

# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**Facultat de Medicina i Odontologia**

Departament de Medicina



**TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS  
EN ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

**Elvira Mora Casterá**

Dirigida por:

**Prof. Miguel A. Sanz Alonso**

**Dr. Jaime Sanz Caballer**

**Prof. José María Ribera Santasusana**





VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Departament de Medicina

**MIGUEL A. SANZ ALONSO**, Catedrático y Profesor Honorario del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia,

**JAIME SANZ CABALLER**, Profesor Asociado Médico del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia,

**JOSÉ MARÍA RIBERA SANTASUSANA**, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona,

**CERTIFICAN:**

Que la tesis doctoral titulada: “**Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en adultos con leucemia linfoblástica aguda**”, ha sido realizada bajo nuestra dirección por **Elvira Mora Casterá**, Licenciada en Medicina y Cirugía, y reúne a nuestro juicio condiciones suficientes para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para optar al grado de **Doctor**.

Fdo.: Prof. Miguel A. Sanz Alonso

Fdo.: Dr. Jaime Sanz Caballer

Fdo.: Prof. José María Ribera Santasusana

Valencia, 1 de octubre de 2020



# AGRADECIMIENTOS

Mi mayor agradecimiento por esta tesis doctoral es para mi familia, en especial a mis dos *Fernandos* que han permitido que haya estado ausente tantos días, compartiendo el esfuerzo y sacrificio que implica mi trabajo.

A mis padres, por la educación recibida que me ha permitido llegar hasta aquí, por animarme a elegir esta preciosa especialidad y estar siempre dispuestos a ayudar para que pueda desarrollarme profesionalmente.

A Guillermo Sanz, por confiar en mi y encaminar mi trayectoria médica.

A mis directores de tesis, porque con su consejo y sabiduría, ha sido un camino de rosas. Gracias a Miguel Sanz, por su estímulo constante, disponibilidad desinteresada y formidables conocimientos, gran parte de esta tesis se la debo él. Gracias a Jaime Sanz, por el esfuerzo y tiempo dedicado que no tenía. Y gracias a José María Ribera por su participación y cercanía cuando a penas me conocía.

Finalmente a todos mis pacientes y sus familiares por el respeto y cariño que muestran en todas las visitas, y que son el impulso para trabajar feliz cada día.



# ÍNDICE GENERAL

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>V</b>
<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	<b>VII</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>XI</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>XV</b>
<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>XXI</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1. POSICIONAMIENTO DE LA ASTCT SOBRE EL TPH EN LA LLA .....	4
1.1.1. Indicaciones de TPH.....	7
1.1.2. Factores relacionados con la enfermedad y el trasplante .....	12
1.1.3. Consideraciones postrasplante.....	17
1.2. POSICIONAMIENTO DEL EBMT SOBRE EL TPH EN LA LLA PH- .....	19
1.2.1. Estudios prospectivos del papel del alo-TPH en adultos con LLA.....	19
1.2.2. Opciones de alo-TPH para adultos con LLA .....	23
1.2.3. Práctica clínica actual del alo-TPH en LLA Ph- en RC1 .....	27
1.2.4. Resumen del posicionamiento del EBMT.....	31
1.3. CONSIDERACIONES SOBRE LOS ACONDICIONAMIENTOS EN LA LLA.....	32
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	<b>35</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>39</b>
<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS</b> .....	<b>43</b>
<b>A. Estudio de la serie del HUP La Fe</b> .....	<b>45</b>
4.1. PACIENTES.....	45
4.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	45
4.3. ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO.....	45
4.4. PROCESO DE PLANIFICACIÓN DEL ALO-TPH.....	47
4.5. MANEJO CLÍNICO DE LA EICR .....	47
4.6. DEFINICIONES.....	49
4.6.1. Injerto mieloide .....	49
4.6.2. Injerto plaquetar.....	49
4.6.3. Fallo de injerto .....	49
4.6.4. Enfermedad injerto-contra-receptor aguda y crónica.....	49
4.6.5. Clasificación del estado de la enfermedad al trasplante.....	51

4.6.6. Supervivencia libre de EICR y recaída.....	51
4.7. EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA.....	51
4.8. DETERMINACIÓN DEL HLA.....	52
4.9. RECOLECCIÓN, ALMACENAMIENTO Y GESTIÓN DE LOS DATOS .....	52
<b>B. Estudio multicéntrico comparativo de acondicionamiento con o sin ICT .....</b>	<b>53</b>
4.10. PACIENTES.....	53
4.11. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	53
4.12. ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO.....	54
4.13. MANEJO CLÍNICO DE LA EICR .....	55
4.14. OTROS ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	57
4.15. RECOLECCIÓN, ALMACENAMIENTO Y GESTIÓN DE LOS DATOS .....	57
4.16. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	57
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>61</b>
<b>A. Análisis de resultados del HUP La Fe.....</b>	<b>63</b>
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	63
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS TRASPLANTES .....	65
5.3. INJERTO MIELOIDE.....	69
5.4. INJERTO PLAQUETAR.....	71
5.5. EICR AGUDA .....	73
5.5.1. EICR aguda grado II-IV.....	74
5.5.1. EICR aguda grado III-IV.....	75
5.6. EICR CRÓNICA .....	78
5.6.1. EICR crónica extensa .....	81
5.7. RECAÍDA .....	84
5.7.1. Recaída extramedular.....	88
5.8. MORTALIDAD SIN RECAÍDA Y CAUSAS DE MUERTE.....	92
5.9. RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA.....	97
5.9.1. Supervivencia libre de enfermedad.....	97
5.9.2. Supervivencia global.....	101
5.9.3. Supervivencia libre de EICR y recaída.....	104
5.10. TRATAMIENTO CON ITK POSTRASPLANTE EN LLA-B PH+.....	105
<b>B. Estudio multicéntrico comparativo de acondicionamiento con y sin ICT.....</b>	<b>107</b>
5.11. DESCRIPCIÓN DE LAS SERIES.....	107
5.12. CARACTERÍSTICAS DE LOS TRASPLANTES .....	109



5.13. INJERTO MIELOIDE.....	112
5.14. INJERTO PLAQUETAR.....	116
5.15. EICR AGUDA .....	119
5.15.1. EICR aguda grado II-IV.....	120
5.15.2. EICR aguda grado III-IV.....	122
5.16. EICR CRÓNICA .....	125
5.16.1. EICR crónica extensa .....	128
5.17. RECAÍDA .....	131
5.17.1. Recaída según la ERM.....	134
5.17.2. Recaída extramedular.....	135
5.18. MORTALIDAD SIN RECAÍDA Y CAUSAS DE MUERTE.....	138
5.19. RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA.....	143
5.19.1. Supervivencia libre de enfermedad.....	143
5.19.2. Supervivencia global.....	148
5.19.3. Supervivencia libre de EICR y recaída.....	152
5.20. CISTITIS HEMORRÁGICA Y SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL .....	154
5.21. EVENTOS TARDÍOS.....	154
5.21.1. Segundas neoplasias.....	154
5.21.2. Cataratas.....	155
5.21.3. Hipotiroidismo .....	155
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>157</b>
<b>A. Discusión de resultados en la serie del HUP La Fe .....</b>	<b>159</b>
<b>B. Discusión de resultados del estudio multicéntrico .....</b>	<b>163</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>169</b>
<b>A. Conclusiones de resultados en la serie del HUP La Fe.....</b>	<b>171</b>
<b>B. Conclusiones de resultados del estudio multicéntrico .....</b>	<b>172</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>173</b>



# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Indicaciones de trasplante.....	5
Tabla 1.2. Factores relacionados con la enfermedad y el trasplante.....	6
Tabla 1.3. Consideraciones postrasplante .....	7
Tabla 1.4. Indicaciones de TPH en adultos jóvenes con LLA Ph- .....	28
Tabla 1.5. Indicaciones de TPH en adultos mayores con LLA Ph-.....	30
Tabla 1.6. Selección de donante para pacientes con indicación de alo-TPH .....	31
Tabla 4.A.1. Esquemas de acondicionamiento según el tipo de trasplante.....	46
Tabla 4.A.2. Acondicionamientos con busulfán oral hasta enero de 2002 en HUP La Fe .....	46
Tabla 4.A.3. Acondicionamientos con busulfán intravenoso o sin busulfán en HUP La Fe .....	46
Tabla 4.A.4. Esquemas de profilaxis de la EICR según el tipo de alo-TPH en el HUP La Fe .....	48
Tabla 4.A.5. Estadio clínico de la EICR cutánea .....	50
Tabla 4.A.6. Estadio clínico de la EICR intestinal.....	50
Tabla 4.A.7. Estadio clínico de la EICR hepática .....	50
Tabla 4.A.8. Grados de EICR aguda global .....	50
Tabla 4.A.9. Clasificación de la EICR crónica según criterios clásicos.....	51
Tabla 4.B.1. Esquemas de acondicionamiento según el tipo de trasplante.....	54
Tabla 4.B.2 Esquemas de acondicionamiento con ICT .....	54
Tabla 4.B.3. Profilaxis de la EICR en los otros hospitales.....	56
Tabla 4.B.4. Variables incluidas en los estudios de factores pronósticos .....	59
Tabla 5.A.1. Características de los pacientes .....	64
Tabla 5.A.2. Fase de la enfermedad al trasplante según el subtipo de LLA.....	65
Tabla 5.A.3. Año del trasplante y tiempo de seguimiento.....	65
Tabla 5.A.4. Esquemas de acondicionamientos y profilaxis de EICR.....	66
Tabla 5.A.5. Características de la fuente y celularidad CD34+ infundida .....	67

Tabla 5.A.6. Grado de compatibilidad ABO, relación de serología CMV y emparejamientos por sexo entre donante y receptor .....	68
Tabla 5.A.7. Grado de compatibilidad HLA entre la unidad de SCU y receptor .....	68
Tabla 5.A.8. Análisis univariable y multivariable del injerto mieloide .....	70
Tabla 5.A.9. Análisis univariable y multivariable del injerto plaquetar.....	73
Tabla 5.A.10. Grado y localización de la EICR aguda en la serie global .....	73
Tabla 5.A.11. Análisis univariable y multivariable de la EICR aguda grado II-IV .....	75
Tabla 5.A.12. Análisis univariable y multivariable de la EICR aguda grado III-IV .....	77
Tabla 5.A.13. Extensión y frecuencia de EICR crónica .....	78
Tabla 5.A.14. Análisis univariable y multivariable de EICR crónica .....	80
Tabla 5.A.15. Análisis univariable y multivariable de EICR crónica extensa.....	83
Tabla 5.A.16. Análisis univariable y multivariable para recaída.....	86
Tabla 5.A.17. Análisis univariable y multivariable para recaída extramedular .....	90
Tabla 5.A.18. Análisis univariable y multivariable para MSR.....	94
Tabla 5.A.19. Análisis univariable y multivariable para SLE.....	99
Tabla 5.A.20. Análisis univariable y multivariable para SG.....	102
Tabla 5.B.1. Características de los pacientes según el acondicionamiento.....	108
Tabla 5.B.2. Tipo y año del trasplante y seguimiento de los pacientes .....	109
Tabla 5.B.3. Esquemas de acondicionamiento y profilaxis EICR .....	110
Tabla 5.B.4. Características de la fuente y celularidad CD34+ infundida .....	111
Tabla 5.B.5. Grado de compatibilidad ABO, relación de serología CMV y emparejamientos por sexo entre donante y receptor .....	111
Tabla 5.B.6. Análisis univariable y multivariable del injerto mieloide .....	114
Tabla 5.B.7. Análisis univariable y multivariable del injerto plaquetar.....	118
Tabla 5.B.8. Grado y localización de la EICR aguda en la serie global .....	120
Tabla 5.B.9. Análisis univariable y multivariable de la EICR aguda grado II-IV .....	121
Tabla 5.B.10. Análisis univariable y multivariable de la EICR aguda grado III-IV .....	124
Tabla 5.B.11. Extensión y frecuencia de EICR crónica .....	126

Tabla 5.B.12. Análisis univariable y multivariable de la EICR crónica .....	127
Tabla 5.B.13. Análisis univariable y multivariable de la EICR crónica extensa .....	130
Tabla 5.B.14. Análisis univariable y multivariable para recaída .....	133
Tabla 5.B.15. Análisis univariable y multivariable para recaída extramedular .....	136
Tabla 5.B.16. Análisis univariable y multivariable para MSR.....	140
Tabla 5.B.17. Análisis univariable y multivariable para SLE.....	145
Tabla 5.B.18. Análisis univariable y multivariable para SG.....	149
Tabla 5.B.19. Resumen de resultados según el acondicionamiento .....	153
Tabla 5.B.20. Incidencia acumulada de segundas neoplasias .....	155
Tabla 5.B.21. Frecuencias de eventos postrasplante.....	156



# ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia acumulada de injerto mieloide.....	69
Figura 2. Incidencia acumulada de injerto mieloide según el tipo de trasplante .....	70
Figura 3. Incidencia acumulada de injerto mieloide según la selección de CD34+ .....	71
Figura 4. Incidencia acumulada de injerto plaquetar .....	71
Figura 5. Incidencia acumulada de injerto plaquetar según el tipo de trasplante.....	72
Figura 6. Incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV.....	74
Figura 7. Incidencia acumulada de EICR aguda II-IV según el tipo de trasplante .....	74
Figura 8. Incidencia acumulada de EICR agudo grado III-IV .....	75
Figura 9. Incidencia acumulada de EICR grado III-IV según el tipo de trasplante .....	76
Figura 10. Incidencia acumulada de EICR grado III-IV según el periodo de tiempo ....	77
Figura 11. Incidencia acumulada de EICR III-IV según la serología IgG de CMV donante-receptor .....	78
Figura 12. Incidencia acumulada de EICR crónica global .....	79
Figura 13. Incidencia acumulada de EICR crónica según el tipo de trasplante .....	79
Figura 14. Incidencia acumulada de EICR crónica según la edad.....	81
Figura 15. Incidencia acumulada de EICR crónica según el tipo de LLA.....	81
Figura 16. Incidencia acumulada de EICR crónica extensa .....	82
Figura 17. Incidencia acumulada de EICR crónica extensa según el tipo de trasplante .....	82
Figura 18. Incidencia acumulada de EICR crónica extensa según la edad .....	84
Figura 19. Incidencia acumulada de EICR crónica extensa según el tipo de LLA .....	84
Figura 20. Incidencia acumulada de recaída en la serie global .....	85
Figura 21. Incidencia acumulada de recaída según el tipo de trasplante .....	85
Figura 22. Incidencia acumulada de recaída según el tipo de LLA.....	87
Figura 23. Incidencia acumulada de recaída según la fase de la enfermedad .....	87
Figura 24. Incidencia acumulada de recaída según la enfermedad residual mínima...	87
Figura 25. Incidencia acumulada de recaída extramedular .....	88

Figura 26. Incidencia acumulada de recaída extramedular según el tipo de trasplante .....	89
Figura 27. Incidencia acumulada de recaída extramedular según el tipo de LLA.....	90
Figura 28. Incidencia acumulada de recaída extramedular según la fase de la enfermedad .....	91
Figura 29. Incidencia acumulada de recaída en SNC .....	91
Figura 30. Incidencia acumulada de recaída extramedular distinta del SNC.....	92
Figura 31. Incidencia acumulada de MSR.....	93
Figura 32. Incidencia acumulada de MSR según el tipo de trasplante .....	93
Figura 33. Incidencia acumulada de MSR según el tipo de acondicionamiento .....	95
Figura 34. Causas de muerte en la serie global.....	95
Figura 35. Causas de muerte sin recaída en la serie global.....	96
Figura 36. Causas de muerte sin recaída según el tipo de donante.....	96
Figura 37. Supervivencia libre de enfermedad en la serie global .....	97
Figura 38. Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de trasplante.....	98
Figura 39. Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de LLA.....	100
Figura 40. Supervivencia libre de enfermedad según la fase de la enfermedad.....	100
Figura 41. Supervivencia libre de enfermedad según la profilaxis de EICR .....	100
Figura 42. Supervivencia de la serie global.....	101
Figura 43. Supervivencia global según el tipo de trasplante.....	101
Figura 44. Supervivencia global según el tipo de LLA.....	103
Figura 45. Supervivencia global según la fase de la enfermedad .....	103
Figura 46. Supervivencia global según la profilaxis de EICR .....	104
Figura 47. Supervivencia libre de EICR y recaída en la serie global .....	104
Figura 48. Supervivencia libre de EICR y recaída según el tipo de trasplante .....	105
Figura 49. Incidencia acumulada de injerto mieloide.....	112
Figura 50. Incidencia acumulada de injerto mieloide según el acondicionamiento con ICT .....	113



Figura 51. Incidencia acumulada de injerto mieloide según la fuente de progenitores hematopoyéticos.....	115
Figura 52. Incidencia acumulada de injerto mieloide según el uso de ATG.....	115
Figura 53. Incidencia acumulada de injerto mieloide según la profilaxis de EICR .....	115
Figura 54. Incidencia acumulada de injerto plaquetar .....	116
Figura 55. Incidencia acumulada de injerto plaquetar según el acondicionamiento con ICT.....	117
Figura 56. Incidencia acumulada de injerto plaquetar según el tipo de trasplante.....	119
Figura 57. Incidencia acumulada de injerto plaquetar según el sexo del donante .....	119
Figura 58. Incidencia acumulada de EICR aguda II-IV.....	120
Figura 59. Incidencia acumulada de EICR aguda II-IV según el acondicionamiento con ICT.....	121
Figura 60. Incidencia acumulada de EICR aguda II-IV según la fase de la LLA.....	122
Figura 61. Incidencia acumulada de EICR aguda II-IV según la profilaxis de EICR ..	122
Figura 62. Incidencia acumulada de EICR aguda III-IV.....	123
Figura 63. Incidencia acumulada de EICR aguda III-IV según el acondicionamiento con ICT.....	123
Figura 64. Incidencia acumulada de EICR aguda III-IV según el tipo de LLA.....	125
Figura 65. Incidencia acumulada de EICR aguda III-IV según la profilaxis de EICR .	125
Figura 66. Incidencia acumulada de EICR crónica.....	126
Figura 67. Incidencia acumulada de EICR crónica según el acondicionamiento con ICT .....	126
Figura 68. Incidencia acumulada de EICR crónica según el tipo de LLA.....	128
Figura 69. Incidencia acumulada de EICR crónica según la fase de la LLA.....	128
Figura 70. Incidencia acumulada de EICR crónica extensa .....	129
Figura 71. Incidencia acumulada de EICR crónica extensa según el acondicionamiento con ICT .....	129
Figura 72. Incidencia acumulada de EICR crónica extensa según la edad .....	131
Figura 73. Incidencia acumulada de EICR crónica extensa según el tipo de LLA .....	131

Figura 74. Incidencia acumulada de recaída.....	132
Figura 75. Incidencia acumulada de recaída según el acondicionamiento con ICT...	132
Figura 76. Incidencia acumulada de recaída según el tipo de LLA.....	133
Figura 77. Incidencia acumulada de recaída según la ERM.....	134
Figura 78. Incidencia acumulada de recaída en pacientes con EMR negativa según el acondicionamiento.....	134
Figura 79. Incidencia acumulada de recaída en pacientes con EMR positiva según el acondicionamiento.....	135
Figura 80. Incidencia acumulada de recaída extramedular .....	135
Figura 81. Incidencia acumulada de recaída extramedular según el acondicionamiento con ICT.....	136
Figura 82. Incidencia acumulada de recaída en SNC .....	137
Figura 83. Incidencia acumulada de recaída extramedular distinta del SNC.....	138
Figura 84. Incidencia acumulada de recaída extramedular distinta del SNC según el acondicionamiento con ICT.....	138
Figura 85. Incidencia acumulada de MSR.....	139
Figura 86. Incidencia acumulada de MSR según el acondicionamiento.....	139
Figura 87. Incidencia acumulada de MSR según la edad .....	141
Figura 88. Incidencia acumulada de MSR según la fase de la LLA.....	141
Figura 89. Causas de muerte en la serie global.....	142
Figura 90. Causas de muerte según el acondicionamiento.....	142
Figura 91. Causas de muerte sin recaída en la serie global.....	143
Figura 92. Causas de muerte sin recaída según el acondicionamiento.....	143
Figura 93. Supervivencia libre de enfermedad de la serie global .....	144
Figura 94. Supervivencia libre de enfermedad según el acondicionamiento .....	144
Figura 95. Supervivencia libre de enfermedad según la edad.....	146
Figura 96. Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de LLA.....	146
Figura 97. Supervivencia libre de enfermedad según la fase de la LLA .....	146
Figura 98. SLE en pacientes con EMR negativa según el acondicionamiento .....	147

Figura 99. SLE en pacientes con EMR positiva según el acondicionamiento.....	147
Figura 100. Supervivencia de la serie global.....	148
Figura 101. Supervivencia global según el acondicionamiento .....	148
Figura 102. Supervivencia global según la edad.....	150
Figura 103. Supervivencia global según la fase de la LLA .....	150
Figura 104. Supervivencia global según la ERM.....	151
Figura 105. Supervivencia global en pacientes con ERM negativa según el acondicionamiento.....	151
Figura 106. Supervivencia global en pacientes con ERM positiva según el acondicionamiento.....	152
Figura 107. Supervivencia libre de EICR y recaída en la serie global .....	152
Figura 108. Supervivencia libre de EICR y recaída según el acondicionamiento .....	153
Figura 109. Incidencia acumulada de segundas neoplasias .....	154
Figura 110. Incidencia acumulada de segundas neoplasias según el acondicionamiento .....	155



# GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- AAJ** = adolescentes y adultos jóvenes
- AIR** = acondicionamiento intensidad reducida
- alo-TPH** = trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- ALWP** = Acute Leukemia Working Party
- AMA** = acondicionamiento mieloablatoivo
- auto-TPH** = trasplante autólogo de progenitores hematopoyético
- ASBMT** = American Society for Blood and Marrow Transplantation
- ASTCT** = American Society for Transplantation and Cellular Therapy
- ATG** = globulina antitimocítica
- BU** = busulfán
- CAR-T** = chimeric antigen receptor T cells
- CELL** = CzEch Leukemia Study Group
- CIBMTR** = Center for International Blood and Marrow Transplant Research
- CMF** = citometría de flujo multiparamétrica
- CMV** = citomegalovirus
- CNT** = células nucleadas totales
- COG** = Children's Oncology Group
- CsA** = ciclosporina A
- CY** = ciclofosfamida
- CY-post** = ciclofosfamida postrasplante
- DNE** = donante no emparentado
- EBMT** = European Group for Blood and Marrow Transplantation
- EICR** = enfermedad injerto-contra-receptor
- ERM** = enfermedad residual mínima
- EWALL** = European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
- FALL** = Finish Acute Lymphoblastic Leukaemia Group
- FHCRS** = Fred Hutchinson Cancer Research Center
- FLU** = fludarabina
- GETH** = grupo español de trasplante de progenitores hematopoyético
- GIMEMA** = Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto
- GMALL** = German Multicenter ALL Working Group
- GRAALL** = Group for Research in Adult ALL
- HEPA** = high-efficiency particulate air
- HLA** = Human Leukocyte Antigen

**HOVON** = Stichting Haemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (grupo holandés de hemato-oncología)

**IA** = incidencia acumulada

**IC** = intervalo de confianza

**ICN** = inhibidores de la calcineurina

**ICT** = irradiación corporal total

**ILD** = infusión de linfocitos de donante

**ITK** = inhibidor de tirosina quinasa

**IV** = intravenoso

**JSHCT** = Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation

**LCR** = líquido cefalorraquídeo

**LLA** = leucemia linfoblástica aguda

**LLA-B Ph+** = LLA-B con cromosoma Filadelfia

**LLA Ph-** = LLA sin cromosoma Filadelfia

**LMA** = leucemia mieloblástica aguda

**MMF** = micofenolato mofetilo

**MO** = médula ósea

**MSR** = mortalidad sin recaída

**MTX** = metotrexato

**NCRI** = National Cancer Research Institute

**NILG** = North Italy Leukemia Group

**OMS** = organización mundial de la salud

**PALG** = Polish Adult Leukemia Group

**PCR** = reacción en cadena de la polimerasa

**PETHEMA** = programa español de tratamientos en hematología

**PO** = *per os* (oral)

**RALL** = Russian acute lymphoblastic leukemia study group

**RC** = remisión completa

**RC1** = remisión completa 1

**RC2** = remisión completa 2

**RC3** = remisión completa 3

**RCT** = receptor de célula T

**RR** = riesgo de recaída

**SCU** = sangre de cordón umbilical

**SEHOP** = Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica

**SLE** = supervivencia libre de enfermedad

**SLIR** = Supervivencia libre de EICR y recaída

**SLR** = supervivencia libre de recaída

**SNC** = sistema nervioso central

**SG** = supervivencia global

**SP** = sangre periférica

**SVALL** = Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia Group

**TPH** = trasplante de progenitores hematopoyéticos

**TSCU** = trasplante de sangre de cordón umbilical

**TT** = tiotepa

**UKALL** = UK Adult ALL Subgroup UK National Cancer Research Institute

# 1. INTRODUCCIÓN





Los avances que se han producido en los últimos años en el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfoblástica (LLA), aunque más modestos que en la LLA en la edad pediátrica, han sido notables debido a diversos factores. Esquemáticamente, la mejora observada en la supervivencia de los pacientes adultos con LLA debe atribuirse en gran parte a los avances en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), a la incorporación de inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) para el tratamiento de la LLA-B con cromosoma Filadelfia (Ph+) y al uso de esquemas de quimioterapia más intensiva para adolescentes y adultos jóvenes (similares a los usados en la LLA infantil). Pero, sin duda, la implementación de otras medidas está contribuyendo también a una mejoría en los resultados terapéuticos en la LLA. A este respecto, debemos mencionar la cada vez más refinada adaptación terapéutica al riesgo, en función de determinadas características de la enfermedad, especialmente genéticas e inmunofenotípicas. Asimismo, la adaptación terapéutica guiada por el comportamiento de la enfermedad residual mínima (ERM) es una estrategia que está siendo incorporada de modo generalizado.

Con los regímenes de inducción modernos, actualmente se alcanzan tasas de remisión completa (RC) alrededor del 90% de los pacientes, pero el mayor obstáculo en el tratamiento de la LLA del adulto sigue siendo las altas tasas de recaída. El alo-TPH es quizás el tratamiento de consolidación más efectivo para prevenir las recaídas, pero su potencial erradicativo, en cierto modo atribuible a su potente efecto injerto contra leucemia, a menudo se ve contrapesado por las complicaciones postrasplante, que conducen a una alta mortalidad sin recaída (MSR). Asimismo, complicaciones a largo plazo, como la enfermedad injerto contra receptor (EICR) crónica, pueden condicionar una mala calidad de vida. Debido a estas dificultades en la aplicación sistemática del alo-TPH a todos los pacientes adultos con LLA, es crucial identificar a los pacientes con altas posibilidades curativas con la terapia estándar y aquellos para quienes el alo-TPH es la única opción curativa, así como el momento óptimo para la realización de este procedimiento terapéutico.

