φυλετικής προέλευσης στην πιθανότητα ανεύρεσης δότη και στην πιθανότητα ο ασθενής να υποβληθεί τελικά σε αλλογενή μεταμόσχευση επιβεβαιώθηκε σε ανάλυση των αναζητήσεων MUD σε ένα κέντρο (Moffitt Cancer Center)<sup>60</sup>.

Δεν ανιχνεύθηκε αρνητική επίδραση της διαφορετικής φυλετικής προέλευσης δότη και λήπτη όταν αυτοί είναι HLA συμβατοί σε μελέτη του NMDP<sup>61</sup>.

Σε αναδρομική Γερμανική μελέτη ασθενείς που έλαβαν μόσχευμα από διεθνείς δεξαμενές εκτός Γερμανίας είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εκφράζουν σπάνιους απλοτύπους και να έχουν χειρότερη έκβαση, που αποδόθηκε σε καθυστέρηση ανεύρεσης κατάλληλου δότη και σε πιθανές διαφορές στους εκτεταμένους απλοτύ-

πους οι οποίες είναι πιο συχνές σε περιπτώσεις σπάνιων απλοτύπων ή όταν χρησιμοποιείται δότης διαφορετικής εθνικότητας ή φυλής<sup>19</sup>. Παρ' όλα αυτά ο κίνδυνος κακής έκβασης από HLA ασυμβατότητα ήταν μεγαλύτερος από τον κίνδυνο λόγω επιλογής δότη από διεθνή μητρώα και η σύσταση είναι ότι ένας πλήρως συμβατός «διεθνής» δότης παραμένει προτιμότερος από έναν μερικά συμβατό «εθνικό» δότη<sup>19</sup>.

Με βάση τις τρέχουσες οδηγίες του NMDP, αν βρεθεί συμβατός δότης σε επίπεδο υψηλής ανάλυσης, τότε η διαφορά φυλής ή εθνικότητας δεν φαίνεται να επηρεάζει την έκβαση, αυτό όμως βασίζεται σε μικρό αριθμό μεταμοσχεύσεων και χρειάζονται περισσότερα δεδομένα<sup>20</sup>.

### Δ.2. Ηλικία

Η μεγαλύτερη ηλικία του δότη συσχετίζεται με χειρότερη κινητοποίηση CD34<sup>+</sup> στο περιφερικό αίμα με G-CSF και με συλλογή μικρότερου αριθμού CD34<sup>+</sup>, όμως δεν έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος λευχαιμίας κυττάρων δότη ή ανεπάρκειας μοσχεύματος όταν αυτό προέρχεται από ηλικιωμένους δότες<sup>58</sup>.

Στις μεταμοσχεύσεις από συγγενή συμβατό δότη, η ηλικία του δότη συνήθως είναι παρόμοια με την ηλικία του λήπτη, και καθώς περισσότεροι «ηλικιωμένοι» ασθενείς (>50 ετών) έχουν πλέον τη δυνατότητα αλλογενούς μεταμόσχευσης, ανακύπτει το ζήτημα της καταλληλότητας μεγαλύτερων σε ηλικία δοτών. Αυτό μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα λόγω της νοσηρότητας των δοτών και της θεωρητικής ανησυχίας για μικρότερο δυναμικό αναγέννησης των στελεχιαίων κυττάρων και των κυττάρων του ανοσοποιητικού όταν προέρχονται από μεγαλύτερους σε ηλικία δότες.

Στις μεταμοσχεύσεις με PBSC από συγγενή συμβατό δότη δεν βρέθηκε αρνητική επίδραση μεγαλύτερης ηλικίας του δότη στην έκβαση<sup>62</sup>.

Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα μεταμοσχεύσεων από μη συγγενή συμβατό δότη είναι σε αρκετές μελέτες εφάμιλλα των μεταμοσχεύσεων από συγγενή συμβατό δότη και ότι μεγαλύτερη ηλικία μη συγγενή δότη έχει συσχετιστεί με χειρότερη συνολική έκβαση και με μεγαλύτερο κίνδυνο aGvHD και cGvHD, τέθηκε το ερώτημα αν για μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς είναι προτιμότερο να λαμβάνεται μόσχευμα από νέο σε ηλικία πλήρως συμβατό μη συγγενή δότη ή από μεγαλύτερο σε ηλικία ιστοσυμβατό αδελφό, όταν είναι διαθέσιμες και οι δύο επιλογές<sup>58</sup>. Αναδρομική ανάλυση του NMDP εξέτασε τη σημασία χαρακτηριστικών του δότη (ηλικία, CMV οροθετικότητα, ABO συμβατότητα, φυλή, φύλο και αριθμό κυττάρων) στην έκβαση 6978 μεταμοσχεύσεων μυελού από 1987-1999<sup>61</sup>. Στη μελέτη αυτή μικρότερη ηλικία του δότη ήταν προγνωστικός παράγοντας για μικρότερη επίπτωση GvHD και καλύτερη ολική επιβίωση και DFS του λήπτη<sup>61</sup>.

Αναδρομική μελέτη του EBMT αναφέρει καλύτερη ολική επιβίωση «ηλικιωμένων» ασθενών (>50 ετών) με MDS που μεταμοσχεύθηκαν από νέο (<30 ετών) συμβατό μη-συγγενή δότη από αυτούς που πήραν μόσχευμα από ιστοσυμβατό αδελφό, παρόμοιας ηλικιακής ομάδας με τον ασθενή<sup>63</sup>.

Μελέτη του CIBMTR έδειξε ότι σε ασθενείς >50 ετών με καλή κατάσταση ικανότητας (Karnofsky >90%) η έκβαση είναι καλύτερη όσο αφορά την επίπτωση GvHD, TRM, υποτροπής και την πιθανότητα ολικής επιβίωσης και DFS όταν λαμβάνεται μόσχευμα από ιστοσυμβατό αδελφό<sup>64</sup>. Για ασθενείς >50 ετών με Karnofsky PS <90% η έκβαση (TRM, υποτροπή και ολική επιβίωση) ήταν παρόμοια ανάμεσα στα δύο είδη δότη, η επίπτωση GvHD όμως είναι υψηλότερη όταν το μόσχευμα προέρχεται από μη συγγενή συμβατό δότη<sup>64</sup>.

Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα δεδομένα για δότες >70 ετών είναι ελάχιστα και ότι τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων από μη συγγενείς δότες βελτιώνονται συνεχώς<sup>58</sup>.

Εκτός από τη γενικότερη κατάσταση ικανότητας και συνυπάρχουσες παθήσεις των μεγαλύτερων σε ηλικία δοτών, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις αιματολογικές παραμέτρους (αξιολόγηση μακροκυττάρωσης, λεμφοκυττάρωσης)<sup>58</sup>.

### Δ.3. Φύλο

Σε αναδρομική μελέτη του NMDP λήψη μοσχεύματος από γυναίκες δότες με πολλές κήσεις συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο cGvHD τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες λήπτες<sup>61</sup>.

Αναδρομική μελέτη του EBMT εξέτασε την επίδραση του φύλου του δότη, και συγκεκριμένα του συνδυασμού γυναίκας δότη-άνδρα λήπτη, σε μεγάλο αριθμό (N=53988) αλλογενών μεταμοσχεύσεων για αιματολογικές κακοήθειες από το 1980-2005 και επιβεβαίωσε ότι ο συνδυασμός αυτός σχετίζεται με αύξηση όψιμης TRM, αύξηση επίπτωσης cGvHD, μείωση κινδύνου υποτροπής και μείωση πιθανότητας συνολικής επιβίωσης<sup>65</sup>. Η προστασία από υποτροπή ανιχνεύθηκε σε περιπτώσεις μεταμοσχεύσεων για CML και πολλαπλούν μυέλωμα και σε ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν σε πρώιμη φάση νόσου<sup>65</sup>. Ωστόσο σε όλους τους υποπληθυσμούς ασθενών η μείωση της υποτροπής δεν αντιστάθμιζε την TRM και επομένως ο συνδυασμός γυναίκας δότη-άνδρα λήπτη δεν πρόσφερε καλύτερη επιβίωση σε καμία υποκατηγορία ασθενών<sup>65</sup>. Ηλικία δότη >20 ετών χρησιμοποιήθηκε ως υποκατάστατος δείκτης ανοσοποίησης μετά από κήση και συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο aGvHD και πρώιμης TRM, ενώ η ηλικία της δότριας δεν είχε επίδραση στο cGvHD ή στην όψιμη TRM<sup>65</sup>. Η επίδραση του φύλου του δότη στα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης εξαλειφόταν όταν

συνυπήρχε HLA ασυμβατότητα<sup>65</sup>. Οι παρατηρήσεις αυτές αποδίδονται στην άλλο-ανοσοποίηση των γυναικών δοτών έναντι ελασσόνων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας που κωδικοποιούνται στο Υ χρωμόσωμα, έχουν ευρεία ιστική έκφραση και εμφανίζουν HLA περιορισμό για HLA αντιγόνα με ευρεία κατανομή στους Καυκάσιους<sup>65</sup>.

### Δ.4. CMV δότη

Δεν ανιχνεύθηκαν αρνητικές επιδράσεις CMV οροθετικότητας του δότη για CMV θετικό ή αρνητικό λήπτη σε μελέτη του NMDP<sup>61</sup>.

Αναδρομική μελέτη του EBMT σε 16628 αλλογενείς μεταμοσχεύσεις για οξεία λευχαιμία (ΟΜΑ ή ΟΛΛ) έδειξε ότι CMV οροθετικότητα του δότη ή του λήπτη σχετίζεται με αυξημένη TRM και μειωμένη συνολική επιβίωση και LFS σε σύγκριση με τις περιπτώσεις στις οποίες δότης και λήπτης είναι CMV οροαρνητικοί, ειδικότερα στις περιπτώσεις ΟΛΛ<sup>66</sup>.

Όταν ο λήπτης είναι CMV αρνητικός προτιμάται CMV αρνητικός δότης, με στόχο τη μείωση του κινδύνου CMV λοίμωξης (περίπου 20-30%), με την προϋπόθεση ότι λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή μετάδοσης του ιού μέσω μεταγίσεων παραγώγων αίματος, ενώ όταν ο λήπτης είναι CMV θετικός συνιστάται να επιλεγεί CMV θετικός δότης<sup>67,68</sup>.

Η HLA συμβατότητα στους τόπους HLA-A, -B, -C και -DRB1 έχει προτεραιότητα στην επιλογή του δότη έναντι της CMV κατάστασης του δότη. Σε περιπτώσεις άλλων τόπων (HLA-DQ, HLA-DP) ή σε μεταμοσχεύσεις με T κυτταρική εξάλειψη δεν είναι ξεκάθαρο σε ποιον από τους δύο παράγοντες (CMV κατάσταση του δότη ή HLA συμβατότητα) πρέπει να δοθεί προτεραιότητα για την επιλογή του δότη<sup>68</sup>. Η CMV κατάσταση του δότη προηγείται στα κριτήρια επιλογής έναντι άλλων παραγόντων, όπως η ABO συμβατότητα ή η ηλικία<sup>68</sup>.

### Δ.5. ABO ασυμβατότητα

Μείζων ABO ασυμβατότητα υπάρχει στο 20-25% των μεταμοσχεύσεων, ελάσσων στο 20-25% και αμφίδρομη σε περίπου 5%.

Η ABO συμβατότητα ανάμεσα στο δότη και στον λήπτη δεν αποτελεί φραγμό για τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων σε αντίθεση με τη μεταμόσχευση στερεών οργάνων, καθώς τα ABO αντιγόνα δεν εκφράζονται στα πολυδύναμα στελεχιαία κύτταρα ή στα πρώιμα δεσμευμένα προς μια κυτταρική σειρά κύτταρα<sup>69</sup>.

Ωστόσο, η ABO ασυμβατότητα μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές: οξεία αιμολυτική αντίδραση, καθυστέρηση εμφύτευσης της ερυθράς σειράς και αμιγή απλασία της ερυθράς σε περιπτώσεις μείζονος ασυμβατότητας και οξεία αιμολυτική αντίδραση, όψιμη αιμόλυση (σύνδρομο

μεταφερόμενων λεμφοκυττάρων) και πιθανώς αυξημένο κίνδυνο φλέβο-αποφρακτικής νόσου του ήπατος, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου, σε περιπτώσεις ελάσσονος ασυμβατότητας<sup>69,70</sup>.

Σε ορισμένες περιπτώσεις (μυελικό μόσχευμα αν υπάρχει μείζων ασυμβατότητα ή μόσχευμα με μεγάλο όγκο πλάσματος ή υψηλό τίτλο ισοαιμοσυγκολλητινών αν υπάρχει ελάσσων ασυμβατότητα) απαιτείται επεξεργασία του μοσχεύματος πριν την έγχυση<sup>70</sup>.

Η επίδραση της ABO ασυμβατότητας στην έκβαση της μεταμόσχευσης έχει αναλυθεί σε αρκετές μελέτες. Πολλές δεν έχουν δείξει επίδραση ενώ άλλες συσχέτισαν την ABO ασυμβατότητα με αυξημένη επίπτωση GvHD, TRM και μειωμένη ολική επιβίωση. Ορισμένες μελέτες ανέχνησαν μειωμένο κίνδυνο υποτροπής και βελτιωμένη DFS όταν υπήρχε ABO ασυμβατότητα.

Δεν ανιχνεύθηκε αρνητική επίδραση της ABO ασυμβατότητας δότη και λήπτη όταν αυτοί είναι HLA συμβατοί σε μελέτη του NMDP<sup>61</sup>. Αναδρομική ανάλυση από τη Γαλλική εταιρεία των μεταμοσχεύσεων με μειωμένης έντασης προετοιμασία ανέχνησε αρνητική επίδραση της ελάσσονος ABO ασυμβατότητας στην ολική επιβίωση και στην EFS<sup>71</sup>.

Μελέτη μεταμοσχεύσεων με μη-μυελοαφανιστική προετοιμασία από το FHCRRC έδειξε ότι σε περιπτώσεις μείζονος ή αμφίδρομης ασυμβατότητας οι ανάγκες σε μεταγγίσεις ερυθρών είναι σημαντικά μεγαλύτερες τις πρώτες 100 ημέρες<sup>72</sup>, αλλά δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος απόρριψης ή ανεπάρκειας του μοσχεύματος ή διαφορές στα άλλα μέτρα έκβασης της μεταμόσχευσης<sup>72</sup>. Προηγούμενη μελέτη από το ίδιο κέντρο σε μεταμοσχεύσεις μυελού από συγγενή ή μη συγγενή δότη μετά μυελοαφανιστική προετοιμασία επίσης δεν έδειξε επίδραση της μείζονος ή αμφίδρομης ABO ασυμβατότητας στην έκβαση της μεταμόσχευσης<sup>73</sup>.

Αναδρομική μελέτη της επίδρασης της ABO ασυμβατότητας σε μεταμοσχεύσεις μυελού από συμβατό αδελφό για πρώιμο σταδίου οξεία λευχαιμία και χρόνια μυελογενή λευχαιμία (N=3103) στο χρονικό διάστημα 1990-1998 από το CIBMTR δεν βρήκε αρνητική επίδραση της ABO ασυμβατότητας στην επίπτωση aGVHD II-IV, TRM ή στην πιθανότητα επιβίωσης, η αμφίδρομη όμως ασυμβατότητα συσχέτιστηκε με αυξημένο κίνδυνο aGVHD III-IV ενώ η μείζων με αυξημένη ανάγκη σε μεταγγίσεις ερυθρών και βραδύτερη εγκατάσταση ουδετεροφίλων<sup>74</sup>.

Μετα-ανάλυση 7 μελετών που συμπεριέλαβε δεδομένα 1424 ασθενών δεν βρήκε επίδραση της ABO ασυμβατότητας στην ολική επιβίωση<sup>75</sup>.

Η λήψη μοσχεύματος από ABO συμβατό δότη είναι η ιδανική επιλογή σε περιπτώσεις με αυξημένο κίνδυνο καθυστερημένης εμφύτευσης (π.χ. ασθενείς με μυελοϊνωση) ή ιστορικό πολλών μεταγγίσεων πριν τη μεταμόσχευση<sup>69</sup>. Όμως η σχετική σημασία της ABO συμβατότητας

στον αλγόριθμο επιλογής δότη φαίνεται ότι είναι μικρότερη από τη σημασία άλλων παραγόντων όπως η πηγή του μοσχεύματος, η HLA συμβατότητα ή η CMV θετικότητα και ίσως η ηλικία, το φύλο και ο αριθμός των κήσεων<sup>69</sup>.

Δεν φαίνεται να υπάρχει επίδραση της Rhesus ασυμβατότητας στην έκβαση της μεταμόσχευσης<sup>76</sup>. Η Rh D άλλο-ανοσοποίηση μετά από μεταμόσχευση με ασυμβατότητα Rh (μείζονα ή ελάσσονα) φαίνεται ότι είναι σπάνια και η ένταση του σχήματος προετοιμασίας δεν φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο D αλλοανοσοποίησης<sup>77,78</sup>. Στις σπάνιες περιπτώσεις Rh D αλλοανοσοποίησης φαίνεται ότι οι κλινικές συνέπειες είναι αμελητέες μετά την εγκατάσταση της ερυθράς σειράς<sup>78</sup>.

#### Δ.6. NK αλλοδραστικότητα

Περισσότερες πληροφορίες χρειάζονται για την κατανόηση της σημασίας του συστήματος της NK κυτταρικής αλλοδραστικότητας στην έκβαση της μεταμόσχευσης. Οι οδηγίες του NMDP αναφέρουν ότι επιλογή δότη βασισμένη στους υποδοχείς των NK κυττάρων (KIR) προς το παρόν γίνεται μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών<sup>20</sup>.

