تأثیر GVHD مزمن بر بقا بیماران لوسمی میلوئیدی حاد پس از پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی از خواهر یا برادر با HLA مشابه بدون تخلیه سلول T

فرهاد شاهسوار[1]، کامران علی‌مقدم[2]، علیرضا آذرگون[3]، توماج سابوته[4]، سارا نظرزاده[5]

۱-گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران
۲-مرکز تحقیقات هماتولوژی-انکولوژی و پیوند سلول بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳-گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران
۴-دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران
۵-مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

یافته / دوره چهاردهم / شماره ۱ / بهار ۹۱ / مسلسل ۵۱

چکیده

دریافت مقاله: ۹۰/۹/۱۵ ، پذیرش مقاله: ۹۰/۱۱/۱۸

* **مقدمه:** بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) یکی از معضلات اصلی پیوند سلول‌های بنیادی خونساز آلوژنیک است و همچنین یکی از فاکتورهای مهم مؤثر بر نتیجه پیوند می‌باشد. یک شیوع افزایش یافته GVHD متعاقب پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی (PBSC) آلوژنیک مطرح شده است، اگرچه، چگونگی تأثیر این مورد بر روی بقا هنوز به خوبی مشخص نشده است. در این مطالعه، هدف ما ارزیابی تأثیر GVHD حاد (aGVHD) و GVHD مزمن (cGVHD) بر روی بقا کلی (OS)، بقا بدون بیماری (DFS) و عود متعاقب پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی (PBSCT) از خواهر یا برادر با HLA مشابه بدون تخلیه سلول T بود.

* **مواد و روش‌ها:** اطلاعات حاصل از ۷۸ بیمار، شامل ۴۰ بیمار با لوسمی میلوئیدی حاد (AML) و ۳۸ بیمار با لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)، تحت PBSCT آلوژنیک از خواهر یا برادر با HLA مشابه بدون تخلیه سلول T آنالیز شدند. تمام بیماران یک رژیم یکسان آماده‌سازی ریشه‌کن کننده مغزاستخوان و پیشگیری کننده GVHD را دریافت کرده بودند. ما شیوع aGVHD و cGVHD و تأثیر آنها بر روی بقا و عود در این بیماران را بررسی کردیم.

* **یافته‌ها:** شیوع کلی aGVHD و cGVHD، ۸۲/۵٪ و ۴۲/۵٪ در بیماران AML و ۸۴/۲٪ و ۲۶/۳٪ در بیماران ALL بود. وقوع GVHD حاد تأثیری بر روی OS، DFS و عود در بیماران AML و ALL دریافت کننده پیوند نداشت. اگرچه شیوع OS و DFS دو ساله در بیماران AML با GVHD مزمن در مقایسه با بیماران بدون GVHD مزمن به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (به ترتیب P=۰/۰۲۴ و P=۰/۰۳۳)، ولی این اختلاف ناشی از کاهش شیوع عود نبود.

* **بحث و نتیجه‌گیری:** این نتایج نشان می دهد که وقوع cGVHD یک پیشگویی کننده مهم نتیجه PBSCT آلوژنیک از خواهر یا برادر با HLA مشابه بدون تخلیه سلول T است که در آن بیماران AML که cGVHD را گسترش می‌دهند شانس بقا بیشتری دارند.

* **واژه‌های کلیدی:** GVHD مزمن، لوسمی، پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی، بقا .

آدرس مکاتبه: خرم‌آباد، کیلومتر ۳ جاده خرم آباد-بروجرد، پردیس دانشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
پست الکترونیک: shahsavarfarhad@yahoo.com

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]

مقدمه

شناسایی عوامل مؤثر بر نتایج پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCT)[1] به پزشکان در تصمیم‌گیری بهتر در درمان بیماران کمک می‌کند. تاکنون عوامل متعددی به عنوان عوامل مؤثر بر نتایج HSCT بیماران مبتلا به لوسمی‌های حاد شناخته شده‌اند. از این عوامل می‌توان به سن بیمار، جنس گیرنده و دهنده، وضعیت CMV گیرنده و دهنده، منبع پیوند، تعداد سلول‌های پیوندی، مرحله بیماری در زمان پیوند، میزان تشابه آنتی‌ژن لکوسیتی انسان (HLA)[2] بین گیرنده و دهنده، رژیم آماده‌سازی پیش از پیوند، رژیم پروفیلاکسی بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)[3] و حضور سلول‌های کشنده طبیعی (NK)[4] آلوری‌اکتیو مشتق از دهنده اشاره کرد(۳-۱). نقش عوامل دیگری مانند GVHD حاد (aGVHD)[5] و GVHD مزمن (cGVHD)[6] بر نتایج پیوند مورد بحث می‌باشند (۵-۳).

