

# Trasplante haploidéntico en Linfoma de Hodgkin: ¿una nueva alternativa?

## Haploidentical bone marrow transplant in Hodgkin's Lymphoma: a new alternative?

Silvina Palmer

*Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires*

silpalmer@gmail.com // spalmer@hbritanico.com.ar



Avances en  
Linfoma de Hodgkin

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 122 - 131  
Número Extraordinario  
XXII CONGRESO  
Octubre 2015

**Palabras clave:** Linfoma de Hodgkin  
trasplante de médula ósea  
haploidéntico

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma  
bone marrow transplant  
haploidentical

### Introducción

Si bien la gran mayoría de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LH), aún en estadios avanzados, alcanzan la curación con la primera línea terapéutica<sup>(1)</sup>, un porcentaje menor será refractario primario o recaerá luego de lograr la remisión completa. El tratamiento estándar para estos pacientes es la administración de esquemas quimioterápicos de rescate, seguido por la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) en los respondedores<sup>(2)</sup>. El pronóstico de los pacientes refractarios a esquemas de rescate o recaídos luego de TAMO es muy adverso y para ellos, el trasplante alogéneo de médula ósea (aloTMO) es casi invariablemente la única alternativa de curación<sup>(3)</sup>.

Numerosos reportes han demostrado el potencial curativo del aloTMO en LH, basado en un meca-

nismo inmune conocido como efecto injerto vs LH (GvL), por el cual células inmunocompetentes del donante (linfocitos T) eliminan células malignas del paciente<sup>(4-5)</sup>.

Son pruebas de la existencia del GvL el efecto protector generado por la enfermedad injerto vs huésped (EICH) crónica y el uso de infusión de linfocitos del donante para mantener remisiones prolongadas<sup>(6-7)</sup>.

El aloTMO se considera una alternativa curativa por el beneficio del efecto injerto vs. linfoma y la posibilidad de un injerto libre de tumor, con bajas tasas de recaída en comparación al TAMO. El uso de regímenes condicionantes mieloablativos en pacientes con LH ha mostrando elevadas tasas de mortalidad relacionada al trasplante (TRM) y mortalidad no asociada a la recaída (NRM). Un estudio de fines de

los años 90 de la Universidad de Chicago<sup>(8)</sup> reportó 40% de TRM en aloTMO de pacientes con LH y linfoma no Hodgkin. Reportes publicados en los últimos años por el *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* y la *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) informan 22% de TRM y 51% de NRM a 4 años<sup>(9-10)</sup>. A partir de estos resultados comenzaron a desarrollarse regímenes condicionantes menos tóxicos, de intensidad reducida (RIC) o no mieloablativos (NMA), que se basan en los beneficios de la actividad de los linfocitos T del donante<sup>(11)</sup>. En el año 2009 la EBMT reportó sobre 285 pacientes con LH sometidos a aloTMO con RIC una NRM que oscilaba entre 11% y 21% según los factores de riesgo<sup>(12)</sup>. La introducción de acondicionamientos de intensidad reducida ha cambiado radicalmente el escenario del trasplante, permitiendo considerar a pacientes con comorbilidades o mayores de 45 años; por lo tanto el aloTMO con RIC se considera una buena alternativa en términos de mortalidad y de supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Sólo un 30% de los pacientes poseen un donante relacionado histoiéntico (DR), lo que genera la necesidad de la búsqueda de un donante no relacionado (DNR). Actualmente existen 25 millones de donantes inscritos en bancos de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) regulados por la *World Marrow Donor Association*. Cerca de un 50% de los pacientes carecerá de un donante disponible. En nuestro país el tiempo desde el inicio de la búsqueda a la colecta es cercano 6 a meses<sup>(12)</sup>. A su vez, la poca representatividad de las minorías étnicas (ejemplo: afroamericanos, indoamericanos) y la falta de disponibilidad al momento de solicitar la donación (20% de los donantes) generaron la necesidad de considerar otra fuente de CPH.