Diversos factores han de ser tenidos en cuenta para aplicar una terapia adaptada al riesgo y facilitar la selección de pacientes con mayor riesgo de recaída que pueden beneficiarse de un alo-TPH. Entre estos factores, determinadas características clínicas y/o biológicas, como la edad, el recuento de leucocitos, el tiempo para obtener una remisión completa (RC), el inmunofenotipo de las células leucémicas, la citogenética y las anomalías moleculares son habitualmente tenidas en consideración, pero cada vez

hay más evidencia de que la determinación de la enfermedad residual mínima (ERM) es crucial para predecir el riesgo de recaída.

A la dificultad en la selección apropiada de pacientes con LLA que son candidatos a un alo-TPH, hay que añadir la complejidad para seleccionar la modalidad de alo-TPH más idónea para cada paciente. Una serie de avances en el campo del trasplante nos da hoy opciones alternativas al alo-TPH convencional, mieloablativo y de donante idéntico al sistema HLA (Human Leukocyte Antigen), como usar donantes parcialmente compatibles, como sangre de cordón umbilical y donantes haploidénticos, así como el uso de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida que han aumentado notablemente la accesibilidad de los pacientes a un alo-TPH.

Es muy evidente también que otros progresos terapéuticos fuera del ámbito del trasplante también han de ser actualmente tenidos en consideración en los algoritmos de decisión terapéutica. En este sentido, la indicación de un alo-TPH se ha visto también condicionada por la incorporación de nuevas terapias dirigidas, que han mejorado los resultados de la quimioterapia convencional en los pacientes con LLA-B Ph+ mediante el uso de regímenes de inducción y consolidación que contienen ITKs, y por el uso de protocolos quimioterápicos muy intensivos en LLA Ph-, similares a los usados en niños, también en adolescentes y adultos jóvenes, sin necesidad de realizar un trasplante.

Al abordar el papel, pues, del alo-TPH en el tratamiento de la LLA, que es el objetivo principal de esta tesis doctoral, se plantean una diversidad de escenarios y opciones que intentaremos sistematizar a continuación, basados en el posicionamiento que muy recientemente han tomado la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (DeFilipp *et al*, 2019) y la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Giebel *et al*, 2019b), aunque este último enfocado sólo a la LLA Ph negativa.

Por nuestra parte, añadiremos al final de esta Introducción un apartado en el que se revisará con mayor detalle la evidencia científica actual en relación al papel de la radioterapia en el acondicionamiento, ya que es uno de los aspectos relevantes de esta tesis.

### **1.1. Posicionamiento de la ASTCT sobre el TPH en la LLA**

Tras las recomendaciones hechas en 2006 y 2012 por la ASTCT (Hahn *et al*, 2006; Oliansky *et al*, 2012a; 2012b), anteriormente American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), en 2019 ha realizado una actualización de su

posicionamiento sobre el TPH en la LLA, teniendo en consideración los avances que se han producido en este campo (DeFilipp *et al*, 2019). En este documento, se presentan las recomendaciones basadas en la evidencia actualmente disponible y se identifican áreas de investigación necesarias para el futuro.

El documento de la ASTCT está estructurado para abordar los diferentes temas y subtemas siguiendo un formato de preguntas frecuentes (FAQ - frequently asked questions) en tres aspectos fundamentales: indicaciones del TPH, factores relacionados con la enfermedad y el TPH, así como consideraciones posteriores al TPH.

Las recomendaciones de consenso del Comité de Recomendaciones Prácticas de la ASTCT se resumen en la Tabla 1.1 (Indicaciones de trasplante), la Tabla 1.2 (Factores relacionados con la enfermedad y el trasplante) y la Tabla 1.3 (Consideraciones posteriores al trasplante).

**Tabla 1.1. Indicaciones de trasplante**

Indicación	Recomendación	Grado de recomendación	Nivel máximo de evidencia	Referencias
<b>LLA Ph negativa</b>				
Indicación del alo-TPH en adultos con LLA de riesgo estándar en RC1	Incierto	A	1++	(Goldstone <i>et al</i> , 2008; Cornelissen <i>et al</i> , 2009; Gupta <i>et al</i> , 2013; Pidala <i>et al</i> , 2011; Stock <i>et al</i> , 2019; Seftel <i>et al</i> , 2016; Gökbuget <i>et al</i> , 2012; Dhedin <i>et al</i> , 2015)
Indicación del alo-TPH en adultos con LLA de alto riesgo en RC1	Sí	A	1++	(Thomas <i>et al</i> , 2004; Ribera <i>et al</i> , 2005; Gupta <i>et al</i> , 2013; Pidala <i>et al</i> , 2011; Ribera <i>et al</i> , 2014; Stock <i>et al</i> , 2019; Seftel <i>et al</i> , 2016; Gökbuget <i>et al</i> , 2012; Dhedin <i>et al</i> , 2015)
Indicación del alo-TPH en adultos con LLA en $\geq$ RC2	Sí	D	2+	(Tekgündüz <i>et al</i> , 2016; Cassaday <i>et al</i> , 2016)
Indicación del alo-TPH para LLA refractaria	Incierto	D	2+	(Terwey <i>et al</i> , 2008; Duval <i>et al</i> , 2010; Pavlů <i>et al</i> , 2017)
<b>LLA-B Ph positiva</b>				
Indicación del alo-TPH en LLA-B Ph+ en RC1 que reciben ITK	Sí	B	1+	(Fielding <i>et al</i> , 2014; Tanguy-Schmidt <i>et al</i> , 2013; Chalandon <i>et al</i> , 2015; Ravandi <i>et al</i> , 2016)
Indicación del alo-TPH en LLA-B Ph+ en RC1 que reciben ITK y alcanzan RC molecular	Incierto	B	2++	(Chalandon <i>et al</i> , 2015; Ravandi <i>et al</i> , 2016)
<b>LLA Ph negativa en adolescentes y adultos jóvenes</b>				
Indicación del alo-TPH en AAJ con LLA de riesgo estándar en RC1 con ERM negativa y tratados con protocolos tipo pediátrico	No	A	1++	(Thomas <i>et al</i> , 2004; Ribera <i>et al</i> , 2005; Goldstone <i>et al</i> , 2008; Cornelissen <i>et al</i> , 2009; Gupta <i>et al</i> , 2013; Stock <i>et al</i> , 2019; Seftel <i>et al</i> , 2016; Dhedin <i>et al</i> , 2015; Wood <i>et al</i> , 2014)
Indicación del alo-TPH en AAJ con LLA de alto	Sí	A	1++	(Thomas <i>et al</i> , 2004; Ribera <i>et al</i> , 2005; Goldstone <i>et al</i> , 2008; Cornelissen <i>et al</i> , 2009;

Indicación	Recomendación	Grado de recomendación	Nivel máximo de evidencia	Referencias
riesgo o ERM positiva tras inducción				Gupta <i>et al</i> , 2013; Stock <i>et al</i> , 2019; Seftel <i>et al</i> , 2016; Dhedin <i>et al</i> , 2015; Wood <i>et al</i> , 2014)
<b>Auto-TPH</b>				
Indicación del auto-TPH en LLA Ph- en RC1	No	A	1++	(Thomas <i>et al</i> , 2004; Ribera <i>et al</i> , 2005; Goldstone <i>et al</i> , 2008; Cornelissen <i>et al</i> , 2009; Gupta <i>et al</i> , 2013)
Indicación del auto-TPH en LLA-B Ph+ en RC1	Incierto	C	2+	(Giebel <i>et al</i> , 2014; Wetzler <i>et al</i> , 2014)

LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, RC: respuesta completa, ITK: inhibidor de tirosina quinasa, ERM: enfermedad residual mínima, AAJ: adolescentes y adultos jóvenes, auto-TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

**Tabla 1.2. Factores relacionados con la enfermedad y el trasplante**

Indicación	Recomendación	Grado de recomendación	Nivel máximo de evidencia	Referencias
<b>ERM</b>				
Indicación de alo-TPH por detección de ERM	Sí	B	2++	(Gökbuget <i>et al</i> , 2012; Dhedin <i>et al</i> , 2015; Cassaday <i>et al</i> , 2016; Bachanova <i>et al</i> , 2014; 2012; Sanchez-Garcia <i>et al</i> , 2013; Zhou <i>et al</i> , 2014; Lee <i>et al</i> , 2012; Chamseddine <i>et al</i> , 2015; Ma <i>et al</i> , 2015; Lussana <i>et al</i> , 2016; Nagafuji <i>et al</i> , 2013; Logan <i>et al</i> , 2014)
<b>Régimen de acondicionamiento</b>				
¿Hay preferencia de régimen mieloablativo en pacientes en forma ("fit")?	Sí	C	2+	(Thomas <i>et al</i> , 2004; Ribera <i>et al</i> , 2005; Goldstone <i>et al</i> , 2008; Cornelissen <i>et al</i> , 2009; Bachanova <i>et al</i> , 2014; Marks <i>et al</i> , 2010; Mohty <i>et al</i> , 2010)
¿El acondicionamiento mieloablativo de elección debe incluir ICT?	Sí	C	2+	(Thomas <i>et al</i> , 2004; Ribera <i>et al</i> , 2005; Goldstone <i>et al</i> , 2008; Cornelissen <i>et al</i> , 2009; Eder <i>et al</i> , 2017a; 2017b; Mitsuhashi <i>et al</i> , 2016; Eroglu <i>et al</i> , 2013; Kebriaei <i>et al</i> , 2013; Aristei <i>et al</i> , 2013; Pavlu <i>et al</i> , 2019; Kebriaei <i>et al</i> , 2018)
¿Es el AIR una alternativa aceptable para adultos no aptos para mieloablativo?	Sí	D	2+	(Bachanova <i>et al</i> , 2014; Marks <i>et al</i> , 2010; Mohty <i>et al</i> , 2010; Rosko <i>et al</i> , 2017; Göker <i>et al</i> , 2013; Ram <i>et al</i> , 2011; Eom <i>et al</i> , 2013; Kanamori <i>et al</i> , 2013; Tanaka <i>et al</i> , 2013)
<b>Donantes alternativos</b>				
¿Son la SCU y el donante haploidéntico familiar donantes alternativos adecuados?	Sí	C	2+	(Bachanova <i>et al</i> , 2012; Ferrá <i>et al</i> , 2010; Eapen <i>et al</i> , 2010; Matsumura <i>et al</i> , 2012; Konuma <i>et al</i> , 2015; Milano <i>et al</i> , 2016; Marks <i>et al</i> , 2014; Wu <i>et al</i> , 2013; Mo <i>et al</i> , 2015; Piemontese <i>et al</i> , 2015; Chen <i>et al</i> , 2015; Srouf <i>et al</i> , 2017; Santoro <i>et al</i> , 2017)
<b>Fuente de progenitores hematopoyéticos</b>				
¿Son los progenitores hematopoyéticos de SP, MO y SCU fuentes adecuadas para el alo-TPH?	Sí	B	1+	(Eapen <i>et al</i> , 2010; Milano <i>et al</i> , 2016; Marks <i>et al</i> , 2014; Anasetti <i>et al</i> , 2012; Savani <i>et al</i> , 2016)
¿Hay una fuente de progenitores hematopoyéticos recomendada para el alo-TPH HLA idéntico?	No	B	1+	(Anasetti <i>et al</i> , 2012; Savani <i>et al</i> , 2016)

ERM: enfermedad residual mínima, alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, ICT: irradiación corporal total, AIR: acondicionamiento de intensidad reducida, SCU: sangre de cordón umbilical, SP: sangre periférica, MO: médula ósea, HLA: Human Leukocyte Antigen.

