

ORIGINAL

Experiencia del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETMON-GETH) en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en leucemia aguda linfoblástica Philadelphia



Víctor Galán Gómez^a, Lydia de la Fuente Regaño^b, Antonia Rodríguez Villa^c, Cristina Díaz de Heredia Rubio^d, Marta González Vicent^e, Isabel Badell Serra^f, José María Fernández^g, Antonia Isabel Pascual Martínez^h, José María Pérez Hurtadoⁱ, Mónica López Duarte^j, M. Soledad Maldonado Regalado^k y Antonio Pérez-Martínez^{l,*}

^a Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España

^c Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^d Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^e Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^f Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^g Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^h Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga, España

ⁱ Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^j Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^k Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^l Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 5 de noviembre de 2020; aceptado el 23 de febrero de 2021

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2021

PALABRAS CLAVE

Leucemia linfoblástica aguda; Cromosoma de Philadelphia;

Resumen

Introducción: Los resultados de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con cromosoma de Philadelphia (LLA-Ph) continúan siendo desfavorables comparados con los otros tipos de leucemias linfoblásticas agudas, pese a las mejoras en los tratamientos farmacológicos y los avances del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aperezmartinez@salud.madrid.org (A. Pérez-Martínez).

BCR/ABL;
Trasplante de
progenitores
hematopoyéticos;
Imatinib;
Enfermedad de
injerto contra
receptor

Pacientes y métodos: Se ha analizado el papel del TPH alogénico en pacientes diagnosticados de LLA-Ph mediante un estudio multicéntrico donde se recogen datos pertenecientes a 70 pacientes reportados por el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH), diagnosticados de esta enfermedad trasplantados en distintos hospitales españoles entre los años 1998 y 2014.

Resultados: La realización del TPH a partir del año 2004, en primera remisión completa (RC) y con el empleo de timoglobulina (ATG) como parte del acondicionamiento, impactó favorablemente en la supervivencia global (SG). El TPH a partir del año 2004 en primera RC, así como el tratamiento con ATG y el desarrollo de enfermedad de injerto contra receptor aguda (EICRa), aumentaron la supervivencia libre de eventos (SLE). La administración de imatinib, así como la ausencia de enfermedad mínima residual previas al TPH, junto con la EICRa redujeron la probabilidad de recaída. La edad del paciente inferior a 10 años, el estado de primera RC y el empleo de ATG en el acondicionamiento disminuyeron la mortalidad relacionada con el TPH.

Conclusiones: Los pacientes en primera RC que han recibido ATG durante el acondicionamiento presentan mayores SG y SLE. La indicación de TPH debería considerarse en estas situaciones.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Acute lymphoblastic
leukemia;
Philadelphia
chromosome;
BCR/ABL;
Hematopoietic stem
cell transplantation;
Imatinib;
Graft versus host
disease

Experience of the Spanish Group for Hematopoietic Transplantation (GETMON-GETH) in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia acute lymphoblastic leukemia

Abstract

Introduction: Outcomes in patients diagnosed of acute lymphoblastic leukemia with Philadelphia chromosome (Ph-ALL) remains unfavourable compared to other subtypes of acute lymphoblastic leukemia despite improvements in drug treatments as well as advances in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Patients and methods: The role of allogeneic HSCT in Ph-ALL patients has been analysed through a multicentric study where data belonging to 70 patients diagnosed of this entity in different center that received HSCT between years 1998 and 2014, were reported by the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH).

Results: The performance of HSCT from year 2004, in first complete remission (CR) status with thymoglobulin (ATG) based conditioning had a favorable impact on overall survival (OS). HSCT performance from year 2004, in first CR with ATG-based conditioning in addition to acute graft versus host disease (aGvHD) development, increased event free survival (EFS). Treatment with imatinib as well as undetectable minimal residual disease (MRD) prior to HSCT, combined with aGvHD, reduced risk of relapse (RR). Patient age less than 10 years when HSCT, first CR and ATG-based conditioning were associated to a lower transplant related mortality (TRM).

Conclusions: Patients that could achieve first CR that also received ATG-based conditioning had a better OS and EFS, so HSCT should be considered for this group of patients.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer infantil supone la primera causa de muerte por enfermedad desde el primer año de vida hasta la adolescencia. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente¹. La mortalidad debida a esta enfermedad ha disminuido notablemente en los últimos años, llegando a tasas de supervivencia global (SG) a los 5 años superiores al 90%². Sin embargo, la presencia de alteraciones genéticas como la translocación (9;22), encontrada entre el 2 y el 4% de los pacientes pediátricos con LLA se asocia a un mayor riesgo de refractariedad y de recaída³.

El cromosoma resultante de la translocación (9;22) (q34;q11) es conocido con el nombre de cromosoma de Philadelphia. Fue descrito por primera vez en 1960 por Nowell y Hungerford⁴ en pacientes adultos con leucemia mieloide crónica, y posteriormente se asoció con la patogenia de algunos tipos de leucemia mieloide aguda, LLA y leucemias de linaje ambiguo. La translocación (9;22) del gen codificante para la tirosín-cinasa ABL1 (cromosoma 9) y el promotor BCR (cromosoma 22) genera el gen de fusión BCR-ABL1, que codifica a su vez una proteína con actividad tirosín-cinasa constitucional⁵. Este hecho confiere en los precursores hematopoyéticos una activación permanente de

vías de proliferación celular, favoreciendo la patogenia de la enfermedad mediante la inhibición de vías de diferenciación y la dotación de resistencia a los tratamientos habituales⁶.

Los pacientes con diagnóstico de LLA con cromosoma de Philadelphia (LLA-Ph) han sido considerados tradicionalmente de alto riesgo y de pronóstico desfavorable. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha mejorado la supervivencia de manera significativa en este tipo de enfermedad, frente al empleo exclusivo de quimioterapia^{7,8}.

