

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA



Facultat de **M**edicina i **O**dontologia

Departamento de Medicina

Programa de doctorado 3139



**Enfermedad Injerto Contra Receptor: Factores Predictivos para
su Desarrollo en la Era de la Ciclofosfamida Postrasplante y
Resultados del Tratamiento con Fotoaféresis Extracorpórea**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Pedro Asensi Cantó

Dirigida por:

Dra. Inés Gómez Seguí

Prof. Jaime Sanz Caballer

Valencia, Diciembre 2024

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Gómez Seguí, Inés. N.I.F. 24384197-B. Departamento/Instituto: Hematología y Hemoterapia. Centro: Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

2.- Apellidos y nombre: Sanz Caballer, Jaime. N.I.F. 24374232-M. Departamento/Instituto: Medicina. Centro: Universitat de València.

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: Sanz Caballer, Jaime. N.I.F. 24374232-M. Departamento/Instituto: Medicina. Centro: Universitat de València.

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "Enfermedad Injerto Contra Receptor: Factores Predictivos para su Desarrollo en la Era de la Ciclofosfamida Postrasplante y Resultados del Tratamiento con Fotoaféresis Extracorpórea"

de D/Dña. Pedro Asensi Cantó,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 19 de diciembre de 2024

Fdo.: Inés Gómez Seguí

Fdo.: Jaime Sanz Caballer

Fdo.: Jaime Sanz Caballer

Directora

Director

Tutor

ESCUELA DOCTORAL

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

*Facultat de Medicina i Odontologia, Av. Blasco Ibañez nº 15, 46010-Valencia, Tel. 963864100 - Fax: 963864173
email: doctorado.medicina@uv.es
Web: www.uv.es/doctoratmedicina*

AGRADECIMIENTOS

A los directores de esta Tesis Doctoral. A Inés, por ser la primera en responder que sí, por su practicidad y por facilitarme al máximo el camino. A Jaime, por su modestia, su excepcional carácter y por ser un jefe ejemplar. A ambos, por aceptar la sobrecarga de trabajo que ha supuesto esta Tesis Doctoral.

A Miguel Ángel Sanz, por sus “sesiones de desborricamiento” en las que con vehemencia, pero también con mucho cariño, se acabó de pulir esta Tesis Doctoral.

A los compañeros hematólogos del Hospital La Fe, por hacer que ir todos los días al hospital se parezca muy poco a un trabajo. En especial a mis compañeras de Banco de Sangre (Pilar y Marta), a mis compañeros de TPH (Marta, Aitana, Juan, Pedro, Paula, Alberto y Aurora) y a mis CoR (Pilar y Jürgen). Extiendo este agradecimiento a los compañeros de Oncología Pediátrica, sobre todo a Chema, Carol, Bárbara y Bienvenida, por sus comentarios y ayuda con las particularidades del TPH en pediatría.

Al personal de enfermería y auxiliares de la planta de hospitalización de hematología, del hospital de día y del banco de sangre y aféresis, cuya dedicación y profesionalidad contribuyen de manera decisiva al bienestar de pacientes y familiares.

A mi padre, por transmitirme su pasión por la investigación y la ciencia. A mi madre, por no dudar en acompañarme a donde hiciera falta. A Antoin e Inma, por ser la chispa de nuestra familia. A Elena, por su generosidad y paciencia y por lo que está por venir.

A los pacientes, por perdonar mis errores.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	15
1.2. Enfermedad injerto contra receptor	16
1.2.1. Factores de riesgo	16
1.2.2. Fisiopatología	17
1.2.3. Diagnóstico, gradación y evaluación de la respuesta	21
1.2.4. Ciclofosfamida post-trasplante como profilaxis de la EICR	22
1.2.4. Tratamiento de primera y segunda línea y otras alternativas para EICR refractaria.	25
1.3. Fotoaféresis extracorpórea.....	26
1.3.1. Ensayos clínicos de fotoaféresis extracorpórea en EICR	28
1.3.2. Modalidades de FEC y esquemas de tratamiento	32
2. HIPÓTESIS	35
3. OBJETIVOS	39
4. METODOLOGÍA	43
4.1. Poblaciones de los estudios.....	45
4.2. Procedimiento del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.....	46
4.2.1. Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Terapia Celular	46
4.2.1. Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Oncología Pediátrica	51
4.3. Diagnóstico, gradación y evaluación de la respuesta al tratamiento de la EICR	53
4.4. Procedimiento de la fotoaféresis extracorpórea	55
4.5. Análisis estadístico	56
5. RESULTADOS.....	57
5.1. Incidencia, factores de riesgo y respuesta a terapia de la EICR aguda en adultos que han recibido profilaxis con PTCy/siro/MMF.....	59
5.1.1. Características de los pacientes, de la neoplasia hematológica y del trasplante ...	59
5.1.2. Incidencia y características clínicas de la EICR aguda	60
5.1.3. Respuesta al tratamiento de la EICR	62
5.1.3. Resultados de supervivencia.....	63
5.1.4. Factores de riesgo para la incidencia de EICR aguda, respuesta a la terapia y muerte relacionada con EICR aguda.	65
5.2. Fotoaféresis extracorpórea en pacientes adultos.....	66
5.2.1. Características de los pacientes y del tratamiento con FEC	66
4.2.2. Seguridad y factibilidad del tratamiento con FEC	68
5.2.3. Eficacia	68
5.2.4. Supervivencia y otros resultados del TPH.....	70
5.3. Fotoaféresis extracorpórea en pacientes pediátricos	71
5.3.1. Características de los pacientes y del tratamiento con FEC	71
5.3.2. Seguridad y factibilidad del tratamiento con FEC	73
5.3.3. Eficacia	74
6. DISCUSIÓN.....	77
7. CONCLUSIONES.....	87
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91
9. ANEXO 1	127
10. ANEXO 2	137
11. ANEXO 3	147

Esta tesis doctoral se presenta como compendio de publicaciones, de acuerdo a los requisitos exigidos por la Escuela de Doctorado de la Universidad de Valencia. A continuación se identifican los tres artículos originales que conforman la presente tesis doctoral.

Artículo 1.

Asensi Cantó P, Gómez-Seguí I, Montoro J, Villalba Montaner M, Chorão P, Solves Alcaína P, Santiago Balsera M, Lloret Madrid P, Solís Ruiz J, Sopeña Pell-Ilderton C, Martínez Campuzano D, Granados Serrano P, Eiris Del Río J, Louro A, Rebollar P, Perla A, Benavente R, De la Rubia Comos J, Sanz MA, Balaguer A, Sanz J. Incidence, risk factors and therapy response of acute graft-versus-host disease after myeloablative hematopoietic stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2024 Nov;59(11):1577-1584. doi: 10.1038/s41409-024-02391-3. Epub 2024 Aug 24. PMID: 39181954.

La revista *Bone Marrow Transplantation* es la revista oficial de la *European Society for Blood and Marrow Transplantation* y tuvo en el año 2023 un factor de impacto de 4.5, ocupando la posición 21 de 97 de la categoría HEMATOLOGY (Q1) y 6 de 31 en la categoría TRANSPLANTATION (Q1).

Artículo 2.

Asensi Cantó P, Sanz Caballer J, Sopeña Pell-Ilderton C, Solís Ruiz J, Lloret Madrid P, Villalba Montaner M, Facal Malvar A, Chorão P, Guerreiro M, Balaguer Roselló A, Montoro Gómez J, Santiago Balsera M, Solves Alcaína P, Sanz Alonso MÁ, De la Rubia Comos J, Gómez-Seguí I. Real-World Experience in Extracorporeal Photopheresis for Adults with Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther*. 2023 Dec;29(12):765.e1-765.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2023.09.001. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37703997.

La revista *Transplantation and Cellular Therapy*, anteriormente conocida como *Biology of Bone Marrow Transplantation*, es la revista oficial de la *American Society of Transplantation and Cellular Therapy* y tuvo en el año 2023 un factor de impacto de 3.6, ocupando la posición 7 de 31 en la categoría TRANSPLANTATION (Q1).

Artículo 3.

Asensi Cantó P, Sanz Caballer J, Fuentes Socorro C, Solves Alcaína P, Lloret Madrid P, Solís Ruíz J, Torres Guerola B, de la Rubia Comos J, Fernández Navarro JM, Gómez-Seguí I. Role of extracorporeal photopheresis in the management of children with graft-vs-host disease. *J Clin Apher*. 2022 Dec;37(6):573-583. doi: 10.1002/jca.22012. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36134700.

La revista *Journal of Clinical Apheresis* es la revista oficial de la *American Society for Apheresis* y tuvo en el año 2023 un factor de impacto de 1.4, ocupando la posición 74 de 97 de la categoría HEMATOLOGY (Q4).

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

8-MOP	8-metoxipsoraleno
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIR	Acondicionamiento de intensidad reducida
AMA	Acondicionamiento mieloablativo
ATG	Globulina antitimocítica
CI	Intervalo de confianza
CIBMTR	Center for International Blood & Marrow Transplant Research
CSFR-1	Receptor del factor estimulador de colonias 1
DAMP	Patrón molecular asociado a daño
DHI	Donante hermano idéntico
DENI	Donante emparentado no idéntico
DNEI	Donante no emparentado idéntico
DNENI	Donante no emparentado no idéntico
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EICR	Enfermedad Injerto Contra Receptor
FEC	Fotoaféresis extracorpórea
HLA	Antígeno leucocitario humano
HR	Hazard ratio
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry
ICN	Inhibidores de la calcineurina
IL-17	Interleucina-17
ISCT	International Society for Cell & Gene Therapy
JACIE	Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT
LMA	Leucemia mieloide aguda

LLA	Leucemia linfoblástica aguda
MAGIC	Mount Sinai Acute GVHD International Consortium
MHC	Antígeno mayor de histocompatibilidad
MMF	Micofenolato de mofetilo
MRT	Mortalidad relacionada con el trasplante
MTOR	Diana de la rapamicina en mamíferos
MTX	Metotrexate
NIH	National Institute of Health
NMP	Neoplasia mieloproliferativa
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
OR	Odds Ratio
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos
PDGF- α	Factor de crecimiento α derivado de plaquetas
PTCy	Ciclofosfamida post-trasplante
PTCy/Siro/MMF	Ciclofosfamida post-trasplante, sirolimus y micofenolato mofetilo
PTCy/tac/MMF	Ciclofosfamida post-trasplante, tacrolimus y micofenolato mofetilo
RIC	Rango intercuartílico
SG	Supervivencia global
SLR	Supervivencia libre de recaída
SLRE	Supervivencia libre de recaída y de EICR
SMD	Síndrome mielodisplásico
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TCR	Receptor de la célula T
TGF- β	Factor de crecimiento transformante β
UTPH-TC	Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Terapia Celular
UVA	Ultravioleta A

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento que permite la recuperación de la hematopoyesis en una médula ósea funcionalmente insuficiente (Copelan, 2009). En el TPH alogénico, los progenitores se obtienen a partir de un donante sano y esto se traduce en una doble aplicación clínica. En primer lugar, permite consolidar la remisión de neoplasias hematológicas mediante una interacción inmune entre las células inmunitarias derivadas del injerto y las células tumorales que potencialmente hubiesen sobrevivido a la quimioterapia (efecto injerto contra leucemia). En segundo lugar, permite la eliminación de alteraciones a nivel de la célula madre hematopoyética mediante la sustitución por progenitores hematopoyéticos del donante que carezcan de dicha alteración. Así, el TPH alogénico constituye un estándar de tratamiento con potencial curativo en muchas enfermedades hematológicas malignas y también en algunas inmunodeficiencias primarias, en enfermedades autoinmunes y en enfermedades congénitas como las hemoglobinopatías y otras enfermedades metabólicas (Snowden *et al*, 2022).

De acuerdo con los datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) en 2023 se realizaron un total de 3 717 TPH en España, de los cuales 1 464 (39,4%) fueron TPH alogénicos (Memoria de Actividad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, 2023). Estos datos confirman una tendencia creciente del número de procedimientos durante las últimas dos décadas, no alcanzando los 2 000 TPH anuales en los años 2004-2006 y superando los 3 500 TPH los años 2021-2023 (Figura 1).

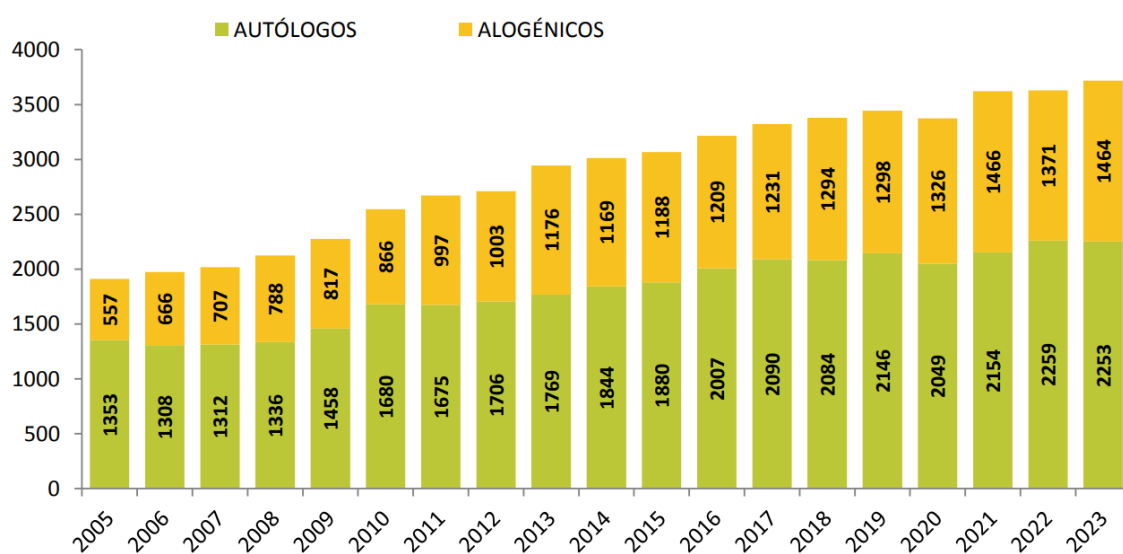


Figura 1. Número de trasplantes de progenitores hematopoyéticos realizados en España en los últimos años. Fuente: Organización Nacional de Trasplantes.

Entre los factores que han contribuido a este incremento del número de pacientes que pueden beneficiarse de un TPH alogénico, cabe destacar fundamentalmente: 1) la generalización del uso de donantes alternativos (Niederwieser *et al*, 2022; Gagelmann *et al*, 2019), como el donante haploidéntico o el donante no emparentado idéntico (DNEI) cuando no se dispone de un donante hermano idéntico (DHI); y 2) la introducción de esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR), menos tóxicos que los tradicionales acondicionamientos mioablativos (AMA), que han posibilitado que cada vez más pacientes de edad avanzada o con comorbilidades sean considerados candidatos al procedimiento (Gagelmann & Kröger, 2021).

1.2. Enfermedad injerto contra receptor

La reacción inmune derivada del injerto no se limita a tratar de eliminar a las células malignas, sino que puede dirigirse a las células de otros órganos diana en el huésped, produciendo la enfermedad injerto contra receptor (EICR). Según los datos del *Center for International Blood & Marrow Transplant Research* (CIBMTR), la EICR fue la tercera causa de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) en adultos que recibieron un TPH alogénico entre 2018 y 2020 en Estados Unidos, suponiendo el 12%, 14% y 5% de la mortalidad en los 100 primeros días en trasplantes de DHI, DNEI y donantes haploidénticos, respectivamente (Bolon *et al*, 2022).

La EICR puede clasificarse en EICR aguda, que puede afectar a la piel, el intestino y el hígado, y la EICR crónica, que puede afectar a cualquier órgano pero más frecuentemente a piel, boca, ojos, genitales, sistema musculoesquelético, tracto gastrointestinal, hígado y pulmones (Zeiser & Blazar, 2017a; Malard *et al*, 2023a; Zeiser & Blazar, 2017b; Malard & Mohty, 2023). La subcategoría de EICR solapado incluye la coexistencia de signos o síntomas de EICR aguda y de EICR crónica (Jagasia *et al*, 2015).

1.2.1. Factores de riesgo

Para la EICR aguda, en un análisis reciente que ha incluido a 102 557 pacientes, los donantes no emparentados, la ausencia de respuesta completa pre-transplante y las donantes femeninas para receptores masculinos fueron variables asociadas con un aumento significativo de la incidencia de EICR aguda en el análisis multivariable (Greinix *et al*, 2022). En la misma línea, en un estudio anterior con 2 941 pacientes, los donantes no emparentados —y también los donantes emparentados con disparidad en los antígenos leucocitarios humanos (HLA)—

tuvieron un mayor riesgo de EICR aguda. Este estudio identificó además la administración de irradiación corporal total como un potente factor de riesgo (Flowers *et al*, 2011).

Por su parte, el principal factor de riesgo para el desarrollo de EICR crónica es el antecedente de haber presentado EICR aguda. En el análisis del *Fred Hutchinson Cancer Research Center*, tras ajustar por la presencia de EICR aguda, algunos factores de riesgo de EICR crónica son compartidos con el EICR aguda (Flowers *et al*, 2011). Por ejemplo, los donantes con dispareidad HLA o los donantes no relacionados se detectan como factores de riesgo para el EICR crónica, aunque con menor riesgo que para el EICR aguda, y también los donantes femeninos para receptores masculinos, en este caso con mayor riesgo para el caso de EICR crónica. Adicionalmente, este análisis halló factores de riesgo para el desarrollo de EICR crónica, como la obtención de los progenitores hematopoyéticos de la sangre periférica o la mayor edad de donantes y receptores, que no parecían tener efecto sobre la incidencia de EICR aguda.

1.2.2. Fisiopatología

La fisiopatología de la EICR no está plenamente esclarecida, pues involucra vías metabólicas y de señalización celular complejas, probablemente solapadas, que además se ven claramente influidas por variables relacionadas con la enfermedad que motiva el TPH, el grado de histocompatibilidad entre donante y receptor, el procesamiento del injerto, la terapia de acondicionamiento o la propia profilaxis de la EICR, entre otras (Zeiser & Blazar, 2017a; Malard *et al*, 2023a; Zeiser & Blazar, 2017b; Malard & Mohty, 2023; Pidala *et al*, 2024). Además, diferencias en la genética o en el microbioma pueden limitar tanto la traslación a humanos de datos obtenidos en modelos animales (Zeiser & Blazar, 2016) como la aplicabilidad de los datos obtenidos en humanos a un individuo concreto.

Durante las fases más precoces del TPH alogénico cambios en el citoesqueleto y metabolismo celular permiten un aumento de la migración y de la proliferación de las células endoteliales. De hecho, la angiogénesis se ha identificado en modelos animales como el evento inicial en la fisiopatología de la EICR aguda (Riesner *et al*, 2017). Desde estos vasos, la migración de los neutrófilos a los órganos diana de la EICR aguda es estimulada por la pérdida de la integridad de las barreras epiteliales tras el acondicionamiento (Fischer *et al*, 2017). El infiltrado inflamatorio tiene valor pronóstico en EICR aguda y, en presencia de patógenos, es capaz de generar daño tisular mediante la generación de especies reactivas de oxígeno (Socié *et al*, 2004; Van Bekkum *et al*, 1974; Schwab *et al*, 2014). A continuación, la liberación de sustancias con patrones moleculares asociados a daño (DAMP) o con patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) desencadena respuestas inmunitarias que involucran tanto a la inmunidad

innata como a la inmunidad adaptativa (Figura 2). Los DAMP con más relevancia en la fisiopatología de la EICR aguda incluyen el ATP (Wilhelm *et al*, 2010; Deaglio *et al*, 2007; Tsukamoto *et al*, 2012), el ácido úrico (Jankovic *et al*, 2013) o el eje de la interleucina 33 y del supresor de la tumorigénesis 2 (Reichenbach *et al*, 2015; Zhang *et al*, 2015), entre otros (Toubai *et al*, 2016). Aunque se ha analizado el rol específico de algunos PAMP en modelos animales (Cooke *et al*, 2002), actualmente el mayor interés se centra en analizar la expansión de géneros concretos de bacterias, por ejemplo *Enterococcus* (Stein-Thoeringer *et al*, 2019) o *Blautia* (Jenq *et al*, 2015), o la diversidad de la microbiota intestinal en su totalidad (Peled *et al*, 2020), y cómo el uso de antibióticos de amplio espectro o las estrategias de descontaminación intestinal pueden influir sobre estas variables y acabar impactando sobre los resultados del TPH alogénico (Vossen *et al*, 2014; Rashidi *et al*, 2023).

Los DAMP y los PAMP activan las células presentadoras de antígenos para la presentación de antígenos a las células T (Shlomchik *et al*, 1999; Chakraverty & Sykes, 2007), a través de la interacción entre el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la célula presentadora de antígenos y el receptor del linfocito T (TCR). Esta presentación antigénica necesita de otras señales de coestimulación positiva (Saha *et al*, 2016; Kumar *et al*, 2018) y la respuesta final depende del grado de compatibilidad HLA entre donante y receptor así como del tipo de linfocito T que la efectúa (Teshima *et al*, 2002; Matte-Martone *et al*, 2008). Además, la aloreactividad de las células T varía enormemente dentro de los diferentes subgrupos de linfocitos T y a lo largo de sus estadios madurativos, lo que ha motivado el desarrollo de diferentes estrategias de depleción del injerto con el fin de minimizar la incidencia de EICR y de potenciar el efecto injerto contra tumor y la protección frente a patógenos (Or-Geva & Reisner, 2016). Por último, las células T activadas son capaces de desarrollar una citotoxicidad celular dirigida a células del receptor a través del eje Fas y su ligando, FasL, y de la secreción de perforinas y granzimas (Baker *et al*, 1996; Graubert *et al*, 1997).

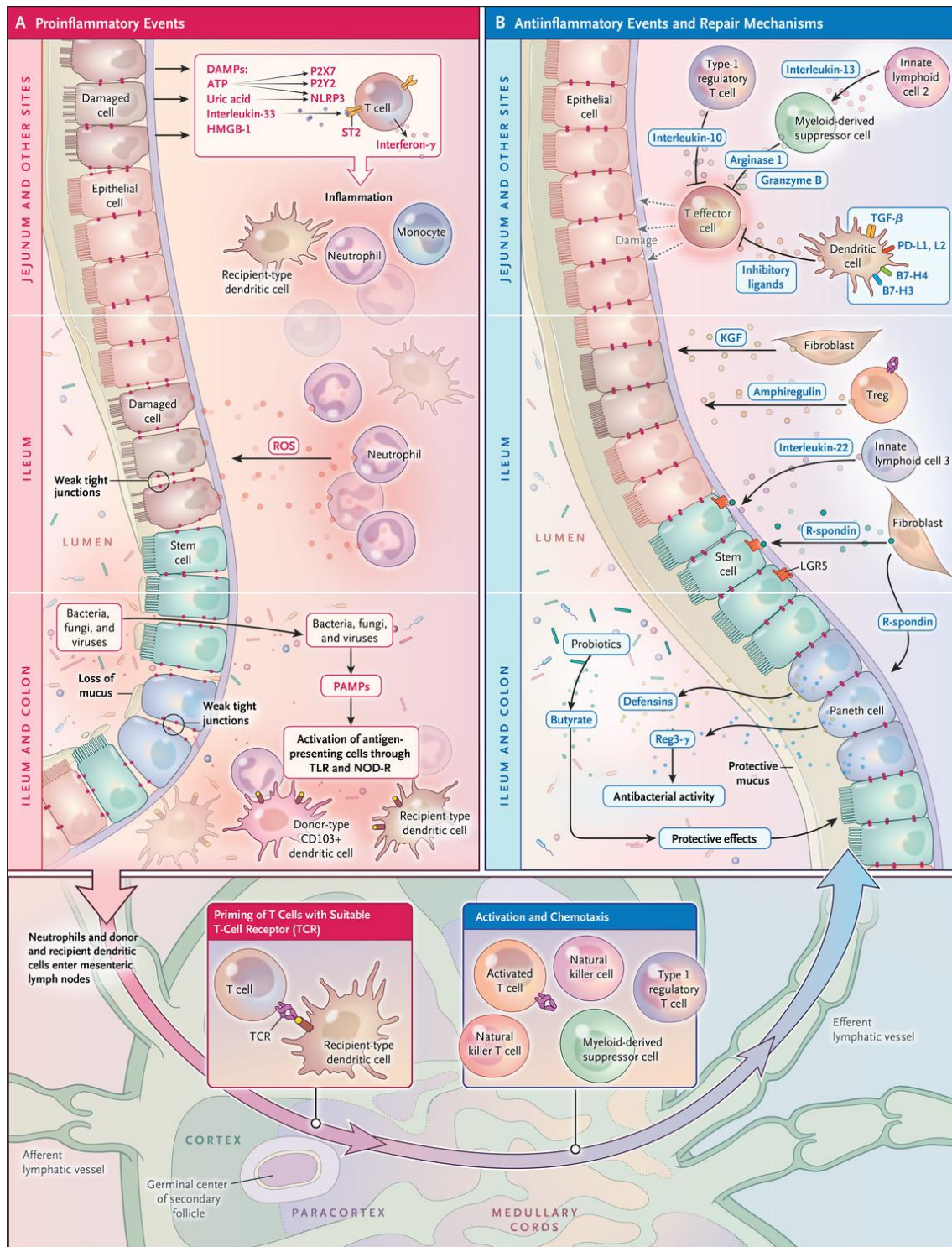


Figura 2. Fisiopatología de la EICR aguda. En una primera fase el daño producido por el acondicionamiento y las infecciones provocan la liberación de sustancias con patrones moleculares asociados a daño y con patrones moleculares asociados a patógenos. Estas moléculas estimulan a las células dendríticas para la presentación de antígenos a los linfocitos T, que coordinan la activación de otras células inmunes y que finalmente acaban generando un ataque inmunitario y daño orgánico. Otros eventos anti-inflamatorios y células reguladoras contrarrestan esta activación inmunitaria aberrante y pueden permitir la reducción de la inflamación y la reparación tisular. Fuente: Zeiser & Blazard, 2017a.

La fisiopatología de la EICR crónica, ilustrada en la Figura 3, puede dividirse conceptualmente en tres fases: inflamación inicial, inflamación crónica y fibrosis (Zeiser & Blazar, 2017b; Pidala *et al*, 2024; Vadakkel *et al*, 2024). En una primera fase, análogamente a lo que ocurre en la fisiopatología de la EICR aguda, tanto el daño tisular producido por diversos desencadenantes (acondicionamiento, EICR aguda u otros estímulos físicos) como la colonización por patógenos o las infecciones permiten la liberación de sustancias que funcionan como DAMP o PAMP (Martires *et al*, 2011). Los pacientes con EICR crónica pueden presentar una respuesta inmune exacerbada frente a ciertos DAMP o PAMP en comparación con la respuesta que presentan otros sujetos sin EICR crónica (She *et al*, 2007). Las células dendríticas, como células presentadoras de antígenos, se activan durante esta fase de inflamación inicial y contribuyen de una manera decisiva a modular la respuesta inmunitaria adaptativa. Mientras que las células dendríticas del receptor parecen elementos necesarios para el inicio de la EICR aguda (Shlomchik *et al*, 1999), se ha sugerido que las células presentadoras del donante son las mayores responsables de mantener la respuesta inflamatoria durante la EICR crónica (Chakraverty & Sykes, 2007). La segunda fase de la EICR crónica se caracteriza por una disregulación de la inmunidad adaptativa B y T. Durante esta fase, el ataque aloreactivo sobre células epiteliales tímicas propicia fallos de la tolerancia central (Wu *et al*, 2013; Gaballa *et al*, 2020), a la vez que la reducción de células T reguladoras circulantes compromete la tolerancia a nivel periférico (Zorn *et al*, 2005). La pérdida de estos mecanismos reguladores, junto con alteraciones del perfil de citocinas, condicionan los cambios observados en la distribución y funcionalidad de las diferentes subpoblaciones de linfocitos T en pacientes con EICR crónica, como un aumento de los linfocitos T helper 1 y T helper 17 (Chen *et al*, 2007; Forcade *et al*, 2017) – relacionados con estados proinflamatorios o enfermedades autoinmunes, respectivamente– o un aumento de la funcionalidad de las células T helper foliculares (Forcade *et al*, 2016)– que contribuyen a la formación de centros germinales y, por tanto, a la maduración de linfocitos B hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos. El repertorio de respuestas T se ha relacionado con las diferentes presentaciones clínicas de la EICR crónica (Brüggen *et al*, 2014). La última fase en la fisiopatología de la EICR crónica es la fibrosis, que puede llegar a generar una disfunción orgánica severa y que puede resultar irreversible. Durante esta fase, se acumulan macrófagos en los tejidos diana de la EICR crónica que, mediante la producción de factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y de factor de crecimiento derivado de plaquetas α (PDGF- α), activan a los fibroblastos para la producción de colágeno (MacDonald *et al*, 2017). El mecanismo molecular y celular para la atracción de los macrófagos a los tejidos diana de la EICR crónica no ha sido descrito, pero podría involucrar al receptor del factor estimulador de colonias 1 (CSFR-1) y a la interleucina 17 (IL-17) (Hill *et al*, 2010; Alexander *et al*, 2014).

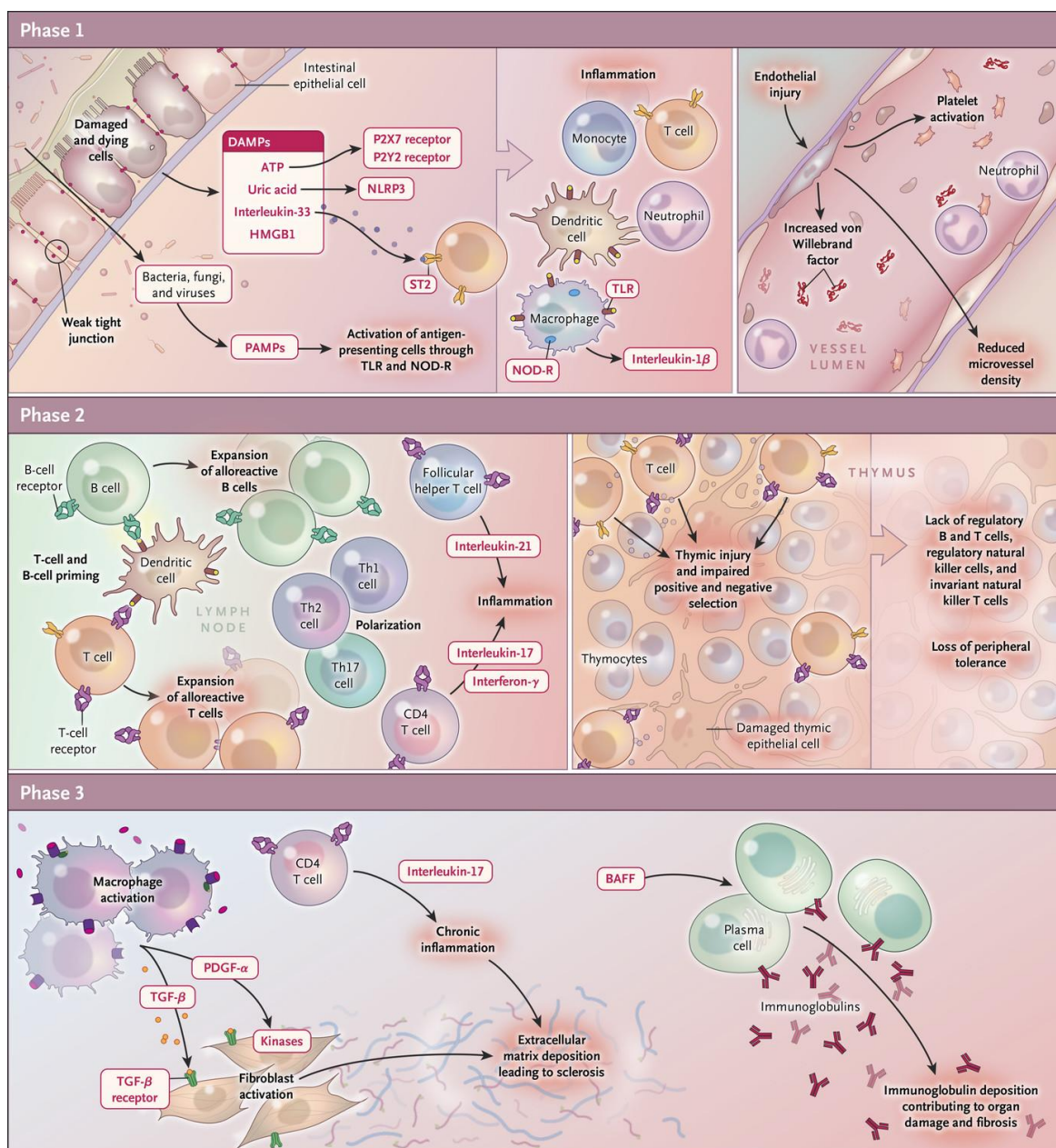


Figura 3. Fisiopatología de la EICR crónica. En una primera fase, la lesión celular producida por el acondicionamiento y la infección por patógenos activan a la célula dendrítica para la presentación antigénica, además de producirse daño endotelial, pérdida de microvasos y un aumento de los niveles de factor Von Willebrand. En una segunda fase, las células dendríticas pueden presentar antígeno a poblaciones de linfocitos T efectores autorreactivos que han escapado a los mecanismos de tolerancia central y periférica. Finalmente, en la tercera fase se produce una activación de los fibroblastos mediada por macrófagos – lo que conlleva depósito de matriz extracelular y fibrosis – y también una producción anómala de inmunoglobulinas que se depositan en los tejidos y contribuyen al daño celular y la fibrosis. Fuente: Zeiser & Blazard, 2017b.

1.2.3. Diagnóstico, gradación y evaluación de la respuesta

La elaboración de consensos sobre criterios diagnósticos, de gradación y de evaluación de la respuesta ha constituido un avance necesario para la realización de grandes estudios

multicéntricos y ensayos clínicos internacionales que han permitido avanzar en el conocimiento de la EICR y optimizar su manejo.

Para la EICR aguda clásicamente se utilizó la gradación de Glucksberg (Glucksberg *et al*, 1974), modificada en la Conferencia de consenso de 1994 (Przepiorka *et al*, 1995) y, posteriormente, en la gradación de la *International Bone Marrow Transplant Registry* (IBMTR) de 1997 (Rowlings *et al*, 1997). La gradación *Mount Sinai Acute Graft-versus-Host disease International Consortium* (MAGIC) de 2016 ha sido la utilizada en los ensayos y estudios recientes en EICR aguda (Harris *et al*, 2016). El sistema de estadificación de la EICR aguda de Minnesota, redefinida en 2014 (MacMillan *et al*, 2015) y validada en 2020 (MacMillan *et al*, 2020), identifica a los pacientes de alto riesgo de fallo a la primera línea y se ha demostrado un predictor de supervivencia en pacientes que han llevado ciclofosfamida como profilaxis de la EICR (Ardizzoia *et al*, 2022).

En la EICR crónica, los criterios más ampliamente utilizados, tanto para el diagnóstico y la gradación como para la evaluación de la respuesta de la EICR crónica, son los del *National Institute of Health* (NIH), actualizados en 2014 (Jagasia *et al*, 2015; Lee *et al*, 2015). La clasificación del CIBMTR permite estratificar las probabilidades de supervivencia global (SG) (Arora *et al*, 2011), y su valor predictivo mejora al añadir el recuento de linfocitos y eosinófilos (Moon *et al*, 2017).

En cuanto a la respuesta a tratamientos específicos, la *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), junto con el CIBMTR y el NIH ha desarrollado criterios para la respuesta al tratamiento con corticoides (Schoemans *et al*, 2018). Recientemente se han propuesto también criterios de respuesta a ruxolitinib (Mohty *et al*, 2020).

1.2.4. Ciclofosfamida post-trasplante como profilaxis de la EICR

Las estrategias para prevenir los efectos nocivos de la EICR incluyen aspectos relacionados con el procedimiento del TPH alogénico, como la selección del mejor donante (Tiercy, 2016; Yoon *et al*, 2021), la fuente de los progenitores hematopoyéticos (Greinix *et al*, 2022) o la manipulación del injerto (Federmann *et al*, 2012; Lang *et al*, 2014), así como la administración de fármacos inmunosupresores en el periodo post-trasplante. A este respecto, a mediados de los años 1980, el grupo del Fred Hutchinson en Seattle demostró que la combinación de metotrexato (MTX) y ciclosporina para la profilaxis de la EICR era más efectiva que la monoterapia con ciclosporina (Storb *et al*, 1986). Desde entonces, esta combinación de MTX y un inhi-

bidor de la calcineurina (ICN) ha sido un estándar en la profilaxis de la EICR durante más de 30 años.

Con la irrupción del TPH haploidéntico se hicieron necesarias estrategias de profilaxis más agresivas para asumir la mayor disparidad HLA entre donante y receptor. En este contexto, la administración de ciclofosfamida post-trasplante (PTCy) resultó particularmente prometedora (O'Donnell *et al*, 2002; Luznik *et al*, 2008). Se trata de un profármaco cuyos metabolitos intermedios, en células con bajos niveles de aldehído deshidrogenasa, como los linfocitos, acaban liberando mostaza nitrogenada, que puede generar puentes entre hebras opuestas de ácido desoxirribonucleico (ADN) e impedir su replicación (Emadi *et al*, 2009). En cambio, la ciclofosfamida tiene un efecto residual en otros tipos celulares, como los progenitores hematopoyéticos, que tienen altos niveles de aldehído deshidrogenasa y son capaces de metabolizar el profármaco, evitando la generación de mostazas nitrogenadas y sus efectos alquilantes sobre el ADN (Jones *et al*, 1995). Por tanto, la administración de PTCy permite una depleción linfocitaria *in vivo* sin condicionar la capacidad de injerto en los precursores hematopoyéticos infundidos (Figura 4). El éxito de la profilaxis con PTCy en el TPH haploidéntico pronto llevó a ser ensayada en otros tipos de TPH. De hecho, un ensayo clínico fase 3 ha demostrado la superioridad de PTCy sobre la profilaxis con tacrolimus-MTX en pacientes que reciben un TPH alogénico de DHI, DENI o DNENI con AIR (Bolaños-Meade *et al*, 2023). Aunque la PTCy se ha utilizado también en TPH con AMA (Luznik *et al*, 2010; Kanakry *et al*, 2014; Battipaglia *et al*, 2019), no existen por el momento estudios aleatorizados en este escenario. Más recientemente, estudios de registro sugieren que el uso de PTCy podría atenuar o incluso anular el efecto negativo de las disparidades HLA en los resultados del trasplante (Shaffer *et al*, 2024), aunque la disparidad HLA con PTCy sigue impactando negativamente en otros estudios (Arrieta-Bolaños *et al*, 2024).

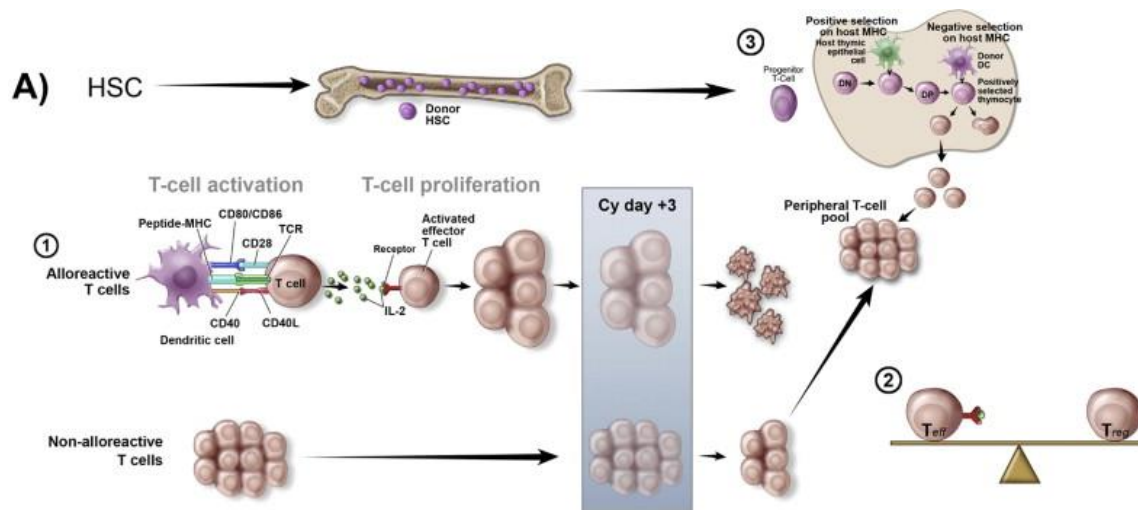


Figura 4. Mecanismo de acción de la ciclofosfamida post-trasplante. La ciclofosfamida post-trasplante ejerce sus efectos alquilantes preferencialmente sobre los linfocitos más aloreactivos, mientras que preserva en mayor medida los linfocitos menos aloreactivos y que con esta estrategia de profilaxis son los que acaban conformando el pool de células T periféricas. Fuente: McCurdy & Luznik, 2019.

La otra alternativa para la depleción T in vivo es la globulina antitimocítica (ATG), que también ha demostrado efectividad en la profilaxis de EICR, tanto aguda como crónica en diferentes ensayos aleatorizados (Bacigalupo *et al*, 2001, 2006; Socié *et al*, 2011; Finke *et al*, 2017). Recientemente, un ensayo clínico fase II ha comparado la profilaxis con PTCy frente a ATG en pacientes receptores de un TPH alogénico de DHI o DNEI con AIR (Brissot *et al*, 2024). Aunque el objetivo primario, supervivencia libre de progresión y de EICR al año, fue superior en el grupo de PTCy frente a ATG (56.8% frente a 40.5%), las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Por último, se ha sugerido que plataformas de profilaxis libres de ICN –como, por ejemplo, la combinación de PTCy, sirolimus y micofenolato de mofetilo (PTCy/siro/MMF)– ofrecen una efectividad al menos similar, respecto al estándar de PTCy con ICN, mientras que tienen un perfil de seguridad más favorable (Solomon *et al*, 2014; Cieri *et al*, 2015; Montoro *et al*, 2020; Greco *et al*, 2021; Lazzari *et al*, 2022; Elmariah *et al*, 2024). A diferencia de la influencia deletérea de los ICN sobre el compartimento de células T reguladores, los inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), como sirolimus, parecen expandir esta subpoblación T en diferentes estudios *in vitro* (Coenen *et al*, 2006; Kopf *et al*, 2007) e *in vivo* (Peccatori *et al*, 2015).

1.2.4. Tratamiento de primera y segunda línea y otras alternativas para EICR refractaria.

El tratamiento estándar de primera línea de la EICR son los corticoides (Penack *et al*, 2024a). En la EICR aguda de grado global I, el tratamiento con corticoides sistémicos no reduce la probabilidad de progresión a grado III-IV y, en cambio, sí que se asocia a más infecciones y otras complicaciones atribuibles a la corticoterapia, por lo que no se recomienda la administración de tratamiento sistémico en la EICR aguda grado I (Bacigalupo *et al*, 2017). En la EICR aguda de grado global II, la dosis reducida de corticoides (dosis equivalente de prednisona de 1 mg/kg/día) no aumenta la probabilidad de necesitar una segunda línea de tratamiento frente a la dosis plena (dosis equivalente de prednisona 2 mg/kg/día), por lo que se recomienda la dosis de 1 mg/kg/día para la EICR aguda grado global II (Mielcarek *et al*, 2009). Para la EICR aguda grado global III-IV, la dosis de corticoides recomendada es de 2 mg/kg/día. En la EICR crónica moderada o grave, el tratamiento son los corticoides a dosis de 1 mg/kg/día, con la posibilidad de añadir otro inmunosupresor en los casos de EICR crónica grave (Penack *et al*, 2024a).

Durante muchos años, el tratamiento de segunda línea de la EICR ha constituido una necesidad médica no cubierta (Malard *et al*, 2020). Recientemente, ruxolitinib, un inhibidor selectivo de la kinasa JAK1/2, ha demostrado superioridad frente a otras alternativas en el tratamiento de la EICR tras fallo a corticoides, por lo que ha sido aprobado por las agencias reguladoras para el tratamiento de segunda línea de la EICR aguda y EICR crónica (Penack *et al*, 2024a). En el ensayo fase 3 REACH-2, los pacientes con EICR aguda que recibieron ruxolitinib tuvieron una mayor tasa de respuestas y una duración más prolongada de las mismas que los pacientes que recibieron otras alternativas terapéuticas, lo que se tradujo en una mayor supervivencia sin fallo de tratamiento y una mayor SG en el grupo de ruxolitinib (Zeiser *et al*, 2020). El ensayo clínico REACH3 reprodujo estos resultados, a excepción de las diferencias en SG, en pacientes con EICR crónica refractaria a corticoides (Zeiser *et al*, 2021). Estos estudios fundamentales, junto con otros estudios retrospectivos y meta-análisis (Hui *et al*, 2020; Zhang *et al*, 2022; Fan *et al*, 2022; Novitzky-Basso *et al*, 2023), hacen de ruxolitinib el agente de elección para el tratamiento de rescate, tanto en EICR aguda como en EICR crónica (Penack *et al*, 2024a).

Las alternativas de tratamiento de la EICR aguda refractaria incluyen, entre otras, la infusión de células mesenquimales (Le Blanc *et al*, 2008; Kebriaei *et al*, 2020), los anticuerpos monoclonales frente al receptor de la interleucina 2, como daclizumab (Perales *et al*, 2007), basiliximab (Mo *et al*, 2022) y inolimomab (Socié *et al*, 2019), así como el trasplante de microbiota fecal (Malard *et al*, 2023b) u otros inhibidores más selectivos de JAK1, como itacitinib

(Zeiser *et al*, 2022; Etra *et al*, 2023). En EICR crónica, la experiencia más amplia es con el inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton ibrutinib (Miklos *et al*, 2017, 2023), primer fármaco aprobado para la segunda línea de EICR crónica, y con el inhibidor de la ROCK2-kinasa belumosudil (Cutler *et al*, 2021), aprobado para EICR crónica tras fracaso de dos líneas previas. Adicionalmente, la fotoaféresis extracorpórea (FEC) es una alternativa de tratamiento para la EICR, corticorrefractaria o corticodependiente, como detallamos a continuación.

1.3. Fotoaféresis extracorpórea

La FEC se desarrolla en tres fases diferenciadas. En primer lugar, se obtienen células mononucleares del paciente con un sistema de aféresis. A continuación, estas células son sometidas a irradiación ultravioleta A (UVA) en presencia de un agente fotosensibilizante como el 8-metoxipsoraleno (8-MOP). Finalmente, el producto celular se infunde al paciente (Asensi Cantó *et al*, 2023a).

Aunque todavía no está plenamente establecido, avances recientes en el conocimiento celular y genético han permitido una mejor caracterización del mecanismo de acción de la FEC (Figura 5). Actualmente, se postula que la efectividad de la FEC se basa en las siguientes acciones: 1) apoptosis de los linfocitos más alorreactivos secundaria a las lesiones a nivel del ADN producidas por el 8-MOP (Bladon & Taylor, 1999; Coppard *et al*, 2019); 2) diferenciación de células dendríticas tolerogénicas a partir de monocitos (Berger *et al*, 2010; Han *et al*, 2020); y 3) modificaciones del perfil de citocinas y de las poblaciones de linfocitos T (Gorgun *et al*, 2002; Gandelman *et al*, 2018; Amat *et al*, 2021).