#### Δ.7. Αντι-HLA ευαισθητοποίηση

Δεδομένου ότι πολλοί ασθενείς εμφανίζουν προηγούμενη ευαισθητοποίηση έναντι HLA αντιγόνων και ότι τόσο στην περίπτωση μη συγγενών ενηλίκων δοτών όσο και στις μεταμοσχεύσεις με ομφάλιο αίμα αντι-HLA αντισώματα με ειδικότητα έναντι των διαφορετικών αντιγόνων του δότη έχουν συσχετιστεί με επιπλοκές και χειρότερη έκβαση της μεταμόσχευσης, συνιστάται από το NMDP<sup>20</sup> στις περιπτώσεις αυτές η ανάλυση ειδικότητας των αντι-HLA αντισωμάτων και/ή η διασταυρούμενη αντίδραση ορού του ασθενή με κύτταρα των πιθανών δοτών πριν τη μεταμόσχευση.

#### Ε. Στρατηγικές αναζήτησης

Η αναζήτηση δότη πρέπει να γίνεται με τα στοιχεία της υψηλής ευκρίνειας τυποποίησης του ασθενή στους τύπους HLA-A, -B, -C και -DRB1<sup>20</sup>. Η τυποποίηση σε άλλους τύπους (HLA-DQB1, -DRB3/4/5, -DPB1) μπορεί να βοηθήσει στο σχεδιασμό αποτελεσματικής στρατηγικής αναζήτησης και στην επιλογή ανάμεσα σε περισσότερους από έναν δότες με ασυμβατότητα στους 4 HEL<sup>20</sup>.

Η τυποποίηση υψηλής ευκρίνειας που εφαρμόζεται στην καθημερινή πρακτική εστιάζει στις διαφορές στις περιοχές αντιγονικής αναγνώρισης των HLA μορίων. Στις περιοχές αυτές γίνεται η σύνδεση των αντιγόνων-πεπτιδίων και η αλληλεπίδραση με τους T κυτταρικούς υποδοχείς. Αλλάγλια που έχουν ταυτόσημες περιοχές αντι-

γονικής αναγνώρισης θεωρούνται ότι δεν έχουν ανοσολογικές διαφορές. Οι τεχνικές τυποποίησης συχνά δίνουν ως αποτέλεσμα αρκετά πιθανά αλληλία με ίδιες περιοχές αντιγονικής αναγνώρισης για έναν τόπο. Στην τρέχουσα πρακτική δότης και λήπτης που έχουν το ίδιο αποτέλεσμα τυποποίησης υψηλής ανάλυσης σε έναν τόπο, ακόμα και όταν αυτό δεν αντιστοιχεί σε μοναδικό αλληλίο, θεωρούνται συμβατοί στον τόπο αυτό<sup>20</sup>.

Οι περισσότεροι δότες δεν έχουν διαθέσιμη τυποποίηση σε επίπεδο υψηλής ευκρίνειας σε όλους τους τόπους. Χρησιμοποιώντας δεδομένα για τις συχνότητες αλληλίων και απλοτύπων στους ανθρώπινους πληθυσμούς (<https://bioinformatics.bethematchclinical.org/HLA-Resources/Haplotype-Frequencies/High-Resolution-HLA-Alleles-and-Haplotypes-in-the-US-Population/>), ο αλγόριθμος HarLogic του NMDP μπορεί να προβλέψει την πιθανότητα συμβατότητας σε επίπεδο υψηλής ανάλυσης σε κάθε τόπο (HLA-A, -B, -C και -DRB1) και συνολικά ανάμεσα στον ασθενή και σε κάθε υποψήφιο δότη<sup>79-81</sup>. Αντίστοιχος αλγόριθμος είναι ο OptiMatch από το ZKRD (<http://optimatch.zkrd.de/MMCalc>). Αυτά τα εργαλεία μπορούν να βοηθήσουν στην εξοικονόμηση χρόνου και πόρων, όταν υπάρχουν αρκετοί δυνητικοί ενήλικες δότες ή μονάδες ομφαλίου αίματος<sup>20</sup>.

Για την απόφαση για τη συνολική στρατηγική αναζήτησης και για τη χρησιμότητα εκτεταμένης έρευνας στα διεθνή μητρώα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι διαφορές στις συχνότητες αλληλίων και απλοτύπων σε διάφορες γεωγραφικές, φυλετικές και εθνικές ομάδες καθώς και ο διαθέσιμος χρόνος και πόροι για τον συγκεκριμένο ασθενή.

Οι δότες που εμφανίζονται στην αναφορά αναζήτησης του NMDP με τη μεγαλύτερη πιθανότητα συμβατότητας με τον ασθενή πρέπει στη συνέχεια να τυποποιούνται σε υψηλή ανάλυση στους τόπους HLA-A, -B, -C και -DRB1. Τυποποίηση στον τόπο HLA-DPB1 μπορεί επίσης να γίνει αν στη στρατηγική επιλογής δότη λαμβάνεται υπόψη αν οι διαφορές στα HLA-DP είναι επιτρεπτές ή όχι. Στην περίπτωση που πλήρως συμβατός δότης (8/8: A, B, C, DRB1) είναι απίθανο να βρεθεί με βάση την αναζήτηση ή μετά την τυποποίηση, πρέπει να γίνει τυποποίηση και στους τόπους HLA-DRB3/4/5 και HLA-DQ ώστε να επιλεγεί ο βέλτιστος μη συμβατός δότης. Επιπλέον, περισσότερο εκτεταμένη τυποποίηση συνιστάται όταν ο ασθενής είναι ευαισθητοποιημένος έναντι HLA αντιγόνων.

Οι μονάδες ομφαλίου αίματος πρέπει να τυποποιούνται με μεθόδους DNA σε επίπεδο χαμηλής ανάλυσης για HLA-A και -B και σε υψηλή ανάλυση για HLA-DRB1. Επιπλέον υπάρχει ισχυρή σύσταση για τυποποίηση και του HLA-C<sup>20</sup>. Υψηλής ανάλυσης τυποποίηση σε όλους τους τόπους σε μονάδες ομφαλίου αίματος θα επιτρέψει ανάλυση της επίδρασης της HLA συμβατότητας σε μελλοντικές αναλύσεις.

Στις αναζητήσεις όπου υπάρχουν αρκετοί μη πλήρως

συμβατοί δότες, συνιστάται να ζητείται συμβουλευτική γνώμη ενός ειδικού στα HLA ή ενός ειδικού του NMDP, για να γίνεται η βέλτιστη επιλογή δότη<sup>20</sup>.

Ο ιδανικός αριθμός των πιθανών δοτών που επιλέγονται μετά από την αναζήτηση για επιπρόσθετη/επιβεβαιωτική HLA τυποποίηση εξατομικεύεται για κάθε ασθενή με βάση τους παράγοντες που επηρεάζουν την πιθανότητα ανεύρεσης συμβατού δότη. Αυτοί περιλαμβάνουν τη σπανιότητα των αλληλίων και απλοτύπων του ασθενή και το επείγον της μεταμόσχευσης. Στην περίπτωση που η αναζήτηση δίνει μεγάλο αριθμό ασθενών με υψηλή πιθανότητα συμβατότητας, περαιτέρω τυποποίηση μικρού αριθμού δοτών (3-5) συνήθως αρκεί. Στην περίπτωση όμως ασθενών με σπάνια αλληλία ή απλοτύπους όπου η πιθανότητα συμβατότητας είναι χαμηλή, τότε μπορεί να απαιτηθεί τυποποίηση 10 ή περισσότερων υποψηφίων δοτών. Στη δεύτερη περίπτωση συνιστάται να ζητηθεί βοήθεια από κάποιον ειδικό στα HLA είτε τοπικά είτε μέσω του NMDP ώστε να σχεδιαστεί αποτελεσματική στρατηγική αναζήτησης που περιλαμβάνει και τα παγκόσμια μητρώα δοτών<sup>20</sup>.

Η πιθανότητα επιτυχούς αναζήτησης πλήρως συμβατού μη συγγενή δότη μπορεί να προβλεφθεί με αρκετά καλή ακρίβεια στην αρχή της αναζήτησης με βάση την αναγνώριση συχνών απλοτύπων, σπάνιων αλληλίων και ασυνήθιστων συνδυασμών B-C, DRB1-B3 και DRB1-DQB1 στην HLA τυποποίηση του ασθενή καθώς επίσης και από τον αριθμό των πιθανών πλήρως συμβατών δοτών στην αρχική αναζήτηση<sup>82</sup>.

Με βάση τη συχνότητα των HLA-DRB1 αλληλίων και του HLA-DRB1-DQB1 απλοτύπου του ασθενή μπορεί να προβλεφθεί η πιθανότητα επιτυχίας και η διάρκεια της αναζήτησης, με βάση δεδομένα για Καυκάσιους ασθενείς από τη Γερμανική μονάδα αναζήτησης μη συγγενών δοτών στην UIm<sup>83</sup>. Στην περίπτωση που στην αρχική αναζήτηση δεν υπάρχουν HLA-A, -B και -DRB1 συμβατοί δότες σε χαμηλή ανάλυση, τότε οι ασθενείς αυτοί κατατάσσονται στην κατηγορία πολύ χαμηλής πιθανότητας επιτυχούς αναζήτησης, ανεξάρτητα από την τυποποίησή τους<sup>83</sup>. Αντίθετα περιπτώσεις στις οποίες η αρχική αναζήτηση δίνει τουλάχιστον ένα δότη συμβατό σε HLA-DRB1 και HLA-DQB1 σε επίπεδο υψηλής ανάλυσης, οι ασθενείς κατατάσσονται στην ομάδα υψηλής πιθανότητας επιτυχίας ανεξάρτητα από την HLA τυποποίησή τους<sup>83</sup>.

Χαμηλή πιθανότητα ανεύρεσης κατάλληλου δότη στην αρχική αναζήτηση στρέφει την κατεύθυνση αναζήτησης προς εναλλακτικές πηγές μοσχεύματος ώστε να μη δαπανηθεί πολύτιμος χρόνος σε αδιέξοδες αναζητήσεις, ιδιαίτερα όταν η μεταμόσχευση είναι επείγουσα, καθώς η πιθανότητα να προστεθεί στα ήδη κορεσμένα, όσο αφορά την αντιπροσώπευση HLA τύπων, μητρώα νέος δότης με αποδεκτή συμβατότητα στους επόμενους μήνες είναι μικρή (~1-5%)<sup>59,82,83</sup>.



Αν δεν είναι δυνατή η ανεύρεση ενός δότη με αποδεκτική συμβατότητα στη δεξαμενή του NMDP ή στην παγκόσμια δεξαμενή δοτών (BMDW) είναι πολύ απίθανο να βρεθεί δότης σε ένα λογικό χρονικό πλαίσιο ανάμεσα στους νέους δότες που καταγράφονται στα μητρώα. Στην περίπτωση αυτή συνιστάται από το NMDP<sup>20</sup> η επαναξιολόγηση εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών για τον ασθενή ή η απόφαση για μείωση των απαιτήσεων για αποδεκτική συμβατότητα ή η επιλογή άλλης πηγής μοσχεύματος (μη συγγενικού ομφαλίου αίματος, μερικά συμβατού ή απλοταυτόσημοι συγγενή δότη). Η κατάσταση νόσου του ασθενή (πρώιμη φάση έναντι προχωρημένης ή νόσου υψηλού κινδύνου) και το επείγον της μεταμόσχευσης (μεγάλος κίνδυνος υποτροπής) είναι σημαντικοί παράγοντες που συνυπολογίζονται, καθώς η επίδραση του βαθμού ασυμβατότητας δεν είναι τόσο μεγάλη σε περιπτώσεις προχωρημένης φάσης νόσου και άλλες πηγές μοσχευμάτων (ομφάλιο αίμα ή απλοταυτόσημοι δότες) είναι σχετικά άμεσα διαθέσιμες<sup>20</sup>.

Ο χρόνος από την επιλογή ενός πιθανού ενήλικα μη συγγενή δότη για επιπλέον έλεγχο έως τη μεταμόσχευση είναι συνήθως 3 μήνες<sup>81</sup> αν και έχει υποδιπλασιαστεί σε σύγκριση με δύο δεκαετίες πριν<sup>84</sup>.

Ο χρόνος από τη διάγνωση μιας πάθησης με ένδειξη για αλλογενή μεταμόσχευση έως τη μεταμόσχευση έχει σημαντική προγνωστική αξία για την έκβαση. Η υποτροπή/εξέλιξη της αιματολογικής πάθησης του ασθενή είναι η κύρια αιτία που ασθενείς για τους οποίους έχει ανευρεθεί δότης δεν οδηγούνται τελικά στη μεταμόσχευση<sup>60</sup>.

Πιθανά αίτια καθυστέρησης της μεταμόσχευσης είναι καθυστέρηση παραπομπής του ασθενή σε μεταμοσχευτικό κέντρο, αναμονή τυποποίησης των αδελφών του ασθενή, τυποποίηση μη συγγενών δοτών στα μητρώα σε χαμηλή ανάλυση και σε ορισμένους μόνο τόπους, αδυναμία εύρεσης δοτών με μεγάλη πιθανότητα αποδεκτής συμβατότητας κατά την αναζήτηση, καταγωγή του ασθενή από εθνικές/φυλετικές ομάδες με χαμηλή εκπροσώπηση στα μητρώα ή μεικτή εθνική προέλευση του ασθενή, έλλειψη εμπειρίας στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της αρχικής αναζήτησης (γνώση συχνοτήτων των απλοτύπων, σύνδεσης HLA τόπων, σημασίας της εθνικής προέλευσης του ασθενή, εμπειρία σχετικά με συχνά σφάλματα τυποποίησης, κ.α.), έλλειψη άλλων δεδομένων που χρησιμοποιούνται σαν δευτερεύοντα κριτήρια επιλογής δότη στις λίστες αναζήτησης (όπως CMV οροθετικότητα, ABO ομάδα), αδυναμία εντοπισμού του δότη, μη διαθεσιμότητα του δότη, ιατρικοί λόγοι για προσωρινή αναβολή ή μόνιμη αναστολή της λήψης μοσχεύματος από το δότη, αδυναμία του δότη να ακολουθήσει το χρονοδιάγραμμα μεταμόσχευσης που επιθυμεί το μεταμοσχευτικό κέντρο, καθυστερήσεις που σχετίζονται με τη μεταφορά του μοσχεύματος μέσα από διεθνή σύνορα, κ.α.<sup>84</sup>

Η «απώλεια» δοτών που περιλαμβάνονται στα μητρώα αποτελεί σημαντικό πρόβλημα καθώς αφορά το 30-50% των καταγεγραμμένων πιθανών δοτών στις λίστες των μητρώων<sup>84</sup>. Το πρόβλημα της μη διαθεσιμότητας του δότη είναι μεγαλύτερο σε εθνικές/φυλετικές ομάδες με ήδη χαμηλή αντιπροσώπηση στα μητρώα και δυσχεραίνει περισσότερο την ανεύρεση δότη για ασθενείς από αυτές τις ομάδες<sup>59</sup>. Μια στρατηγική που μπορεί να αντιμετωπίσει το πρόβλημα καθυστέρησης στο τελευταίο στάδιο αξιολόγησης του δότη (work-up) πριν τη δωρεά μοσχεύματος είναι η ταυτοποίηση και δεύτερου «αναπληρωματικού» δότη (back-up) που μπορεί να αξιοποιηθεί γρήγορα αν τελικά δεν είναι εφικτή η δωρεά μοσχεύματος από τον αρχικό δότη. Όμως πολλοί ασθενείς δεν διαθέτουν περισσότερους από έναν αποδεκτούς δότες και η δέσμευση αναπληρωματικού δότη αυξάνει το κόστος<sup>84</sup>.

## ΣΤ. Μοσχεύματα Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος

Τα μοσχεύματα ομφαλίου αίματος είναι ταχύτερα διαθέσιμα<sup>85</sup> και αυτό είναι σημαντικό στις περιπτώσεις που η μεταμόσχευση θεωρείται επείγουσα και όταν η πιθανότητα ανεύρεσης κατάλληλου μη συγγενή δότη σε εύλογο χρονικό διάστημα είναι μικρή.

Η αυξανόμενη χρήση μοσχευμάτων ομφαλίου αίματος τα τελευταία χρόνια τόσο για παιδιατρικούς όσο και για ενήλικες ασθενείς φαίνεται στα δεδομένα του NMDP (<https://bethematchclinical.org/Transplant-Therapy-and-Donor-Matching/Cell-Sources/>).

Τα πλεονεκτήματα των μοσχευμάτων ομφαλίου αίματος σε σύγκριση με άλλες πηγές μοσχευμάτων είναι η ταχύτερη διαθεσιμότητα των ήδη συλλεχθέντων και κατεψυγμένων μονάδων στις τράπεζες ομφαλίου αίματος, η επέκταση της δεξαμενής των διαθέσιμων δοτών καθώς γίνονται ανεκτές περισσότερες HLA διαφορές, η μικρότερη επίπτωση και βαρύτητα του aGvHD, ο μικρότερος κίνδυνος μετάδοσης λανθανόντων ιογενών λοιμώξεων (EBV, CMV), η έλλειψη κινδύνων για τον δότη και η καλύτερη αντιπροσώπηση εθνικών μειονοτήτων στις τράπεζες ομφαλίου αίματος σε σύγκριση με τα μητρώα εθελοντών δοτών<sup>2,86,88</sup>. Σημαντικός περιορισμός είναι ο μικρότερος αριθμός αιμοποιητικών στελεχειαίων και προγονικών κυττάρων στο μόσχευμα με συνέπεια καθυστέρηση εμφύτευσης, αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας μοσχεύματος και καθυστερημένη ανοσιακή αποκαταστάση, γεγονός που συμβάλλει σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και TRM<sup>2,86,88</sup>. Επιπλέον δεν υπάρχει η δυνατότητα λήψης δεύτερου μοσχεύματος από τον ίδιο δότη ή χορήγησης λεμφοκυττάρων του δότη μετά τη μεταμόσχευση.