La incorporación de fármacos inhibidores de la tirosinasa (ITK) al tratamiento quimioterápico estándar ha supuesto una mejoría considerable en el pronóstico de la LLA-Ph, alcanzando supervivencias libres de eventos a los 5 años en torno al 70%^{9,10}, aunque aún inferior al resto de los pacientes pediátricos con LLA no Ph¹¹.

El imatinib es un ITK que ejerce su acción biológica al interactuar con ABL, inhibiendo su fosforilación y, por tanto, la activación de cascadas de señalización intracelular relacionadas con proliferación. Además, favorece la apoptosis celular¹²⁻¹⁴. En combinación con quimioterapia intensiva seguida de TPH, ha demostrado mayores tasas de supervivencia¹⁵⁻¹⁸. Sin embargo, en monoterapia no ha demostrado efectividad debido al desarrollo de resistencias¹¹.

La respuesta precoz al tratamiento determinada por la cuantificación de la enfermedad mínima residual (EMR) mediante técnicas inmunofenotípicas o moleculares, como la reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (qPCR), constituye un factor pronóstico de gran relevancia en la LLA, obteniéndose mejores resultados en aquellos pacientes que consiguen negativizarla^{10,19-21}.

Los pacientes tratados con quimioterapia convencional e imatinib que al finalizar la inducción alcanzan remisión completa (RC) con EMR negativa son considerados de bajo riesgo. En este grupo de pacientes, los resultados en cuanto a supervivencia no son inferiores a aquellos que además reciben TPH. Sin embargo, aquellos pacientes que al finalizar la inducción presentan EMR positiva, considerados en este caso de alto riesgo, sí que obtendrían mejores tasas de supervivencia con la realización de TPH^{9,15,22}.

Actualmente, en nuestro país los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA-Ph reciben tratamiento quimioterápico según el protocolo de la Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica (SEHOP) y el Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA) versión 2013, dentro del grupo de pacientes de alto riesgo, asociando imatinib desde el día 15 de la inducción al tratamiento quimioterápico convencional.

El objetivo principal de este estudio es analizar el impacto clínico del TPH en nuestro medio en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA-Ph, analizando la serie histórica reportada por el Grupo Español de Trasplante de Médula en Niños (GETMON) junto con el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH).

Pacientes y métodos

Pacientes

Se ha realizado un estudio observacional, multicéntrico y de carácter retrospectivo, durante los años 1998-2014 en el que

Tabla 1 Características de los pacientes al diagnóstico de la LLA-Ph (n = 70)

<i>Centros participantes</i>	10
<i>Mediana de edad al diagnóstico en años (RIQ)</i>	7,66 (6,67)
<i>Sexo (n/%)</i>	
Varones	41/58,57
Mujeres	29/41,43
<i>Leucocitos al diagnóstico × 10⁹/l (RIQ)</i>	45 (93,9)
<i>Infiltración del SNC (n/%)</i>	
Sí	1/1,43
No	69/98,57
<i>EMR (qPCR BCR/ABL1) tras inducción (n/%)</i>	
Positiva	37/52,86
Negativa	33/47,14
<i>Quimioterapia + imatinib (n/%)</i>	
Sí	42/60
No	28/40

EMR: enfermedad mínima residual; qPCR: reacción en cadena de polimerasa cuantitativa; RIQ: rango intercuartilico; SNC: sistema nervioso central.

se ha incluido a 70 pacientes con diagnóstico de LLA-Ph que recibieron TPH pertenecientes a 10 hospitales españoles. La mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad fue de 7,66 años (rango intercuartilico [RIQ] 6,67). Las características clínicas de los pacientes y la enfermedad al diagnóstico se muestran en la [tabla 1](#).

Los pacientes fueron tratados de acuerdo con los protocolos de la SEHOP y el PETHEMA, y el protocolo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM).

El estudio ha sido realizado sin modificar ningún dato de los sistemas de información y sin mantener contacto directo con los pacientes. Los datos han sido codificados asignando un número de caso a cada paciente e incluyendo los datos demográficos estrictamente necesarios para el análisis de los resultados. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz.

Situación clínica en el momento del TPH

Se incluyó a pacientes en primera, segunda o posteriores remisiones completas. La medición de la EMR se realizó mediante el inmunofenotipo o mediante qPCR del gen BCR/ABL1. Un total de 46 pacientes (65,72%) recibieron tratamiento con imatinib: 30 pacientes lo recibieron exclusivamente previo al TPH, 4 de manera posterior y 12 pacientes lo recibieron antes y después del TPH. Otros ITK, además de imatinib, fueron empleados en determinados pacientes ([tabla 2](#)).

Tipo de donante, fuente de progenitores hematopoyéticos y acondicionamiento

Los donantes fueron familiares o no emparentados HLA idénticos en todos los casos. Las fuentes de progenitores hematopoyéticos posibles fueron sangre de cordón umbilical, médula ósea o sangre periférica. Se consideró acondicionamiento mieloablativo aquel que incluía