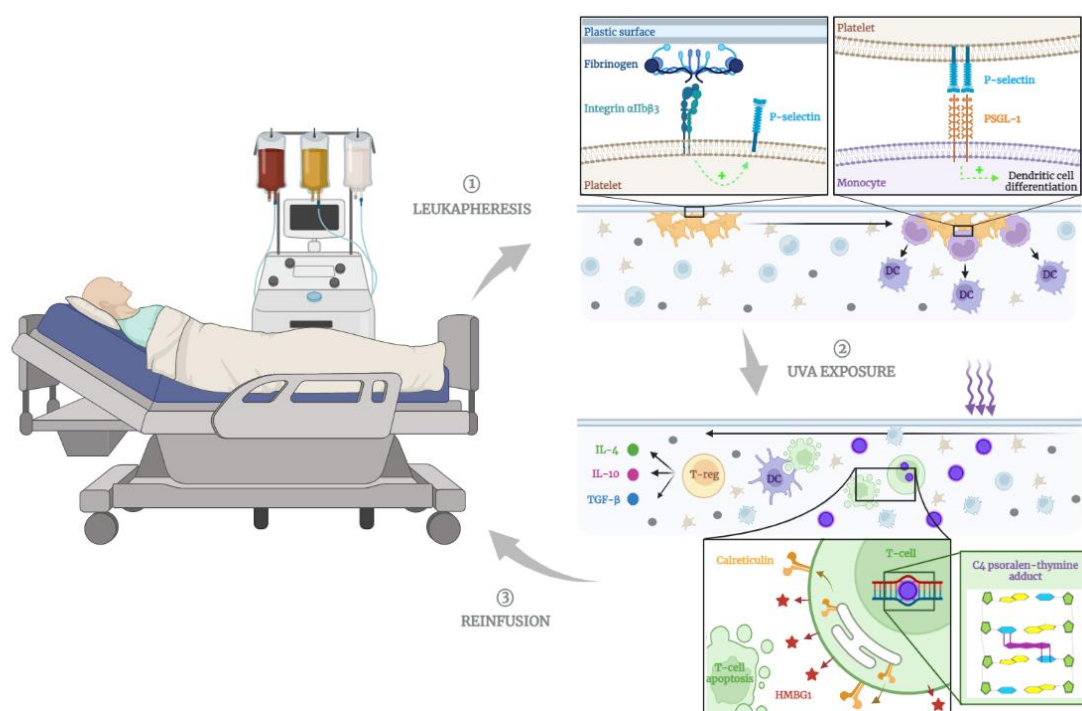


Figura 5. Mecanismo de acción de la fotoaféresis extracorpórea. 1. Un separador celular recoge las células mononucleares en base a su gravedad específica (1.050 a 1.061 para los linfocitos y 1.065 a 1.066 para monocitos). El fibrinógeno del plasma se une al plástico del circuito de fotoaféresis y forma una monocapa en la superficie interna de la bolsa de recolección. Bajo fuerzas de rozamiento, la integrina $\alpha\text{IIb}\beta 3$ de las plaquetas puede reconocer y unirse a la cadena y del fibrinógeno. Esta interacción induce la activación plaquetar, como se demuestra por la expresión de la P-selectina. La plaqueta establece una sinapsis inmunitaria con los monocitos circulantes, que expresan el ligando 1 de la glicoproteína P-selectina (PSGL-1), y promueve la diferenciación de los monocitos hacia células dendríticas. 2. La bolsa de recolección se expone a radiación ultravioleta A (315 a 400 nm, 1 a 3 J/m², durante 10 a 15 minutos). La radiación ultravioleta A produce la activación del 8-metoxipsoraleno. El 8-metoxipsoraleno activado puede reaccionar con bases pirimidínicas y crear enlaces cruzados irreversibles entre bases pirimidínicas de cadenas opuestas. Esta situación genera la transposición de calreticulina desde el retículo endoplásmico hasta la membrana celular, la liberación de alarminas (por ejemplo, HMBG1) y finalmente la apoptosis linfocitaria. Además, el 8-metoxipsoraleno activado induce una maduración de células dendríticas con un perfil tolerogénico. Las células dendríticas fagocitan estos linfocitos apoptóticos y activan linfocitos T reguladores, que producen citocinas antiinflamatorias como la IL-4, la IL-10 y el TGF- β . 3. Tras la irradiación ultravioleta, el 8-metoxipsoraleno vuelve a su estado basal que es biológicamente inactivo y el producto se reinfunde al paciente. Fuente: elaboración propia.

La posibilidad de aplicar las propiedades fotoquímicas de los psoralenos de forma selectiva sobre células mononucleares (linfocitos y monocitos), previamente separadas mediante aféresis, ha permitido la aplicación con éxito de la FEC en enfermedades mediadas por linfocitos, fundamentalmente el linfoma cutáneo de células T y otras enfermedades autoinmunes (Edelson *et al*, 1987). La FEC también presenta una dilatada trayectoria en el tratamiento de la EICR, apareciendo los primeros casos publicados en la década de 1990 (Owsianowski *et al*, 1994). Al contrario de lo que ocurre con otras alternativas para el tratamiento de la EICR, existe evidencia que la FEC no conlleva una mayor inmunosupresión en los pacientes, lo que permite tratar la EICR sin aumentar el riesgo de infecciones o de recaída (Marshall, 2006; Thevenet *et al*, 2022). No obstante, la FEC presenta unos requisitos logísticos y unas especificaciones técnicas que no presentan otras alternativas para el tratamiento de la EICR, los cuales

pueden limitar tanto la administración de un tratamiento completo a todos los pacientes como la aplicabilidad de resultados entre diferentes grupos (Schooneman, 2003).

1.3.1. Ensayos clínicos de fotoaféresis extracorpórea en EICR

Diversos ensayos clínicos aleatorizados, resumidos en la Figura 6, han explorado el papel de la FEC en diferentes poblaciones de pacientes con EICR (Flowers *et al*, 2008a; Greinix *et al*, 2011; Jagasia *et al*, 2019; Mehta *et al*, 2021; Ali *et al*, 2023). En el primero de ellos, 95 pacientes con EICR crónica cutánea refractaria, dependiente o intolerante a corticoides fueron aleatorizados a recibir exclusivamente terapia de control o terapia de control más FEC. Tras 12 semanas de tratamiento, en el grupo de FEC la reducción de la afectación cutánea y el porcentaje de pacientes que lograban reducir los corticoides a más de la mitad no logró significación estadística, pero sí los objetivos combinados de reducción a más de la mitad de la dosis de corticoides junto a una mejora mayor del 25% de la afectación cutánea y el de proporción de pacientes que redujeron a más de la mitad la dosis de corticoide y cuya dosis final fue inferior a 10 mg/d (Flowers *et al*, 2008a). Una continuación de este ensayo, comunicó que un porcentaje relevante de los pacientes que no habían respondido en el grupo control podían rescatarse con el tratamiento mediante FEC (Greinix *et al*, 2011). Ensayos más recientes han analizado el papel de la FEC en fases más precoces de la EICR. Cincuenta y tres pacientes con EICR crónica moderado o grave fueron aleatorizados a recibir en primera línea el estándar de tratamiento con o sin FEC y aunque no se observaron diferencias en la tasa de respuestas globales tras 28 semanas, sí que se observó un deterioro en algunas puntuaciones de las escalas de vida en el grupo de tratamiento estándar que no se evidenció en el grupo que recibía también tratamiento con FEC (Jagasia *et al*, 2019). En EICR aguda, la adición de la FEC en primera línea supuso un aumento de las respuestas en el día 56 hasta el 65% en el grupo de la FEC, frente a 53% en el grupo de esteroides sólo (Mehta *et al*, 2021). Por último, un ensayo clínico aleatorizó pacientes a recibir la profilaxis estándar para la EICR o la misma profilaxis con 8 sesiones de FEC tras el injerto hematopoyético. En el análisis por intención de tratar no se observaron diferencias entre los dos grupos, pero sí en el análisis por protocolo (Ali *et al*, 2023).

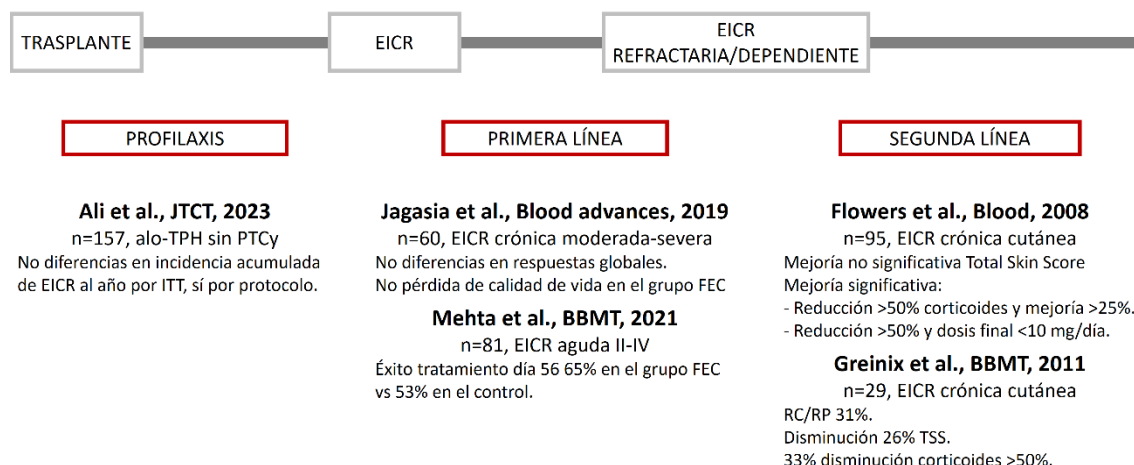


Figura 6. Resumen de los ensayos aleatorizados de fotoaféresis extracorpórea en las diferentes fases de la enfermedad injerto contra receptor. Fuente: elaboración propia.

En la literatura, además de estos ensayos clínicos, disponemos de estudios que analizan el papel de la FEC en la EICR aguda y crónica en series de casos no comparativas, tanto unicéntricas (Apisarnthanarax *et al*, 2003; Couriel *et al*, 2006; Jagasia *et al*, 2009; Perotti *et al*, 2010; Del Fante *et al*, 2012; Hautmann *et al*, 2012; Calore *et al*, 2015; Worel *et al*, 2018; Niittyvuopio *et al*, 2018; Cid *et al*, 2019; Kozlov *et al*, 2021; Linn *et al*, 2023) como multicéntricas (Messina *et al*, 2003; Das-Gupta *et al*, 2014; Malagola *et al*, 2016; Oarbeascoa *et al*, 2020; Batgi *et al*, 2021; Dal *et al*, 2021). Algunos de estos estudios se han centrado exclusivamente en pacientes pediátricos (Messina *et al*, 2003; Perotti *et al*, 2010; Calore *et al*, 2015; Kozlov *et al*, 2021). De todos ellos se infiere un consenso generalizado sobre la seguridad y la factibilidad de la FEC en EICR aguda y EICR crónica. La Tabla 1 resume los estudios retrospectivos con un mayor número de pacientes, sus principales resultados y algunas diferencias del procedimiento. Aunque la calidad de la evidencia es menor que la de los ensayos clínicos prospectivos (Zeiser *et al*, 2021), un estudio retrospectivo del EBMT no ha encontrado diferencias entre la FEC y el ruxolitinib para el tratamiento de la EICR crónica (Penack *et al*, 2024b).

Tabla 1. Series de casos publicadas de fotoaféresis extracorpórea para el tratamiento de la EICR.

Referencia	EICR aguda			EICR crónica			Sistema de aféresis	Esquema de tratamiento
	n	RG (%)	RC (%)	n	RG (%)	RC (%)		
(Messina <i>et al</i> , 2003)	33	75	54	44	59	-	UVAR® y Cobe Spectra®	2 días consecutivos cada semana el primer mes → 2 días consecutivos 2 semanas el primer y segundo mes → 2 días consecutivos cada mes al menos 3 meses más.
(Apisarnthanarax <i>et al</i> , 2003)	-	-	-	32	56	22	UVAR® y UVAR XTS®	Diferentes esquemas de tratamiento.
(Couriel <i>et al</i> , 2006)	-	-	-	71	61	20	UVAR XTS®	2 a 4 días cada semana hasta respuesta parcial y descenso de un día de tratamiento por semana → 2 días cada 2 semanas como mantenimiento, con o sin discontinuación.
(Jagasia <i>et al</i> , 2009)	-	-	-	64	58	11	-	2 días consecutivos cada semana 3-4 semanas → 2 días consecutivos cada 2-3 semanas → 2 días consecutivos cada mes.
(Perotti <i>et al</i> , 2010)	50	68	32	23	70	22	Cobe Spectra®	EICR aguda. 2 a 3 días alternos cada semana hasta mejoría clínica → 2 días cada semana durante 2 semanas → 2 días cada 2 semanas durante 6 semanas → 2 días cada mes. EICR crónica. 2 días cada semana durante 2 semanas. 2 días cada 2 semanas durante 6 semanas. 2 días cada mes.
(Del Fante <i>et al</i> , 2012)	-	-	-	102	80	16	Cobe Spectra®	2 días cada semana durante 3 semanas → 2 días cada 2 semanas durante 6 semanas → 2 días cada mes.
(Hautmann <i>et al</i> , 2012)	30	37	20	32	44	19	Cobe Spectra®	EICR aguda. 2 a 3 días consecutivos cada semana hasta mejoría clínica → 2 días consecutivos cada 2 semanas → 2 días consecutivos cada mes. EICR crónica. 2 días consecutivos cada semana hasta mejoría clínica. 2 días consecutivos cada 2 semanas durante 3-4 semanas. 2 días consecutivos cada mes.
(Das-Gupta <i>et al</i> , 2014)	128	77	67	-	-	-	-	2 a 3 días cada semana durante 4-6 semanas → 2 a 3 días cada 2 semanas.

Referencia	EICR aguda			EICR crónica			Sistema de aféresis	Esquema de tratamiento
	n	RG (%)	RC (%)	n	RG (%)	RC (%)		
(Calore et al, 2015)	72	83	72				UVAR® y Cobe Spectra	-
(Malagola et al, 2016)	45	-	91	49	80	45	COM.TEC® y Spectra Optia®	2 días cada semana durante 4 semanas → 2 días cada 2 semanas durante 4 semanas → 2 días cada mes hasta retirada de corticoide.
(Worel et al, 2018)	99	75	53	-	-	-	UVAR XTS®	2 días cada semana o cada 2 semanas.
(Cid et al, 2019)	21	57	-	26	77	-	Cobe Spectra® y Spectra Optia®	Esquema mayoritario. 2 días cada semana durante 4 semanas → 2 días cada 2 semanas durante 4 semanas. Esquema alternativo. 1 día cada semana durante 4 semanas → 1 día cada 2 semanas durante 4 semanas → 1 día cada mes.
(Oarbeascoa et al, 2020)	65	66	45	48	67	23	Cobe Spectra® y Spectra Optia®	-
(Batgi et al, 2021)	75	43	23	-	-	-	Sistema <i>off-line</i> (no especificado)	2 días consecutivos cada 2 semanas → 1 día cada 2 semanas desde respuesta completa.
(Kozlov et al, 2021)	-	-	-	42	74	17	Sistema <i>off-line</i> (no especificado)	2 días consecutivos cada 2 semanas → descenso según respuesta.
(Dal et al, 2021)	-	-	-	100	58	35	Sistema <i>off-line</i> (no especificado)	2 días consecutivos cada 2 semanas → 1 día cada 2 semanas desde respuesta completa.
(Amat et al, 2021)	37	73	41	25	88	24	CellEx®	3 días cada semana durante 1 semana → 2 días cada semana hasta semana 12.
(Linn et al, 2023)	-	-	-	75	70	7	CellEx®	2 días cada 1 o 2 semanas hasta 24 sesiones, espaciando de forma individualizada hasta 60 sesiones.

Abreviaciones. **RG**: respuestas globales; **RC**: respuestas completas

1.3.2. Modalidades de FEC y esquemas de tratamiento

Los sistemas de FEC clásicamente se clasifican en: sistemas integrados (*in-line*) y sistemas en múltiples pasos (*off-line*). En la FEC *in-line*, el paciente no se desconecta de la máquina durante el procedimiento y el separador celular, junto con el fotoiluminador, suelen formar parte del mismo equipo. Por su parte, en los sistemas *off-line* las células mononucleares se obtienen mediante un separador celular estándar para a continuación llevarlos a un fotoiluminador independiente. Recientemente, Fresenius Kabi ha lanzado un sistema de FEC *in-line*, Amicus Blue, que integra un separador celular (Amicus) con un dispositivo para la irradiación UVA (Phelix), lo que permite completar el procedimiento sin tener que desconectar al paciente, pero procesando mayores volúmenes sanguíneos. Los sistemas disponibles para la colecta celular y para la iluminación UVA se resumen en la Tabla 2 y Tabla 3, respectivamente.

Tabla 2. Separadores celulares.

	<i>In-line</i>		<i>Off-line</i>	
Separador	CellEx	Amicus Blue	Fenwal Amicus	Spectra Optia
Compañía	Therakos	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	Terumo BCT
Año	2009	2018	2000	2005
Método	Concentración de la capa leucocitaria en la centrífuga			Colecta continua de CMN

Tabla 3. Iluminadores UVA.

	CellEx	Phelix	Macogenic G2	UVA-PIT
Relación con separador celular	Integrado	Conectado a Amicus	Independiente	
Compañía	Therakos	Fresenius Kabi	Macopharma	PIT Meidcal Systems GmbH
Método iluminación	Recirculación	Agitación ligera		Recirculación
8-MOP	UVADEX	Genérico		

La heterogeneidad de los esquemas de tratamiento y la ausencia de comparaciones directas entre los mismos, junto con la disponibilidad de diferentes equipos para el procedimiento de aféresis y fotoiluminación, es una de las cuestiones no resueltas en el tratamiento de la EICR mediante FEC (Connelly-Smith et al, 2023). Típicamente, con los sistemas *in-line* se realizan dos procedimientos en días consecutivos cada semana o cada dos semanas, y se van espaciando las sesiones en función de la evolución clínica. Por su parte, los esquemas de tratamiento de la EICR con FEC *off-line* incluyen dos o tres tratamientos por semana durante dos a cua-

tro semanas o hasta evidenciar algún tipo de respuesta, para pasar a continuación a sesiones de tratamiento semanales durante una duración del tratamiento variable y, en algunos casos, realizar una última fase de tratamiento con sesiones quincenales (ver Tabla 1). A diferencia de los dispositivos *in-line*, que tratan un menor número de células en cada procedimiento (Bueno et al, 2019; Piccirillo et al, 2021), los sistemas *off-line* no suelen aplicarse en días consecutivos, basándose en el hecho de que prácticamente todas las células circulantes del paciente habrán sido ya tratadas en un único tratamiento.

2. HIPÓTESIS

Enmarcados dentro del estudio de la EICR, los 3 artículos que componen esta tesis doctoral buscan profundizar en la caracterización clínica de esta grave complicación, partiendo de hipótesis específicas que formulamos a continuación.

Artículo 1 “Incidence, Risk Factors and Therapy Response of Acute Graft-Versus-Host Disease after Postransplant Cyclophosphamide”:

La introducción en 2017 de un nuevo esquema de profilaxis de la EICR basado en PTCy/siro/MMF ha supuesto una reducción sustancial de esta complicación, no solo en el TPH haploidéntico, sino también en el de DHI y DNEI. Este impacto en la incidencia de la EICR, tanto aguda como crónica, podría modificar los factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación. El reconocimiento de estos factores y la ponderación de su valor predictivo podrían ser de utilidad para la evaluación del riesgo individual en pacientes sometidos a un TPH alogénico con PTCy/siro/MMF, dando a su vez la oportunidad de diseñar estrategias adaptadas al riesgo.

Artículo 2 “Real-World Experience in Extracorporeal Photopheresis for Adults with Graft-Versus-Host Disease”:

El análisis de los resultados en una amplia serie de pacientes adultos con EICR tratados homogéneamente mediante FEC *off-line* podría ser de utilidad para la evaluación de esta opción de tratamiento. Asimismo, el reconocimiento de factores predictivos de respuesta a la FEC podría permitir una mayor adaptación individual de esta terapia en los pacientes con EICR.

Artículo 3 “Role of extracorporeal photopheresis in the management of children with graft-versus-host disease”:

El análisis de nuestra experiencia en pacientes pediátricos con EICR tratados mediante FEC permitiría detallar la factibilidad, seguridad y eficacia del procedimiento en este subgrupo específico de pacientes más vulnerables y con desafíos técnicos propios.

3. OBJETIVOS

Artículo 1 “Incidence, Risk Factors and Therapy Response of Acute Graft-Versus-Host Disease after Postransplant Cyclophosphamide”:

- Analizar la incidencia, características y gravedad de la EICR aguda, así como los factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación, en pacientes sometidos a un TPH alogénico de donante HLA-idéntico, hermano o donante no familiar, o de donante familiar haploidéntico usando profilaxis de la EICR con PTCy/siro/MMF.
- Analizar la respuesta de la EICR aguda a las diferentes líneas de tratamiento y los factores de riesgo, así como la mortalidad relacionada con esta complicación y su impacto en la SG de la EICR aguda.

Artículo 2 “Real-World Experience in Extracorporeal Photopheresis for Adults with Graft-Versus-Host Disease”:

- Analizar los resultados con FEC *off-line* en pacientes adultos con EICR aguda refractaria a corticoides.
- Analizar los factores predictivos de respuesta a la FEC y evaluar su impacto en la SG.

Artículo 3 “Role of extracorporeal photopheresis in the management of children with graft-versus-host disease”:

- Analizar la experiencia del tratamiento con FEC en pacientes pediátricos, con especial énfasis en definir la tolerancia, seguridad, eficacia y particularidades del tratamiento en esta población especialmente vulnerable.

4. METODOLOGÍA

4.1. Poblaciones de los estudios

Criterios de elegibilidad:

Artículo 1: “Incidence, Risk Factors and Therapy Response of Acute Graft-Versus-Host Disease after Postransplant Cyclophosphamide”.

- Consentimiento informado para la inclusión de datos clínicos en el registro prospectivo de la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos y Terapia Celular (UTPH-TC) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe código 09/2019-465).
- Edad ≥ 15 años.
- Diagnóstico de neoplasia hematológica.
- Receptor de un TPH alogénico de donantes HLA idénticos (DHI o DNEI) en Hospital Universitario y Politécnico La Fe entre enero de 2017 y junio de 2023.
- Acondicionamiento de intensidad mieloablativa.
- Sangre periférica como fuente de los progenitores hematopoyéticos.
- Profilaxis de la EICR con PTCy/siro/MMF.

Artículo 2: “Real-World Experience in Extracorporeal Photopheresis for Adults with Graft-Versus-Host Disease”.

- Consentimiento informado para la inclusión de datos clínicos en el registro prospectivo de la Unidad de Aféresis del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe código 2142_23).
- Edad ≥ 18 años.
- Diagnóstico de EICR aguda o EICR crónica refractaria o dependiente a corticoides.
- Haber recibido al menos una sesión de FEC con un sistema *off-line* en la Unidad de Aféresis del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Artículo 3: “Role of extracorporeal photopheresis in the management of children with graft-versus-host disease”.

- Consentimiento informado para la inclusión de datos clínicos en el registro prospectivo de la Unidad de Aféresis del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe código 2142_23).

- Edad < 18 años.
- Diagnóstico de EICR aguda o EICR crónica refractaria o dependiente a corticoides.
- Haber recibido al menos una sesión de FEC en la Unidad de Aféresis del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

4.2. Procedimiento del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.

En el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, existen dos unidades que realizan TPH alogénico: 1) la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Terapia Celular (UTPH-TC) del Servicio de Hematología y Hemoterapia; y 2) La Unidad de Oncología Pediátrica, que depende del Servicio de Pediatría.

4.2.1. Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Terapia Celular

La UTPH-TC está acreditada por el Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT (JACIE), que es un comité conjunto de acreditación de la *International Society for Cell and Gene Therapy* (ISCT) y de la *European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation* (EBMT). La gestión de calidad se vehiculiza a través de un software en línea (e-BDI) y está recogido en protocolos normalizados de trabajo, que se actualizan periódicamente.

La admisión de pacientes a la UTPH-TC se realiza a través del Comité de TPH (*protocolo 8331-PT-001 – Admisión de Pacientes e Indicaciones para el Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos*). El comité de TPH es una reunión multidisciplinar semanal en la que se presentan pacientes provenientes del propio Servicio de Hematología, de otros servicios del Hospital La Fe (Oncología Médica, Neurología, Reumatología, etc.), de otros hospitales de la Comunidad Valenciana y de otros hospitales de otras comunidades autónomas. Los pacientes son considerados candidatos a TPH alogénico cuando tienen un estado funcional ≤ 2 según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), y no tienen una infección no controlada ni una toxicidad orgánica > 2 de acuerdo con las definiciones del *National Cancer Institute* (NCI). Además, el médico que presenta el caso debe aportar información sobre los potenciales donantes familiares disponibles, su grado de compatibilidad y, en caso de disparidad HLA, la ausencia de anticuerpos frente a antígenos específicos del donante (*protocolo 8331-PT-041 – Metodología para la Tipificación en el Trasplante Alogénico de Precursores Hematopoyéticos*). En caso de no disponer de familiares HLA-compatibles, se inicia una búsqueda de donante no emparentado.

Una vez aceptada la indicación de TPH alogénico, los pacientes son valorados por un médico de la UTPH-TC, que solicita las pruebas complementarias pre-trasplante necesarias y programa el ingreso, la quimioterapia de acondicionamiento y la terapia de soporte para el TPH (*protocolo 8331-PT-015 – Prescripción de Quimioterapia, protocolo 8331-PT-045 – Prescripción de Tratamiento Concomitante en Programa de Prescripción PRISMA, protocolo 8331-PT-023 – Procedimientos de farmacia y protocolo 8331-PT-042 – Solicitud de Irradiación Corporal Total*). En estas visitas previas al TPH alogénico, se explica el procedimiento al paciente y se obtiene su consentimiento informado por escrito, tanto para el procedimiento del TPH alogénico como para la inclusión de toda la información concerniente al procedimiento en la base de datos de la UTPH-TC (*protocolo 8331-PT-005, Consentimiento Informado*).

En cuanto a la selección de donante, el donante de elección fue un DHI siempre que estuviera disponible. Cuando no había un DHI, se inició una búsqueda de DNE, con preferencia para aquellos que fuesen HLA idénticos frente a los que presentaran disparidad HLA. En los casos en los que no se hallaron DHI ni DNE en un tiempo aceptable, se seleccionó al mejor donante haploidéntico familiar disponible.

Los regímenes de acondicionamiento actualmente utilizados en nuestro centro y sus respectivas indicaciones (*protocolo 8331-PT-017, Regímenes de Acondicionamiento*), así como las medidas de soporte durante el procedimiento del TPH alogénico se recogen en la Tabla 4 y Tabla 5, respectivamente.

Tabla 4. Regímenes de acondicionamiento utilizados en TPH alogénico.

Esquema	Fármaco, dosis, días	Indicación
BU-FLU	Busulfan, 3,2 mg/kg/día, -6 a -3 Fludarabina, 40 mg/m ² /día, -6 a -3	TPH AMA de DHI por LMA, SMD, NMP
TT-BU-FLU	Tiotepa, 5 mg/kg/día, -7 y -6 Busulfan, 3,2 mg/kg/día, -5 a -3 Fludarabina, 50 mg/m ² /día, -5 a -3	TPH AMA DNEI o DNENI por LMA, SMD, NMP
TT-BU2-FLU	Tiotepa, 5 mg/kg/día, -7 y -6 Busulfan, 3,2 mg/kg/día, -5 y -4 Fludarabina, 50 mg/m ² /día, -5 a -3	TPH AIR por LMA, SMD, NMP
TBI12-FLU	Irradiación corporal total, 12 Gy 6 fracciones, -3 a -1 Fludarabina, 50 mg/m ² /día, -5 a -3	TPH AMA por LLA
TBI8-FLU	Irradiación corporal total, 8 Gy 4 fracciones, -2 y -1 Fludarabina, 50 mg/m ² /día, -5 a -3	TPH AIR por LLA
CY-ATG	Ciclofosfamida, 50 mg/kg/día, -7 a -4 Timoglobulina, 2 mg/kg/día, -4 a -2 Rituximab, 200 mg, -1	Aplasia medular y anemia de Fanconi de DHI.

Esquema	Fármaco, dosis, días	Indicación
ATG-FLU-CY-TBI	Timoglobulina, 2 mg/kg/día, -9 a -7 Fludarabina, 30 mg/m ² /día, -6 a -2 Ciclofosfamida, 14.5 mg/kg/día, -6 y -5 Irradiación corporal total, 200 cGy, -1 Rituximab, 200 mg, -1	Aplasia medular y anemia de Fanconi DENI o DNEI.

Abreviaciones. **AMA**: acondicionamiento mieloablatoivo; **AIR**: acondicionamiento de intensidad reducida; **DENI**: donante emparentado no HLA-idéntico; **DHI**: donante hermano idéntico; **DNEI**: donante no emparentado idéntico; **LLA**: leucemia linfoblástica aguda; **LMA**: leucemia mieloide aguda; **NMP**: neoplasia mieloproliferativa; **SMD**: síndrome mielodisplásico; **TPH**: trasplante precursores hematopoyéticos.

Tabla 5. Principales medidas de soporte durante el TPH alogénico.

Objetivo	Medidas
Tratamiento de la anemia	- Transfusión de 1 concentrado de hematíes irradiados y leucodeplecionados cuando: - La hemoglobina sea inferior a 8 g/dL. - La hemoglobina sea inferior a 10 g/dL en cardiopatas o broncopatas. - Con cualquier cifra de hemoglobina si existen síntomas de anemia.
Tratamiento de la trombocitopenia	Transfusión de 1 pool de plaquetas irradiadas y leucodeplecionadas ante sangrado y trombocitopenia o de forma profiláctica cuando: - Plaquetas < 20.000/μL en presencia de fiebre o mucositis grave. - Plaquetas < 10.000/μL.
Tratamiento neutropenia	Desde el +7 hasta neutrófilos >1.000/μL: - G-CSF 5 μg/kg/día.
Profilaxis antibiótica	Desde el ingreso para TPH alogénico hasta el injerto mieloide o la aparición de fiebre neutropénica: - Levofloxacino 500 mg/día.
Tratamiento empírico de la fiebre neutropénica	Abordaje de escalada en paciente estable hemodinámicamente sin aislamientos resistentes en cultivos de vigilancia epidemiológica: - Piperacilina/tazobactam 4g/0.5g cada 6 horas. Abordaje de desescalada si cultivos de vigilancia epidemiológica positivos: - Enterobacterias BLEE y <i>P. aeruginosa</i> BLEE. Meropenem 2 g/8h. - <i>P. aeruginosa</i> BLEE tipo AmpC y Enterobacterias productoras de carbapenemasa tipo OXA-48 o KPC. Ceftacidima/avibactam 2 g/8h + tigeciclina 100 mg/12h. - Enterobacterias y <i>P. aeruginosa</i> productoras de carbapenemasas tipo MBL: ceftacidima/avibatam 2 g/8h + aztreonam 2g/6h + tigeciclina 100 mg/12h. Abordaje de desescalada si compromiso hemodinámico: - Meropenem 2 g/8h. - Amikacina 20-30 mg/kg/24h. - Vancomicina 1 g/12h.
Profilaxis antiviral VVZ	Desde el ingreso hasta transcurridos 2 meses tras la 2ª dosis de la vacunación VVZ: - Aciclovir 800 mg/12h.
Profilaxis antiviral CMV	Desde el día 0 hasta el día +100: - Letemovir 480 mg/24h en receptores seropositivos que cumplen al menos un factor de riesgo (discrepancia HLA, depleción T, necesidad de corticoide sistémico).

Objetivo	Medidas
Tratamiento CMV	Desde la detección de viremia hasta la negativización de la misma, excepto pacientes con letermovir: - Valganciclovir 900 mg/12h. Desde el diagnóstico de enfermedad asociada a CMV durante 21 días o hasta 1 semana tras negativización de carga viral: - Ganciclovir 5 mg/kg/12h. Viremia o enfermedad asociada a CMV refractaria a valganciclovir: - Foscarnet 90 mg/kg/12h. - Maribavir 400 mg/12h.
Profilaxis antiviral VHB	Desde el inicio del acondicionamiento hasta un año después de suspender inmunosupresión: - Entecavir 0,5 mg/día en pacientes con positividad frente al antígeno core de hepatitis B.
Profilaxis primaria antifúngica	Desde el inicio del acondicionamiento hasta el día +7: - Fluconazol 100 mg/día. Desde el día +7 hasta el día +100 o, en caso de tratamiento concomitante con corticoides, hasta dosis de prednisona <10 mg/día: - Posaconazol 300 mg/día. Si toxicidad hepática atribuible a posaconazol o tratamiento previo con inotuzumab: - Anfotericina B inhalada, 50 mg/semana. - Isavuconazol 200 mg/12h.
Profilaxis secundaria antifúngica	Desde el ingreso hasta día +100 o inicio de tratamiento empírico: - Isavuconazol 200 mg/12h.
Tratamiento de la infección fúngica invasiva	Desde la sospecha de IFI: - Anfotericina B liposomal 3 mg/kg (5 mg/kg si sospecha mucormicosis).
Profilaxis <i>P. jiroveci</i>	Desde el inicio del acondicionamiento hasta el día -2: - Trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg cada 12 horas, 3 días a la semana, asociado a ácido fólico 5 mg/día. Desde el injerto hasta el año tras el TPH alogénico, cifra de linfocitos CD4>400/μL y dos meses tras la retirada de la inmunosupresión: - Trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg cada 12 horas, 3 días a la semana. Asociar ácido fólico 5 mg/día. En caso de citopenias o alergia a trimetoprim/sulfametoxazol: - Pentamidina inhalada 300 mg/mes.
Profilaxis M. tuberculosis	Desde el alta hasta el día +180, en pacientes con quantiferon positivo: - Isoniazida 300 mg/día.
Otras medidas antiinfecciosas	Durante el ingreso para el TPH alogénico: - Habitaciones de aislamiento. Si hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL) e infecciones de repetición: - Inmunoglobulinas intravenosas 0,4 g/kg/mes. A partir de los 3 meses tras el TPH alogénico: - Revacunación de gripe, SARS-COV-2 y neumococo. A partir de los 6 meses tras el TPH alogénico: - Completar revacunación según la pauta de Medicina Preventiva (tétanos, difteria, pertussis acelular, polio, <i>H. influenza</i>, meningococo, VHB y VVZ).
Prevención del síndrome de obstrucción sinusoidal	- Intentar demorar el trasplante en caso de hepatitis aguda. - Minimizar medicación hepatotóxica. - Evitar confluencia de factores de riesgo (por ejemplo, reducir intensidad del acondicionamiento en pacientes que hayan recibido inotuzumab).

Objetivo	Medidas
Tratamiento del síndrome de obstrucción sinusoidal	- Manejo conservador con restricción hídrica, diuréticos infusión de albúmina y/o paracentesis evacuadora. - En casos de SOS grave/muy grave, defibrotide 6,25 mg/kg/6h.
Profilaxis y tratamiento de la emesis	Los días de quimioterapia: - Granisetron 3 mg/12h. - Lorazepam 1 mg/8h. Como rescate: - Metoclopramida 10-40 mg/6h. - Dexametasona 8 mg/día.
Profilaxis neurotoxicidad por busulfán	Desde las 24 horas previas al inicio del busulfán hasta las 48 horas posteriores a la última dosis: - Levetiracetam 500 mg/12h.
Profilaxis de la toxicidad cutánea por tiotepa	Los días de la tiotepa: - Ducha 2 veces al día. - Lavados con paño húmedo cada 4 horas.
Profilaxis de la cistitis hemorrágica por ciclofosfamida	Desde 24 horas antes hasta 36 horas tras la última dosis: - Hiperhidratación con 3L/m²/24h (dos tercios con NaCl 0.9% y un tercio glucosado al 5%). Simultáneamente a la infusión, 3h, 6h y 9h después: - Mesna. 40% de la dosis de ciclofosfamida en cada administración. Simultáneamente a la infusión y 6h después: - Furosemida 20 mg iv.

Abreviaciones. **VVZ**: virus varicela-zóster; **CMV**: citomegalovirus, **VHB**: virus hepatitis B.

Desde el año 2017, la profilaxis de la EICR en pacientes adultos sometidos a TPH alogénico se realiza de forma uniforme con el esquema PTCy/siro/MMF, excepto para los pacientes con anemia aplásica, aquellos que hayan recibido tratamiento con inotuzumab y aquellos que se incluyen en ensayos clínicos que exigen otra estrategia de profilaxis de la EICR. En este esquema, la PTCy se administra por vía intravenosa a dosis de 50 mg/kg/día los días +3 y +4, junto con hiperhidratación, diuréticos y mesna, como se detalla en la Tabla 5. El MMF se administra vía oral o intravenosa a una dosis de 1 g cada 8 horas desde el día +5 hasta el día +35. El sirolimus se empieza en el día +5 a una dosis de carga de 6 mg y se continua a una dosis de 1 mg al día, ajustando la posología para conseguir unos niveles plasmáticos entre 8 y 16 ng/mL hasta el día +90. En ese momento, y en ausencia de EICR, se inicia un descenso progresivo hasta su suspensión definitiva en el día +150. Los pacientes que hubiesen recibido inotuzumab pre-trasplante, el sirolimus se sustituye por tacrolimus para minimizar el riesgo de síndrome de obstrucción sinusoidal. El tacrolimus se administra por vía intravenosa a una dosis de 0,03 mg/kg/día o por vía oral a dosis de 0,07 mg/kg/12h desde el día +5, ajustando posología para obtener unos niveles plasmáticos entre 5 y 15 ng/mL. Desde el día +90, en ausencia de EICR, se programa un descenso gradual hasta la supresión en torno al día +150. La posología y días de PTCy y el MMF son idénticos a los del esquema PTCy/siro/MMF.

En los pacientes con anemia aplásica, la profilaxis de la EICR está basada en la manipulación del injerto para la selección de células CD34+, y una profilaxis farmacológica con corticoides y ciclosporina A. La ciclosporina A se inicia con una dosis de carga de 2 mg/kg/12h los días -1 a +2 y posteriormente se va ajustando la dosis para alcanzar unos niveles plasmáticos entre 200 y 400 ng/mL. En ausencia de EICR, el descenso de ciclosporina se inicia en el día +180, reduciendo un 25% de la dosis cada 2 semanas. Los corticoides se inician con una dosis de 0,5 mg/kg desde el día +7 al día +14, se aumenta a 1 mg/kg desde el día +15 al +28 y posteriormente se va haciendo una reducción de dosis lenta para acabar suspendiéndolos en el día +180.

4.2.1. Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Oncología Pediátrica

Los pacientes de edad pediátrica, con una edad inferior a 18 años, que se consideran candidatos a trasplante alogénico son presentados en la Comisión de Programación de TPH pediátrico, que se celebra con periodicidad semanal y en la que se convoca al personal médico, residente, enfermero y farmacéutico de la unidad.

Las indicaciones para TPH son las recogidas en el documento de consenso de la EBMT (Snowden *et al*, 2022). Más concretamente, para las dos entidades malignas para las que más frecuentemente se realiza el TPH alogénico en pediatría – leucemia aguda linfoblástica (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA) – los protocolos en uso en la unidad en estos momentos son ALLTogether1 (EUDRACT 2018–001795-38; NCT03911128) y CHIP AML 2022 (Kaspers *et al*, 2023), respectivamente.

El donante de elección es el DHI y son generalmente aceptables aquellos que tienen una edad superior a 1 año. En los TPH no urgentes o en los que, en función de la etnia del paciente, se considere que existe una probabilidad alta de encontrar un DNE en los registros internacionales, se inicia dicha búsqueda. En los trasplantes considerados urgentes por el alto riesgo de recaída de la enfermedad de base o en aquellos pacientes con etnias infrarrepresentadas en los registros internacionales se opta, si los hay, por donantes alternativos (donantes haploidénticos o donantes de sangre de cordón umbilical).

Para los acondicionamientos y las profilaxis de la EICR se siguen las directrices establecidas en la Guía de Recomendaciones para el Acondicionamiento para Trasplante Hematopoyético en Pediatría del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH-TC, 2023).

En LLA, se administra etopósido (60 mg/kg iv, día -7) e irradiación corporal total (12 Gy, divididos en 6 sesiones) a niños de una edad igual o superior a 4 años y un esquema sólo con quimioterapia (busulfán 3,2-4 mg/kg/día iv, días -7 a -4, fludarabina 30 mg/m²/día iv, días -7 a -3 y tiotepa 5 mg/kg iv, día -2) para niños con edad inferior a 4 años o con contraindicaciones para recibir la quimioterapia (Peters *et al*, 2021). Además, los pacientes con LLA Phi+ y Phi-like reciben imatinib hasta el día +56 o hasta alcanzar la recuperación hematológica, lo que suceda más tarde. En LMA, el acondicionamiento consiste en una combinación de busulfán (dosis ajustada a niveles plasmáticos iv, días -7 a -4,), ciclofosfamida (60 mg/kg/día iv, días -3 a -2) y melfalán (140 mg/m²/día iv, día -1).

La profilaxis de la EICR se ajusta al tipo de donante. Así, para los receptores de un injerto de DHI se administra tacrolimus (0,03 mg/kg iv, con monitorización de niveles en sangre y pasando a vía oral al alta, días -1 a +30) y MTX –10 mg/m² iv, días +1, +3 y +6–. Los receptores de DNE reciben ATG –timoglobulina 2 mg/kg iv o grafalón 15-30 mg/kg iv, días -3 a -1–, tacrolimus (0,03 mg/kg iv y pasando a vía oral al alta, días -1 a +100) y MTX (10 mg/m² iv días +1, +3 y +6). Los receptores de trasplantes haploidénticos reciben PTCy (50 mg/kg iv, días +3 y +5), tacrolimus (0,03 mg/kg iv, con monitorización de niveles en sangre y pasando a vía oral al alta, días -1 a +100) y micofenolato de mofetilo (MMF) –15 mg/kg/12h vo, días +1 a +28–.

El tratamiento de soporte en los pacientes pediátricos es similar al llevado a cabo en pacientes adultos, a excepción de pequeños matices:

- Los pacientes pediátricos se someten a una descontaminación intestinal parcial con trimetoprim/sulfametoxazol hasta el día -2 (continuando posteriormente con pentamidina intravenosa mensual), no reciben profilaxis antibiótica durante la fase de neutropenia pre-injerto e inician amoxicilina al alta (25 mg/kg/día) hasta completar la vacunación frente al neumococo.
- La profilaxis antifúngica se realiza con fluconazol (100 mg/24h vo) y anfotericina B inhalada (50 mg/3 veces por semana).
- El umbral para transfundir una alícuota de un concentrado de hematíes se sitúa en unos niveles de hemoglobina de 7.5 g/dL.
- La profilaxis frente a VVZ con aciclovir se limita a los pacientes seropositivos (VVZ IgG+).
- Los pacientes pediátricos interrumpen la profilaxis frente a *P. jiroveci* cuando estando libres de inmunosupresión superaran los 200 CD4/ μ L, independientemente del tiempo desde la infusión en el que esto ocurriera.

4.3. Diagnóstico, gradación y evaluación de la respuesta al tratamiento de la EICR

Para el diagnóstico y gradación de la EICR aguda se utilizarán los criterios MAGIC (Harris *et al*, 2016), detallados en la Tabla 6. La resolución de todos los signos y síntomas atribuibles a la EICR aguda, es decir, la obtención de un grado global 0 al finalizar una línea de tratamiento se considerará respuesta completa. La disminución ≥ 1 del grado global al finalizar un tratamiento se considerará respuesta parcial. El aumento ≥ 1 del grado global durante un tratamiento se considerará progresión. Los pacientes que al final la línea de tratamiento no cumplan criterios de respuestas completas o parciales ni tampoco de progresión se catalogarán como enfermedad estable.

Tabla 6. Escala MAGIC para la gradación de la EICR aguda.

Grado	Piel (superficie con eritema)	Hígado (bilirrubina)	Gastrointestinal alto	Gastrointestinal bajo (vol. heces en mL/día adultos y en mL/kg niños, episodios/día)
0	No eritema	< 2 mg/dL	No síntomas o intermitentes	Adulto <500, <3 Niño <10, < 4
1	< 25%	2-3 mg/dL	Síntomas persis- tentes	Adulto 500-999, 3-4 Niño 10-19.9, 4-6
2	25-50%	3.1-6 mg/dL		Adulto 1000-1500, 5-7 Niño 20-30, 7-10
3	>50%	6.1-15 mg/dL		Adulto >1500, >7 Niño >30, >10
4	Eritrodermia general, ampollas/descamación	> 15 mg/dL		Dolor abdominal grave con o sin íleo o sangre en heces

En función de la afectación orgánica más grave se establece la siguiente gradación global:

Grado 0. No grados 1-4 en ningún órgano.

Grado 1. Grado 1-2 cutáneo, sin afectación de otro órgano.

Grado 2. Grado 3 cutáneo y/o gastrointestinal grado 1 y/o hepático grado 1.

Grado 3. Grado 2-3 gastrointestinal y/o hepático grado 2-3, con piel grados 0-3.

Grado 4. Grado 4 en cualquier órgano.

Para el diagnóstico, gradación y evaluación de la respuesta de la EICR crónica se utilizarán los criterios del NIH 2014 (Jagasia *et al*, 2015; Lee *et al*, 2015), detallados en la Tabla 7 y Tabla 8.

Tabla 7. Escala NIH 2014 para la gradación de la EICR crónica.

Gradación global
- No EICRc - EICRc leve. 1-2 órganos grado 1, pulmón 0. - EICRc moderado. 3 o más órganos grado 1, un órgano grado 2 (excepto pulmón) o pulmón grado 1. - EICRc grave. Algún órgano grado 3 o pulmón grado 2 o 3.

Gradación por órganos		
Estado general 0. ECOG 0, KPS o LPS 100% 1. ECOG 1, KPS o LPS 80-90% 2. ECOG 2, KPS o LPS 60-70% 3. ECOG 3, KPS o LPS <60%	Piel 0. BSA 0%, no esclerosis. 1. BSA 1-18%, no esclerosis. 2. BSA 19-50%, esclerosis superficial. 3. BSA >50%, esclerosis profunda, úlceras, limitación movilidad.	Boca 0. Asintomático. 1. Sintomático sin limitación ingesta. 2. Limitación ingesta parcial. 2. Limitación ingesta mayor.
Ojos 0. Asintomático. 1. Lágrima lubricante ≤3/día. 2. Lágrima lubricante >3/día. 3. Afectación agudeza visual.	Gastrointestinal 0. Asintomático. 1. Síntomas y pérdida peso <5%/3m. 2. Pérdida peso 5-15%/3m o diarrea que no interfiere con ABVD. 3. Pérdida peso >15%/3m., suplementación, dilatación esofágica o diarrea que interfiere con ABVD.	Hígado 0. Bil. normal, ALT y AP < x3 LSN. 1. Bil. normal, ALT x3-5 LSN, AP ≥ x3 LSN. 2. Bil 1-3 g/dL o ALT > x5 LSN. 3. Bil. > 3 g/dL.
Pulmonar 0. Asintomático, FEV1 ≥80%. 1. Disnea al subir un piso de escaleras, FEV1 60-79%. 2. Disnea al caminar en llano, FEV1 40-59%. 3. Disnea en reposo, oxigenoterapia o FEV1 ≤39%.	Musculoesquelético 0. Asintomático. 1. Leve rigidez o descenso PROM, no afecta ABVD. 2. Rigidez o contracturas articulares, eritema por fascitis, descenso moderado PROM y leve/moderada limitación ABVD. 3. Contracturas con descenso grave PROM y limitación significativa ABVD.	Genital 0. Asintomático. 1. Síntomas leves. 2. Síntomas moderados. 3. Síntomas graves.
Otros* 0. Sin impacto funcional. 1. Repercusión funcional leve. 2. Repercusión funcional moderada. 3. Repercusión funcional grave.		

*El apartado otros incluye: ascitis, derrames pericárdico o pleural, síndrome nefrótico, miastenia gravis, neuropatía periférica, polimiositis, caquexia, eosinofilia, trombocitopenia.

Abreviaciones. **ABVD**: Actividades Básicas de la Vida Diaria, **ALT**: Alanine Transaminase, **AP**: alkaline phosphatase, **Bil.**: bilirrubina, **BSA**: Body Surface Area, **ECOG**: Eastern Cooperative Oncology Group, **FEV1**: Forced Expiratory Volume, **KPS**: Karnofsky Performance Scale, **LPS**: Lansky Performance Scale, **LSN**: límite superior de la normalidad, **PROM**: Photographic Range of Motion.

Tabla 8. Criterios de respuesta de la EICR crónica NIH 2014.