## ΣΤ.1. Αποτελέσματα μεταμοσχεύσεων ομφαλίου αίματος σε σύγκριση με άλλες πηγές

### ΣΤ.1.1. Μεταμοσχεύσεις από μη συγγενείς εθελοντές δότες σε παιδιά και ενήλικες

Μελέτες που σύγκριναν την έκβαση μεταμοσχεύσεων από ομφάλιο αίμα έχουν δείξει παρόμοια αποτελέσματα με μεταμοσχεύσεις από μη συγγενείς εθελοντές δότες τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες.

Αναδρομική ανάλυση δεδομένων ενηλίκων (>16 ετών) ασθενών από τα μητρώα του CIBMTR, EBMT, το μητρώο Eurocord/Netcord και το NCBP (National Cord Blood Program) του NYBC (New York Blood Center) που μεταμοσχεύθηκαν αλλογενώς μετά μυελοαφανιστική προετοιμασία για οξεία μυελογενή ή οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σύγκρισε την έκβαση ασθενών που έλαβαν ομφάλιο μόσχευμα (μία μονάδα, τουλάχιστο 4/6 συμβατική HLA συμβατότητα, >2.5 x10<sup>7</sup>/kg δόση ολικών εμπυρήνων) (N=165) με την έκβαση ασθενών που έλαβαν μυελικό μόσχευμα (N=332) ή περιφερικά στελεχιαία κύτταρα (N=632) από ενήλικες μη συγγενείς δότες (8/8 ή 7/8 HLA συμβατότητα σε επίπεδο αλληλίου)<sup>89</sup>. Η πλειοψηφία (70%) των ασθενών που έλαβαν ομφάλιο αίμα είχαν 4/6 HLA συμβατότητα με το μόσχευμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν βραδύτερη αιμοποιητική ανάπλαση στις μεταμοσχεύσεις ομφαλίου αίματος, μικρότερη επίπτωση οξείας και χρόνιας GvHD στις μεταμοσχεύσεις ομφαλίου, μεγαλύτερη TRM στις μεταμοσχεύσεις με ομφάλιο αίμα σε σύγκριση με 8/8 συμβατό ενήλικα δότη και παρόμοια TRM με 7/8 συμβατό ενήλικα δότη, παρόμοια επίπτωση υποτροπής ανεξάρτητα από την πηγή του μοσχεύματος και παρόμοια LFS<sup>89</sup>. Η ηλικία του ασθενή και η κατάσταση νόσου κατά τη μεταμόσχευση ήταν σημαντικοί παράγοντες για TRM και LFS<sup>89</sup>. Και στην ομάδα που έλαβε ομφάλιο μόσχευμα βρέθηκε προστατευτική επίδραση της χρόνιας GvHD έναντι της υποτροπής<sup>89</sup>. Η μελέτη αυτή υποστηρίζει τη χρήση ομφαλίου αίματος ως πηγής μοσχεύματος για ενήλικες ασθενείς με λευχαιμία όταν δεν υπάρχει διαθέσιμος 8/8 συμβατός μη συγγενής ενήλικας δότης και ιδιαίτερα όταν η μεταμόσχευση είναι επείγουσα<sup>89</sup>.

Σε αναδρομική μελέτη παιδιών >10 ετών και ενηλίκων από το Fred Hutchinson Cancer Research Center και το πανεπιστήμιο της Minnesota που μεταμοσχεύθηκαν από συγγενή συμβατό (N=204), μη συγγενή πλήρως συμβατό (N=152), μη συγγενή 7/8 συμβατό ενήλικα δότη (N=52) ή με διπλό μη συγγενικό ≥4/6 συμβατό ομφαλοπλακουντιακό μόσχευμα (N=128) για οξεία λευχαιμία, χρόνια μυελοκυτταρική λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο με μυελοαφανιστική προετοιμασία (κυκλοφωσφαμίδη και TBI συν φλουνταραμπίνη στις περιπτώσεις ομφαλίου) βρέθηκε παρόμοια LFS και για τις 4 ομάδες ασθενών (αφού λήφθηκε υπόψη η κατάσταση νόσου και

ο χρόνος από τη διάγνωση έως τη μεταμόσχευση σε πολυπαραγοντικό μοντέλο) και ενώ στην ομάδα που έλαβε διπλό ομφάλιο μόσχευμα παρατηρήθηκε μικρότερη επίπτωση υποτροπής, αυξημένη TRM, βραδύτερη αιμοποιητική ανάπλαση και μειωμένη επίπτωση οξείας και χρόνιας GvHD<sup>90</sup>.

Μελέτη του CIBMTR σε ενήλικες (>16 ετών) ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σε πρώτη ή δεύτερη πλήρη ύφεση σύγκρισε τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης από μη συγγενή ενήλικα (μυελικό μόσχευμα ή περιφερικά στελεχιαία κύτταρα) με συμβατότητα 8/8 (N=546) ή 7/8 (N=140) σε επίπεδο αλληλίου ή μη συγγενικό μόνο (N=44) ή διπλό (N=72) μόσχευμα ομφαλίου αίματος με ≥4/6 συμβατότητα (HLA-A και HLA-B σε επίπεδο αντιγόνου, HLA-DRB1 σε επίπεδο αλληλίου) μετά μυελοαφανιστική προετοιμασία (κυκλοφωσφαμίδη και TBI συν φλουνταραμπίνη στα ομφάλια) και βρήκε καθυστερημένη εγκατάσταση και αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας μοσχεύματος στην ομάδα των ομφαλίων, μειωμένη επίπτωση aGVHD στην ομάδα των ομφαλίων, παρόμοια επίπτωση cGVHD (αλλά μικρότερο ποσοστό εκτεταμένης cGVHD στα ομφάλια), υποτροπής, TRM και παρόμοια πιθανότητα DFS και ολικής επιβίωσης<sup>91</sup>.

Μετα-ανάλυση 7 μελετών που σύγκριναν τα αποτελέσματα μεταμόσχευσης με μη συγγενικό ομφάλιο αίμα με μεταμόσχευση μυελού από μη συγγενή ενήλικα δότη σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με οξεία λευχαιμία έδειξε αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας μοσχεύματος (RR 4.27), μείωση του κινδύνου για aGVHD (RR=0.71) και cGVHD (RR=0.69), αυξημένη TRM (RR=1.27), παρόμοιο κίνδυνο υποτροπής, μειωμένη LFS (RR=1.14) και μειωμένη ολική επιβίωση (RR=1.31) στις μεταμοσχεύσεις με ομφαλοπλακουντιακό μόσχευμα<sup>92</sup>. Ανάλυση μόνο των περιπτώσεων οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στην LFS και ολική επιβίωση ανάμεσα στις δύο πηγές μοσχεύματος<sup>92</sup>.

Μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε μελέτες (έως το 2009) σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν αλλογενώς για αιματολογικές κακοήθειες παθήσεις έδειξε για την υποομάδα των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν ομφάλιο μόσχευμα χειρότερη ολική επιβίωση (HR=1.26), σημαντικά μικρότερο κίνδυνο aGVHD, και παρόμοια επίπτωση υποτροπής, TRM και cGVHD σε σύγκριση με ενήλικες ασθενείς που έλαβαν μυελικό μόσχευμα<sup>93</sup>.

Αναδρομική σύγκριση από το Netcord και EBMT της έκβασης ενηλίκων (>17 ετών) ασθενών με ώριμες νεοπλασίες του λεμφικού (Hodgkin και non-Hodgkin λεμφώματα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία) που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση με μειωμένης έντασης προετοιμασία από ενήλικα μη συγγενή δότη (N=541) με συμβατότητα 8/8, 9/10, 10/10, 11/12 ή 12/12 ή από ένα (N=38) ή δύο (N=66) μη συγγενικά μοσχεύματα ομφαλίου αίματος με συμβατότητα ≥4/6 και ολικά εμπύρνια

ανά μονάδα  $>2 \times 10^7/\text{kg}$  έδειξε παρόμοια έκβαση χωρίς διαφορά στην ολική επιβίωση, DFS, επίπτωση υποτροπής, TRM ανάμεσα στις δύο ομάδες<sup>94</sup>. Δεν βρέθηκε διαφορά στην επίπτωση της οξείας GvHD, ενώ η χρόνια GvHD ήταν λιγότερο συχνή στην ομάδα που μεταμοσχεύθηκε με ομφάλιο αίμα<sup>94</sup>. Και σε αυτή τη μελέτη η αιμοποιητική ανάπλαση ήταν σημαντικά βραδύτερη στην ομάδα του ομφαλίου με αυξημένη επίπτωση ανεπάρκειας μοσχεύματος<sup>94</sup>.

### ΣΤ.1.2. Μεταμόσχευση δύο μονάδων ομφαλίου αίματος

Από τους τρόπους που έχουν προταθεί για αντιμετώπιση των προβλημάτων της περιορισμένης δόσης κυττάρων (μεταμόσχευση δύο μονάδων ομφαλίου αίματος, ενδοοστική χορήγηση του μοσχεύματος, χρήση σχημάτων προετοιμασίας μειωμένης έντασης, in vitro επέκταση, συγχορήγηση απλοταυτόσημου μοσχεύματος μετά T-κυτταρική εξάλλειψη ή μεσεγγυματικών κυττάρων), η μεταμόσχευση δύο μονάδων ομφαλίου αίματος σε περιπτώσεις ενηλίκων ή/και μεγάλου σωματικού βάρους ασθενών είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος στην τρέχουσα πρακτική<sup>87,88</sup>.

Στις περιπτώσεις που οι διαθέσιμες μονάδες εμφανίζουν ασυμβατότητα και ανεπαρκή κυτταρική δόση προτείνεται η χρήση δύο μονάδων ομφαλίου αίματος με αρχές επιλογής κάθε μονάδας παρόμοιες με αυτές που ισχύουν για μεταμόσχευση μονής μονάδας, δεδομένου ότι στις περισσότερες περιπτώσεις μεταμόσχευσης με δύο μονάδες η μία μόνο επικρατεί μακροπρόθεσμα<sup>95,96</sup>.

Σε ορισμένα κέντρα η χορήγηση δύο μονάδων στις μεταμοσχεύσεις ομφαλίου αίματος αποτελεί σταθερή πρακτική ανεξάρτητα από το αν μπορεί να βρεθεί επαρκής μονάδα για έναν συγκεκριμένο ασθενή με βάση τα κριτήρια επιλογής στις μεταμοσχεύσεις με μία μονάδα ομφαλίου. Το αποδεκτό κατώτερο όριο κυτταρικής δόσης κάθε μονάδας όταν μεταμοσχεύονται δύο μονάδες δεν είναι γνωστό.

Η μεταμόσχευση με δύο μονάδες επιτρέπει σε ασθενείς μεγαλύτερου σωματικού βάρους να μεταμοσχευθούν<sup>97</sup> και έχει συσχετιστεί με αυξημένο ποσοστό εμφύτευσης, μειωμένη TRM, μειωμένο κίνδυνο υποτροπής, αλλά και με αυξημένη επίπτωση GvHD<sup>88,95,98</sup>.

Η μείωση του κινδύνου υποτροπής παρατηρήθηκε σε ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική ή οξεία μυελογενή λευχαιμία που έλαβαν μυελοαφανιστική προετοιμασία (κυκλοφωσφαμίδη και ολοσωματική ακτινοβολία με ή χωρίς φλονταραμπίνη) και ήταν περισσότερο εμφανής σε ασθενείς που μεταμοσχεύτηκαν σε πρωιμότερη φάση (πρώτη ή δεύτερη πλήρη ύφεση) (RR 0.5,  $p < 0.03$ )<sup>99</sup>.

Αναδρομική μελέτη του CIBMTR σύγκρινε την έκβαση ενηλίκων ( $\geq 16$  ετών) ασθενών με οξεία λευχαιμία σε διάφορες φάσεις νόσου που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση με 1 μονάδα με επαρκή κυτταρική δόση (N=106) ή 2

μονάδες (N=303) ομφαλίου αίματος με μυελοαφανιστική (κυρίως TBI+Cyclophosphamide, με ATG στο 25%) ή μειωμένης έντασης (κυρίως TBI 200cGy +Cyclophosphamide +Fludarabine, ATG 40%) προετοιμασία και βρήκε παρόμοια εγκατάσταση ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων, μεγαλύτερη επίπτωση aGvHD II-IV στις μεταμοσχεύσεις δύο μονάδων, χωρίς διαφορά στον κίνδυνο aGvHD III-IV, παρόμοια επίπτωση υποτροπής και cGvHD, τάση για μείωση κινδύνου TRM με χορήγηση διπλού μοσχεύματος και παρόμοια LFS και OS ανάμεσα στις δύο ομάδες<sup>100</sup>. Το συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι δύο μονάδες ομφαλίου χωρίς επαρκή κυτταρική δόση η κάθε μία ξεχωριστά μπορούν να υποκαταστήσουν μία μονάδα με επαρκή κυτταρική δόση αν συγχορηγηθούν<sup>100</sup>.

Αναδρομική μελέτη του EBMT 239 ενηλίκων που μεταμοσχεύθηκαν με μία (N=156, ελάχιστη κυτταρική δόση πριν την κρυοκατάψυξη  $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ ) ή δύο μονάδες (N=83) ομφαλίου αίματος για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ή οξεία μυελογενή λευχαιμία σε πρώτη πλήρη ύφεση με μυελοαφανιστική προετοιμασία αναφέρει παρόμοια έκβαση (LFS) ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν μία μονάδα και συγκεκριμένη προετοιμασία (TBF: Thiotepa, Busulfan, Fludarabine + ATG) και στους ασθενείς που έλαβαν 2 μονάδες και προετοιμασία στην πλειοψηφία τους TBI+Cyclophosphamide+Fludarabine (40% έλαβαν ATG)<sup>101</sup>. Η επίπτωση aGvHD II-IV ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν διπλό μόσχευμα, χωρίς όμως σημαντική διαφορά στον κίνδυνο cGvHD, ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές στην εγκατάσταση ουδετεροφίλων ούτε στην TRM ή στην επίπτωση υποτροπής, με εξαίρεση ίσως τις μεταμοσχεύσεις με μία μονάδα που έλαβαν προετοιμασία διαφορετική από TBF σε σύγκριση με τις μεταμοσχεύσεις δύο μονάδων<sup>101</sup>.

Σε μελέτη ασθενών με λεμφώματα που μεταμοσχεύθηκαν με μία ή δύο μονάδες ομφαλίου αίματος μετά μειωμένης έντασης προετοιμασία στα δύο τρίτα των περιπτώσεων, παρατηρήθηκε μειωμένη επίπτωση υποτροπής όταν χορηγήθηκαν δύο μονάδες ομφαλίου αίματος<sup>102</sup>.

Το αυξημένο ποσοστό εγκατάστασης και η πρωιμότερη ανάπλαση ουδετεροφίλων μετά τη μεταμόσχευση δύο μονάδων ομφαλίου αίματος (αν ληφθεί υπόψη η κυτταρική δόση κάθε μονάδας χωριστά) φαίνεται ότι δεν ερμηνεύεται από την παροδική αρχική εγκατάσταση και των δύο μονάδων όπως είχε υποτεθεί αλλά πιθανόν συνδέεται με βελτιωμένα σχήματα προετοιμασίας και ανοσοκαταστολής, στις ανοσολογικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στις δύο μονάδες και στη μεγαλύτερη πιθανότητα να χορηγηθεί τουλάχιστο μια καλής ποιότητας μονάδα<sup>103</sup>.

Προοπτική τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη του BMT CTN (BMT CTN 0501, ClinicalTrials.gov NCT00412360) σε ασθενείς  $\leq 21$  ετών με οξεία λευχαιμία, χρόνια μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο συγκρίνει την έκβαση μεταμόσχευσης με 1

ή 2 μονάδες ομφαλίου αίματος μετά μυελοαφανιστική προετοιμασία (TBI, Cyclophosphamide, Fludarabine) και προφύλαξη GvHD με κυκλοσπορίνη και MMF. Τα αποτελέσματα αναμένονται.

## ΣΤ.2. Κριτήρια επιλογής μονάδων ομφαλίου αίματος

Τα αποτελέσματα μεταμοσχεύσεων από ομφάλιο αίμα βελτιώνονται, πιθανόν λόγω επιλογής καλύτερων μονάδων, καλύτερης υποστηρικτικής θεραπείας και μεγαλύτερης εμπειρίας στα κέντρα όπου εφαρμόζονται, και ήδη από αναλύσεις μεταμοσχεύσεων προηγούμενων ετών φαίνεται ότι η συνολική έκβαση των μεταμοσχεύσεων αυτών προσεγγίζει ή είναι εφάμιλλη άλλων όχι «εναλλακτικών» μεταμοσχεύσεων. Για το λόγο αυτό, σε πολλές περιπτώσεις σωστή πρακτική θεωρείται η ταυτόχρονη αναζήτηση μη συγγενούς δότη και μοσχευμάτων ομφαλίου αίματος<sup>95</sup>. Όταν είναι απίθανο να βρεθεί κατάλληλος μη συγγενής δότης μέσα σε εύλογο διάστημα ή όταν υπάρχουν προβλήματα με τη διαθεσιμότητα του δότη για ιατρικούς ή άλλους λόγους και ιδιαίτερα όταν η μεταμόσχευση είναι επείγουσα, το επόμενο βήμα είναι η επιβεβαιωτική τυποποίηση μονάδων ομφαλίου αίματος.

Η αρχική αναζήτηση μονάδων ομφαλίου αίματος γίνεται στα μητρώα BMDW και NMDP.