Tabla 2 Características del TPH

Mediana de edad al TPH en años (RIQ)	9 (7,51)
Estado previo al TPH (n/%)	
1. ^a Remisión completa	52/74,28
2. ^a Remisión completa	9/12,86
> 2. ^a remisión completa	9/12,86
qPCR BCR/ABL1 previa al TPH (n/%)	
Positiva	30/42,86
Negativa	36/51,43
Imatinib (n/%)	
Previo TPH	30/42,86
Post-TPH	4/5,71
Previo y post-TPH	12/17,14
Nunca	24/34,29
Otros ITK	
Dasatinib	4/5,7
Dasatinib y nilotinib	3/4,3
Tipo de donante (n/%)	
Familiar HLA idéntico	24/34,29
No familiar HLA idéntico	46/65,71
Fuente de PH (n/%)	
SCU	21/30
MO	32/45,71
SP	17/24,29
Acondicionamiento (n/%)	
Mieloablato	55/78,57
Intensidad reducida	15/21,43
ICT (n/%)	
Sí	41/58,57
No	29/41,43
Profilaxis EICR con ATG (n/%)	
Sí	41/58,57
No	29/41,3
Mediana de células nucleadas totales infundidas $\times 10^9/l$ (RIQ)	26,2 (45,77)
Fallo de injerto (n/%)	2/2,86
Inmunosupresión farmacológica (n/%)	
CsA	10/14,3
CsA + MTX	38/54,3
CsA + PRED	16/22,9
CsA + MMF	3/4,3
EICR aguda (n/%)	
Grado II	11/15,71
Grado II-IV	27/38,57
EICR crónica (n/%)	17/24,29
Infecciones (n/%)	24/34,3
Recaída (n/%)	15/21,43
Estatus (n/%)	
Vivos	38/54,28
Fallecidos	32/45,72
Causas de mortalidad (n/%)	
Recaída	6/18,75
Relacionada con el trasplante	26/81,25

Tabla 2 (continuación)

Causas de MRT (n/%)	
Infección	11/42,31
EICR	7/26,92
Neumonía idiopática	4/15,38
Hemorragia	1/3,85
SOS	1/3,85
MAT	1/3,85
Segunda neoplasia	1/3,85
Mediana seguimiento en años (RIQ)	6,92 (12,25)

ATG: timoglobulina; CsA: ciclosporina A; EICR: enfermedad de injerto contra receptor; ICT: irradiación corporal total; ITK: inhibidores tirosín-cinasa; MAT: microangiopatía trombótica post-trasplante; MMF: micofenolato mofetil; MO: médula ósea; MRT: mortalidad relacionada con el TPH; MTX: metotrexato; PH: progenitores hematopoyéticos; PRED: prednisona; RIQ: rango intercuartílico; SCU: sangre de cordón umbilical; SOS: síndrome de obstrucción sinusoidal; SP: sangre periférica; TPH: trasplante de progenitores hematopoyético.

irradiación corporal total (ICT) o busulfán a altas dosis, y acondicionamiento de intensidad reducida aquel que combinaba fludarabina con agentes alquilantes. Tanto el tratamiento inmunosupresor post-trasplante como su duración se realizaron según criterios de cada centro. Se consideró como variable para el estudio el haber recibido tratamiento con timoglobulina (ATG) como profilaxis frente a la enfermedad de injerto contra receptor (EICR). El resto de las variables relacionadas con el TPH se recogen en la [tabla 2](#).

Complicaciones posttrasplante

Se contabilizaron los fallos de injerto (tanto primarios como secundarios) en una única categoría. La EICR se ha recogido acorde con los criterios del National Institutes of Health (NIH)^{23,24}. En el estudio se ha considerado EICR aguda leve en grado I y moderada-grave en grados II-IV. Se recogieron las infecciones que a juicio de cada centro fueron consideradas graves por precisar ingreso hospitalario u otro tipo de intervención.

Recaída, estatus al final del seguimiento y mortalidad relacionada con el trasplante

Se recoge la frecuencia de pacientes que presentan cualquier tipo de recaída (medular, extramedular o combinada) a lo largo del seguimiento, así como el estatus (vivo o fallecido) al finalizar el periodo de reclutamiento. El seguimiento de los pacientes fue llevado a cabo hasta su fallecimiento o en su defecto, hasta noviembre del 2020.

Definimos muerte relacionada con el TPH (mortalidad relacionada con el trasplante [MRT]) como cualquier causa de muerte no relacionada con la recaída leucémica. Las causas de MRT se recogen en la [tabla 2](#).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se ha empleado el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)

versión 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Las variables cualitativas se han reportado empleando frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas empleando como medida de centralización la mediana y el RIQ como medida de dispersión. Para la comparación de variables cualitativas se ha empleado la prueba de la chi al cuadrado. En el análisis de supervivencia, la SG, supervivencia libre de eventos (SLE), probabilidad de recaída (PR) y la MRT se han realizado mediante el método de Kaplan-Meier. Su comparación se ha llevado a cabo mediante el test de Log-Rank, expresándose mediante el porcentaje y el intervalo de confianza del 95%, o su desviación estándar (DE). Las diferentes variables descritas se analizaron para su asociación con la SG, SLE, PR y MRT. Se realizó un estudio univariante de las diferentes variables mediante el método proporcional de Cox, cociente de riesgos instantáneos. Las variables con significación estadística ($p < 0,1$) se incluyeron posteriormente en un análisis multivariante de Cox con el modelo avanzar por pasos. Un valor de $p \leq 0,05$ ha sido considerado estadísticamente significativo.

Resultados

El TPH se realizó en 52 (74,28%) pacientes en primera RC, en 9 (12,86%) pacientes en segunda RC y en 9 (12,86%) pacientes en remisiones posteriores. En 36 (51,4%) pacientes la EMR fue negativa antes del TPH.

La fuente de progenitores hematopoyéticos fue médula ósea en 32 (45,7%) pacientes, siendo 13 (18,57%) de ellos donantes familiares idénticos; sangre de cordón umbilical en 21 (30%), uno de ellos donante familiar idéntico, y sangre periférica movilizada en 17 (24,3%) pacientes, siendo 10 (14,28%) de ellos donantes familiares idénticos.

El acondicionamiento fue mieloablatoivo en 55 (78,57%) de los TPH e incluyó ICT en 41 (58,57%). Un total de 41 (58,57%) pacientes incluyeron ATG en el acondicionamiento. Todos los pacientes recibieron ciclosporina en monoterapia o con algún otro inmunosupresor postrasplante (tabla 2).

Un total de 2 (2,86%) pacientes presentaron fallo de injerto. La complicación más frecuente postrasplante fue la EICR, que se manifestó en 38 pacientes (54,3%) de forma aguda y en 17 pacientes (24,3%) de forma crónica.