Respuesta global		
• RC. Resolución de todas las manifestaciones en cada órgano. • RP. Mejoría en un órgano sin progresión en ningún otro. • Progresión. Progresión en cualquier órgano. • Respuesta mixta. Respuesta completa o parcial en un órgano y progresión en otro. • Enfermedad sin cambios. No cumple criterios de RC, RP, progresión o respuesta mixta.		
Respuesta por órgano		
Piel RC. NIH Skin Score 0* RP. NIH Skin Score disminuye ≥1 Progresión. NIH Skin Score aumenta ≥1**	Ojos RC. NIH Eyes Score 0* RP. NIH Eyes Score disminuye ≥1 Progresión. NIH Eyes Score aumenta ≥1**	Boca RC. OMRS 0*. RP. OMRS disminuye ≥2. Progresión. OMRS aumenta ≥2**

Esófago Respuesta completa. NIH Esophagus Score 0* RP. NIH Esophagus Score disminuye ≥ 1 Progresión. NIH Esophagus Score aumenta $\geq 1^{**}$.	Gastrointestinal alto RC. NIH upper GI Score* RP. NIH upper GI Score disminuye ≥ 1 Progresión. NIH upper GI Score aumenta $\geq 1^{**}$.	Gastrointestinal bajo RC. NIH lower GI Score 0* RP. NIH lower GI Score disminuye ≥ 1 Progresión. NIH lower GI Score aumenta $\geq 1^{**}$.
Hígado RC. Normalización ALT, FA y bilirrubina. RP. Descenso $\geq 50\%$. Progresión. Aumento $\geq x2$ LSN.	Pulmón RC. Normalización FEV1. RP. Aumento $\geq 10\%$ FEV1. Progresión. Descenso $\geq 10\%$ FEV1.	Musculoesquelético RC. NIH Joint and Fascia 0 y PROM 25. RP. Descenso NIH Joint and Fascia ≥ 1 o aumento PROM ≥ 1 . Progresión. Aumento NIH Joint and Fascia ≥ 1 o descenso PROM ≥ 1 .

Abreviaciones. **ALT**: Alanina Transaminasa, **FA**: fosfatasa alcalina, **LSN**: límite superior de la normalidad, **NIH**: National Institute of Health, **OMRS**: Oral Mucosa Rating Scale, **PROM**: Photographic Range of Motion, **RC**: respuesta completa, **RP**: respuesta parcial.

Aclaraciones. *La RC en cualquier órgano exige una afectación previa. **La progresión en piel, ojos, boca, esófago o gastrointestinal excluye el paso de grado 0 a grado 1.

4.4. Procedimiento de la fotoaféresis extracorpórea

Las células mononucleares fueron recogidas y procesadas mediante un sistema *in-line* (CellEx®Therakos®. Mallinckrodt Pharmaceuticals, Bedminster, NJ, EEUU) desde 2013 hasta 2014 y con un Sistema *off-line* desde 2015 hasta la actualidad, utilizando Spectra Optia® (Terumo BCT, Lakewood, CO, EEUU) para la recogida de las células y Macogenic G2® (Macopharma, Mouveaux, Francia) o UVA-PIT System® (MedTech Solutions illuminator, Cadolzburg, Alemania) para el proceso de iluminación. El volumen procesado de sangre en cada sesión fue de 1.500 mL con el sistema *in-line* o una volemia en niños de peso inferior a 25 kg. Con el sistema *off-line*, se procesó generalmente una volemia y para los niños con pesos inferiores a 25 kg se procesaron de 1.2 a 1.5 volemias. Por cada mililitro (mL) del producto de aféresis se añadieron 0,017 mL del vial 20 microgramos/mL de 8-MOP (Uvadex®, Therakos®, Mallinckrodt Pharmaceuticals, Bedminster, NJ, EEUU o SALF, Bergamo, Italia). En el método *off-line*, las células mononucleadas recogidas se transfirieron a la bolsa de Macogenic o UVA-PIT, con la adición de solución salina, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se realizaron tratamientos con volúmenes reducidos, limitando la adición de suero fisiológico en el UVA-PIT a 80 mL o diluyendo el contenido de la bolsa Macogenic a un volumen final de 200 mL en vez del estándar de 300 mL. La frecuencia de tratamiento para los EICR aguda fue de dos sesiones por semana en días no consecutivos las primeras dos semanas, una sesión semanal durante dos semanas más y, finalmente, una sesión cada dos semanas hasta los 6 meses de tratamiento. Para le EICR crónica se iniciaron sesiones semanales durante el primer mes y, a partir de entonces, se reducía la intensidad de tratamiento a una sesión cada dos semanas hasta completar los 6 meses

de tratamiento. La anticoagulación con citrato (ACD-A) se administra con un ratio de sangre total:ACD-A de 15:1. Los pacientes con un peso inferior a 25 kg recibieron calcio intravenoso de forma profiláctica y para ellos el sistema se ceba con un concentrado de hematíes irradiado y ABO-compatible.

4.5. Análisis estadístico

Para variables continuas, los resultados se expresan como mediana y rangos o rangos intercuartílicos (RIC) y para variables discretas, como números y porcentajes. Las estimaciones de la incidencia acumulada de EICR y su representación gráfica (curvas) se obtuvieron mediante análisis de riesgos competitivos, tratando la muerte sin haber desarrollado EICR como un evento competitivo. La incidencia acumulada de EICR se calculó hasta el día +180 tras el trasplante y la incidencia de refractariedad a corticoides a los 28 días tras el inicio de la terapia. Las variables predictoras incluyeron variables demográficas, clínicas y relacionadas con el trasplante. El impacto univariante de estas variables en la incidencia de EICR aguda, en la incidencia de muerte relacionada con EICR y en la incidencia acumulada de respuesta a la FEC, se analizó mediante el test de Gray (Gray, 1988). Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante se analizaron mediante el modelo de regresión multivariante de Fine-Gray (Fine & Gray, 1999). Por su parte, las diferencias entre grupos en resultados dicotómicos (fallo a terapia) se calcularon con el análisis proporcional de Cox (Cox, 1972). Los P-valores inferiores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos. La SG, la supervivencia libre de recaída (SLR) y la supervivencia libre de recaída y de EICR (SLRE) – que agrupa pacientes fallecidos, que han recaído o que han desarrollado EICR agudo grado III-IV o EICR crónico y necesidad de tratamiento sistémico (Holtan *et al*, 2015) – se representó con curvas de Kaplan-Meier y se compararon utilizando la prueba de log-rank (Kaplan & Meier, 1958). Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico R versión 4.3.1 (R Project for Statistical Computing, Vienna, Austria).

5. RESULTADOS

5.1. Incidencia, factores de riesgo y respuesta a terapia de la EICR aguda en adultos que han recibido profilaxis con PTCy/siro/MMF

5.1.1. Características de los pacientes, de la neoplasia hematológica y del trasplante

Entre enero de 2017 y junio de 2023, un total de 385 pacientes adultos con neoplasias hematológicas se sometieron a un TPH alogénico de DHI, DNEI o donantes haploidénticos y recibieron PTCy/siro/MMF como profilaxis de la EICR. Las características de los pacientes y de la neoplasia subyacente que motivó el TPH alogénico se resumen en la Tabla 9. Brevemente, la mediana de edad fue de 55 años (rango, 15-72), con un 59% de varones (n = 227). La mayoría de los pacientes tenían leucemia aguda (n = 253, 66%). El 36% (n = 140) de los pacientes tenían una enfermedad con un riesgo alto o muy alto, el 43% (n = 164) tenían un índice de comorbilidad igual o superior a 3 y el 17% habían recibido un TPH previo (14% autólogo y 3% alogénico).

Tabla 9. Características de los pacientes y de la neoplasia hematológica.

Característica	N = 385
Edad, años, mediana (rango)	55 (15-72)
Grupo de edad, n (%)	
≤30	33 (9)
31-50	113 (29)
≥51	239 (62)
Sexo, n (%)	
Varón	227 (59)
Mujer	158 (41)
Diagnóstico, n (%)	
Leucemia aguda	253 (66)
Neoplasia mielodisplásica	50 (13)
Linfoma y mieloma	62 (16)
Neoplasias mieloproliferativas	20 (5)
Estadio de la enfermedad al TPH, n (%)	
Precoz	199 (52)
Intermedio	96 (25)
Avanzado	90 (23)
Riesgo de la enfermedad, n (%)	
Bajo	44 (11)
Intermedio	201 (52)
Alto	136 (35)
Muy alto	4 (1)
Índice de comorbilidades, n (%)	
0	101 (26)

Característica	N = 385
1-2	120 (31)
≥3	164 (43)
Trasplante previo, n (%)	
Autólogo	55 (14)
Alogénico	12 (3)

Las características del TPH se resumen en la Tabla 10. La mayoría de los pacientes recibió AMA, siendo TT-BU2-FLU el régimen de acondicionamiento más frecuentemente utilizado (n = 230, 60%). En cuanto al tipo de donante, el 44% (n = 170) recibió el TPH de un DHI, el 34% (n = 129) de un DNEI y el 22% (n = 86) de un donante haploideéntico.

Tabla 10. Características del trasplante

Característica	N = 385
Tipo de donante, n (%)	
DHI	170 (44)
DNEI	129 (34)
Haploideéntico	86 (22)
Grupo edad del donante, n (%)	
≤30	125 (32)
31-50	156 (41)
≥51	104 (27)
Régimen de acondicionamiento, n (%)	
TT-BU-FLU	109 (28)
TT-BU2-FLU	230 (60)
Otro	46 (12)

5.1.2. Incidencia y características clínicas de la EICR aguda

La incidencia acumulada a 100 días de EICR aguda grado II-IV y III-IV fue del 21% (95% CI, 17-25%) y 11% (95% CI, 8-14%), respectivamente (Figura 7).

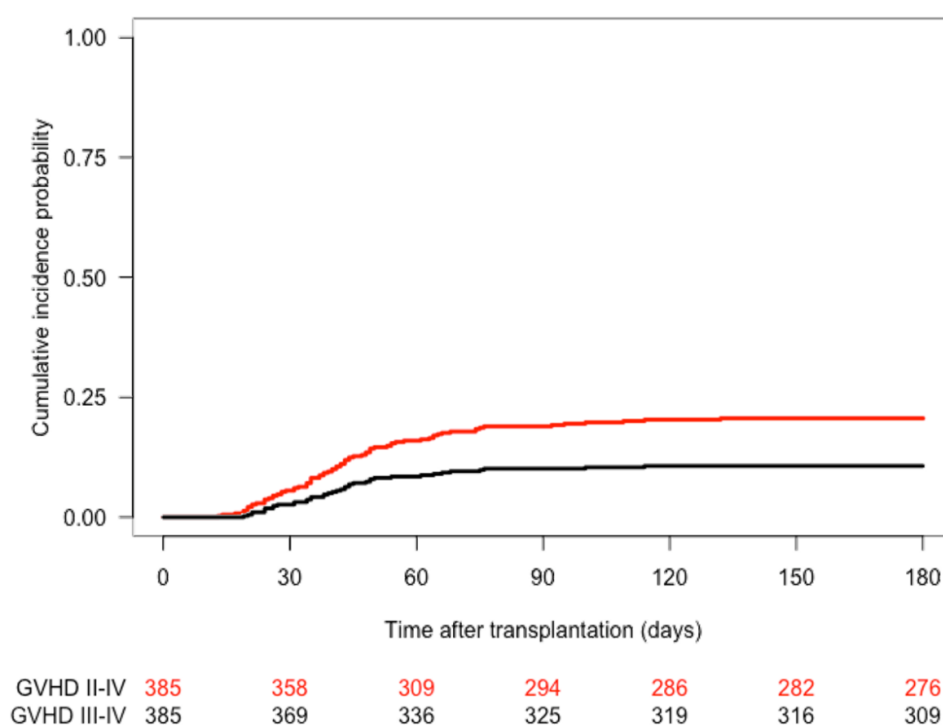


Figura 7. Incidencia acumulada a 180 días de EICR aguda grados II a IV (rojo) y grados III y IV (negro).

Entre los 188 pacientes que desarrollaron EICR aguda, la mediana de tiempo hasta la EICR aguda fue de 35 días (rango, 13-132 días). La distribución de grados y órganos involucrados se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11. Gradación y distribución por órganos de los pacientes con EICR aguda.

Grado	Global n (%)	Piel n (%)	Intestino n (%)	Hígado n (%)
I	111 (29)	77 (20)	15 (4)	1 (<1)
II	37 (10)	55 (14)	5 (1)	3 (<1)
III	23 (6)	40 (10)	14 (4)	3 (<1)
IV	17 (4)	2 (<1)	15 (4)	1 (<1)
Cualquiera	188 (49)	174 (45)	49 (13)	10 (3)

5.1.3. Respuesta al tratamiento de la EICR

La Figura 8 representa el flujo de los pacientes a través de las diferentes líneas de tratamiento.

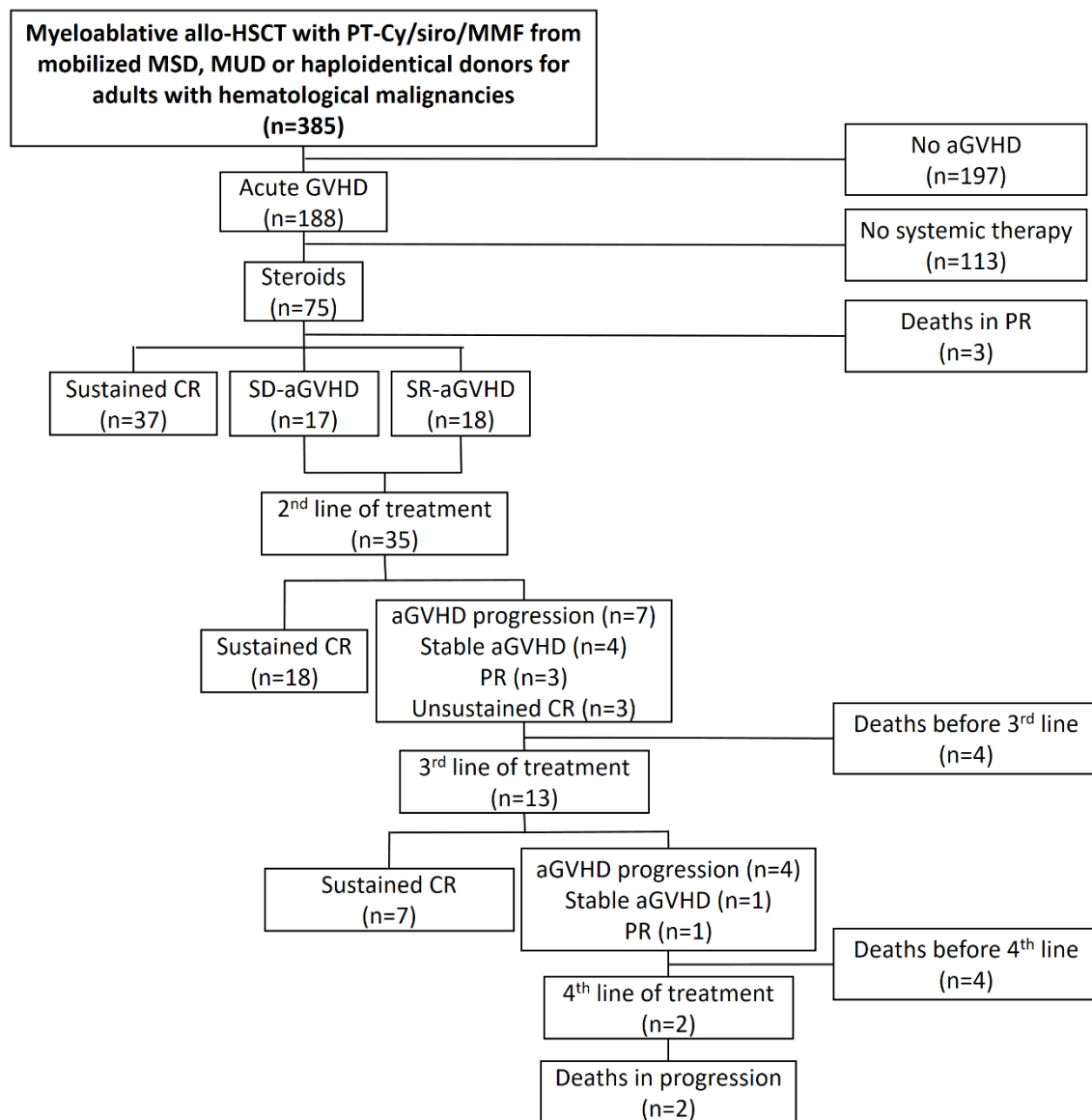


Figura 8. Flujo de los pacientes a través de las diferentes líneas de tratamiento para la EICR aguda.

Con la excepción de dos pacientes con EICR aguda grado II que recibieron tratamiento tópico o retomaron su dosis previa de sirolimus, los restantes 75 pacientes con EICR aguda grado II a IV recibieron corticoides como primera línea de tratamiento. Entre ellos, 44 pacientes iniciaron una dosis equivalente de prednisona de 2 mg/kg/día. Con esta dosis, 14 pacientes (32%) alcanzaron y mantuvieron una respuesta completa, mientras que 13 pacientes (30%) y

17 pacientes (34%) fueron clasificados como EICR aguda corticodependiente y EICR aguda corticorrefractaria, respectivamente. Dos pacientes (5%), uno con EICR aguda grado III y otro con EICR aguda grado IV, murieron durante el tratamiento tras alcanzar una respuesta parcial. Los otros 31 pacientes recibieron una dosis equivalente de prednisona de 1 mg/kg/día, logrando 23 una respuesta completa (74%, 19 con la dosis inicial y 4 tras aumentar la dosis a 2 mg/kg/día), 4 (13%) se catalogaron como EICR aguda corticodependiente y 3 (10%) como EICR aguda corticorrefractarias. Un paciente con EICR aguda grado III (3%) falleció durante el tratamiento tras alcanzar una respuesta parcial. En total, 37 pacientes (49%) alcanzaron una respuesta completa sostenida, mientras que 17 (23%) y 18 (24%) desarrollaron EICR aguda corticodependiente y EICR aguda corticorrefractaria, respectivamente.

Treinta y cinco pacientes con EICR aguda corticodependiente o corticorrefractaria recibieron un tratamiento de segunda línea con ruxolitinib (n = 25, 71%), FEC (n = 9, 26%) o infliximab (n = 1, 3%). Globalmente, 18 pacientes (51%) alcanzaron una segunda respuesta completa. Entre los 25 pacientes tratados con ruxolitinib, 15 pacientes habían alcanzado respuesta completa (60%) antes del día 28, y esta respuesta se mantuvo en hasta el día 56 en 13 pacientes (52%). La mediana de tiempo hasta obtener la respuesta con ruxolitinib fue de 12 días (RIC, 9-19).

De los 13 pacientes que recibieron una tercera línea de tratamiento, 7 alcanzaron respuesta completa, con dos de diez recibiendo ruxolitinib y los restantes con opciones alternativas: FEC (n = 2), transplante de microbiota fecal (n = 2) e infliximab (n = 1). De los dos pacientes que recibieron una cuarta línea, ninguno respondió.

5.1.3. Resultados de supervivencia

Cincuenta y cinco pacientes murieron sin haber recaído en un tiempo mediano de 98 días tras el TPH (rango, 6-1 679). La MRT fue el producto de varias causas, incluyendo muertes relacionadas con la EICR (n = 25, 44%), infecciones (n = 16, 28%) y una variedad de otras causas que abarcan menos del 5% cada una. La incidencia acumulada de mortalidad no relacionada con recaída a 2 años fue del 14% (95% CI, 11-18). Veinte pacientes murieron debido a causas relacionadas con la EICR aguda (cinco muertes relacionadas con EICR ocurrieron en pacientes con EICR crónico *de novo*). La mediana de tiempo a la muerte relacionada con EICR aguda fue de 121 días desde el TPH (rango, 45-377) y la incidencia acumulada de muerte relacionada con EICR aguda a 1 año fue del 5.4% (95% CI, 3.3-8.1).

La mediana de tiempo de seguimiento de los pacientes vivos fue de 37 meses (rango, 6-86). A 3 años, la SG, la SLR y la SLRE fue del 69% (95% CI, 65-74), 61% (95% CI, 56-67) y 37% (95% CI, 32-42). En cuanto a la respuesta de la EICR aguda a la terapia, la SG a 1 año para los pacientes sin EICR aguda, aquellos con EICR aguda que responde a corticoides, EICR aguda corticodependiente, EICR aguda corticorrefractaria y EICR refractaria a ruxolitinib fue de 83%, 88%, 81%, 50% y 14% (Figura 9). La respuesta a corticoides claramente divide a los pacientes en dos grupos con diferencias estadísticamente significativas en SG a 1 año: 39% para pacientes con EICR corticorrefractaria y 85% para el resto de los pacientes ($P<0.001$). Igualmente, la resistencia a ruxolitinib se asoció con un descenso significativo en la SG al año (14% frente a 84%, $P<0.001$).

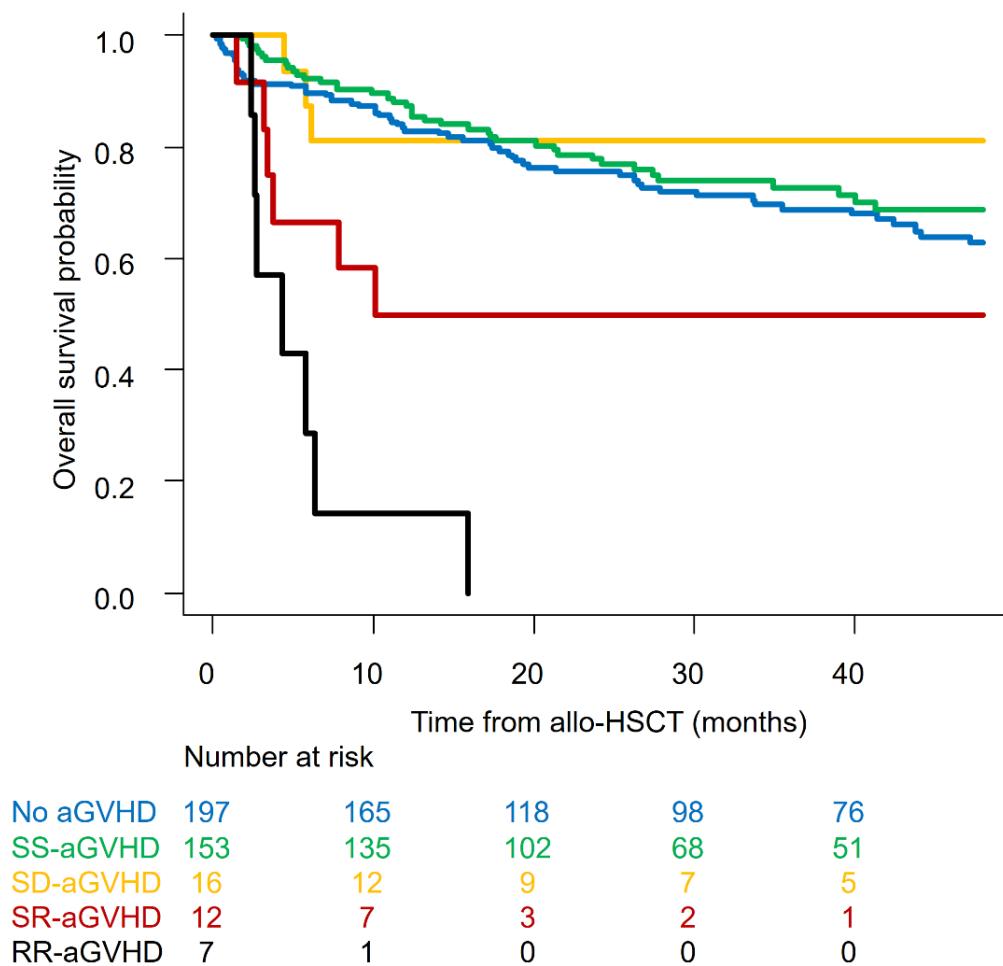


Figura 9. SG en función de la respuesta de la EICR aguda.

Abreviaciones. **No aGVHD**: pacientes que no han desarrollado EICR agudo; **SS-aGVHD**: pacientes con EICRa que responden a corticoides; **SD-aGVHD**: pacientes con EICR agudo corticodependiente; **SR-aGVHD**: pacientes con EICRa corticorrefractario; **RR-aGVHD**: pacientes con EICR agudo refractario a ruxolitinib.

5.1.4. Factores de riesgo para la incidencia de EICR aguda, respuesta a la terapia y muerte relacionada con EICR aguda.

La Tabla 12 muestra los factores de riesgo estadísticamente significativos en el análisis multivariable para los siguientes resultados: incidencia de EICR aguda grado II-IV, incidencia de EICR aguda grados III-IV, fallo a corticoides, fallo a ruxolitinib, fallo a tratamientos de rescate de EICR aguda y muertes relacionadas con EICR aguda.

Tabla 12. Factores de riesgo estadísticamente significativos para los diferentes resultados.

Resultado	Variable	N	Riesgo	P
EICRa grados II-IV	Estadio enfermedad al TPH			
	Temprano	199	Referencia	
	Intermedio	96	1.22 (0.69 – 2.16)	0.5
	Avanzado	90	1.91 (1.09 – 3.36)	0.025
	Tipo de donante			
	DHI	170	Referencia	
	DNEI	129	0.59 (0.31 – 1.13)	0.11
	Haploidéntico	26	1.81 (1.02 – 3.22)	0.042
EICRa grados III-IV	Tipo de donante			
	DHI	170	Referencia	
	DNEI	129	0.30 (0.11 – 0.83)	0.021
	Haploidéntico	86	1.35 (0.60 – 3.06)	0.5
Fallo a corticoides	Score Minnesota			
	Riesgo estándar	51	Referencia	
	Alto riesgo	24	2.58 (0.97 – 7.24)	0.06
Fallo a ruxolitinib	Tipo de fallo a corticoides			
	EICRa corticodependiente	17	Referencia	
	EICRa corticorrefractaria	18	5.99 (0.80 – 125.75)	0.13
Fallo a terapia de rescate	Tipo de fallo a corticoides			
	EICRa corticodependiente	17	Referencia	
	EICRa corticorrefractaria	18	6.00 (1.20 – 45.61)	0.044
Muerte relacionada con EICRa	Diagnóstico			
	LMA	201	Referencia	
	SMD	50	9.54 (2.60 – 35.0)	<0.001
	Tipo de donante			
	DHI	170	Referencia	
	DNEI	129	0.27 (0.04 – 2.05)	0.2
	Haploidéntico	86	4.81 (1.29 – 17.9)	0.019
	Edad donante			
	≤40	206	Referencia	
	≥41	179	6.06 (1.29 – 28.5)	0.023
	Grado MAGIC			
	II	37	Referencia	
	III	23	3.10 (0.91 – 10.6)	0.071
	IV	17	6.22 (1.95 – 19.8)	0.002

5.2. Fotoaféresis extracorpórea en pacientes adultos

5.2.1. Características de los pacientes y del tratamiento con FEC

Entre enero de 2015 y mayo de 2022, se indicaron un total de 1 382 sesiones de FEC *off-line* para 82 pacientes con EICR. Las características basales de los pacientes se detallan en la Tabla 13. Básicamente, 54 pacientes (66%) iniciaron la FEC por EICR crónica mientras que 28 pacientes (34%) la iniciaron por EICR aguda. La mayoría de TPH alogénicos se realizaron en pacientes con leucemia aguda (70%) que recibieron injertos de donantes HLA-idénticos (61%). La profilaxis de la EICR consistió en PTCy sin ICN (45%) o ICN sin PTCy (44%). La respuesta a corticoides fue valorada como corticodependencia en el 65% de los pacientes y la mediana de líneas de tratamiento para la EICR fue de 1 (RIC, 1 – 2) en el caso de la EICR aguda y de 2 (RIC, 2 – 3) en el caso de la EICR crónica. La piel fue el órgano más frecuentemente afecto al inicio de la FEC (89% y 63% de los pacientes con EICR aguda y EICR crónica, respectivamente).

Tabla 13. Características de los pacientes adultos tratados mediante FEC.

Característica	EICRa (n = 28, 34%)	EICRc (n = 54, 66%)	Todos (n = 82)
Edad, años, mediana (RIC)	48.7 (30 – 60)	53 (38 – 61)	52 (36 – 61)
Peso, kg, mediana (RIC)	67 (61 – 73)	65.5 (53 – 75)	66 (54 – 74)
Sexo, hombre, n (%)	21 (75)	30 (56)	51 (62)
Diagnóstico, n (%)			
Leucemia aguda	16 (57)	41 (76)	57 (70)
Mieloma y linfoma	7 (25)	7 (13)	14 (17)
SMD/NMP	5 (18)	6 (11)	11 (14)
Tipo de TPH, n (%)			
HLA-idéntico	13 (46)	37 (69)	50 (61)
Haploidéntico	8 (29)	9 (17)	17 (21)
Sangre cordón umbilical	4 (14)	8 (15)	12 (14)
Discrepancia HLA	3 (11)	0 (0)	3 (4)
Profilaxis EICR, n (%)			
PTCy sin ICN	15 (54)	22 (41)	37 (45)
ICN	10 (36)	26 (48)	36 (44)
ICN + PTCY	3 (11)	5 (9)	8 (10)
Desconocido	0 (0)	1 (2)	1 (1)
Respuesta a corticoides, n (%)			
Corticodependiente	14 (50)	40 (74)	53 (65)
Corticorrefractario	12 (43)	13 (24)	26 (32)
Contraindicación para corticoide	2 (7)	1 (2)	3 (4)
Inmunosupresores previos, mediana (RIC)	1 (1 – 2)	2 (2 – 3)	2 (1 – 3)
Afectación al inicio de la FEC, n (%)			

Característica	EICRa (n = 28, 34%)	EICRc (n = 54, 66%)	Todos (n = 82)
Piel	25 (89)	34 (63)	59 (72)
Boca	No aplica	31 (57)	31 (38)
Ojos	No aplica	29 (54)	29 (35)
Tracto gastrointestinal	13 (46)	19 (35)	32 (38)
Hígado	4 (14)	14 (26)	18 (22)
Sistema musculoesquelético	No aplica	11 (20)	11 (13)
Genitales	No aplica	9 (17)	9 (11)
Pulmones	No aplica	7 (13)	7 (9)

En cuanto a las características del tratamiento con FEC, como se detalla en la Tabla 14, la mayoría de las sesiones (68%) se realizaron por vía periférica. Los pacientes con EICR crónica recibieron mayor número de sesiones que aquellos con EICR aguda (17 frente a 12), lo que se tradujo en una duración del tratamiento más prolongada (6 meses frente a 3). Las sesiones duraron una mediana de 116 minutos (RIC, 103 – 126), el flujo de entrada fue de 40 mL/min (RIC, 40-45) y la eficiencia para la recolección de células mononucleares fue del 56% (RIC, 48 – 62).

Tabla 14. Características del tratamiento con FEC en pacientes adultos.

Característica	Valor
Acceso vascular, n (%)	
Periférico	56 (68)
Central	26 (32)
Tiempo desde diagnóstico EICR, meses, mediana (RIC)	3.4 (0.9 – 11)
Número de sesiones de FEC, mediana (RIC)	
Todos	15 (10 – 21)
EICRa	12 (6 – 15)
EICRc	17 (13 – 24)
Volumen procesado, mL, mediana (RIC)	4437 (3893 – 4917)
Volumen de tratamiento, mL, mediana (RIC)	92 (78-101)
Flujo de entrada, mL/min, mediana (RIC)	40 (40 -45)
Duración de la aféresis, min, mediana (RIC)	116 (103 – 126)
Células mononucleares recolectadas por sesión, x10⁹, mediana (RIC)	3.5 (1.7 – 5.7)
Eficiencia para la recolección de células mononucleares, %, mediana	56 (48 – 62)
Hematocrito en la bolsa de recolección, %, mediana (RIC)	1.5 (1.2 – 1.9)

4.2.2. Seguridad y factibilidad del tratamiento con FEC

Como se detalla en la Figura 10, de las 1 382 sesiones originalmente indicadas, 11 no llegaron a iniciarse, 9 no llegaron a finalizarse y en 33 se registraron incidencias menores que no impidieron acabar el procedimiento. Así, 1 329 sesiones (el 96,2% de las inicialmente indicadas) concluyeron sin incidencias. Además de las complicaciones detectadas durante las sesiones, 5 pacientes tuvieron infección del catéter pero ninguna de ellas fue grave. En total, 5 pacientes necesitaron sustitución del catéter venoso central por infecciones ($n = 4$) o disfunción ($n = 1$).

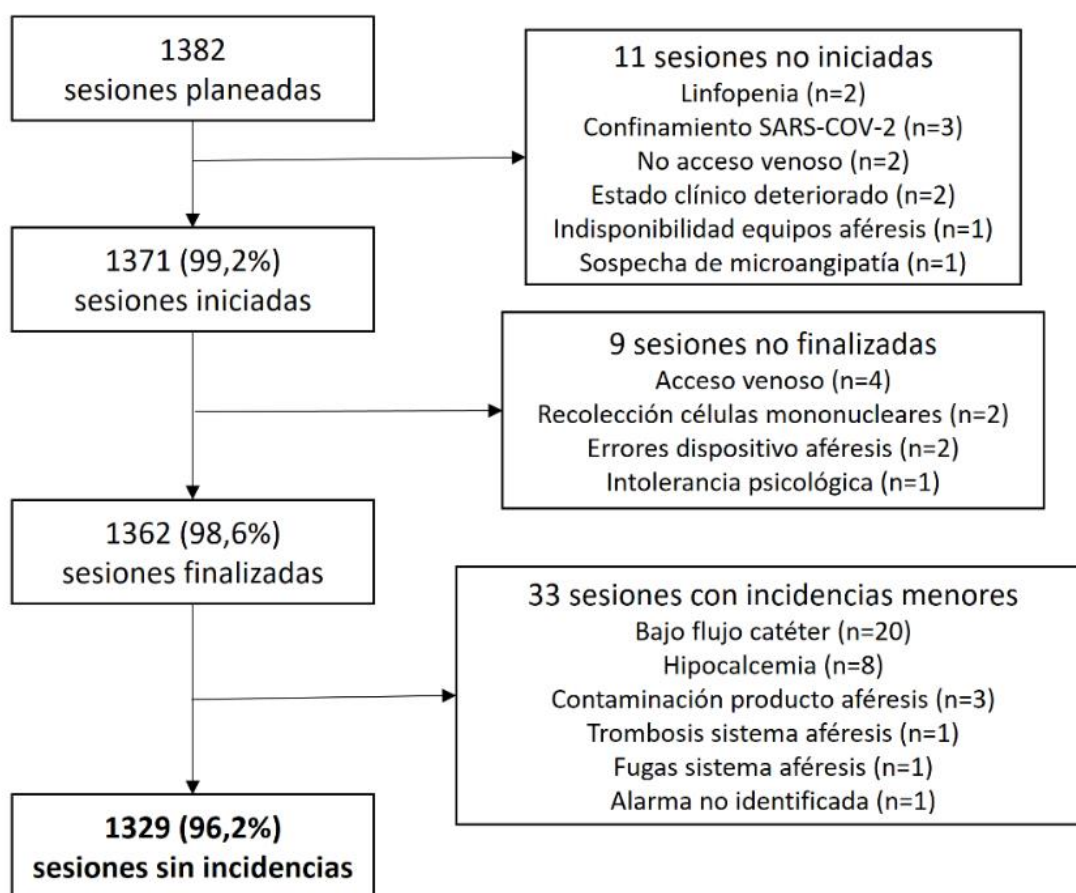


Figura 10. Seguridad y factibilidad de la FEC en pacientes adultos.

5.2.3. Eficacia

La respuesta global de la EICR en la totalidad de la serie fue del 78%. Más específicamente, 37 pacientes (45%) alcanzaron una respuesta completa, 27 (33%) alcanzaron una respuesta parcial, 10 (12%) tuvieron una enfermedad estable y 8 (10%) tuvieron una progresión

de la EICR. La mediana de tiempo hasta la mejor respuesta fue de 27 días (RIC, 21- 54) en el caso de la EICR aguda y de 78 días (RIC, 35 – 130) en el caso de la EICR crónica. En cuanto a la reducción de la inmunosupresión, 58 pacientes (71%) redujeron su dosis de corticoides en más del 50% y 41 (50%) lograron suspender totalmente los corticoides.

Entre los 28 pacientes con EICR aguda, 16 (57%) alcanzaron una respuesta completa y 1 (4%) tuvo una respuesta parcial. En cuanto a la afectación de los diferentes órganos, la piel tuvo más respuestas ($n = 25$, 76% respuestas completas) que el intestino ($n = 13$, 38% respuestas completas y 8% respuestas parciales) o el hígado ($n = 4$, 50% respuestas completas). Entre los 54 pacientes con EICR crónica, 21 (39%) alcanzaron una respuesta completa y 26 (48%) una respuesta parcial. La Figura 11 detalla la distribución de las respuestas de la EICR crónica obtenidas en cada órgano. Entre los 64 pacientes que lograron una respuesta, 35 (55%) la mantuvieron. Entre los pacientes que presentaron nuevas exacerbaciones de EICR, la duración mediana de la respuesta fue de 5.6 meses (RIC, 2.9-16.4).

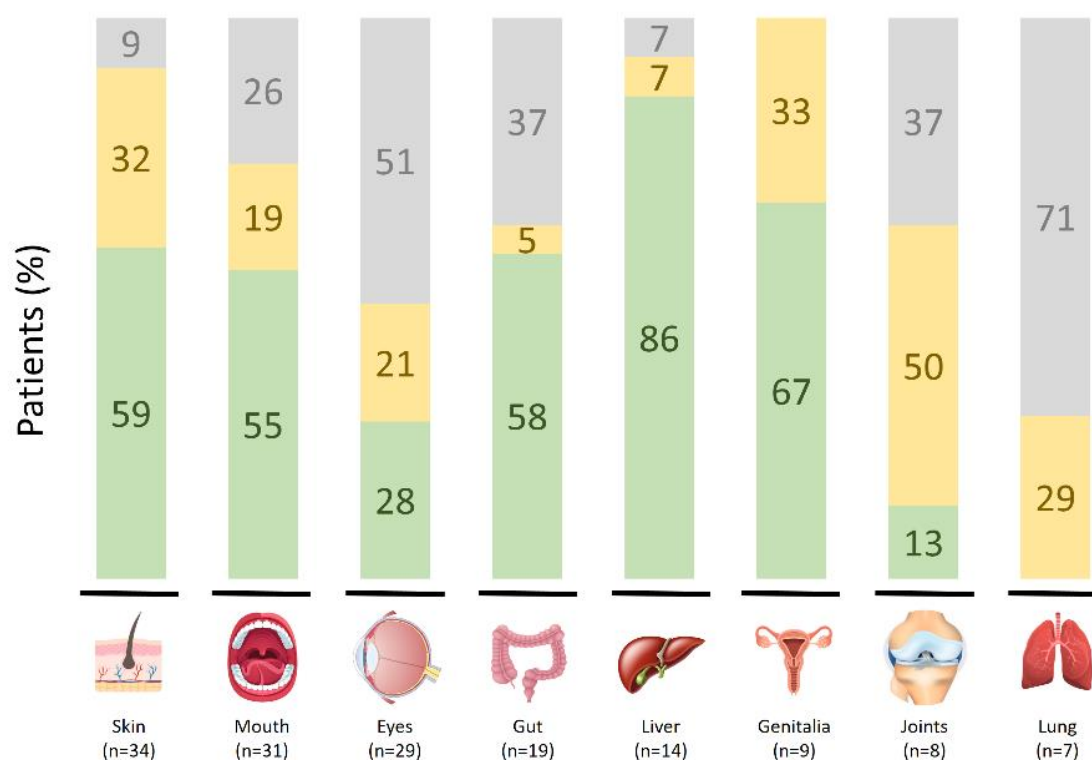


Figura 11. Respuestas de la EICR crónica por órganos. Aclaraciones: respuestas completas (verde), respuestas parciales (amarillo) y ausencia de respuesta (gris).

En el análisis multivariable, la EICR aguda grave (grados III y IV) emergió como factor de riesgo para el fallo de la FEC (*hazard ratio* [HR], 0.18, 95% CI 0.05-0.64), mientras que en la EICR crónica los factores de riesgo para no alcanzar respuesta tras el tratamiento con FEC fue-

ron la afectación oral (HR, 0.43; 95% CI, 0.23-0.79) y un mayor número de linfocitos en el producto de aféresis (HR, 0.45; 95% CI, 0.24-0.84).

5.2.4. Supervivencia y otros resultados del TPH

La mediana de seguimiento de los pacientes vivos fue de 2.8 años (RIC, 2.0-4.0). Como se muestra en la Figura 12, los pacientes con EICR aguda que obtuvieron alguna respuesta con la FEC tuvieron una SG al año más prolongada que los pacientes que no respondieron (68% y 26%, respectivamente, $P = 0.04$). Esta diferencia en SG al año entre respondedores y no respondedores no se reprodujo en la población con EICR crónica (85% y 86%, respectivamente, $P = 0.6$). La incidencia acumulada a 2 años MRT fue del 21% (95% CI, 15-31%) para los pacientes con EICR aguda y del 16% (95% CI, 8-29%) para los pacientes con EICR crónica. La incidencia acumulada a 2 años de recaída fue del 23% (95% CI, 8-43%) para los pacientes con EICR aguda y del 3% (95% CI, 1-12%) para los pacientes con EICR crónica.

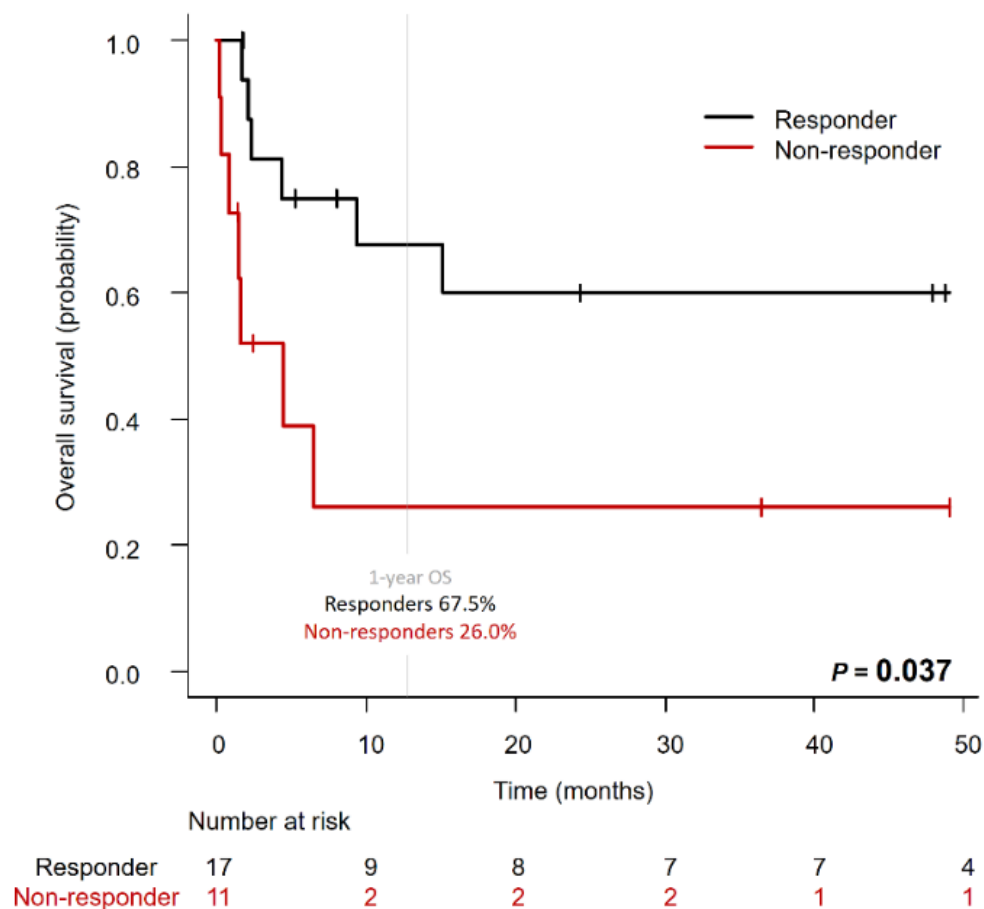


Figura 12. SG en los pacientes con EICR aguda en función de la respuesta a la FEC.

5.3. Fotoaféresis extracorpórea en pacientes pediátricos

5.3.1. Características de los pacientes y del tratamiento con FEC

Entre octubre de 2013 y diciembre de 2021, se indicaron un total de 701 sesiones de FEC para 33 pacientes pediátricos. Las características de los pacientes se detallan en la Tabla 15. Resumidamente, 24 pacientes (73%) iniciaron la FEC por EICR aguda, 4 (12%) por EICR crónica y 5 (15%) inicialmente por EICR aguda y más tarde también por EICR crónica. Entre los datos demográficos a destacar, se encuentra una mediana de edad de 9 años (rango, 1 – 16) y una mediana de peso de 33 kg (rango, 8 – 80), con un 39% de pacientes con un peso inferior a 25 kg y un 18% de pacientes por debajo de los 15 kg. La enfermedad de base más frecuente fue la LAL (61%) y un 12% recibieron un TPH alogénico por enfermedades no malignas. La mayoría de TPH fueron de donantes HLA idénticos (42% DNEI y 9% DHI) y un 36% de donantes haploidenticos. La proporción de pacientes a los que se indicó FEC por EICR corticodependiente y corticorrefractaria 42% en ambos casos y el órgano más frecuente afectado fue la piel, tanto en EICR (88%) como en EICR crónica (89%).

Tabla 15. Características de los pacientes pediátricos tratados mediante FEC.

Característica	Valor
Edad, años, mediana (rango)	9 (1-16)
Peso, kg	
Mediana (rango)	33 (8-80)
Peso ≤ 25 kg. Número de pacientes (%)	13 (39)
Peso ≤ 15 kg. Número de pacientes (%)	6 (18)
Sexo, hombre, n (%)	25 (76)
Diagnóstico, n (%)	
Leucemia aguda linfoblástica	20 (61)
Leucemia aguda mieloblástica	6 (18)
Leucemia mielomonocítica juvenil	3 (9)
Enfermedades no malignas	4 (12)
Tipo de donante, n (%)	
DNEI	14 (42)
Haploidentico	12 (36)
DHI	3 (9)
Sangre de cordón umbilical	3 (9)
DENI	1 (3)
Profilaxis EICR, n (%)	
ATG+MTX+tacro	17 (51)
PTCy+MMF+tacro	12 (36)
ATG+PDN+tacro	3 (9)
ATG+MTX+CsA	1 (3)

Característica	Valor
Respuesta previa a corticoides, n (%)	
Corticorrefractario	14 (42)
Corticodependencia	14 (42)
Contraindicación para corticoides	5 (15)
Tipo de EICR, n (%)	
EICRa	24 (73)
EICRc	4 (12)
Ambos	5 (15)
Afectación orgánica EICRa, n (%)	
Piel	21 (88)
Tracto gastrointestinal	9 (39)
Hígado	3 (11)
Afectación orgánica EICRc, n (%)	
Piel	8 (89)
Oral	4 (45)
Ocular	1 (11)
Musculoesquelético	1 (11)
Pulmonar	2 (22)

Abreviaciones. **ATG**: globulina antitímocítica; **MTX**: metotrexate; **PDN**: prednisona; **CsA**: ciclosporina A.

Las características del tratamiento con FEC en pacientes pediátricos se recogen en la Tabla 16. La mayoría (91%) de los procedimientos se realizaron a través de catéter venoso central. Se realizaron una mediana de 16 sesiones por pacientes (rango, 1-77) durante una mediana de 5 meses de tratamiento (rango, 0-24). Se obtuvo un flujo de entrada de 17 mL/minuto (rango, 5-60) para procesar un volumen de 1.7 litros (rango, 290 mL – 6.9 L) durante 148 minutos de aféresis (rango, 62-262). La mediana de células mononucleadas recolectadas por sesión fue de 10.4×10^8 (rango, 0.1 - 135×10^8), con una eficiencia mediana del 40%.

Tabla 16. Características del tratamiento con FEC en pacientes pediátricos.