Τα κριτήρια που λαμβάνονται υπόψη στην επιλογή μονάδων ομφαλίου αίματος είναι κυρίως η κυτταρική δόση ολικών εμυρήνων κατά την κατάψυξη ανά kg σωματικού βάρους του ασθενή και η HLA συμβατότητα σε επίπεδο αντιγόνου για HLA-A και HLA-B και σε επίπεδο αλληλίου για HLA-DRB1 («συμβατική» τυποποίηση). Αν δυο μονάδες θεωρούνται «ισοδύναμες» στην απόφαση επιλογής μπορούν να ληφθούν υπόψη η περιεκτικότητα σε CD34<sup>+</sup>, διαθέσιμη HLA τυποποίηση της μονάδας σε υψηλή ανάλυση και συμβατότητα σε αυτό το επίπεδο, συμβατότητα στο HLA-C, κατεύθυνση της ασυμβατότητας, ασυμβατότητα KIR συνδετών, NIMA, και αντι-HLA αντισώματα του λήπτη. Άλλοι παράγοντες που συνυπολογίζονται είναι η τράπεζα προέλευσης της μονάδας, αν υπάρχουν διαθέσιμα προσκολλημένα τμήματα για επιβεβαίωση ταυτότητας της μονάδας, η ηλικία της μονάδας, η μέθοδος επεξεργασίας πριν την κρυοκατάψυξη (αφαίρεση ή όχι των ερυθρών), αποτελέσματα εργαστηριακού ελέγχου για λοιμώδεις παράγοντες και αιμοσφαιρινοπάθειες, ο όγκος, ομάδα ABO και Rhesus, φύλο, διαθεσιμότητα της μονάδας, αν απαιτείται δήλωση επείγουσας ιατρικής ανάγκης για τη χρήση της μονάδας<sup>95</sup>.

### ΣΤ.2.1. HLA συμβατότητα των μονάδων ομφαλίου αίματος

Η τρέχουσα πρακτική HLA συμβατότητας για μη συγ-

γενικά μοσχεύματα ομφαλίου αίματος εστιάζει στους τόπους HLA-A και -B σε επίπεδο αντιγόνου και HLA-DRB1 σε επίπεδο αλληλίου<sup>20</sup>. Τόσο στις μεταμοσχεύσεις με μία μονάδα ομφαλίου όσο και σε αυτές με δύο μονάδες ομφαλίου αίματος οι τρέχουσες συστάσεις είναι να επιλέγονται μονάδες με  $\geq 4/6$  HLA συμβατότητα με τον λήπτη (με συμβατική τυποποίηση HLA-A και HLA-B σε ενδιάμεση ανάλυση και HLA-DRB1 σε υψηλή ανάλυση)<sup>20,88,95</sup>.

Η τυποποίηση του HLA-DRB1 σε υψηλή ανάλυση δεν είναι διαθέσιμη σε αρκετές περιπτώσεις και ο αριθμός των μονάδων για τις οποίες ζητείται τυποποίηση από τις τράπεζες εξαρτάται από τη συχνότητα HLA-DRB1 αλληλίου του ασθενή, από τον αριθμό των δυνητικά συμβατών μονάδων, πόσο επείγουσα είναι η αναζήτηση και από τις οικονομικές δυνατότητες<sup>95</sup>.

Για τις περιπτώσεις στις οποίες χρησιμοποιούνται δύο μονάδες ομφαλίου αίματος, οι κατευθυντήριες οδηγίες του NMDP αναφέρουν ότι η τρέχουσα πρακτική είναι να υπάρχει ελάχιστη συμβατότητα 4/6 μεταξύ τους, σε επίπεδο αντιγόνου για HLA-A και -B και αλληλίου για HLA-DRB1<sup>20</sup>. Όμως η απαίτηση για ελάχιστη συμβατότητα ανάμεσα στις δύο μονάδες είναι εμπειρική και ορισμένα κέντρα έχουν δείξει ότι δεν απαιτείται.

Αναζήτηση HLA συμβατότητας σε περισσότερους τόπους (HLA-C) μπορεί να βελτιώσει την έκβαση της μεταμόσχευσης από μη συγγενικό ομφάλιο αίμα<sup>20</sup>. Γίνεται ισχυρή σύσταση για την τυποποίηση στο HLA-C<sup>20</sup>. Οι τράπεζες ομφαλίων συνήθως δεν παρέχουν HLA-C τυποποίηση στη φάση της αναζήτησης και στην περίπτωση αυτή επιλογή μονάδων συμβατών στο HLA-B αυξάνει τις πιθανότητες συμβατότητας και στο HLA-C λόγω στενής σύνδεσης των δύο τόπων<sup>104</sup>.

Το NMDP ενθαρρύνει την εκτεταμένη σε περισσότερους HLA τόπους υψηλής ευκρίνειας HLA τυποποίηση των μονάδων ομφαλίου αίματος ώστε να μελετηθεί περαιτέρω η επίδραση της HLA συμβατότητας στην έκβαση αυτών των μεταμοσχεύσεων<sup>20</sup>.

Δεν είναι γνωστή η σημασία της ασυμβατότητας κάθε τύπου ξεχωριστά και το κατά πόσο ασυμβατότητα σε HLA τάξης I έχει χειρότερες συνέπειες σε σύγκριση με διαφορές στα HLA τάξης II.

Υπάρχουν λίγα στοιχεία για την επίδραση HLA ασυμβατότητας σε συγκεκριμένους HLA τόπους στην έκβαση της μεταμόσχευσης με μία ή δύο μονάδες ομφαλίου αίματος (διαφορές σε δύο τόπους τάξης I ή διαφορές σε έναν τόπο τάξης I και έναν τάξης II). Ωστόσο, αποφεύγεται να χρησιμοποιούνται μονάδες με δύο HLA-DRB1 διαφορές<sup>95</sup>.

Αν και η επιλογή της μονάδας ομφαλίου γίνεται με βάση συμβατική τυποποίηση, η επιπλέον τυποποίηση HLA-A, -B και -C σε επίπεδο αλληλίου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επιλογή ανάμεσα σε μονάδες με παρόμοια κυτταρική δόση και συμβατική HLA συμβατότητα<sup>95</sup>.

Επίσης στην περίπτωση μίας μόνο HLA διαφοράς (5/6) προτιμάται κατεύθυνση GvH της ασυμβατότητας από αμφίδρομη ασυμβατότητα ή από κατεύθυνση απόρριψης<sup>95</sup>.

Ωστόσο, σε αναδρομική ανάλυση μεταμοσχεύσεων (N=1565) με μία μονάδα ομφαλίου αίματος για αιματολογικές κακοήθειες από το Eurocord-EBMT η κατεύθυνση της ασυμβατότητας (GvH ή HvG) δεν βρέθηκε να επιδρά στην TRM ή στην ολική επιβίωση<sup>105</sup>.

Αναδρομική μελέτη από το CIMBTR και Eurocord-Netcord εξέτασε τη σημασία της HLA συμβατότητας και ιδιαίτερα της επιπρόσθετης προγνωστικής αξίας διαφορών στον HLA-C τόπο επιπλέον της συμβατικής τυποποίησης που χρησιμοποιείται για την επιλογή μονάδων ομφαλίου αίματος (ενδιάμεση ανάλυση για HLA-A και HLA-B και υψηλή ανάλυση για HLA-DRB1)<sup>104</sup>. Αναλύθηκε η έκβαση παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών (N=803) που μεταμοσχεύθηκαν με μία μονάδα ομφαλίου αίματος για λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο μετά μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας. Η ασυμβατότητα αξιολογήθηκε σε επίπεδο αντιγόνου για HLA-A, -B και -C και επίπεδο αλληλίου για HLA-C. Μεταμοσχεύσεις με δύο ή περισσότερες διαφορές (συμβατότητα <7/8) είχαν σημαντικά μεγαλύτερη TRM (HR ~3.4). Επιπρόσθετη αντιγονική διαφορά στον HLA-C τόπο σε μεταμοσχεύσεις με 6/6 ή 5/6 συμβατότητα (HLA-A, -B και -DRB1) συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο TRM (HR 3.97 και 1.7 για 6/6 και 5/6 αντίστοιχα). Η αρνητική επίδραση HLA-C ασυμβατότητας στις περιπτώσεις με 5/6 συμβατότητα ήταν επίσης εμφανής και στη συνολική επιβίωση (37% έναντι 51%, HR 1.42). Ανάμεσα στους ασθενείς με μία τάξης I αντιγονική διαφορά (HLA-A, -B ή -C) επιπλέον HLA-DRB1 ασυμβατότητα είχε συνέπεια σημαντική αύξηση της TRM, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ταυτόχρονης ασυμβατότητας στο HLA-C και HLA-DRB1 (HR 3.2 έναντι ασυμβατότητας στο HLA-DRB1 μόνο). Η αρνητική επίδραση επιπρόσθετης HLA-C διαφοράς σε 5/6 μεταμοσχεύσεις με μία HLA-DRB1 διαφορά ανιχνεύθηκε και στη μελέτη της συνολικής επιβίωσης (HR 2.95). Ανεπάρκεια μοσχεύματος, λοιμώξεις και ανεπάρκεια οργάνων ήταν πιο συχνά όταν υπήρχε HLA-C ασυμβατότητα. Στη μελέτη αυτή, εκτός από την HLA συμβατότητα, η ηλικία >16, η CMV οροθετικότητα του ασθενή και η προχωρημένη φάση νόσου ήταν επίσης προγνωστικοί παράγοντες αυξημένης θνητότητας. Διαφορές σε 3 ή 4 τόπους συνδέθηκαν με μειωμένη εγκατάσταση ουδετεροφίλων σε σύγκριση με μεταμοσχεύσεις με 0-2 διαφορές. Στη μελέτη αυτή δεν ανιχνεύθηκε επίδραση HLA ασυμβατότητας στην επίπτωση aGvHD ή cGvHD. Παρουσία τουλάχιστο μίας HLA διαφοράς σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο υποτροπής, χωρίς περαιτέρω ελάττωση του κινδύνου για περισσότερες από μια διαφορές<sup>104</sup>. Οι ερευνητές συνιστούν αποφυγή HLA-C ασυμβατότητας στην επιλογή μονάδας ομφαλίου αίματος, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει HLA-DRB1 ασυμβατότητα<sup>104</sup>.

Η σημασία της συμβατότητας σε επίπεδο αλληλίου στους τόπους HLA-A, -B, -C και -DRB1 σε μεταμοσχεύσεις μιας μονάδας ομφαλίου αίματος όσο αφορά κυρίως την TRM διερευνήθηκε σε 1568 ασθενείς (κυρίως παιδιατρικούς) που μεταμοσχεύθηκαν για οξεία λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο μετά μυελοαφανιστική προετοιμασία για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα από το CIBMTR, Eurocord και EBMT και βρέθηκε ότι 8/8 συμβατότητα σε επίπεδο υψηλής ανάλυσης σχετιζόταν με τη χαμηλότερη TRM, ενώ 1 ή 2 διαφορές ήταν σημαντικά καλύτερα ανεκτές από 3 ή περισσότερες (μείωση TRM κατά 10-15%, χωρίς όμως αυτό να μεταφράζεται σε χειρότερη OS)<sup>106</sup>. Ασυμβατότητα σε 3 ή περισσότερα αλληλία αύξανε σημαντικά τον κίνδυνο πρωτοπαθούς ανεπάρκειας του μοσχεύματος<sup>106</sup>. Ασυμβατότητα αλληλίου στους τόπους HLA-A, -C ή DRB1 συσχετίστηκε με τριπλάσιο κίνδυνο TRM<sup>106</sup>. Η επίπτωση της υποτροπής δεν φάνηκε να ελαττώνεται με μεγαλύτερο βαθμό ασυμβατότητας<sup>106</sup>.

Στην περίπτωση αναζήτησης μονάδας ομφαλίου αίματος, φαίνεται ότι κάποιες διαφορές μπορεί να είναι «αποδεκτές». Αυτές αφορούν τα μη κληρονομούμενα μητρικά HLA αντιγόνα (NIMA) και το φαινόμενο αυτό στηρίζεται στην έκθεση του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης στα αντιγόνα αυτά με αποτέλεσμα την απόκτηση ανοχής, πιθανόν μέσω της ανάπτυξης ρυθμιστικών CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Fox<sup>+</sup>T κυττάρων<sup>20,95,107,108</sup>.

Σε ανάλυση στοιχείων του NYBC για μεταμοσχεύσεις με μία 5/6 ή 4/6 συμβατή μονάδα ομφαλίου αίματος σε κυρίως παιδιατρικούς ασθενείς (N=1059) με αιματολογικές κακοήθειες η συχνότητα των περιπτώσεων όπου υπήρχε ταυτότητα του διαφορετικού αντιγόνου του λήπτη με NIMA του δότη ήταν 7% (N=79)<sup>107</sup>. Στις περιπτώσεις αυτές NIMA «συμβατότητας» βρέθηκε σημαντική μείωση της TRM και της συνολικής θνητότητας και καλύτερη RFS, τάση για μείωση επίπτωσης υποτροπής, τάση για μικρότερη επίπτωση aGvHD και cGvHD και καλύτερη επίπτωση εγκατάστασης ουδετεροφίλων (αλλά όχι αιμοπεταλίων) σε σύγκριση με μεταμοσχεύσεις με ίδια «τυπική» HLA συμβατότητα αλλά χωρίς NIMA συμβατότητα<sup>107</sup>.

Μικρότερη TRM και καλύτερη συνολική επιβίωση στις μεταμοσχεύσεις NIMA συμβατών μονάδων ομφαλίου αίματος (N=48) σε ταιριασμένη σύγκριση με μεταμοσχεύσεις NIMA ασύμβατων μονάδων (N=116) από το CIBMTR και Eurocord<sup>109</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη τα NIMA στους 3 τόπους συμβατικής τυποποίησης των μονάδων ομφαλίου μπορούν να δημιουργηθούν για κάθε μονάδα ομφαλίου εικονικοί HLA φαινότυποι (μέγιστος αριθμός 26 ανά μονάδα, αλλά μικρότερος σε περιπτώσεις ομοζυγωτίας της μητέρας ή κοινών αντιγόνων μητέρας με παιδί). Αν συμπεριληφθούν οι εικονικοί φαινότυποι με βάση τα NIMA στην αναζήτηση συμβατών μονάδων ομφαλίου αίματος βελ-

τιώνεται σημαντικά η πιθανότητα να βρεθεί 6/6 ή 5/6 ειδικά συμβατή μονάδα<sup>110</sup>.

Προς το παρόν, η τυποποίηση της μητέρας δεν είναι διαθέσιμη στις περισσότερες περιπτώσεις στη φάση της αναζήτησης. Επιπλέον, η πιθανότητα να βρεθεί συμβατότητα με NIMA για συγκεκριμένα αντιγόνα του λήπτη στα οποία διαφέρει με το μόσχευμα εξαρτάται από τη σχετική συχνότητα στον πληθυσμό των αντιγόνων αυτών (πόσο κοινά είναι)<sup>20</sup>. Αν επιλεγεί μια μονάδα που είναι συμβατή με το λιγότερο κοινό αντιγόνο σε έναν τόπο του λήπτη, αυξάνει η πιθανότητα να υπάρχει επιπλέον NIMA συμβατότητα με το δεύτερο (πιο συχνό) αντιγόνο στον ίδιο τόπο.

### ΣΤ.2.2. Κυτταρική δόση.

Για την εκτίμηση της κυτταρικής δόσης μιας μονάδας ομφαλίου χρησιμοποιείται συνήθως ο ολικός αριθμός των εμπυρήνων πριν την κρυοκατάψυξη. Ο αριθμός αυτός επηρεάζεται και από τη μέθοδο επεξεργασίας της μονάδας. Οι μονάδες που έχουν υποστεί εξάλειψη των ερυθρών (πλήρη με κυτταρικό διαχωρισμό μονοκυττάρων ή μερική) έχουν μικρότερο αριθμό ολικών εμπυρήνων, κυρίως λόγω απώλειας ουδετεροφίλων και εμπυρήνων ερυθρών<sup>95</sup>. Για το λόγο αυτό εφαρμόζεται συντελεστής διόρθωσης όταν πρέπει να συγκριθεί η κυτταρικότητα μονάδων με ή χωρίς εξάλειψη ερυθρών<sup>95</sup>.

Οι μονάδες στις οποίες δεν έχει γίνει αφαίρεση ερυθρών πριν την κρυοκατάψυξη περιέχουν κυτταρικά υπολείμματα και ελεύθερη αιμοσφαιρίνη και χρειάζονται πλύση μετά την απόψυξη, ώστε να αποφευχθούν αντιδράσεις κατά την έγχυση<sup>95</sup>.

Μετά την απόψυξη του μοσχεύματος έχουμε απώλεια περίπου 25% των ολικών εμπυρήνων, και αυτή η απώλεια αφορά κυρίως κοκκιοκύτταρα. Οι απώλειες CD34<sup>+</sup> κυττάρων στη διαδικασία της απόψυξης είναι λιγότερο σημαντικές και ο αριθμός CD34<sup>+</sup> κυττάρων πριν την κατάψυξη πιθανόν αντικατοπτρίζει καλύτερα την περιεκτικότητα της μονάδας σε αιμοποιητικά στελεχιαία κύτταρα<sup>88</sup>. Ο προσδιορισμός των CD34<sup>+</sup> κυττάρων στις μονάδες ομφαλίων δεν έχει προτυποποιηθεί<sup>95</sup> και αυτό δυσχεραίνει τη σύγκριση ανάμεσα σε μονάδες που προέρχονται από διαφορετικές τράπεζες. Δεν χρησιμοποιείται η CD34<sup>+</sup> κυτταρική δόση για επιλογή ανάμεσα σε μονάδες που προέρχονται από διαφορετικές τράπεζες. Ωστόσο, όταν πρέπει να επιλέξουμε από παρόμοιες μονάδες από την ίδια τράπεζα, μπορεί να ληφθούν υπόψη και τα CD34<sup>+</sup> κύτταρα των μονάδων<sup>95</sup>.