Entre los enfermos que presentaron EICR aguda, 11 pacientes (28,9%) presentaron grado leve, mientras que 27 (71,1%), grado moderado-grave. Las complicaciones infecciosas aparecieron en 24 pacientes (34,3%), suponiendo la segunda complicación más frecuente.

Recayeron un total de 15 pacientes (21,43%). Se contabilizó un total de 32 fallecidos (45,72%): 6 (18,75%) fallecimientos por recaída y 26 (81,25%) por causas relacionadas por el trasplante (tabla 2).

La mediana de seguimiento de la cohorte fue de 6,92 años (RIQ 12,25). La SG y la SLE a los 6 años fue del 56,9% (DE 5,9%) y del 48,4% (DE 6%), respectivamente. La PR y la MRT a los 6 años fueron del 23,7% (DE 6,1%) y del 35,7% (DE 6%), respectivamente (fig. 1).

En la figura 2 se representa el aumento estadísticamente significativo de la SG, la SLE, la PR y la MRT de aquellos pacientes trasplantados en primera RC.

El empleo de imatinib fue significativamente mayor a partir del año 2004. Además, en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con imatinib de forma exclusiva

previo al TPH se obtuvieron los menores porcentajes de recidiva (10%, $p = 0,006$), en comparación con aquellos pacientes que no recibieron imatinib, que lo hicieron conjuntamente pre y post-TPH, o únicamente post-TPH (tabla 3).

Análisis univariante de la SG, la SLE, la PR y la MRT

La realización del TPH a partir de 2004, la enfermedad en primera RC y la administración de ATG durante el acondicionamiento impactaron favorablemente en la SG. La realización del TPH a partir de 2004, la enfermedad en primera RC, el empleo de ATG en el acondicionamiento y el desarrollo de EICR aguda mejoraron la SLE. Con respecto a la PR, las variables tratamiento con imatinib, la ausencia de EMR, así como el desarrollo de EICR aguda, ejercieron un efecto protector. En el análisis de la MRT, las variables límite de edad de 10 años, enfermedad en primera RC y empleo de ATG como parte del acondicionamiento ejercieron un impacto favorable (tabla 4).

Análisis multivariante de la SG, SLE, PR y MRT

El empleo de ATG en el acondicionamiento, la realización del TPH en primera RC, además de la realización del mismo a partir del año 2004, ejercieron un efecto favorable en la SG. La realización del TPH en primera RC, el empleo de ATG y la realización del mismo a partir del año 2004 aumentaron la SLE. La administración de imatinib junto a la EMR indetectable previa al TPH disminuyeron la PR. Por último, el empleo de ATG en el acondicionamiento, así como la realización del TPH a partir del año 2004, disminuyeron la MRT (tabla 5).

Discusión

Este trabajo recoge la experiencia nacional del TPH pediátrico en la LLA-Ph, una enfermedad poco frecuente y de mal pronóstico, en un periodo prolongado de 22 años.

Los datos presentados reflejan un papel relevante del uso del imatinib previo al TPH, impactando de manera notable en la PR. Este hecho va en consonancia con lo reportado en estudios previos^{9,25,26}. Sin embargo, cabe mencionar que algunos autores cuestionan el papel del imatinib en el aumento de las tasas de supervivencia^{27,28}.

De manera general, se refleja la experimentación de una mejora progresiva en los resultados del TPH. Este hecho se manifiesta significativamente en las mayores SG y SLE, así como en la menor MRT observadas en los procedimientos realizados a partir del año 2004. Tanto el aumento de la experiencia acumulada, como la optimización respecto a la selección de donantes, junto a las estrategias de acondicionamiento, los avances en la terapia inmunosupresora y las adecuadas profilaxis podrían explicar este punto de inflexión²⁹.

En la misma línea resulta importante el estado de la enfermedad previa al TPH. Aquellos pacientes tratados mediante TPH en primera RC presentan mejores SG y SLE, con menor MRT. La ausencia de EMR, por otro lado, se relaciona con una menor PR. En el análisis univariante, la edad del paciente en el momento del trasplante parece tratarse