Tabla 1.3. Consideraciones postrasplante

Indicación	Recomendación	Grado de recomendación	Nivel máximo de evidencia	Referencias
<b>ERM</b>				
Indicación de la evaluación de ERM postrasplante alogénico	Sí	C	2++	(Zhao <i>et al</i> , 2012; Terwey <i>et al</i> , 2014)
<b>Mantenimiento postrasplante</b>				
Indicación de mantenimiento postrasplante con ITK en la LLA-B Ph+	Sí	B	1+	(Ravandi <i>et al</i> , 2016; Brissot <i>et al</i> , 2015; Carpenter <i>et al</i> , 2007; Chen <i>et al</i> , 2012; Shimoni <i>et al</i> , 2015; Carpenter <i>et al</i> , 2017; Kebriaei <i>et al</i> , 2012b; Caocci <i>et al</i> , 2012; Teng <i>et al</i> , 2013; DeFilipp <i>et al</i> , 2016; Pfeifer <i>et al</i> , 2013)
Indicación de tratamiento anticipado tras la detección de ERM postrasplante en LLA-B Ph+	Sí	B	1+	(Chen <i>et al</i> , 2012; Pfeifer <i>et al</i> , 2013)
<b>Manejo de la recaída postrasplante</b>				
¿Son la quimioterapia, ILD, terapias dirigidas, inmunoterapia y un segundo alo-TPH opciones de tratamiento en la recaída postrasplante?	Sí	D	2-	(Poon <i>et al</i> , 2013; Spyridonidis <i>et al</i> , 2012; Collins <i>et al</i> , 2000; Choi <i>et al</i> , 2005; Leung <i>et al</i> , 2013; Malki <i>et al</i> , 2016; Nagler <i>et al</i> , 2019)
¿Hay un tratamiento de elección para la recaída tras alo-TPH?	No	D	2-	(Poon <i>et al</i> , 2013; Spyridonidis <i>et al</i> , 2012; Collins <i>et al</i> , 2000; Choi <i>et al</i> , 2005; Leung <i>et al</i> , 2013; Malki <i>et al</i> , 2016; Nagler <i>et al</i> , 2019)

ERM: enfermedad residual mínima, ITK: inhibidor de tirosina quinasa, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, ILD: infusión de linfocitos de donante, alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

### 1.1.1. Indicaciones de TPH

#### 1.1.1.1 ¿Cuales son las indicaciones de alo-TPH en la LLA Ph-?

##### Alo-TPH en pacientes en primera remisión completa (RC1)

Múltiples estudios prospectivos han demostrado el beneficio en la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) del alo-TPH en pacientes con LLA de riesgo estándar, mediante análisis por intención de tratar, en los que se comparó los pacientes con disponibilidad de donante frente a aquellos sin donante. Si bien, en dichos estudios los regímenes de quimioterapia empleados no se basaron en esquemas pediátricos y el trasplante era de donante familiar idéntico (Goldstone *et al*, 2008).

El empleo de donantes idénticos no emparentados (DNE) y donantes alternativos, así como de acondicionamientos de intensidad reducida (AIR) ha expandido la disponibilidad del trasplante a un mayor número de pacientes. Del mismo modo, el empleo de esquemas de quimioterapia basados en protocolos pediátricos que incorporan asparraginas y dosis más intensivas de agentes menos mielotóxicos tanto

en Europa (PETHEMA - Programa Español de Tratamientos en Hematología, GMALL - German Multicenter ALL Working Group, GRAALL - Group for Research in Adult ALL franco-suizo) como en EE.UU. han modificado de manera sustancial el tratamiento de la LLA. Además, una mejor terapia de soporte ha reducido la toxicidad y mortalidad relacionada con el tratamiento o sin recaída (MSR). Con esta estrategia, un estudio del CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) en pacientes con LLA cromosoma Filadelfia negativa (Ph-) en primera remisión completa (RC1) mostró superioridad del esquema basado en quimioterapia pediátrica frente al alo-TPH para pacientes jóvenes (Seftel *et al*, 2016). Si bien, no hubo datos de ERM en este estudio.

La definición de LLA de alto riesgo también ha ido evolucionando con el tiempo. La detección de ERM postratamiento ha demostrado en múltiples estudios de grupos cooperativos europeos una peor supervivencia de los pacientes. Así, en el estudio GMALL, los pacientes con ERM negativa después de la consolidación presentaron una menor tasa de recaída y mayor SG (Gökbuget *et al*, 2012). En el protocolo GRAAL, con quimioterapia basada en regímenes pediátricos, no hubo diferencias en supervivencia libre de recaída (SLR) entre los pacientes que recibieron un alo-TPH y los que no. En cambio, los pacientes con ERM tras la inducción que recibieron el alo-TPH obtuvieron mejor SLR (Dhédin *et al*, 2015). El grupo PETHEMA también demostró la importancia de la ERM en la supervivencia. En el protocolo PETHEMA ALL-AR-03, los pacientes con buena respuesta citogenética en el día 14 de la inducción o con ERM negativa o baja por citometría de flujo posconsolidación presentaron una mejor SG y SLE (Ribera *et al*, 2014).

Basados en los estudios previos que compararon en función de la disponibilidad de donante frente a no donante, la recomendación actual es que el alo-TPH se deberá considerar en pacientes con LLA Ph- de riesgo estándar en RC1. Los pacientes en RC1 con ERM negativa tratados con esquemas similares a los pediátricos presentan resultados iguales o mejores con quimioterapia sola, sin alo-TPH. En cambio, la SLE en aquellos con ERM positiva es inferior y los estudios sugieren que el alo-TPH en estos pacientes puede mejorar su supervivencia.

Un reciente estudio multicéntrico europeo, no incluido en el posicionamiento de la ASTCT (DeFilipp *et al*, 2019), llevado a cabo en 272 pacientes con LLA con ERM positiva tras la inducción o consolidación, ha demostrado el beneficio del alo-TPH en dichos pacientes, tanto en la duración de respuesta como en la SLE, aunque sin

demostrar tal beneficio en la SG (Gökbuget *et al*, 2019). Este estudio también puso en evidencia la relación entre la carga de ERM y los resultados del TPH.

#### Alo-TPH en pacientes en $\geq$ RC2

La supervivencia a largo plazo de los pacientes en RC2 es pobre. Por ello, aunque no hay estudios aleatorizados que comparen la estrategia con trasplante y sin trasplante, en los pacientes en RC2 o ulterior se considera el alo-TPH como el tratamiento estándar, aunque los resultados son peores que en aquellos sometidos a alo-TPH en RC1 (Tekgündüz *et al*, 2016). Un reciente estudio ha demostrado la influencia de la ERM en la supervivencia a largo plazo en pacientes en  $\geq$ RC2 (Cassaday *et al*, 2016). Por ello, la recomendación actual en estos pacientes es intentar alcanzar la ERM negativa previa al trasplante.

#### Alo-TPH en enfermedad refractaria

Aunque el alo-TPH puede tener un efecto curativo en estos pacientes (Terwey *et al*, 2008), estudios recientes han demostrado una SG muy baja, del 16% a 3 años en un estudio del CIBMTR (Duval *et al*, 2010) y del 23% a 5 años del EBMT (Pavlů *et al*, 2017), en grupos de pacientes con LLA refractaria y pacientes probablemente seleccionados. La recomendación actual es que el alo-TPH se puede considerar en LLA refractaria dentro de un programa investigacional. Si bien, el posicionamiento de la ASTCT es intentar alcanzar respuesta con nuevos tratamientos previo al trasplante (DeFilipp *et al*, 2019).

#### **1.1.1.2 ¿Cuales son las indicaciones de alo-TPH en la LLA-B Ph+?**

La incorporación de los ITK a los regímenes de tratamiento en la LLA-B Ph+ ha supuesto una mejora en la supervivencia global. Así, varios estudios han demostrado el beneficio de la incorporación del imatinib u otro ITK a los protocolos (Fielding *et al*, 2014; Tanguy-Schmidt *et al*, 2013; Ravandi *et al*, 2016). El papel del imatinib fue evaluado en el protocolo UKALL12/ECOG2993, demostrando una mejor SG al asociar imatinib (38% a 4 años, frente 22% sin imatinib,  $P = 0,02$ ), en parte por mejorar la tasa de respuestas previo al trasplante y así favorecer la realización del trasplante (Fielding *et al*, 2014). Así mismo, en dichos estudios, el alo-TPH en RC1 se asocia con mejores tasas de SLR y



SG en los pacientes tratados con ITK pretrasplante (Chalandon *et al*, 2015; Ravandi *et al*, 2016). En un estudio fase II con ponatinib, un ITK de tercera generación, se alcanzaron elevadas tasas de SLE (70% a 3 años) (Jabbour *et al*, 2018).

Los estudios de los registros CIBMTR y EBMT también han demostrado mejores resultados del trasplante en los pacientes tratados con ITK previo al trasplante (Bachanova *et al*, 2014; Brissot *et al*, 2015). El estudio del CIBMTR evaluó el papel del alo-TPH con acondicionamiento mieloablativo (AMA) y AIR, demostrando similares resultados en los pacientes con ERM negativa pretrasplante pero con mayor tasa de recaída en el AIR en los pacientes con ERM positiva (Bachanova *et al*, 2014). Además, se observó un mayor riesgo de recaída (RR) en los pacientes sin tratamiento con ITK pretrasplante, con ERM positiva pretrasplante y con acondicionamiento AIR. El estudio del EBMT también demostró la ventaja en la supervivencia del tratamiento con ITK previo al trasplante en los pacientes con LLA-B Ph+ en RC1 (Brissot *et al*, 2015).

La actual recomendación es realizar el alo-TPH en los pacientes adultos con LLA-B Ph+ en RC1. La RC1 con ERM negativa (*BCR-ABL* negativa) se asocia a mejores resultados y se encuentra bajo investigación la posibilidad de completar el tratamiento combinado de quimioterapia intensiva y tratamiento extendido con ITK sin realizar un alo-TPH en estos pacientes.

### **1.1.1.3 ¿Cuales son las indicaciones de alo-TPH en adolescentes y adultos jóvenes con LLA Ph-?**

A pesar del beneficio demostrado del trasplante en pacientes con LLA de riesgo estándar en adolescentes y adultos jóvenes (AAJ), en múltiples estudios que en el pasado compararon la estrategia de trasplante en pacientes con donante idéntico frente a no trasplante en cuando no tenían donante, la actual recomendación del alo-TPH en AAJ es reservarlo a pacientes en RC2 o realizarlo en aquellos con RC1 con ERM detectable tras inducción u otras características de alto riesgo. De nuevo, dicha recomendación se basa en estudios retrospectivos más recientes que emplean regímenes de quimioterapia pediátricos con protocolos más intensivos. En estudios con los protocolos GRAALL-2003 y GRAALL-2005, usando quimioterapia basada en regímenes pediátricos, se analizó el efecto del alo-TPH, sin encontrar diferencias en SLR entre aquellos pacientes que recibieron un alo-TPH y los que no (Dhédin *et al*, 2015). Del mismo modo, un estudio del CIBMTR mostró similares tasas de recaída entre una cohorte que recibió alo-TPH y otra que recibió protocolo intensivo sin alo-TPH,

aunque sí hubo mayor MSR e inferior SLE y SG en la cohorte que se trasplantó (Seftel *et al*, 2016).

En cambio, como ya hemos mencionado anteriormente, en los AAJ con ERM tras la inducción, el alo-TPH se asoció con una mejor SLE que la quimioterapia tipo pediátrica sin trasplante (Dhédin *et al*, 2015). Un estudio multicéntrico reciente (CALGB 10403) ha evaluado el empleo del protocolo pediátrico AALL0232 del Children's Oncology Group (COG) en pacientes hasta 40 años, obteniendo una baja MSR y mejor SLE en comparación con controles históricos (SLE a 3 años del 59%, mediana SLE 78 meses) (Stock *et al*, 2019).

Por todo ello, con el empleo de esquemas de quimioterapia intensivos inspirados en protocolos pediátricos, se recomienda reservar el alo-TPH para AAJ en RC2 y continuar con quimioterapia intensiva de consolidación y mantenimiento, salvo en AAJ con características de riesgo alto o ERM positiva tras la inducción (Ribera *et al*, 2020).

#### **1.1.1.4 ¿Cuales son las indicaciones del TPH autólogo en la LLA?**

En pacientes con LLA Ph-, múltiples estudios prospectivos han comparado el alo-TPH frente al TPH autólogo (auto-TPH), en función de disponibilidad de donante familiar idéntico, demostrando una inferior SLE y SG del auto-TPH frente al alo-TPH o la quimioterapia (Thomas *et al*, 2004; Ribera *et al*, 2005; Goldstone *et al*, 2008; Cornelissen *et al*, 2009).

Un metaanálisis reciente analizó los principales estudios comparativos de auto-TPH frente a alo-TPH y quimioterapia, concluyendo que el auto-TPH no proporciona beneficio en pacientes en RC1 en comparación con quimioterapia o alo-TPH (Gupta *et al*, 2013). Por todo ello, actualmente el auto-TPH no está recomendado en pacientes con LLA Ph- en RC1.

La indicación del auto-TPH en LLA-B Ph+ es más controvertida. Con la incorporación de los ITK a los esquemas de quimioterapia, los resultados del auto-TPH han mejorado con el tiempo, posiblemente por un mejor control de la enfermedad pretrasplante. Un estudio comparó el alo-TPH frente al auto-TPH, seguido de mantenimiento con imatinib, en los pacientes sin donante idéntico, mostrando similares SG y SLE (Wetzler *et al*, 2014). Sin embargo, la detección de ERM positiva previa al auto-TPH en LLA se ha asociado a recaída y peor SLE y SG (Ding *et al*, 2015). Por ello, los autores concluyen que el auto-TPH puede ser una opción en pacientes con LLA-B

Ph+ con ERM negativa no candidatos a alo-TPH y plantean el probable beneficio del mantenimiento con ITK posterior al auto-TPH. No se recomienda el auto-TPH a pacientes con LLA-B Ph+ con ERM positiva.

## **1.1.2. Factores relacionados con la enfermedad y el trasplante**

### **1.1.2.1 ¿Cuál es el rol de la determinación de la ERM?**

La presencia de ERM pretrasplante se asocia a inferiores resultados, independientemente de la técnica empleada para identificar la ERM. La técnica más ampliamente utilizada es la citometría de flujo multiparamétrica (CMF) (Bachanova *et al*, 2012; Sanchez-Garcia *et al*, 2013; Zhou *et al*, 2014), aunque también se emplean técnicas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para identificar los reordenamientos BCR/ABL1 (Bachanova *et al*, 2014; Lee *et al*, 2012; Chamseddine *et al*, 2015; Ma *et al*, 2015; Lussana *et al*, 2016), de la inmunoglobulina o del receptor de célula T (RCT) (Gökbuget *et al*, 2012; Nagafuji *et al*, 2013; Logan *et al*, 2014).