Άλλα χαρακτηριστικά των μονάδων όπως η ζωτικότητα των κυττάρων μετά την απόψυξη και η λειτουργικότητα (CFU-GM) πιθανόν επηρεάζουν την έκβαση αλλά συχνά δεν είναι διαθέσιμα στη φάση της επιλογής των μονάδων. Ο αριθμός των CFU, όταν είναι διαθέσιμος, δεν χρησιμοποιείται στην επιλογή ανάμεσα σε μονάδες που

προέρχονται από διαφορετικές τράπεζες, καθώς οι μέθοδοι δεν είναι προτυποποιημένες, εκτός και αν το αποτέλεσμα για κάποια μονάδα είναι μηδενικό<sup>95</sup>.

Το σωματικό βάρος του ασθενή που χρησιμοποιείται στον υπολογισμό της κυτταρικής δόσης/kg είναι το πραγματικό βάρος και όχι το ιδανικό ή το προσαρμοσμένο<sup>95</sup>.

Υπάρχει ελάχιστη κυτταρική δόση κάτω από την οποία η TRM αυξάνει σημαντικά, ενώ χορήγηση αρκετά μεγαλύτερης δόσης δε φαίνεται να προσφέρει πλεονεκτήματα και στην περίπτωση αυτή η έμφαση θα πρέπει να δίνεται στην HLA συμβατότητα<sup>106</sup>.

Τα ολικά εμπύρηνα κύτταρα δεν πρέπει να είναι <2.5 × 10<sup>7</sup>/kg κατά τη συλλογή ή <2 × 10<sup>7</sup>/kg κατά την έγχυση και ο αριθμός των HLA διαφορών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις δύο (από 6: HLA-A και -B σε επίπεδο αντιγόνου και HLA-DRB1 σε επίπεδο αλληλίου)<sup>88</sup>.

### ΣΤ.2.3. Αλληλεπίδραση HLA συμβατότητας και κυτταρικής δόσης.

Η αλληλεπίδραση της HLA συμβατότητας και χορηγούμενης κυτταρικής δόσης έχει μελετηθεί<sup>111</sup> και αναδείχθηκε μειωμένη επίπτωση εγκατάστασης ουδετερόφιλων με αυξανόμενο αριθμό HLA διαφορών, συσχέτιση της εμφύτευσης ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων με αριθμό εμπυρήνων πριν την κατάψυξη αλλά δεν προσδιορίστηκε συγκεκριμένο όριο επιθυμητής κυτταρικής δόσης για κάθε επίπεδο HLA ασυμβατότητας (αριθμό HLA διαφορών).

Στη μελέτη της Eapen et al (NYBC)<sup>112</sup> σε παιδιά η TRM ήταν μεγαλύτερη στις μεταμοσχεύσεις με 4/6 συμβατότητα και πιθανόν 5/6 με χαμηλή κυτταρική δόση. Βρέθηκε όμως ελάττωση της επίπτωσης υποτροπής στους ασθενείς που έλαβαν 4/6 συμβατό μόσχευμα<sup>112</sup>. Όσο αφορά την εγκατάσταση του μοσχεύματος βρέθηκε ότι στις μεταμοσχεύσεις με 6/6 συμβατότητα η κινητική εγκατάσταση δεν διέφερε από μεταμοσχεύσεις από μη συγγενή δότη (μυελικό μόσχευμα), ενώ η εγκατάσταση στις περιπτώσεις 5/6 συμβατότητας μπορούσε να βελτιωθεί με μεγαλύτερη κυτταρική δόση (>3 × 10<sup>7</sup>/kg εμπύρηνα). Φαίνεται όμως ότι η αυξημένη κυτταρική δόση δεν μπορεί να αντισταθμίσει την αρνητική επίδραση στην εμφύτευση μεγαλύτερης ασυμβατότητας (4/6)<sup>112</sup>.

Ανάλυση του Eurocord εξέτασε την επίδραση κυτταρικής δόσης και HLA διαφορών ξεχωριστά σε ασθενείς με νεοπλασματικές και μη νεοπλασματικές παθήσεις<sup>88</sup>. Στην ομάδα των ασθενών (N=925) που μεταμοσχεύθηκαν για νεοπλασματικές παθήσεις<sup>88</sup> βρέθηκε ότι η κυτταρική δόση είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας για την έκβαση της μεταμόσχευσης. Η HLA ασυμβατότητα αύξησε τον κίνδυνο καθυστερημένης εμφύτευσης, TRM και cGvHD; η επίδραση όμως στην DFS και OS αντισταθμίστηκε από μειωμένο κίνδυνο υποτροπής<sup>88</sup>. Αύξηση της κυτταρικής δόσης ακύρωσε την αρνητική επίδραση της HLA ασυμβατότητας, όχι όμως για 3 ή 4 HLA διαφορές<sup>88</sup>.

Στην ομάδα που μεταμοσχεύθηκαν για μη νεοπλασματικές παθήσεις (σύνδρομο ανεπάρκειας μυελού, ανοσοανεπάρκειες, μεταβολικές παθήσεις) (N=279) βρέθηκε ότι απαιτείται μεγαλύτερη κυτταρική δόση για την εμφύτευση ( $\geq 5 \times 10^7/\text{kg}$  ολικά εμπύρνηνα στη συλλογή/κρυοκατάψυξη και  $\geq 3.5 \times 10^7/\text{kg}$  στην έγχυση)<sup>88</sup>. Και στους ασθενείς με μη νεοπλασματικές παθήσεις η HLA ασυμβατότητα είχε σημαντική επίδραση στην εμφύτευση, TRM, GvHD και επιβίωση, ενώ μεγαλύτερη κυτταρική δόση μπορούσε εν μέρει να απαλείψει την αρνητική επίδραση αυξανόμενου αριθμού HLA διαφορών<sup>88</sup>.

Έχει προταθεί ότι για κάθε επιπρόσθετη HLA διαφορά η κυτταρική δόση πρέπει να αυξάνεται κατά  $1.5 \times 10^7/\text{kg}$ , όμως αυτό δεν έχει επικυρωθεί σε μελέτες και θα είχε ως συνέπεια περισσότεροι ασθενείς να μη βρίσκουν επαρκές μόσχευμα και να χρειάζονται δύο μοσχεύματα<sup>88</sup>.

Μεγάλη αναδρομική μελέτη (New York Blood Center, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) εξέτασε την επίδραση συμβατικής HLA συμβατότητας και κυτταρικής δόσης μοσχεύματος πριν την κρυοκατάψυξη σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς (N=1061) που μεταμοσχεύθηκαν με μία μονάδα ομφαλίου αίματος για λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο μετά μυελοαφανιστική προετοιμασία<sup>96</sup>. Η κυτταρική δόση εμφάνιζε δοσοεξαρτώμενη σχέση με την εγκατάσταση ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων αλλά δεν συσχετιζόταν με επίπτωση οξείας ή χρόνιας GvHD ή υποτροπής. Συμβατότητα 6/6 σχετιζόταν με καλύτερη εγκατάσταση ουδετεροφίλων και επίσης η εγκατάσταση των αιμοπεταλίων σχετιζόταν αρνητικά με αυξανόμενο αριθμό HLA διαφορών. Επιπλέον η HLA ασυμβατότητα είχε συσχέτιση με αυξημένη επίπτωση aGvHD βαθμού III ή IV και cGvHD, αλλά όχι με την επίπτωση της υποτροπής. Στους ασθενείς που έλαβαν 6/6 μόσχευμα η κυτταρική δόση δεν επηρέαζε την TRM ή τη συνολική επιβίωση και οι ασθενείς αυτοί είχαν την καλύτερη έκβαση ανεξάρτητα από την κυτταρική δόση. Η επόμενη καλύτερη ομάδα όσο αφορά την επιβίωση και την TRM ήταν οι ασθενείς με μία ασυμβατότητα (5/6) και κυτταρική δόση  $>2.5 \times 10^7/\text{kg}$  ή δύο ασυμβατότητες (4/6) και κυτταρική δόση  $>5 \times 10^7/\text{kg}$ . Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την υπόθεση ότι καλύτερη HLA συμβατότητα αντισταθμίζει την αρνητική επίδραση χαμηλής κυτταρικής δόσης. Αντίστροφα, υψηλή κυτταρική δόση αντισταθμίζει την παρουσία 2 HLA διαφορών<sup>95,96</sup>. Στη μελέτη αυτή μεγαλύτερη HLA ασυμβατότητα δεν βρέθηκε να προσφέρει κάποιο όφελος στην πρόληψη της υποτροπής, αντίθετα επιδεινώνει την ολική επιβίωση μέσω αύξησης της TRM. Η κυτταρική δόση φαίνεται να επιδρά μέσω ενίσχυσης της εγκατάστασης του μοσχεύματος ενώ η HLA συμβατότητα μέσω επίπτωσης GvHD και λοιμώξεων.

Με βάση τα αποτελέσματα αυτά<sup>96</sup> προτείνονται νέες οδηγίες στην επιλογή μονάδων ομφαλίου αίματος που δίνουν προτεραιότητα στην HLA συμβατότητα έναντι της

κυτταρικής δόσης: προτιμώνται οι 6/6 μονάδες ανεξάρτητα από την κυτταρική δόση με δεύτερη καλύτερη επιλογή 5/6 και ολικά εμπύρνηνα  $>2.5 \times 10^7/\text{kg}$  ή 4/6 και ολικά εμπύρνηνα  $>5 \times 10^7/\text{kg}$  για μεταμοσχεύσεις που γίνονται για νεοπλασματικές παθήσεις<sup>95,96</sup>. Δεν συνιστάται η χρήση 6/6 συμβατών μονάδων με κυτταρική δόση  $<1.5 \times 10^7/\text{kg}$ .

Μελέτη της επίδρασης της κυτταρικής δόσης και της HLA συμβατότητας στην ανάπλαση των ουδετεροφίλων και στον καθορισμό της μονάδας που επικρατεί μετά μεταμόσχευση με δύο μονάδες ομφαλίου αίματος έδειξε ότι η δόση (μετά την απόψυξη) CD34<sup>+</sup> και CFU της μονάδας που επικρατεί, η συνολική δόση εμπυρήνων και των δύο μονάδων που χορηγούνται και η βιωσιμότητα των CD34<sup>+</sup> κυττάρων μετά την απόψυξη είναι σημαντικοί παράγοντες για την εμφύτευση<sup>103</sup>. Στη μελέτη αυτή δεν ανιχνεύθηκε συσχέτιση της εγκατάστασης με την HLA συμβατότητα των μονάδων με τον λήπτη σε επίπεδο υψηλής ανάλυσης<sup>103</sup>. Επιπλέον, μεγαλύτερη HLA συμβατότητα ανάμεσα στις δύο μονάδες δεν βρέθηκε να επηρεάζει τον κίνδυνο ανεπάρκειας μοσχεύματος, αν και σχετίστηκε με αρχική εγκατάσταση και των δύο μονάδων πριν επικρατήσει η μία<sup>103</sup>.

Η σημασία της HLA συμβατότητας στην έκβαση μεταμοσχεύσεων με μία μονάδα ομφαλίου θεωρείται ότι ισχύει κατ'επέκταση και στις μεταμοσχεύσεις με δύο μονάδες. Επίσης προς το παρόν η ολική δόση εμπυρήνων πριν την κρυοσυντήρηση είναι σε πολλές περιπτώσεις ο μόνος υποκατάστατος δείκτης για τη συγκέντρωση CD34<sup>+</sup> και CFUs των μονάδων μετά την απόψυξη. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα οι ερευνητές προτείνουν χορήγηση μονάδων με δόση (προ κατάψυξης) ολικών εμπυρήνων κάθε μονάδας  $\geq 2 \times 10^7/\text{kg}$  ΣΒ<sup>103</sup>. Ανάμεσα στις μονάδες με την ελάχιστη απαιτούμενη κυτταρική δόση επιλέγονται οι περισσότερο συμβατές με τον λήπτη μονάδες με βάση τη συμβατική HLA τυποποίηση, ενώ δεν απαιτείται ελάχιστη HLA συμβατότητα ανάμεσα στις δύο μονάδες<sup>95,103</sup>, αντίθετα με προηγούμενες εμπειρικές συστάσεις.

Για τη σημασία της HLA συμβατότητας και της κυτταρικής δόσης στις περιπτώσεις μεταμοσχεύσεων με μειωμένης έντασης σχήμα προετοιμασίας χρειάζονται περισσότερα δεδομένα, φαίνεται όμως ότι οι δύο αυτοί παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην επιλογή μονάδων ομφαλίου και στις μεταμοσχεύσεις μειωμένης έντασης<sup>88</sup>.

#### ΣΤ.2.4. Άλλοι παράγοντες για την επιλογή μονάδων ομφαλίου αίματος

Η ποιότητα της μονάδας ομφαλίου αίματος είναι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες για την επιτυχία της μεταμόσχευσης και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την τράπεζα προέλευσης. Δεν υπάρχει κάποια παγκόσμια ρυθμιστική αρχή που να ασκεί εποπτεία στη λειτουργία των τραπεζών ομφαλίου αίματος και είναι σημαντι-

κό να γνωρίζουμε ποιες τράπεζες ανήκουν στο NMDP, στο Netcord και στα συνεργαζόμενα με το NMDP μητρώα. Η ποιότητα της μονάδας μπορεί να εκτιμηθεί με μέτρηση βιωσιμότητας των CD34<sup>+</sup> και των CFUs από προσκολλημένο τμήμα μετά την απόψυξη. Είναι επιθυμητό να λαμβάνονται μονάδες από τράπεζες που διαθέτουν FACT/Netcord και/ή AABB πιστοποίηση<sup>95</sup>. Άλλοι λόγοι για τους οποίους μπορεί να προτιμηθεί μια τράπεζα από μια άλλη είναι η ταχύτητα ανταπόκρισης στα αιτήματα, η πληρότητα των πληροφοριών που παρέχουν και οικονομικοί λόγοι (τρόπος πληρωμής, χρέωση υπηρεσιών όπως αναλυτικές πληροφορίες για μια μονάδα, επιστροφή χρημάτων αν τελικά μια μονάδα δεν αποσταλεί στο κέντρο κ.α.). Πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη η χρονική καθυστέρηση που μπορεί να προκύψει και να είναι σημαντική όταν δεν είναι εξαρχής διαθέσιμες πληροφορίες για μια μονάδα, όπως δείκτες μεταδοτικών παθήσεων. Το κόστος των μονάδων είναι σημαντικό και σε ορισμένες περιπτώσεις συνυπολογίζεται<sup>95</sup>. Οι αναλυτικές πληροφορίες με τα χαρακτηριστικά μιας μονάδας πρέπει να είναι διαθέσιμες πριν ζητηθεί επιβεβαιωτική τυποποίηση από την τράπεζα.

Τονίζεται η ανάγκη επιβεβαίωσης της ταυτότητας της μονάδας με επιβεβαιωτική τυποποίηση συνημμένου δείγματος και όχι συνοδευτικού δείγματος που δεν συνδέεται με τη μονάδα, καθώς οι συνέπειες χορήγησης λάθος μονάδας λόγω κακής σήμανσης μπορεί να είναι καταστροφικές<sup>95</sup>. Στην περίπτωση που επιλεγεί μονάδα που δεν διαθέτει συνημμένο δείγμα πρέπει να γίνεται επείγουσα επιβεβαιωτική τυποποίηση της μονάδας μετά την απόψυξη και πριν τη χορήγηση, χωρίς καθυστέρηση που μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του μοσχεύματος<sup>95</sup>. Ορισμένες τράπεζες δεν αναφέρουν σαφώς αν η επιβεβαιωτική τυποποίηση έγινε από συνδεδεμένο τμήμα ή όχι.

Αν και δεν έχει αποδειχθεί μείωση του αιμοποιητικού δυναμικού μονάδων που έχουν αποθηκευθεί για περισσότερα από 10 χρόνια, η ηλικία της μονάδας λαμβάνεται υπόψη, καθώς στο χρονικό αυτό διάστημα μπορεί να έχουν αλλάξει οι διαδικασίες επεξεργασίας και κρουσντήρησης καθώς και ο εξοπλισμός των τραπεζών<sup>95</sup>. Δεν βρέθηκε συσχέτιση της διάρκειας αποθήκευσης της μονάδας με την εγκατάσταση ουδετεροφίλων ή την επιβίωση σε μελέτη του Eurocord<sup>88</sup>.

Μελέτες της επίδρασης της KIR ασυμβατότητας σε μεταμοσχεύσεις ομφαλίου αίματος έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα<sup>113,114</sup> και επομένως δε συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη η παράμετρος αυτή στην επιλογή μοσχεύματος πριν υπάρξουν άλλα δεδομένα<sup>88,95</sup>.

Εξαιτίας αναφορών ότι η μείζων ABO ασυμβατότητα επηρεάζει αρνητικά τη μεταμόσχευση από ομφάλιο αίμα, προτείνεται στις περιπτώσεις που υπάρχουν περισσότερες από μία κατάλληλες μονάδες να λαμβάνεται υπόψη και η μείζων ABO ασυμβατότητα<sup>88</sup>.

Μελέτες επίσης υποστηρίζουν τη σημασία αντι-HLA αντισωμάτων του λήπτη και αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαδικασία επιλογής μονάδων ομφαλίου αίματος, καθώς στην πλειοψηφία των περιπτώσεων υπάρχει HLA ασυμβατότητα<sup>88</sup>. Σε άλλα κέντρα αυτό δεν εφαρμόζεται, ιδιαίτερα για μεταμοσχεύσεις με δύο μονάδες<sup>95</sup>.