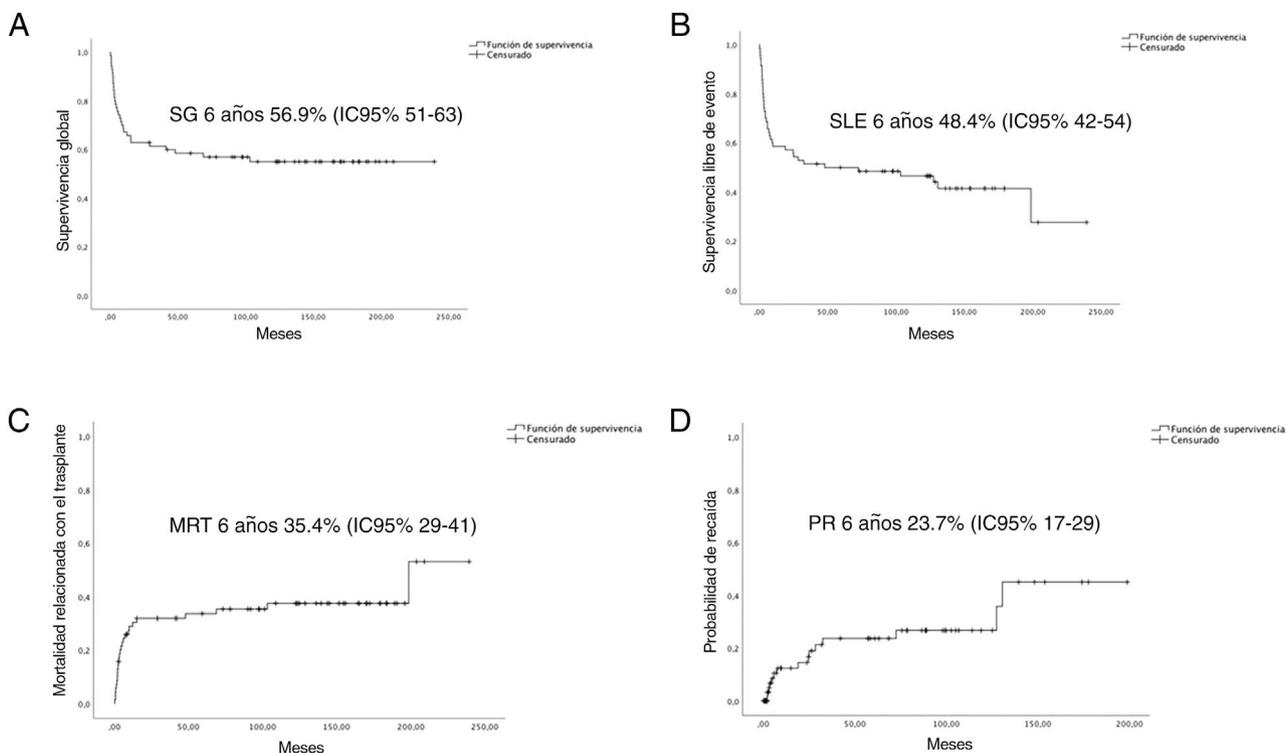


Figura 1 A) Curvas de supervivencia global (SG). B) Supervivencia libre de eventos (SLE). C) Mortalidad relacionada con el TPH (MRT). D) Probabilidad de recaída (PR) a los 6 años.

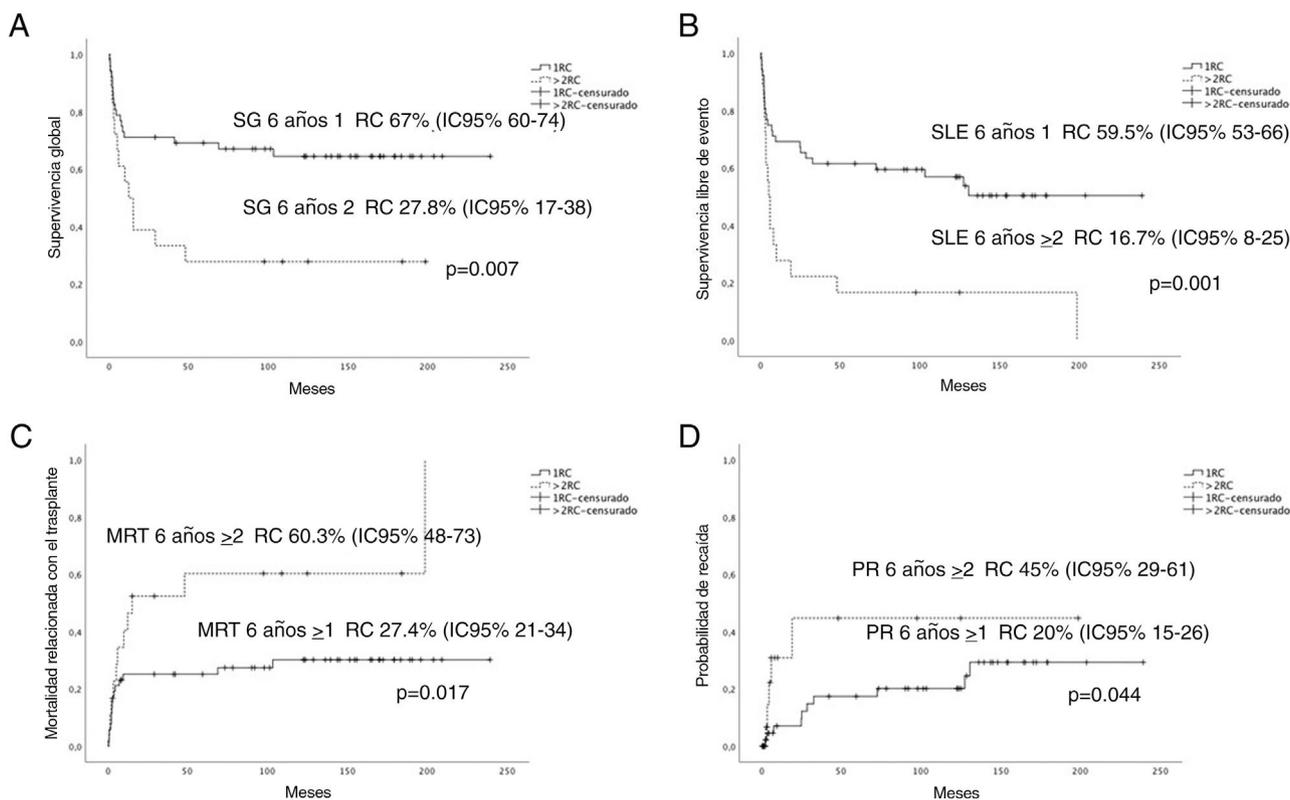


Figura 2 A) Curvas de supervivencia global (SG). B) Supervivencia libre de eventos (SLE). C) Mortalidad relacionada con el TPH (MRT). D) Probabilidad de recaída (PR) a los 6 años.

IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; 1RC: primera remisión completa; > 2RC: segunda o posterior remisión completa.