### Donante haploidéntico

Una alternativa atractiva de fuente de células progenitoras hematopoyéticas es el donante haploidéntico, el cual presenta algunas ventajas sobre un DNR<sup>(13)</sup>. En primer lugar el trasplante haploidéntico (haploTMO) es una opción factible, dado que casi todos los pacientes (95%) tienen un familiar en primer grado (padres, hijos, hermanos) disponible y apto. En segundo lugar los donantes son identificados y colectados rápidamente, limitando el tiempo de búsqueda y colecta de un DNR. Por último, en el

caso de ser necesaria una segunda colecta de CPH o linfocitos el donante está rápidamente disponible<sup>(14)</sup>. Un beneficio adicional de un donante haploidéntico (DH) radica en el efecto GvL más potente, generando un mejor control de la enfermedad con menores tasas de recaída. La evidencia demuestra que a mayor grado de disparidad HLA, menor incidencia de recaída pero mayor EICH<sup>(15)</sup>. El haploTMO no era considerado una posibilidad por las altas tasas de rechazo y de mortalidad, superior al 50%, debido a EICH aguda severa<sup>(16)</sup>. Se ha intentado controlar la EICH mediante la depleción de linfocitos T del inóculo, pero esto ha generado una lenta reconstitución inmunológica elevando la tasa de infecciones. Para reducir los efectos no deseados del haploTMO, se introdujeron nuevos protocolos que buscan la inhibición selectiva de los linfocitos T aloreactivos del donante y del receptor, manteniendo el efecto contra el linfoma, disminuyendo la EICH y controlando las infecciones.

### Trasplante haploidéntico

Con el objetivo de controlar las células T aloreactivas en el contexto del haploTMO, se consideran actualmente dos alternativas de abordaje y manipulación de las CPH:

- depleción de células T ex vivo (*T deplete*-TCD)
- inóculo sin depleción de células T (*T replete*-TCR).

A partir de los años 90 el grupo de Perugia (Aversa y col.) desarrolló un programa de haploTMO con régimen condicionante mieloablativo, depleción de células T ex vivo y altas dosis de células CD34+, en pacientes con leucemia mieloblástica aguda. Obtuvieron resultados aceptables en EICH aguda y crónica (8% y 7% respectivamente) y en mortalidad no asociada a recaída 36.5%<sup>(17)</sup>.

Posteriormente Ciceri y col. llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 266 pacientes adultos con leucemia aguda que fueron sometidos a haploTMO con depleción T ex vivo e infusión de globulina anti linfocitaria, utilizando CPH de sangre periférica. A pesar de la alta tasa de "engraftment" de neutrófilos (91%), fue sorprendente la elevada mortalidad debida a infecciones y neumonías intersticiales (TRM 25%-65%)<sup>(18)</sup>. Además la manipulación del inóculo en los haploTMO requiere un laboratorio de procesamiento de CPH, generando un alto costo. A su

vez esta selección es la responsable del retardo en la reconstitución inmune, las infecciones y como consecuencia, un aumento en la mortalidad relacionado al TMO.

Esto demostró la necesidad de desarrollar estrategias que optimicen la inmunidad post haploTMO y controlen la EICH. Con este objetivo se comenzaron a desarrollar distintos protocolos para la depleción de linfocitos T aloreactivos in vivo:

- depleción de células CD3/CD19.
- infusión de linfocitos con genes suicidas.
- inducción de células T regulatorias.
- depleción de células T con ciclofosfamida.
- uso de intensa inmunosupresión como profilaxis de EICH.

Con este último abordaje se han presentado diversos protocolos con combinaciones de inmunosupresión y fuente de CPH:

- Timoglobulina–Ciclosporina–Micoferolato–Metotrexato + Médula ósea y CPH periféricas estimuladas.
- Timoglobulina–Tacrolimus–Micoferolato–Rapamicina–Rituximab + CPH periféricas estimuladas.
- Timoglobulina–Ciclosporina–Micoferolato–Metotrexato–Basiliximab (anti CD25) + Médula ósea estimulada.

Entre los años 60 y 80, estudios en animales demostraron que altas dosis de ciclofosfamida (CFM) administrada luego del trasplante de piel o de células del bazo, prolongaba la supervivencia del injerto y reducía la enfermedad injerto contra huésped<sup>(19-20)</sup>. Posteriormente estudios prospectivos compararon la utilización de bajas dosis de ciclofosfamida con ciclosporina post TMO como profilaxis de EICH<sup>(21)</sup>. Los resultados demostraron el beneficio de la ciclosporina, con lo que se abandonó el uso de ciclofosfamida en la profilaxis de EICH.