Aunque no existen estudios prospectivos aleatorizados con y sin trasplante en función de la ERM, varios estudios han demostrado la mejor supervivencia de los pacientes con ERM negativa previa al trasplante (Gökbuget *et al*, 2012; Ravandi *et al*, 2016; Zhao *et al*, 2019). Así, un estudio de GMALL demostró que los pacientes con ERM negativa por PCR tras la consolidación tenían una mayor probabilidad de mantener una RC y una mejor SG, en comparación con aquellos con ERM. Asimismo, los pacientes con ERM que no recibieron un alo-TPH en RC1, tuvieron una RC más corta y menor SG (Gökbuget *et al*, 2012).

Estudios retrospectivos sugieren que el estado de la ERM debe considerarse en la selección del acondicionamiento e intensidad del mismo. En un estudio del grupo GRAALL en LLA de alto riesgo, el alo-TPH se asoció a mejor SLR en pacientes con ERM positiva en comparación con aquellos que no se trasplantaron, pero dicha ventaja no se observó en los pacientes con ERM negativa (Dhédin *et al*, 2015). Igualmente, en el estudio del CIBMTR previamente mencionado en LLA-B Ph+, los AIR se asociaron a peores resultados en los pacientes con ERM positiva en comparación con los AMA, pero ambos fueron similares en los pacientes con ERM negativa (Ravandi *et al*, 2016). Además, la positividad de la ERM postrasplante predice la recaída e identifica un grupo de pacientes que se puede beneficiar de tratamiento o terapia celular preventiva (Zhao *et al*, 2012; Terwey *et al*, 2014).

Por todo ello, la recomendación actual es evaluar la ERM pre- y postrasplante. Los pacientes con LLA con ERM positiva pretrasplante pueden recibir el alo-TPH con intención curativa, siendo conscientes de una peor supervivencia y en ellos es más recomendable un AMA sobre un AIR o no trasplante. Se debe valorar para pacientes con LLA-B el tratamiento con blinatumomab pretrasplante para intentar reducir la carga tumoral, aunque no hay evidencia del impacto postrasplante. En los pacientes con ERM negativa y LLA de riesgo intermedio, la indicación actual del trasplante en RC1 es controvertido. En cambio, sí que sigue recomendado para LLA de alto riesgo con ERM detectable.

### **1.1.2.2 ¿Cómo deben considerarse los factores de riesgo fenotípicos, moleculares y citogenéticos?**

Múltiples estudios han evaluado el impacto de factores pronóstico asociados a las características biológicas de la enfermedad, aunque queda pendiente el papel del trasplante en los diferentes subgrupos de pacientes. Aparte de la LLA-B Ph+, el impacto pronóstico de otras alteraciones citogenéticas está siendo evaluando en relación al trasplante. Así, los pacientes con LLA con t(4;11) incluidos en el protocolo UKALL12/ECOG2993 tuvieron muy pocas tasas de recaída postrasplante con acondicionamiento MAC, sugiriendo que el pronóstico adverso de esta traslocación en los pacientes que alcanzan RC se supera con el alo-TPH (Marks *et al*, 2013).

En la LLA-B Ph+, la presencia de alteraciones citogenéticas adicionales también se ha asociado a peor SLE (Aldoss *et al*, 2015) y el nuevo subtipo LLA-B Ph+ like, caracterizado por alteraciones genómicas que activan vías de señalización que pueden ser inhibidas por ITK, también muestra peor supervivencia (Roberts *et al*, 2014; Jain *et al*, 2017), aunque el impacto del tratamiento con ITK y posterior alo-TPH está aún por demostrar (Aldoss *et al*, 2019).

El subtipo provisional de LLA-T de precursores T tempranos (early thymic T-cell precursor ALL) se ha identificado como un subgrupo de LLA de alto riesgo cuyo pronóstico adverso también puede mejorar con el alo-TPH (Jain *et al*, 2016; Bond *et al*, 2017; Genescà *et al*, 2020).

### 1.1.2.3 ¿Cómo debemos manejar a los pacientes con enfermedad en sistema nervioso central?

El manejo de los pacientes con infiltración del sistema nervioso central (SNC) al diagnóstico y la profilaxis de la recaída a ese nivel son cuestiones de gran incertidumbre. Un estudio del registro francés identificó como factores asociados a mejor supervivencia el acondicionamiento con dosis altas de irradiación corporal total (ICT) y la remisión de la enfermedad al trasplante (Chantepie *et al*, 2013). En cambio, un estudio de un único centro evaluó en pacientes con antecedentes de infiltración del SNC pretrasplante los factores de riesgo de recaída en SNC postrasplante, sin encontrar asociación entre la irradiación craneal previa al trasplante, el acondicionamiento con ICT, o la quimioterapia intratecal profiláctica postrasplante con un menor riesgo de recaída en SNC. Sí observaron que aquellos con antecedentes de infiltración del SNC tenían mayor riesgo de recaída postrasplante en SNC así como una menor SLE y SG (Aldoss *et al*, 2016). Un estudio multicéntrico reciente no fue capaz de demostrar el beneficio de la profilaxis en SNC postrasplante (quimioterapia intratecal o irradiación craneoespinal) para reducir la recaída, ni siquiera en los pacientes con infiltración previa del SNC (Hamdi *et al*, 2014).

Por ello, la recomendación actual no recomienda la profilaxis de la infiltración de SNC postrasplante, tampoco en pacientes con antecedentes de infiltración de SNC pretrasplante (Sauter *et al*, 2019). Se advierte del pronóstico infausto de los pacientes con infiltración activa del SNC en el momento del alo-TPH.

### 1.1.2.4 ¿Cómo seleccionar la intensidad de acondicionamiento?

Un estudio del CIBMTR con 1521 pacientes con LLA Ph- encontró similar MSR con AMA y AIR, aunque con mayor riesgo de recaída en el grupo de AIR, resultando en similar supervivencia ajustada a la edad (Marks *et al*, 2010). De forma similar, un estudio del EBMT con 576 pacientes comparó AMA y AIR sin encontrar diferencias en SLE y por tanto concluyendo que el AIR es una opción adecuada para pacientes no candidatos a AMA (Mohty *et al*, 2010). En LLA-B Ph+, un estudio del CIBMTR demostró similar SG con ambos acondicionamientos, a expensas de una menor MSR y mayor tasa de recaída en la rama de AIR (Bachanova *et al*, 2014).

Los acondicionamientos AIR permiten el acceso al alo-TPH a pacientes de mayor edad con SG a 3 años del 38% que aumenta hasta el 45% en los pacientes que reciben

un alo-TPH en RC1 (Rosko *et al*, 2017). Por ello, la recomendación actual es administrar un AMA en los pacientes en forma (“fit”) y reservar el AIR a los no aptos para recibir un acondicionamiento mieloablatoivo, siempre teniendo en cuenta otros factores asociados a la enfermedad y el trasplante, como la ERM.

#### **1.1.2.5 ¿Cómo debe ser tenido en cuenta el acondicionamiento basado en irradiación corporal total?**

La mayoría de los estudios más antiguos han usado acondicionamientos con ICT (Thomas *et al*, 2004; Ribera *et al*, 2005; Goldstone *et al*, 2008; Cornelissen *et al*, 2009). Posteriormente, con el fin de reducir los efectos a corto y largo plazo de la ICT, así como la limitación de administrar la ICT en algunos centros, se usaron esquemas de acondicionamiento sin irradiación, incluyendo tiotepa (Eder *et al*, 2017a; 2017b), busulfán/ciclofosfamida (Mitsuhashi *et al*, 2016; Eroglu *et al*, 2013; Kebriaei *et al*, 2013), busulfán/clofarabina (Kebriaei *et al*, 2012a), y busulfán/fludarabina (Santarone *et al*, 2011). En general, estos estudios han reportado resultados similares en términos de supervivencia global en comparación con acondicionamientos basados en ICT, aunque con tasas de recaída mayores (Aristei *et al*, 2013). Dos amplios estudios recientes del EBMT y el CIBMTR compararon ambas modalidades de acondicionamiento y reportaron también una menor tasa de recaídas y mejor SLE para el alo-TPH con ICT (Pavlů *et al*, 2019; Kebriaei *et al*, 2018). Además, en el estudio del EBMT, la ICT se asoció a una mejor SG, independientemente del estado de la ERM pretrasplante (Pavlů *et al*, 2019). En consecuencia, aunque basados en un bajo nivel de evidencia, en ausencia de estudios aleatorizados, la recomendación actual es considerar el acondicionamiento basado en ICT como el estándar para los pacientes aptos para un alo-TPH con AMA.

Dado que nuestra experiencia en la LLA se ha basado en el uso de AMA sin ICT, en el apartado 1.3 de esta Introducción haremos un análisis crítico más extenso sobre los esquemas de acondicionamiento en esta enfermedad, con particular referencia a la inclusión de ICT y su comparación con esquemas quimioterápicos más modernos.

#### **1.1.2.6 ¿Cómo considerar los donantes alternativos en la decisión de alo-TPH?**

Cuando no se dispone de donante HLA idéntico, familiar o no emparentado, se debe considerar el uso de donantes alternativos, como la sangre de cordón umbilical

(SCU) y el donante haploidéntico. Diversos estudios comparativos han validado el empleo de la SCU como fuente alternativa de progenitores hematopoyéticos (PH) en LLA (Bachanova *et al*, 2012; Ferrá *et al*, 2010; Matsumura *et al*, 2012; Konuma *et al*, 2015; Milano *et al*, 2016). Un estudio multicéntrico de PETHEMA y GETH (Grupo español de trasplante hematopoyético) mostró similares resultados en LLA de alto riesgo entre el trasplante de SCU y DNE, siendo los factores asociados a recaída el estado de la enfermedad pretrasplante y la EICRc (Ferrá *et al*, 2010). En cambio, un estudio que incluyó 645 pacientes de los registros CIBMTR, EBMT y Eurocord-Netcord, encontró que el TSCU se asoció a una MSR mayor, menor EICRc y similar SLE en comparación con el alo-TPH de DNE, tanto de SP y MO (HLA-idéntico o incompatible) (Eapen *et al*, 2010). Otros estudios, por el contrario, no han mostrado diferencias en MSR ni SLE ni EICRc (Marks *et al*, 2014). La SCU sí ha mostrado mayor tiempo a injerto (Eapen *et al*, 2010) y menor EICRa que el trasplante idéntico familiar o de DNE (Eapen *et al*, 2010; Marks *et al*, 2014).

Con la introducción de la ciclofosfamida postrasplante (CY-post), el uso del donante haploidéntico se ha incrementado. Un estudio retrospectivo con 124 pacientes con LLA reportó recientemente resultados prometedores del trasplante haploidéntico (haplo-TPH), con SLE del 52% a 3 años en RC1 (Srouf *et al*, 2017). Asimismo, un análisis del EBMT con 208 pacientes con LLA demostró la validez de esta modalidad de TPH en los pacientes de alto riesgo sin donante idéntico, sobretodo en pacientes en fases precoces de la enfermedad (Santoro *et al*, 2017).

La recomendación actual, a pesar de la falta de evidencia de alta calidad, es que tanto la SCU como el donante haploidéntico son donantes alternativos válidos para pacientes con LLA sin donante HLA-idéntico. Hay un estudio en marcha comparando ambos donantes alternativos (NCT01597778).

#### **1.1.2.7 ¿Cómo considerar la fuente de progenitores en la decisión de alo-TPH?**

La sangre periférica como fuente de progenitores hematopoyéticos se ha asociado a menor fallo de implante primario y menor tiempo a injerto pero mayor EICRc que la médula ósea, tanto en el estudio BMT CTN 0201 (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network) (Anasetti *et al*, 2012) como en el del EBMT (Savani *et al*, 2016) en los que compararon diferentes fuentes de progenitores hematopoyéticos. Además, en el estudio del EBMT, aunque retrospectivo y con acondicionamiento AIR, los pacientes que recibían progenitores hematopoyéticos de sangre periférica tuvieron

menor riesgo de recaída y mejor SG y SLE (Savani *et al*, 2016). Respecto a la SCU en comparación con otras fuentes de progenitores hematopoyéticos, un estudio retrospectivo unicéntrico de 185 pacientes con LLA mostró menor tasa de recaída con el trasplante de SCU frente a DNE (idéntico o incompatible) en pacientes con LLA con ERM previa a un trasplante mieloablativo (Milano *et al*, 2016). La selección de CD34+ en el trasplante HLA idéntico ofrece similar SG y SLE con menor EICRc evaluado en un estudio retrospectivo (Hobbs *et al*, 2015).

Por ello, la sangre periférica, médula ósea o SCU son fuentes viables de progenitores hematopoyéticos y otros factores asociados al trasplante deben guiar la selección de la fuente.

### **1.1.3. Consideraciones postrasplante**

#### **1.1.3.1 ¿Cuáles son las indicaciones de mantenimiento postrasplante en LLA?**

El tratamiento de mantenimiento postrasplante es el que se administra a los pacientes en RC o como tratamiento anticipado cuando se detecta ERM. Su beneficio en términos de supervivencia o control de la enfermedad no ha sido demostrado (DeFilipp & Chen, 2016).