aGVHD در برخی مطالعات به‌عنوان یک فاکتور مؤثر بر روی بقا متعاقب HSCT گزارش شده است (۵)، درحالی‌که سایر مطالعات این موضوع را تأیید نکرده‌اند (۴،۳). cGVHD نیز با افزایش بقا بیماران مبتلا به لوسمی متعاقب HSCT همراه است. به نظر می‌رسد کاهش میزان عود لوسمی که بازتاب اثر پیوند علیه لوسمی (GVL)[7] است باعث این اثر شود. قابل توجه است که اثر GVL در cGVHD قابل مقایسه و یا حتی شدیدتر از aGVHD می‌باشد. با این وجود cGVHD به‌عنوان دلیل اصلی مرگ و میر متعاقب HSCT آلوژنیک نیز باقی است. بدین ترتیب وقوع cGVHD با نقص ایمنی و بنابراین افزایش احتمال عفونت و کاهش کیفیت زندگی همراه می‌باشد. در نتیجه، تأثیر cGVHD بر روی بقا به بالانس میان اثرات منفی (افزایش مرگ و میر مربوط به درمان) و مثبت (کاهش عود) آن بستگی دارد (۹-۶). امروزه با افزایش استفاده از پیوند در بیماران مسن، استفاده از دهندگان غیرخویشاوند، استفاده از دهندگان با HLA غیرمشابه و مخصوصاً استفاده از سلول‌های خون محیطی به‌عنوان منبع پیوند، وقوع cGVHD افزایش یافته است. البته با استفاده از رژیم پروفیلاکسی GVHD، وقوع و شدت aGVHD کاهش یافته، ولی وقوع و شدت cGVHD بدون تغییر مانده است (۱۳-۱۰).

با توجه به این که، از یک سو تأثیر یا عدم تأثیر aGVHD و cGVHD بر روی بقا و همچنین مکانیسم تأثیر احتمالی آنها هنوز به خوبی مشخص نشده است و از سوی دیگر تأثیر aGVHD و cGVHD بر روی بقا به پروتکل پیوند بستگی دارد، این مطالعه با هدف ارزیابی تأثیر aGVHD و cGVHD بر روی بقا کلی (OS)[8] ، بقا بدون بیماری (DFS)[9] و عود متعاقب پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی (PBSCT)[10] از خواهر یا برادر با HLA مشابه بدون تخلیه سلول T در بیماران مبتلا به لوسمی‌های حاد جمعیت ایران طراحی گردید.

مواد و روش‌ها

افراد مورد مطالعه و نمونه‌ها:

هیئت بورد مرکز پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی استفاده از اطلاعات بالینی بیماران را برای این مطالعه

1. Hematopoietic Stem Cells Transplantation
2. Human Leukocyte Antigen
3. Graft Versus Host Disease
4. Natural Killer
5. acute GVHD
6. chronic GVHD
7. Graft versus Leukemia
8. Overall Survival
9. Disease-Free Survival
10. Peripheral Blood Stem Cells Transplantation

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]

گذشته‌نگر تصویب کرد. هفتاد و هشت بیمار شامل ۴۰ بیمار مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد (AML)[1] (۲۵ بیمار مذکر و ۱۵ بیمار مونث با محدوده سنی ۱۱ تا ۴۶ سال) و ۳۸ بیمار مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)[2] (۲۸ بیمار مذکر و ۱۰ بیمار مونث با محدوده سنی ۱۳ تا ۳۳ سال) که PBSCT بدون تخلیه سلول‌های T از خواهر یا برادر با HLA یکسان بین سال های ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۶ دریافت کرده بودند در این مطالعه گنجانده شدند. دهندگان خواهر یا برادر بر اساس تعیین ژنومی لوکوس‌های HLA کلاس I و II انتخاب شده و یکسان بودن HLA تمامی زوج‌های دهنده و گیرنده تأیید شده بود. اطلاعات بالینی با مروری بر اطلاعات ارائه شده در مرکز پیوند و استفاده از سوابق پزشکی به‌دست آمدند.