Τα χαρακτηριστικά των δυνητικά κατάλληλων μονάδων από την αρχική αναζήτηση συνοψίζονται σε έναν περιληπτικό πίνακα αναζήτησης και οι μονάδες βαθμολογούνται και ιεραρχούνται με σειρά καταλληλότητας με βάση τα κριτήρια επιλογής (πρωτεύοντα κριτήρια και δευτερεύοντα κριτήρια)<sup>95</sup>.

## **Z. Απλοταυτósημος δότης**

### **Z.1. Αποτελέσματα απλοταυτósημος μεταμόσχευσης**

Σημαντικό πλεονέκτημα της μεταμόσχευσης από απλοταυτósημο συγγενή δότη είναι η άμεση και σχεδόν καθολική διαθεσιμότητα του δότη για χορήγηση μοσχεύματος καθώς και για επαναληπτική χορήγηση μοσχεύματος και λεμφοκυττάρων αν απαιτηθεί μετά τη μεταμόσχευση λόγω ανεπάρκειας μοσχεύματος ή για υιοθετούμενη κυτταρική ανοσοθεραπεία, σε περίπτωση υποτροπής ή πτώσης του ποσοστού χιμαιρισμού του δότη. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (>95%) διαθέτουν απλοταυτósημο δότη και αυτό είναι σημαντικό ιδιαίτερα για ασθενείς που προέρχονται από εθνικές μειονότητες ή έχουν μεικτή φυλετική καταγωγή<sup>115-117</sup>. Άλλα πλεονεκτήματα είναι το σχετικά χαμηλό κόστος του μοσχεύματος (σε πρωτόκολλα που δεν απαιτείται ex vivo επεξεργασία) και ο πιο εύκολος συντονισμός της μεταμόσχευσης<sup>2,86,116,117</sup>. Ένα θεωρητικό πλεονέκτημα της απλοταυτósημος μεταμόσχευσης, που όμως δεν έχει επιβεβαιωθεί κλινικά, είναι η ισχυρότερη δράση του μοσχεύματος κατά του όγκου (GvT, Graft versus Tumor) εξαιτίας των μεγαλύτερων HLA διαφορών, όμως η ανάγκη για πιο επιθετική ανοσοκατασταλτική θεραπεία για πρόληψη του GvHD πιθανόν αποτρέπει την GvT δράση<sup>117</sup>.

Το μείζον πρόβλημα είναι ο φραγμός της HLA ασυμβατότητας με αποτέλεσμα σημαντικό κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος κυρίως σε πρωτόκολλα έως τις αρχές της δεκαετίας 1990 με χρήση μυελικών μοσχευμάτων ή T κυτταρικής εξάλειψης, αυξημένο κίνδυνο GvHD, TRM και πτωχής ανοσολογικής αποκατάστασης με υψηλή συχνότητα ευκαιριακών λοιμώξεων, και μειωμένη ολική επιβίωση όσο μεγαλύτερος ήταν ο βαθμός HLA ασυμβατότητας<sup>86,116,118,119</sup>. Ένα θανατηφόρο σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας που περιελάμβανε πνευμονικό οίδημα, επιληπτικές κρίσεις, ενδοαγγειακή αιμόλυση και οξεία νεφρική βλάβη, πιο συχνό όσο μεγαλύτερη ήταν η HLA ασυμβατότητα, και που πιθανόν είχε την αρχή του σε αγγειακή βλάβη, περιγράφηκε σε απλοταυτósημες



μεταμοσχεύσεις χωρίς T κυτταρική εξάλειψη το 1983<sup>120</sup>.

Η εφαρμογή ex vivo T κυτταρικής εξάλειψης με επιλογή κυττάρων και/ή in vivo T κυτταρικής εξάλειψης με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη ή alemtuzumab και εντατικών σχημάτων ανοσοκαταστολής ή συνδυασμών αυτών των τεχνικών επέτρεψε την αντιμετώπιση των ανοσολογικών συνεπειών της μεγάλης HLA ασυμβατότητας<sup>115-117</sup>.

Στο πρωτόκολλο του Πανεπιστημίου της Perugia<sup>121</sup> το πρόβλημα της απόρριψης του μοσχεύματος αντιμετωπίστηκε σε μεγάλο βαθμό με τη χρήση μοσχευμάτων περιφερικών στελεχιαίων κυττάρων μετά κινητοποίηση με αυξητικούς παράγοντες, με αποτέλεσμα να λαμβάνονται μοσχεύματα με δεκαπλάσιο αριθμό CD34<sup>+</sup> κυττάρων σε σύγκριση με μυελικά μοσχεύματα (veto effect). Για την πρόληψη του GvHD εφαρμόστηκε ex vivo T κυτταρική εξάλειψη (4.5 log) με θετική επιλογή CD34<sup>+</sup> χωρίς επιπλέον ανοσοκαταστολή μετά τη μεταμόσχευση. Το σχήμα προετοιμασίας (TBI, thiotepa, fludarabine, ATG) ήταν μυελοαφανιστικό και ανοσοκατασταλτικό. Η TRM ήταν σημαντική, κυρίως εξαιτίας λοιμώξεων. Ο κίνδυνος υποτροπής ήταν σημαντικός σε περιπτώσεις οξείας λευχαιμίας που μεταμοσχεύονταν σε υποτροπή<sup>121</sup>. Η σημαντική TRM (περίπου 50% στα δύο χρόνια) που οφειλόταν κυρίως σε λοιμώξεις και η πτωχή LFS ασθενών με οξεία μυελογενή ή οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία που δεν βρισκόταν σε πλήρη ύφεση κατά τη μεταμόσχευση επιβεβαιώθηκε και σε αναδρομική μελέτη του EBMT 266 ασθενών με de novo οξεία λευχαιμία που έλαβαν απλοταυτόσημο μόσχευμα με μεγάλη δόση CD34<sup>+</sup> και ex vivo T κυτταρική εξάλειψη (θετική επιλογή CD34<sup>+</sup>)<sup>122</sup>.

Άλλες προσεγγίσεις, όπως η αρνητική επιλογή των T κυττάρων με σκοπό τη διατήρηση της NK αλλοδραστικότητας, των μονοκυττάρων και δενδριτικών κυττάρων στο μόσχευμα, καθώς αυτά εξαλείφονται με τη θετική επιλογή CD34<sup>+</sup>, ή η αρνητική επιλογή CD3<sup>+</sup> και CD19<sup>+</sup> με εφαρμογή μειωμένης έντασης σχημάτων προετοιμασίας, έδειξαν ότι μεγάλες δόσεις CD34<sup>+</sup> κυττάρων και πλήρως μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας δεν είναι αναγκαία για επιτυχή εγκατάσταση του μοσχεύματος μετά απλοταυτόσημη μεταμόσχευση<sup>115,116</sup>. Οι προσεγγίσεις αυτές συνοδεύονταν όμως από αυξημένη επίπτωση υποτροπής, πιθανόν εξαιτίας της μειωμένης αντιλευχαιμικής δράσης της προετοιμασίας και της καθυστερημένης ανοσολογικής αποκατάστασης<sup>116</sup>.

Για τη μείωση του κινδύνου GvHD χωρίς εκτεταμένη T κυτταρική εξάλειψη έχει επίσης εφαρμοστεί ex vivo T κυτταρική άλλο-ανεργοποίηση του μοσχεύματος<sup>123</sup> καθώς και in vivo επαγωγή ανεργίας στα αλλοδραστικά T κύτταρα του δότη με διαδοχική χορήγηση των T κυττάρων και CD34<sup>+</sup> κυττάρων σε δύο στάδια<sup>124</sup>. Έγχυση ρυθμιστικών T κυττάρων και επιλεκτική ex vivo εξάλειψη των αλλοδραστικών T κυττάρων του δότη έχουν επίσης δοκιμαστεί<sup>115,116</sup>.

Απλοταυτόσημη μεταμόσχευση χωρίς ex vivo T κυτταρική εξάλειψη έχει περιγραφεί από το πανεπιστήμιο του Πεκίνου με χορήγηση μοσχεύματος που αποτελείται από συνδυασμό κινητοποιημένου με G-CSF μυελού και περιφερικών στελεχιαίων κυττάρων, μετά από εντατική μυελοαφανιστική και ανοσοκατασταλτική προετοιμασία, χορήγηση ATG και GvHD προφύλαξη με τρεις παράγοντες (CSA, MMF, μεθοτρεξάτη)<sup>125,126</sup>. Σε ανάλυση της έκβασης 250 ασθενών με οξεία λευχαιμία που έλαβαν μόσχευμα από συγγενή μη συμβατό δότη με 1-3 HLA-A, -B, DRB1 διαφορές, σταθερή εγκατάσταση του μοσχεύματος επιτεύχθηκε στους 249, η επίπτωση aGvHD II-IV ήταν 45.8% (aGvHD III-IV 13.4%), η επίπτωση cGvHD 53.9% (εκτεταμένη 22.6%), η επίπτωση της υποτροπής δε διέφερε σε σύγκριση με μεταμοσχεύσεις από πλήρως συμβατό συγγενή δότη ή συμβατό μη συγγενή δότη με LFS 70.7% για AML σταθερού κινδύνου και 55.9% για AML υψηλού κινδύνου και LFS 59.7% για ALL σταθερού κινδύνου και 24.8% για ALL υψηλού κινδύνου<sup>126</sup>. Στη σειρά αυτή δείχθηκε και αποτελεσματικότητα της DLI σε περιπτώσεις υποτροπής μετά απλοταυτόσημη μεταμόσχευση<sup>126</sup>.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων κυκλοφωσφαμίδης λίγες μέρες μετά την έγχυση μη-επεξεργασμένου μοσχεύματος μειώνει αποτελεσματικά την άλλο-αντίδραση τόσο στην κατεύθυνση GvH (πρόληψη GvHD) όσο και στην κατεύθυνση HvG (πρόληψη απόρριψης) με σχετικά ειδική δράση κατά των άλλο-αντιδραστικών T κυττάρων του δότη και του λήπτη που ενεργοποιούνται και πολλαπλασιάζονται αμέσως μετά την έγχυση του μοσχεύματος<sup>127</sup>. Τα στελεχιαία αιμοποιητικά κύτταρα είναι ανθεκτικά στις υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης καθώς εκφράζουν υψηλά επίπεδα αφυδρογονάσης της αλδεϋδης (ALDH1) που την αδρανοποιεί, σε αντίθεση με τα λεμφοκύτταρα που εκφράζουν χαμηλά επίπεδα του ενζύμου<sup>127</sup>. Τα μνημονικά T κύτταρα επηρεάζονται λιγότερο από την κυκλοφωσφαμίδα γιατί εκφράζουν ALDH1 σε μεγαλύτερο βαθμό ενώ και τα T κύτταρα με ειδικότητα έναντι λοιμωδών παραγόντων δεν έχουν ενεργοποιηθεί και είναι λιγότερο ευαίσθητα στην τοξική δράση της κυκλοφωσφαμίδης<sup>127</sup>.

Στα πρωτόκολλα απλοταυτόσημης με έγχυση μοσχεύματος χωρίς T κυτταρική εξάλειψη και χορήγηση υψηλών δόσεων κυκλοφωσφαμίδης μετά τη μεταμόσχευση, συχνότητα απόρριψης είναι 10% όταν δίνεται μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας<sup>128</sup> και 13% όταν δίνεται μειωμένης έντασης σχήμα<sup>129</sup>.

Σημαντική επίπτωση υποτροπής της νόσου παρατηρήθηκε σε πρωτόκολλα με μη-μυελοαφανιστική προετοιμασία και έγχυση μοσχεύματος χωρίς T κυτταρική εξάλειψη και χορήγηση υψηλών δόσεων κυκλοφωσφαμίδης μετά τη μεταμόσχευση<sup>129</sup>. Σε πρωτόκολλα μυελοαφανιστικής προετοιμασίας (Busulfan, Fludarabine, Thiotepa ή TBI με Fludarabine) η DFS ήταν 68% σε αυτούς που μετα-

μόσχευθηκαν σε ύφεση και 37 % για όσους είχαν ενεργό νόσο με αποδεκτή συνολική TRM (18%)<sup>128</sup>.

Σε αναδρομική σύγκριση με απλοταυτόσημες μεταμοσχεύσεις με χορήγηση ATG και μοσχεύματος CD34<sup>+</sup> επιλεγμένων κυττάρων χωρίς άλλη ανοσοκαταστολή μετά την έγχυση του μοσχεύματος, οι απλοταυτόσημες μεταμοσχεύσεις με ίδιο σχήμα προετοιμασίας (Μελφάλη, Φλουνταραμπίνη, Θειοτέπα), χωρίς ATG ή ex vivo T εξάλειψη του μοσχεύματος, αλλά με χορήγηση υψηλών δόσεων κυκλοφωσφαμίδης και ανοσοκαταστολής με Tacrolimus και Mycophenolate Mofetil μετά τη χορήγηση του μοσχεύματος, είχαν σημαντικά καλύτερη έκβαση τόσο όσο αφορά το ποσοστό εμφύτευσης (94%), επίπτωση TRM, και πιθανότητα PFS και ολικής επιβίωσης<sup>130</sup>. Η επίπτωση cGvHD ήταν μόνο 7% στις μεταμοσχεύσεις χωρίς T εξάλειψη και παρατηρήθηκε καλύτερη ανοσολογική αποκατάσταση και λιγότερες λοιμώξεις σε σύγκριση με τις απλοταυτόσημες μεταμοσχεύσεις με T εξάλειψη<sup>130</sup>.

Αναδρομική σύγκριση ασθενών με αιματολογικές νεοπλασίες που μεταμοσχεύθηκαν αλλογενώς με μυελοαφανιστική ή μειωμένης έντασης προετοιμασία από απλοταυτόσημο συγγενή δότη χωρίς ex vivo T εξάλειψη και με χορήγηση υψηλών δόσεων κυκλοφωσφαμίδης μετά τη χορήγηση του μοσχεύματος (N=53) με ασθενείς που έλαβαν μόσχευμα από συγγενή (N=117) ή μη συγγενή (N=101) HLA-συμβατό δότη σε ένα κέντρο έδειξε παρόμοια επίπτωση TRM και aGvHD, μειωμένο κίνδυνο cGvHD στις απλοταυτόσημες μεταμοσχεύσεις, παρόμοιο κίνδυνο υποτροπής, ενώ και η DFS και η ολική επιβίωση δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις τρεις ομάδες<sup>131</sup>.

Ταχεία ανοσοποιητική αποκατάσταση παρατηρήθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απλοταυτόσημη μεταμόσχευση σύμφωνα με το πρωτόκολλο του John Hopkins<sup>129</sup> (χορήγηση μυελικού μοσχεύματος χωρίς επεξεργασία μετά μη-μυελοαφανιστική προετοιμασία και υψηλών δόσεων Κυκλοφωσφαμίδης μετά τη μεταμόσχευση), συγκρίσιμη με την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού μετά μεταμόσχευση από συγγενή συμβατό δότη και καλύτερη από την αποκατάσταση μετά μεταμόσχευση ομφαλίου αίματος ή μοσχεύματος από μη συγγενή δότη<sup>132</sup>. Ανάλυση του T κυτταρικού ρεπερτορίου ειδικοτήτων έδειξε πρώιμη (εντός 6 μηνών) αποκατάσταση σε επίπεδα του δότη, γεγονός που σημαίνει ότι η κυκλοφωσφαμίδη μετά τη μεταμόσχευση διατηρεί τα μνημονικά T κύτταρα με ειδικότητα εναντίον παθογόνων, που είναι απαραίτητα για προστασία από λοιμώξεις<sup>133</sup>.

## 2.2. Επιλογή απλοταυτόσημου δότη

Η επιλογή του δότη στις απλοταυτόσημες μεταμοσχεύσεις πιθανόν έχει σημαντική επίδραση στην επίπτωση GvHD, TRM, υποτροπής και στην τελική επιβίωση των ασθενών. Ενώ στην επιλογή μη συγγενή συμβατού

δότη η HLA συμβατότητα είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας, άλλα χαρακτηριστικά του δότη μπορεί να είναι εξίσου ή περισσότερο καθοριστικά για την έκβαση των απλοταυτόσημων μεταμοσχεύσεων (NK συμβατότητα, NIMA ή NIPA ασυμβατότητα, φύλο, ηλικία, συγγενική σχέση, CMV οροθετικότητα). Τα χαρακτηριστικά του βέλτιστου απλοταυτόσημου δότη πιθανόν εξαρτώνται από το συγκεκριμένο πρωτόκολλο απλοταυτόσημης που ακολουθείται (είδος και επεξεργασία μοσχεύματος, σχήμα προετοιμασίας, σχήμα ανοσοκαταστολής)<sup>134</sup>.

### 2.2.1. HLA συμβατότητα

Ο βαθμός HLA συμβατότητας στον μη κοινό απλότυπο λήπτη και δότη είχε συνδεθεί με την έκβαση (επίπτωση GvHD, επιβίωση) σε παλιότερα πρωτόκολλα (μυελικά μοσχεύματα, χωρίς T εξάλειψη, μυελοαφανιστική προετοιμασία)<sup>118,119</sup>.