El uso de tratamiento de mantenimiento ha sido explorado en LLA-B Ph+, no así la LLA Ph-. Algunos pequeños estudios prospectivos con imatinib (Carpenter *et al*, 2007; Chen *et al*, 2012), dasatinib (Ravandi *et al*, 2016) o nilotinib (Shimoni *et al*, 2015; Carpenter *et al*, 2017), así como series de diferentes centros (DeFilipp *et al*, 2016; Caocci *et al*, 2012; Kebriaei *et al*, 2012b; Teng *et al*, 2013) sugieren que el uso de ITK confiere una supervivencia mayor que los controles históricos, aunque frecuentemente, con toxicidades no despreciables que obligan a suspensión o reducción de dosis. En un reciente análisis del EBMT con 473 pacientes con LLA-B Ph+ trasplantados entre el 2000 y 2010, 60 pacientes habían recibido mantenimiento con ITK y esto se asoció a una mejor SLE y SG (Brissot *et al*, 2015). Por otro lado, un estudio fase II con 55 pacientes, en el que se compara un mantenimiento con imatinib con un tratamiento anticipado al detectar ERM, no demostró diferencias en la tasa de recaída hematológica ni en la SG de ninguna de las dos estrategias, aunque hubo una menor tasa de recaída molecular con el mantenimiento con imatinib (Pfeifer *et al*, 2013).

La recomendación actual es considerar el mantenimiento con ITK o el tratamiento anticipado si se detecta ERM, sin recomendar una opción sobre la otra por



falta de suficiente evidencia. Queda pendiente de investigar si algunos factores asociados a la enfermedad o al trasplante, como el tipo de acondicionamiento o el estado de la ERM, pueden seleccionar subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse del mantenimiento postrasplante con ITK, así como cuál es el ITK idóneo, en qué momento iniciarlo, y la duración del mismo.

### 1.1.3.2 ¿Cómo debe manejarse la recaída postrasplante?

Los resultados de la LLA en recaída después del alo-TPH son generalmente pobres, independientemente del tratamiento. Un estudio unicéntrico de 123 pacientes mostró una SG a 2 años de solo el 10% de los pacientes con LLA en recaída después de un primer alo-TPH, a pesar de alcanzar un 38% de RC con el tratamiento de rescate (Poon *et al*, 2013). De forma similar, un estudio del EBMT con 465 pacientes con LLA en recaída tras alo-TPH mostró una SG a 2 y 5 años del 16% y 8%, respectivamente, siendo factores de peor pronóstico una RC2 o ulterior en el momento del trasplante, la recaída precoz postrasplante (<6.9 meses) y el porcentaje de blastos en la recaída (Spyridonidis *et al*, 2012). La infusión de linfocitos de donante (ILD) ha sido tradicionalmente asociada a una eficacia limitada y respuestas de corta duración, si bien no se conocía el estado de ERM en las series publicadas (Collins *et al*, 2000; Choi *et al*, 2005). No hay estudios controlados que comparen las diferentes estrategias de rescate después de una recaída postrasplante, aunque se sugiere que en pacientes con remisiones largas de un primer trasplante y que alcanzan de nuevo RC, podrían beneficiarse de un segundo trasplante (Leung *et al*, 2013; Malki *et al*, 2016). Aunque, un estudio reciente del EBMT, que evaluó 245 pacientes que recibieron un segundo alo-TPH, mostró una supervivencia a largo plazo muy pobre, con un 14% de SG a 5 años y una alta tasa de recaída (Nagler *et al*, 2019).

Por tanto, la actual recomendación es considerar la administración de quimioterapia, infusión de linfocitos de donante (ILD) y un segundo alo-TPH en pacientes seleccionados. Es posible que nuevos tratamientos dirigidos o la inmunoterapia, incluyendo la terapia CAR-T (chimeric antigen receptor T cells), se conviertan en una mejor opción terapéutica.

## 1.2. Posicionamiento del EBMT sobre el TPH en la LLA Ph-

El alo-TPH es considerado un tratamiento efectivo para prevenir la recaída en pacientes con LLA Ph-, pero asocia con una MSR del 15% en el alo-TPH de donante familiar idéntico y del 22% para el alo-TPH de DNE (Giebel *et al*, 2017). A pesar de los índices pronóstico propuestos (Terwey *et al*, 2010; Shouval *et al*, 2015), la estimación del riesgo es inexacta en muchos individuos, condicionada por varios motivos. Todos los estudios prospectivos que evalúan el papel del alo-TPH en adultos con LLA se han realizado en función de la disponibilidad de donante familiar idéntico, si bien en la actualidad la mayoría de los trasplantes son de DNE (Passweg *et al*, 2016). Además, el número de trasplantes de familiar incompatible, fundamentalmente haploidéntico, está incrementándose en los últimos años (Passweg *et al*, 2017) y adicionalmente, el empleo de acondicionamiento de intensidad reducida ha ampliado la aplicación del procedimiento a pacientes de mayor edad o con comorbilidades. Contrariamente, la realización del auto-TPH en LLA Ph- ha ido disminuyendo con el tiempo, debido a resultados negativos de algunos estudios prospectivos. Sin embargo, es posible que sea una opción de tratamiento en una selección de pacientes y con una monitorización estrecha de ERM (Giebel *et al*, 2010).

Por todo lo anteriormente comentado, el EBMT se plantea este posicionamiento basado en opiniones de expertos de los grupos EWALL (European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) y ALWP (Acute Leukemia Working Party del EBMT). Tras recopilar la evidencia científica disponible y la práctica clínica habitual de los principales grupos europeos, el posicionamiento de consenso del EBMT se resume a continuación.

### 1.2.1. Estudios prospectivos del papel del alo-TPH en adultos con LLA

#### 1.2.1.1 Estudios previos a la evaluación rutinaria de la ERM

En los años 1980 y 1990, varios estudios prospectivos evaluaron el papel del alo-TPH en LLA en RC1 en función de la disponibilidad de donante familiar idéntico. Los pacientes con donante recibían el alo-TPH mientras que los pacientes sin donante familiar idéntico recibían un auto-TPH o quimioterapia de mantenimiento.

En tres estudios prospectivos (BGT- Bordeaux-Grenoble-Marseille-Toulouse (Attal *et al*, 1995), GOELAL02 (Hunault *et al*, 2004), y HOVON-18/37 (Cornelissen *et al*,

2009) se comparó el alo-TPH con el auto-TPH, demostrando la superioridad del trasplante alogénico en términos de SLE.

En el estudio francés LALA-87 (Sebban *et al*, 1994), los pacientes que alcanzaron RC y tenían un hermano HLA idéntico, recibían un alo-TPH y los pacientes sin donante familiar idéntico se aleatorizaban a auto-TPH o quimioterapia. En el análisis por intención de tratar, se observó una mayor SG en los pacientes con donante (46% versus 31% a 10 años,  $P = 0,04$ ). Al evaluar por tipo de LLA, dicha ventaja en SG se observó en LLA de alto riesgo ( $P = 0,009$ ) pero no en la de riesgo estándar ( $P = 0,06$ ). En un estudio posterior, LALA-94 (Thomas *et al*, 2004), se aplicó un diseño similar para los pacientes de alto riesgo. Tanto en LLA-B Ph+ como LLA Ph-, tener un donante se asoció con una SLE a 3 años significativamente mayor. No hubo diferencias en supervivencia entre el auto-TPH y la quimioterapia.

Otros dos estudios que compararon estas tres estrategias de consolidación en pacientes adultos con LLA AR fueron realizados por los grupos PETHEMA (Ribera *et al*, 2005) y EORTC (Labar *et al*, 2004). En ambos, no se detectaron diferencias significativas entre las ramas de tratamiento.

El estudio prospectivo del grupo MRC UKALL XII/ECOG 2993 (Goldstone *et al*, 2008), con un diseño similar en función de la disponibilidad de donante familiar idéntico, incluyó 1646 pacientes con LLA de riesgo estándar y alto. En un análisis restringido a la LLA Ph-, el alo-TPH familiar idéntico fue superior al auto-TPH o quimioterapia (SG a los 5 años del 53% frente a 45% en pacientes sin familiar idéntico,  $P = 0,01$ ). El beneficio del alo-TPH fue significativo en la LLA de riesgo intermedio, pero no en pacientes de alto riesgo, posiblemente porque dichos pacientes presentaron una MSR elevada (36% a los 2 años). Los pacientes que recibieron quimioterapia de consolidación tuvieron una SG a 5 años superior a los pacientes con auto-TPH (46% vs. 37%,  $P = 0,03$ ).

En conjunto, los estudios mencionados proporcionan la evidencia para la indicación del alo-TPH en RC1 como consolidación para evitar recaídas. A pesar de ello, la identificación de los pacientes que pueden beneficiarse del alo-TPH es controvertida. Se ha demostrado también que el auto-TPH no aporta un beneficio sustancial sobre la quimioterapia.

### 1.2.1.2 Estudios en la era de la evaluación rutinaria de la ERM

La valoración de ERM puede realizarse por diferentes métodos (Szczepański, 2007). Para la LLA-B Ph+, el método de elección es la detección del transcrito BCR/ABL por técnicas de PCR cuantitativa en tiempo real. En la LLA Ph-, el estudio de ERM puede realizarse a través de la detección del fenotipo leucémico específico por CMF o el reordenamiento clonal de los genes de la inmunoglobulina o RCT. La sensibilidad de la PCR es superior a la CMF, si bien ambos son factibles en la práctica clínica y un estudio demostró alto grado de concordancia entre los resultados (Garand *et al*, 2013). La ERM es el factor pronóstico más importante asociado a recaída en la LLA. Su efecto es independiente de la presencia de factores de riesgo convencionales asociados a la enfermedad. En el estudio PALG 4-2002, el análisis multivariable mostró que el nivel de ERM  $>10^{-3}$  tras la inducción, edad  $>35$  años y recuento leucocitario al diagnóstico  $>30 \times 10^9/L$  se asociaron significativamente a la recaída (Holowiecki *et al*, 2008). En el análisis conjunto de los estudios GMALL 06/99 y 07/03, la persistencia de ERM tras inducción y/o consolidación también se asoció a una menor duración de la RC (Gökbuget *et al*, 2012). La diferencia fue particularmente significativa en los pacientes que no recibieron un alo-TPH. En otro estudio del GMALL en LLA de riesgo intermedio con quimioterapia de consolidación, la positividad de la ERM en pacientes previamente negativos se asoció con un riesgo de recaída del 61% (frente a 6% en aquellos que continuaron con ERM negativa) (Brüggemann *et al*, 2006). Por ello, la respuesta inicial inadecuada y la aparición de ERM tardía deben ser consideradas en la estimación del riesgo.

Un grupo italiano llevó a cabo el primer estudio prospectivo en el que el estado de la ERM influyó en la decisión de realizar un alo-TPH (Bassan *et al*, 2009). Los pacientes con ERM por PCR negativa o positiva baja en la semana 16 y negativa en la semana 22, recibieron tratamiento de mantenimiento. En dicho estudio, el nivel de ERM fue el factor pronóstico más importante de SLE (72% vs. 14% a 5 años,  $P = 0,001$ ). En los pacientes con ERM negativa, el impacto en la SLE fue independiente del resto de factores de riesgo tradicionales. Los autores concluyeron que el análisis de la ERM durante el tratamiento posremisión temprano mejora la categorización del riesgo y apoya las terapias adaptadas al riesgo.

Un estudio del grupo PETHEMA demostró el valor pronóstico de la EMR por CMF, siendo el único factor asociado a peor SG y SLE en el análisis multivariable (HR=3.56,  $P = 0,001$  y 3.79,  $p<0,001$ , respectivamente) (Ribera *et al*, 2014). En este estudio, los pacientes con LLA Ph- de alto riesgo que presentaban una respuesta hematológica precoz ( $<10\%$  blastos en médula ósea en el día +14 de inducción) o ERM

inferior a  $5 \times 10^{-4}$  al final de la consolidación, recibieron quimioterapia de consolidación tardía y mantenimiento, reservando el alo-TPH para aquellos con pobre respuesta en el día +14 o ERM  $\geq 5 \times 10^{-4}$  (Ribera *et al*, 2014). La probabilidad de SLE a 5 años en ambas cohortes fue del 55% y 32% ( $P = 0.002$ ). En cambio, cuando se restringió el estudio a pacientes con características estrictas de alto riesgo (recuento leucocitario elevado al diagnóstico e inmunofenotipo o cariotipo desfavorable), la diferencia entre ambas estrategias no fue estadísticamente significativa (52% vs. 38%,  $P = 0,11$ ), sugiriendo que el alo-TPH podría superar en parte el pronóstico adverso de la ERM.

Dos estudios consecutivos del grupo GRAALL incluyeron 522 pacientes con LLA Ph- menores de 55 años con características de alto riesgo clásicas y con indicación de un alo-TPH (Dhédin *et al*, 2015), de los cuales el 54% (282 pacientes) recibieron finalmente un alo-TPH de hermano idéntico o de DNE en RC1. El tratamiento quimioterápico de inducción y consolidación fue intensivo, basado en protocolos pediátricos, y se monitorizó la ERM por PCR al final de la inducción y tras la tercera consolidación. En un análisis *post-hoc* se evaluó el impacto del alo-TPH en función de la ERM, mostrando un incremento de la SLE en el grupo que recibió un trasplante con ERM  $\geq 10^{-3}$  pero no en los pacientes con ERM  $< 10^{-3}$ .