En el año 2001 Luznik y col. comprueban en un sistema murino que el trasplante haploideéntico con acondicionamiento NMA (fludarabina e irradiación corporal total) asociado a altas dosis de ciclofosfamida post TMO, es capaz de producir un injerto estable de células del donante con un bajo riesgo de EICH<sup>(22)</sup>.

El fundamento se basa en la resistencia de las CPH del donante a la ciclofosfamida debido a una alta concentración de aldehído deshidrogenasa 1

(ALDH1), enzima encargada de inactivar la droga, mientras que los linfocitos expresan bajos niveles de la misma<sup>(23)</sup>. La función primaria de la ALDH1 es la síntesis de ácido retinoico, necesario en la diferenciación y proliferación de las CPH. Altas dosis de ciclofosfamida inmediatamente posterior a la infusión de CPH previenen la aloreactividad de los linfocitos T del donante y del receptor, disminuyendo la EICH y el rechazo del injerto, permitiendo el desarrollo de las CPH trasplantadas.

Distintos estudios clínicos han utilizado esta estrategia en haploTMO y los resultados son similares a los obtenidos en aloTMO con donante histoiéntico, demostrando eficacia y seguridad<sup>(24-26)</sup>.

Raiola y col. describen en 50 pacientes con enfermedades hematológicas de alto riesgo el haploTMO con médula ósea no manipulada, régimen condicionante mieloablativo, con altas dosis de ciclofosfamida post TMO y ciclosporina-micoferolato mofetil como profilaxis de EICH. El 90% de los pacientes presentaron “*engraftment*” completo al día +30. La incidencia de EICH aguda grado II-III fue 12% y EICH crónica 10%. La TRM sólo del 18%, con tasas de recaída de 26% y SLE para pacientes en remisión completa o enfermedad activa de 68% y 37% respectivamente<sup>(27)</sup>.

Un estudio del M. D. Anderson comparó haploTMO *T deplete* (33 pacientes) con haploTMO *T replete* (32 pacientes) utilizando ciclofosfamida post TMO, y demostró que el TMO *T replete* con un efectivo control de la EICH disminuye la NRM y mejora la supervivencia<sup>(28)</sup>.

La administración de ciclofosfamida post haploTMO pareciera ser una alternativa exitosa, más sencilla, menos costosa, generando una excelente reconstitución inmune y baja incidencia de infecciones severas<sup>(29-33)</sup>.

### **Linfoma de Hodgkin y trasplante haploideéntico**

En la última década, el grupo de Baltimore ha desarrollado haploTMO precedido por un acondicionamiento NMA, utilizando como fuente de células progenitoras la médula ósea sin manipulación y altas dosis de CFM (50mg/Kg/día) en el post trasplante inmediato.

Los resultados publicados en el 2008 corresponden a 2 centros: John Hopkins de Baltimore y Fred Hutchinson Cancer Research Center de Seattle<sup>(24)</sup>. Los pacientes (n=68) presentaban leucemia aguda

mieloblástica (40%), leucemia aguda linfoblástica (6%), LH (19%), linfoma no Hodgkin (15%) y leucemia mieloide crónica (6%). Los datos obtenidos se resumen en la siguiente tabla.

N	EICH aguda Grado II-IV a 200 días	EICH aguda Grado III-IV a 200 días	EICH crónica a 1 año	NRM	Falla del injerto	CMV	IFI
68	34%	6%	5-25%	15%	13%	38%	7%

CMV=citomegalovirus. IFI= infección fúngica invasiva

En este estudio los pacientes de Baltimore recibieron dos dosis de CFM (día +3 y +4), mientras que los pacientes trasplantados en Seattle sólo una dosis de CFM al día 3 post haploTMO. Todos asociaron tacrolimus y micofenolato mofetil (MMF) como profilaxis adicional de EICH y falla del injerto. El MMF se administró hasta el día +35, mientras que las dosis terapéuticas de tacrolimus continuaron hasta 180 días post TMO. (Figura 1)

El análisis de quimerismo mostró un 95% de “*engraftment*” sostenido a los 2 meses post haploTMO. La probabilidad de EICH aguda grado II-IV y III-IV fue de 34% y 6% respectivamente. (Figura 2A) La incidencia de EICH crónica fue menor con 2 dosis de CFM (5% vs. 25%, p=0.05). (Figura 2B)