Σε αναδρομική ανάλυση 185 παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών με αιματολογικές νεοπλασίες που υποβλήθηκαν σε απλοταυτόσημη μεταμόσχευση από συγγενή δότη χωρίς T εξάλειψη του μοσχεύματος μετά μειωμένης έντασης προετοιμασία (TBI 200 cGy, Fludarabine, Cyclophosphamide) και χορήγηση υψηλών δόσεων κυκλοφωσφαμίδης μετά τη μεταμόσχευση δεν ανιχνεύθηκε αρνητική επίδραση μεγαλύτερης HLA ασυμβατότητας (λιγότερα κοινά HLA αλληλία στον διαφορετικό απλότυπο) στην έκβαση<sup>135</sup>. Ο συνολικός αριθμός των HLA διαφορών στον μη κοινό απλότυπο μεταξύ λήπτη και δότη επίσης δεν είχε επίδραση στην έκβαση και σε ανάλυση μεταμοσχεύσεων σύμφωνα με το πρωτόκολλο του Πεκίνου<sup>125</sup>. Επομένως όταν υπάρχουν περισσότεροι από έναν πιθανοί απλοταυτόσημοι δότες, ο αριθμός των HLA διαφορών στους μη κοινούς απλότυπους ανάμεσα στο δότη και στον λήπτη δε φαίνεται να είναι περιοριστικός και άλλοι παράγοντες (CMV οροθετικότητα, ABO συμβατότητα) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την επιλογή του δότη<sup>115</sup>.

### 2.2.2. KIR ασυμβατότητα

Ασυμβατότητα KIR συνδετών στην κατεύθυνση GvH προκαλεί NK αλλοδραστικότητα με αποτέλεσμα μείωση κινδύνου υποτροπής και απόρριψης μοσχεύματος και μείωση κινδύνου GvHD σε μεταμοσχεύσεις για OML με ex vivo T κυτταρική εξάλειψη και μυελοαφανιστική προετοιμασία<sup>136</sup>. Ανάλυση 112 ασθενών με AML που μεταμοσχεύθηκαν σε διάφορες φάσεις νόσου με CD34<sup>+</sup> θετικά επιλεγμένο μόσχευμα PBSC σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Perugia έδειξε ότι η NK αλλοδραστικότητα (missing self, παρουσία αντίστοιχων KIR υποδοχέων στον δότη και ανίχνευση NK αλλοδραστικών κλώνων) έχει GvL δράση, καθώς συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου της υποτροπής, βελτίωση του EFS τόσο σε ασθενείς που

μεταμοσχεύθηκαν σε ύφεση όσο και σε αυτούς που μεταμοσχεύθηκαν σε υποτροπή και σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου ή υποτροπής (κατά περίπου 50%), ενώ δεν βρέθηκε επίδραση στην απόρριψη του μοσχεύματος ή προστατευτική δράση στην GvHD<sup>137</sup>. Στη μελέτη αυτή το missing ligand μοντέλο δεν μπόρεσε να ερμηνεύσει την διαφορετική έκβαση των μεταμοσχεύσεων<sup>137</sup>. Στη σειρά της Perugia η ασυμβατότητα συνδετών KIR δεν μείωσε τον κίνδυνο υποτροπής στις περιπτώσεις με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία<sup>121</sup>.

Η πιθανότητα ανεύρεσης NK αλλοδραστικού απλοταυτώσιμου δότη στην οικογένεια υπολογίζεται ότι είναι περίπου 50%<sup>137</sup>. Όσο αφορά τον τόπο HLA-C, η HLA-C ασυμβατότητα στην GvH κατεύθυνση προβλέπει στην πλειοψηφία των περιπτώσεων την ανάπτυξη NK αλλοδραστικότητας, χωρίς να απαιτείται τυποποίηση των KIR υποδοχέων<sup>137</sup>. Αντίθετα, στην περίπτωση HLA-Bw4 ασυμβατότητας η HLA τυποποίηση μόνο σε πολλές περιπτώσεις δεν αρκεί για να προβλεφθεί NK αλλοδραστικότητα και χρειάζεται τυποποίηση και των KIR υποδοχέων του δότη<sup>137</sup>.

Σε ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν από απλοταυτώσιμο δότη μετά μειωμένης έντασης προετοιμασία και CD3/CD19 εξάλειψη του μοσχεύματος παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής όταν ο δότης είχε KIR απλότυπο B σε σύγκριση με A, ενώ ασυμβατότητα KIR συνδετών δεν είχε επίδραση<sup>138</sup>.

Σε πρωτόκολλα χωρίς T κυτταρική εξάλειψη, η δράση της NK αλλοδραστικότητας δεν είναι εμφανής, πιθανόν γιατί υπερκαλύπτεται από την T αλλοδραστικότητα για την οποία απαιτείται ισχυρή ανοσοκατασταλτική αγωγή<sup>134</sup>.

Στο πρωτόκολλο του Πεκίνου η ασυμβατότητα KIR συνδετών συχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση aGvHD και υποτροπής και μειωμένη συνολική επιβίωση<sup>139</sup>.

Σε αναδρομική ανάλυση 86 παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών με υψηλού κινδύνου αιματολογικές κακοήθειες που υποβλήθηκαν σε απλοταυτώσιμη μεταμόσχευση, χωρίς T κυτταρική εξάλειψη, μετά μη μυελοαφανιστική προετοιμασία (TBI 200 cGy, Cyclophosphamide, Fludarabine) και ανοσοκαταστολή με υψηλές δόσεις Κυκλοφωσφαμίδης μετά τη χορήγηση του μοσχεύματος, βρέθηκε ότι ασυμβατότητα ανασταλτικών KIR γονιδίων σχετίζεται με καλύτερη ολική επιβίωση, DFS και χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής, ανεξάρτητα από τύπο νόσου (μυελική ή λεμφική)<sup>140</sup>. Επιπλέον λήπτες με AA KIR γονότυπο που έλαβαν μόσχευμα από KIR Bx δότες είχαν βελτιωμένη ολική επιβίωση, EFS και μικρότερη TRM<sup>140</sup>.

Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μελετών για το ρόλο της KIR ασυμβατότητας πιθανόν οφείλονται σε διαφορές στην κυτταρική σύνθεση των μοσχευμάτων, των σχημάτων προετοιμασίας, των πρωτοκόλλων πρόληψης GvHD, και στον ορισμό της KIR ασυμβατότητας<sup>115,116</sup>. Αν και η NK αλλοδραστικότητα φαίνεται να συμμετέχει

στον καθορισμό της έκβασης της απλοταυτώσιμης μεταμόσχευσης, περισσότερες μελέτες χρειάζονται για τον καλύτερη κατανόησή της ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιλογή του πιο κατάλληλου δότη<sup>115,116</sup>.

### 2.2.3. Συγγενική σχέση δότη

Στις απλοταυτώσιμες μεταμοσχεύσεις με T κυτταρική εξάλειψη η χρήση της μητέρας ως δότη φαίνεται να πλεονεκτεί ως προς την ολική επιβίωση (HR 2.36) και την επίπτωση της υποτροπής έναντι του πατέρα, τόσο σε λεμφικές όσο και σε μυελικές κακοήθειες και ιδιαίτερα όταν η νόσος είναι σε πλήρη ύφεση κατά τη μεταμόσχευση, πιθανόν λόγω απευαισθητοποίησης κατά τη διάρκεια της κύησης<sup>141</sup>. Δεν βρέθηκε επίδραση στην απόρριψη του μοσχεύματος ή στην οξεία GvHD<sup>141</sup>.

Αυτό δεν είναι ξεκάθαρο στις μεταμοσχεύσεις χωρίς αφαίρεση T κυττάρων.

Στην ανάλυση ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν με το πρωτόκολλο του Πεκίνου παρατηρήθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος aGvHD όταν δότης ήταν η μητέρα, ανεξάρτητα από το φύλο του λήπτη, και ειδικά για τους άρρενες λήπτες η μητρική προέλευση του μοσχεύματος συχετίστηκε με αύξηση κινδύνου TRM και χαμηλότερη πιθανότητα συνολικής επιβίωσης<sup>125</sup>. Όταν το μόσχευμα προέρχεται από τον πατέρα η έκβαση ήταν καλύτερη σε σύγκριση με μητρική προέλευση, ειδικά για τους άνδρες λήπτες<sup>125</sup>.

Στην ίδια μελέτη η επίπτωση aGvHD ήταν μικρότερη όταν δότης ήταν παιδί του λήπτη σε σύγκριση με αδελφό του λήπτη<sup>125</sup>. Ο κίνδυνος aGvHD βρέθηκε μικρότερος όταν δότης ήταν αδελφός <30 ετών σε σύγκριση με αδελφό μεγαλύτερης ηλικίας ή πατέρα δότη. Λήψη μοσχεύματος από αδελφή του δότη >30 ετών σχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση TRM και μικρότερη επιβίωση<sup>125</sup>.

### 2.2.4. NIMA ασυμβατότητα

Στις μεταμοσχεύσεις χωρίς αφαίρεση T κυττάρων η λήψη μοσχεύματος από δότες που διαφέρουν από τους λήπτες στα μη κληρονομούμενα μητρικά αντιγόνα (NIMA) υπερτερεί από αυτούς στους οποίους ο διαφορετικός απλότυπος φέρει μη κληρονομούμενα πατρικά αντιγόνα (NIPA) ως προς την TRM και τη GvHD<sup>2,142</sup>. Υποστηρικτικά ευρήματα για καλύτερη έκβαση όταν ο απλοταυτώσιμος δότης είναι NIMA-ασύμβατος με τον λήπτη αναφέρονται και στη μελέτη από το Πανεπιστήμιο του Πεκίνου, στην οποία NIMA ασυμβατότητα αδελφού δότη με λήπτη συχετίστηκε με μειωμένη επίπτωση aGvHD σε σύγκριση με NIPA ασύμβατο αδελφό ή μητρικό ή πατρικό δότη, χωρίς όμως επίδραση στην TRM, cGvHD, υποτροπή ή επιβίωση<sup>125</sup>.

Η θεωρία πίσω από τις παρατηρήσεις για τα NIMA είναι ότι η κυκλοφορία λευκοκυττάρων της μητέρας μέσα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί στην

ανάπτυξη μακράς διάρκειας μικροχαιρισμού με αποτέλεσμα επαγωγή ανοχής<sup>116,117</sup>.

### Z.2.5. Ηλικία και φύλο δότη

Σε αναδρομική ανάλυση 1210 απλοταυτώσεων μεταμοσχεύσεων για αιματολογικές κακοήθειες σύμφωνα με το πρωτόκολλο του Πεκίνου μεγαλύτερη ηλικία δότη και θήλυ φύλο του δότη συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο aGvHD, TRM και μειωμένη επιβίωση<sup>125</sup>.

### Z.2.6. Αντι-HLA αντισώματα

Η ανίχνευση αντι-HLA αντισωμάτων ειδικών έναντι του δότη συσχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος σε απλοταυτώσιμες μεταμοσχεύσεις<sup>143</sup> και σε ευαισθητοποιημένους ασθενείς θα πρέπει να επιλέγονται απλοταυτώσιμοι δότες με ασύμβατα HLA που δεν αποτελούν στόχο των αντισωμάτων του λήπτη<sup>117</sup>. Σε περίπτωση που δεν υπάρχουν άλλοι εναλλακτικοί δότες και/ή ο λήπτης είναι ευαισθητοποιημένος έναντι πολλαπλών HLA αντιγόνων έχουν αναφερθεί επιτυχή πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης<sup>144</sup>.

## H. Απλοταυτώσιμη ή ομφάλιοπλακουντιακό αίμα

Η βέλτιστη επιλογή ανάμεσα στις δύο αυτές εναλλακτικές πηγές μοσχεύματος δεν είναι γνωστή, αλλά ίσως κάποιες ομάδες ασθενών να ωφελούνται περισσότερο από τη μια πηγή μοσχεύματος ή από την άλλη, με βάση τη διάγνωση, κατάσταση νόσου, συμβατότητα, κ.λπ.<sup>117</sup>.

Μια πολυκεντρική φάσης III τυχαιοποιημένη μελέτη του BMT CTN (BMT CTN#1101, ClinicalTrials.gov NCT01597778) θα συγκρίνει την έκβαση μεταμοσχεύσεων σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες με μειωμένη έντασης προετοιμασία (TBI 200 cGy, Cyclophosphamide, Fludarabine) ανάμεσα σε μόσχευμα από απλοταυτώσιμο συγγενή δότη (χωρίς T εξάλειψη και με υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης μετά τη χορήγηση του μοσχεύματος) ή διπλό ομφαλοπλακουντιακό μη συγγενικό μόσχευμα. Τα αποτελέσματα αναμένονται το 2019.

Η μελέτη αυτή βασίζεται στα αποτελέσματα δύο παράλληλων πολυκεντρικών πιλοτικών μελετών φάσης II που μελέτησαν ξεχωριστά την έκβαση μεταμοσχεύσεων με κάθε μία από τις δύο εναλλακτικές πηγές (απλοταυτώσιμος συγγενής πρώτου βαθμού και διπλό μόσχευμα ομφαλίου αίματος) μετά μειωμένης έντασης προετοιμασία (TBI 200 cGy, Cyclophosphamide, Fludarabine, πρωτόκολλα BMT CTN 0604 και 0603) και ίδια κριτήρια ένταξης των ασθενών (ενήλικες ασθενείς με οξεία λευχαιμία σε μορφολογική πλήρη ύφεση ή λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα σε τουλάχιστο μερική ύφεση)<sup>145</sup>. Οι δύο αυτές μελέτες έδειξαν συγκρίσιμα αποτελέσματα όσο αφορά την DFS και την OS<sup>145</sup>. Αν και δεν έγινε άμεση σύγκριση ανάμεσα στις δύο μελέτες και ο αριθμός των ασθενών ήταν σχετικά μικρός (50 σε κάθε μελέτη), η ανάπλαση των ουδετεροφίλων φαίνεται να ήταν παρόμοια ενώ των αιμοπεταλίων να υπολείπεται στις μεταμοσχεύσεις ομφαλίου αίματος, η επίπτωση aGvHD και cGvHD ήταν μεγαλύτερη στην μελέτη των μεταμοσχεύσεων ομφαλίου και η επίπτωση TRM ήταν μικρότερη στη μελέτη των απλοταυτώσιμων μεταμοσχεύσεων αλλά με μεγαλύτερη επίπτωση υποτροπής σε αυτές<sup>145</sup>.

---

## Selection of donor and source of graft - Haploidentical donors and umbilical cord blood

by Fotis Panitsas

*Hematology Department and Bone Marrow Transplantation Unit, Evangelismos Hospital, Athens, Greece*

**ABSTRACT:** Allogeneic stem cell transplantation is potentially curative for many hematological disorders. Graft type and graft source are among the most important factors that influence the outcome of transplantation. A suitable graft can be found for almost all transplant candidates, as there are now alternative sources (haploidentical donors, cord blood) in addition to traditional graft donors (fully matched related, matched unrelated donor). Matched related donor remains first choice if available. Outcomes of matched unrelated donor transplants are now almost equivalent to matched sibling transplants. Main factors considered in the selection of unrelated donors are HLA compatibility, gender, age, CMV positivity, ABO compatibility. The search for an unrelated donor can be complex, time-consuming and expensive but can be facilitated by search tools which give estimates of the probability of match. Cord blood is a good alternative for candidates without suitable classic donors. HLA compatibility and cell dose are the main criteria for selection of cord blood units. Haploidentical donors offer advantages (near total availability, low cost, selection among different options) and are now being increasingly used thanks to

new protocols that overcome limitations of the past. Donor search strategy is modified by disease phase and relapse risk, urgency of transplantation, availability of different graft sources, cost, and needs to be timely, pragmatic, coordinated and to be considered as an integral part of the overall treatment plan.