Características	Valor
Acceso vascular, n sesiones (%)	
Catéter venoso central	638 (91)
Acceso venoso periférico	63 (9)
Tiempo desde diagnóstico EICR hasta inicio FEC, días, mediana (rango)	24 (3 – 261)
Sesiones de FEC por paciente, mediana (rango)	16 (1 – 77)
Duración del tratamiento con FEC, meses, mediana (rango)	5 (0 – 24)
Flujo de entrada, mL/min, mediana (rango)	17 (5 – 60)
Volumen procesado, litros, mediana (rango)	1.7 (0.3 – 6.9)
Duración de la aféresis, minutos, mediana (rango)	148 (62 – 262)
Células mononucleares obtenidas por sesión, $\times 10^8$, mediana (rango)	10.4 (0.1 – 135)
Eficiencia para la recolección de célula mononucleada, %, mediana (rango)	40 (0 – 100)
Hematocrito en la bolsa de recolección, %, mediana (rango)	1.7 (0.3 – 9.8)

Las características de la FEC se compararon entre las sesiones realizadas con un sistema *in-line* (Therakos®) y un sistema *off-line* (SpectraOptia®), según se detalla en la Tabla 17. Se realizaron un total de 157 sesiones *in-line* (22%) y un total de 544 sesiones en sistema *off-line* (78%). Con el sistema *off-line* se obtuvo un mayor flujo de entrada, lo que permitió procesar un mayor volumen, obtener un mayor número de células mononucleares y reducir la duración de la aféresis, incluyendo los tiempos de exposición UVA e infusión del producto.

Tabla 17. Resultados de la aféresis en sistemas *in-line* y *off-line*.

	In-line (n = 157, 22%)	Off-line (n = 544, 78%)	P
Volumen procesado, litros, mediana (rango)	1.2 (0.3 – 1.5)	1.7 (0.3 – 6.9)	<0.001
Flujo, mL/min, mediana (rango)	15 (5 – 35)	20 (8 – 60)	<0.001
Duración aféresis, minutos, mediana (rango)	159 (96 – 262)	145 (54 – 246)	<0.001
Células mononucleares obtenidas, x10⁸, mediana (rango)	7.0 (0.01 – 31)	10.5 (0.1 – 135)	0.002
Eficacia para recolección célula mononuclear, mediana (rango)	49 (4 – 95)	39 (0 – 106)	0.41

5.3.2. Seguridad y factibilidad del tratamiento con FEC

Como se muestra en la Figura 13, 19 de las 701 sesiones de FEC iniciadas (3%) tuvieron que interrumpirse por complicaciones, que incluyeron disfunción del catéter (n = 12), errores del equipo de aféresis (n = 5), hipocalcemia (n = 1) y plasma lipémico (n = 1). En otras 56 sesiones (8%) se detectaron incidencias que no impidieron completar la sesión y que fueron debidas fundamentalmente a bajo flujo de los catéteres. Además, 13 de los 33 pacientes (39%) tuvieron alguna complicación potencialmente atribuible a la FEC, más allá de las incidencias detectadas durante las sesiones. Este tipo de complicaciones incluyeron, entre otras, infecciones del catéter en 6 pacientes. Una de ellas progresó a un shock séptico que acabó siendo letal.

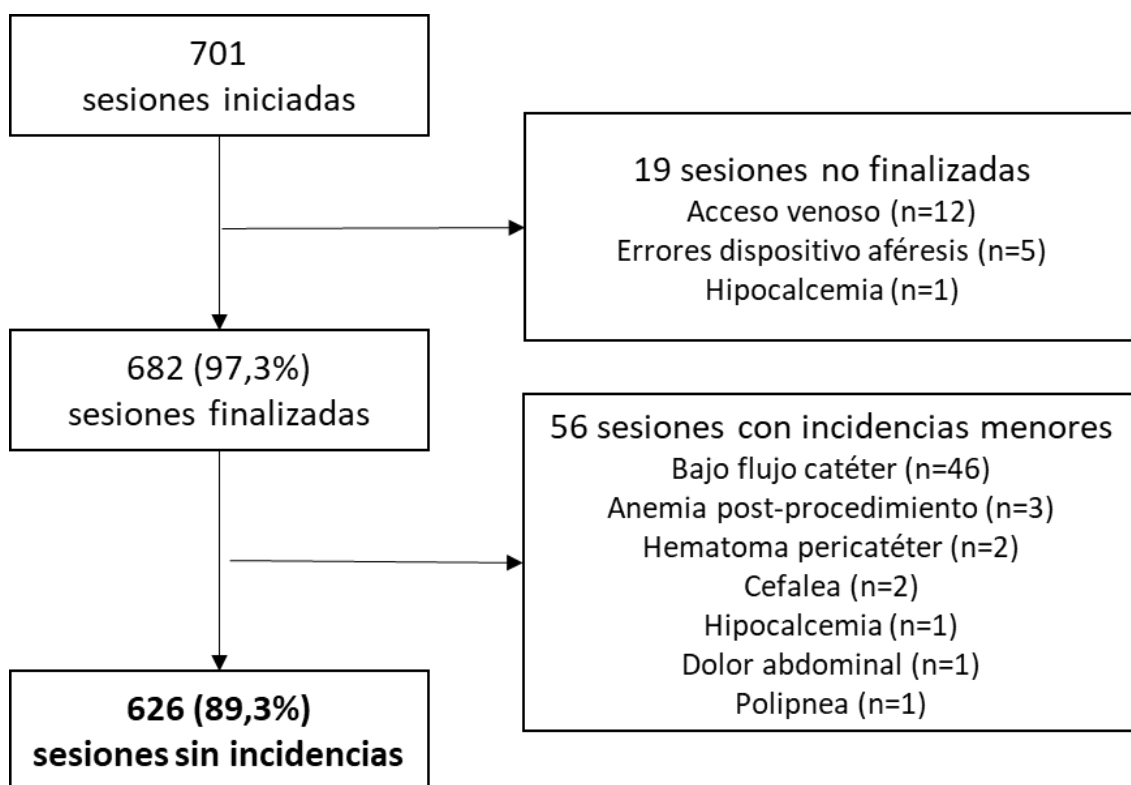


Figura 13. Seguridad y factibilidad de la FEC en pacientes pediátricos.

En un análisis de los factores que pudieran explicar las incidencias e interrupciones de las sesiones de FEC, se identificó el peso como un factor de riesgo para la interrupción de las sesiones de aféresis (4.1% en pacientes de ≤ 25 kg frente a 1.4% en pacientes con peso > 25 kg, $P = 0.03$). La edad también fue un factor de riesgo, con 9.3% de sesiones con complicaciones en pacientes ≤ 9 años frente a 5.1% en pacientes mayores de 9 años, P valor = 0.04. Otros aspectos, como la modalidad de aféresis, el acceso venoso, el tipo de EICR o la severidad de la EICR no influyeron en las incidencias e interrupciones de las sesiones de FEC.

5.3.3. Eficacia

La tasa de respuestas globales de la EICR en pacientes pediátricos fue de un 69%, 48% de respuestas completas y un 21% de respuestas parciales. La mediana de tiempo a respuesta completa y respuesta parcial fue de 1.5 y 0.7 meses, respectivamente. En cuanto a la reducción de la inmunosupresión, el 57% pudo reducir la dosis de corticoides a menos de la mitad y el 39% había suprimido completamente los corticoides al acabar la FEC.

Entre los 29 pacientes que recibieron FEC para la EICR aguda, 15 (52%) alcanzaron una respuesta completa, 4 (14%) una respuesta parcial y 10 (34%) no respondieron o presentaron progresión de la EICR aguda. Cinco pacientes inicialmente tratados con FEC por EICR aguda desarrollaron EICR crónica y precisaron una reintensificación o retratamiento con FEC.

Los 9 pacientes con EICR crónica recibieron 10 episodios de tratamiento con FEC, produciendo un 20% de respuestas completas, un 30% de respuestas parciales y un 50% de fracasos. Los respondedores eran fundamentalmente pacientes con EICR crónica limitado a la piel, mientras que los pacientes con afectación pulmonar no presentaron respuesta.

En el análisis multivariable, la incidencia acumulada de respuestas (completas y parciales) fue menor en pacientes con afectación hepática o intestinal, con EICR aguda y con EICR grave. Las formas graves (EICR aguda grados III-IV, EICR crónica severa) mantuvieron la significación estadística en el análisis multivariable (HR para respuesta, 0.4; 95% CI, 0.09 – 0.95).

Con una mediana de seguimiento para los pacientes vivos de 34 meses, 3 pacientes habían recaído, siendo la incidencia acumulada al año de recaída de EICR del 22% (95% CI, 8-41%). Un total de 14 pacientes (42%) fallecieron.

6. DISCUSIÓN

Esta tesis se ha planteado como un compendio de tres artículos de investigación enfocados en analizar aspectos concretos concernientes a la EICR. La discusión conjunta de estos tres trabajos ofrece una oportunidad única para integrar los hallazgos de estos estudios independientes, que abordan temas específicos dentro de la EICR, e interpretar la consistencia de nuestros resultados al compararlos con otras investigaciones recientes en este ámbito.

Los tres estudios muestran una baja incidencia de EICR aguda con el esquema de profilaxis PTCy/siro/MMF, así como una eficacia notable y un excelente perfil de seguridad de la FEC para el tratamiento de la EICR refractaria o dependiente a corticoides en pacientes tanto adultos como pediátricos. Más concretamente, el artículo *“Incidence, Risk Factors and Therapy Response of Acute Graft-Versus-Host Disease after Postransplant Cyclophosphamide”* (Asensi Cantó *et al*, 2024) se centra principalmente en la descripción de los factores que determinan que un paciente desarrolle EICR aguda tras haber recibido profilaxis con PTCy/siro/MMF y explora también otras variables que pudieran explicar un fallo a los tratamientos. En el trabajo titulado *“Real-World Experience in Extracorporeal Photopheresis for Adults with Graft-Versus-Host Disease”* (Asensi Cantó *et al*, 2023b) se analizan los resultados de la FEC *off-line*, con un esquema de tratamiento claramente definido, como terapia de rescate para adultos con EICR refractaria o dependiente a corticoides. Finalmente, el estudio *“Role of extracorporeal photopheresis in the management of children with graft-versus-host disease”* (Asensi Cantó *et al*, 2022) detalla la aplicabilidad, seguridad y eficacia de la FEC en una población vulnerable y de difícil manejo como son los pacientes pediátricos con EICR.

Los estudios presentan ciertas limitaciones metodológicas que debemos tener en consideración para una apropiada interpretación y extrapolación de los resultados a futuros pacientes. La cohorte de pacientes sometidos a TPH con PTCy/siro/MMF no incluyó trasplantes con disparidad HLA entre el donante y el receptor, trasplantes con esquemas de AIR ni los que se hubiese utilizado médula ósea como fuente de progenitores. Aunque ello confiere una mayor homogeneidad a la cohorte estudiada y, por tanto, mayor robustez a los resultados y conclusiones, éstas deben restringirse al ámbito de la población estudiada, siendo especialmente cautos en su extrapolación a trasplantes haploidénticos, con AIR o que usaron médula ósea como fuente de progenitores. Por su parte, el análisis de la serie de pacientes adultos y pediátricos que recibieron FEC presenta las limitaciones propias de los estudios retrospectivos. Esta es una debilidad metodológica compartida con la gran mayoría de los estudios disponibles la literatura, a excepción de los escasos ensayos clínicos existentes sobre este procedimiento para el manejo de la EICR (Flowers *et al*, 2008b; Greinix *et al*, 2011; Jagasia *et al*, 2019; Mehta *et al*, 2021; Ali *et al*, 2023). Para minimizar el impacto de algunas de estas limitaciones, el aná-

lisis de la experiencia con FEC para el tratamiento de la EICR se limitó a la acumulada desde 2013 para los pacientes pediátricos y desde 2015 para los adultos. Consideramos que, a partir de ese momento, tanto los informes de aféresis como las notas de evolución clínica quedaban mejor registrados en la historia clínica electrónica de los pacientes, con la consiguiente mayor solidez y disponibilidad de la información necesaria para el estudio. Además, las valoraciones médicas realizadas paralelamente por parte del facultativo responsable de la realización del procedimiento de FEC en la Unidad de aféresis y por el facultativo de la Unidad clínica, contribuyeron de forma sustancial a una mayor precisión en los datos recogidos.

La incidencia acumulada de EICR aguda grados II-IV y III-IV en nuestra serie (21% y 11%, respectivamente) es similar a la reportada por otros grupos utilizando PTCy/siro/MMF como profilaxis de la EICR (Bejanyan *et al*, 2021; Greco *et al*, 2021). A su vez, estos resultados son superponibles a los obtenidos con la profilaxis basada en la combinación de un ICN, especialmente tacrolimus, con PTCy (Luznik *et al*, 2008; Solomon *et al*, 2012; Bashey *et al*, 2013; Sugita *et al*, 2015; Ciurea *et al*, 2016; Kanate *et al*, 2016; Ruggeri *et al*, 2018). El conjunto de estos resultados sugiere que la profilaxis con PTCy/siro/MMF podría ser una alternativa igualmente efectiva al estándar con PTCy e ICN. De hecho, un ensayo clínico fase II reciente no detectó diferencias significativas entre una profilaxis con PTCy más ICN frente a PTCy/siro/MMF (Elmariah *et al*, 2024).

La mayoría de la literatura relativa a la profilaxis de la EICR ha tenido como objetivo primario la estimación de la incidencia de EICR aguda y crónica. Aunque estos son datos relevantes, especialmente la incidencia de EICR aguda grave (grados III-IV) y de EICR crónica moderada y severa con necesidad de tratamiento sistémico (Holtan *et al*, 2015), los resultados de los pacientes dependen en gran medida del control de la EICR aguda con una o más líneas de tratamiento (Westin *et al*, 2011; MacMillan *et al*, 2015; Pagliuca *et al*, 2021). Sin embargo, son pocos los estudios que han evaluado la respuesta al tratamiento de la EICR aguda, posiblemente desmotivados por la ausencia hasta hace pocos años de alternativas terapéuticas eficaces en pacientes con EICR aguda refractaria a corticoides (Malard *et al*, 2020). En nuestro estudio, los pacientes que desarrollaron EICR aguda tras profilaxis con PTCy/siro/MMF y que precisaron tratamiento sistémico, la proporción de pacientes que mostraron refractariedad a corticoides (24%) fue algo inferior a la reportada previamente con otros esquemas de profilaxis (31% - 36%) (MacMillan *et al*, 2015; Pagliuca *et al*, 2021). Nuestros datos sugieren que un aumento en la efectividad de la profilaxis no ha supuesto una selección de formas EICR agudas más refractarias. El grupo de Minnesota ha publicado muy recientemente un artículo en el que se también analiza la respuesta a corticoides en una serie de 196 pacientes que han recibido profila-

xis de la EICR con PTCy, tacrolimus y MMF (PTCy/tac/MMF) (Herzog *et al*, 2024). Pese al cambio de tacrolimus por sirolimus, existen paralelismos notables entre ambos estudios, como la incidencia de EICR aguda con necesidad de tratamiento (16% en el grupo de Minnesota, 21% en nuestra serie) y la refractariedad a corticoides (28% en el grupo de Minnesota, 24% en nuestra serie). En dicho estudio, como en el nuestro, también se analizó la utilidad del sistema de estadiaje de Minnesota para la estimación del riesgo de fallo al tratamiento con corticoides, así como el impacto negativo de la refractariedad a corticoides en la SG. Debemos resaltar la similitud de los resultados en cuanto a respuesta a terapia sistémica con corticoides en los pacientes con EICR aguda tras profilaxis con PTCy/tac/MMF y con PTCy/siro/MMF (Herzog *et al*, 2024; Asensi Cantó *et al*, 2024).

En cuanto al tratamiento de rescate de la EICR aguda, es reseñable la irrupción de ruxolitinib como la alternativa terapéutica más frecuentemente utilizada en segunda línea (71%), probablemente bajo la influencia de los resultados del ensayo clínico de fase 3 REACH-2, en el que nuestro centro tuvo la oportunidad de participar, que demostró la superioridad de ruxolitinib frente a otras alternativas de tratamiento en EICR aguda refractaria (Zeiser *et al*, 2020). Cabe destacar la similitud de los resultados obtenidos con ruxolitinib en nuestro estudio (60% y 52% de respuestas en el día 28 y en el día 56, respectivamente) y los reportados en el ensayo clínico REACH-2 (62% y 40% en el día 28 y en el día 56, respectivamente), confirmando la reproducibilidad de los resultados de este ensayo clínico en un contexto de vida real.

Debemos resaltar que, aunque no resulte sorprendente, el hallazgo de que el tipo de respuesta a corticoides en primera línea constituye un factor de riesgo para el fallo de la terapia de rescate, no ha sido previamente reportado. En otras palabras, la refractariedad a corticoides en primera línea se asoció a una menor probabilidad de respuesta a la terapia de rescate comparado a los pacientes que muestran una cortico-dependencia.

Pese a las mejoras en la profilaxis, la EICR continúa siendo una de las principales causas de mortalidad tras un TPH alogénico (Solomon *et al*, 2024). Nuestro análisis identificó algunas variables pre-transplante que influyeron significativamente en la muerte relacionada con la EICR, algunas potencialmente modificables. Así, el uso de donantes haploidénticos se asoció con un riesgo mayor de mortalidad relacionada con EICR, probablemente relacionada con la mayor MRT global reportada en comparación a los donantes HLA idénticos que se ha encontrado en algunos estudios de registro (Sanz *et al*, 2020; Gooptu *et al*, 2021). El impacto negativo de la mayor edad de los donantes en la mortalidad relacionada con la EICR es también consistente con lo reportado en otro estudio reciente en el contexto de la profilaxis con PTCy

(Sanz *et al*, 2024). El impacto observado de la edad del donante podría explicar la superioridad de los DNEI con una mediana de edad inferior (29 años) respecto a los DHI (51 años) en algunos resultados. Por ejemplo, la incidencia de EICR aguda grados III-IV menor en los DNEI que en los DHI, así como otros resultados que, aun no alcanzando significación estadística, también parecen más favorables para los DNEI, como la incidencia de EICR aguda grados II-IV o las muertes relacionadas con EICR aguda.

El análisis del efecto de la respuesta al tratamiento de la EICR en la supervivencia permitió observar que la refractariedad a corticoides tiene un efecto deletéreo, que ya se había reportado en otros contextos de profilaxis de la EICR (Westin *et al*, 2011; Pagliuca *et al*, 2021). Este efecto negativo en la supervivencia se hizo aún más patente en los pacientes refractarios a ruxolitinib, como ha sido reportado en un estudio multicéntrico (Abedin *et al*, 2021).

El impacto de la EICR aguda en la mortalidad relacionada con el trasplante, especialmente de la EICR aguda refractaria a corticoides, pone de manifiesto la necesidad de disponer de terapias de rescate más eficaces. En este sentido, la inmunomodulación producida por la FEC resulta especialmente prometedora pues, a diferencia de otras alternativas terapéuticas de rescate, permite controlar la EICR sin generar inmunosupresión (Asensi Cantó *et al*, 2023a; Lozano *et al*, 2024) y, por tanto, disminuye el riesgo infeccioso (Thevenet *et al*, 2022; Calore *et al*, 2008; Flowers *et al*, 2008a). Sin embargo, la FEC presenta aspectos técnicos y logísticos que pueden limitar su aplicación (Schooneman, 2003; Ali *et al*, 2023). Esta relación entre beneficios y limitaciones es lo que nos ha impulsado a analizar la experiencia con FEC en nuestro centro.

Las diferencias en la aplicación de la FEC *off-line* según se tratase de EICR aguda o EICR crónica se fundamentó en la evidencia disponible que sugiere un beneficio de esquemas más intensivos para EICR aguda (Garban *et al*, 2005; Greinix *et al*, 2006) pero no EICR crónica (Apisarnthanarax *et al*, 2003; Foss *et al*, 2005; Dignan *et al*, 2012). Este esquema de tratamiento es similar al adoptado por otros centros (Cid *et al*, 2019), cuyos resultados en términos de eficacia también son muy similares.

Ante la irrupción de nuevas terapias para la EICR no respondedora a corticoides (Malard *et al*, 2023a; Malard & Mohty, 2023) y la conveniencia de su aplicación personalizada, acorde con los factores predictivos de respuesta a dichas alternativas terapéuticas (Fatoum *et al*, 2024; Pidala *et al*, 2024), nos planteamos estudiar este aspecto en los estudios que constituyen esta tesis doctoral. Para el caso específico de la FEC, una de las variables que se ha analizado de forma más recurrente ha sido la cantidad de linfocitos expuestos a la acción de esta terapia. Aunque algunos estudios han sugerido una correlación entre el número de linfocitos y

la respuesta clínica (Perseghin *et al*, 2007; Worel *et al*, 2018), otro estudio no ha reproducido este hallazgo (Piccirillo *et al*, 2021). Desafortunadamente, nuestros resultados en la serie de adultos no han sido concluyentes a este respecto. Por otro lado, la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio ha limitado la posibilidad de investigar otros biomarcadores emergentes en el contexto de la EICR (Vander Lugt *et al*, 2013; Yu *et al*, 2016; Amat *et al*, 2021). Uno de los biomarcadores más interesantes es la subpoblación de linfocitos T reguladores, cuya disminución se ha asociado con el desarrollo de EICR (Zorn *et al*, 2005; Koreth *et al*, 2011; Amat *et al*, 2021). Este biomarcador cobra especial relevancia en el marco de una profilaxis con sirolimus, que no presenta los efectos adversos de los ICN sobre los linfocitos T reguladores (Coenen *et al*, 2006; Kopf *et al*, 2007; Peccatori *et al*, 2015). Además, el tratamiento con FEC ha demostrado que favorece la expansión de este compartimento linfocitario (Biagi *et al*, 2007; Di Biaso *et al*, 2009; Florek *et al*, 2014).

Como otros estudios (Greinix *et al*, 2006; Niittyvuopio *et al*, 2018; Batgi *et al*, 2021), las respuestas a la FEC observadas en los pacientes adultos con EICR aguda en nuestra serie se tradujeron en una ventaja en la SG. En cambio, la SG no se vio afectada por la respuesta en la EICR crónica como ha sido reportado por otros (Foss *et al*, 2005), en parte al menos debido a la moderada repercusión que tiene la EICR crónica sobre la SG (Solomon *et al*, 2024).

De nuestra experiencia en pacientes pediátricos con EICR refractaria, dependiente o intolerante a corticoides y tratados con FEC, hay algunas características de los pacientes que merecen especial consideración. En primer lugar, debemos destacar el bajo peso de una proporción considerable de pacientes (39% menos de 25 kg; 18% menos de 15 kg), que determina una dificultad logística y un factor de riesgo de complicaciones durante la aféresis (Aksoy, 2023). En segundo lugar, también es importante tener en cuenta una proporción significativa de pacientes pediátricos son trasplantado por enfermedades no malignas (12%), en los que el efecto injerto contra leucemia/tumor no tiene ningún beneficio esperable (O'Neill & Chakraverty, 2021), por lo que habría que reforzar las medidas de prevención de la EICR más que las medidas terapéuticas de esta complicación. Otra característica reseñable a la aplicación de la FEC en los pacientes pediátricos respecto a los adultos es el alto porcentaje de procedimientos que necesitan la colocación de una vía central (90% en los pacientes pediátricos frente al 32% en los adultos). Otras características diferenciales respecto al tratamiento con FEC en pacientes adultos, inherentes a las diferencias entre las características basales de estos dos grupos de pacientes, fue un menor volumen procesado en pacientes pediátricos, un menor flujo de entrada y una menor eficiencia para la recolección de células mononucleares. Pese a estas limitaciones técnicas, se ha obtenido una tasa de respuestas a la FEC en EICR agudo

pediátrico equiparable a la de pacientes adultos. Las respuestas son algo peores en EICR crónica infantil, aunque el número de pacientes tratados en este subgrupo fue reducido ($n = 10$). En nuestro análisis la afectación severa o visceral resultaron factores predictivos de mala respuesta a la FEC en pacientes pediátricos, consistentemente con lo reportado en series anteriores (Greinix *et al*, 2000; Massimo *et al*, 2007).

Uno de los aspectos centrales en nuestros estudios ha sido el análisis minucioso de la seguridad del tratamiento con FEC. La tolerancia al procedimiento se ha confirmado muy buena tanto en pacientes adultos como incluso en pediátricos. El problema más frecuente fue el acceso venoso, como ha sido reportado en la mayoría de series publicadas (Kanold *et al*, 2007; Dunbar *et al*, 2017). Es de destacar también la baja incidencia de complicaciones relacionadas con hipocalcemia en nuestra serie comparada con la reportada por otros grupos utilizando equipos de aféresis similares, que en ocasiones se acerca al 50% (Cid *et al*, 2019). Sin duda, la baja proporción de citrato (sangre total:citrato de 15:1), junto con las velocidades de flujo relativamente bajas utilizadas de rutina (<50 ml/min) en nuestro centro, reducen la incidencia de esta complicación, aunque no se puede descartar una infraestimación de la misma por errores a la hora de reportarla, especialmente para casos leves y transitorios. Además, hemos extendido nuestro análisis a complicaciones que pudieron haber acontecido a distancia de la FEC pero que podrían ser atribuibles a este tratamiento como, por ejemplo, la presentación de infecciones o trombosis relacionadas con los catéteres. En la serie de pacientes pediátricos, esto nos ha permitido detectar el caso de un niño que desarrolló un shock séptico letal por una infección asociada a catéter, además de cuatro extracciones accidentales de catéter, dos trombosis del catéter y cuatro casos de ferropenia, una complicación atribuida a pérdidas sistemáticas de hematíes en el equipo y asociada a tratamientos intensivos y prolongados con FEC que ha sido recientemente descrita (Kuhn *et al*, 2019; Moosavi *et al*, 2021). Finalmente, el cultivo sistemático de los productos de aféresis ha permitido detectar contaminaciones de los mismos en tres ocasiones. Aunque no se pueda establecer una causalidad clara, los altos estándares de calidad y la manipulación en cabina de flujo laminar de los productos de aféresis cuando se abre el circuito para la adición de solución fisiológica y 8-MOP, nos inducen a pensar que estos aislamientos son fruto de bacteriemias silentes que se detectaron en el momento de la FEC, más que de contaminaciones iatrogénicas durante el procedimiento. Además, la frecuente afectación gastrointestinal de los pacientes con EICR junto con el aislamiento de especies originadas en el tracto gastrointestinal, apoyan nuestra teoría de translocaciones bacterianas transitorias frente a la contaminación de los productos de aféresis por gérmenes cutáneos durante la afé-

resis. Estas detecciones microbiológicas permitieron un tratamiento anticipado en dos casos, en los que se aislaron una *Escherichia Coli* y una *Klebsiella penumoniae*.

En síntesis, el compendio de los tres estudios incluidos en esta tesis doctoral nos ha permitido un conocimiento más preciso de las variables que influyen en el comportamiento de la EICR, que van desde los factores de riesgo para el desarrollo de esta grave complicación hasta los factores predictivos de respuesta a la terapia de rescate, especialmente la FEC. Esta información podría contribuir a optimizar el manejo de la EICR y continuar así mejorando los resultados de una estrategia potencialmente curativa como es el TPH alogénico.

7. CONCLUSIONES

Artículo 1 “Incidence, Risk Factors and Therapy Response of Acute Graft-Versus-Host Disease after Postransplant Cyclophosphamide”:

- El esquema de profilaxis con PTCy/siro/MMF condiciona una baja incidencia de EICR aguda y de mortalidad asociada con esta complicación.
- La baja incidencia de EICR aguda no parece asociarse a un aumento de la refractariedad a los tratamientos.
- La mayor edad de los donantes y la disparidad HLA fueron reconocidos como factores de riesgo de EICR aguda y de mortalidad asociada con dicha complicación.
- La gradación MAGIC y la clasificación de Minnesota mostraron su utilidad para predecir el fallo a corticoides.
- El tratamiento de rescate con ruxolitinib se mostró más eficaz en los pacientes cortico-dependientes que en los cortico-refractarios.

Artículo 2 “Real-World Experience in Extracorporeal Photopheresis for Adults with Graft-Versus-Host Disease”:

- El esquema de tratamiento con FEC en pacientes adultos aplicado en nuestro centro reproduce los resultados reportados por otros grupos, con una tasa de respuestas globales del 78%.
- La FEC puede realizarse por vía periférica en una mayoría de pacientes, obteniendo flujos de entrada adecuados que permiten sesiones bien toleradas con escasas complicaciones.

Artículo 3 “Role of extracorporeal photopheresis in the management of children with graft-versus-host disease”:

- La tasa de respuestas globales en la población pediátrica es similar a la de los adultos y la EICR aguda grados III y IV, junto con las formas de EICR crónica grave, resultaron predictores de ausencia de respuesta en el análisis multivariable.
- Un alto porcentaje de las sesiones de FEC en pacientes pediátricos se completan sin incidencias, lo que traduce una buena tolerancia y seguridad del procedimiento. No obstante, esta población suele requerir la colocación de una vía central para proceder con la FEC.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abedin, S., Rashid, N., Schroeder, M., Romee, R., Nauffal, M., Alhaj Moustafa, M., Kharfan-Dabaja, M.A., Palmer, J., Hogan, W., Hefazi, M., Larson, S., Holtan, S., DeFilipp, Z., Jayani, R., Dholaria, B., Pidala, J., Khimani, F., Grunwald, M.R., Butler, C. & Hamadani, M. (2021) Ruxolitinib resistance or intolerance in steroid-refractory acute graft-versus-host disease - a real-world outcomes analysis. *British journal of haematology*, **195**, 429–432 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34254289/> [Accessed January 17, 2024].
- Aksoy, B.A. (2023) Apheresis in pediatric patients: Current differences and difficulties. *Transfusion and Apheresis Science*, **62**, 103679.
- Alexander, K.A., Flynn, R., Lineburg, K.E., Kuns, R.D., Teal, B.E., Olver, S.D., Lor, M., Raffelt, N.C., Koyama, M., Leveque, L., Le Texier, L., Melino, M., Markey, K.A., Varelias, A., Engwerda, C., Serody, J.S., Janela, B., Ginhoux, F., Clouston, A.D., Blazar, B.R., et al (2014) CSF-1-dependant donor-derived macrophages mediate chronic graft-versus-host disease. *The Journal of clinical investigation*, **124**, 4266–4280 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25157821/> [Accessed April 23, 2024].
- Ali, M.M., Gedde-Dahl, T., Osnes, L.T., Perrier, F., Veierød, M.B., Tjønnfjord, G.E. & Iversen, P.O. (2023) Extracorporeal Photopheresis as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation and cellular therapy*, **29**, 364.e1-364.e11 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36878428/> [Accessed April 9, 2024].
- Amat, P., López-Corral, L., Goterris, R., Pérez, A., López, O., Heras, I., Arbona, C., Viguria, M.C., Hernández-Boluda, J.C., Martínez-Ruiz, F., Martínez, A. & Solano, C. (2021) Biomarker profile predicts clinical efficacy of extracorporeal photopheresis in steroid-resistant acute and chronic graft-vs-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Journal of clinical apheresis*, **36**, 697–710 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34185332/> [Accessed December 20, 2022].
- Apisarnthanarax, N., Donato, M., Körbling, M., Couriel, D., Gajewski, J., Giralt, S., Khouri, I., Hosing, C., Champlin, R., Duvic, M. & Anderlini, P. (2003) Extracorporeal photopheresis therapy in the management of steroid-refractory or steroid-dependent cutaneous chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: feasibility and results. *Bone marrow transplantation*, **31**, 459–465 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12665841/> [Accessed June 1, 2022].
- Ardizzoia, F., Lorentino, F., Bruno, A., Marktel, S., Giglio, F., Clerici, D., Farina, F., Mastaglio, S., Piemontese, S., Assanelli, A.A., Carrabba, M.G., Bernardi, M., Corti, C., Peccatori, J., Ciceri,

- F., Greco, R. & Lupo-Stanghellini, M.T. (2022) Minnesota acute graft- versus-host disease risk score predicts survival at onset of graft- versus-host disease after post-transplant cyclophosphamide prophylaxis. *Haematologica*, **107**, 2748–2751 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35899390/> [Accessed April 23, 2024].
- Arora, M., Klein, J.P., Weisdorf, D.J., Hassebroek, A., Flowers, M.E.D., Cutler, C.S., Urbano-Ispizua, A., Antin, J.H., Bolwell, B.J., Boyiadzis, M., Cahn, J.Y., Cairo, M.S., Isola, L., Jacobsohn, D.A., Jagasia, M., Klumpp, T.R., Lee, S.J., Petersdorf, E.W., Santarone, S., Gale, R.P., et al (2011) Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood*, **117**, 6714–6720 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21493797/> [Accessed April 23, 2024].
- Arrieta-Bolaños, E., Bonneville, E.F., Crivello, P., Robin, M., Gedde-Dahl, T., Salmenniemi, U., Kröger, N., Yakoub-Agha, I., Crawley, C., Choi, G., Broers, A.E.C., Forcade, E., Carre, M., Poiré, X., Huynh, A., Lenhoff, S., Ciceri, F., Tholouli, E., Schroeder, T., Deconinck, E., et al (2024) Human Leukocyte Antigen Mismatching and Survival in Contemporary Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39167735/> [Accessed September 1, 2024].
- Asensi Cantó, P., Gómez-Seguí, I., Montoro, J., Villalba Montaner, M., Chorão, P., Solves Alcaína, P., Santiago Balsera, M., Lloret Madrid, P., Solís Ruiz, J., Sopeña Pell-Ilderton, C., Martínez Campuzano, D., Granados Serrano, P., Eiris del Río, J., Louro, A., Rebollar, P., Perla, A., Benavente, R., De la Rubia Comos, J., Sanz, M.A., Balaguer, A., et al (2024) Incidence, risk factors and therapy response of acute graft-versus-host disease after myeloablative hematopoietic stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplantation* 2024, 1–8 Available at: <https://www.nature.com/articles/s41409-024-02391-3> [Accessed October 4, 2024].
- Asensi Cantó, P., Sanz Caballer, J., Fuentes Socorro, C., Solves Alcaína, P., Lloret Madrid, P., Solís Ruíz, J., Torres Guerola, B., de la Rubia Comos, J., Fernández Navarro, J.M. & Gómez-Seguí, I. (2022) Role of extracorporeal photopheresis in the management of children with graft-vs-host disease. *Journal of Clinical Apheresis*, **37**, 573–583 Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jca.22012> [Accessed January 24, 2023].
- Asensi Cantó, P., Sanz Caballer, J., Solves Alcaína, P., de la Rubia Comos, J. & Gómez Seguí, I. (2023a) Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host Disease. *Transplantation and Cellular Therapy*, **29**, 556–566 Available at:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666636723013854> [Accessed August 27, 2023].
- Asensi Cantó, P., Sanz Caballer, J., Sopeña Pell-Ilderton, C., Solís Ruiz, J., Lloret Madrid, P., Villalba Montaner, M., Facal Malvar, A., Chorão, P., Guerreiro, M., Balaguer Roselló, A., Montoro Gómez, J., Santiago Balsera, M., Solves Alcaína, P., Sanz Alonso, M.Á., De la Rubia Comos, J. & Gómez-Seguí, I. (2023b) Real-World Experience in Extracorporeal Photopheresis for Adults with Graft-versus-Host Disease. *Transplantation and cellular therapy*, **29**, 765.e1-765.e8 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37703997/> [Accessed July 8, 2024].
- Bacigalupo, A., Lamparelli, T., Barisione, G., Bruzzi, P., Guidi, S., Alessandrino, P.E., di Bartolomeo, P., Oneto, R., Bruno, B., Sacchi, N., van Lint, M.T. & Bosi, A. (2006) Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **12**, 560–565 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16635791/> [Accessed April 24, 2024].
- Bacigalupo, A., Lamparelli, T., Bruzzi, P., Guidi, S., Alessandrino, P.E., Di Bartolomeo, P., Oneto, R., Bruno, B., Barbanti, M., Sacchi, N., Van Lint, M.T. & Bosi, A. (2001) Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood*, **98**, 2942–2947 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11698275/> [Accessed April 24, 2024].
- Bacigalupo, A., Milone, G., Cupri, A., Severino, A., Fagioli, F., Berger, M., Santarone, S., Chiusolo, P., Sica, S., Mammoliti, S., Sorasio, R., Massi, D., Van Lint, M.T., Raiola, A.M., Gualandi, F., Selleri, C., Sormani, M.P., Signori, A., Risitano, A. & Bonifazi, F. (2017) Steroid treatment of acute graft-versus-host disease grade I: a randomized trial. *Haematologica*, **102**, 2125 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28157012/> [Accessed December 13, 2023].
- Baker, M.B., Altman, N.H., Podack, E.R. & Levy, R.B. (1996) The role of cell-mediated cytotoxicity in acute GVHD after MHC-matched allogeneic bone marrow transplantation in mice. *The Journal of experimental medicine*, **183**, 2645–2656 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8676085/> [Accessed April 21, 2024].

- Bashey, A., Zhang, X., Sizemore, C.A., Manion, K., Brown, S., Holland, H.K., Morris, L.E. & Solomon, S.R. (2013) 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, **31**, 1310–1316 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23423745/> [Accessed April 1, 2024].
- Batgi, H., Dal, M.S., Erkurt, M.A., Kuku, I., Kurtoglu, E., Hindilerden, I.Y., Kaya, E., Berber, I., Ulas, T. & Altuntas, F. (2021) Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute graft-versus-host disease: A multicenter experience. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, **60**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34420882/> [Accessed September 20, 2022].
- Battipaglia, G., Labopin, M., Kröger, N., Vitek, A., Afanasyev, B., Hilgendorf, I., Schetelig, J., Ganser, A., Blaise, D., Itälä-Remes, M., Passweg, J.R., Bonifazi, F., Finke, J., Ruggeri, A., Nagler, A. & Mohty, M. (2019) Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood*, **134**, 892–899 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31270102/> [Accessed February 6, 2024].
- Bejanyan, N., Pidala, J.A., Wang, X., Thapa, R., Nishihori, T., Elmariah, H., Lazaryan, A., Khimani, F., Davila, M.L., Mishra, A., Faramand, R., Jain, M.D., Ochoa, L., Perez, L.E., Liu, H., Alsina, M., Kharfan-Dabaja, M.A., Fernandez, H., Nieder, M.L., Locke, F.L., et al (2021) A phase 2 trial of GVHD prophylaxis with PTCy, sirolimus, and MMF after peripheral blood haploidentical transplantation. *Blood advances*, **5**, 1154–1163 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33635333/> [Accessed May 9, 2024].
- Van Bekkum, D.W., Roodenburg, J., Heidt, P.J. & Van Der Waaij, D. (1974) Mitigation of secondary disease of allogeneic mouse radiation chimeras by modification of the intestinal microflora. *Journal of the National Cancer Institute*, **52**, 401–404 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4150164/> [Accessed April 20, 2024].
- Berger, C., Hoffmann, K., Vasquez, J.G., Mane, S., Lewis, J., Filler, R., Lin, A., Zhao, H., Durazzo, T., Baird, A., Lin, W., Foss, F., Christensen, I., Girardi, M., Tigelaar, R. & Edelson, R. (2010) Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. *Blood*, **116**, 4838–4847 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20720185/> [Accessed August 1, 2022].

- Biagi, E., Di Biaso, I., Leoni, V., Gaipa, G., Rossi, V., Bugarin, C., Renoldi, G., Parma, M., Balduzzi, A., Perseghin, P. & Biondi, A. (2007) Extracorporeal photochemotherapy is accompanied by increasing levels of circulating CD4+CD25+GITR+Foxp3+CD62L+ functional regulatory T-cells in patients with graft-versus-host disease. *Transplantation*, **84**, 31–39 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17627234/> [Accessed August 6, 2024].
- Di Biaso, I., Di Maio, L., Bugarin, C., Gaipa, G., Dander, E., Balduzzi, A., Parma, M., D'Amico, G., Perseghin, P., Biondi, A. & Biagi, E. (2009) Regulatory T cells and extracorporeal photochemotherapy: correlation with clinical response and decreased frequency of proinflammatory T cells. *Transplantation*, **87**, 1422–1425 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19424046/> [Accessed August 6, 2024].
- Bladon, J. & Taylor, P.C. (1999) Extracorporeal photopheresis induces apoptosis in the lymphocytes of cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host disease patients. *British journal of haematology*, **107**, 707–711 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10606873/> [Accessed May 29, 2022].
- Le Blanc, K., Frassoni, F., Ball, L., Locatelli, F., Roelofs, H., Lewis, I., Lanino, E., Sundberg, B., Bernardo, M.E., Remberger, M., Dini, G., Egeler, R.M., Bacigalupo, A., Fibbe, W. & Ringdén, O. (2008) Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet (London, England)*, **371**, 1579–1586 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18468541/> [Accessed March 23, 2024].
- Bolaños-Meade, J., Hamadani, M., Wu, J., Al Malki, M.M., Martens, M.J., Runaas, L., Elmariah, H., Rezvani, A.R., Gooptu, M., Larkin, K.T., Shaffer, B.C., El Jurdi, N., Loren, A.W., Solh, M., Hall, A.C., Alousi, A.M., Jamy, O.H., Perales, M.-A., Yao, J.M., Applegate, K., et al (2023) Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *New England Journal of Medicine*, **388**, 2338–2348 Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215943> [Accessed December 11, 2023].
- Bolon, Y., Atshan, R., Allbee-Johnson, M., Estrada-Merly, N. & Lee, S. (2022) Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2022.
- Brissot, E., Labopin, M., Labussière, H., Fossard, G., Chevallier, P., Guillaume, T., Yakoub-Agha, I., Srour, M., Bulabois, C.E., Huynh, A., Chantepie, S., Menard, A.L., Rubio, M.T., Ceballos, P., Dulery, R., Furst, S., Malard, F., Blaise, D. & Mohty, M. (2024) Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin after reduced intensity peripheral

- blood allogeneic cell transplantation in recipients of matched sibling or 10/10 HLA matched unrelated donors: final analysis of a randomized, open-label, multicenter, phase 2 trial. *Blood cancer journal*, **14**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38374026/> [Accessed April 24, 2024].
- Brüggen, M.C., Klein, I., Greinix, H., Bauer, W., Kuzmina, Z., Rabitsch, W., Kalhs, P., Petzelbauer, P., Knobler, R., Stingl, G. & Stary, G. (2014) Diverse T-cell responses characterize the different manifestations of cutaneous graft-versus-host disease. *Blood*, **123**, 290–299 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24255916/> [Accessed April 23, 2024].
- Bueno, J.L., Alonso, R., Gonzalez-Santillana, C., Naya, D., Romera, I., Alarcón, A., Aguilar, M., Bautista, G., Duarte, R., Ussetti, P. & Cabrera, J.R. (2019) A paired trial comparing mononuclear cell collection in two machines for further inactivation through an inline or offline extracorporeal photopheresis procedure. *Transfusion*, **59**, 340–346 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30284302/> [Accessed November 17, 2022].
- Calore, E., Calò, A., Tridello, G., Cesaro, S., Pillon, M., Varotto, S., Gazzola, M. V., Destro, R., Marson, P., Trentin, L., Carli, M. & Messina, C. (2008) Extracorporeal photochemotherapy may improve outcome in children with acute GVHD. *Bone Marrow Transplantation*, **42**, 421–425.
- Calore, E., Marson, P., Pillon, M., Tumino, M., Tison, T., Mainardi, C., De Silvestro, G., Rossin, S., Franceschetto, G., Carraro, E., Pescarin, M., Varotto, S., Destro, R., Gazzola, M.V., Basso, G. & Messina, C. (2015) Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Childhood with Extracorporeal Photochemotherapy/Photopheresis: The Padova Experience. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 1963–1972 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26183078/> [Accessed June 1, 2022].
- Chakraverty, R. & Sykes, M. (2007) The role of antigen-presenting cells in triggering graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia. *Blood*, **110**, 9 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1896131/> [Accessed April 21, 2024].
- Chen, X., Vodanovic-Jankovic, S., Johnson, B., Keller, M., Komorowski, R. & Drobyski, W.R. (2007) Absence of regulatory T-cell control of TH1 and TH17 cells is responsible for the autoimmune-mediated pathology in chronic graft-versus-host disease. *Blood*, **110**, 3804–3813 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17693581/> [Accessed April 23, 2024].

- Cid, J., Carbassé, G., Suárez-Lledó, M., Moreno, D.F., Martínez, C., Gutiérrez-García, G., Fernández-Avilés, F., Rosiñol, L., Giavedoni, P., Mascaró, J.M., Agustí, C., Marín, P., Rovira, M., Urbano-Ispizua, Á. & Lozano, M. (2019) Efficacy and safety of one-day offline extracorporeal photopheresis schedule processing one total blood volume for treating patients with graft-versus-host disease. *Transfusion*, **59**, 2636–2642 Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/trf.15384> [Accessed August 3, 2022].
- Cieri, N., Greco, R., Crucitti, L., Morelli, M., Giglio, F., Levati, G., Assanelli, A., Carrabba, M.G., Bellio, L., Milani, R., Lorentino, F., Stanghellini, M.T.L., De Freitas, T., Markt, S., Bernardi, M., Corti, C., Vago, L., Bonini, C., Ciceri, F. & Peccatori, J. (2015) Post-transplantation Cyclophosphamide and Sirolimus after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using a Treosulfan-based Myeloablative Conditioning and Peripheral Blood Stem Cells. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 1506–1514 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26001696/> [Accessed May 9, 2024].
- Ciurea, S.O., Zhang, M., Bacigalupo, A.A., Bashey, A., Appelbaum, F.R., Aljitali, O.S., Armand, P., Antin, J.H., Chen, J., Devine, S.M., Fowler, D.H., Luznik, L., Nakamura, R., Donnell, P.V.O., Perales, M., Pingali, S.R., Porter, D.L., Riches, M.R., Rocha, V., Vij, R., et al (2016) Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. **126**, 938–947.
- Coenen, J.J.A., Koenen, H.J.P.M., Van Rijssen, E., Hilbrands, L.B. & Joosten, I. (2006) Rapamycin, and not cyclosporin A, preserves the highly suppressive CD27+ subset of human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Blood*, **107**, 1018–1023 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16210336/> [Accessed May 16, 2024].
- Connelly-Smith, L., Alquist, C.R., Aqui, N.A., Hofmann, J.C., Klingel, R., Onwuemene, O.A., Patriquin, C.J., Pham, H.P., Sanchez, A.P., Schneiderman, J., Witt, V., Zantek, N.D. & Dunbar, N.M. (2023) Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *Journal of clinical apheresis*, **38**, 77–278 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37017433/> [Accessed May 2, 2023].
- Cooke, K.R., Olkiewicz, K., Erickson, N. & Ferrara, J.L.M. (2002) The role of endotoxin and the innate immune response in the pathophysiology of acute graft versus host disease. *Journal of endotoxin research*, **8**, 441–448 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12697087/> [Accessed April 21, 2024].

- Copelan, E.A. (2009) Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra052638>, **354**, 1813–1826 Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra052638> [Accessed April 27, 2022].
- Coppard, C., Hannani, D., Humbert, M., Gauthier, V., Plumas, J., Merlin, E., Gabert, F. & Chaperot, L. (2019) In vitro PUVA treatment triggers calreticulin exposition and HMGB1 release by dying T lymphocytes in GVHD: New insights in extracorporeal photopheresis. *Journal of Clinical Apheresis*, **34**, 450–460.
- Couriel, D.R., Hosing, C., Saliba, R., Shpall, E.J., Anderlini, P., Rhodes, B., Smith, V., Khouri, I., Giralt, S., De Lima, M., Hsu, Y., Ghosh, S., Neumann, J., Andersson, B., Qazilbash, M., Hymes, S., Kim, S., Champlin, R. & Donato, M. (2006) Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood*, **107**, 3074–3080 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16368882/> [Accessed June 1, 2022].
- Cox, D.R. (1972) Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, **34**, 187–202 Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x> [Accessed August 13, 2024].
- Cutler, C., Lee, S.J., Arai, S., Rotta, M., Zoghi, B., Lazaryan, A., Ramakrishnan, A., DeFilipp, Z., Salhotra, A., Chai-Ho, W., Mehta, R., Wang, T., Arora, M., Pusic, I., Saad, A., Shah, N.N., Abhyankar, S., Bachier, C., Galvin, J., Im, A., et al (2021) Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood*, **138**, 2278–2289 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34265047/> [Accessed June 6, 2022].
- Dal, M.S., Batgi, H., Erkurt, M.A., Hindilerden, I.Y., Kuku, I., Kurtoglu, E., Kaya, E., Besisik, S.K., Berber, I., Nalcaci, M., Ulas, T. & Altuntas, F. (2021) Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: A retrospective multicenter study. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, **60**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34420879/> [Accessed September 19, 2022].
- Das-Gupta, E., Greinix, H., Jacobs, R., Zhou, L., Savani, B.N., Engelhardt, B.G., Kassim, A., Worel, N., Knobler, R., Russell, N. & Jagasia, M. (2014) Extracorporeal photopheresis as second-line treatment for acute graft-versus-host disease: impact on six-month freedom from treatment failure. *Haematologica*, **99**, 1746 Available at: [/pmc/articles/PMC4222474/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24222474/)

[Accessed September 20, 2022].