En consecuencia, la determinación de la ERM se ha incorporado en los sistemas de estratificación del riesgo de la LLA Ph- de muchos grupos cooperativos. Puede identificar pacientes que se pueden beneficiar de un alo-TPH a pesar de no presentar otras características de alto riesgo, así como evitar el trasplante en otros pacientes clasificados de alto riesgo. No obstante, esta estrategia está condicionada por la sensibilidad de la técnica de detección de la ERM, así como de la intensidad de la quimioterapia. La mayoría de los estudios mencionados en este apartado incluyeron quimioterapia intensiva basada en protocolos pediátricos y dichos esquemas pueden conseguir tasas elevadas de curación incluso sin alo-TPH (Seftel *et al*, 2016). En cambio, otras estrategias son menos intensivas y, en estos casos, el impacto de la negatividad de la ERM puede no ser tan determinante y la indicación del alo-TPH se deba basar en factores de riesgo convencionales. Esta situación se debe contemplar también en los pacientes que no puedan tolerar una quimioterapia intensiva y precisan una reducción de dosis o retraso de ciclos. Finalmente, los pacientes con ERM positiva, incluso los de riesgo estándar, de acuerdo con los resultados del estudio MRC UKALL XII/ECOG 2993, deben ser considerados candidatos a alo-TPH (Goldstone *et al*, 2008).

En los últimos años, nuevos subtipos moleculares han sido identificados. Así, en la LLA Ph-like, que se caracteriza por una expresión génica similar a la LLA-B Ph+ en

ausencia del reordenamiento *BCR-ABL1*, y se asocia con un pronóstico desfavorable en adultos y niños (Boer *et al*, 2009; Jain *et al*, 2017). El papel del alo-TPH no ha sido evaluado en este subgrupo, precisándose estudios prospectivos para evaluar si estos pacientes deberían recibir un alo-TPH independientemente de la EMR.

La LLA-T de precursores T tempranos (early thymic T-cell precursor ALL) es un subtipo recientemente identificado de LLA-T con un fenotipo peculiar y un pronóstico desfavorable. En un estudio con 47 adultos, la tasa de ERM positiva tras inducción fue superior que en otros pacientes con LLA-T de otro subtipo (Bond *et al*, 2017). En cambio, el alo-TPH fue capaz de conseguir resultados similares a otros tipos de LLA-T, sugiriéndose que los protocolos de quimioterapia intensivos y la adaptación del riesgo a la respuesta y a la ERM pueden neutralizar el pronóstico desfavorable de este subtipo y no requerir estrategias específicas. Por otro lado, un estudio del grupo GRAALL identificó un grupo de alto riesgo molecular asociado a recaída en la LLA-T: la ausencia de mutación en *NOTCH1/FBXW7* y/o presencia de mutación en *N/K-RAS* y/o alteraciones en el gen *PTEN* (Beldjord *et al*, 2014). En estos pacientes, así como en los que tienen un cariotipo complejo con  $\geq 5$  anormalidades, debe plantearse la indicación de alo-TPH (Beldjord *et al*, 2014; Marks & Rowntree, 2017).

## **1.2.2. Opciones de alo-TPH para adultos con LLA**

### **1.2.2.1 Tipos de donante**

Un informe del EBMT sobre el trasplante en adultos con LLA entre el 2010-2012 mostró que el 52% de los trasplantes fueron de donantes no emparentados, 37% de donante familiar idéntico, 5% de familiar con incompatibilidad y 6% fueron auto-TPH (Giebel *et al*, 2016). Recientemente se ha publicado un nuevo informe actualizado del EBMT de la actividad trasplantadora en LLA en el que se muestra que en el periodo 2013- 2015 aumentó el número de alo-TPH realizados en pacientes con LLA en RC1, con un aumento, tanto absoluto como relativo, del número de trasplantes de DNE y familiares con incompatibilidad HLA (que suponen el 53% y 7% del total de trasplantes, respectivamente) (Giebel *et al*, 2019a).

Algún estudio ha sugerido que los resultados del trasplante de hermano HLA idéntico y de DNE son comparables (Tomblin *et al*, 2009). Sin embargo, en un estudio de la Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT), aunque mostró tasas similares de SG entre DNE y hermano, la incompatibilidad HLA se asoció con una

mayor MSR (Nishiwaki *et al*, 2013). Un reciente análisis del EBMT también mostró que en adultos con LLA en RC1 sometidos a un alo-TPH, el empleo de un DNE se asoció con un mayor riesgo de MSR y mortalidad global (Giebel *et al*, 2017). En dicho estudio, el 29% de los trasplantes de DNE tenían incompatibilidad HLA (22% de 1 locus y 7% de 2 locus HLA).

Basados en los estudios antes mencionados, se considera que un hermano HLA idéntico o un DNE compatible son los donantes de elección en los pacientes con LLA. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes no dispondrán de donante HLA compatible. En estos pacientes se debe considerar el uso de un donante alternativo, como un DNE o familiar parcialmente compatible o bien SCU. En los últimos años, con la introducción de la ciclofosfamida postrasplante, que permiten una depleción T *ex vivo* sin manipulación del injerto, ha aumentado extraordinariamente el empleo de un donante familiar haploidéntico de hijos, padres, hermanos e incluso tíos (Passweg *et al*, 2017; Luznik *et al*, 2008). Estudios recientes en pacientes con LLA en RC1 sometidos a un alo-TPH de donante familiar parcialmente incompatible se han reportado tasas de SLE alrededor del 50% a los 3 años (Santoro *et al*, 2017; Srour *et al*, 2017)

El TSCU ha demostrado también ser una alternativa en ausencia de un donante HLA compatible. Un estudio del CIBMTR, comparando el TSCU y el TPH de DNE 7/8 y 8/8, después de ajustar por estatus de enfermedad y duración de RC1, no encontró diferencias en las tasas de recaída, MSR, SG o SLE (Marks *et al*, 2014). En cambio, la EICR aguda grado II-IV fue superior en los alo-TPH de DNE 8/8 y 7/8 que en el TSCU y la EICR aguda grado III-IV superior en el DNE 7/8 que en el TSCU. La incidencia acumulada de EICR grado III-IV en el día +100 del TSCU, DNE 8/8 y 7/8 fue del 9%, 16% y 24%, respectivamente (Marks *et al*, 2014). El estudio del JSHCT previamente mencionado, con 1726 pacientes de los cuales 233 fueron TSCU, no demostró tampoco diferencias entre el TSCU, y el TPH de DNE 8/8 y de DNE 7/8 (Nishiwaki *et al*, 2013).

En contraposición al alo-TPH, el auto-TPH para pacientes con LLA Ph- es cuestionable y el número de procedimientos está en descenso (Giebel *et al*, 2016; 2019a). El resultado del auto-TPH se ve fundamentalmente influenciado por el estado de la ERM previa al trasplante (Giebel *et al*, 2010).

### 1.2.2.2 Tipos de acondicionamiento

Aunque nunca ha sido evaluado de forma prospectiva, múltiples estudios retrospectivos han indicado una ventaja en la tasa de recaídas de la inclusión de ICT en el acondicionamiento (Giebel *et al*, 2017; Davies *et al*, 2000; Eroglu *et al*, 2013; Cahu *et al*, 2016). Sin embargo, la administración de ICT ha sido muy heterogénea y escasamente estandarizada en cuanto a dosis, plazo de realización y otros aspectos técnicos. Otro tanto sucede con la quimioterapia asociada a la ICT.

Los regímenes de acondicionamiento con ICT más habituales administran 12 Gy en 6 fracciones combinada con ciclofosfamida a una dosis de 120 mg/kg IV. Estudios retrospectivos del CIBMTR y EBMT han sugerido que la combinación ICT y etopósido (VP16) puede ser más efectiva (Czyz *et al*, 2018), sobre todo en pacientes en RC2 (Marks *et al*, 2006). Este último también mostró que los pacientes en RC2 podían beneficiarse de  $\geq 13$  Gy en vez de dosis inferiores, con una menor tasa de recaídas y mejor SLE (Marks *et al*, 2006). Un estudio japonés, retrospectivo y multicéntrico, analizó 1178 pacientes con LLA que recibieron un acondicionamiento con ICT/CY y 376 con ICT/CY-VP16, mostrando que la combinación con etopósido se asoció a una menor tasa de recaída y mejor SLE (Arai *et al*, 2018). Un estudio del EBMT ha demostrado que el fraccionamiento de la ICT a 3-4 fracciones es posible, permitiendo una mejor administración desde el punto de vista logístico, aunque se precisan estudios que evalúen la toxicidad a largo plazo (Belkacemi *et al*, 2018).

El empleo de ICT puede asociarse a largo plazo con un aumento de efectos adversos tardíos, incluyendo neoplasias secundarias. Un estudio conjunto del EBMT y del Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRS) analizó la incidencia de cáncer de mama en supervivientes de un alo-TPH (Friedman *et al*, 2008). La incidencia acumulada a 25 años fue del 17% en las pacientes que recibieron ICT frente al 3% en las que no recibieron ICT. Por ello, se ha planteado sustituir la ICT por acondicionamientos basados únicamente en quimioterapia. Un estudio retrospectivo ha sugerido que la combinación de busulfán IV (en vez del oral) con ciclofosfamida puede proporcionar resultados comparables a los de ICT, si bien el número de pacientes tratados fue pequeño (n= 42) (Mitsubishi *et al*, 2016). Otro estudio, que comparó 819 pacientes que recibieron ICT con ciclofosfamida o etopósido con 299 pacientes tratados con busulfán IV combinado con ciclofosfamida, melfalan, fludarabina o clofarabina (Kebriaei *et al*, 2018), encontró en el análisis multivariable que el empleo de busulfán en vez de ICT se asoció con un mayor riesgo de recaída (HR= 1,46, P = 0,002) pero similar MSR, SLE y SG. Los autores concluyen que el acondicionamiento con busulfán es una



opción válida para pacientes que no pueden tolerar la ICT. Otras estrategias alternativas incluyen el uso de regímenes de acondicionamiento con quimioterapia basados en altas dosis de tiotepa. Éste es un agente alquilante con potente efecto mielotóxico, reducida toxicidad extramedular y capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Los estudios hasta la fecha, incluyendo un análisis retrospectivo del EBMT, han mostrado resultados prometedores (Eder *et al*, 2017b). Sin embargo, se precisan más estudios que confirmen la no inferioridad de acondicionamientos basados en tiotepa frente a ICT.

La introducción de AIR o acondicionamientos no mieloablativos ha permitido realizar un alo-TPH a pacientes de edad avanzada o con comorbilidades. A pesar de que el alo-TPH con AIR en pacientes mayores con LLA no ha sido evaluado de forma prospectiva, los resultados de estudios recientes son esperanzadores. Un estudio del CIBMTR evaluó el impacto del alo-TPH en 273 pacientes con LLA-B de edad  $\geq 55$  años, mostrando una SG del 45% a 3 años en pacientes trasplantados en RC1 (Rosko *et al*, 2017). En contraste con el alo-TPH con AMA, el AIR emplea con más frecuencia acondicionamiento sin ICT (Giebel *et al*, 2016; 2019a). Cabe destacar que el espectro de intensidad en el AIR es muy amplio y no se dispone de datos comparativos. En un estudio prospectivo del National Cancer Research Institute (NCRI) en el Reino Unido (UKALL14) en 186 pacientes en RC1 con edad superior a 40 años que recibieron un alo-TPH con un AIR con fludarabina, melfalán y alemtuzumab, reportaron una SG y SLE a 2 años del 63% y 56%, respectivamente. La ERM posinducción fue el único factor independiente asociado a la recaída (HR= 4,14) (Okasha *et al*, 2017).

### 1.2.2.3 Fuentes de progenitores hematopoyéticos

En la actualidad, la mayoría de los alo-TPH se realizan con sangre periférica como fuente de progenitores hematopoyéticos. Un metaanálisis de los estudios prospectivos que compararon sangre periférica y médula ósea como fuentes de progenitores hematopoyéticos demostró un incremento del riesgo de EICR crónico en los pacientes que recibían sangre periférica, tanto en el alo-TPH de hermano idéntico como de DNE (Holtick *et al*, 2015). Si bien, estos estudios incluyeron muy pocos pacientes con LLA. Un análisis retrospectivo del EBMT en LLA sugirió un menor riesgo de recaída en los trasplantes de sangre periférica, sin un efecto significativo en MSR, SLE o SG (Giebel *et al*, 2017).

Respecto al uso de la globulina antitimocítica (ATG) como parte del acondicionamiento, algunos estudios han sugerido que reduce el riesgo de EICR crónico

(Finke *et al*, 2009; Walker *et al*, 2016; Kröger *et al*, 2016). Sin embargo, estudios prospectivos evaluando dicho efecto en LLA son escasos. Recientemente, un estudio retrospectivo de pacientes con LLA Ph- en RC1 que recibieron un alo-TPH de hermano idéntico o de DNE mostró que el ATG reduce la incidencia de EICR agudo y crónico, sin impacto significativo en la SLE o la SG (Czerw *et al*, 2018). Se precisan estudios para definir la dosis óptima, el tipo de ATG y el momento de administrarla así como evaluar si el efecto es independiente del tipo de donante seleccionado.

### **1.2.3. Práctica clínica actual del alo-TPH en LLA Ph- en RC1**

El documento de consenso y posicionamiento del EBMT recoge la práctica clínica habitual de once importantes grupos cooperativos europeos con respecto a las indicaciones de alo-TPH para pacientes con LLA Ph-, así como los criterios de inclusión en protocolos de tratamiento quimioterápico intensivo (Giebel *et al*, 2019b).