La NRM a 100 días y 1 año fue de 4% y 15% y las probabilidades de recaída de 51% y 58% respectivamente. En esta serie, los pacientes con síndromes linfoproliferativos (LH, LNH, LLC) 26 de 68, tuvieron un riesgo significativamente menor de recaída, comparado con las neoplasias mieloides (RR 0.54, 95% IC 0.30-0.97, p=0.04). (Figura 3)

Un estudio retrospectivo de estos mismos centros evaluó a 90 pacientes con LH recaído/refractario que eran inelegibles para aloTMO con acondicionamiento mieloablatoivo y comparó los resultados obtenidos con régimen condicionante NMA en aloTMO con donante relacionado (38/90), no relacionado (24/90) y haploidéntico (28/90)<sup>(34)</sup>. Todos eran pacientes fuertemente tratados con una media de 5 líneas terapéuticas, el 83% con radioterapia local previa y el 92% recaídos post TAMO.

La sobrevida a 2 años fue similar entre las distintas fuentes de CPH (DR 53%, DNR 58%, DH 58%). Luego de un seguimiento de 25 meses, la sobrevida

libre de progresión y la incidencia de recaída/progresión fue 23% y 56% (donante relacionado HLA idéntico), 29% y 63% (donante no relacionado), 51% y 40% (donante haploidéntico) respectivamente; con una diferencia significativa a favor del haploTMO en sobrevida libre de progresión.

La NRM fue significativamente menor para los haploTMO (p=0.02). La incidencia de EICH aguda grado III-IV y EICH crónica fue 16%/50% para DR, 8%/63% para DNR y 11%/35% para DH.

Burroughs y col. demostraron que el trasplante haploidéntico permite obtener mejores resultados, con actividad antitumoral efectiva para el LH y toxicidad aceptable en comparación con DR y DNR. (Figura 4)

En el año 2014 el grupo de Génova presentó un estudio de 26 pacientes con LH avanzado sometidos a haploTMO con acondicionamiento NMA (esquema utilizado por Luznik y col.), médula ósea no manipulada como fuente de CPH y profilaxis de EICH con CFM post TMO, MMF y un inhibidor de calcineurina<sup>(24, 35)</sup>.

Todos los pacientes habían recibido TAMO y el 65% tenía algún grado de actividad de la enfermedad al momento del haploTMO.

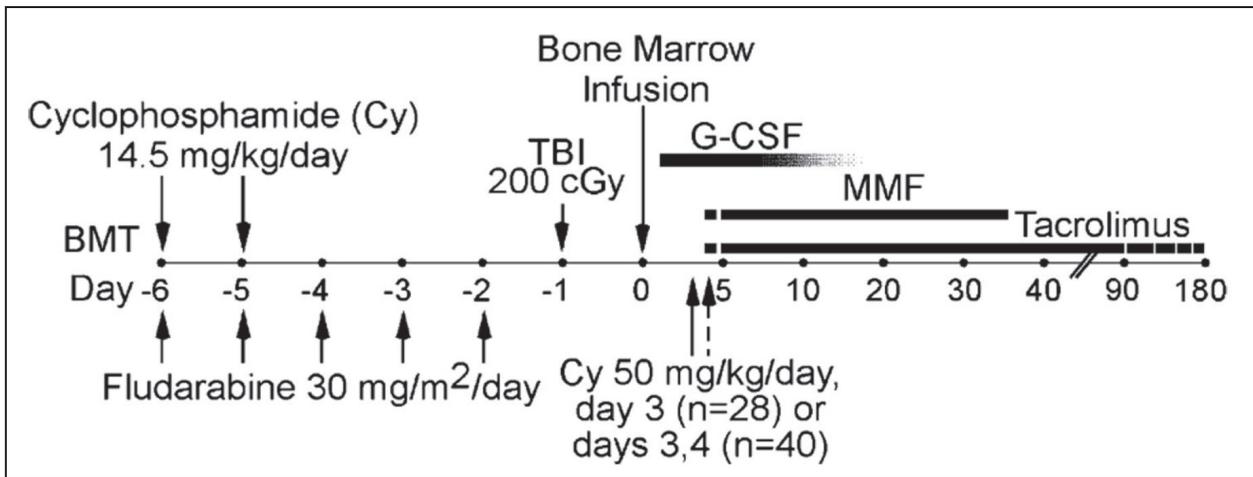
Demostraron una media de recuperación de neutrófilos y plaquetas de 18 y 23 días respectivamente, con un “*engraftment*” sostenido en el 96% de los pacientes. La incidencia de EICH aguda grado II-IV fue del 24% y crónica del 8%, resultados semejantes o incluso mejores que los obtenidos con otras fuentes de CPH. La TRM fue del 4%.