- Deaglio, S., Dwyer, K.M., Gao, W., Friedman, D., Usheva, A., Erat, A., Chen, J.F., Enjyoji, K., Linden, J., Oukka, M., Kuchroo, V.K., Strom, T.B. & Robson, S.C. (2007) Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *The Journal of experimental medicine*, **204**, 1257–1265 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17502665/> [Accessed April 21, 2024].
- Dignan, F.L., Greenblatt, D., Cox, M., Cavenagh, J., Oakervee, H., Apperley, J.F., Fielding, A.K., Pagliuca, A., Mufti, G., Raj, K., Marks, D.I., Amrolia, P., Peniket, A., Medd, P., Potter, M.N., Shaw, B.E. & Scarisbrick, J.J. (2012) Efficacy of bimonthly extracorporeal photopheresis in refractory chronic mucocutaneous GVHD. *Bone marrow transplantation*, **47**, 824–830 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21927038/> [Accessed June 1, 2022].
- Dunbar, N.M., Raval, J.S., Johnson, A., Abikoff, C.M., Adamski, J., Cooling, L.L., Grossman, B., Kim, H.C., Marques, M.B., Morgan, S., Schmidt, A.E., Sloan, S.R., Su, L.L., Szczepiorkowski, Z.M., West, F.B., Wong, E. & Schneiderman, J. (2017) Extracorporeal photopheresis practice patterns: An international survey by the ASFA ECP subcommittee. *Journal of clinical apheresis*, **32**, 215–223 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27442906/> [Accessed August 3, 2022].
- Edelson, R., Berger, C., Gasparro, F., Jegasothy, B., Heald, P., Wintroub, B., Vonderheid, E., Knobler, R., Wolff, K., Plewig, G., McKiernan, G., Christiansen, I., Oster, M., Honigsmann, H., Wilford, H., Kokoschka, E., Rehle, T., Perez, M., Stingl, G. & Laroche, L. (1987) Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma by Extracorporeal Photochemotherapy. *New England Journal of Medicine*, **316**, 297–303 Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198702053160603> [Accessed April 27, 2022].
- Elmariah, H., Otoukesh, S., Kumar, A., Ali, H., Arslan, S., Shouse, G., Pourhassan, H., Nishihori, T., Faramand, R., Mishra, A., Khimani, F., Fernandez, H., Lazaryan, A., Nieder, M., Perez, L., Liu, H., Nakamura, R., Pidala, J., Marcucci, G., Forman, S.J., et al (2024) Sirolimus Is an Acceptable Alternative to Tacrolimus for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis after Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide. *Transplantation and cellular therapy*, **30**, 229.e1-229.e11 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37952648/> [Accessed May 9, 2024].
- Emadi, A., Jones, R.J. & Brodsky, R.A. (2009) Cyclophosphamide and cancer: golden

- anniversary. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2009 6:11, **6**, 638–647 Available at: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2009.146> [Accessed March 23, 2024].
- Etra, A., Capellini, A., Alousi, A., Al Malki, M.M., Choe, H., DeFilipp, Z., Hogan, W.J., Kitko, C.L., Ayuk, F., Baez, J., Gandhi, I., Kasikis, S., Gleich, S., Hexner, E., Hoepting, M., Kapoor, U., Kowalyk, S., Kwon, D., Langston, A., Mielcarek, M., et al (2023) Effective treatment of low-risk acute GVHD with itacitinib monotherapy. *Blood*, **141**, 481–489 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36095841/> [Accessed April 23, 2024].
- Fan, S., Huo, W.X., Yang, Y., Shen, M.Z. & Mo, X.D. (2022) Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: A meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Available at: [/pmc/articles/PMC9386528/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36095841/) [Accessed March 23, 2024].
- Del Fante, C., Scudeller, L., Viarengo, G., Bernasconi, P. & Perotti, C. (2012) Response and survival of patients with chronic graft-versus-host disease treated by extracorporeal photochemotherapy: a retrospective study according to classical and National Institutes of Health classifications. *Transfusion*, **52**, 2007–2015 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22320219/> [Accessed June 1, 2022].
- Fatoum, H., Zeiser, R. & Hashmi, S.K. (2024) A personalized, organ-based approach to the treatment of chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Blood reviews*, **63**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38087715/> [Accessed October 4, 2024].
- Federmann, B., Bornhauser, M., Meisner, C., Kordelas, L., Beelen, D.W., Stuhler, G., Stelljes, M., Schwerdtfeger, R., Christopeit, M., Behre, G., Faul, C., Vogel, W., Schumm, M., Handgretinger, R., Kanz, L. & Bethge, W.A. (2012) Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. *Haematologica*, **97**, 1523–1531 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22491731/> [Accessed March 17, 2024].
- Fine, J.P. & Gray, R.J. (1999) A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*, **94**, 496–509.
- Finke, J., Schmoor, C., Bethge, W.A., Ottinger, H., Stelljes, M., Volin, L., Heim, D., Bertz, H., Grishina, O. & Socie, G. (2017) Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *The Lancet. Haematology*, **4**, e293–e301 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583289/> [Accessed April 24, 2024].

- Fischer, J.C., Wintges, A., Haas, T. & Poeck, H. (2017) Assessment of mucosal integrity by quantifying neutrophil granulocyte influx in murine models of acute intestinal injury. *Cellular immunology*, **316**, 70–76 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413062/> [Accessed April 20, 2024].
- Florek, M., Segal, E.I., Leveson-Gower, D.B., Baker, J., Müller, A.M.S., Schneidawind, D., Meyer, E. & Negrin, R.S. (2014) Autologous apoptotic cells preceding transplantation enhance survival in lethal murine graft-versus-host models. *Blood*, **124**, 1832–1842 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25030062/> [Accessed August 6, 2024].
- Flowers, M.E.D., Apperley, J.F., Van Besien, K., Elmaagacli, A., Grigg, A., Reddy, V., Bacigalupo, A., Kolb, H.J., Bouzas, L., Michallet, M., Prince, H.M., Knobler, R., Parenti, D., Gallo, J. & Greinix, H.T. (2008a) A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*, **112**, 2667–2674 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18621929/> [Accessed August 8, 2022].
- Flowers, M.E.D., Apperley, J.F., Van Besien, K., Elmaagacli, A., Grigg, A., Reddy, V., Bacigalupo, A., Kolb, H.J., Bouzas, L., Michallet, M., Prince, H.M., Knobler, R., Parenti, D., Gallo, J. & Greinix, H.T. (2008b) A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*, **112**, 2667–2674 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18621929/> [Accessed June 1, 2022].
- Flowers, M.E.D., Inamoto, Y., Carpenter, P.A., Lee, S.J., Kiem, H.P., Petersdorf, E.W., Pereira, S.E., Nash, R.A., Mielcarek, M., Fero, M.L., Warren, E.H., Sanders, J.E., Storb, R.F., Appelbaum, F.R., Storer, B.E. & Martin, P.J. (2011) Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*, **117**, 3214–3219 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263156/> [Accessed January 16, 2024].
- Forcade, E., Kim, H.T., Cutler, C., Wang, K., Alho, A.C., Nikiforow, S., Ho, V.T., Koreth, J., Armand, P., Alyea, E.P., Blazar, B.R., Soiffer, R.J., Antin, J.H. & Ritz, J. (2016) Circulating T follicular helper cells with increased function during chronic graft-versus-host disease. *Blood*, **127**, 2489–2497 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26944544/> [Accessed April 23, 2024].
- Forcade, E., Paz, K., Flynn, R., Griesenauer, B., Amet, T., Li, W., Liu, L., Bakoyannis, G., Jiang, D.,

- Chu, H.W., Lobera, M., Yang, J., Wilkes, D.S., Du, J., Gartlan, K., Hill, G.R., MacDonald, K.P.A., Espada, E.L., Blanco, P., Serody, J.S., et al (2017) An activated Th17-prone T cell subset involved in chronic graft-versus-host disease sensitive to pharmacological inhibition. *JCI insight*, **2**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28614794/> [Accessed April 23, 2024].
- Foss, F.M., DiVenuti, G.M., Chin, K., Sprague, K., Grodman, H., Klein, A., Chan, G., Stiffler, K. & Miller, K.B. (2005) Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone marrow transplantation*, **35**, 1187–1193 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15852025/> [Accessed June 1, 2022].
- Gaballa, A., Clave, E., Uhlin, M., Toubert, A. & Arruda, L.C.M. (2020) Evaluating Thymic Function After Human Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Personalized Medicine Era. *Frontiers in immunology*, **11**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32849495/> [Accessed June 7, 2024].
- Gagelmann, N., Bacigalupo, A., Rambaldi, A., Hoelzer, D., Halter, J., Sanz, J., Bonifazi, F., Meijer, E., Itälä-Remes, M., Marková, M., Solano, C. & Kröger, N. (2019) Haploidentical Stem Cell Transplantation With Posttransplant Cyclophosphamide Therapy vs Other Donor Transplantations in Adults With Hematologic Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*, **5**, 1739–1748 Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2752787> [Accessed March 12, 2024].
- Gagelmann, N. & Kröger, N. (2021) Dose intensity for conditioning in allogeneic hematopoietic cell transplantation: can we recommend “when and for whom” in 2021? *Haematologica*, **106**, 1794–1804 Available at: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2020.268839> [Accessed March 12, 2024].
- Gandelman, J.S., Song, D.J., Chen, H., Engelhardt, B.G., Chen, Y. Bin, Clark, W.B., Giver, C.R., Waller, E.K., Jung, D.K. & Jagasia, M. (2018) A Prospective Trial of Extracorporeal Photopheresis for Chronic Graft-versus-Host Disease Reveals Significant Disease Response and No Association with Frequency of Regulatory T Cells. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **24**, 2373–2380 Available at:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981848/> [Accessed December 20, 2022].
- Garban, F., Drillat, P., Makowski, C., Jacob, M., Richard, M., Favrot, M., Sotto, J., Bensa, J. & Cahn, J. (2005) Extracorporeal chemophototherapy for the treatment of graft-versus-host disease: hematologic consequences of short-term, intensive courses. *haematol*, **90**, 1096–101 Available at: <https://haematologica.org/article/view/3630>.
- GETH-TC (2023) Guía de recomendaciones para el acondicionamiento para Trasplante Hematopoyético en Pediatría.
- Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C.D., Neiman, P.E., Clift, R.A., Lerner, K.G. & Thomas, E.D. (1974) Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, **18**, 295–304 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4153799/> [Accessed March 17, 2024].
- Gooptu, M., Romee, R., St. Martin, A., Arora, M., Al Malki, M., Antin, J.H., Bredeson, C.N., Brunstein, C.G., Chhabra, S., Fuchs, E.J., Ghosh, N., Grunwald, M.R., Kanakry, C.G., Kekre, N., McGuirk, J.P., McNiece, I.K., Mehta, R.S., Mielcarek, M., Milano, F., Modi, D., et al (2021) HLA-haploidentical vs matched unrelated donor transplants with posttransplant cyclophosphamide-based prophylaxis. *Blood*, **138**, 273–282 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34292325/> [Accessed April 30, 2024].
- Gorgun, G., Miller, K.B. & Foss, F.M. (2002) Immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood*, **100**, 941–947 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12130506/> [Accessed August 3, 2022].
- Graubert, T.A., DiPersio, J.F., Russell, J.H. & Ley, T.J. (1997) Perforin/granzyme-dependent and independent mechanisms are both important for the development of graft-versus-host disease after murine bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Investigation*, **100**, 904 Available at: [/pmc/articles/PMC508263/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC508263/?report=abstract) [Accessed April 21, 2024].
- Gray, R.J. (1988) A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *The Annals of Statistics*, **16**, 1141–1154 Available at: <http://www.jstor.org/stable/2241622>.
- Greco, R., Lorentino, F., Albanese, S., Lupo Stanghellini, M.T., Giglio, F., Piemontese, S., Clerici, D., Lazzari, L., Marcatti, M., Mastaglio, S., Xue, E., Farina, F., Pavesi, F., Assanelli, A., Carrabba, M.G., Markt, S., Vago, L., Bonini, C., Corti, C., Bernardi, M., et al (2021) Posttransplantation Cyclophosphamide- and Sirolimus-Based Graft-Versus-Host-Disease

- Prophylaxis in Allogeneic Stem Cell Transplant. *Transplantation and cellular therapy*, **27**, 776.e1-776.e13 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34087452/> [Accessed May 9, 2024].
- Greinix, H.T., van Besien, K., Elmaagacli, A.H., Hillen, U., Grigg, A., Knobler, R., Parenti, D., Reddy, V., Theunissen, K., Michallet, M. & Flowers, M.E.D. (2011) Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis--results of a crossover randomized study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **17**, 1775–1782 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621629/> [Accessed June 1, 2022].
- Greinix, H.T., Eikema, D.J., Koster, L., Penack, O., Yakoub-Agha, I., Montoto, S., Chabannon, C., Styczynski, J., Nagler, A., Robin, M., Robinson, S., Chalandon, Y., Mikulska, M., Schönland, S., Peric, Z., Ruggeri, A., Lanza, F., de Wreede, L.C., Mohty, M., Basak, G.W., et al (2022) Improved outcome of patients with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies over time: an EBMT mega-file study. *Haematologica*, **107**, 1054–1063 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34162176/> [Accessed February 18, 2024].
- Greinix, H.T., Knobler, R.M., Worel, N., Schneider, B., Schneeberger, A., Hoecker, P., Mitterbauer, M., Rabitsch, W., Schulenburg, A. & Kalhs, P. (2006) The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica*, **91**, 405–408.
- Greinix, H.T., Volc-Platzer, B., Kalhs, P., Fischer, G., Rosenmayr, A., Keil, F., Honigsmann, H. & Knobler, R.M. (2000) Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A pilot study. *Blood*, **96**, 2426–2431.
- Han, P., Hanlon, D., Arshad, N., Lee, J.S., Tatsuno, K., Robinson, E., Filler, R., Sobolev, O., Cote, C., Rivera-Molina, F., Toomre, D., Fahmy, T. & Edelson, R. (2020) Platelet P-selectin initiates cross-presentation and dendritic cell differentiation in blood monocytes. *Science advances*, **6**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32195350/> [Accessed June 6, 2022].
- Harris, A.C., Young, R., Devine, S., Hogan, W.J., Ayuk, F., Bunworasate, U., Chanswangphuwana, C., Efebera, Y.A., Holler, E., Litzow, M., Ordemann, R., Qayed, M., Renteria, A.S., Reshef, R., Wölfl, M., Chen, Y. Bin, Goldstein, S., Jagasia, M., Locatelli, F., Mielke, S., et al (2016)

- International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 4–10.
- Hautmann, A.H., Wolff, D., Hahn, J., Edinger, M., Schirmer, N., Ammer, J., Holler, B., Landfried, K., Hautmann, M.G., Ahrens, N., Ugocsai, P., Andreessen, R. & Holler, E. (2012) Extracorporeal photopheresis in 62 patients with acute and chronic GVHD: Results of treatment with the COBE Spectra System. *Bone Marrow Transplantation* 2013 48:3, **48**, 439–445 Available at: <https://www.nature.com/articles/bmt2012156> [Accessed June 1, 2022].
- Herzog, S., Shanley, R., Holtan, S.G., MacMillan, M.L., Weisdorf, D.J. & El Jurdi, N. (2024) Treatment-Responsive Acute Graft-versus-Host Disease after Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Prophylaxis: Incidence and Clinical Outcomes. *Transplantation and Cellular Therapy*, **30**, 688.e1-688.e9.
- Hill, G.R., Olver, S.D., Kuns, R.D., Varelias, A., Raffelt, N.C., Don, A.L., Markey, K.A., Wilson, Y.A., Smyth, M.J., Iwakura, Y., Tocker, J., Clouston, A.D. & MacDonald, K.P.A. (2010) Stem cell mobilization with G-CSF induces type 17 differentiation and promotes scleroderma. *Blood*, **116**, 819–828 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20435882/> [Accessed April 23, 2024].
- Holtan, S.G., DeFor, T.E., Lazaryan, A., Bejanyan, N., Arora, M., Brunstein, C.G., Blazar, B.R., MacMillan, M.L. & Weisdorf, D.J. (2015) Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, **125**, 1333–1338.
- Hui, L., Qi, L., Guoyu, H., Xuliang, S. & Meiao, T. (2020) Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of hematology*, **13**, 565–575 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178541/> [Accessed March 23, 2024].
- Jagasia, M., Scheid, C., Socié, G., Ayuk, F.A., Tischer, J., Donato, M.L., Bártai, Á., Chen, H., Chen, S.C., Chin, T., Boodée, H., Mitri, G. & Greinix, H.T. (2019) Randomized controlled study of ECP with methoxsalen as first-line treatment of patients with moderate to severe cGVHD. *Blood Advances*, **3**, 2218–2229 Available at: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/14/2218/260100/Randomized-controlled-study-of-ECP-with> [Accessed September 20, 2022].

- Jagasia, M.H., Greinix, H.T., Arora, M., Williams, K.M., Wolff, D., Cowen, E.W., Palmer, J., Weisdorf, D., Treister, N.S., Cheng, G.S., Kerr, H., Stratton, P., Duarte, R.F., McDonald, G.B., Inamoto, Y., Vigorito, A., Arai, S., Datile, M.B., Jacobsohn, D., Heller, T., et al (2015) National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*.
- Jagasia, M.H., Savani, B.N., Stricklin, G., Engelhardt, B., Kassim, A., Dixon, S., Chen, H., Chinratanalab, W., Goodman, S., Greer, J.P. & Schuening, F. (2009) Classic and overlap chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is associated with superior outcome after extracorporeal photopheresis (ECP). *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **15**, 1288–1295 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19747637/> [Accessed September 19, 2022].
- Jankovic, D., Ganesan, J., Bscheider, M., Stickel, N., Weber, F.C., Guarda, G., Follo, M., Pfeifer, D., Tardivel, A., Ludigs, K., Bouazzaoui, A., Kerl, K., Fischer, J.C., Haas, T., Schmitt-Gräff, A., Manoharan, A., Müller, L., Finke, J., Martin, S.F., Gorka, O., et al (2013) The Nlrp3 inflammasome regulates acute graft-versus-host disease. *The Journal of experimental medicine*, **210**, 1899–1910 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23980097/> [Accessed April 21, 2024].
- Jenq, R.R., Taur, Y., Devlin, S.M., Ponce, D.M., Goldberg, J.D., Ahr, K.F., Littmann, E.R., Ling, L., Gobourne, A.C., Miller, L.C., Docampo, M.D., Peled, J.U., Arpaia, N., Cross, J.R., Peets, T.K., Lumish, M.A., Shono, Y., Dudakov, J.A., Poeck, H., Hanash, A.M., et al (2015) Intestinal *Blautia* Is Associated with Reduced Death from Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 1373–1383 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25977230/> [Accessed April 21, 2024].
- Jones, R.J., Barber, J.P., Vala, M.S., Collector, M.I., Kaufmann, S.H., Ludeman, S.M., Colvin, O.M. & Hilton, J. (1995) Assessment of Aldehyde Dehydrogenase in Viable Cells. *Blood*, **85**, 2742–2746.
- Kanakry, C.G., Tsai, H.L., Bolaños-Meade, J., Smith, B.D., Gojo, I., Kanakry, J.A., Kasamon, Y.L., Gladstone, D.E., Matsui, W., Borrello, I., Huff, C.A., Swinnen, L.J., Powell, J.D., Pratz, K.W., DeZern, A.E., Showel, M.M., McDevitt, M.A., Brodsky, R.A., Levis, M.J., Ambinder, R.F., et al (2014) Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide

- after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. *Blood*, **124**, 3817 Available at: [/pmc/articles/PMC4263989/](#) [Accessed February 6, 2024].
- Kanate, A.S., Mussetti, A., Kharfan-dabaja, M.A., Ahn, K.W., Digilio, A., Beitinjane, A., Chhabra, S., Fenske, T.S., Freytes, C., Gale, R.P. & Ganguly, S. (2016) Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *127*, 938–947.
- Kanold, J., Merlin, E., Halle, P., Paillard, C., Marabelle, A., Rapatel, C., Evrard, B., Berger, C., Stephan, J.L., Galambrun, C., Piguet, C., D'Incan, M., Bordigoni, P. & Deméocq, F. (2007) Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: Clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion*, **47**, 2276–2289.
- Kaplan, E.L. & Meier, P. (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations NONPARAMETRIC ESTIMATION FROM INCOMPLETE OBSERVATIONS*. *Source: Journal of the American Statistical Association*, **53**, 457–481.
- Kaspers, G.J.L., Wijnen, N.E., Koedijk, J.B., Ishimaru, S., Benedictus, R., Van Opstal, E.C., Van Tinteren, H., Zwaan, C.M., Biserna, N., Downs, P., Duong, Y., Kamel, Y.M., Abrahamsson, J., Arad-Cohen, N., Bodmer, N., Castillo, L., Cheuk, D., Costa, V., De Moerloose, B., Fernandez Navarro, J.M., et al (2023) Chip-AML22 Master Protocol: An Open-Label Clinical Trial in Newly Diagnosed Pediatric De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Including a Linked Phase II Trial with Quizartinib in FLT3-ITD/ NPM1wt Patients - a Study By the NOPHO-DB-SHIP Consortium. *Blood*, **142**, 1532–1532 Available at: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-181792> [Accessed September 30, 2024].
- Kebriaei, P., Hayes, J., Daly, A., Uberti, J., Marks, D.I., Soiffer, R., Waller, E.K., Burke, E., Skerrett, D., Shpall, E. & Martin, P.J. (2020) A Phase 3 Randomized Study of Remestemcel-L versus Placebo Added to Second-Line Therapy in Patients with Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **26**, 835–844 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31505228/> [Accessed June 6, 2022].
- Kopf, H., de la Rosa, G.M., Howard, O.M.Z. & Chen, X. (2007) Rapamycin inhibits differentiation of Th17 cells and promotes generation of FoxP3+ T regulatory cells. *International immunopharmacology*, **7**, 1819–1824 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17996694/> [Accessed May 16, 2024].

- Koreth, J., Matsuoka, K., Kim, H.T., McDonough, S.M., Bindra, B., Alyea, E.P., Armand, P., Cutler, C., Ho, V.T., Treister, N.S., Bienfang, D.C., Prasad, S., Tzachanis, D., Joyce, R.M., Avigan, D.E., Antin, J.H., Ritz, J. & Soiffer, R.J. (2011) Interleukin-2 and Regulatory T Cells in Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine*, **365**, 2055–2066 Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1108188> [Accessed August 6, 2024].
- Kozlov, A., Estrina, M., Paina, O., Bykova, T., Osipova, A., Kozhokar, P., Rakhmanova, Z., Solodova, I., Morozova, E., Alyansky, A., Kulagina, I., Gevorgian, A., Dotsenko, A., Moiseev, I., Chukhlov, A., Kulagin, A., Bondarenko, S., Semenova, E. & Zubarovskaya, L. (2021) Extracorporeal Photopheresis in Children with Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, **14**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34451905/> [Accessed June 1, 2022].
- Kuhn, A.K., Bartoo, G.T., Dierkhising, R.A., Mara, K.C., Winters, J.L., Patnaik, M.M., Gastineau, D.A., Adamski, J. & Merten, J.A. (2019) Iron deficiency anemia associated with extracorporeal photopheresis: A retrospective analysis. *Journal of clinical apheresis*, **34**, 666–671 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31436854/> [Accessed February 5, 2023].
- Kumar, S., Leigh, N.D. & Cao, X. (2018) The Role of Co-stimulatory/Co-inhibitory Signals in Graft-vs.-Host Disease. *Frontiers in Immunology*, **9**, 3003 Available at: [/pmc/articles/PMC6309815/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31436854/) [Accessed April 21, 2024].
- Lang, P., Teltschik, H.M., Feuchtinger, T., Müller, I., Pfeiffer, M., Schumm, M., Ebinger, M., Schwarze, C.P., Gruhn, B., Schrauder, A., Albert, M.H., Greil, J., Urban, C. & Handgretinger, R. (2014) Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia. *British journal of haematology*, **165**, 688–698 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24588540/> [Accessed March 17, 2024].
- Lazzari, L., Balaguer-Roselló, A., Montoro, J., Greco, R., Hernani, R., Lupo-Stanghellini, M.T., Villalba, M., Giglio, F., Facal, A., Lorentino, F., Guerreiro, M., Bruno, A., Pérez, A., Xue, E., Clerici, D., Piemontese, S., Piñana, J.L., Sanz, M.Á., Solano, C., de la Rubia, J., et al (2022) Post-transplant cyclophosphamide and sirolimus based graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Bone marrow transplantation*, **57**, 1389–1398 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35680995/> [Accessed May 2, 2024].

- Lee, S.J., Wolff, D., Kitko, C., Koreth, J., Inamoto, Y., Jagasia, M., Pidala, J., Olivieri, A., Martin, P.J., Przepiorka, D., Pusic, I., Dignan, F., Mitchell, S.A., Lawitschka, A., Jacobsohn, D., Hall, A.M., Flowers, M.E.D., Schultz, K.R., Vogelsang, G. & Pavletic, S. (2015) Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 984–999 Available at: <http://www.astctjournal.org/article/S108387911500155X/fulltext> [Accessed August 3, 2022].
- Linn, S.M., Novitzky-Basso, I., Patriquin, C., Pasic, I., Lam, W., Law, A., Michelis, F. V., Gerbitz, A., Viswabandya, A., Lipton, J., Kumar, R., Mattsson, J., Barth, D. & Kim, D.D.H. (2023) Single centre retrospective analysis of extracorporeal photopheresis (ECP) therapy in patients heavily pre-treated for chronic graft-versus-host disease (cGvHD) with steroid failure. *Leukemia research*, **134**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37734221/> [Accessed April 23, 2024].
- Lozano, M., Charry, P., de Pablo-Miró, M., Salas, M.Q., Martínez, C., Suárez-Lledó, M., Fernández-Avilés, F., Rovira, M. & Cid, J. (2024) Role of extracorporeal photopheresis in the management of acute and chronic graft versus disease: current status. *Bone Marrow Transplantation* 2024 59:9, **59**, 1209–1214 Available at: <https://www.nature.com/articles/s41409-024-02360-w> [Accessed October 9, 2024].
- Vander Lugt, M.T., Braun, T.M., Hanash, S., Ritz, J., Ho, V.T., Antin, J.H., Zhang, Q., Wong, C.-H., Wang, H., Chin, A., Gomez, A., Harris, A.C., Levine, J.E., Choi, S.W., Couriel, D., Reddy, P., Ferrara, J.L.M. & Paczesny, S. (2013) ST2 as a Marker for Risk of Therapy-Resistant Graft-versus-Host Disease and Death. *New England Journal of Medicine*, **369**, 529–539 Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1213299> [Accessed July 28, 2024].
- Luznik, L., Bolaños-Meade, J., Zahurak, M., Chen, A.R., Smith, B.D., Brodsky, R., Huff, C.A., Borrello, I., Matsui, W., Powell, J.D., Kasamon, Y., Goodman, S.N., Hess, A., Levitsky, H.I., Ambinder, R.F., Jones, R.J. & Fuchs, E.J. (2010) High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood*, **115**, 3224–3230 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124511/> [Accessed February 6, 2024].
- Luznik, L., O'Donnell, P. V., Symons, H.J., Chen, A.R., Leffell, M.S., Zahurak, M., Gooley, T.A., Piantadosi, S., Kaup, M., Ambinder, R.F., Huff, C.A., Matsui, W., Bolaños-Meade, J.,

- Borrello, I., Powell, J.D., Harrington, E., Warnock, S., Flowers, M., Brodsky, R.A., Sandmaier, B.M., et al (2008) 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*, **14**, 641–650 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18489989/> [Accessed December 11, 2023].
- MacDonald, K.P.A., Hill, G.R. & Blazar, B.R. (2017) Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood*, **129**, 13–21 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27821504/> [Accessed April 23, 2024].
- MacMillan, M.L., DeFor, T.E., Holtan, S.G., Rashidi, A., Blazar, B.R. & Weisdorf, D.J. (2020) Validation of Minnesota acute graft-versus-host disease Risk Score. *Haematologica*, **105**, 519 Available at: </pmc/articles/PMC7012472/> [Accessed April 23, 2024].
- MacMillan, M.L., Robin, M., Harris, A.C., DeFor, T.E., Martin, P.J., Alousi, A., Ho, V.T., Bolaños-Meade, J., Ferrara, J.L.M., Jones, R., Arora, M., Blazar, B.R., Holtan, S.G., Jacobsohn, D., Pasquini, M., Socie, G., Antin, J.H., Levine, J.E. & Weisdorf, D.J. (2015) A Refined Risk Score for Acute Graft-versus-Host Disease that Predicts Response to Initial Therapy, Survival, and Transplant-Related Mortality. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 761–767.
- Malagola, M., Cancelli, V., Skert, C., Leali, P.F., Ferrari, E., Tiburzi, A., Sala, M.L., Donnini, I., Chiusolo, P., Mussetti, A., Battista, M., Turra, A., Cattina, F., Rambaldi, B., Schieppati, F., Poverelli, N., Bernardi, S., Perucca, S., Marini, M., Laszlo, D., et al (2016) Extracorporeal Photopheresis for Treatment of Acute and Chronic Graft Versus Host Disease: An Italian Multicentric Retrospective Analysis on 94 Patients on Behalf of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Transplantation*, **100**, e147–e155 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27861297/> [Accessed April 27, 2022].
- Malard, F., Holler, E., Sandmaier, B.M., Huang, H. & Mohty, M. (2023a) Acute graft-versus-host disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2023 9:1, **9**, 1–18 Available at: <https://www.nature.com/articles/s41572-023-00438-1> [Accessed December 12, 2023].
- Malard, F., Huang, X.J. & Sim, J.P.Y. (2020) Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Leukemia* 2020 34:5, **34**, 1229–1240 Available at: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0804-2> [Accessed December 12, 2023].

- Malard, F., Loschi, M., Huynh, A., Cluzeau, T., Guenounou, S., Legrand, F., Magro, L., Orvain, C., Charbonnier, A., Panz-Klapuch, M., Desmier, D., Mear, J.B., Cornillon, J., Robin, C., Daguindau, E., Bilger, K., Vehreschild, M.J.G.T., Chevallier, P., Labussière-Wallet, H., Mediavilla, C., et al (2023b) Pooled allogeneic faecal microbiota MaaT013 for steroid-resistant gastrointestinal acute graft-versus-host disease: a single-arm, multicentre phase 2 trial. *eClinicalMedicine*, **62**, Available at: <http://www.thelancet.com/article/S2589537023002882/fulltext> [Accessed March 23, 2024].
- Malard, F. & Mohty, M. (2023) Updates in chronic graft-versus-host disease management. *American Journal of Hematology*, **98**, 1637–1644 Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.27040> [Accessed March 23, 2024].
- Marshall, S.R. (2006) Technology insight: ECP for the treatment of GvHD--can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nature clinical practice. Oncology*, **3**, 302–314 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16757968/> [Accessed August 3, 2022].
- Martires, K.J., Baird, K., Citrin, D.E., Hakim, F.T., Pavletic, S.Z. & Cowen, E.W. (2011) Localization of Sclerotic-type Chronic Graft-vs-Host Disease to Sites of Skin Injury: Potential Insight Into the Mechanism of Isomorphic and Isotopic Responses. *Archives of dermatology*, **147**, 1081 Available at: </pmc/articles/PMC7384357/> [Accessed April 23, 2024].
- Massimo, B., Rosanna, P., Roberto, A., Sebastian, A., Veronica, B., Francesca, C., Eleonora, B., Enrico, M. & Franca, F. (2007) Extracorporeal photopheresis for steroid resistant graft versus host disease in pediatric patients: A pilot single institution report. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **29**, 678–687.
- Matte-Martone, C., Liu, J., Jain, D., McNiff, J. & Shlomchik, W.D. (2008) CD8+ but not CD4+ T cells require cognate interactions with target tissues to mediate GVHD across only minor H antigens, whereas both CD4+ and CD8+ T cells require direct leukemic contact to mediate GVL. *Blood*, **111**, 3884–3892 Available at: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-11-125294> [Accessed April 21, 2024].
- Mehta, R.S., Bassett, R., Rondon, G., Overman, B.J., Popat, U.R., Hosing, C.M., Rezvani, K., Qazilbash, M.H., Anderlini, P., Jones, R.B., Kebriaei, P., Marin, D., Khouri, I.F., Oran, B., Ciurea, S.O., Kondo, K., Couriel, D.R., Shpall, E.J., Champlin, R.E. & Alousi, A.M. (2021) Randomized phase II trial of extracorporeal phototherapy and steroids vs. steroids alone

- for newly diagnosed acute GVHD. *Bone marrow transplantation*, **56**, 1316–1324 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33398094/> [Accessed April 9, 2024].
- Memoria de Actividad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (2023) Available at: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2024/06/Memoria-TPH-2023.pdf>.
- Messina, C., Locatelli, F., Lanino, E., Uderzo, C., Zacchello, G., Cesaro, S., Pillon, M., Perotti, C., Del Fante, C., Faraci, M., Rivabella, L., Calore, E., De Stefano, P., Zecca, M., Giorgiani, G., Brugiolo, A., Balduzzi, A., Dini, G., Zanesco, L. & Dall’Amico, R. (2003) Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, **122**, 118–127.
- Mielcarek, M., Storer, B.E., Boeckh, M., Carpenter, P.A., McDonald, G.B., Deeg, H.J., Nash, R.A., Flowers, M.E.D., Doney, K., Lee, S., Marr, K.A., Furlong, T., Storb, R., Appelbaum, F.R. & Martin, P.J. (2009) Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood*, **113**, 2888–2894 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001082/> [Accessed December 13, 2023].
- Miklos, D., Cutler, C.S., Arora, M., Waller, E.K., Jagasia, M., Pusic, I., Flowers, M.E., Logan, A.C., Nakamura, R., Blazar, B.R., Li, Y., Chang, S., Lal, I., Dubovsky, J., James, D.F., Styles, L. & Jaglowski, S. (2017) Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood*, **130**, 2243–2250 Available at: <https://ashpublications.org/blood/article/130/21/2243/36673/ibrutinib-for-chronic-graft-versus-host-disease> [Accessed June 6, 2022].
- Miklos, D.B., Abu Zaid, M., Cooney, J.P., Albring, J.C., Flowers, M., Skarbnik, A.P., Yakoub-Agha, I., Ko, B.S., Bruno, B., Waller, E.K., Yared, J., Sohn, S.K., Bulabois, C.E., Teshima, T., Jacobsohn, D., Greinix, H., Mokattrin, A., Lee, Y., Wahlstrom, J.T., Styles, L., et al (2023) Ibrutinib for First-Line Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Results From the Randomized Phase III iNTEGRATE Study. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 1876 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35064928/> [Accessed March 23, 2024].
- Mo, X.D., Hong, S. Da, Zhao, Y.L., Jiang, E.L., Chen, J., Xu, Y., Sun, Z.M., Zhang, W.J., Liu, Q.F., Liu, D.H., Wan, D.M., Mo, W.J., Ren, H.Y., Yang, T., Huang, H., Zhang, X., Wang, X.N., Song, X.M., Gao, S.J., Wang, X., et al (2022) Basiliximab for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A real-world analysis. *American journal of hematology*, **97**, 458–469 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35064928/> [Accessed March 23, 2024].
- Mohty, M., Holler, E., Jagasia, M., Jenq, R., Malard, F., Martin, P., Socié, G. & Zeiser, R. (2020)

- Refractory acute graft-versus-host disease: a new working definition beyond corticosteroid refractoriness. *Blood*, **136**, 1903–1906 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32756949/> [Accessed March 17, 2024].
- Montoro, J., Piñana, J.L., Hernández-Boluda, J.C., Hernani, R., Lorenzo, I., Pérez, A., Guerreiro, M., Balaguer-Rosello, A., Sanz, G.F., Carretero, C., Albert, E., Navarro, D., Sanz, M.A., Solano, C. & Sanz, J. (2020) Uniform graft-versus-host disease prophylaxis with posttransplant cyclophosphamide, sirolimus, and mycophenolate mofetil following hematopoietic stem cell transplantation from haploidentical, matched sibling and unrelated donors. *Bone marrow transplantation*, **55**, 2147–2159 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32371901/> [Accessed August 30, 2024].
- Moon, J.H., Hamad, N., Sohn, S.K., Uhm, J., Alam, N., Gupta, V., Lipton, J.H., Messner, H.A., Seftel, M., Kuruvilla, J. & Kim, D. (Dong H. (2017) Improved prognostic stratification power of CIBMTR risk score with the addition of absolute lymphocyte and eosinophil counts at the onset of chronic GVHD. *Annals of hematology*, **96**, 805–815 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214979/> [Accessed April 23, 2024].
- Moosavi, M.M., Goodman, A.L., Duncan, A., Stowell, S.R., Waller, E.K., Roback, J.D. & Sullivan, H.C. (2021) Development of iron deficiency anemia in patients undergoing extracorporeal photopheresis: Comparison of the UVAR and CELLEX instruments. *Journal of clinical apheresis*, **36**, 34–40 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894888/> [Accessed February 5, 2023].
- Niederwieser, D., Baldomero, H., Bazuaye, N., Bupp, C., Chaudhri, N., Corbacioglu, S., Elhaddad, A., Frutos, C., Galeano, S., Hamad, N., Hamidieh, A.A., Hashmi, S., Ho, A., Horowitz, M.M., Iida, M., Jaimovich, G., Karduss, A., Koder, Y., Kröger, N., de Latour, R.P., et al (2022) One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica*, **107**, 1045–1053 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34382386/> [Accessed April 16, 2024].
- Niittyvuopio, R., Juvonen, E., Heiskanen, J., Lindström, V., Nihtinen, A., Sahlstedt, L. & Volin, L. (2018) Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute graft-versus-host disease: a single-center experience. *Transfusion*, **58**, 1973–1979 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707788/> [Accessed September 20, 2022].
- Novitzky-Basso, I., Linn, S.M., White, J., Elemery, M., Xenocostas, A., Deotare, U., Kelly, K.,

- Hamad, N., Tan, S., Culos, S., Law, A., Kumar, R., Mattsson, J. & Kim, D.D.H. (2023) Propensity score matching analysis comparing the efficacy of Ruxolitinib to historical controls in second-line or beyond treatment for chronic GvHD after steroid failure. *Bone marrow transplantation*, **58**, 1024–1032 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37365296/> [Accessed March 23, 2024].
- O'Donnell, P. V., Luznik, L., Jones, R.J., Vogelsang, G.B., Leffell, M.S., Phelps, M., Rhubart, P., Cowan, K., Piantadosi, S. & Fuchs, E.J. (2002) Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **8**, 377–386 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12171484/> [Accessed May 22, 2023].
- O'Neill, A.T. & Chakraverty, R. (2021) Graft Versus Leukemia: Current Status and Future Perspectives. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 361–372 Available at: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.01801> [Accessed July 30, 2024].
- Oarbeascoa, G., Lozano, M.L., Guerra, L.M., Amunarriz, C., Saavedra, C.A., Garcia-Gala, J.M., Viejo, A., Revilla, N., Acosta Fleitas, C., Arroyo, J.L., Martinez Revuelta, E., Galego, A., Hernandez-Maraver, D., Kwon, M., Diez-Martin, J.L. & Pascual, C. (2020) Retrospective Multicenter Study of Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **26**, 651–658 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917270/> [Accessed September 20, 2022].
- Or-Geva, N. & Reisner, Y. (2016) The evolution of T-cell depletion in haploidentical stem-cell transplantation. *British journal of haematology*, **172**, 667–684 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26684279/> [Accessed April 21, 2024].
- Owsianowski, M., Gollnick, H., Siegert, W., Schwerdtfeger, R. & Orfanos, C. (1994) Successful treatment of chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photopheresis - PubMed. *Bone Marrow Transplantation*, **14**, 845–848 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7889018/> [Accessed September 19, 2022].
- Pagliuca, S., Prata, P.H., Xhaard, A., Frieri, C., Giannoni, L., Sutra del Galy, A., Brignier, A., Sicre de Fontbrune, F., Michonneau, D., Dhedin, N., Peffault de Latour, R., Socié, G. & Robin, M. (2021) Long-term outcomes and risk factor analysis of steroid-refractory graft versus host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, **56**, 38–49 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32587336/> [Accessed

December 11, 2023].

- Peccatori, J., Forcina, A., Clerici, D., Crocchiolo, R., Vago, L., Stanghellini, M.T.L., Noviello, M., Messina, C., Crotta, A., Assanelli, A., Marktel, S., Olek, S., Mastaglio, S., Giglio, F., Crucitti, L., Lorusso, A., Guggiari, E., Lunghi, F., Carrabba, M., Tassara, M., et al (2015) Sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis promotes the in vivo expansion of regulatory T cells and permits peripheral blood stem cell transplantation from haploidentical donors. *Leukemia*, **29**, 396–405 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24897508/> [Accessed May 16, 2024].
- Peled, J.U., Gomes, A.L.C., Devlin, S.M., Littmann, E.R., Taur, Y., Sung, A.D., Weber, D., Hashimoto, D., Slingerland, A.E., Slingerland, J.B., Maloy, M., Clurman, A.G., Stein-Thoeringer, C.K., Markey, K.A., Docampo, M.D., Burgos da Silva, M., Khan, N., Gessner, A., Messina, J.A., Romero, K., et al (2020) Microbiota as Predictor of Mortality in Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *The New England journal of medicine*, **382**, 822–834 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101664/> [Accessed April 21, 2024].
- Penack, O., Marchetti, M., Aljurf, M., Arat, M., Bonifazi, F., Duarte, R.F., Giebel, S., Greinix, H., Hazenberg, M.D., Kröger, N., Mielke, S., Mohty, M., Nagler, A., Passweg, J., Patriarca, F., Ruutu, T., Schoemans, H., Solano, C., Vrhovac, R., Wolff, D., et al (2024a) Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet Haematology*, **11**, e147–e159 Available at: <http://www.thelancet.com/article/S2352302623003423/fulltext> [Accessed February 12, 2024].
- Penack, O., Peczynski, C., Boreland, W., Lemaitre, J., Reinhardt, H.C., Afanasyeva, K., Avenoso, D., Holderried, T.A.W., Kornblit, B.T., Gavrilaki, E., Martinez, C., Chiusolo, P., Mico, M.C., Dagunet, E., Wichert, S., Ozdogu, H., Piekarska, A., Kinsella, F., Basak, G.W., Schoemans, H., et al (2024b) ECP versus ruxolitinib in steroid-refractory chronic GVHD - a retrospective study by the EBMT transplant complications working party. *Bone marrow transplantation*, **59**, 380–386 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38184740/> [Accessed August 2, 2024].
- Perales, M.A., Ishill, N., Lomazow, W.A., Weinstock, D.M., Papadopoulos, E.B., Dastigir, H., Chiu, M., Boulad, F., Castro-Malaspina, H.R., Heller, G., Jakubowski, A.A., O'Reilly, R.J., Small, T.N., Young, J.W. & Kernan, N.A. (2007) Long-term follow-up of patients treated with daclizumab for steroid-refractory acute graft-vs-host disease. *Bone marrow*

- transplantation*, **40**, 481–486 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17618322/> [Accessed March 23, 2024].
- Perotti, C., Del Fante, C., Tinelli, C., Viarengo, G., Scudeller, L., Zecca, M., Locatelli, F. & Salvaneschi, L. (2010) Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: a longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion*, **50**, 1359–1369 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20113452/> [Accessed June 1, 2022].
- Perseghin, P., Galimberti, S., Balduzzi, A., Bonanomi, S., Baldini, V., Rovelli, A., Dassi, M., Rambaldi, A., Castagna, L., Corti, P., Pogliani, E.M. & Uderzo, C. (2007) Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of chronic graft-versus-host disease: trend for a possible cell dose-related effect? *Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*, **11**, 85–93 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17381528/> [Accessed June 1, 2022].
- Peters, C., Dalle, J.H., Locatelli, F., Poetschger, U., Sedlacek, P., Buechner, J., Shaw, P.J., Staciuk, R., Ifversen, M., Pichler, H., Vettenranta, K., Svec, P., Aleinikova, O., Stein, J., Güngör, T., Toporski, J., Truong, T.H., Diaz-De-Heredia, C., Bierings, M., Ariffin, H., et al (2021) Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood all: A multinational, randomized, noninferiority phase III study. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 295–307 Available at: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.02529> [Accessed September 30, 2024].
- Piccirillo, N., Putzulu, R., Massini, G., Di Giovanni, A., Giammarco, S., Metafuni, E., Sica, S., Zini, G. & Chiusolo, P. (2021) Inline and offline extracorporeal photopheresis: Device performance, cell yields and clinical response. *Journal of Clinical Apheresis*, **36**, 118–126 Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jca.21851> [Accessed November 17, 2022].
- Pidala, J.A., Gooley, T.A., Luznik, L. & Blazar, B.R. (2024) Chronic graft-versus-host disease: unresolved complication or ancient history? *Blood*, **144**, 1363–1373 Available at: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2023022735> [Accessed October 4, 2024].
- Przepiorka, D., Weisdorf, D., Martin, P., Klingemann, H.G., Beatty, P., Hows, J. & Thomas, E.D. (1995) Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplantation*, **15**, 825–828.

- Rashidi, A., Gao, F., Fredricks, D.N., Pergam, S.A., Mielcarek, M., Milano, F., Sandmaier, B.M. & Lee, S.J. (2023) Analysis of Antibiotic Exposure and Development of Acute Graft-vs-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *JAMA Network Open*, **6**, E2317188 Available at: [/pmc/articles/PMC10248746/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/401248746/) [Accessed April 21, 2024].
- Reichenbach, D.K., Schwarze, V., Matta, B.M., Tkachev, V., Lieberknecht, E., Liu, Q., Koehn, B.H., Pfeifer, D., Taylor, P.A., Prinz, G., Dierbach, H., Stickel, N., Beck, Y., Warncke, M., Junt, T., Schmitt-Graeff, A., Nakae, S., Follo, M., Wertheimer, T., Schwab, L., et al (2015) The IL-33/ST2 axis augments effector T-cell responses during acute GVHD. *Blood*, **125**, 3183–3192 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25814531/> [Accessed April 21, 2024].
- Riesner, K., Shi, Y., Jacobi, A., Kräter, M., Kalupa, M., McGearey, A., Mertlitz, S., Cordes, S., Schrezenmeier, J.F., Mengwasser, J., Westphal, S., Perez-Hernandez, D., Schmitt, C., Dittmar, G., Guck, J. & Penack, O. (2017) Initiation of acute graft-versus-host disease by angiogenesis. *Blood*, **129**, 2021–2032 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28096092/> [Accessed April 20, 2024].
- Rowlings, P.A., Przepiorka, D., Klein, J.P., Gale, R.P., Passweg, J.R., Henslee-Downey, P.J., Cahn, J.Y., Calderwood, S., Gratwohl, A., Socié, G., Abecasis, M.M., Sobocinski, K.A., Zhang, M.J. & Horowitz, M.M. (1997) IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *British journal of haematology*, **97**, 855–864 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9217189/> [Accessed March 17, 2024].
- Ruggeri, A., Labopin, M., Bacigalupo, A., Afanasyev, B., Cornelissen, J.J., Elmaagacli, A., Itälä-Remes, M., Blaise, D., Meijer, E., Koc, Y., Milpied, N., Schouten, H.C., Kroeger, N., Mohty, M. & Nagler, A. (2018) Post-transplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT. *Journal of hematology & oncology*, **11**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29544522/> [Accessed February 6, 2024].
- Saha, A., O'Connor, R.S., Thangavelu, G., Lovitch, S.B., Dandamudi, D.B., Wilson, C.B., Vincent, B.G., Tkachev, V., Pawlicki, J.M., Furlan, S.N., Kean, L.S., Aoyama, K., Taylor, P.A., Panoskaltis-Mortari, A., Foncea, R., Ranganathan, P., Devine, S.M., Burrill, J.S., Guo, L., Sacristan, C., et al (2016) Programmed death ligand-1 expression on donor T cells drives graft-versus-host disease lethality. *The Journal of clinical investigation*, **126**, 2642–2660 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27294527/> [Accessed April 21, 2024].