روش پیوند:

همه بیماران رژیم آماده سازی استاندارد بوسولفان/سیکلوفسفامید را دریافت کرده بودند. ضمناً هیچ یک از بیماران در طی رژیم آماده سازی تابش کل بدن (TBI)[3] و گلوبولین ضد تیموسیت (ATG)[4] دریافت نکرده بودند. در همه بیماران سلول‌های بنیادی خون محیطی (PBSC) به عنوان منبع سلول‌های بنیادی خون‌ساز بدون تخلیه سلول‌های T استفاده شده بود. همه بیماران برای پروفیلاکسی GVHD، سیکلوسپورین و متوترکسات را پس از پیوند دریافت کرده بودند. خصوصیات دهندگان و گیرندگان پیوند و جزئیات روش پیوند در جدول ۱ ارائه شده اند.

جدول ۱-خصوصیات دهندگان و گیرندگان و جزئیات روش پیوند.

	تعداد بیماران با AML (٪)	تعداد بیماران با ALL (٪)
سن در هنگام پیوند		
کمتر از ۱۸ سال	(٪۳۲/۵)۱۳	(٪۳۶/۸)۱۴
مساوی یا بیشتر از ۱۸ سال	(٪۶۷/۵)۲۷	(٪۶۳/۲)۲۴
جنس گیرنده/دهنده		
مذکر/مذکر	(٪۴۲/۵)۱۷	(٪۴۷/۴)۱۸
مذکر/مونث	(٪۲۰)۸	(٪۲۶/۳)۱۰
مونث/مذکر	(٪۲۲/۵)۹	(٪۱۰/۵)۴
مونث/مونث	(٪۱۵)۶	(٪۱۵/۸)۶
وضعیت CMV گیرنده/دهنده		
مثبت/مثبت	(٪۶۰)۲۴	(٪۵۵/۳)۲۱
مثبت/منفی	(٪۱۵)۶	(٪۱۸/۴)۷
منفی/مثبت	(٪۱۰)۴	(٪۱۰/۵)۴
منفی/منفی	(٪۱۵)۶	(٪۱۵/۸)۶
مرحله بیماری در هنگام پیوند		
خاموشی کامل اول	(٪۷۲/۵)۲۹	(٪۶۵/۸)۲۵
خاموشی کامل دوم	(٪۱۵)۶	(٪۳۱/۶)۱۲
خاموشی کامل سوم یا بیشتر	(٪۷/۵)۳	(٪۲/۶)۱
لاعلاج	(٪۲/۵)۱	(٪۰)۰
عود	(٪۲/۵)۱	(٪۰)۰
GVHD حاد		
بله	(٪۸۲/۵)۳۳	(٪۸۴/۲)۳۲
خیر	(٪۱۷/۵)۷	(٪۱۵/۸)۶
GVHD مزمن		
بله	(٪۴۲/۵)۱۷	(٪۲۶/۳)۱۰
خیر	(٪۵۷/۵)۲۳	(٪۷۳/۷)۲۸

AML:لوسمی میلوئیدی حاد، ALL :لوسمی لنفوبلاستیک حاد، CMV:سایتومگالوویروس، GVHD:بیماری پیوند علیه میزبان.

تعاریف شاخص‌های بالینی

OS از فاصله زمانی بین پیوند تا مرگ (به هر علت مربوط به پیوند) محاسبه شد.

1. Acute Myeloid Leukemia
2.Acute Lymphoblastic Leukemia
3.Total Body Irradiation
4. Anti-Thymocyte Globulin

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]

DFS از فاصله زمانی بین پیوند تا عود یا مرگ (در مرحله خاموشی) محاسبه گردید. عود توسط شواهد مورفولوژیک یا سیتوژنتیک در خون محیطی یا مغز استخوان تعریف گردیده بود.

aGVHD با توجه به معیارهای گزارش شده قبلی در بیمارانی که ۷ روز پس از پیوند زنده مانده بودند تشخیص و درجه بندی شده بود. ارگان های هدف اصلی در aGVHD پوست، دستگاه گوارش، کبد و بافت های لنفاوی هستند. حداقل معیار برای تشخیص کلینیکی aGVHD درگیری جلدی اثبات شده از طریق بیوپسی است. درگیری دستگاه گوارش به‌طور عمده از طریق اسهال، بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ مشخص می‌گردد. سوء جذب، درد شکمی، انسداد روده و آسیت تظاهرات اضافی aGVHD شدید هستند. بیماری کبد توسط بزرگ شدن متوسط کبد و افزایش آنزیم‌های کبدی و بیلی روبین (به‌طور عمده کونژوگه) مشخص می‌شود. تب، تحلیل بدنی و کاهش توان انجام کار نیز اغلب با aGVHD شدید همراه هستند (۱۴).