A los 2 años 21 pacientes se encontraban vivos y 20 libres de enfermedad, con una incidencia de recaída del 31%. (Figura 5)

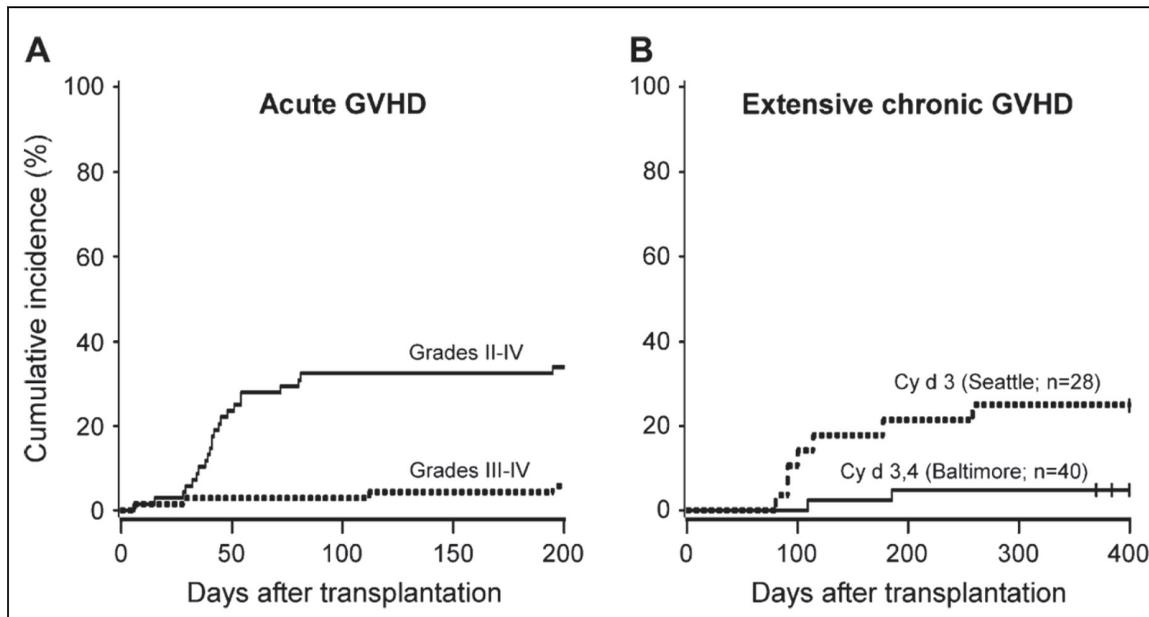
Es interesante mencionar que los 6 pacientes recaí-

dos post haploTMO fueron tratados con quimioterapia e infusión de linfocitos del donante (DLI) y luego de 8 meses de seguimiento no se reportó EICH y 3 pacientes (50%) se mantuvieron en remisión. Probablemente la tolerancia de las células T regulatorias y el efecto injerto vs linfoma que generan estos protocolos se traducen en bajas tasas de EICH post haploTMO y post DLI. Estos resultados (sobrevida libre de enfermedad a 4 años del 63%) sugieren la existencia de un efecto injerto vs. LH en el contexto del haploTMO seguido de CFM.