## Βιβλιογραφία

1. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:744-750.
2. Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match doesn't exist. *Blood.* 2014;124:334-343.
3. Thomas ED, Clift RA, Fefer A, et al. Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med.* 1986;104:155-163.
4. Gale RP, Horowitz MM, Ash RC, et al. Identical-Twin Bone Marrow Transplants for Leukemia. *Annals of Internal Medicine.* 1994;120:646-652.
5. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood.* 1990;75:555-562.
6. Adams KM, Holmberg LA, Leisenring W, et al. Risk factors for syngeneic graft-versus-host disease after adult hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2004;104:1894-1897.
7. Bierman PJ, Sweetenham JW, Loberiza FR, Jr., et al. Syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation--The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2003;21:3744-3753.
8. Fouillard L, Labopin M, Gratwohl A, et al. Results of syngeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia: risk factors for outcomes of adults transplanted in first complete remission. *Haematologica.* 2008;93:834-841.
9. McHale CM, Smith MT. Prenatal origin of chromosomal translocations in acute childhood leukemia: Implications and future directions. *American Journal of Hematology.* 2004;75:254-257.
10. Ma Y, Dobbins SE, Sherborne AL, et al. Developmental timing of mutations revealed by whole-genome sequencing of twins with acute lymphoblastic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2013;110:7429-7433.
11. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood.* 2003;102:2321-2333.
12. Valcarcel D, Sierra J, Wang T, et al. One-Antigen Mismatched Related versus HLA-matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute leukemia: Center for International Blood and Marrow Transplant Research Results in the era of molecular HLA typing. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2011;17:640-648.
13. Ciurea SO, Saliba RM, Rondon G, et al. Outcomes of patients with myeloid malignancies treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched unrelated donors compared with one human leukocyte antigen mismatched related donors using HLA typing at 10 loci. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2011;17:923-929.
14. Woolfrey A, Lee SJ, Gooley TA, et al. HLA-allele matched unrelated donors compared to HLA-matched sibling donors: role of cell source and disease risk category. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2010;16:1382-1387.
15. Saber W, Opie S, Rizzo JD, Zhang M-J, Horowitz MM, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood.* 2012;119:3908-3916.
16. Gupta V, Tallman MS, He W, et al. Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis. *Blood.* 2010;116:1839-1848.
17. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood.* 2007;110:4576-4583.
18. Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, et al. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2011;17:885-892.
19. Furst D, Muller C, Vucinic V, et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood.* 2013;122:3220-3229.
20. Spellman SR, Eapen M, Logan BR, et al. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. *Blood.* 2012;120:259-265.
21. Fernandez-Vina MA, Klein JP, Haagenson M, et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2013;121:4603-4610.
22. Oudshoorn M, Doxiadis IIN, van den Berg-Loonen PM, Voorter CEM, Verduyn W, Claas FHH. Functional versus structural matching: can the CTLp test be replaced by HLA allele typing? *Human Immunology.* 2002;63:176-184.
23. Bettens F, Schanz U, Tiercy JM. Lack of recognition of HLA class I mismatches outside  $\alpha 1/\alpha 2$  domains by CD8+ alloreactive T lymphocytes: the HLA-B44 paradigm. *Tissue Antigens.* 2013;81:414-418.
24. Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, et al. High-risk HLA

- allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood*. 2007;110:2235-2241.
25. Pidala J, Wang T, Haagenson M, et al. Amino acid substitution at peptide-binding pockets of HLA class I molecules increases risk of severe acute GVHD and mortality. *Blood*. 2013;122:3651-3658.
  26. Bacigalupo A. A closer look at permissive HLA mismatch. *Blood*. 2013;122:3555-3556.
  27. Marino S, Lin S, Maiers M, et al. Identifying amino acid substitution positions associated with day 100 survival in unrelated donor stem cell transplant using random forest analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:217-226.
  28. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, et al. Changes in the clinical impact of high-risk human leukocyte antigen allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20:526-535.
  29. Kawase T, Matsuo K, Kashiwase K, et al. HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: implications for the molecular mechanism. *Blood*. 2009;113:2851-2858.
  30. Zino E, Frumento G, Markt S, et al. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;103:1417-1424.
  31. Crocchiolo R, Zino E, Vago L, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009;114:1437-1444.
  32. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *The Lancet Oncology*. 2012;13:366-374.
  33. Szabolcs P. Permissive mismatches for blood and marrow transplantation. *The Lancet Oncology*. 2012;13:323-324.
  34. Fleischhauer K, Fernandez-Vina MA, Wang T, et al. Risk associations between HLA-DPB1 T-cell epitope matching and outcome of unrelated hematopoietic cell transplantation are independent of HLA-DPA1. *Bone Marrow Transplant*. 2014.
  35. Tiercy J-M. HLA-C incompatibilities in allogeneic unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:216.
  36. Fernandez-Vina MA, Wang T, Lee SJ, et al. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;123:1270-1278.
  37. Wade JA, Katovich Hurley C, Takemoto SK, et al. HLA mismatching within or outside of cross-reactive groups (CREGs) is associated with similar outcomes after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109:4064-4070.
  38. Duquesnoy R, Spellman S, Haagenson M, Wang T, Horowitz MM, Oudshoorn M. HLA matchmaker-defined triplet matching is not associated with better survival rates of patients with class I HLA allele mismatched hematopoietic cell transplants from unrelated donors. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14:1064-1071.
  39. Askar M, Sobecks R, Morishima Y, et al. Predictions in the face of clinical reality: HistoCheck versus high-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17:1409-1415.
  40. Spellman S, Klein J, Haagenson M, et al. Scoring HLA class I Mismatches by HistoCheck does not predict clinical outcome in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18:739-746.
  41. Joris MM, van Rood JJ, Roelen DL, Oudshoorn M, Claas FHJ. A proposed algorithm predictive for cytotoxic t cell alloreactivity. *The Journal of Immunology*. 2012;188:1868-1873.
  42. Joris MM, Lankester AC, von dem Borne PA, et al. Translating in vitro prediction of cytotoxic T cell alloreactivity to hematopoietic stem cell transplantation outcome. *Transplant Immunology*. 2014;30:59-64.
  43. Baxter-Lowe LA, Maiers M, Spellman SR, et al. HLA-A disparities illustrate challenges for ranking the impact of HLA mismatches on bone marrow transplant outcomes in the United States. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15:971-981.
  44. Ballen KK, King RJ, Chitphakdithai P, et al. The national marrow donor program 20 years of unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14:2-7.
  45. Collins NH, Gee AP, Durett AG, et al. The effect of the composition of unrelated donor bone marrow and peripheral blood progenitor cell grafts on transplantation outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16:253-262.
  46. Holtan SG, Weisdorf DJ. The donor's dilemma. *Blood*. 2014;123:3538-3539.
  47. Billen A, Madrigal JA, Shaw BE. A review of the haematopoietic stem cell donation experience: is there room for improvement? *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:729-736.
  48. Lown RN, Philippe J, Navarro W, et al. Unrelated adult stem cell donor medical suitability: recommendations from the World Marrow Donor Association Clinical Working Group Committee. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:880-886.
  49. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, et al. Acute toxicities of unrelated bone marrow versus peripheral blood stem cell donation: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood*. 2013;121:197-206.
  50. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, et al. Lower risk for serious adverse events and no increased risk for cancer after PBSC vs BM donation. *Blood*. 2014;123:3655-3663.
  51. Switzer GE, Bruce JG, Harrington D, et al. Health-related quality of life of bone marrow versus peripheral blood stem cell donors: A prespecified subgroup analysis from a phase III -BMTCTN protocol 0201. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20:118-127.
  52. Hirsch B, Oseth L, Cain M, et al. Effects of granulocyte-

- colony stimulating factor on chromosome aneuploidy and replication asynchrony in healthy peripheral blood stem cell donors. *Blood*. 2011;118:2602-2608.
53. Stem Cell Trialists' Collaborative G. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: An individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23:5074-5087.
54. Pidala J, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, Cutler C, Sheldon A, Djulbegovic B. Decision analysis of peripheral blood versus bone marrow hematopoietic stem cells for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15:1415-1421.
55. Eapen M, Logan BR, Confer DL, et al. Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host disease without improved survival. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13:1461-1468.
56. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012;367:1487-1496.
57. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, Issue 4. Art. No.: CD010189. DOI: 10.1002/14651858.CD010189.pub2.
58. Artz AS. Older patients/older donors: choosing wisely. *ASH Education Program Book*. 2013;2013:70-75.
59. Gragert L, Eapen M, Williams E, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med*. 2014;371:339-348.
60. Pidala J, Kim J, Schell M, et al. Race/ethnicity affects the probability of finding an HLA-A, -B, -C and -DRB1 allele-matched unrelated donor and likelihood of subsequent transplant utilization. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:346-350.
61. Kollman C, Howe CWS, 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;98:2043-2051.
62. Richa EM, Kunnavakkam R, Godley LA, et al. Influence of related donor age on outcomes after peripheral blood stem cell transplantation. *Cytotherapy*. 2012;14:707-715.
63. Kroger 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;27:604-609.
64. Alousi AM, Le-Rademacher J, Saliba RM, et al. Who is the better donor for older hematopoietic transplant recipients: an older-aged sibling or a young, matched unrelated volunteer? *Blood*. 2013;121:2567-2573.
65. Stern M, Brand R, De Witte T, et al. Female-versus-male alloreactivity as a model for minor histocompatibility antigens in hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2008;8:2149-2157.
66. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, et al. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*. 2013;122:3359-3364.
67. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*. 2013;162:25-39.
68. Boeckh MLP. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009;113:5711-5719.
69. Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical Guide to ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19:1152-1158.
70. Daniel-Johnson J, Schwartz J. How do I approach ABO-incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation? *Transfusion*. 2011;51:1143-1149.
71. Michallet M, Le Q-H, Mohty M, et al. Predictive factors for outcomes after reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies: a 10-year retrospective analysis from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Experimental hematology*. 2008;36:535-544.
72. Wang Z, Sorrow ML, Leisenring W, et al. The impact of donor type and ABO incompatibility on transfusion requirements after nonmyeloablative haematopoietic cell transplantation. *British Journal of Haematology*. 2010;149:101-110.
73. Mielcarek MLWT-SBSR. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood*. 2000;96:1150-1156.
74. Seebach JD, Stussi G, Passweg JR, et al. ABO Blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revisited. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11:1006-1013.
75. Kanda J, Ichinohe T, Matsuo K, et al. Impact of ABO mismatching on the outcomes of allogeneic related and unrelated blood and marrow stem cell transplantations for hematologic malignancies: IPD-based meta-analysis of cohort studies. *Transfusion*. 2009;49:624-635.
76. Wirk B, Klumpp TR, Ulicny J, et al. Lack of effect of donor-recipient Rh mismatch on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion*. 2008;48:163-168.
77. Cid J, Lozano M, Fernandez-Aviles F, et al. Anti-D alloimmunization after D-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic diseases. *Transfusion*. 2006;46:169-173.
78. Chan JYS, Tokessy M, Sainenberg E, Giulivi A, Tay J, Allan DS. Rh D alloimmunization in allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:459-460.
79. Gragert L, Madbouly A, Freeman J, Maiers M. Six-locus high resolution HLA haplotype frequencies derived from mixed-resolution DNA typing for the entire US donor registry. *Human Immunology*. 2013;74:1313-1320.

80. Maiers M, Gragert L, Klitz W. High-resolution HLA alleles and haplotypes in the United States population. *Human Immunology*. 2007;68:779-788.
81. Confer D, Robinett P. The US national marrow donor program role in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:S3-S5.
82. Tiercy JM, Nicoloso G, Passweg J, et al. The probability of identifying a 10//10 HLA allele-matched unrelated donor is highly predictable. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:515-522.
83. Hirv K, Bloch K, Fischer M, Einsiedler B, Schrezenmeier H, Mytilineos J. Prediction of duration and success rate of unrelated hematopoietic stem cell donor searches based on the patient's HLA-DRB1 allele and DRB1-DQB1 haplotype frequencies. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:433-440.
84. Lown RN, Shaw BE. Beating the odds: factors implicated in the speed and availability of unrelated haematopoietic cell donor provision. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:210-219.
85. Barker JN, Krepski TP, DeFor TE, Davies SM, Wagner JE, Weisdorf DJ. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8:257-260.
86. Ballen KK, Koreth J, Chen Y-B, Dey BR, Spitzer TR. Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant. *Blood*. 2012;119:1972-1980.
87. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*. 2013.
88. Rocha V, Gluckman E; on behalf of the Eurocord-Netcord registry and European Blood and Marrow Transplant group. Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors. *British Journal of Haematology*. 2009;147:262-274.
89. Eapen M, Rocha V, Sanz G, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. 2010;11:653-660.
90. Brunstein CG, Gutman JA, Weisdorf DJ, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood. *Blood*. 2010;116:4693-4699.
91. Marks DI, Woo KA, Zhong X, et al. Unrelated umbilical cord blood transplant for adult acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission: a comparison with allografts from adult unrelated donors. *Haematologica*. 2014;99:322-328.
92. Zhang H, Chen J, Que W. Allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for hematologic malignancies: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Leukemia Research*. 2012;36:431-437.
93. Wang J, Zhan P, Ouyang J, Chen B, Zhou R, Yang Y. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients: A meta-analysis. *Leukemia Research*. 2010;34:1018-1022.
94. Rodrigues CA, Rocha V, Dreger P, et al. Alternative donor hematopoietic stem cell transplantation for mature lymphoid malignancies after reduced-intensity conditioning regimen: similar outcomes with umbilical cord blood and unrelated donor peripheral blood. *Haematologica*. 2014;99:370-377.
95. Barker JN, Byam C, Scaradavou A. How we search: a guide to the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts. *Blood*. 2011;117:2332-2339.
96. 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*. 2009;115:1843-1849.
97. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood*. 2004;105:1343-1347.
98. Avery S, Barker JN. Cord blood transplants: one, two or more units? *Current Opinion in Hematology*. 2010;17:531-537.
99. Verneris MR, Brunstein CG, Barker J, et al. Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft-versus-leukemia effect in recipients of 2 units. *Blood*. 2009;114:4293-4299.
100. Scaradavou A, Brunstein CG, Eapen M, et al. Double unit grafts successfully extend the application of umbilical cord blood transplantation in adults with acute leukemia. *Blood*. 2013;121:752-758.
101. Ruggeri A, Sanz G, Bittencourt H, 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*. 2013;28:779-786.
102. Rodrigues CA, Sanz G, Brunstein CG, 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;27:256-263.
103. Avery S, Shi W, Lubin M, et al. Influence of infused cell dose and HLA match on engraftment after double-unit cord blood allografts. *Blood*. 2011;117:3277-3285.
104. Eapen M, Klein JP, Sanz GF, et al. Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. 2011;12:1214-1221.
105. Cunha R, Loiseau P, Ruggeri A, et al. Impact of HLA mismatch direction on outcomes after umbilical cord blood transplantation for hematological malignant disorders: a retrospective Eurocord-EBMT analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:24-29.
106. Eapen MK, JPRASSLSJACAWBJNB-LLABMF-VMA. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2014;123:133-140.
107. van Rood JJ, Stevens CE, Smits J, Carrier C, Carpenter C,



- Scaradavou A. Reexposure of cord blood to noninherited maternal HLA antigens improves transplant outcome in hematological malignancies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106:19952-19957.
108. Scaradavou A. HLA-mismatched, noninherited maternal antigen-matched unrelated cord blood transplantations have superior survival: How HLA typing the cord blood donor's mother can move the field forward. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18:1773-1775.
109. Rocha V, Spellman S, Zhang M-J, et al. Effect of HLA-matching recipients to donor noninherited maternal antigens on outcomes after mismatched umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18:1890-1896.
110. Van der Zanden HGM, Van Rood JJ, Oudshoorn M, et al. Non Inherited Maternal Antigens (NIMA) identify acceptable HLA mismatches: benefit to patients and cost-effectiveness for cord blood banks. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20:1791-1795.
111. Gluckman E, Rocha V, Arcese W, et al. Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: Guidelines for donor choice. *Experimental hematology*. 2004;32:397-407.
112. Eapen M, Rubinstein P, Zhang M-J, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *The Lancet*. 2007;369:1947-1954.
113. Brunstein CG, Wagner JE, Weisdorf DJ, et al. Negative effect of KIR alloreactivity in recipients of umbilical cord blood transplant depends on transplantation conditioning intensity. *Blood*. 2009;113:5628-5634.
114. Willemze R, Rodrigues CA, Labopin M, et al. KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host direction improves outcomes after umbilical cord blood transplantation for acute leukemia. *Leukemia*. 2009;23:492-500.
115. Fuchs EJ. Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand? *ASH Education Program Book*. 2012;2012:230-236.
116. Bayraktar UD, Champlin RE, Ciurea SO. Progress in haploidentical stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18:372-380.
117. Ballen KK, Spitzer TR. The great debate: haploidentical or cord blood transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:323-329.
118. Anasetti C, Beatty PG, Storb R, et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol*. 1990;29:79-91.
119. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med*. 1985;313:765-771.
120. Powles RL, Kay HEM, Clink HM, et al. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. *The Lancet*. 1983;321:612-615.
121. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, 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;23:3447-3454.
122. Ciceri F, Labopin M, Aversa F, et al. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation. *Blood*. 2008;112:3574-3581.
123. Davies JK, Gribben JG, Brennan LL, Yuk D, Nadler LM, Guinan EC. Outcome of alloanergized haploidentical bone marrow transplantation after ex vivo costimulatory blockade: results of 2 phase 1 studies. *Blood*. 2008;112:2232-2241.
124. Grosso D, Carabasi M, Filicko-O'Hara J, et al. A 2-step approach to myeloablative haploidentical stem cell transplantation: a phase 1/2 trial performed with optimized T-cell dosing. *Blood*. 2011;118:4732-4739.
125. Wang Y, Chang Y-J, Xu L-P, et al. Who is the best donor for a related HLA- haplotype-mismatched transplant? *Blood*. 2014;124:843-850.
126. Huang X-J, Liu D-H, Liu K-Y, et al. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15:257-265.
127. Jones RJ. Haploidentical transplantation: Repurposing cyclophosphamide. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18:1771-1772.
128. Raiola AM, Dominiotto A, Ghiso A, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19:117-122.
129. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14:641-650.
130. Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18:1835-1844.
131. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:1310-1316.
132. Dominiotto A, Raiola AM, Bruno B, et al. Rapid immune reconstitution following unmanipulated haploidentical BMT with post-transplant high dose cyclophosphamide.

- ASH Annual Meeting Abstracts. 2011;118:3050.
133. Symons HJ, Kesserwan C, Kos F, et al. Favorable immune reconstitution after nonmyeloablative, T-cell replete, HLA-haploidentical BMT with post-transplant cyclophosphamide. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2011;118:1009.
134. Handgretinger R. Haploidentical transplantation: the search for the best donor. *Blood*. 2014;124:827-828.
135. 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16:482-489.
136. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*. 2002;295:2097-2100.
137. Ruggeri L, Matsuoka M, Albertoni F, et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. *Blood*. 2007;110:433-440.
138. Michaelis S, Mezger M, Bornhauser M, et al. KIR haplotype B donors but not KIR-ligand mismatch result in a reduced incidence of relapse after haploidentical transplantation using reduced intensity conditioning and CD3/CD19-depleted grafts. *Annals of Hematology*. 2014;93:1579-1586.
139. Huang Xj, Zhao Xy, Liu Dh, Liu Ky, Xu Lp. Deleterious effects of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion. *Leukemia*. 2007;21:848-851.
140. Symons HJ, Leffell MS, Rossiter ND, Zahurak M, Jones RJ, Fuchs EJ. Improved survival with inhibitory killer immunoglobulin receptor (KIR) gene mismatches and kir haplotype B donors after nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16:533-542.
141. Stern M, Ruggeri L, Mancusi A, et al. Survival after T cell-depleted haploidentical stem cell transplantation is improved using the mother as donor. *Blood*. 2008;112:2990-2995.
142. van Rood JJ, Loberiza FR, Zhang M-J, et al. Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. *Blood*. 2002;99:1572-1577.
143. Ciurea SO, de Lima M, Cano P, et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2009;88:1019-1024.
144. Gladstone DE, Zachary A, Fuchs EJ, et al. Desensitization for mismatched hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2011;118:1955.
145. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood*. 2011;118:282-288.