Tabla 3 Distribución de frecuencias según el momento en el que se administra imatinib

Variable	No imatinib (N = 24)	Imatinib pre (N = 30)	Imatinib post (N = 4)	Imatinib pre + post (N = 12)	Global (N = 70)	p
<i>Año TPH</i>						
< 2004	17 (70,8%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	19 (27,1%)	0,000
>2004	7 (29,2%)	30 (100%)	2 (50%)	12 (100%)	51 (72,9%)	
<i>Recidiva</i>	4 (16,7%)	3 (10%)	3 (75%)	5 (41,7%)	15 (21,4%)	0,006
<i>Fallecimiento</i>	15 (62,5%)	10 (33,3%)	3 (75%)	4 (33,3%)	32 (45,71%)	0,08

EMR: enfermedad mínima residual; RC: remisión completa; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 4 Análisis univariante de la Supervivencia Global (SG), Supervivencia Libre de Eventos (SLE), Probabilidad de Recaída (PR) y Muerte Relacionada con el TPH (MRT)

	SG 6 años		SLE 6 años		PR 6 años		MRT 6 años	
	% (DE)	p						
<i>General</i>	56,9 (5,9)		48,4 (6)		23,7 (6,1)		35,4 (6)	
<i>Año TPH</i>								
< 2004	36,8 (11)	0,025	31,6 (10,7)	0,047	28,7 (14,1)	0,669	47,4 (11)	0,09
≥ 2004	64,4 (6,8)		54,8 (7)		22,2 (6,7)		30,7 (6)	
<i>Edad</i>								
< 10 años	62,9 (7,1)	0,163	52 (7,4)	0,452	22,5 (7,1)	0,903	31,4 (7)	0,05
≥ 10 años	45,5 (10,2)		41,7 (10)		26,8 (11,9)		43 (10,3)	
<i>Donante</i>								
Familiar	57,8 (10,2)	0,598	54,2 (10)	0,3	25,1 (9,8)	0,742	26,9 (9,6)	0,27
No familiar	56,3 (7,3)		41,7 (10)		22,4 (7,6)		37,4 (7,2)	
<i>Imatinib</i>								
No	41,7 (10,1)		37,5 (9,9)		83,9 (10,4)		51 (10)	
Previo TPH	69,2 (8,6)	0,101	62,2 (8,8)	0,07	13 (7,1)	0,009	30,8 (8,6)	0,13
Post-TPH	25 (21,7)		25 (21)		37,5 (2,86)		25 (21,7)	
Pre-post-TPH	66,7 (13,6)		41,7 (14,2)		49,1 (16,4)		17,5 (11)	
<i>EMR</i>								
Positiva	60,9 (8,2)	0,365	39,7 (9)	0,14	50 (35,4)	0,009	37,8 (9)	0,5
Negativa	56,5 (9,1)		58,3 (8,2)		13,4 (6,3)		31 (7,9)	
<i>Estatus pre TPH</i>								
1.º RC	67,1 (6,6)	0,02	59,5 (6,8)	0,003	17,7 (6,1)	0,134	27,4 (6,3)	0,05
2.º RC	11,1 (10,5)		11,1 (0,5)		41,7 (25,1)		77,8 (17,8)	
> 2.º RC	44,4 (16,6)		22,2 (13,9)		50 (20,4)		46,7 (17,3)	
<i>ATG</i>								
Sí	70,7 (7,1)	0,008	58,5 (7,7)	0,025	23,7 (7,4)	0,736	20,2 (7)	0,004
No	37,2 (9,1)		34,5 (8,8)		22,1 (10,2)		57,1 (9,6)	
<i>ICT</i>								
No	52,9 (9,2)	0,745	42,8 (9,1)	0,295	30,9 (10,6)	0,119	38,1 (9,2)	0,7
Sí	59,9 (7,8)		52,5 (7,9)		18,2 (6,8)		33,6 (8,1)	
<i>EICR aguda</i>								
No	54,7 (6,8)	0,431	37,5 (8,6)	0,007	39,4 (10,3)	0,009	36 (8,7)	0,8
Sí	63,3 (12)		57 (8)		11,3 (6,3)		35,2 (7,9)	
<i>EICR crónica</i>								
No	50 (8)	0,365	45,1 (6,9)	0,237	24,8 (7,3)	0,335	36,5 (6,7)	0,781
Sí	62,9 (7,9)		58,8 (11,4)		21,6 (11,2)		31,4 (11,7)	

ATG: timoglobulina; EICR: enfermedad de injerto contra receptor; EMR: enfermedad mínima residual; RC: remisión completa; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 5 Análisis multivariante de supervivencia global (SG), supervivencia libre de eventos (SLE), probabilidad de recaída (PR) y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT)

Marcador	Parámetro	p	HR	IC del 95%
SG	ATG	0,001	0,232	0,095-0,567
	Estatus TPH	0,025	1,722	1,069-2,78
	TPH a partir de 2004	0,009	3,288	1,343-8,05
SLE	Estatus TPH	0,002	1,832	1,251-2,682
	ATG	0,007	0,387	0,194-0,771
	TPH a partir de 2004	0,01	2,537	1,235-5,13
PR	Imatinib	0,021	2,585	1,155-5,788
	EMR	0,023	10,5	1,388-79,447
MRT	ATG	0,002	0,249	0,106-0,589
	TPH a partir de 2004	0,17	2,82	1,199-6,631

ATG: timoglobulina; EMR: enfermedad mínima residual; HR: *hazard ratio*; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

de un factor importante, hecho que se constata debido a que son los pacientes menores de 10 años son los que menor tasa de MRT presentan²⁶.

El aumento de supervivencia en pacientes tratados con quimioterapia e ITK plantea la posibilidad de que no todos los pacientes con LLA-Ph sean tratados mediante TPH en primera RC. El estudio COG-AALL0031 mostró que los pacientes tratados con quimioterapia asociada a imatinib que no habían recibido TPH presentaban una SLE a los 5 años del 70 (12%), sin mostrar diferencias significativas en comparación con los pacientes trasplantados de donante familiar, 65 (11%), o no emparentado, 59 (15%)¹⁰. En el estudio EsPhALL2010, los pacientes fueron tratados con imatinib y quimioterapia. El TPH se realizó en pacientes de alto riesgo y en pacientes de bajo riesgo que dispusieran de donante HLA idéntico. La SLE a los 5 años en pacientes de bajo riesgo fue de 62,7% (IC95% 52-71,6) y del 46,3% (IC 95% 32,3-59,2) en pacientes de riesgo alto. Se encontró un aumento significativo de SLE en pacientes de bajo riesgo tratados con quimioterapia e imatinib sobre los que además recibieron TPH en primera RC^{9,26}.