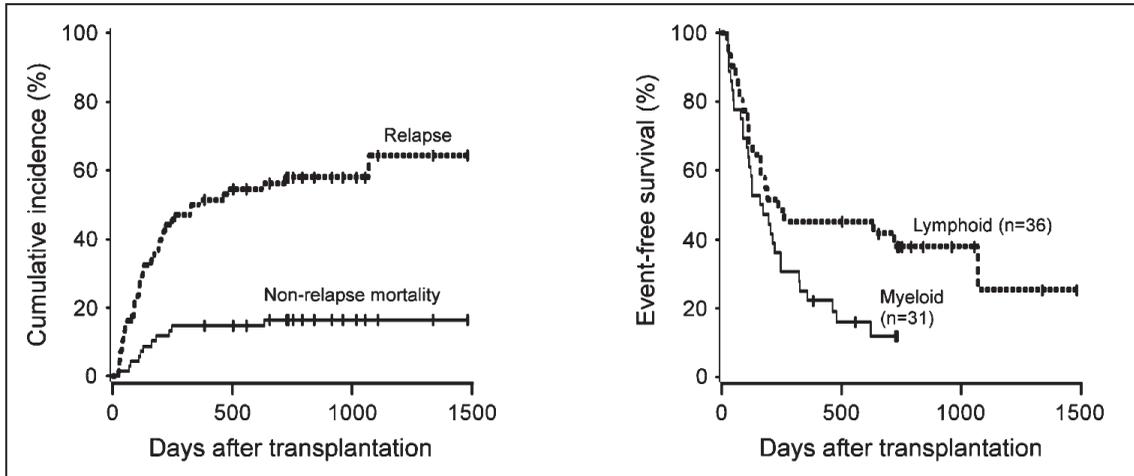
La recaída post haploTMO continúa siendo un problema a resolver en pacientes sometidos a acondicionamientos NMA<sup>(36)</sup>. El uso de DLI es una alternativa a considerar, ya que los pacientes con LH presentan mejores respuestas a esta terapéutica. Ghisso y col. demuestran luego de 1 a 3 ciclos de quimioterapia con Bendamustina o Gemcitabina una tasa de respuesta global del 70% (media de respuesta de 9 meses) y un 40% de PET-TC negativos. Las tasas de respuesta son mayores a las obtenidas luego de aloTMO y DLI<sup>(37)</sup>. (Figura 6)



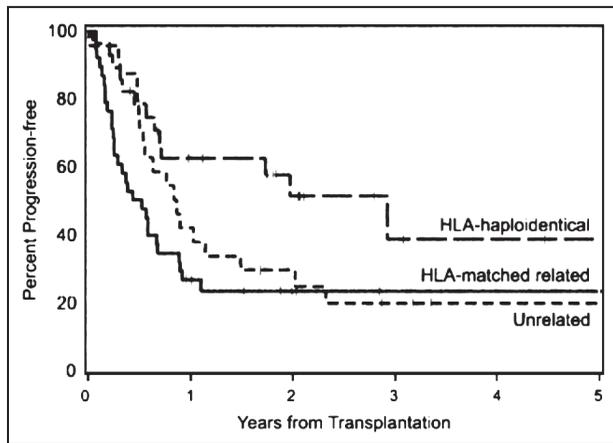
**Figura 1:** Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ y col. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14:641-650



**Figura 2:** Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ y col. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14:641-650