cGVHD با توجه به معیارهای گزارش شده قبلی در بیمارانی که ۹۰ روز پس از پیوند زنده مانده بودند تشخیص و درجه بندی شده بود. تظاهرات cGVHD شامل بیماری پوست، کراتوکونژنکتیویت، التهاب شدید مخاط دهانی، تنگی مری و واژن، درگیری روده کوچک و بزرگ، عدم کفایت ریوی، بیماری مزمن کبد و تحلیل عمومی بودند. به‌طور کلی cGVHD به بیماری‌های سیستمیک بافت همبند به ویژه لوپوس اریتماتوز سیستمیک و اسکلروز سیستمیک پیشرونده شباهت دارد. بیماران با cGVHD نقص‌های ایمنی شدید به ویژه ناتوانی در تولید آنتی‌بادی‌ها علیه نئوآنتی‌ژن‌ها را نشان می‌دهند و به عفونت‌های باکتریایی راجعه و گاهاً کشنده مبتلا می‌شوند (۱۶،۱۵).

تجزیه و تحلیل آماری

در این مطالعه OS، DFS و عود به عنوان نتایج پیوند در نظرگرفته شدند و aGVHD و cGVHD برای بررسی اثر بر روی این نتایج مورد ارزیابی قرار گرفتند. ارتباط میان aGVHD و cGVHD و نتایج پیوند یا توسط روش کاپلان مایر[1] آنالیز شدند و یا با استفاده از منحنی‌های بروز تجمعی[2] برای منظور کردن خطرات رقابتی محاسبه گردیدند. احتمالات OS و DFS با استفاده از روش کاپلان مایر تخمین زده شدند ، در حالی که میزان عود با توجه به خطر رقابتی مرگ به‌صورت بروز تجمعی محاسبه شد (۱۷). آزمون لوگ- رنک[3] برای ارزیابی اثرات تک متغیره[4] aGVHD و cGVHD بر روی OS و DFS و آزمون گری[5] برای ارزیابی اثرات تک متغیره این عوامل بر روی عود استفاده گردید (۱۸).

یافته‌ها

تأثیر aGVHD بر نتیجه HSCT از خواهر یا برادر با HLA یکسان

برای تعیین تأثیر aGVHD بر نتیجه پیوند، ابتدا زوج های دهنده و گیرنده بر اساس وقوع یا عدم وقوع aGVHD به دو گروه تقسیم شده و از نظر نتایج پیوند با یکدیگر مقایسه شدند. آنالیز تک متغیره نشان داد که وقوع aGVHD با هیچ یک از نتایج پیوند مرتبط نبود (جدول ۲).

تأثیر cGVHD بر نتیجه HSCT از خواهر یا برادر با HLA یکسان

در این مطالعه، ابتدا زوج های دهنده و گیرنده بر اساس وقوع یا عدم وقوع cGVHD به دو گروه تقسیم شده و از نظر

1. Kaplan-Meier
2. Cumulative incidence
3. Log-rank
4. Univariate
5. Gray

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]

نتایج پیوند با یکدیگر مقایسه شدند. آنالیز تک متغیره نشان داد که وقوع cGVHD با افزایش احتمال OS (۱۷/۱۷ در مقابل ۱۷/۲۳) و DFS (۱۴/۱۷ در مقابل ۱۲/۲۳) در بیماران AML ارتباط داشت (جدول ۲). OS ۲ ساله برای گروه با cGVHD ٪۱۰۰ و برای گروه بدون cGVHD (٪۹/۳±)٪۷۳/۴ به‌دست آمد (P=۰/۰۲۴) (شکل ۱). DFS ۲ ساله برای گروه با cGVHD (٪۹/۵±)٪۸۱/۹ و برای گروه بدون cGVHD (٪۱۰/۳±)٪۶۰/۶ بود (P=۰/۰۳۳) (شکل ۲). در بیماران AML، وقوع cGVHD با کاهش احتمال عود (۳/۱۷ در مقابل ۷/۲۳) نیز همراه بود، اگرچه، این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود.