- Sanz, J., Galimard, J.E., Labopin, M., Afanasyev, B., Angelucci, E., Ciceri, F., Blaise, D., Cornelissen, J.J., Meijer, E., Diez-Martin, J.L., Koc, Y., Rovira, M., Castagna, L., Savani, B., Ruggeri, A., Nagler, A. & Mohty, M. (2020) Post-transplant cyclophosphamide after matched sibling, unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute myeloid leukemia: a comparative study of the ALWP EBMT. *Journal of hematology & oncology*, **13**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32375860/> [Accessed February 6, 2024].
- Sanz, J., Labopin, M., Blaise, D., Raiola, A.M., Busca, A., Vydra, J., Tischer, J., Chevallier, P., Bramanti, S., Fanin, R., Socié, G., Forcade, E., Kröger, N., KOC, Y., Itälä-Remes, M., Zecca, M., Nagler, A., Brissot, E., Spyridonidis, A., Bazarbachi, A., et al (2024) Haploidentical stem cell donor choice for patients with acute myeloid leukemia: A study from the ALWP of the EBMT. *Blood advances* Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38429091/> [Accessed April 30, 2024].
- Schoemans, H.M., Lee, S.J., Ferrara, J.L., Wolff, D., Levine, J.E., Schultz, K.R., Shaw, B.E., Flowers, M.E., Ruutu, T., Greinix, H., Holler, E., Basak, G., Duarte, R.F. & Pavletic, S.Z. (2018) EBMT—NIH—CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone marrow transplantation*, **53**, 1401 Available at: [/pmc/articles/PMC6786777/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3067777/) [Accessed August 3, 2022].
- Schooneman, F. (2003) Extracorporeal photopheresis technical aspects. *Transfusion and Apheresis Science*, **28**, 51–61.
- Schwab, L., Goroncy, L., Palaniyandi, S., Gautam, S., Triantafyllopoulou, A., Mocsai, A., Reichardt, W., Karlsson, F.J., Radhakrishnan, S. V., Hanke, K., Schmitt-Graeff, A., Freudenberg, M., Von Loewenich, F.D., Wolf, P., Leonhardt, F., Baxan, N., Pfeifer, D., Schmah, O., Schönle, A., Martin, S.F., et al (2014) Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance graft-versus-host disease via tissue damage. *Nature medicine*, **20**, 648–654 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24836575/> [Accessed April 20, 2024].
- Shaffer, B.C., Gooptu, M., DeFor, T.E., Maiers, M., Bolaños-Meade, J., Abboud, R., Briggs, A.D., Khimani, F., Modi, D., Newcomb, R., Shpall, E.J., Bupp, C., Spellman, S.R., Stefanski, H.E., Shaw, B.E., Auletta, J.J., Devine, S.M., Jimenez Jimenez, A.M. & Al Malki, M.M. (2024) Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis Attenuates Disparity in Outcomes Between Use of Matched or Mismatched Unrelated Donors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical*

- Oncology* Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39018507/> [Accessed September 1, 2024].
- She, K., Gilman, A.L., Aslanian, S., Shimizu, H., Krailo, M., Chen, Z., Reid, G.S., Wall, D., Goldman, F. & Schultz, K.R. (2007) Altered Toll-like receptor 9 responses in circulating B cells at the onset of extensive chronic graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **13**, 386–397 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382246/> [Accessed April 23, 2024].
- Shlomchik, W.D., Couzens, M.S., Tang, C.B., McNiff, J., Robert, M.E., Liu, J., Shlomchik, M.J. & Emerson, S.G. (1999) Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells. *Science (New York, N.Y.)*, **285**, 412–415 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10411505/> [Accessed April 21, 2024].
- Snowden, J.A., Sánchez-Ortega, I., Corbacioglu, S., Basak, G.W., Chabannon, C., de la Camara, R., Dolstra, H., Duarte, R.F., Glass, B., Greco, R., Lankester, A.C., Mohty, M., Neven, B., de Latour, R.P., Pedrazzoli, P., Peric, Z., Yakoub-Agha, I., Sureda, A. & Kröger, N. (2022) Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplantation* 2022 57:8, **57**, 1217–1239 Available at: <https://www.nature.com/articles/s41409-022-01691-w> [Accessed March 12, 2024].
- Socié, G., Mary, J.Y., Lemann, M., Daneshpouy, M., Guardiola, P., Meignin, V., Ades, L., Esperou, H., Ribaud, P., Devergie, A., Gluckman, E., Ameisen, J.C. & Janin, A. (2004) Prognostic value of apoptotic cells and infiltrating neutrophils in graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract in humans: TNF and Fas expression. *Blood*, **103**, 50–57 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12881313/> [Accessed April 20, 2024].
- Socié, G., Milpied, N., Yakoub-Agha, I., Bay, J.O., Fürst, S., Bilger, K., Suarez, F., Michallet, M., Lewalle, P., Liens, D., Mathis, C., Guemas, E. & Vernant, J.P. (2019) Long-term follow-up of a phase 3 clinical trial of inolimomab for the treatment of primary steroid refractory aGVHD. *Blood Advances*, **3**, 184 Available at: </pmc/articles/PMC6341192/> [Accessed June 6, 2022].
- Socié, G., Schmoor, C., Bethge, W.A., Ottinger, H.D., Stelljes, M., Zander, A.R., Volin, L., Ruutu, T., Heim, D.A., Schwerdtfeger, R., Kolbe, K., Mayer, J., Maertens, J.A., Linkesch, W., Holler, E., Koza, V., Bornhäuser, M., Einsele, H., Kolb, H.J., Bertz, H., et al (2011) Chronic graft-

- versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood*, **117**, 6375–6382 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21467544/> [Accessed April 24, 2024].
- Solomon, S.R., Bachier-Rodriguez, L., Bashey, A., Zhang, X., Jackson, K.C., Holland, H.K., Morris, L.E. & Solh, M.M. (2024) Impact of GVHD on relapse and non-relapse mortality following post-transplant cyclophosphamide-based transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*, **0**, Available at: <http://www.astctjournal.org/article/S266663672400472X/fulltext> [Accessed July 27, 2024].
- Solomon, S.R., Sanacore, M., Zhang, X., Brown, S., Holland, K., Morris, L.E. & Bashey, A. (2014) Calcineurin inhibitor–free graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide and brief-course sirolimus following reduced-intensity peripheral blood stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 1828–1834 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25064745/> [Accessed May 9, 2024].
- Solomon, S.R., Sizemore, C.A., Sanacore, M., Zhang, X., Brown, S., Holland, H.K., Morris, L.E. & Bashey, A. (2012) Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **18**, 1859–1866 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863841/> [Accessed April 1, 2024].
- Stein-Thoeringer, C.K., Nichols, K.B., Lazrak, A., Docampo, M.D., Slingerland, A.E., Slingerland, J.B., Clurman, A.G., Armijo, G., Gomes, A.L.C., Shono, Y., Staffas, A., da Silva, M.B., Devlin, S.M., Markey, K.A., Bajic, D., Pinedo, R., Tsakmaklis, A., Littmann, E.R., Pastore, A., Taur, Y., et al (2019) Lactose drives Enterococcus expansion to promote graft-versus-host disease. *Science (New York, N.Y.)*, **366**, 1143–1149 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31780560/> [Accessed April 21, 2024].
- Storb, R., Deeg, H.J., Whitehead, J., Appelbaum, F., Beatty, P., Bensinger, W., Buckner, C.D., Clift, R., Doney, K., Farewell, V., Hansen, J., Hill, R., Lum, L., Martin, P., McGuffin, R., Sanders, J., Stewart, P., Sullivan, K., Witherspoon, R., Yee, G., et al (1986) Methotrexate

- and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *The New England journal of medicine*, **314**, 729–735 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3513012/> [Accessed May 22, 2023].
- Sugita, J., Kawashima, N., Fujisaki, T., Kakihana, K., Ota, S., Matsuo, K., Miyamoto, T., Akashi, K., Taniguchi, S., Harada, M. & Teshima, T. (2015) HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 1646–1652 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26093044/> [Accessed April 1, 2024].
- Teshima, T., Ordemann, R., Reddy, P., Gagin, S., Liu, C., Cooke, K.R. & Ferrara, J.L.M. (2002) Acute graft-versus-host disease does not require alloantigen expression on host epithelium. *Nature medicine*, **8**, 575–581 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12042807/> [Accessed April 21, 2024].
- Thevenet, U., Daguenet, E., Beszera, S.M., Cornillon, J., Tavernier, E., Schein, F., Honeyman, F. & Guyotat, D. (2022) Infectious risks in patients treated with extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease: A retrospective cohort study. *Journal of Clinical Apheresis*, **37**, 106–116.
- Tiercy, J.M. (2016) How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*, **101**, 680 Available at: </pmc/articles/PMC5013969/> [Accessed March 17, 2024].
- Toubai, T., Mathewson, N.D., Magenau, J. & Reddy, P. (2016) Danger Signals and Graft-versus-host Disease: Current Understanding and Future Perspectives. *Frontiers in Immunology*, **7**, 1 Available at: </pmc/articles/PMC5126092/> [Accessed April 21, 2024].
- Tsukamoto, H., Chernogorova, P., Ayata, K., Gerlach, U. V., Rughani, A., Ritchey, J.W., Ganesan, J., Follo, M., Zeiser, R., Thompson, L.F. & Idzko, M. (2012) Deficiency of CD73/ecto-5'-nucleotidase in mice enhances acute graft-versus-host disease. *Blood*, **119**, 4554 Available at: </pmc/articles/PMC3362368/> [Accessed April 21, 2024].
- Vadakkal, G., Eng, S., Proli, A. & Ponce, D.M. (2024) Updates in chronic graft-versus-host disease: novel treatments and best practices in the current era. *Bone Marrow Transplantation* 2024 59:10, **59**, 1360–1368 Available at: <https://www.nature.com/articles/s41409-024-02370-8> [Accessed October 8, 2024].

- Vossen, J.M., Guiot, H.F.L., Lankester, A.C., Vossen, A.C.T.M., Bredius, R.G.M., Wolterbeek, R., Bakker, H.D.J. & Heidt, P.J. (2014) Complete suppression of the gut microbiome prevents acute graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *PloS one*, **9**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180821/> [Accessed April 21, 2024].
- Westin, J.R., Saliba, R.M., De Lima, M., Alousi, A., Hosing, C., Qazilbash, M.H., Khouri, I.F., Shpall, E.J., Anderlini, P., Rondon, G., Andersson, B.S., Champlin, R. & Couriel, D.R. (2011) Steroid-Refractory Acute GVHD: Predictors and Outcomes. *Advances in hematology*, **2011**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22110505/> [Accessed December 13, 2023].
- Wilhelm, K., Ganesan, J., Müller, T., Dürr, C., Grimm, M., Beilhack, A., Krempl, C.D., Sorichter, S., Gerlach, U. V., Jüttner, E., Zerweck, A., Gätner, F., Pellegatti, P., Di Virgilio, F., Ferrari, D., Kambham, N., Fisch, P., Finke, J., Idzko, M. & Zeiser, R. (2010) Graft-versus-host disease is enhanced by extracellular ATP activating P2X7R. *Nature medicine*, **16**, 1434–1439 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21102458/> [Accessed April 21, 2024].
- Worel, N., Lehner, E., Führer, H., Kalhs, P., Rabitsch, W., Mitterbauer, M., Hopfinger, G. & Greinix, H.T. (2018) Extracorporeal photopheresis as second-line therapy for patients with acute graft-versus-host disease: does the number of cells treated matter? *Transfusion*, **58**, 1045–1053 Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/trf.14506> [Accessed December 20, 2022].
- Wu, T., Young, J.S., Johnston, H., Ni, X., Deng, R., Racine, J., Wang, M., Wang, A., Todorov, I., Wang, J. & Zeng, D. (2013) Thymic damage, impaired negative selection, and development of chronic graft-versus-host disease caused by donor CD4+ and CD8+ T cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, **191**, 488–499 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23709681/> [Accessed April 23, 2024].
- Yoon, J.H., Min, G.J., Park, S.S., Park, S., Lee, S.E., Cho, B.S., Eom, K.S., Kim, Y.J., Kim, H.J., Min, C.K., Cho, S.G., Lee, J.W. & Lee, S. (2021) Impact of donor type on long-term graft-versus-host disease-free/relapse-free survival for adult acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Bone marrow transplantation*, **56**, 828–840 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33128028/> [Accessed March 17, 2024].

- Yu, J., Storer, B.E., Kushekhar, K., Zaid, M.A., Zhang, Q., Gafken, P.R., Ogata, Y., Martin, P.J., Flowers, M.E., Hansen, J.A., Arora, M., Cutler, C., Jagasia, M., Pidala, J., Hamilton, B.K., Chen, G.L., Pusic, I., Lee, S.J. & Paczesny, S. (2016) Biomarker Panel for Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, **34**, 2583–2590 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217465/> [Accessed July 28, 2024].
- Zeiser, R. & Blazar, B.R. (2016) Preclinical models of acute and chronic graft-versus-host disease: how predictive are they for a successful clinical translation? *Blood*, **127**, 3117–3126 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26994149/> [Accessed April 21, 2024].
- Zeiser, R. & Blazar, B.R. (2017a) Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy. *New England Journal of Medicine*, **377**, 2167–2179 Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1609337> [Accessed June 6, 2022].
- Zeiser, R. & Blazar, B.R. (2017b) Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *New England Journal of Medicine*, **377**, 2565–2579 Available at: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1703472> [Accessed June 6, 2022].
- Zeiser, R., von Bubnoff, N., Butler, J., Mohty, M., Niederwieser, D., Or, R., Szer, J., Wagner, E.M., Zuckerman, T., Mahuzier, B., Xu, J., Wilke, C., Gandhi, K.K. & Socié, G. (2020) Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1800–1810 Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1917635> [Accessed June 6, 2022].
- Zeiser, R., Polverelli, N., Ram, R., Hashmi, S.K., Chakraverty, R., Middeke, J.M., Musso, M., Giebel, S., Uzay, A., Langmuir, P., Hollaender, N., Gowda, M., Stefanelli, T., Lee, S.J., Teshima, T. & Locatelli, F. (2021) Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *The New England journal of medicine*, **385**, 228–238 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34260836/> [Accessed June 6, 2022].
- Zeiser, R., Socié, G., Schroeder, M.A., Abhyankar, S., Vaz, C.P., Kwon, M., Clausen, J., Volodin, L., Giebel, S., Chacon, M.J., Meyers, G., Ghosh, M., Deeren, D., Sanz, J., Morariu-Zamfir, R., Arbushites, M., Lakshminarayanan, M., Barbour, A.M. & Chen, Y. Bin (2022) Efficacy and safety of itacitinib versus placebo in combination with corticosteroids for initial treatment of acute graft-versus-host disease (GRAVITAS-301): a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet. Haematology*, **9**, e14–e25 Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34971577/> [Accessed April 23, 2024].

Zhang, J., Ramadan, A.M., Griesenauer, B., Li, W., Turner, M.J., Liu, C., Kapur, R., Hanenberg, H., Blazar, B.R., Tawara, I. & Paczesny, S. (2015) ST2 blockade reduces sST2-producing T cells while maintaining protective mST2-expressing T cells during graft-versus-host disease. *Science translational medicine*, **7**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26446957/> [Accessed April 21, 2024].

Zhang, M.Y., Zhao, P., Zhang, Y. & Wang, J.S. (2022) Efficacy and safety of ruxolitinib for steroid-refractory graft-versus-host disease: Systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *PloS one*, **17**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35905125/> [Accessed March 23, 2024].

Zorn, E., Kim, H.T., Lee, S.J., Floyd, B.H., Litsa, D., Arumugarajah, S., Bellucci, R., Alyea, E.P., Antin, J.H., Soiffer, R.J. & Ritz, J. (2005) Reduced frequency of FOXP3+ CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood*, **106**, 2903–2911 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15972448/> [Accessed April 23, 2024].

9. ANEXO 1

ARTICLE



Incidence, risk factors and therapy response of acute graft-versus-host disease after myeloablative hematopoietic stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide

P. Asensi Cantó¹ , I. Gómez-Seguí^{1,2} , J. Montoro^{1,3} , M. Villalba Montaner¹, P. Chorão¹ , P. Solves Alcaína^{1,2} , M. Santiago Balsera¹, P. Lloret Madrid¹, J. Solís Ruiz⁴, C. Sopeña Pell-Ilderton¹, D. Martínez Campuzano¹, P. Granados Serrano¹, J. Eiris del Río¹ , A. Louro¹, P. Rebollar¹, A. Perla¹, R. Benavente^{1,5} , J. De la Rubia Comos^{1,2,3} , M. A. Sanz^{1,6} , A. Balaguer^{1,7} and J. Sanz^{1,6,7}

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2024

Posttransplant cyclophosphamide, sirolimus and mycophenolate mofetil (PTCy/siro/MMF) constitutes an innovative and well-tolerated acute graft-versus-host disease (aGVHD) prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation (allo-HSCT), but risk factors for aGVHD incidence and therapy failure in this setting are scarce. This study prospectively registered all consecutive adult patients with hematologic malignancies who received a myeloablative allo-HSCT using PTCy/siro/MMF prophylaxis at our institution between 2017 and 2023. A total of 385 patients were included, of whom 44%, 34% and 22% were transplanted from matched sibling, matched unrelated and haploidentical donors, respectively. The 180-day cumulative incidence of aGVHD was 21% (95% confidence interval [CI] 17–25%) for grade II–IV and 11% (95% CI 8–14%) grade III–IV aGVHD. The use of haploidentical donors was associated with an increased risk of severe aGVHD. Among 75 patients receiving first-line systemic corticosteroids, 49% achieved a sustained complete response, while 23% and 24% developed steroid-dependent (SD-aGVHD) and steroid-refractory aGVHD (SR-aGVHD), respectively. SR-aGVHD was associated with worse salvage treatment response and overall survival compared to SD-aGVHD. The 1-year cumulative incidence of aGVHD-related mortality was 5.4% (95% CI, 3.3–8.1). Risk factors for aGVHD-related mortality included haploidentical donors, older donors, diagnosis of myelodysplastic neoplasms, and grade IV aGVHD. This study confirms a low incidence aGVHD with PTCy/siro/MMF prophylaxis. SR-aGVHD showed poorer response to salvage therapies and worse survival, while haploidentical donors and older donor age were negative predictors for aGVHD-related deaths.

Bone Marrow Transplantation (2024) 59:1577–1584; <https://doi.org/10.1038/s41409-024-02391-3>

INTRODUCTION

Acute graft-versus-host disease (aGVHD) is a leading cause of morbidity and mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) [1]. Posttransplant cyclophosphamide (PTCy) has proven highly effective in preventing aGVHD in haploidentical HSCT [2–4], and is increasingly used in HLA-matched HSCT [5–11], challenging the classical calcineurin inhibitor (CNI)-based prophylaxis [12, 13]. Encouraging results have been reported with CNI-free approaches based on PTCy and sirolimus, with or without mycophenolate mofetil (PTCy/siro/MMF), which offer comparable outcomes in terms of aGVHD prevention and avoid the toxicities attributed to CNI [14–18].

While existing studies on PTCy as GVHD prophylaxis have primarily focused on reporting the incidence and severity of this complication, a gap exists in understanding its clinical profile within the specific context of GVHD prophylaxis with PTCy/siro/MMF. This gap includes considerations such as steroid refractoriness, response to ruxolitinib, and predictive factors that may

influence these responses. A comprehensive assessment of these aspects could significantly contribute to refining treatment approaches and optimizing outcomes in allogeneic HSCT recipients.

The aim of this study is to undertake a comprehensive analysis of the incidence rates, clinical outcomes, and underlying risk factors associated with aGVHD in patients with hematological malignancies undergoing first myeloablative HSCT from matched sibling donor (MSD), matched unrelated donor (MUD), and haploidentical family donor using a uniform GVHD prophylaxis with PTCy/siro/MMF.

PATIENTS AND METHODS

Patients

This is an observational, prospective, single-center study including all consecutive adult patients with hematological malignancies undergoing myeloablative allogeneic HSCT from MSD, MUD, and haploidentical family

¹Hematology Department, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain. ²CIBERONC, Instituto Carlos III, Madrid, Spain. ³School of Medicine and Dentistry, Catholic University of Valencia, Valencia, Spain. ⁴Transfusion Centre, Valencia, Spain. ⁵Internal Medicine Department, University of Chile, Santiago, Chile. ⁶Department of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain. ⁷These authors contributed equally: A. Balaguer, J. Sanz. ✉email: gomez_ine@gva.es

Received: 20 May 2024 Accepted: 2 August 2024

Published online: 24 August 2024

donors, and receiving PTCy/Siro/MMF as GVHD prophylaxis between January 2017 and June 2023 at Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia, Spain). Patients provided informed consent before HSCT and for their inclusion in a prospective registry. The study received approval from the institutional Research Ethics Board (reference code 09/2019-465), in accordance with the Declaration of Helsinki.

Transplant procedures and GVHD management

Details on HSCT procedures, including patient eligibility criteria, donor selection, conditioning regimen, and supportive measures have been previously described [19–21]. In brief, for donor selection, the first option was a matched sibling donor (MSD), whenever available. If an MSD was not available, an unrelated donor search was initiated, with a preference for matched unrelated donors (MUD) over those with HLA mismatches (MMUD). If a suitable MSD or MUD was not identified at an appropriate timing, the best related haploidentical donor was selected. Transplant conditioning intensity was classified as myeloablative conditioning (MAC) according to the operational definitions proposed in 2009 by the Center for International Blood and Marrow Transplantation (CIBMTR) [22]. Conditioning regimens were used according to patient age, comorbidities, donor type, and underlying disease, following institutional protocols. Briefly, MAC regimens included: intravenous (IV) Bu-Flu, busulfan (12.8 mg/kg) and fludarabine (150 mg/m²); TBI-Flu, total body irradiation (12 Gy) and fludarabine (150 mg/m²); T2B2F, thiopeta (10 mg/kg), IV busulfan (6.4 mg/kg) and fludarabine (150 mg/m²); T2B3F, thiopeta (10 mg/kg), IV busulfan (9.6 mg/kg) and fludarabine (150 mg/m²). According to our policy, except for patients with myeloid malignancies aged ≤55 years with a MSD that received Bu-Flu, and for patients with acute lymphoblastic leukemia aged ≤55 years that received TBI-Flu since January 2023, all remaining patients received TBF; T2B2F for patients >55 years or ≥50 years with a Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index (HCT-CI) ≥3 and T2B3F for the rest. Busulfan plasma levels were not monitored from January 2023.

GVHD prophylaxis included a combination of PTCy, sirolimus and MMF. PTCy was administered intravenously at a dose of 50 mg/kg/day on days +3 and +4 with mesna infusions. MMF was given intravenously or orally at a dose of 1 g/8 h from day +5 until day +35. Sirolimus was started on day +5 at loading dose of 6 mg on the first day and 2 mg daily thereafter, with dose adjustments to achieve targeted plasma levels between 8 and 16 ng/mL until day +90. In the absence of GVHD or relapse, sirolimus was gradually tapered from day +90 to day +150.

In line with international consensus recommendations [23–25], patients with grade I aGVHD did not receive systemic corticosteroid therapy. For patients with grade II to IV aGVHD, prednisone was administered at a dosage of 1–2 mg/kg/day, depending on initial grade and organ involvement. Specifically, the lower dosage of 1 mg/kg/day was reserved for grade II cases with isolated skin or upper gastrointestinal involvement. Some patients with gastrointestinal tract aGVHD also received non-absorbable oral steroids (budesonide). Subsequent therapy for patients with steroid-refractory aGVHD (SR-aGVHD) or steroid-dependent aGVHD (SD-aGVHD) was highly individualized, typically prioritizing extracorporeal photopheresis (ECP) for skin-limited disease and ruxolitinib for extra-cutaneous manifestations [26, 27].

Definitions

Acute GVHD was graded according to Mount Sinai Acute GVHD International Consortium (MAGIC) criteria and classified into standard and high risk, as defined in the refined Minnesota risk score for aGVHD [28, 29]. Chronic GVHD (cGVHD) diagnosis was based on the National Institutes of Health consensus criteria [30]. Non-relapse mortality (NRM) was defined as death from any cause without evidence of relapse. Acute GVHD-related death was defined as deaths that occurred in patients with aGVHD grade ≥ 2 while on treatment, in which aGVHD was the primary or secondary cause of death, including deaths due to infection in the course of aGVHD treatment [31]. Response to steroids was assessed according to EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement [32]. SR-aGVHD was defined as progression of aGVHD within 3 to 5 days of treatment initiation, absence of at least a partial response (PR) during the first week of treatment or not reaching a complete response (CR) after 28 days of treatment. SD-aGVHD was defined by the recurrence of aGVHD during steroids tapering, after an initial successful response. Ruxolitinib efficacy end-points, mainly day 28 response and durability of response at day 56, were adopted from the REACH2 clinical trial [33]. For categorization as ruxolitinib-refractory aGVHD, we considered the following criteria:

Table 1. Patient and disease characteristics.

Characteristic	N (%)
Age, yrs, median (range)	55 (15–72)
Age group, n (%)	
≤30	33 (8.6)
31–50	113 (29)
51–65	191 (50)
≥66	48 (12)
Sex, n (%)	
Male	227 (59)
Female	158 (41)
Diagnosis, n (%)	
Acute myeloid leukemia	201 (52)
Acute lymphoid leukemia	52 (14)
Myelodysplastic neoplasms	50 (13)
Non-Hodgkin lymphoma	31 (8)
Multiple myeloma	22 (5.7)
Myeloproliferative neoplasms	20 (5.2)
Hodgkin lymphoma	9 (2)
Disease stage at transplant, n (%)	
Early	199 (52)
Intermediate	96 (25)
Advanced	90 (23)
Disease risk index, n (%)	
Low	44 (11)
Intermediate	201 (52)
High	136 (35)
Very high	4 (1)
HCT-CI, n (%)	
0	101 (26)
1–2	120 (31)
≥3	164 (43)
Prior HSCT, n (%)	
ASCT	55 (14)
AlloHSCT	12 (3)

HCT-CI Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index, *HSCT* hematopoietic stem cell transplant, *ASCT* autologous stem cell transplant, *Allo-HSCT* allogeneic hematopoietic stem cell transplant.

progression after 5 to 10 days, lack of response after 14 days or loss of response at any time after initial response [34].

Statistical analysis

Comparisons between groups were conducted using chi-squared tests for categorical variables and Kruskal-Wallis tests for continuous variables. GVHD-free, relapse-free survival (GRFS), leukemia-free survival (LFS), and overall survival (OS) were estimated using the Kaplan-Meier method. Cumulative incidence functions were used for competing risk analysis where relapse and death were competing events for aGVHD and cGVHD while deaths not related to aGVHD were also considered as competing events aGVHD-related death. Univariate analyses were performed using the log-rank test for LFS, GRFS, and OS, and Gray's test for cumulative incidence. Multivariate analyses were conducted using logistic regression models, Cox proportional hazard models, and the Fine and Gray method when appropriate. The significance level was set at .05, and all *p* values were two-sided. Statistical analyses were carried out using R software version 4.3.1. (R Foundation for Statistical Computing, Austria, Vienna; available online at <https://www.r-project.org>).

Table 2. Transplant characteristics.

Characteristic	N (%)
Donor age, n (%)	
≤30	125 (32)
31–50	156 (41)
≥51	104 (27)
Sex D/R, n (%)	
Male–Male	151 (39)
Male–Female	98 (25)
Female–Male	76 (20)
Female–Female	60 (16)
CMV serostatus D/R, n (%)	
Positive/Positive	208 (54)
Negative/Positive	102 (26)
Positive/Negative	33 (8.6)
Negative/Negative	42 (11)
Type of donor, n (%)	
MSD	170 (44)
MUD	129 (34)
Haplo	86 (22)
ABO mismatch, n (%)	
Major	85 (22)
Minor	75 (19)
None	225 (58)
Conditioning regimen, n (%)	
BU-FLU-TT (busulfan 3 days)	109 (28)
BU-FLU-TT (busulfan 2 days)	230 (60)
BU-FLU	44 (11)
TBI	2 (1)

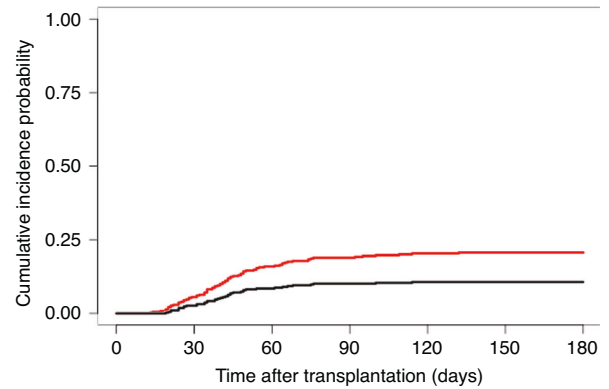
CMV cytomegalovirus, D/R donor/recipient, HSCT hematopoietic stem cell transplantation, MSD matched sibling donor, MUD, matched unrelated donor, Haplo haploidentical family donor.

RESULTS

Patients, disease, and transplant characteristics

Between January 2017 and June 2023, a total of 546 allogeneic HSCT were performed for adult patients at Hospital Universitario y Politécnico La Fe. One hundred sixty-one patients presented, at least, one exclusion criteria: GVHD prophylaxis other than PTCT/siro/MMF ($n = 68$), stem cell source other than peripheral blood ($n = 61$), reduced-intensity conditioning ($n = 54$), non-malignant indication ($n = 26$) or prior allogeneic HSCT ($n = 24$). Finally, 385 patients met all the eligibility criteria for this study.

The baseline patient, disease, and transplant characteristics of 385 adult patients with hematological malignancies included in the study are shown in Tables 1 and 2. The median age was 55 years (range, 15–72), 48 (12%) were 65 years or older, and 59% were male. Most of recipients had acute leukemia ($n = 253$, 66%). High or very high DRI represented 36% of the series ($n = 140$), whereas 43% ($n = 164$) had HCT-CI ≥ 3 and 17% had received prior HSCT (14% autologous and 3% allogeneic). The most common conditioning regimen used was TBI ($n = 237$, 88%). One hundred seventy (44%), 129 (34%), and 86 (22%) recipients were allografted from MSD, MUD, and haploidentical donors, respectively. Median ages for MSD, MUD, and haploidentical donors were 51, 29, and 35 years, respectively.



GVHD II-IV	385	358	309	294	286	282	276
GVHD III-IV	385	369	336	325	319	316	309

Fig. 1 Cumulative incidence of acute graft-versus-host disease. In red, 180-day cumulative incidence of grades II-IV acute GVHD (21%, 95% CI 17–25%). In black, 180-day cumulative incidence of grades III-IV acute GVHD (11%, 95% CI 8–14%).

Table 3. Severity and organ distribution of aGVHD.

Grade	Global n (%)	Skin n (%)	Gastrointestinal tract n (%)	Liver n (%)
I	111 (29)	77 (20)	15 (4)	1 (<1)
II	37 (10)	55 (14)	5 (1)	3 (<1)
III	23 (6)	40 (10)	14 (4)	3 (<1)
IV	17 (4)	2 (<1)	15 (4)	1 (<1)
Any	188 (49)	174 (45)	49 (13)	10 (3)

Incidence, clinical characteristics, and risk factors for aGVHD

The 180 days cumulative incidence grade II-IV and grade III-IV aGVHD was 21% (95% CI 17–25%) and 11% (95% CI 8–14%), respectively (Fig. 1). The median time for the onset of aGVHD was 35 days (range, 13–132). The distribution of severity and organ affection is detailed in Table 3. No cases of transplant-associated thrombotic microangiopathy were observed.

In the multivariable analysis (Table 4), haploidentical donors exhibited a higher risk for aGVHD grade II-IV (hazard ratio [HR] 1.81, 95% CI 1.02–3.22, $p = 0.042$) when compared with MSD. Equally, advanced disease stage at transplant represented an independent risk factor for grade II-IV aGVHD in multivariable analysis (HR 1.91, 95% CI 1.09–3.36, $p = 0.025$). For aGVHD grade III-IV, MUD showed a protective effect (HR 0.30, 95% CI 0.11–0.83, $p = 0.021$) compared with MSD.

Response to treatment of aGVHD

Figure 2 depicts the patient flow through various treatment lines.

First line treatment. With the exception of two patients with grade II, who received topical treatment or resumed their previous sirolimus dose, the remaining 75 patients with aGVHD grade II to IV underwent corticosteroid therapy as first-line treatment. Among them, 44 patients initiated steroid therapy with prednisone at 2 mg/kg/day. Of these, 14 patients (32%) achieved sustained CR, while 13 patients (30%) and 15 patients (34%) were classified as SD-aGVHD and SR- aGVHD, respectively. Two patients (5%) died during treatment after achieving PR. The remaining 31 patients initiated treatment with prednisone at

Table 4. Risk factors analysis for aGVHD incidence, therapy response and aGVHD-related deaths.

Outcome	Variable	N	Risk ^a	P value
Grade II-IV aGVHD ^b	Disease stage at transplant			
	Early	199	Reference	
	Intermediate	96	1.22 (0.69–2.16)	0.5
	Advanced	90	1.91 (1.09–3.36)	0.025
	Type of donor			
	MSD	170	Reference	
	MUD	129	0.59 (0.31–1.13)	0.11
	Haplo	86	1.81 (1.02–3.22)	0.042
Grade III-IV aGVHD ^b	Type of donor			
	MSD	170	Reference	
	MUD	129	0.30 (0.1–0.83)	0.021
	Haplo	86	1.35 (0.60– 3.06)	0.5
Steroid failure ^c	Minnesota score			
	Standard risk	51	Reference	
	High risk	24	2.58 (0.97–7.24)	0.06
Ruxolitinib failure ^d	Type of steroid failure			
	SD-aGVHD	17	Reference	
	SR-aGVHD	18	5.99 (0.80–125.75)	0.13
Salvage therapy failure ^e	Type of steroid failure			
	SD-aGVHD	17	Reference	
	SR-aGVHD	18	6.00 (1.20–45.61)	0.044
Acute GVHD-related deaths	Diagnosis			
	Acute myeloid leukemia	201	Reference	
	Myelodysplastic neoplasms	50	9.54 (2.60–35.0)	<0.001
	Donor type			
	MSD	170	Reference	
	MUD	129	0.27 (0.04–2.05)	0.2
	Haplo	86	4.81 (1.29–17.9)	0.019
	Donor age			
	≤40	206	Reference	
	≥41	179	6.06 (1.29–28.5)	0.023
	MAGIC grade			
	II	37	Reference	
	III	23	3.10 (0.91 – 10.6)	0.071
	IV	17	6.22 (1.95–19.8)	0.002

Bold values represent statistically significant outcomes.

aGVHD acute graft-versus-host-disease, MSD matched sibling donor, MUD matched unrelated donor, SD-aGVHD steroid-dependent aGVHD, SR-aGVHD steroid-refractory aGVHD

^aPresented as Hazard Ratio (95% confidence interval) for cumulative incidence outcomes (grade II-IV aGVHD, grade III-IV aGVHD, aGVHD-related deaths) and presented as Odds Ratio (95% confidence interval) for categorical outcomes (steroid failure, ruxolitinib-failure, salvage therapy failure).

^bCalculated as the 180-day cumulative incidence of grades II-IV aGVHD or grades III-IV aGVHD.

^cIncludes both SR-aGVHD and SD-aGVHD.

^dDefined as the absence of an overall response after treatment with ruxolitinib in the second line.

^eDefined as the absence of complete response after treatment with any therapy in the second or third line of treatment.

1 mg/kg/day, as scheduled for grade II aGVHD with isolated skin or upper gastrointestinal involvement. Among these patients, 23 achieved CR (74%, 19 with the initial dose and 4 after increasing the dose to 2 mg), 4 (13%) were categorized as SD-aGVHD and 3 patients (10%) as SR-aGVHD. One patient (3%) died during treatment. In total, 37 patients (49%) achieved a sustained CR, while 17 (23%) and 18 (24%) developed SD-aGVHD and SR-aGVHD, respectively.

A risk factor analysis revealed that none of the pretransplant baseline characteristics were associated with the response to

corticosteroids. However, our findings support the value of the Minnesota score (Table 4), as high-risk patients presented higher rates of steroid failure (Odds ratio [OR] 2.58, 95% CI 0.97–7.24), with a trend towards statistical significance ($p = 0.06$).

Salvage treatment. Overall, salvage therapy comprising 1–2 additional treatment lines in patients unresponsive to corticosteroids yielded a CR rate of 71% (25 out of 35). The probability of salvage therapy failure was higher among patients with SR-aGVHD than in those with SD-aGVHD (OR 6.0, $p = 0.04$).

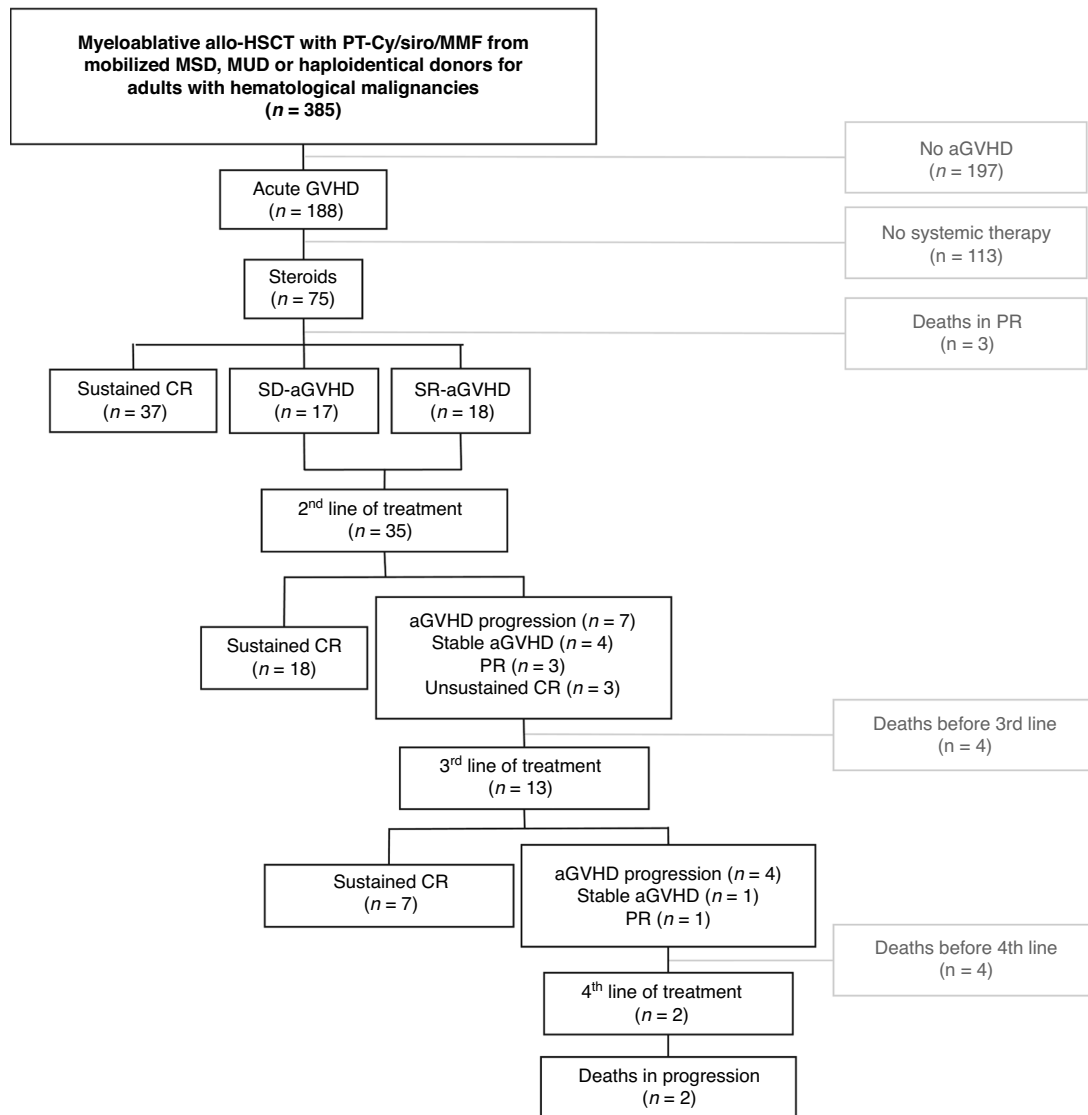


Fig. 2 Patient flow through the different lines of treatment. aGVHD acute graft-versus-host disease, allo-HSCT allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, CR complete response, PR partial response, SD-aGVHD steroid-dependent aGVHD, SR-aGVHD steroid-refractory aGVHD.

Second line of treatment. Thirty-five patients with SR-aGVHD or SD-aGVHD proceeded to a second line treatment with either ruxolitinib ($n = 25$, 71%), ECP ($n = 9$, 26%) or infliximab ($n = 1$, 3%). Overall, 18 patients achieved a second CR (51%). Among the 25 patients treated with ruxolitinib, 15 patients achieved an overall response (60%) by day 28, which was maintained through day 56 in 13 patients (52%). The median time to achieve CR was 12 days (IQR: 9–19).

The univariate analysis revealed that the response to ruxolitinib could be associated with the type of response to steroids, with SR-aGVHD patients having a worse response to ruxolitinib compared to those who had SD-aGVHD (OR 5.99, $p = 0.13$). No significant differences emerged in other aGVHD-related variables—such as the grade of aGVHD at the start of ruxolitinib—between responders and non-responders to ruxolitinib treatment.

Third and subsequent lines of treatment. Out of the 13 patients who underwent a third line of treatment, seven attained CR, with two out of ten receiving ruxolitinib and the remaining treated with alternative options: ECP ($n = 2$), fecal microbiota transplantation ($n = 2$), infliximab ($n = 1$). Additionally, two patients who received a fourth line of treatment did not respond.

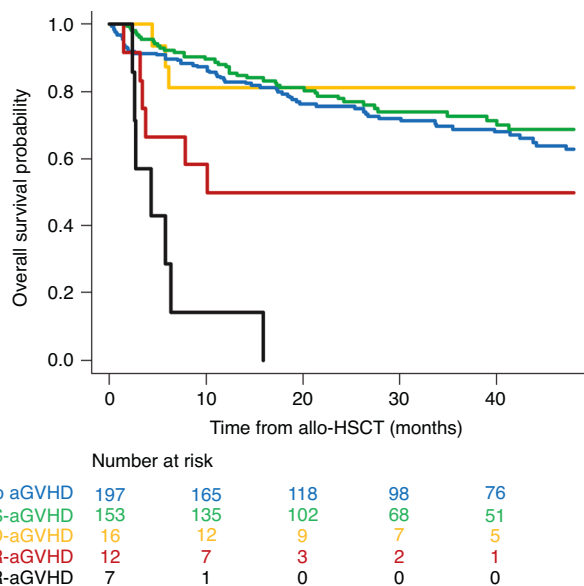
Non-relapse mortality and acute GVHD-related deaths

Fifty-seven patients died without experiencing prior relapse at a median time of 98 days after transplantation (range, 6–1679). NRM resulted from various causes, including deaths related to GVHD ($n = 25$, 44%), infections ($n = 16$, 28%), and a variety of other causes of less than 5% each. The 2-year cumulative incidence of NRM was 14% (95% CI: 11–18).

Twenty patients died due to aGVHD-related causes (five GVHD-related deaths occurred in patients with de novo chronic GVHD). The median time to aGVHD-related death was 121 days from HSCT (range, 45–377) and the 1-year cumulative incidence of aGVHD-related mortality was 5.4% (95% CI, 3.3–8.1). In a multivariable analysis of pretransplant variables, we observed an increased risk of aGVHD-related mortality in haploidentical transplants (HR, 4.81; 95% CI, 1.29–17.9; $P = 0.019$) and in transplants from donors over 40 years of age (HR, 6.06; 95% CI, 1.29–28.5; $P = 0.023$). Other significant prognostic factors associated with poor outcomes included a diagnosis of myelodysplastic neoplasms (HR, 9.54; 95% CI, 2.60–35.0; $P < 0.001$) and grade IV aGVHD (HR 6.22, 95% CI 1.95–19.8, $P = 0.002$).

Table 5. Transplant outcomes of the entire cohort.

Outcome	Cumulative incidence (95% CI)
Acute graft-versus-host disease (180-day)	
Grade II–IV	21 (17–25)
Grade III–IV	11 (8–14)
Chronic graft-versus-host disease (1-year)	
Overall	46 (41–51)
Moderate to severe	29 (25–34)
Severe	11 (8–14)
Non-relapse mortality (3-year)	14 (11–18)
Relapse incidence (3-year)	24 (20–29)
Leukemia-free survival (3-year)	61 (56–67)
Graft-versus-host disease-free and relapse-free survival (3-year)	37 (32–42)
Overall survival (3-year)	69 (64–74)

**Fig. 3 Overall survival according to acute graft-versus-host disease response to therapy.** aGVHD acute graft-versus-host disease, SS-aGVHD steroid-sensitive aGVHD, SD-aGVHD steroid-dependent aGVHD, SR-aGVHD steroid-refractory aGVHD, RR-aGVHD ruxolitinib-refractory aGVHD.

Survival outcomes

The median follow-up for surviving patients was 37 months (range, 6–86). The 3-year OS, LFS, and GRFS rates were 69% (95% CI, 64–74), 61% (95% CI, 56–67), and 37% (95% CI, 32–42), respectively (Table 5). None of the pre-transplant baseline characteristics were associated with OS, LFS, and GRFS. However, post-transplant characteristics revealed that grade IV aGVHD was significantly associated with lower OS (HR, 3.46; 95% CI, 1.82–6.61; $P < 0.001$), LFS (HR, 2.51; 95% CI, 1.33–4.73; $P = 0.004$), and GRFS (HR, 8.27; 95% CI, 4.9–14.0; $P < 0.001$). Regarding the response to aGVHD therapy, the 1-year OS rates for patients without aGVHD, those with steroid-sensitive aGVHD, SD-aGVHD, SR-aGVHD and ruxolitinib-refractory aGVHD were 83%, 88%, 81%, 50% and 14%, respectively (Fig. 3). OS outcomes revealed a clear distinction between patients with SR-aGVHD and those with SD-aGVHD and steroid-sensitive aGVHD, with significant differences in 1-year OS

(39% versus 85%, $P < 0.001$). Similarly, ruxolitinib-resistance was associated with a significant decrease in 1-year OS compared to ruxolitinib responders (14% vs 84%, $P < 0.001$).

DISCUSSION

This study shows the relatively low incidence of aGVHD in the context of HSCT utilizing PTCy, sirolimus, and MMF as GVHD prophylaxis. Notably, this incidence was significantly lower in patients undergoing HSCT from a matched donor (MSD or MUD) compared to haploidentical donors. The majority of patients with grades II to IV GVHD responded favorably to corticosteroid treatment or subsequent lines of therapy resulting in a remarkable low GVHD-related mortality rate (5% at one year), which was also significantly lower in MSD and MUD transplants. OS was significantly impacted by SR-aGVHD but not by SD-aGVHD. These findings could provide valuable insights for future research aimed at further reducing the incidence of aGVHD in the context of PTCy prophylaxis and enhancing the management of this complication when it arises.