De este modo, la opción de TPH debería contemplarse en aquellos pacientes que no consigan negativización de EMR al final de la inducción y no de manera rutinaria, debido a los buenos resultados obtenidos con el tratamiento quimioterápico junto a los ITK en pacientes de bajo riesgo. En el presente estudio, el empleo de imatinib impactó de manera significativa en la mejor evolución de los TPH a partir del año 2004, disminuyendo las cifras de recidiva. Sin embargo, existen algunos resultados controvertidos en cuanto a los pacientes tratados con ITK^{25,26,30}.

En la serie se puede observar un número importante de pacientes que desarrollan EICR, tanto en su forma aguda como crónica, pero sin llegar a observarse un impacto negativo sobre la supervivencia. Esta observación ya ha sido descrita previamente²⁷. Más aún, es llamativo cómo los pacientes que desarrollan EICR aguda presentan mejor SLE y menor PR en el análisis univariante. Esto podría explicarse por el «*graft versus leukemia effect*» asociado a la EICR. Otros estudios han relacionado el desarrollo de EICR

crónica con una menor incidencia de recaída, actuando de este modo como factor protector³¹.

El tratamiento con ATG como parte del acondicionamiento impactó favorablemente en la SG y la SLE. Al disminuir la MRT, actúa a modo de factor protector sobre la aparición de formas graves de EICR, tal como otros estudios han reportado³²⁻³⁴.

El empleo de la ICT en la infancia es cuestionado en la actualidad debido a sus importantes efectos secundarios tardíos³⁵. Un estudio reciente³⁶ no relaciona la ICT con variaciones en cuanto a supervivencia y PR en niños que reciben ICT previa al TPH, haciéndolo en cambio con la aparición de EICR. En este estudio retrospectivo, nuestros hallazgos son similares.

Como se citó previamente, en nuestro trabajo la EMR negativa impacta fundamentalmente disminuyendo la PR. Sin embargo, los datos aportados en nuestro estudio no logran discernir cuál de las diferentes técnicas empleadas para su cuantificación (citométricas o moleculares) son las más apropiadas para ello³⁶.

En relación con trabajos previos, no se han observado diferencias entre los pacientes que recibieron el TPH de donante idéntico familiar y aquellos que lo hicieron de un donante idéntico no familiar^{8,37}. Este dato es de gran relevancia, ya que la mayoría de los pacientes no dispondrá de donante familiar idéntico.

Es por lo anteriormente expuesto por lo que consideramos importante comunicar los resultados de nuestro trabajo, más aún dado el papel tan relevante que el tratamiento con células CAR-T en leucemias agudas linfoblásticas de precursores B presenta en la actualidad. Sin embargo, es necesario recordar que las indicaciones para terapia celular CAR-T en LLA-Ph quedan reservadas para casos de intolerancia o refractariedad a 2ITK, o en casos en que estos fármacos se encuentren contraindicados. A pesar de ello, se han reportado resultados favorables con el empleo de estas terapias³⁸⁻⁴⁰.

El estudio presenta algunas limitaciones, fundamentalmente derivadas de ser un estudio retrospectivo de carácter multicéntrico y en un intervalo prolongado.

Conclusiones

Existe un efecto beneficioso del imatinib sobre el estado de la enfermedad previo al trasplante, favoreciendo tanto la RC como la negativización de la EMR, y disminuyendo de este modo la PR.

Los pacientes en primera RC que han recibido ATG como parte del acondicionamiento, presentan mayores SG y SLE, por lo que la opción terapéutica del TPH debería ser considerada en estas situaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a los Fondos FEDER (FIS) PI18/01301, así como al Instituto de Salud Carlos III y a la Fundación Cris contra el Cáncer (<http://criscancer.org>), por su apoyo.