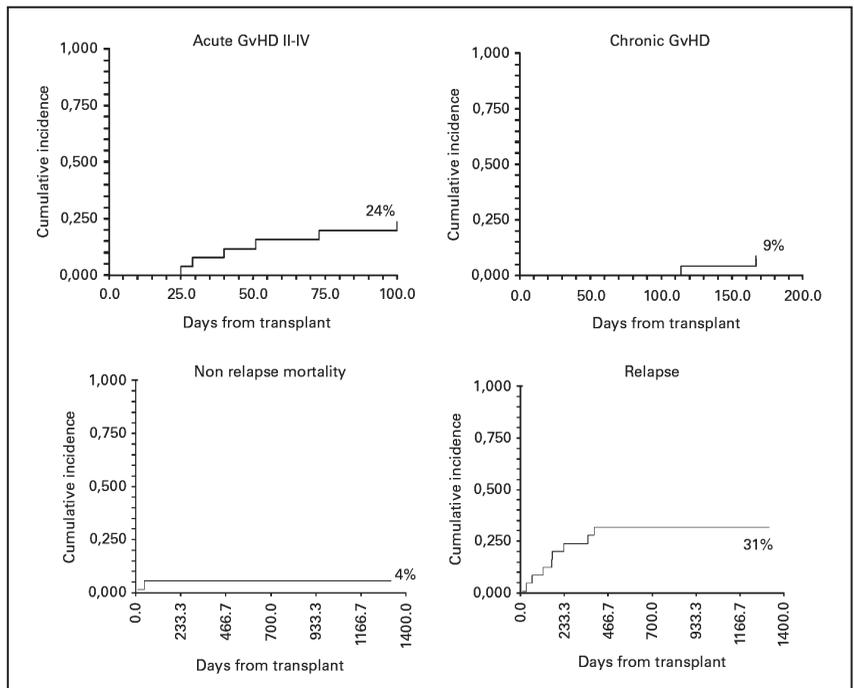


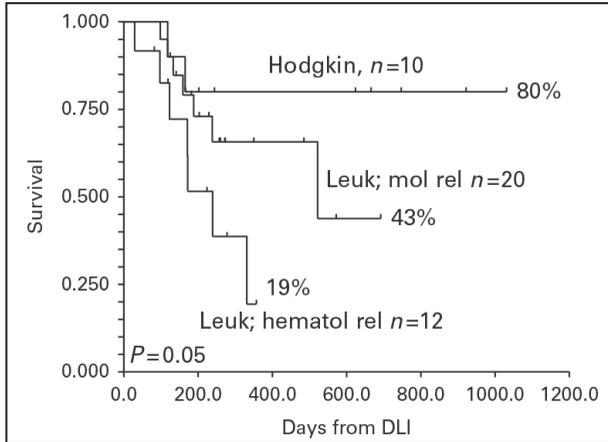
**Figura 3:** Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ y col. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14:641-650



**Figura 4:** Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM y col. Comparison of Outcomes of HLA-Matched Related, Unrelated, or HLA-Haploidentical Related Hematopoietic Cell Transplantation following Nonmyeloablative Conditioning for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14:1279-1287

**Figura 5:** Raiola AM, Dominietto A, Varaldo R y col. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2014; 49:190-194





**Figura 6:** Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F y col. DLI after haploidentical BMT with post-transplant CY. Bone Marrow Transplantation Biol Blood Marrow Transplant 2015; 50:56-61

**Conclusiones**

En aquellos pacientes con LH quimiosensible recaído post TAMO que carecen de un donante histoiéntico, o el tiempo a la colecta de un donante no relacionado es muy prolongado, el trasplante haploidentico es una opción a considerar.

Actualmente todas las fuentes de CPH (DR, DNR y DH) son una alternativa válida en aloTMO<sup>(38-40)</sup>.

Los regimenes condicionantes NMA o RIC son los elegidos para el aloTMO en pacientes con LH con cualquier tipo de donante de células progenitoras hematopoyéticas.

La posibilidad de evitar la depleción de células T en el injerto ha mejorado las tasas de TRM y el tiempo de reconstitución inmunológica. De todos los protocolos que se consideran en el contexto del haploTMO, la CFM post trasplante pareciera ser lo más efectivo como profilaxis de EICH, al prevenir el rechazo y no eliminaría el efecto injerto vs linfoma. En el haploTMO *T replete* la mortalidad relacionada al trasplante es baja, así como la incidencia de EICH. En el programa de haploTMO del Hospital Británico utilizamos CFM post TMO como esquema de profilaxis de EICH y médula ósea no manipulada como fuente de CPH. Para todos los pacientes con LH el acondicionamiento es no mieloablativo. Al momento de la recaída post haploTMO, la utilización de DLI permitiría prolongar la sobrevida de los pacientes con LH avanzado. Futuros estudios definirán si la selección de un donante haploidentico es más beneficiosa que un donante relacionado para trasplante alogeneico en LH.

**Declaración de conflictos de interés:**

La autora declara no poseer conflictos de interés.

**Bibliografía**

1. Eich HT, Diehl V, Görgen H y col. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin’s lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group. HD11 trial. J Clin Oncol 2010; 28:4199-4206.
2. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M y col. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin’s disease: a randomised trial. Lancet 2002; 359:2065-2071.
3. Sureda A, Bader P, Cesaro S y col. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplantation 2015; 50:1037-1056.
4. Sureda A, Canals C, Arranz R y col. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin’s lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica 2012; 97:310-317.
5. Van Den Neste E, Casasnovas O, André M y col. Classical Hodgkin’s lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. Haematologica 2013; 98:1185-1195.
6. Isidori A, Piccaluga PP, Loscocco F. High-dose therapy followed by stem cell transplantation in Hodgkin’s lymphoma: past and future. Expert Rev Hematol. 2013; 6:451-464.