The limitations of this study include its single-center design and eligibility criteria. In this context, the conclusions drawn from our study might not apply to other clinical contexts in HSCT, such as reduced-intensity conditioning regimens, non-malignant indications or bone marrow grafts. Nonetheless, this study presents some strengths. The inclusion of a sizable cohort of patients with a variety of hematologic malignancies undergoing HSCT with a uniform GVHD prophylaxis regimen based on PTCy, sirolimus, and MMF, along with relatively homogeneous conditioning regimens and supportive care, contributes to the homogeneity of our study population and enhances the reliability of our findings. Unlike previous studies primarily focused on analyzing incidence of aGVHD and its impact on transplant outcomes, the present study delves deeper into other important clinical aspects of aGVHD, including its response to treatment and predictive factors, which were not previously addressed in the context of this innovative aGVHD prophylaxis modality. By encompassing a real-life, unselected patient population who underwent first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) during the study period, we aim to provide a comprehensive understanding of aGVHD dynamics. Notably, donor selection primarily based on availability, rather than patient or disease characteristics, minimizes significant differences across donor cohorts in most baseline features.

The relatively low incidence rates of grade II–IV and grade III–IV aGVHD observed in our study align closely with previous findings reported by our group [19] and others [16, 17, 35]. Our findings show apparent improvements over outcomes reported with standard CNI-based GVHD prophylaxis and are comparable to those achieved with PTCy in combination with CNIs [2, 7, 36–40]. It is noteworthy, especially given that our analysis has been restricted to peripheral blood as the stem cell source. Specifically, our data highlight the notion that, under the same GVHD prophylaxis regimen, matched transplants (MSD and MUD) are associated with a lower incidence of severe aGVHD compared to haploidentical donors. These findings validate prior suggestions [19], albeit with a greater degree of statistical power in our current study. The increased risk of grade III–IV acute GVHD observed in patients with myelodysplastic neoplasms, in comparison to other diseases, along with its significant impact on NRM, is a finding not previously reported and it emphasizes the need for further attention in future studies.

Corticosteroid therapy remains the primary treatment for aGVHD [25]; however, a significant proportion of patients do not respond adequately to this therapy, and its prolonged use is associated with severe toxicities. The incidence and factors influencing the response of aGVHD to steroids have been extensively studied, primarily in patients who received standard

CNI-based GVHD prophylaxis. Within this context, the incidence of patients who are refractory to corticosteroid therapy ranges from 35% to 60% [23, 41–43]. In our study, the rate of patients with SR-aGVHD did not appear to have significantly changed. Fortunately, a substantial proportion of patients with SR-aGVHD were successfully managed with subsequent lines of treatment (CR, 71%), with ruxolitinib emerging as a frequently utilized therapeutic option. Interestingly, our findings regarding the response rate of patients treated with ruxolitinib as second line therapy (60%) were consistent with those reported in a randomized trial (62%) [33]. Last but not least, our study is the first, to our knowledge, to identify higher response rates to ruxolitinib in patients with SD-aGVHD compared to those with SR-aGVHD, representing a novel finding in the field. However, it is essential to approach this observation with caution, as confirmation with larger patient cohorts and multivariate analysis is warranted to validate these findings.

The study confirmed the encouraging low NRM rates observed in previous studies utilizing PTCy [6, 7, 9], consistent with our prior findings [19, 20]. However, an important observation from this study is that, within the context of PTCy, GVHD is still a major contributor to NRM accounting for approximately half of the overall NRM. This underscores the need for further advancements in the field. Our analysis identified some potentially modifiable pre-transplant variables that significantly influenced the cumulative incidence of GVHD-related deaths. Notably, the use of haploidentical donors was associated with an increased risk of GVHD-related deaths and may explain the higher NRM observed in some registry-based studies compared to HLA-matched HSCT [9, 44]. Additionally, older donor age negatively impacted GVHD-related deaths, which may partly explain the somewhat worse outcome in MSD compared to MUD, although this difference was not statistically significant. In fact, donor age emerged as the most important variable to consider when selecting a stem cell donor in the PTCy era, showing a significant impact on transplant outcomes [45, 46]. These findings underscore the importance of optimizing donor selection to potentially enhance transplant outcomes.

In conclusion, our study confirms that patients undergoing HSCT with a PTCy-based GVHD prophylaxis show a relatively low incidence of grades II–IV GVHD, although this incidence was higher with haploidentical donors. Despite observing steroid failure in half of treated patients, a significant proportion could be salvaged with ruxolitinib, particularly those who were SD-aGVHD. However, notwithstanding the relatively low NRM rate, GVHD remains a major contributor to mortality. We identified both haploidentical donors and older donor age as potentially modifiable pre-transplant variables that negatively influence GVHD-related deaths. These findings may have a significant impact in the field and guide future efforts to improve outcomes.

DATA AVAILABILITY

Anonymized data are available for researchers upon e-mail request to the corresponding author.

REFERENCES

1. Malard F, Holler E, Sandmaier BM, Huang H, Mohty M. Acute graft-versus-host disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2023;9:1–18. <https://www.nature.com/articles/s41572-023-00438-1>.
2. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:641–50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18489989/>.
3. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai HL, Bolaños-Meade J, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome.

- Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:482–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19925877/>.
4. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:811–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28287639/>.
5. Kanakry CG, Tsai HL, Bolaños-Meade J, Smith BD, Gojo I, Kanakry JA, et al. Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. *Blood*. 2014;124:3817.
6. Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell PV, Storer BE, McCune JS, Storb R, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood*. 2016;127:1502–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764356/>.
7. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Afanasyev B, Cornelissen JJ, Elmaagacli A, et al. Post-transplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT. *J Hematol Oncol*. 2018;11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29544522/>.
8. Kwon M, Bailén R, Pascual-Cascón MJ, Gallardo-Morillo AI, Sola AG, Balsalobre P, et al. Posttransplant cyclophosphamide vs cyclosporin A and methotrexate as GVHD prophylaxis in matched sibling transplantation. *Blood Adv*. 2019;3:3351–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31698447/>.
9. Sanz J, Galimard JE, Labopin M, Afanasyev B, Angelucci E, Ciceri F, et al. Post-transplant cyclophosphamide after matched sibling, unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute myeloid leukemia: a comparative study of the ALWP EBMT. *J Hematol Oncol*. 2020;13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32375860/>.
10. Bailén R, Kwon M, Pascual-Cascón MJ, Ferrà C, Sanz J, Gallardo-Morillo A, et al. Post-transplant cyclophosphamide for GVHD prophylaxis compared to ATG-based prophylaxis in unrelated donor transplantation. *Ann Hematol*. 2021;100:541–53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33140137/>.
11. Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, Al Malki MM, Martens MJ, Runaas L, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis. *N Engl J Med*. 2023;388:2338–48. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215943>.
12. Deeg HJ, Storb R, Thomas ED, Flournoy N, Kennedy MS, Banaji M, et al. Cyclosporine as prophylaxis for graft-versus-host disease: a randomized study in patients undergoing marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood*. 1985;65:1325–34.
13. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*. 1986;314:729–35.
14. Solomon SR, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland K, Morris LE, et al. Calcineurin inhibitor-free graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide and brief-course sirolimus following reduced-intensity peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1828–34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25064745/>.
15. Cieri N, Greco R, Crucitti L, Morelli M, Giglio F, Levati G, et al. Post-transplantation cyclophosphamide and sirolimus after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using a treosulfan-based myeloablative conditioning and peripheral blood stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1506–14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26001696/>.
16. Bejanyan N, Pidala JA, Wang X, Thapa R, Nishihori T, Elmariah H, et al. A phase 2 trial of GVHD prophylaxis with PTCy, sirolimus, and MMF after peripheral blood haploidentical transplantation. *Blood Adv*. 2021;5:1154–63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33635333/>.
17. Greco R, Lorentino F, Albanese S, Lupo Stanghellini MT, Giglio F, Piemontese S, et al. Posttransplantation cyclophosphamide- and sirolimus-based graft-versus-host-disease prophylaxis in allogeneic stem cell transplant. *Transpl Cell Ther*. 2021;27:776.e1–776.e13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34087452/>.
18. Elmariah H, Otoukesh S, Kumar A, Ali H, Arslan S, Shouse G, et al. Sirolimus is an acceptable alternative to tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis after haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Transpl Cell Ther*. 2024;30:229.e1–229.e11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37952648/>.
19. Montoro J, Luis J, Hernández-boluda JC, Hernani R, Lorenzo I, Pérez A, et al. Uniform graft-versus-host disease prophylaxis with posttransplant cyclophosphamide, sirolimus, and mycophenolate mofetil following hematopoietic stem cell transplantation from haploidentical, matched sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0921-6>.
20. Lazzari L, Balaguer-Roselló A, Montoro J, Greco R, Hernani R, Lupo-Stanghellini MT, et al. Post-transplant cyclophosphamide and sirolimus based graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid

- leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57:1389–98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35680995/>.
21. Chorão P, Henriques M, Villalba M, Montoro J, Balaguer-Roselló A, González EM, et al. Cytomegalovirus reactivations in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and haploidentical donors with post-transplantation cyclophosphamide. *Transpl Cell Ther.* 2024;30:538.e1–538.e10. <https://www.astctjournal.org/article/S2666636724001787/fulltext>.
 22. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giral S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1628–33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19896087/>.
 23. Bacigalupo A, Milone G, Cupri A, Severino A, Fagioli F, Berger M, et al. Steroid treatment of acute graft-versus-host disease grade I: a randomized trial. *Hematologica.* 2017;102:2125.
 24. Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, Carpenter PA, McDonald GB, Deeg HJ, et al. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood.* 2009;113:2888–94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001082/>.
 25. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, Arat M, Bonifazi F, Duarte RF, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2024;11:e147–59. <http://www.thelancet.com/article/S2352302623003423/fulltext>.
 26. Asensi Cantó P, Sanz Caballer J, Fuentes Socorro C, Solves Alcaína P, Lloret Madrid P, Solís Ruiz J, et al. Role of extracorporeal photopheresis in the management of children with graft-vs-host disease. *J Clin Apher.* 2022;37:573–83. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jca.22012>.
 27. Asensi Cantó P, Sanz Caballer J, Sopena Pell-Ilderton C, Solís Ruiz J, Lloret Madrid P, Villalba Montaner M, et al. Real-world experience in extracorporeal photopheresis for adults with graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther.* 2023;29:765.e1–765.e8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37703997/>.
 28. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:4–10.
 29. MacMillan ML, Robin M, Harris AC, DeFor TE, Martin PJ, Alousi A, et al. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:761–7.
 30. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:389–401.e1. <http://www.astctjournal.org/article/S1083879114013780/fulltext>.
 31. Hahn T, Sucheston-Campbell LE, Preus L, Zhu X, Hansen JA, Martin PJ, et al. Establishment of definitions and review process for consistent adjudication of cause-specific mortality after allogeneic unrelated-donor hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1679–86. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028504/>.
 32. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, et al. EBMT—NIH—CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:1401.
 33. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N. Engl J Med.* 2020;382:1800–10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917635>.
 34. Mohty M, Holler E, Jagasia M, Jenq R, Malard F, Martin P, et al. Refractory acute graft-versus-host disease: a new working definition beyond corticosteroid refractoriness. *Blood.* 2020;136:1903–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32756949/>.
 35. Ardizzoia F, Lorentino F, Bruno A, Marktel S, Giglio F, Clerici D, et al. Minnesota acute graft-versus-host disease risk score predicts survival at onset of graft-versus-host disease after post-transplant cyclophosphamide prophylaxis. *Hematologica.* 2022;107:2748–51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35899390/>.
 36. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, et al. Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Biol Blood Marrow Transpl [Internet].* 2012;18:1859–66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863841/>.
 37. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, 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. *J Clin Oncol.* 2013;31:1310–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23423745/>.
 38. Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, Kakihana K, Ota S, Matsuo K, et al. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1646–52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26093044/>.
 39. Ciurea SO, Zhang M, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljaitawi OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood.* 2016;126:938–47.
 40. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, Digilio A, Beitinjaneh A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood.* 2016;127:938–47. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-671834>.
 41. Major-Monfried H, Renteria AS, Pawarode A, Reddy P, Ayuk F, Holler E, et al. MAGIC biomarkers predict long-term outcomes for steroid-resistant acute GVHD. *Blood.* 2018;131:2846–55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545329/>.
 42. Axt L, Naumann A, Toennies J, Haen SP, Vogel W, Schneidawind D, et al. Retrospective single center analysis of outcome, risk factors and therapy in steroid refractory graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:1805–14.
 43. Zeiser R, Socié G, Schroeder MA, Abhyankar S, Vaz CP, Kwon M, et al. Efficacy and safety of itacitinib versus placebo in combination with corticosteroids for initial treatment of acute graft-versus-host disease (GRAVITAS-301): a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9:e14–25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34971577/>.
 44. Gooptu M, Romee R, St. Martin A, Arora M, Al Malki M, Antin JH, et al. HLA-haploidentical vs matched unrelated donor transplants with posttransplant cyclophosphamide-based prophylaxis. *Blood.* 2021;138:273–82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34292325/>.
 45. Sanz J, Labopin M, Choi K, Kulagin A, Peccatori J, Vydra J, et al. Younger unrelated donors may be preferable over HLA match in the PTCy era: A study from the ALWP of the EBMT. *Blood.* 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38657278/>.
 46. Sanz J, Labopin M, Blaise D, Raiola AM, Busca A, Vydra J, et al. Haploidentical stem cell donor choice for patients with acute myeloid leukemia: a study from the ALWP of the EBMT. *Blood Adv.* 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38429091/>.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PAC, IGS, MAS, AB and JS conceptualization and writing original draft. JM, MVM, PC, PSA, MSB, PLM, JSR, CSP, DMC, PGS, JEDR, AL, PR, PA, RB, and JDLR review and editing

FUNDING

Project “CM23/00215”, funded by Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) and co-funded by the European Union.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

This project was approved by an ethical committee (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos – Hospital Universitario y Politécnico La Fe). Registry number: 09/2019-465. All methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations. Informed consent was obtained from all participants.

ADDITIONAL INFORMATION

Correspondence and requests for materials should be addressed to I. Gómez-Seguí.

Reprints and permission information is available at <http://www.nature.com/reprints>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

10. ANEXO 2



Full Length Article

Allogeneic – Adult

Real-World Experience in Extracorporeal Photopheresis for Adults with Graft-versus-Host Disease



Pedro Asensi Cantó^{1,*}, Jaime Sanz Caballer¹, Clara Sopena Pell-Ilderton¹, Jürgen Solís Ruiz¹, Pilar Lloret Madrid¹, Marta Villalba Montaner¹, Ana Facal Malvar¹, Pedro Chorão¹, Manuel Guerreiro¹, Aitana Balaguer Roselló¹, Juan Montoro Gómez¹, Marta Santiago Balsera¹, Pilar Solves Alcaína^{1,2}, Miguel Angel Sanz Alonso¹, Javier De la Rubia Comos^{1,2,3}, Inés Gómez-Seguí^{1,2}

¹ Hematology Department, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain

² CIBERONC, Instituto Salud Carlos III, Madrid, Spain

³ School of Medicine and Dentistry, Catholic University of Valencia, Valencia, Spain

Article history:

Received 17 July 2023

Accepted 1 September 2023

Key words:

Extracorporeal photopheresis

Graft-versus-host disease

Real-world experience

Off-line ECP

A B S T R A C T

Extracorporeal photopheresis (ECP) has shown efficacy in treating graft-versus-host disease (GVHD). We aim to summarize eight years of real-world experience with off-line ECP in our institution, in order to validate this treatment schedule and analyze predictive factors. All consecutive adult patients with steroid-dependent or steroid-refractory GVHD undergoing off-line ECP were included in this single-center retrospective study. ECP was performed with a Spectra Optia device, processing 1 total blood volume, at a twice-weekly frequency for acute GVHD (aGVHD) and once weekly for chronic GVHD (cGVHD), and tapered individually according to clinical response. The cumulative incidence of response, including complete response (CR) and partial response (PR), were compared among patients grouped by different baseline, apheresis, and disease characteristics. Between January 2015 and May 2022, a total of 1382 ECP procedures were proposed for 82 patients. No incidents were reported in 97% of the ECP sessions. GVHD responded in 78% of patients (aGVHD: 57% CR and 4% PR; cGVHD, 39% CR and 48% PR). Overall survival was statistically greater for aGVHD patients who responded to ECP compared to those who did not respond (67.5% versus 26% at 1 year; $P = 0.037$). Severity was an independent predictor of response in aGVHD, whereas the absence of mouth involvement and lower lymphocyte counts in the apheresis product correlated with a higher response in cGVHD. Our findings support the effectiveness of this treatment schedule for GVHD. Further investigation is required to identify ECP-specific predictive factors, given that findings are not homogeneous across studies.

© 2023 The American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

INTRODUCTION

Graft-versus-host disease (GVHD) is a common, debilitating, and potentially life-threatening complication of allogeneic stem cell transplantation [1,2]. In approximately 50% of patients, GVHD either does not respond to first-line steroid treatment (steroid-refractory GVHD) or is exacerbated when steroids are tapered (steroid-dependent GVHD) [3].

Extracorporeal photopheresis (ECP) is a therapeutic option for steroid-refractory/steroid-dependent GVHD [4–6]. During ECP, autologous mononuclear cells (MNCs) are collected using an apheresis device, exposed to ultraviolet-A radiation in the presence of the photosensitizer 8-methoxypsoralen (8-MOP), and then reinfused into the patient [7]. This process induces

lymphocyte apoptosis and generates tolerogenic dendritic cells, potentially alleviating GVHD without increasing the risk of infection or relapse [8–10].

The optimal schedule for ECP treatment is not yet clearly defined [11]. The classical treatment cycle for in-line systems involves 2 sessions processing 1.5 L of blood on 2 consecutive days [12]. In contrast, off-line systems process 1 to 2 total blood volumes and yield higher cell doses per session. Although this modality is more time-consuming for both operators and patients, it also may allow for a reduced frequency of sessions and a decrease in the required disposable apheresis instrumentation [13]. In fact, a promising off-line protocol, involving 2 treatments per week for acute GVHD (aGVHD) and 1 treatment per week for chronic GVHD (cGVHD), followed by a gradual reduction in ECP frequency every two weeks, has shown efficacy in a series of 21 aGVHD patients and 26 cGVHD patients [14]. However, the available literature for off-line ECP is not extensive as that for in-line systems [15].

Financial disclosure: See Acknowledgments on page 765.e7.

*Correspondence and reprint requests: Pedro Asensi Cantó, Department of Haematology, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Fernando Abril Martorell 126, Valencia 46026, Spain.

E-mail address: asensi_ped@gva.es (P. Asensi Cantó).

We previously reported our experience with ECP in pediatric GVHD [16]. Here we present the outcomes of adult patients diagnosed with GVHD who were treated with off-line ECP at our institution. Our objective was to validate the treatment schedule proposed by Cid et al. [14] in an independent series of patients and to analyze predictive factors for the response of GVHD to ECP.

METHODS

Patients

The study included adult patients age ≥ 18 who had been diagnosed with GVHD and had undergone at least 1 off-line ECP session in our unit. ECP was indicated as a second or subsequent line of therapy for patients with steroid-refractory or steroid-dependent GVHD. This project was approved by an Ethical Committee (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos, Hospital Universitario y Politécnico La Fe; registry no. 2022-177-1). All patients provided written informed consent for their inclusion in the database.

ECP Procedure

MNCs were collected and processed with an off-line system, using the Spectra Optia (Terumo BCT, Lakewood, CO) for cell collection and the Macogenic G2 (Macopharma, Mousseaux, France) or UVA-PIT (MedTech Solutions illuminator, Cadolzburg, Germany) system for the illumination process. Previously, apoptosis measurements were performed using flow cytometry and served as validation for the photoillumination devices [17].

In accordance with device protocol, 1 total blood volume was processed per session. Anticoagulant citrate dextrose solution A (ACD-A) was used at a whole blood:ACD-A ratio of 13:1 to 15:1. The efficiency of cell collection was calculated with the CE2 formula, dividing the total MNC count in the apheresis product by the total MNCs processed.

To achieve a final volume of 300 mL the MNC product was diluted with a saline solution for the Macogenic G2 device, and 80 mL of saline solution was added in the UVA-PIT device. For the apheresis product, 8-MOP (SALF, Bergamo, Italy) was added at a proportion of .017 mL of 20 $\mu\text{g/mL}$ 8-MOP vials per 1 mL of treated product. Immediately after UVA irradiation, the product was reinfused into the patient. All MNC products underwent sterility testing after processing.

The ECP schedule for aGVHD included 2 procedures per week during the first 2 weeks, followed by 1 procedure per week for 2 more weeks, and finally 1 procedure biweekly for the remaining 5 months. For cGVHD, treatment schedule was 1 weekly procedure that was deescalated to biweekly procedures after the first month of therapy. From this reference scheme, ECP tapering was individualized for each patient, according to GVHD response and the introduction or withdrawal of other immunosuppressants. Of note, steroids were tapered by .2 mg/kg prednisone-equivalent per day every 5 days in aGVHD and by 20% to 30% every 2 weeks in cGVHD [18,19]. Patients in whom GVHD initially responded to ECP but was newly exacerbated on the tapering ECP schedule were offered ECP reintensification. In cases of GVHD progression, ECP was discontinued.

Definitions

The diagnosis and severity of aGVHD were established according to 2016 Mount Sinai Acute GVHD International Consortium (MAGIC) criteria [20]. For cGVHD, the diagnosis and staging were based on the 2014 National Institutes of

Health (NIH) Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD [21]. According to the joint European Society for Blood and Marrow Transplantation-NIH-Center for International Blood and Marrow Transplant Research position statement, steroid-refractory aGVHD was defined as the progression in any organ within 3 days of prednisone >2 mg/kg/day, failure to improve within 5 days, or incomplete response after 28 days. Steroid-refractory cGVHD was identified by progression within the first 2 weeks of prednisone >1 mg/kg/day or stable cGVHD after 2 months of prednisone .5 mg/kg/day. Steroid-dependent aGVHD and cGVHD were defined by the inability to taper prednisone to <2 mg/kg/day and .25 mg/kg/day, respectively, while avoiding GVHD [22]. Special cases with absolute contraindications to steroid treatment or severe intolerance were assessed on a case-by-case basis. Total resolution of organ involvement was defined as a complete response (CR), whereas the improvement of at least 1 organ without progression in other sites was classified as a partial response (PR). On the other hand, stability or worsening of organ damage attributed to GVHD was considered lack of response or progression, respectively [23]. The timing of each patient's maximum response was calculated from the initial ECP session. Steroid-sparing was established when the prednisone-equivalent dose reached a minimum of 50% reduction compared to the initial steroid dose at the start of ECP.

Statistical Analysis

The results are presented as median and interquartile range (IQR) for continuous variables and number and percentage for discrete variables. Overall survival (OS) in responders and nonresponders to ECP was represented by Kaplan-Meier curves and compared using the log-rank test. Estimates of ECP efficacy were obtained by constructing cumulative incidence curves. The day of the first ECP session served as the reference point. Patients were followed until the last observation in June 2022 or until the occurrence of competing events (death or relapse) with GVHD response. Differences in the cumulative incidence of response between patient groups were assessed using Gray's test, corrected by Bonferroni post hoc analysis. The analysis provided 95% confidence intervals (CIs) and *P* values. Variables analyzed included demographic, clinical and apheresis-related factors, as detailed in Supplementary Table S1. The median of each variable served as the threshold for grouping patients. The cumulative incidence of response was calculated at 3 months after ECP initiation for patients with aGVHD and at 6 months for patients with cGVHD. A *P* value $\leq .1$ was considered statistically significant. For multivariate analysis, Fine-Gray proportional hazards regression for competing events was used, evaluating all significant variables from the univariate analyses using a forward stepwise selection based on *P* values. Statistical analyses were performed with the EZR package for R version 4.1.2 [24].

RESULTS

Patient Characteristics

A total of 1382 ECP procedures were planned for 82 patients between January 2015 and May 2022. Table 1 summarizes the patient characteristics. The median number of ECP sessions per patient was 15 (11.5 for patients with aGVHD and 17 for patients with cGVHD), and the median duration of treatment was 6 months (3 months for the aGVHD group and 7 months for the cGVHD group). Details of ECP treatment characteristics are provided in Table 2. Nine patients required reintensification, which involved increasing the frequency of ECP

Table 1
Patient Characteristics

Characteristic	aGVHD (N = 28; 34%)	cGVHD (N = 54; 66%)	All (N = 82)
Age, yr, median (IQR)	48.7 (30.2–59.5)	52.8 (38.3–60.7)	51.7 (35.7–60.5)
Weight, kg, median (IQR)	67 (61–73)	65.5 (53.3–74.8)	66 (54–74)
Immunosuppressants before ECP, median (IQR)	1 (1–2)	2 (2–3)	2 (1–3)
Peripheral blood count at ECP initiation, median (IQR)			
Lymphocytes, $\times 10^6/L$	305 (190–948)	1505 (625–2860)	305 (150–947)
Monocytes, $\times 10^6/L$	200 (122–480)	610 (358–953)	230 (108–480)
MNCs, $\times 10^6/L$	700 (300–1722)	1965 (1178–3648)	695 (300–1720)
Platelets, $\times 10^9/L$	46 (30–80)	148 (44–194)	46 (29–80)
Male sex, n (%)	21 (75)		51 (62)
Indication for allo-HSCT, n (%)			
Acute leukemia	16 (57.1)	41 (75.9)	57 (70)
Acute myeloid leukemia	10 (35.7)	29 (53.7)	38 (46)
Acute lymphoid leukemia	4 (14.3)	11 (20.4)	16 (20)
Mixed phenotype acute leukemia	2 (7.1)	1 (1.8)	3 (4)
Myeloma and lymphoma	6 (21.4)	7 (13.0)	14 (17)
Multiple myeloma	1 (3.6)	3 (5.5)	4 (5)
Plasma cell leukemia	1 (3.6)	0 (0)	1 (1)
Hodgkin lymphoma	4 (14.2)	0 (0)	4 (5)
Follicular lymphoma	0 (0)	1 (1.9)	1 (1)
Mantle cell lymphoma	1 (3.6)	0 (0)	1 (1)
Angioimmunoblastic lymphoma	0 (0)	2 (3.7)	2 (2)
Diffuse large B cell lymphoma	0 (0)	1 (1.9)	1 (1)
Myelodysplastic neoplasms	2 (7.1)	5 (9.3)	7 (9)
Myeloproliferative disorders	3 (10.7)	1 (1.9)	4 (5)
Myelofibrosis	2 (7.1)	0 (0)	2 (2)
Chronic myelomonocytic leukemia	1 (3.5)	1 (1.9)	2 (2)
Donor type, n (%)			
HLA-identical	13 (46.4)	37 (68.5)	50 (61)
Haploidentical	8 (28.6)	9 (16.7)	17 (21)
Cord blood	4 (14.2)	8 (14.8)	12 (14)
HLA-mismatched	3 (10.7)	0 (0)	3 (4)
Stem cell source, n (%)			
Peripheral blood	21 (75.0)	44 (81.4)	65 (79)
Cord blood	4 (14.2)	8 (14.8)	12 (15)
Bone marrow	3 (10.7)	2 (3.7)	5 (6)
Conditioning, n (%)			
Myeloablative	11 (39.2)	33 (61.1)	43 (52)
Reduced-intensity	17 (60.7)	21 (38.8)	39 (48)
GVHD prophylaxis, n (%)			
PTCy + MMF + Sir	15 (53.6)	22 (40.7)	37 (45)
CsA + MTX	6 (21.4)	16 (29.6)	22 (27)
CsA + PDN	0 (0)	8 (14.8)	8 (10)
Other	7 (25)	8 (14.8)	15 (18)
Steroid response to ECP, n (%)			
Corticoiddependent	14 (50)	40 (74.1)	53 (65)
Corticorefractory	12 (43)	13 (24.1)	26 (32)
Steroid contraindication	2 (7.1)	1 (1.9)	3 (4)
Organ involvement, n (%)*			
Skin	25 (89.2)	34 (62.9)	59 (72.0)
Mouth		31 (57.4)	31 (37.8)
Eyes		29 (53.7)	29 (35.3)
Gastrointestinal tract	13 (46.4)	19 (35.2)	32 (38.1)
Liver	4 (14.2)	14 (25.9)	18 (22.0)
Musculoskeletal system		11 (20.4)	11 (13.1)
Genitalia		9 (16.7)	9 (11.0)
Lungs		7 (13.0)	7 (8.5)

(continued)

Table 1 (Continued)

Characteristic	aGVHD (N = 28; 34%)	cGVHD (N = 54; 66%)	All (N = 82)
Maximal grade GVHD, n (%) ^{*,†}			
Skin	2 (7.1)	16 (29.6)	18 (22.0)
Mouth		5 (9.3)	5 (6.1)
Eyes		6 (11.1)	6 (7.3)
Gastrointestinal tract	4 (14.3)	1 (1.9)	5 (6.1)
Liver	1 (3.6)	1 (1.9)	2 (2.4)
Musculoskeletal system		1 (1.9)	1 (1.2)
Genitalia		1 (1.9)	1 (1.2)
Lungs		2 (3.7)	2 (2.4)

* Patients with multiple organ affections are counted once in each organ affected.

† This grade indicates the number and percentage of patients that achieved maximal GVHD grade (grade IV for aGVHD and grade 3 for cGVHD) on a given organ at the start of ECP. PTCy indicates post-transplantation cyclophosphamide; MMF, mycophenolate mofetil; Sir, sirolimus; CsA, cyclosporine A; MTX, methotrexate; PDN, prednisone.

sessions to the initial schedule (2 sessions per week for the aGVHD group and 1 session per week for the cGVHD group). Additionally, 3 patients with cGVHD required 2 separate courses of ECP after 2, 4, and 31 months.

Safety and Feasibility

Out of the initially planned 1382 ECP sessions, 11 sessions could not be initiated for various reasons, including coronavirus lockdown (n = 3), inadequate venous access (n = 2), severe lymphopenia (n = 2), deteriorated clinical state (n = 2), suspected microangiopathy (n = 1), and unavailability of apheresis instrumentation (n = 1). Among the remaining 1371 sessions, incidents that prevented the completion of ECP occurred in 9 sessions (.7%). These incidents were attributed to issues with venous access (n = 4), MNC collection (n = 2), apheresis instrumentation errors (n = 2), and psychological intolerance (n = 1). The remaining 1362 ECP procedures (98.6%) were completed successfully.

Minor incidents, not compromising ECP completion, were reported in 33 ECP sessions (2.4%). These incidents included low flow in venous catheter (n = 20), symptoms of hypocalcemia (n = 8), bacterial contamination of the apheresis product (n = 3), thrombus in the apheresis tubing (n = 1), system leaks (n = 1), and unsolved system alarm (n = 1). Sessions affected

by venous access or apheresis device issues were performed at a slower flow rate and were ultimately completed. Hypocalcemia symptoms were resolved in all cases through oral calcium supplementation. Bacterial isolates found in the apheresis product included *Micrococcus luteus*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*. Immediate antibiotics administration was initiated on detection of *K. pneumoniae* and *E. coli*, preventing the progression to clinical infection. Because *M. luteus* was considered a contamination of cultures, no specific action was taken. All 3 cases were thoroughly investigated, and the presence of bacteremia was considered an early recognition of silent bacteremia rather than a manipulation-transmitted infection.

Efficacy

The overall response rate was 78% in the whole series. Specifically, 37 patients (45.1%) achieved a CR, 27 (32.9%) achieved a PR, 10 (12%) had lack of response, and 8 (10%) had disease progression during ECP treatment. The median time to best response was 27 days in the aGVHD patients and 78 days in the cGVHD patients. As shown in Figure 1, aGVHD patients who responded to ECP had a longer OS compared to nonresponders (1-year OS, 67.5% versus 26.0; $P = .037$). This difference in survival between ECP responders and nonresponders was not found in cGVHD patients (1-year OS for of 85.0% in responders versus 85.7% in nonresponders; $P = .57$).

Among the 28 patients with aGVHD, 16 (57%) achieved a CR and 1 (4%) had a PR. Regarding organ involvement, skin showed a higher response rate (n = 25; 76% CR) compared to gut (n = 13; 38% CR and 8% PR) or liver (n = 4; 50% CR). The median duration of aGVHD response was 4.1 months. In the cGVHD group, CR was achieved by 21 (39%) and PR by 26 (48%) out of the total 54 patients. Figure 2 provides details on the individual cGVHD response at each site during treatment. The median duration of response in the cGVHD group was 14.3 months, longer in those achieving a CR than in those achieving only a PR (26.4 months versus 11.3 months).

The analysis of factors associated with aGVHD response to ECP identified a higher number of ECP sessions (>11), a higher lymphocyte count in the apheresis product ($>8.5 \times 10^8/L$), and lower severity (grade I-II) as associated with a higher cumulative incidence of response at 3 months after starting ECP (Table 3). GVHD severity remained statistically significant in the multivariate analysis (hazard ratio [HR].18; 95% confidence interval [CI]. .05 to .64; $P = 0.008$). Table 4 shows that for cGVHD patients, the cumulative incidence of response at 6 months was higher for those without oral involvement, for those who started ECP earlier after GVHD diagnosis (<6

Table 2
Treatment Characteristics

Characteristic	Value
Main vascular access, n (%)	
Central	26 (32)
Peripheral	56 (68)
Time from GVHD diagnosis to ECP initiation, mo, median (IQR)	3.4 (.9–11.0)
ECP sessions, n, median (IQR)	15 (10–21)
Acute GVHD	11.5 (6–15)
Chronic GVHD	17 (13–23.5)
Duration of ECP, mo, median (IQR)	6 (3–9)
Acute GVHD	3 (1–6)
Chronic GVHD	7 (5–10)
Volume processed, mL, median (IQR)	4437 (3893–4917)
Treatment volume, mL, median (IQR)	92 (78–101)
Flow rate, mL/min, median (IQR)	40 (40–45)
Duration of apheresis, min, median (IQR)	116 (103–126)
MNCs collected per session, $\times 10^9$, median (IQR)	3.5 (1.7–5.7)
Efficiency of MNC collection, %, median (IQR)	55.7 (47.6–62.1)
Hematocrit in the collection bag, %, median (IQR)	1.5 (1.2–1.9)

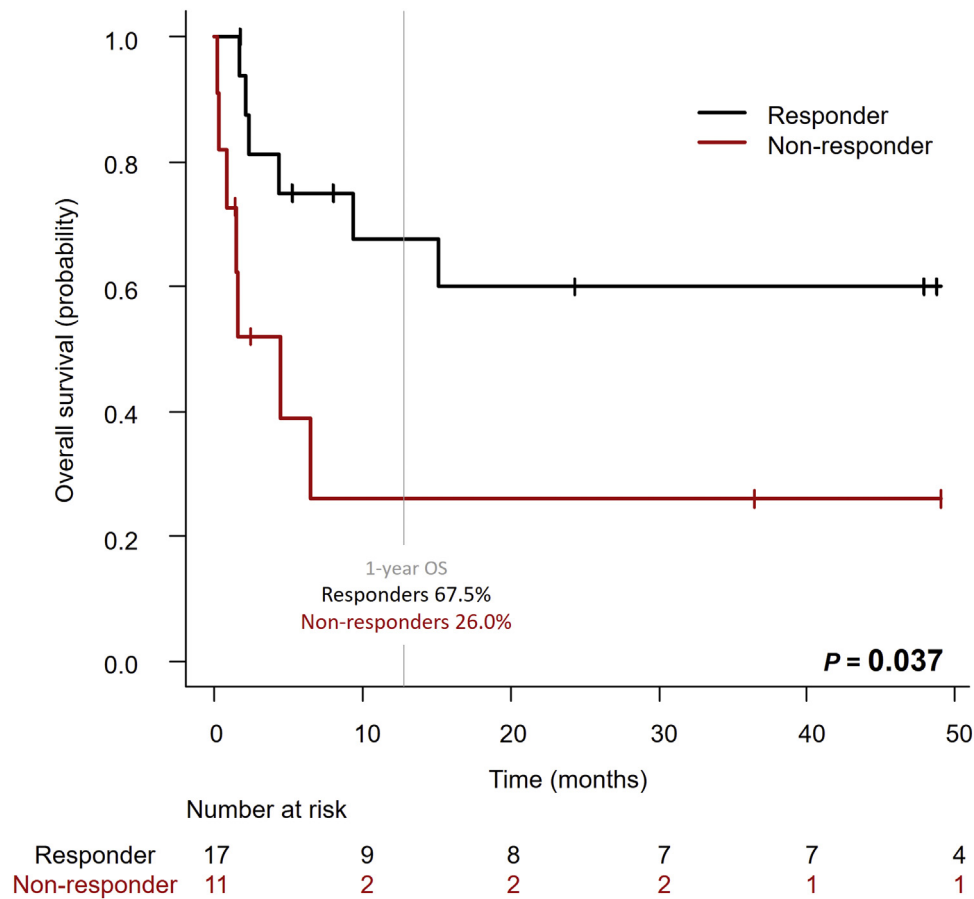


Figure 1. OS in aGVHD patients, responders (black) and nonresponders (red).

months), and for those who received apheresis products with lower lymphocyte counts ($\leq 3 \times 10^9/L$) and platelet counts ($\leq 100 \times 10^9/L$). The presence of oral involvement and a lower lymphocyte count in the apheresis product remained statistically significant in multivariate analysis. None of the other variables analyzed reached statistical significance in univariate analysis.

Long-Term Follow-Up

The median duration of follow-up for surviving patients was 2.8 years (IQR, 2.03 to 4.04 years) and was similar in the aGVHD and cGVHD groups (3.0 and 2.8 years, respectively). Twenty eight patients died; causes of death were infection ($n = 15$; 8 in the aGVHD group and 7 in the cGVHD group), GVHD ($n = 7$; 5 aGVHD patients and 2 cGVHD patients),

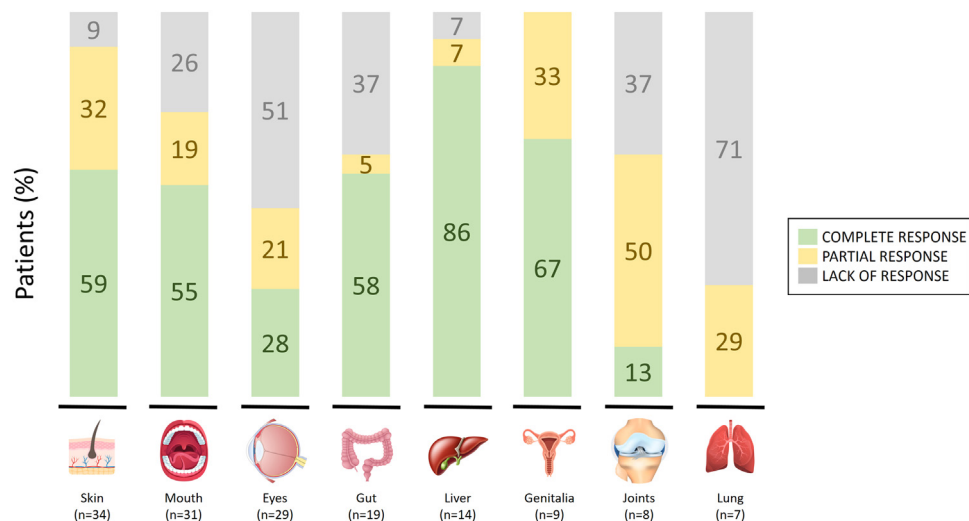


Figure 2. Organs involved in cGVHD patients at ECP initiation and percentages of response per organ.

Table 3
Univariate and Multivariate Analysis for aGVHD

Variables with Statistical Significance	3-mo Cul of Response, % [*] /HR [†] (95% CI)	P Value
Univariate analysis		
Number of ECP sessions		
≤11	35.7 (11.9–60.7)	.0241
>11	64.3 (32.1–84.2)	
Median lymphocyte count in apheresis products		
≤8.5 × 10 ⁸ /L	28.6 (8.1–53.6)	.0201
>8.5 × 10 ⁸ /L	69.2 (34.3–88.1)	
GVHD severity		
Grade III–IV	18.2 (2.4–45.9)	.0127
Grade I–II	70.6 (40.7–87.4)	
Multivariate analysis		
Severity (grade III–IV)	.18 (.05–.64)	.008

Cul indicates cumulative incidence.

* For univariate analysis.

† For multivariate analysis.

progression of malignancy (n = 3; 2 aGVHD patients and 1 cGVHD patient), and hemorrhage, multiple organ dysfunction syndrome, and respiratory distress syndrome (n = 1 for each, all cGVHD patients). The 2-year cumulative incidence of non-relapse mortality was .21 (95% CI, .15 to .31) for aGVHD patients and .16 (95% CI, .08 to .29) for cGVHD patients. In addition, 9 patients (5 aGVHD, 4 cGVHD) experienced relapse of their underlying disease. The 2-year cumulative incidence of relapse was .23 (95% CI, .08 to .43) for patients with aGVHD and .03 (95% CI, .01 to .12) for those with cGVHD.

GVHD responses were sustained in 35 out of 64 cases (54.7%). For patients experiencing new GVHD exacerbation, the median duration of response was 5.6 months (IQR, 2.9 to 16.4 months). Regarding concomitant immunosuppression, 58 patients (71%) reduced their steroid dose by more than one-

half, and 41 of them (50%) had completely discontinued steroids by the end of ECP treatment. Reintensification of ECP was performed in 9 patients, resulting in a CR in 2, a PR in 4, and no response in 3. Among the 3 patients who received separate ECP treatments, 2 achieved a CR and 1 showed no response.

In addition to the complications identified in the apheresis unit, 5 patients experienced catheter-related infections, none of them was severe. Five patients required replacement of their central venous access because of infection (n = 4) or catheter malfunction (n = 1). One patient developed an iron deficiency state following successive ECP treatments.

DISCUSSION

This study shows the feasibility, safety, and efficacy of off-line ECP treatment in adult patients with aGVHD and cGVHD, performed on 1 day and processing 1 total blood volume. The results indicate a significantly high response rate in both aGVHD patients (61%) and cGVHD patients (87%). Notably, the vast majority of the responders in the aGVHD group achieved CR (94.4%), whereas in the cGVHD group, there was a more balanced distribution with 45% achieving a CR and 55% achieving a PR. On multivariate analysis, the severity of aGVHD emerged as the sole factor associated with response in patients with aGVHD. On the other hand, among patients with cGVHD, oral involvement and lymphocyte count were identified as factors associated with treatment response. These findings underscore the importance of considering specific factors that influence treatment response in both aGVHD and cGVHD.

In terms of safety and feasibility, several differences emerged in the comparison with our pediatric series, who received homogeneous treatment in the same institution [16]. In adults, the proportions of suspended and complicated sessions, as well as catheter-related infections, were substantially reduced. Adults had lower use of central access, leading us to think that catheter infections in patients receiving ECP are more likely related to the presence of a central catheter itself rather than to ECP-induced immunosuppression [10]. The absence of an increase in infectious risk favors ECP over other available alternatives in the second-line treatment of GVHD [25]. After the analysis of both series, we conclude that the safety and feasibility profile of ECP, already acceptable in children, is considerably better in adults.

Considering efficacy, previous studies had detected an advantage in OS in patients responding to ECP [26–28], as seen in our aGVHD group. We must consider the possibility that response per se, independent of the therapy achieving it, might explain this difference in survival [29]. In this context, it is of high interest to elucidate specific factors predicting GVHD response to each of the alternatives in the expanding arsenal of second-line treatments for GVHD [30]. Previous studies of ECP found a positive correlation between the number of treated MNCs and the clinical response, but lower MNC counts were also effective in mini-ECP [31–34]. This heterogeneity and the discrepancy between aGVHD and cGVHD that we found suggest that the number of treated MNCs might fail to anticipate clinical response. In this sense, the number of treated lymphocytes might be an oversimplified representation of a much more complex biological process [35,36]. Furthermore, lymphocyte counts in peripheral blood did not correlate with response probability, which defies the idea of postponing or contraindicating ECP sessions in cases of lymphopenia [37]. For clinical variables, the predictive value of aGVHD severity may be explained by the prognostic value of severity rather than its role as an ECP-specific predictive factor [38]. In cGVHD, other groups also reported that starting ECP in

Table 4
Univariate and Multivariate Analysis for cGVHD

Variables with Statistical Significance	6-mo Cul of Response, % [*] /HR [†] (95% CI)	P Value
Univariate analysis		
Mouth involvement		
Spared mouth	87 (61.5–96.1)	.014
Affected mouth	64.5 (44.5–78.9)	
Median lymphocytes in apheresis product		
≤3 × 10 ⁹ /L	81.5 (59.5–92.3)	.024
>3 × 10 ⁹ /L	66.7 (43.1–80.7)	
Median platelets in apheresis product		
≤100 × 10 ⁹ /L	88.5 (65.4–96.5)	.064
>100 × 10 ⁹ /L	60.7 (39.7–76.4)	
Time from GVHD diagnosis to ECP		
≤6 mo	82.1 (60.7–92.5)	.091
>6 mo	65.4 (43.1–80.7)	
Multivariate analysis		
Affected mouth	.43 (.23–.79)	.007
Lymphocytes in apheresis product >3 × 10 ⁹ /L	.45 (.24–.84)	.012

* For univariate analysis.

† For multivariate analysis.

the first 6 months after GVHD diagnosis was correlated with good response [28,39,40]. The finding that oral involvement precludes cGVHD response to ECP is a result for which we have no clear explanation, especially in light of the acceptable response we found in that particular organ (74%), similar to that reported by others [41–45].

An accessible opportunity to improve outcomes of ECP would be to define the optimal treatment schedule, as the experience accumulated with older ECP devices might not be completely applicable to the newer devices being introduced into clinical practice [46,47]. In this sense, we aimed to validate the schedule described by Cid and collaborators, using off-line devices and with an identical initial frequency [14]. The overall response rate was 57% in patients with aGVHD in their series (compared with 61% in ours) and 77% in patients with cGVHD (87% in ours). The good consistency in these 2 independent series validates the efficacy of starting off-line ECP with 2 procedures per week in aGVHD and 1 procedure per week in cGVHD. A randomized clinical trial certainly would verify if this approach is superior to others.

Another alternative to increase GVHD responses would be to combine ECP with the oral Janus kinase 1 and 2 inhibitor ruxolitinib [48]. Ruxolitinib led to increased overall responses and longer failure-free survival than other alternatives, including ECP, in steroid-refractory aGVHD and cGVHD [49,50]. In a single-center retrospective study, the combination of ECP and ruxolitinib achieved a 55% response rate in 18 patients with severe gastrointestinal aGVHD, with a significant increase in regulatory T cells after therapy. In cGVHD, addition of the second agent increased the responses registered during monotherapy: 43% during ECP monotherapy, 63% during ruxolitinib monotherapy, and 74% during combined treatment [51]. Prospective, randomized trials are urgently needed to determine whether the combination is superior to the monotherapies.

Importantly, the results here reported were obtained when ECP was performed as a second or successive line of treatment for GVHD and in combination with other immunosuppressants in most cases. This is a limitation of our study, as the responses obtained and the benefit in OS for responding aGVHD patients are not attributable solely to ECP. Another major limitation of this study is its retrospective nature. To some extent, the electronic medical record and the double assessment of patients by apheresis and transplantation physicians might mitigate this methodological issue.

CONCLUSION

Overall, the outcomes of this study strongly support the use of off-line ECP treatment as an effective therapeutic option for adult patients with aGVHD and cGVHD, providing valuable insights into the response rates and associated factors in each group. Future research can build on these findings to enhance treatment strategies and improve patient outcomes in the management of GVHD.

ACKNOWLEDGMENTS

Financial disclosure: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Conflict of interest statement: There are no conflicts of interest to report.

Authorship statement: P.A.C. and I.G.S.: conceptualization and writing original draft. J.S.C., P.C. and M.S.A.: writing original draft. C.S.P., J.S.R., P.L.M., M.M.V., A.F.M., M.G., A.B.R., J.M.G., P.S.A., J.R.C.: writing review and editing.