جدول ۲. تأثیر aGVHD و cGVHD بر نتیجه HSCT از خواهر یا برادر با HLA یکسان به تفکیک نوع بیماری.

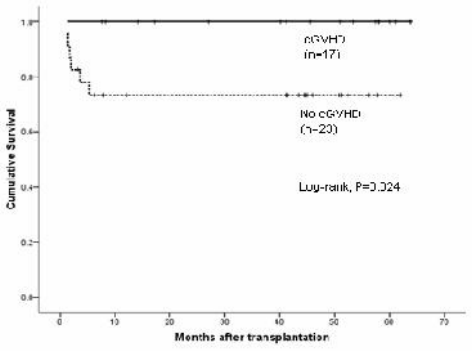
	بقا کلی		بقا بدون بیماری		عود	
	P تعیین شده توسط آزمون Log-rank		P تعیین شده توسط آزمون Log-rank		P تعیین شده توسط آزمون Gray	
	AML	ALL	AML	ALL	AML	ALL
وقوع یا عدم وقوع aGVHD	۰/۲۳	۰/۳۳۲	۰/۱۱۱	۰/۹۷۱	۰/۱۶۱	۰/۳۳۲
وقوع یا عدم وقوع cGVHD	۰/۰۲۴*	۰/۴۳۵	۰/۰۳۳*	۰/۱۵۲	۰/۳	۰/۸۰۸

*متغیرها با P≤۰/۰۵ در آنالیز تک متغیره

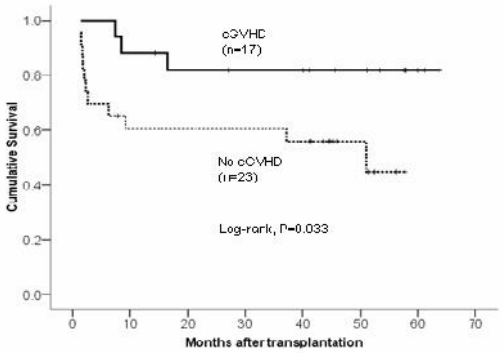
بحث و نتیجه گیری

چندین مطالعه با انجام PBSCT در بالغین مبتلا به لوسمی‌های حاد نشان داده‌اند که این نوع پیوند در مقایسه با BMT با کاهش مرگ و میر اولیه، افزایش وقوع cGVHD و افزایش بقا همراه است (۱۳-۱۰). در تأیید این مطالعات، نتایج مطالعه حاضر نیز نشان می‌دهد که در بیماران AML دریافت کننده PBSCT از خواهر یا برادر با HLA مشابه بدون تخلیه سلول T ارتباط معنی‌داری بین cGVHD و بقا وجود دارد. البته در پروتکل پیوندی مطالعه حاضر عدم تخلیه سلول‌های T را نیز می‌توان از عوامل مؤثر بر افزایش وقوع cGVHD ذکر کرد. در این مطالعه، ارتباطی میان وقوع cGVHD و بقا در بیماران ALL مشاهده نگردید.

برخی محققین نشان داده‌اند که aGVHD و cGVHD اغلب با اثر GVL همراه هستند و این اثر مثبت با کاهش عود لوسمی و طولانی شدن بقا گیرندگان ارتباط دارد (۹-۵). در مطالعه سایه‌میری[1] و همکاران در سال ۲۰۰۸ بر روی ۲۰۶ بیمار



شکل ۱. OS دو ساله بیماران AML با یا بدون cGVHD.



شکل ۲. DFS دو ساله بیماران AML با یا بدون cGVHD.

1.Sayehmiri

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]

ALL دریافت کننده HSCT، آنالیز تک متغیره نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین GVHD حاد و مزمن و OS وجود دارد (۱۹). برخلاف این مطالعه، نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در بیماران ALL ارتباطی بین GVHD حاد و مزمن و بقا وجود ندارد. دلیل نتایج مغایر این دو مطالعه می‌تواند مربوط به تعداد کم بیماران ALL در مطالعه حاضر باشد.