Bibliografía

- Cunningham RM, Walton MA, Carter PM. The major causes of death in children and adolescents in the United States. *N Engl J Med*. 2018;379:2468–75, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMSr1804754>.
- Madhusoodhan PP, Carroll WL, Bhatla T. Progress and prospects in pediatric leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016;46:229–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cppeds.2016.04.003>.
- Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381:1943–55, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62187-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62187-4).
- Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst*. 1960;25:85–109.
- Kang Z-J, Liu Y-F, Xu L-Z, Long ZJ, Huang D, Yang Y, et al. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer*. 2016;35:48, <http://dx.doi.org/10.1186/s40880-016-0108-0>.
- Bernt KM, Hunger SP. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol*. 2014;4:54, <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2014.00054>.
- Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;342:998–1006, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200004063421402>.
- Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol*. 2010;28:4755–61, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010301325>.
- Biondi A, Schrappe M, de Lorenzo P, Castor A, Lucchini G, Gandemer V, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): A randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol*. 2012;13:936–45, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70377-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70377-7).
- Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28:1467–71, <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2014.30>.
- Bleckmann K, Schrappe M. Advances in therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood and adolescence. *Br J Haematol*. 2016;172:855–69, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13896>.
- Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*. 1996;2:561–6, <http://dx.doi.org/10.1038/nm0596-561>.
- Barr RD. Imatinib mesylate in children and adolescents with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:18–25, <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.22484>.
- Zitvogel L, Rusakiewicz S, Routy B, Ayyoub M, Kroemer G. Immunological off-target effects of imatinib. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13:431–46, <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.41>.
- Rives S, Estella J, Gómez P, López-Duarte M, de Miguel PG, Verdeguer A, et al. Intermediate dose of imatinib in combination with chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation improves early outcome in paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL): Results of the Spanish Cooperative Group SHOP studies ALL-94 ALL-99 and ALL-2005. *Br J Haematol*. 2011;154:600–11, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08783.x>.
- Rives S, Camós M, Estella J, Gómez P, Moreno MJ, Vivanco JL, et al. Longer follow-up confirms major improvement in outcome in children and adolescents with Philadelphia chromosome acute lymphoblastic leukaemia treated with continuous imatinib and haematopoietic stem cell transplantation Results from the Spanish Cooperative Study SHOP/ALL-2005. *Br J Haematol*. 2013;162:419–21, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12373>.
- Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: Addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123:843–50, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-09-529008>.
- Manabe A, Kawasaki H, Shimada H, Kato I, Kodama Y, Sato A, et al. Imatinib use immediately before stem cell transplantation in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results from Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) Study Ph(+) ALL04. *Cancer Med*. 2015;4:682–9, <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.383>.
- Borowitz MJ, Pullen DJ, Shuster JJ, Viswanatha D, Montgomery K, Willman CL, et al. Minimal residual disease detection in childhood precursor-B-cell acute lymphoblastic leukemia: Relation to other risk factors. A Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 2003;17:1566–72, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2403001>.
- Denys B, van der Sluijs-Gelling AJ, Homburg C, van der Schoot CE, de Haas V, Philippé J, et al. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013;27:635–41, <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2012.231>.
- Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, van der Sluijs-Gelling AJ, Gaipa G, Bartels M, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017;129:347–57, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-07-726307>.
- Xue Y-J, Cheng Y-F, Lu A-D, Wang Y, Zuo YX, Yan CH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, especially haploidentical may improve long-term survival for high-risk pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the tyrosine kinase inhibitor era. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:1611–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.007>.

23. Jamil MO, Mineishi S. State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment. *Int J Hematol*. 2015;101:452–66, <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-015-1785-1>.
24. 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;53:1401–15, <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-018-0204-7>.
25. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, Sather H, Devidas M, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A children's oncology group study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5175–81, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008212514>.
26. Biondi A, Gandemer V, de Lorenzo P, Cario G, Campbell M, Castor A, et al. Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL2010): A prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial. *Lancet Haematol*. 2018;5:e641–52, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30173-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30173-X).
27. Fagioli F, Zecca M, Rognoni C, Lanino E, Balduzzi A, Berger M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: A retrospective multicenter study of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:852–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.10.015>.
28. Burke MJ, Cao Q, Trotz B, Weigel B, Kumar A, Smith A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allogeneic HCT) for treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:1289–94, <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.22263>.
29. McDonald GB, Sandmaier BM, Mielcarek M, Sorror M, Pergam SA, Cheng GS, et al. Survival nonrelapse mortality, and relapse-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Comparing 2003-2007 versus 2013-2017 cohorts. *Ann Intern Med*. 2020;172:229–39, <http://dx.doi.org/10.7326/M19-2936>.
30. Akahoshi Y, Nishiwaki S, Mizuta S, Ohashi K, Uchida N, Tanaka M, et al. Tyrosine kinase inhibitor prophylaxis after transplant for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Science*. 2019;110:3255–66, <http://dx.doi.org/10.1111/cas.14167>.
31. Pérez-Martínez A, Ferreras C, Pascual A, Gonzalez-Vicent M, Alonso L, Badell I, et al. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am J Hematol*. 2020;95:28–37, <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25661>.
32. Deeg HJ, Storer BE, Boeckh M, Martin PJ, McCune JS, Myerson D, et al. Reduced incidence of acute and chronic graft-versus-host disease with the addition of thymoglobulin to a targeted busulfan/cyclophosphamide regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:573–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.12.036>.
33. Walker I, Panzarella T, Couban S, Couture F, Devins G, Elemetry M, et al. Addition of anti-thymocyte globulin to standard graft-versus-host disease prophylaxis versus standard treatment alone in patients with haematological malignancies undergoing transplantation from unrelated donors: Final analysis of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7:e100–11, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30220-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30220-0).
34. Giebel S, Labopin M, Czerw T, Socié G, Blaise D, Ghavamzadeh A, et al. Impact of anti-thymocyte globulin on results of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Eur J Cancer*. 2019;106:212–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.003>.
35. Willard VW, Leung W, Huang Q, Zhang H, Phipps S. Cognitive outcome after pediatric stem-cell transplantation: Impact of age and total-body irradiation. *J Clin Oncol*. 2014;32:3982–8, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014562223>.
36. Friend BD, Bailey-Olson M, Melton A, Shimano KA, Kharbanda S, Higham C, et al. The impact of total body irradiation-based regimens on outcomes in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28079, <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.28079>.
37. Shin J, Lee NY, Kim S, Lee JW, Jang PS, Chung NG, et al. Outcome and prognostic factors of children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in first remission. *Blood Res*. 2019;54:45–51, <http://dx.doi.org/10.5045/br.2019.54.1.45>.
38. He CX, Xue L, Qiang P, Xu H, Zhang XH, Liu X, et al. [Safety and efficacy of CD19-targeted CAR-T cells in 14 patients with refractory/relapsed Philadelphia chromosome-positive acute B-precursor lymphoblastic leukemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;41:490–4, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.010>.
39. Geyer MB, Manjunath SH, Evans AG, Park JH, Davila ML, Cutler CS, et al. Concurrent therapy of chronic lymphocytic leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia utilizing CD19-targeted CAR T-cells. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:1717–21, <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2017.1390237>.
40. Li L-Z, Sun Q, Fang Y, Yang LJ, Xu ZY, Hu JH, et al. A report on Lineage switch at relapse of CD19 CAR-T therapy for Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Chin Med J*. 2020;133:2001–3, <http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000962>.