REFERENCES

- Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease—biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:2167–2179.
- Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N Engl J Med*. 2017;377:2565–2579.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed Cham, Switzerland: Springer; 2019.
- Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for hematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020;7:e157–e167.
- Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2008;112:2667–2674.
- Greinix HT, van Besien K, Elmaagacli AH, et al. Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis—results of a crossover randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1775–1782.
- Asensi Cantó P, Sanz Caballer J, Solves Alcáina P, de la Rubia Comos J, Gómez Seguí I. Extracorporeal photopheresis in graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther*. 2023;29:556–566.
- Berger C, Hoffmann K, Vasquez JG, et al. Rapid generation of matured, functionally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. *Blood*. 2010;116:4838–4847.
- Futterleib JS, Feng H, Tigelaar RE, Choi J, Edelson RL. Activation of GILZ gene by photoactivated 8-methoxypsoralen: potential role of immunoregulatory dendritic cells in extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci*. 2014;50:379–387.
- Marshall SR. Technology insight: ECP for the treatment of GVHD—can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3:302–314.
- Drexler B, Buser A, Infanti L, Stehle G, Halter J, Holbro A. Extracorporeal photopheresis in graft-versus-host disease. *Transfus Med Hemother*. 2020;47:214–225.
- Connelly-Smith L, Alquist CR, Aquí NA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher*. 2023;38:77–278.
- Piccirillo N, Putzulu R, Massini G, et al. Inline and offline extracorporeal photopheresis: device performance, cell yields and clinical response. *J Clin Apher*. 2021;36:118–126.
- Cid J, Carbassé G, Suárez-Lledó M, et al. Efficacy and safety of one-day off-line extracorporeal photopheresis schedule processing one total blood volume for treating patients with graft-versus-host disease. *Transfusion*. 2019;59:2636–2642.
- Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal photopheresis—an overview. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:236.
- Asensi Cantó P, Sanz Caballer J, Fuentes Socorro C, et al. Role of extracorporeal photopheresis in the management of children with graft-vs-host disease. *J Clin Apher*. 2022;37:573–583.
- Cordón L, Carretero C, Santiago M, et al. Comparative analysis of different photo illumination systems for extracorporeal photopheresis. *XVI Congress of the Iberian Society of Cytometry*. Salamanca; 2019:75–76. Available at: https://citometria.org/wp-content/uploads/2022/06/libro-abstracts-sic_9_5_19.pdf. Accessed August 30, 2023.
- Martin PJ. How I treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2020;135:1630–1638.
- Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;125:606–615.
- Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:4–10.
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:389–401.e1.
- Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:1401–1415.
- Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:984–999.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software “EZ” for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452–458.
- Thevenet U, Daguene E, Beszera SM, et al. Infectious risks in patients treated with extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease: a retrospective cohort study. *J Clin Apher*. 2022;37:106–116.

26. Amat P, López-Corral L, Goterris R, et al. Biomarker profile predicts clinical efficacy of extracorporeal photopheresis in steroid-resistant acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *J Clin Apher.* 2021;36:697–710.
27. Oarbeascoa G, Lozano ML, Guerra LM, et al. Retrospective multicenter study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26:651–658.
28. Sakellari I, Gavrilaki E, Batsis I, et al. Favorable impact of extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft versus host disease: prospective single-center study. *J Clin Apher.* 2018;33:654–660.
29. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood.* 2020;135:1739–1749.
30. Hill L, Alousi A, Kebriaei P, Mehta R, Rezvani K, Shpall E. New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. *Ther Adv Hematol.* 2018;9:21–46.
31. Perseghin P, Galimberti S, Balduzzi A, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of chronic graft-versus-host disease: trend for a possible cell dose-related effect? *Ther Apher Dial.* 2007;11:85–93.
32. Worel N, Lehner E, Führer H, et al. Extracorporeal photopheresis as second-line therapy for patients with acute graft-versus-host disease: does the number of cells treated matter? *Transfusion.* 2018;58:1045–1053.
33. Hackstein H, Amorós JJV, Bein G, Woessmann W. Successful use of mini-photopheresis for the treatment of graft-versus-host disease. *Transfusion.* 2014;54:2022–2027.
34. Verdú-Amorós J, Woessmann W, Maecker-Kolhoff B, et al. Mini photopheresis for refractory chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Transfusion.* 2018;58:2495–2500.
35. Latis E, Michonneau D, Leloup C, et al. Cellular and molecular profiling of T-cell subsets at the onset of human acute GVHD. *Blood Adv.* 2020;4:3927–3942.
36. Yanir A, Schulz A, Lawitschka A, Nierkens S, Eyrich M. Immune reconstitution after allogeneic haematopoietic cell transplantation: from observational studies to targeted interventions. *Front Pediatr.* 2022;9: 786017.
37. Liu C, Shah K, Dynis M, Eby CS, Grossman BJ. Linear relationship between lymphocyte counts in peripheral blood and buffy coat collected during extracorporeal photopheresis. *Transfusion.* 2013;53:2635–2643.
38. Lee SE, Cho BS, Kim JH, et al. Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:587–592.
39. Child FJ, Ratnavel R, Watkins P, et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:881–887.
40. Messina C, Locatelli F, Lanino E, et al. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2003;122:118–127.
41. Rubegni P, Cuccia A, Sbano P, et al. Role of extracorporeal photochemotherapy in patients with refractory chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2005;130:271–275.
42. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood.* 2006;107:3074–3080.
43. Perotti C, Del Fante C, Tinelli C, et al. Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: a longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion.* 2010;50:1359–1369.
44. Dignan FL, Greenblatt D, Cox M, et al. Efficacy of bimonthly extracorporeal photopheresis in refractory chronic mucocutaneous GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:824–830.
45. Hautmann AH, Wolff D, Hahn J, et al. Extracorporeal photopheresis in 62 patients with acute and chronic GVHD: results of treatment with the COBE Spectra System. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:439–445.
46. Brosig A, Hähnel V, Orsó E, Wolff D, Holler E, Ahrens N. Technical comparison of four different extracorporeal photopheresis systems. *Transfusion.* 2016;56:2510–2519.
47. Radwanski K, Burgstaler E, Weitgenant J, Dale H, Heber C, Winters J. Pilot study of a new online extracorporeal photopheresis system in patients with steroid refractory or dependent chronic graft vs host disease. *J Clin Apher.* 2020;35:342–350.
48. Greinix HT, Ayuk F, Zeiser R. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease: an evolving treatment landscape. *Leukemia.* 2022;36:2558–2566.
49. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1800–1810.
50. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2021;385:228–238.
51. Maas-Bauer K, Kiote-Schmidt C, Bertz H, et al. Ruxolitinib-ECP combination treatment for refractory severe chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:909–916.

11. ANEXO 3

Role of extracorporeal photopheresis in the management of children with graft-vs-host disease

Pedro Asensi Cantó¹  | Jaime Sanz Caballer¹ | Carolina Fuentes Socorro² |
Pilar Solves Alcaína^{1,3} | Pilar Lloret Madrid¹ | Jürgen Solís Ruiz¹ |
Bárbara Torres Guerola² | Javier de la Rubia Comos^{1,3,4} |
José María Fernández Navarro² | Ines Gómez-Seguí^{1,3}

¹Hematology Department, Hospital
Universitari i Politècnic La Fe,
Valencia, Spain

²Pediatrics Department, Hospital
Universitari i Politècnic La Fe,
Valencia, Spain

³CIBERONC, Instituto Carlos III,
Madrid, Spain

⁴School of Medicine and Dentistry,
Catholic University of Valencia,
Valencia, Spain

Correspondence

Pedro Asensi Cantó, Department of
Haematology, Hospital Universitari i
Politécnic La Fe, Avda. Fernando Abril
Martorell, 126, Valencia 46026, Spain.
Email: asensi_ped@gva.es

Abstract

Introduction: Graft-vs-host disease (GVHD) is a frequent cause of morbidity and mortality in allogeneic stem cell transplants. Extracorporeal photopheresis (ECP) is one of the most accepted second-line treatments, but technical issues of ECP in children might be prohibitive.

Materials and Methods: Patients under 18 y of age with corticorefractory GVHD receiving ECP at our hospital were included in this retrospective study. ECP was performed with an in-line system (CellExTherakos) in 2013-2014 and with an off-line system (Spectra Optia) from 2015 onwards. Cumulative incidence curves were obtained to compare ECP efficacy among patients grouped by different baseline, apheresis, and disease characteristics. Significant variables on univariate analysis (Gray's test) were pooled into a multivariate analysis (Fine-Gray proportional hazard regression for competing events).

Results: A total of 701 ECP sessions were performed on 33 patients between October 2013 and December 2021. In total, 97% of the sessions could be executed. In 8% of the sessions an incident was detected, most of them mild and related to catheter dysfunction. With a median follow-up for alive patients of 33.6 mo (range, 8-95), the composite partial and complete response cumulative incidence was 70% (95% confidence interval, 51%-82%) and the median time to maximal response was 2.8 mo (range, 0.25-9.8). Significantly lower response ratios were found in patients with hepatic, gastrointestinal, acute, or severe GVHD. The only variable that influenced response on multivariate analysis was GVHD severity.

Discussion: ECP is feasible, safe, and effective for pediatric patients with corticorefractory or corticorefractory GVHD, offering a less toxic and nonimmunosuppressive treatment option.

KEYWORDS

children, extracorporeal photopheresis, graft-versus-host disease

1 | INTRODUCTION

Graft-vs-host disease (GVHD) is a frequent cause of death among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) recipients¹ and it undermines their quality of life.^{2,3} While steroids remain the first line of treatment for both acute GVHD (aGVHD) and chronic GVHD (cGVHD), there is no high-level evidence for the positioning of the different treatment options that constitute an expanding second-line arsenal.⁴

According to the guidelines of the American Society for Apheresis (ASFA), aGVHD, and cGVHD are considered ASFA category II diagnosis.⁵ The technique can be divided in three consecutive steps: (a) whole-blood centrifugation and mononuclear cells (MNC) collection with an apheresis device, (b) addition of 8-methoxypsoralen (8-MOP) and ultraviolet-A (UVA) light exposure, and (c) reinfusion to the patient.⁶

In children, apheresis poses specific technical challenges. The most common are vascular access, fluid balance, electrolyte homeostasis, anticoagulation toxicities, transfusion support, communication limitations, and psychological stress.⁷ These concerns are reported in small case series, which also evaluate ECP efficacy, and that constitute all literature published so far about GVHD treatment with ECP in pediatric patients.⁸⁻¹⁸

The objective of this study is to add our experience to this scarce background. We focus on the efficacy, safety, and feasibility of ECP in this particularly challenging population. Finally, we propose a time-to-event approach to better characterize and assess GVHD response to ECP.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Patients

The study population included pediatric patients (<18 y) diagnosed with GVHD and treated with ECP in our hospital. Patients were proposed for ECP after refractoriness or dependence to first-line high-dose corticosteroids (methylprednisolone 2 mg/kg/d for aGVHD and prednisone 1 mg/kg/d for cGVHD). According to EBMT-NIH-CIBMTR position statement, corticorefractory aGVHD was defined as progression in any organ within 5 d of prednisone >2 mg/kg/d, failure to improve within 7 d or incomplete response after 28 d of treatment and corticorefractory cGVHD included progression in the first 2 wk of prednisone >1 mg/kg/d or stable cGVHD after 2 mo of prednisone 0.5 mg/kg/d. Inability to taper prednisone under 2 or 0.25 mg/kg/d while avoiding GVHD recurrence was considered corticodependant aGVHD and cGVHD, respectively.¹⁹ Special cases, with absolute contraindications to treatment

with corticosteroids or marked intolerance, were also considered and discussed case-by-case. Parents or legal guardian signed informed consent and, when possible, child's affirmative agreement was also requested.

2.2 | ECP procedure

MNC were collected and processed with an in-line system (CellExTherakos, Mallinckrodt Pharmaceuticals, Bedminster, New Jersey) from 2013 to 2014, and with an off-line system from 2015 onwards, using Spectra Optia (Terumo BCT, Lakewood, Colorado) for cell collection and Macogenic G2 (Macopharma, Mouvaux, France) or UVA-PIT System (MedTech Solutions illuminator, Cadolzburg, Germany) for the illumination process. The transition from an in-line to an off-line system was due to providers' issues and it was not motivated by any technical consideration.

Per protocol, blood volume processed per session was 1500 mL with the in-line system or one total blood volume (TBV) in children weighing <25 kg. With the off-line system, one TBV was processed per protocol, although children weighing <25 kg were processed 1.2-1.5 TBV.

In the off-line method, MNC collection was transferred to the Macogenic or UVA PIT bag, with the addition of saline solution, according to manufacturer's instructions. Reduced volume treatments were performed, either limiting saline priming in UVA PIT equipment to a final addition of 80 mL or diluting the Macogenic bag to a final volume of 200 mL instead of the standard 300 mL. As the efficacy and security of 8-MOP has not been established by Spanish regulatory agency, we extrapolated adults' technical information for 8-MOP dosage. Accordingly, 0.017 mL of 8-MOP (in 20 µg/mL vials; Uvadex, Therakos, New Jersey or SALF, Bergamo, Italy) were added per mL of apheresis product.

Patients' MNC were collected and, after UVA irradiation, infused on the same day. Treatment schedule, was two sessions per week for aGVHD and once a week for cGVHD until some degree of response was identified. Then, intensity was reduced to one procedure per week in aGVHD and one procedure every 2 wk for cGVHD until complete response or maximal response was achieved, followed by one session every 2 wk to complete 6 mo of treatment.

Anticoagulant Citrate Dextrose solution (ACD-A) was perfused at a whole blood:ACD-A ratio of 15:1. Patients weighing under 25 kg received prophylactic intravenous calcium and the system was primed with a concentrate of ABO-compatible, irradiated red blood cells. Red blood cells concentrates were diluted with the addition of 100-200 mL of saline solution in sterile conditions to achieve a hematocrit level similar to that of the patient.

Cell collection efficiency was calculated with the CE2 formula, as follows:

$$CE = \frac{[MNC]_{\text{product}} * \text{Volume}_{\text{product}}}{[MNC]_{\text{pre}} * (\text{Volume}_{\text{processed}} - \text{Volume}_{\text{anticoagulant}})}$$

2.3 | Data collection

Pediatricians and hematologists monitored in parallel clinical response. Their follow-up was prospectively recorded in the electronic clinical history of patients.

Additionally, apheresis procedure-related data were registered in every session. This information was prospectively collected and included: processed volume, inlet flow, duration of apheresis, collection bag volume, time, and Jules/m² during UVA photoactivation, patient cell counts before procedure and collection bag cell counts.

2.4 | Diagnosis and response criteria

The diagnosis and severity of aGVHD were established according to 2016 Mount Sinai Acute GvHD International Consortium (MAGIC) criteria.²⁰ Affected skin area was calculated with age-adapted body surface area maps. Diarrheal output was computed as mL/kg/d to obtain a weight-adjusted severity assessment.

For cGVHD, the diagnosis and staging were based on the 2014 National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD.²¹ Pediatric-adjustment was equally made for body surface area and, when pulmonary function test were not available, the NIH 0 to 3 Lung Symptoms Score served as response assessment.

Total resolution of organs involvement defined complete response, whereas improvement of at least one organ without progression in other sites was categorized as a partial response and stability or worsening of organ damage attributed to GVHD was considered no response.²² The maximal response of each patient was timed from the day of the first ECP session. Steroid sparing was achieved when the prednisone-equivalent dose was, at least, 50% of the steroids dose at the beginning of ECP.

2.5 | Statistical analysis

Statistical analyses were performed with the EZR package for R, version 4.1.2.²³

Results are expressed as means and ranges for continuous variables and as numbers with percentages for discrete variables. Continuity-corrected Fisher's exact compared the

proportion of interrupted and complicated sessions among patients grouped by different baseline, apheresis, and disease characteristics. A *t*-test was used to compare apheresis characteristics between in-line and off-line systems. A *P*-value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

ECP efficacy estimates were obtained by constructing cumulative incidence curves. The day of the first ECP session was established as the day of origin. Patients were followed until the moment of the last observation, December 2021, or until the detection of GVHD-competing outcomes (death or relapse). Gray's test evaluated differences in the cumulative incidence between patients groups and obtained 95% confidence intervals (CI) and *P*-values. Statistically significant variables were pooled into a multivariate analysis using Fine-Gray proportional hazard regression for competing events and performing a stepwise selection based on *P*-value.

3 | RESULTS

3.1 | Patients' characteristics

A total of 701 ECP sessions were performed in 33 patients between October 2013 and December 2021. Alive patients were followed for a median of 33.6 mo (range, 8-95).

ECP was indicated for aGVHD in 24 children, for cGVHD in 4, and for both in 5. Among the 24 children presenting with aGVHD, 1 developed cGVHD after ECP conclusion. The four patients receiving ECP for cGVHD had had a previous aGVHD, which was not treated with ECP. Organ involvement was 88% cutaneous, 39% gastrointestinal, and 18% hepatic in aGVHD and 89% cutaneous, 45% oral, 22% pulmonary, 11% articular, and 11% ocular in cGVHD. Organ involvement grade 4 for aGVHD or 3 for cGVHD was present in nine patients (28%) and distributed as follows: skin (*n* = 5), gastrointestinal (*n* = 4), and liver (*n* = 1) Table 1 summarizes patients characteristics.

The median number of ECP sessions per patient was 16 (range, 1-77) and median treatment duration was 5 mo (range, 0-24). Six patients required a reintensification, consisting of an increase of ECP frequency to the initial schedule (two sessions per week for aGVHD and one session per week for cGVHD). Patients proposed for ECP reintensification were patients whose GVHD initially responded to ECP but presented an exacerbation when reducing ECP frequency. Table 2 describes ECP treatments characteristics.

3.2 | ECP safety

A total of 710 sessions were initially planned. Of those, 9 could not be started due to inadequate vein access

TABLE 1 Patients' characteristics

Patients' characteristics	n = 33 Median (range)
Age (y)	9 (1–16)
Weight (kg)	33 (8–80)
Number of immunosuppressants before ECP	1 (0–4)
	n (%)
Weight	
Weight ≤ 25 kg	13 (39)
Weight ≤ 15 kg	6 (18)
Sex (male)	25 (76)
Disease motivating allo-HSCT	
Acute lymphoblastic leukemia	20 (61)
Acute myeloid leukemia	6 (18)
Juvenile myelomonocytic leukemia	3 (9)
Thalassemia major	1 (3)
Fanconi's anemia	1 (3)
Chronic granulomatous disease	1 (3)
Chédiak Higashi syndrome	1 (3)
Type of donor	
Matched unrelated donor	14 (42%)
Haplo-identical donor	12 (36%)
Matched-related donor	3 (9%)
Cord blood donor	3 (9%)
Related unmatched donor	1 (3%)
GVHD prophylaxis	
Matched. ATG, MTX, and FK	17 (51)
Haplo. CTX, MMF, and FK	12 (36)
Cord blood. ATG, FK, and PDN	3 (9)
Unmatched. ATG, CSA, and MTX	1 (3)
Steroid response prior to ECP	
Corticorefractoriness	14 (42)
Corticodependence	14 (42)
Contraindication to corticotherapy	5 (15)
Type of GVHD	
aGVHD	24 (73)
cGVHD	4 (12)
Both	5 (15)
Organ involvement	
aGVHD	
Cutaneous	21 (88)
Gastrointestinal	9 (39)
Hepatic	3 (11)

TABLE 1 (Continued)

Patients' characteristics	n = 33 Median (range)
cGVHD	
Cutaneous	8 (89)
Oral	4 (45)
Pulmonary	2 (22)
Ocular	1 (11)
Musculoskeletal	1 (11)
Organ severity grade 3 (cGVHD) or 4 (aGVHD)	9 (24)
Cutaneous	5 (15)
Gastrointestinal	4 (12)
Hepatic	1 (3)

Abbreviations: aGVHD, acute GVHD; ATG, antithymocyte globulin; cGVHD, chronic GVHD; CSA, cyclosporine A; CTX, cyclophosphamide; ECP, extracorporeal photopheresis; FK, tacrolimus; GVHD, graft-vs-host disease; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; PDN, prednisone.

(n = 3), preprocedural anemia (n = 3), deteriorated clinical state (n = 2), and lymphopenia (n = 1). Among the remaining 701 sessions, 682 (97%) could be completely executed. The reasons that precluded ECP completion in 19 sessions were catheter dysfunction (n = 12), collection equipment errors (n = 5), and hypocalcemia and lipemic plasma (n = 1, each). Catheter dysfunction was attributed to catheter breakage and blood leaks (n = 3) and thrombosis (n = 2). In the remaining cases (n = 7) the cause was not identified.

Issues that hindered ECP but did not impede its conclusion were: low flow (n = 46), postprocedural anemia (n = 3), pericatheter hematoma (n = 2), headache (n = 2), and hypocalcemia, abdominal pain, and tachypnea (n = 1, each). All these adverse effects were considered mild and were corrected spontaneously or with medical management in the apheresis unit. Additionally to the complications detected during ECP sessions, six catheter-related infections and two catheter thrombosis were detected during follow-up. In the interval between ECP sessions, one patient developed a lethal septic shock caused by a *Pseudomonas aeruginosa* that was also isolated in the catheter. ECP was the only reason to maintain a central line in all these patients. Four patients developed iron deficiency during ECP treatment, despite red blood cell priming in three of them.

Six central catheters had to be substituted due to low flow during ECP (n = 2), catheter-related infections

TABLE 2 Treatment characteristics

Treatment characteristics	n (%)
Vascular access	
Central venous access (mainly tunneled)	638 (91)
Peripheral access	63 (9)
	Median (range)
Time from GVHD diagnosis to first ECP session (d)	24 (3-261)
ECP sessions (n)	16 (1-77)
ECP duration (mo)	5 (0-24)
Additional immunosuppressants initiated during ECP or after	1 (0-5)
Volume processed (L)	1.7 (0.29-6.9)
Flow rate (mL/min)	17 (5-60)
Apheresis duration (min)	148 (62-262)
MNC collected per session ($\times 10^8$)	10.4 (0.1-135)
Efficiency for mononucleated cells collection	40 (0-100)
Hematocrit in collection bag (%)	1.7 (0.3-9.8)

Abbreviations: ECP, extracorporeal photopheresis; GVHD, graft-vs-host disease; MNC, mononuclear cells.

(n = 2), thrombosis (n = 1), and breakage (n = 1). Four catheters had to be replaced after accidental dislodgement. Table 3 lists causes of ECP interruption and complications as well as other adverse effects attributable to ECP.

As shown in Table 4, the number of sessions interrupted was significantly higher among children weighing <25 kg. More complications during ECP sessions were detected in patients under 9 y of age. None of the other variables analyzed (venous access, apheresis device, GVHD type, or severity) affected neither the feasibility nor the safety of ECP.

3.3 | MNC collection

Median MNC collected per session were 1.04×10^9 , corresponding to 5.01×10^7 /kg. By the end of treatment, a median of 7.53×10^8 MNC/kg had been treated per patient, all sessions included. A total of 157 sessions were performed in the in-line system and 544 off-line. The volume processed, the flow rate and the MNC collection were significantly higher with the off-line device than with its in-line counterpart. Apheresis duration, including photoactivation and reinfusion times, was shorter with the off-line system. Table 5 lists technical

TABLE 3 Adverse events with ECP

Adverse events with ECP	n (% of sessions)
Complications leading to ECP interruption	19 (3)
Catheter dysfunction	12
Catheter breakage and blood leaks	3
Thrombosis	2
Not identified	7
Collection equipment errors	5
Hypocalcemia	1
Lipemic plasma	1
Other complications during ECP sessions	56 (8)
Low flow	46
Post-procedural anemia	3
Pericatheter hematoma	2
Headache	2
Hypocalcemia	1
Abdominal pain	1
Polypnea	1
	n (% of patients)
Complications beyond ECP sessions	13 (39)
Catheter-related infections	6
Lethal septic shock	1
Accidental catheter dislodgement	4
Catheter thrombosis	2
Catheters substitution	6
Low flow during ECP	2
Infection	2
Thrombosis	1
Breakage	1
Iron deficiency	4

Abbreviation: ECP, extracorporeal photopheresis.

aspects regarding the collection procedure and compares the in-line system (CellExTherakos) with the off-line system (Spectra Optia).

3.4 | ECP efficacy

Altogether, 16/33 patients (48%) achieved a complete response of GVHD symptoms and 7/33 (21%) presented a partial response during ECP treatment. Median time from first ECP session to complete and partial responses were 1.5 mo (range 0.1-9.8) and 0.7 mo (range 0.2-2.5), respectively. In total, 57% of patients were able to reduce

their steroid dose by more than a half during ECP and 39% were free of steroids at the end of ECP (43%, 50%, and 20% of patients receiving ECP for aGVHD, cGVHD, or both, respectively).

TABLE 4 Interrupted and complicated ECP sessions according to patients' age, weight, venous access, apheresis device, GVHD type, and severity

	% interrupted sessions (~feasibility)	<i>P</i>	% complicated sessions (~safety)	<i>P</i>
Age (y) ^a				
≤9	3.5	0.15	9.3	0.04
>9	1.5		5.1	
Weight (kg)				
≤25	4.1	0.03	9.1	0.20
>25	1.4		6.4	
Apheresis device				
In-line	3.2	0.78	8.3	0.74
Off-line	2.6		7.5	
Venous access				
Central	2.7	0.68	7.7	0.81
Peripheral	3.2		8.1	
GVHD type				
Acute	2.9	0.16	8.0	0.66
Chronic	5.4		9.5	
Both	1.4		6.6	
GVHD severity				
Grades 1 and 2	2.9	0.81	7.1	0.46
Grades 3 and 4	2.4		8.8	

Abbreviations: ECP, extracorporeal photopheresis; GVHD, graft-vs-host disease.

^aThe 9-year separation was chosen because it represents the median age of our cohort.

3.4.1 | Acute GVHD

A total of 29 patients received ECP as part of aGVHD treatment. Of those, 15 patients (52%) achieved a complete response, 4 (14%) a partial response, and 10 (34%) showed no response. Five patients in complete response presented new GVHD exacerbations, which resolved with ECP reintensification in four of them. Five patients initially treated with ECP for aGVHD developed cGVHD features and required a reintensification or additional ECP treatment episodes. Only one of these showed a complete response while the other four patients did not respond despite ECP treatment.

3.4.2 | Chronic GVHD

A total of 10 ECP procedures were performed on 9 patients with cGVHD, resulting in 2 (20%) complete responses, 3 (30%) partial responses, and 5 (50%) no response. Complete responders were patients with cutaneous-limited cGVHD whereas no responses were detected among the two patients with pulmonary GVHD. Two of three partial responses were sustained in time, whereas one patient whose cutaneous cGVHD initially responded but developed ocular involvement 2 mo after ECP conclusion.

3.5 | Long-term follow-up

With a median follow-up for alive patients of 33.6 mo (range, 8-95), the composite partial and complete cumulative incidence of response was 70% (95% CI, 51%-82%) and the median time to response achievement was 2.8 mo (range, 0.3-9.8). On univariate analysis, significantly lower cumulative incidence of response was found in patients with hepatic, gastrointestinal, acute, or severe

TABLE 5 Comparison of in-line and off-line ECP systems

	In-line n = 157 (22%) median (range)	Off-line n = 544 (78%) median (range)	<i>P</i> -value
Volume processed (L)	1.2 (0.3-1.5)	1.68 (0.29-6.9)	<i>P</i> < 0.001
Flow rate (mL/min)	15 (5-35)	20 (8-60)	<i>P</i> < 0.001
Apheresis duration (min)	159 (96-262)	145 (54-246) ^a	<i>P</i> < 0.001
MNC collected per session (cells × 10 ⁸)	6.97 (0.01-31)	10.5 (0.1-135)	<i>P</i> = 0.002
Efficiency for MNC collection (%)	49 (4-95)	39 (0-106)	<i>P</i> = 0.41
Hematocrit in collection bag (%)	No data	1.7 (0.3-9.8)	Not applicable

Abbreviations: ECP, extracorporeal photopheresis; MNC, mononuclear cells.

^aPhotoactivation and infusion times included.

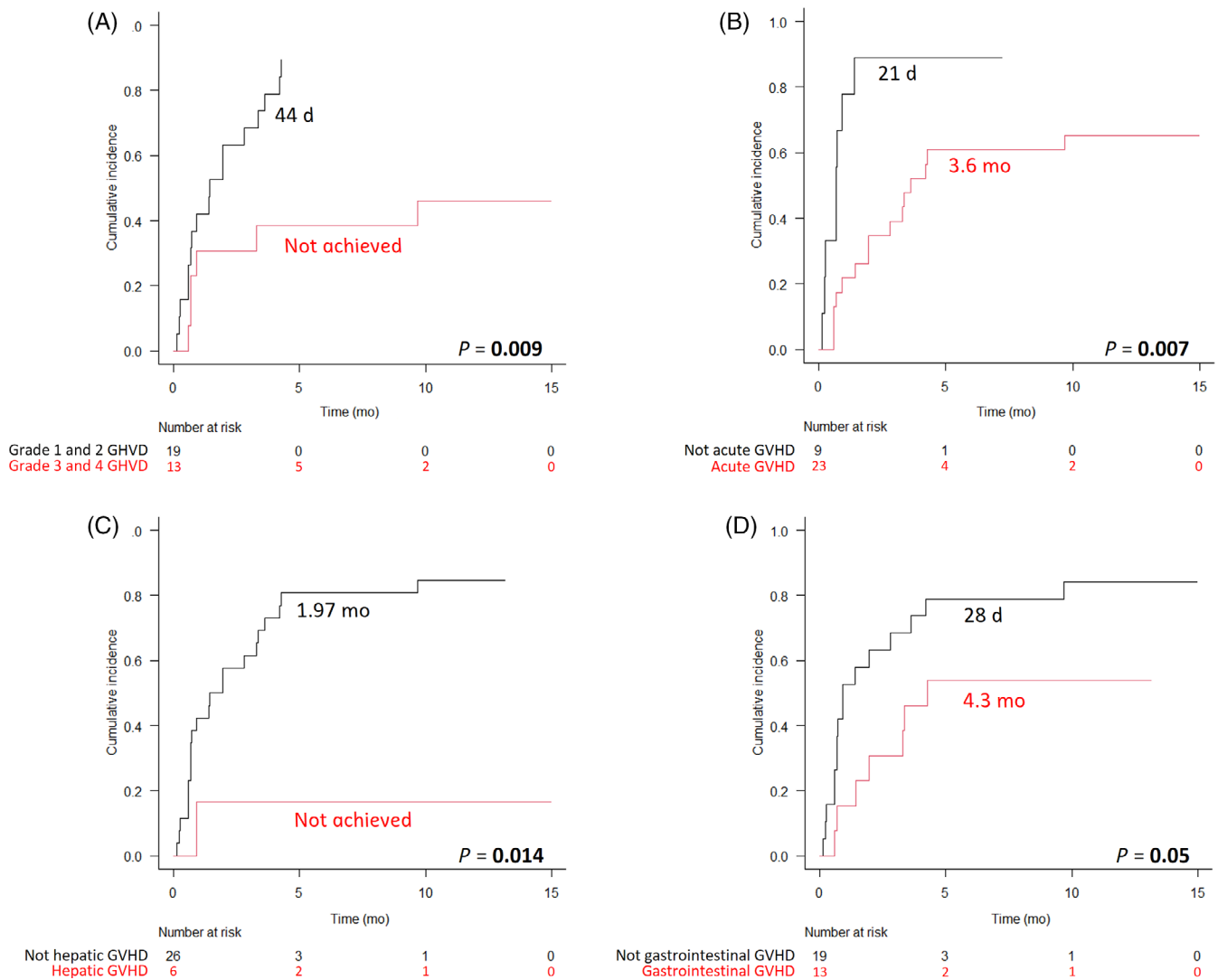


FIGURE 1 Variables with statistical significance that influence cumulative incidence of response on univariate analysis.

GVHD (Figure 1). Severity, grades 3 and 4 GVHD at the beginning of ECP, showed significantly lower cumulative incidence of response in the multivariate analysis (hazard ratio 40%, 95% CI 9%-95%).

A total of 14 patients (42%) died. In two of them, GVHD was reported as the main cause of death (associated with a fungal pneumonia in one case and with a hemorrhagic cystitis in the other). One patient developed a septic shock caused by *P. aeruginosa* that was also isolated in the catheter used for ECP treatment. The remaining deaths ($n = 11$) were not directly attributed to GVHD and were caused by: infection ($n = 7$), hemorrhage ($n = 3$), hemophagocytic syndrome ($n = 1$), and acute lymphoblastic leukemia relapse ($n = 1$). Three of these patients had achieved a complete response during ECP treatment and two of them a partial response. Three patients presented a relapse of the prior hematologic malignancy: acute lymphoblastic leukemia ($n = 2$, on

month 5 and 12 after first ECP session) and chronic myelomonocytic leukemia ($n = 1$, on month 8 after first ECP session).

ECP efficacy and competitive causes are represented in Figure 2. ECP and concomitant medications induced 496.3 mo of complete response and 187.6 mo of partial response (59% and 22% of the total observation time for our cohort, respectively). For responding patients, the 1-y cumulative incidence of GVHD exacerbation was 21.7% (95% CI 7.6-40.5) and this rate did not increase during the following observation time (Figure 3).

4 | DISCUSSION

We have reviewed 701 ECP sessions performed in our institution as a second or successive treatment lines for

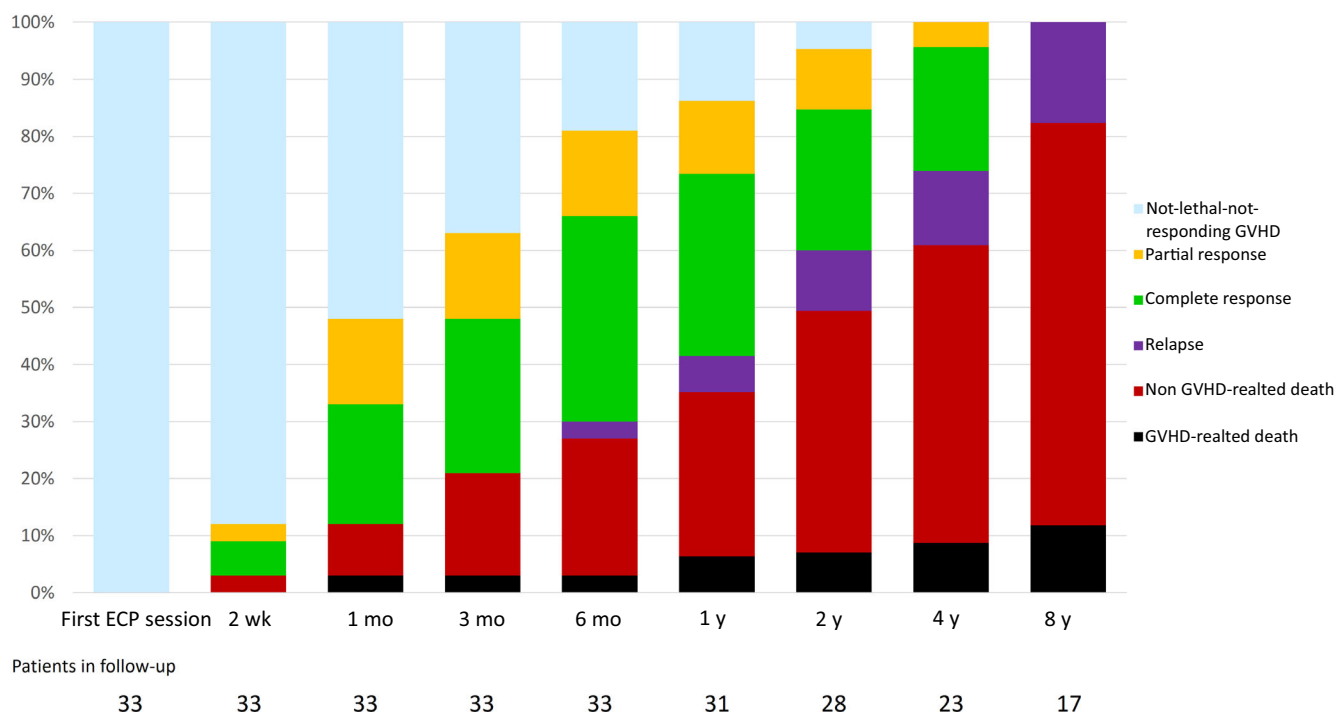


FIGURE 2 Extracorporeal photopheresis (ECP) efficacy and competitive causes over time. The day of the first ECP session is set as the time origin. At this moment, all patients were alive and had active graft-vs-host disease (GVHD; “not-lethal, not-responding GVHD”). Complete and partial responses (green and yellow, respectively) as well as GVHD competing causes such as death (black for GVHD-related deaths and red for deaths not directly related with GVHD) and relapse (purple) are shown at different time points.

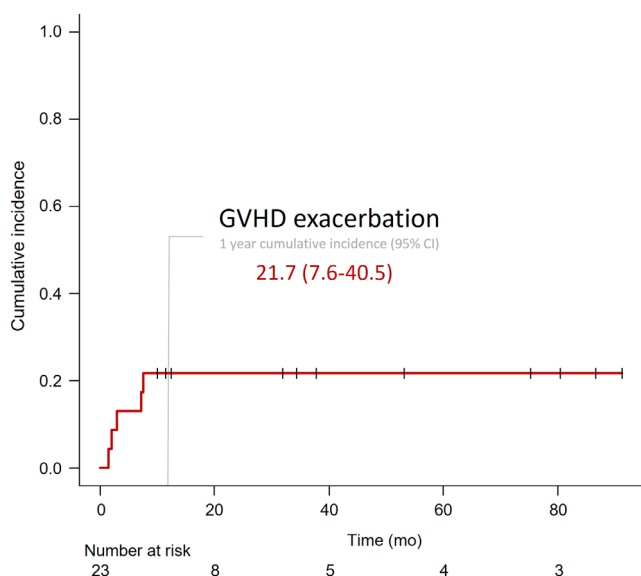


FIGURE 3 Cumulative incidence of graft-vs-host disease (GVHD) exacerbation for responding patients.

children with GVHD during the last 9 y. The patients here compiled represent a broad spectrum of GVHD severity, ranging from a grade 2, skin-limited GVHD that completely responded in 1 wk to a four treatment lines-resistant cutaneous and gastrointestinal GVHD that required

5 mo of hospitalization. This real-world experience, obtained from a very low weight-predominant population, corroborates some ECP assets in pediatric GVHD, like the effectiveness to induce GVHD responses in a high percentage of patients, the tolerability of the procedure even in the context of pediatric patients and the excellent safety profile of this technique.

Safety and feasibility were our first concern, especially in this pediatric population, which poses unique technical challenges and requires a specific psychosocial approach. As shown in Table 3, we investigated complications occurring at the ECP sessions and extended our search to other medical issues attributable to ECP (mainly, catheter complications if ECP was the only indication to maintain a central line). Fortunately, more than 97% of the sessions could be completed and other adverse effects, detected in 8% of ECP sessions, were considered of low severity and could be solved in the vast majority of cases with medical therapy or with the collaboration of other specialists (interventional radiologists for catheter repair and replacement). Extending our investigation to potential side effects beyond the apheresis unit permitted the detection of a lethal septic shock derived from a catheter infection. Even if detected outside the apheresis unit, this complication was attributable to the ECP procedure, as it was the only clinical reason to maintain a central

line. With this exception, ECP was safe and feasible even in the lowest weight patients (39% of our patients weighed <25 kg and 18% <15 kg).

The incidence of infectious complications in our population, 6 catheter-related infections in 33 patients (18%), is slightly superior to some previous reports^{9,10,13,18} but inferior to others.^{8,11,12,14,15} From our point of view, this result is justified by the high proportion of central accesses among children (90% in this study) rather than by an ECP-induced immunosuppression or inadequate catheter manipulation.

The fact that two different collection devices were used allows a comparison between an in-line (CellExTherakos) and an off-line (Spectra Optia) system (Table 5). Comparing the two systems with regard to their efficacy would obtain biased conclusions as CellExTherakos was used from 2013 to 2014 and Spectra Optia from 2015 to the present. However, technical aspects can be compared without obtaining distorted results. The volume processed, the flow rate and the MNC collection were significantly higher in the off-line method, as it has also been communicated in previous studies with different devices.²⁴⁻²⁷ In our experience, interrupted and complicated sessions were similar with the two systems (Table 4).

With regard to efficacy, our results support the benefits of ECP for the treatment of corticorefractory and corticodpendant GVHD. Half of the patients presented a complete response and, more importantly, overall cumulative incidence of response was 70%. Some disease characteristics statistically influenced this response (Figure 1). We found lower cumulative incidence ratios of response in grades 3 and 4, acute, hepatic, or gastrointestinal affections. This is consistent with the majority of pediatric series, where higher responses for skin GVHD have been reported.^{9,10,12,13}

The variable number of cells treated and infused to each patient (also referred as cell dose) has traditionally been analyzed as the biological factor that underlies the heterogeneity of responses.²⁶ Nonetheless, children above and below median MNC, 7.53×10^8 MNC/kg, did not differ in terms of clinical outcome in our investigation (*data not shown*). Furthermore, treatments with very low volume (miniphopheresis) have been reported to be equally effective, suggesting that cell dose might not be as important as initially predicted.²⁸ Frequency and duration of ECP sessions, empirically extrapolated from cutaneous T-cell lymphoma schemes, are highly variable among different apheresis units.^{29,30} Traditionally, one treatment cycle (two sessions processing 1.5 L of whole blood on 2 consecutive days) was repeated weekly or biweekly until disease response.⁵ For the off-line systems, one session processing 1-1.5 TBV has been found equivalent to the classical cycles of 1.5 L in-line treatment

sessions on 2 consecutive days.³¹ In our institution, using off-line systems, two sessions per week and one session per week are administered to aGVHD and cGVHD, respectively, because an intensification of ECP schedule showed benefits in aGVHD³² but not in cGVHD.³³ Treatment duration is in fact individualized according to response and steroid taper, so deviations from the initial schedule frequently take place. This variability in duration might influence clinical outcomes.

Previously published studies have focused on the percentage of patients that achieved some degree of response after ECP conclusion to evaluate its efficacy.^{8,9,12,15} Other authors also compared survival in responders vs survival in nonresponders.^{10,18} However, these approaches do not specify temporal information concerning response (eg, how fast a response is achieved or how long it lasts) and, most importantly, neglect GVHD competitive causes (mainly, death and relapse). To avoid these issues, we employed cumulative incidences to provide time-to-event outcomes and to contextualize GVHD response with the other threats that accompany allo-HSCT (Figure 2). The data here reported indicate that GVHD response to ECP is, in general: (a) fast, as the median time to complete and partial responses was 44 and 21 d, respectively; (b) sustained in time, as 1-y cumulative incidence of new GVHD exacerbation for responding patients was 21.7% and no more exacerbations were detected during the remaining observation time; and (c) salvageable with additional ECP treatment episodes in case of new GVHD exacerbation, as four of these patients responded to reintensification.

Apart from its retrospective nature, one of the limitations of our study is the fact that, as a second line treatment, ECP is usually employed in combination with steroids and other systemic immunosuppressant drugs. This makes it difficult, if not impossible, to ascertain the individual contribution of ECP to the control of GVHD symptoms.

5 | CONCLUSION

In sum, ECP is feasible, safe and effective for pediatric patients with corticorefractory or corticodpendant GVHD, offering a less toxic and nonimmunosuppressive treatment option.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no potential conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ETHICS STATEMENT

This project was approved by an ethical committee (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos - Hospital Universitario y Politécnico La Fe). Registry number: 2022-177-1.

ORCID

Pedro Asensi Cantó  <https://orcid.org/0000-0002-6504-3656>

REFERENCES

- Penack O, Peczynski C, Mohty M, et al. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Adv*. 2020;4(24):6283-6290.
- Lee SJ, Kim HT, Ho VT, et al. Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(4):305-310.
- Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, et al. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation according to affected organ and severity of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1749-1758.
- Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020;7(2):e157-e167.
- Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing Committee of the American Society for apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171-354.
- Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal photopheresis: an overview. *Front Med*. 2018;5:236.
- DeSimone RA, Schwartz J, Schneiderman J. Extracorporeal photopheresis in pediatric patients: practical and technical considerations. *J Clin Apher*. 2017;32(6):543-552.
- Halle P, Paillard C, D'Incan M, et al. Successful extracorporeal photochemotherapy for chronic graft-versus-host disease in pediatric patients. *J Hematotherapy Stem Cell Res*. 2002;11(3):501-512.
- Salvaneschi L, Perotti C, Zecca M, et al. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. *Transfusion*. 2001;41(10):1299-1305.
- Messina C, Locatelli F, Lanino E, et al. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2003;122(1):118-127.
- Calore E, Calò A, Tridello G, et al. Extracorporeal photochemotherapy may improve outcome in children with acute GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(6):421-425.
- Kanold J, Merlin E, Halle P, et al. Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion*. 2007;47(12):2276-2289.
- Massimo B, Rosanna P, Roberto A, et al. Extracorporeal photopheresis for steroid resistant graft versus host disease in pediatric patients: a pilot single institution report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(10):678-687.
- Schneiderman J, Jacobsohn DA, Collins J, Thormann K, Kletzel M. The use of fluid boluses to safely perform extracorporeal photopheresis (ECP) in low-weight children: a novel procedure. *J Clin Apher*. 2010;25(2):63-69.
- Perotti C, Del Fante C, Tinelli C, et al. Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: a longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion*. 2010;50(6):1359-1369.
- Merlin E, Paillard C, Rochette E, et al. Extracorporeal photochemotherapy as second- or first-line therapy of acute GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(5):963-965.
- Nelson AS, Pinkard SL, Carey P, Khandelwal P, Marsh RA, Davies SM. Extracorporeal Photopheresis (ECP) for treatment of refractory acute graft-versus-host disease in children (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):S255-S256.
- González Vicent M, Ramirez M, Sevilla J, Abad L, Díaz MA. Analysis of clinical outcome and survival in pediatric patients undergoing extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid-refractory GVHD. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(8):589-593.
- Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR task force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(11):1401-1415.
- Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai acute GVHD international consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):4-10.
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389-401.e1.
- Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 response criteria working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):984-999. doi:10.1016/j.bbmt.2015.02.025
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):452-458.
- Kapadia E, Wong E, Perez-Albuern E, Jacobsohn D. Extracorporeal photopheresis performed on the CELLEX® compared with the UVAR-XTS® instrument is more efficient and better tolerated in children with steroid-refractory graft-versus-host disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(8):1485-1488.
- Brosig A, Hähnel V, Orsó E, Wolff D, Holler E, Ahrens N. Technical comparison of four different extracorporeal photopheresis systems. *Transfusion*. 2016;56(10):2510-2519.
- Bueno JL, Alonso R, Gonzalez-Santillana C, et al. A paired trial comparing mononuclear cell collection in two machines for further inactivation through an inline or offline extracorporeal photopheresis procedure. *Transfusion*. 2019;59(1):340-346.
- Perseghin P, Dassi M, Balduzzi A, Rovelli A, Bonanomi S, Uderzo C. Mononuclear cell collection in patients undergoing extra-corporeal photo-chemotherapy for acute and chronic

- graft-vs.-host-disease (GvHD): comparison between COBE spectra version 4.7 and 6.0 (AutoPBSC). *J Clin Apher.* 2002; 17(2):65-71.
28. Hackstein H, Amoros JJ, Bein G, Woessmann W. Successful use of miniphotopheresis for the treatment of graft-versus-host disease. *Transfusion.* 2014;54(8):2022-2027.
29. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol.* 2017;177(2):287-310.
30. Knobler R, Arenberger P, Arun A, et al. European dermatology forum – updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020 – part 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(12):2693-2716.
31. Cid J, Carbassé G, Suárez-Lledó M, et al. Efficacy and safety of one-day offline extracorporeal photopheresis schedule processing one total blood volume for treating patients with graft-versus-host disease. *Transfusion.* 2019;59(8):2636-2642.
32. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica.* 2006;91(3):405-408. PMID: 16531267.
33. Foss FM, DiVenuti GM, Chin K, et al. Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(12):1187-1193.

How to cite this article: Asensi Cantó P, Sanz Caballer J, Fuentes Socorro C, et al. Role of extracorporeal photopheresis in the management of children with graft-vs-host disease. *J Clin Apher.* 2022;1-11. doi:[10.1002/jca.22012](https://doi.org/10.1002/jca.22012)