از سوی دیگر در این مطالعه، ارتباطی بین GVHD حاد و مزمن و عود مشاهده نگردید. این موضوع نشان می‌دهد که افزایش بقا بیماران AML به‌دنبال وقوع cGVHD در نتیجه کاهش عود لوسمی نبوده است. البته، با توجه به این که مطالعات زیادی نشان داده‌اند که افزایش بقا به‌دنبال وقوع cGVHD در نتیجه کاهش عود لوسمی می‌باشد (۹-۶)، لازم است که در آینده مطالعه‌ای در ابعاد وسیع‌تر در این زمینه صورت گیرد.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که احتمالاً وقوع aGVHD تأثیری بر هیچ‌یک از نتایج پیوند شامل بقا و عود در پروتکل PBSCT آلوژنیک از خواهر یا برادر با HLA مشابه بدون تخلیه سلول T در بیماران مبتلا به لوسمی‌های حاد جمعیت ایران ندارد. درمقابل، وقوع cGVHD یک پیشگویی کننده مهم بقا در پروتکل پیوندی ایران است که در آن بیماران AML با cGVHD در مقایسه با بیماران AML بدون cGVHD شانس بقا بیشتری دارند، اگرچه وقوع cGVHD متعاقب PBSCT تأثیری بر بقا بیماران ALL نداشت.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از راهنمایی‌های با ارزش جناب آقای دکتر نادر تاجیک دانشیار گروه ایمونولوژی پردیس همت دانشگاه علوم پزشکی تهران تقدیر و تشکر می‌گردد.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]

References

1. Le QH, Thomas X, Ecochard R, Iwaz J, Lheritier V, Michallet M, et al. Initial and late prognostic factors to predict survival in adult acute lymphoblastic leukaemia 3. Eur J Haematol.2006;77:471-479.
2. Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia in infancy. Pediatr Blood Cancer.2007;49: 1070-1073.
3. Shahsavar F, Entezami K, Alimoghaddam K. [Improved survival of acute lymphoblastic leukemia patients of HLA-A3/11 absent for donor KIR3DL2 after non-T-cell depleted HLA-identical sibling hematopoietic stem cells transplantation.Yafte.2011;2(48):19-29] (In Persian)
4. Shigematsu A, Kondo T, Yamamoto S, Sugita J, Onozawa M, Kahata K, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a conditioning regimen with medium-dose VP-16, cyclophosphamide and total-body irradiation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia 1. Biol Blood Marrow Transplant.2008;14:568-575.
5. Esperou H, Boiron JM, Cayuela JM, Blanchet O, Kuentz M, Jouet JP, et al. A potential graft-versus-leukemia effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results from the french bone marrow transplantation society 5. Bone Marrow Transplant.2003;31:909-918.
6. Baird K, Pavletic SZ. Chronic graft versus host disease. Curr Opin Hematol.2006;13:426-435.
7. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR Jr, Ringden O, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the histocompatibility and alternate stem cell source working committee of the international bone marrow transplant registry. J Clin Oncol.2004;22:4872-4880.
8. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. Blood.2002;100:406-414.
9. Min KC. The pathophysiology of chronic graft-versus-host disease: the unveiling of an enigma. Korean J Hematol.2011;46:80-87.
10. Lee SJ, Kim HT, Ho VT, Cutler C, Alyea EP, Soiffer RJ, et al. Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant.2006;38:305-310.
11. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L, Arora M, et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the bone marrow transplant survivor study. Blood.2006;108:2867-2873.
12. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, Zhang MJ, Klein JP, Rizzo JD, et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: a report from the international bone marrow transplant registry and the european group

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]

for blood and marrow transplantation. Blood.2006;108:4288-4290.
13. Baird K, Kenneth Cooke K, Schultz KR. Chronic graft versus host disease (GVHD) in children. Pediatr Clin North Am.2010;57(1):297–322.
14. Neilly IJ, Ogston M, Bennett B, Dawson AA. High grade non-Hodgkins lymphoma in the elderly–12 year experience in the Grampian Region of Scotland. Hematol Oncol.1995;13:99-106.
15. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report 1. Biol Blood Marrow Transplant.2005;11:945-956.
16. Nannya Y, Kanda Y, Oshima K, Kaneko M, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prognostic factors in elderly patients with acute myelogenous leukemia: a single center study in Japan. Leuk Lymphoma.2002;43:83-87.
17. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. Stat Med.1999;18:695-706.
18. Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. Ann Stat.1988;16:1141-1154.
19. Sayehmiri K, Eshraghian MR, Mohammad K, Alimoghaddam K, Rahimi Foroushani A, Zeraati H, et al. Prognostic factors of survival time after hematopoietic stem cell transplant in acute lymphoblastic leukemia patients: Cox proportional hazard versus accelerated failure time models. J Exp Clin Cancer Res.2008;27:74-82.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-04]