7. Falkenburg JH, Warren EH. Graft versus leukemia reactivity after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17:S33-S38.
8. Dann EJ, Daugherty CK, Larson RA. Allogeneic bone marrow transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 20:369-374.
9. Freytes C, Loberiza F, Douglas Rizzo J y col. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood* 2004; 104:3797-3803.
10. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G y col. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31:667-678.
11. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Sibai H y col. Managing Hodgkin lymphoma relapsing after autologous hematopoietic cell transplantation: a not-so-good cancer after all! *Bone Marrow Transplant* 2014; 49:599-606.
12. Basquiera A, Abichain P, García P y col. Resultados de pacientes que inician una búsqueda de donante no emparentado en Argentina: experiencia del Hospital Privado de Córdoba. *Hematología* 2014; 18: 217-225.
13. Robinson SP, Sureda A, Canals C y col. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009; 94:230-238.
14. Anasetti A, Aversa F, Brunstein C y col. Back to the Future: Mismatched Unrelated Donor, Haploidentical Related Donor, or Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation? *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18:S161-S165.
15. Anasetti C, Beatty PG, Storb R y col. 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.
16. Kernan NA, Flomemberg N, Dupont B y col. Graft rejection in recipients of T cell depleted HLA-nonidentical marrow transplants for leukemia: identification of host derived anti-donor allocytotoxic T lymphocytes. *Transplantation* 1987; 43:482-487.
17. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A y col. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol*. 2005; 23:3447-3454.
18. Ciceri F, Labopin M, Aversa F y col. 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.
19. Santos GW, Owens AH. A comparison of the effects of selected cytotoxic agents on allogeneic skin graft survival in rats. *Bull Hopkins Hosp*. 1965; 116:327-340.
20. Mayumi H, Himeno K, Tokuda N y col. Drug-induced tolerance to allografts in mice. VII. Optimal protocol and mechanism of cyclophosphamide-induced tolerance in an H-2 haplotype-identical strain combination. *Transplant Proc*. 1986, 18: 363-369.
21. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R y col. Cyclosporine plus methylprednisolone versus cyclophosphamide plus methylprednisolone as prophylaxis for graft-versus-host disease: a randomized double-blind study in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Clin Transpl*. 1987; 1:21-28.
22. Luznik L, Jalla S, Engstrom LW y col. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and post-transplantation cyclophosphamide. *Blood*. 2001; 98:3456-3464.

23. Jones RJ. Haploidentical Transplantation: Repurposing Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18:1771-1775.
24. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ y col. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14:641-650.
25. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL y col. Alternative donor transplantation after reduced-intensity conditioning: results of parallel phase II trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood*. 2011; 118:282-288.
26. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA y col. 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 *Jco* 2013; 10:1310-1316.
27. Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A y col. Unmanipulated Haploidentical Bone Marrow Transplantation and Posttransplantation Cyclophosphamide for Hematologic Malignancies after Myeloablative Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19:117-122.
28. Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM y col. Improved Early Outcomes Using a T Cell Replete Graft Compared with T Cell Depleted Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18:1835-1844.
29. Munchel AT, Kasamon YL, Fuchs EJ. Treatment of hematological malignancies with nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation and high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011; 24: 359-368.
30. Bacigalupo A, Dominietto A, Ghiso A. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: S37-S39.
31. Luznik L, Engstrom LW, Iannone R y col. Posttransplantation cyclophosphamide facilitates engraftment of major histocompatibility complex-identical allogeneic marrow in mice conditioned with low-dose total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 131-138.
32. Luznik L, Fuchs EJ. High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Res*. 2010; 47: 65-77.
33. Luznik L, Jones RJ, Fuchs EJ. High-dose cyclophosphamide for graft-versus-host disease prevention. *Curr Opin Hematol*. 2010; 17:493-499.
34. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM y col. Comparison of Outcomes of HLA-Matched Related, Unrelated, or HLA-Haploidentical Related Hematopoietic Cell Transplantation following Nonmyeloablative Conditioning for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14:1279-1287.
35. Raiola AM, Dominietto A, Varaldo R y col. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2014; 49:190-194.
36. Zeidan AM, Forde PM, Symons H y col. HLA-Haploidentical Donor Lymphocyte Infusions for Patients with Relapsed Hematologic Malignancies after Related HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20:314-318.
37. Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F y col. DLI after haploidentical BMT with post-transplant CY. *Bone Marrow Transplantation Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 50:56-61.

38. Perales MA, Ceberio I, Armand P y col. Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Hodgkin Lymphoma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21:971-983.
39. Messer M, Steinzen A, Vervolgyi E y col. Unrelated and alternative donor allogeneic stem cell transplant in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Leuk Lymph*.2014; 55:296-306.
40. Sureda A, Bader P, Cesaro S y col. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *European Society for Blood and Marrow Transplantation* 2015; 50:1037-1056.