#### **1.2.3.1 Indicación en adultos jóvenes**

Las indicaciones de alo-TPH en adultos jóvenes con LLA Ph- en RC1 son muy diversas entre los grupos europeos y se muestran en Tabla 1.4. Asimismo, la edad para ser incluido en un protocolo de tratamiento intensivo seguido de alo-TPH varió desde los 40 a los 65 años.

En pacientes jóvenes, hay un consenso en que la ERM positiva es un factor de alto riesgo. Sin embargo, no hay un acuerdo sobre el punto de corte para considerarla positiva, así como el momento de evaluarla para tomar decisiones. La mayoría de los grupos consideran como factor de riesgo un nivel de ERM posinducción superior a  $10^{-3}$  o posconsolidación superior a  $10^{-4}$  de células nucleadas en médula ósea. Tanto la CMF como la PCR se utilizan para la evaluación de ERM en la práctica clínica, aunque el uso de métodos de PCR es más común entre los grupos europeos.

Otros factores con impacto pronóstico considerados para indicar un alo-TPH en la mayoría de los grupos son el recuento inicial de leucocitos (sobre todo para LLA-B), y las alteraciones citogenéticas o moleculares adversas. Algunos consideran también el inmunofenotipo adverso, la infiltración del SNC al diagnóstico, la edad superior a 30 años y la reducción lenta de los blastos durante la inducción como factores de alto riesgo. Tres grupos cooperativos solo consideran la ERM para establecer la indicación de un alo-TPH. El alo-TPH se planifica generalmente después de la primera

consolidación. Por último, solo 4 de los once grupos consideran el auto-TPH como una opción terapéutica en pacientes jóvenes con Ph- en RC1, estando dicha opción restringida a pacientes con ERM negativa o baja.

**Tabla 1.4. Indicaciones de TPH en adultos jóvenes con LLA Ph-**

Grupo cooperativo	Edad (años)	Alo-TPH	Auto-TPH	Método de evaluación de la ERM	Momento de realización del alo-TPH
CELL (R. Checa)	<65	Si al menos una: - ERM $\geq 10^{-3}$ tras inducción o - ERM $\geq 10^{-4}$ tras consolidación	Opcional si ERM negativa previa a consolidación 1	PCR	Tras la consolidación 1
FALL (Finlandia)	<45	Si al menos una: - Leucocitos $> 100 \times 10^9/L$ - Alteración 11q23 - Hipodiploidía - LLA-B: - No RC tras inducción 1 - ERM $\geq 10^{-3}$ en el día 79 - LLA-T: - Blastos $\geq 25\%$ en médula ósea en el día 15 y $\geq 5\%$ tras consolidación A - ERM $\geq 10^{-3}$ tras consolidación B	No	PCR y/o CMF	Tras la consolidación 1
GMALL (Alemania)	<55	Si al menos una: - LLA pre-B/común y leucocitos $> 30 \times 10^9/L$ - LLA pro-B/reordenamiento <i>MLL</i> - LLA-T precoz/madura - No RC tras inducción 1 - ERM $\geq 10^{-4}$ tras consolidación 1	No	PCR	Tras la consolidación 1
GIMEMA (Italia)	<65	Si al menos una: - ERM positiva tras la consolidación - Leucocitos $> 100 \times 10^9/L$ - LLA-T precoz/madura, pro-B - t(4;11) - Reordenamiento <i>MLL</i>	Opcional, si ERM negativa tras la consolidación	PCR	Tras la consolidación 1
GRAALL (Francia)	<60	Si al menos una: - ERM $\geq 10^{-3}$ tras inducción o - ERM $\geq 10^{-4}$ tras consolidación	No	PCR	Tras la consolidación
HOVON (Países Bajos)	<40	Si al menos una: - ERM $\geq 10^{-4}$ durante/tras la consolidación - No RC tras inducción 1 - Citogenética adversa - Leucocitos $> 30 \times 10^9/L$ en LLA-B y $> 100 \times 10^9/L$ en LLA-T	No	CMF	Tras la intensificación 1
PALG (Polonia)	<55	Si al menos una: - ERM $\geq 10^{-3}$ tras inducción o - ERM $\geq 10^{-4}$ durante o tras la consolidación - Leucocitos $> 30 \times 10^9/L$ en LLA-B y $> 100 \times 10^9/L$ en LLA-T - Reordenamiento <i>MLL</i> - Infiltración del SNC	Opcional si: - ERM $< 10^{-3}$ tras inducción y - ERM $< 10^{-4}$ tras la consolidación	CMF tras inducción PCR tras consolidación	Tras la consolidación
PETHEMA (España)	<55 (si "fit" <60)	Si al menos una: - ERM $\geq 10^{-3}$ tras inducción o	No	CMF	Tras la consolidación 1 (si ERM $> 10^{-3}$ )

Grupo cooperativo	Edad (años)	Alo-TPH	Auto-TPH	Método de evaluación de la ERM	Momento de realización del alo-TPH
		- ERM $\geq 10^{-4}$ durante o tras la consolidación			después de la inducción) - Tras la consolidación (si ERM $> 10^{-4}$ después de la consolidación)
RALL (Rusia)	<55	LLA-B si al menos una: - Edad $>30$ años - Leucocitos $>30 \times 10^9/L$ - t(4;11), t(1;19) - ERM positiva durante o tras consolidación LLA-T si reordenamiento <i>MLL</i>	LLA-T excepto con reordenamiento <i>MLL</i>	CMF o PCR	Tras la consolidación
SVALL (Suecia)	<65	Si al menos uno: - Blastos $\geq 5\%$ tras inducción - ERM $\geq 10^{-3}$ tras consolidación - Opcional para reordenamiento <i>MLL</i> e hipodiploidía con baja ERM	No	LLA-B: CMF LLA-T: PCR	Tras la consolidación
UKALL (Reino Unido)	<40	Si al menos uno: - Citogenética adversa - Leucocitosis al diagnóstico - ERM $\geq 10^{-3}$ tras inducción 2	No	PCR	Tras 2 ciclos de inducción

CELL: Czech Leukemia Study Group, FALL: Finish Acute Lymphoblastic Leukaemia Group, GMALL: German Multicenter ALL Working Group, GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto, GRAALL: Group for Research in Adult ALL, HOVON: Stichting Haemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland, PALG: Polish Adult Leukemia Group, PETHEMA: programa español de tratamientos en Hematología, RALL: Russian acute lymphoblastic leukemia study group, SVALL: Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia Group, UKALL: UK Adult ALL Subgroup UK National Cancer Research Institute.

### 1.2.3.2 Indicación en adultos mayores

Un análisis retrospectivo del EBMT mostró una SLE a 3 años en los pacientes con LLA mayores de 60 años del 35% (Roth-Guepin *et al*, 2017). En cuatro grupos cooperativos consideran el alo-TPH en pacientes mayores con LLA Ph- en RC1 como se muestra en la Tabla 1.5. En cambio, otros cuatro solo consideran el alo-TPH en pacientes con características de alto riesgo, principalmente la ERM. Otros dos grupos no consideran el alo-TPH una opción terapéutica en pacientes mayores mientras que un último grupo deja la decisión según práctica local de cada centro. Por último, tres grupos aceptan realizar un auto-TPH en pacientes con LLA Ph- con ERM negativa o baja, a pesar de la ausencia de evidencia científica para realizar esta estrategia.

Tabla 1.5. Indicaciones de TPH en adultos mayores con LLA Ph-

Grupo cooperativo	Edad (años)	Alo-TPH	Auto-TPH
CELL (R. Checa)	>65	Opcional si ERM $\geq 10^{-4}$ tras consolidación 1	Opcional si ERM negativa tras consolidación 1
FALL (Finlandia)	>45	Si al menos una: - Citogenética adversa - LLA-T precoz/madura - No RC tras inducción 1 - ERM $>10^{-4}$ tras consolidación 2 - Incremento de ERM ( $>1$ log en dos estudios consecutivos, separados de 2 semanas)	No
GMALL (Alemania)	>55	Opcional	No
GIMEMA (Italia)	>65	Opcional si ERM $\geq 10^{-4}$ tras consolidación 1	Sí, si ERM negativa
GRAALL (Francia)	>60	Opcional, según centro	No
HOVON (Países Bajos)	>40	1. Opcional si hermano idéntico o DNE 10/10 2. Opcional con donante alternativo si: - Citogenética adversa - No RC tras inducción 1 - Leucocitos $>30 \times 10^9/L$ en LLA-B y $>100 \times 10^9/L$ en LLA-T	No
PALG (Polonia)	>55	Opcional si: - ERM $\geq 10^{-3}$ tras inducción o - ERM $\geq 10^{-4}$ durante o tras la consolidación	Opcional si: - ERM $< 10^{-3}$ tras inducción y - ERM $< 10^{-4}$ durante o tras la consolidación
PETHEMA (España)	>55 (si "fit" 60)	Opcional	No
RALL (Rusia)	>55	No	No
SVALL (Suecia)	>65	No	No
UKALL (Reino Unido)	>40	Opcional para pacientes con hermano idéntico o DNE 8/8	No

CELL: CzEch Leukemia Study Group, FALL: Finish Acute Lymphoblastic Leukaemia Group, GMALL: German Multicenter ALL Working Group, GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto, GRAALL: Group for Research in Adult ALL, HOVON: Stichting Haemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland, PALG: Polish Adult Leukemia Group, PETHEMA: programa español de tratamientos en Hematología, RALL: Russian acute lymphoblastic leukemia study group, SVALL: Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia Group, UKALL: UK Adult ALL Subgroup UK National Cancer Research Institute.

### 1.2.3.3 Selección de donante

En cuanto a la elección del donante, todos los grupos consultados consideran a un hermano HLA idéntico como el donante ideal. En todos los grupos menos uno, además consideran aceptable un DNE con compatibilidad HLA 10/10. En cambio, es muy variable la consideración de otros donantes o fuentes alternativas (Tabla 1.6). Mientras la mayoría consideran el DNE con una incompatibilidad HLA o el donante haplo idéntico como donantes alternativos de elección u opcionales, la elección de un

DNE con dos incompatibilidades HLA o la SCU son consideradas opciones válidas para 4 y 6 grupos, respectivamente.

**Tabla 1.6. Selección de donante para pacientes con indicación de alo-TPH**

Grupo cooperativo	Hermano idéntico	DNE idéntico	DNE 9/10	DNE 8/10	Haplo-idéntico	SCU
CELL (R. Checa)	Sí	Sí	Sí	No	Opcional	No
FALL (Finlandia)	Sí	Sí	Opcional	Opcional	Opcional	Opcional
GMALL (Alemania)	Sí	Sí	Sí	No	No	No
GIMEMA (Italia)	Sí	Sí	Sí	No, opcional	Opcional	Opcional
GRAALL (Francia)	Sí	Sí	Sí	No		No
HOVON (Países Bajos)	Sí	Sí	Opcional	No	Opcional	Sí
PALG (Polonia)	Sí	Sí	Opcional	No	Sí	No
PETHEMA (España)	Sí	Sí	Opcional	No	Opcional	Sí
RALL (Rusia)	Sí	No	No	No	Opcional*	No
SVALL (Suecia)	Sí	Sí	Opcional	Opcional	Opcional	Opcional
UKALL (Reino Unido)	Sí	Sí	Opcional	Opcional	Opcional	Sí

CELL: Czech Leukemia Study Group, FALL: Finish Acute Lymphoblastic Leukaemia Group, GMALL: German Multicenter ALL Working Group, GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto, GRAALL: Group for Research in Adult ALL, HOVON: Stichting Haemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland, PALG: Polish Adult Leukemia Group, PETHEMA: programa español de tratamientos en Hematología, RALL: Russian acute lymphoblastic leukemia study group, SVALL: Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia Group, UKALL: UK Adult ALL Subgroup UK National Cancer Research Institute.

\* <30 años

#### 1.2.4. Resumen del posicionamiento del EBMT

- El alo-TPH es una modalidad terapéutica efectiva en la prevención de la recaída para pacientes adultos con LLA Ph-.
- El alo-TPH en RC1 está recomendado en pacientes con características de alto riesgo de recaída, siendo la persistencia de ERM el más importante. La monitorización de la ERM mediante CMF o PCR es obligatoria y se recomienda el alo-TPH en los pacientes con ERM persistente. Se considera un nivel aceptable de ERM un valor inferior a  $10^{-3}$  de células nucleadas en médula ósea tras la inducción e indetectable tras la consolidación. La consideración de otras características asociadas a la enfermedad (como recuento leucocitario elevado, o citogenética o inmunofenotipo adverso) en la estratificación del riesgo debe depender del protocolo específico administrado y experiencia del grupo o centro.

- Los pacientes tratados con protocolos de quimioterapia intensiva (tipo pediátrica) que alcancen ERM negativa pueden no precisar alo-TPH en RC1, a pesar de otros factores de alto riesgo.
- Un hermano HLA idéntico o, en su defecto, un DNE idéntico son los donantes de elección para realizar un alo-TPH. A los pacientes sin donante idéntico con alto riesgo de recaída podría ofrecerse un trasplante de un donante familiar haploidéntico, un DNE con una única disparidad HLA o un TSCU.
- El acondicionamiento con ICT mieloablativo es de elección en pacientes jóvenes. La combinación de ICT con ciclofosfamida o etopósido es adecuada. En centros con acceso limitado a ICT, puede considerarse el acondicionamiento basado en quimioterapia sin ICT utilizando busulfán IV o tiotepa. Para pacientes de edad avanzada o con comorbilidades se recomienda el acondicionamiento de intensidad reducida basado en quimioterapia o ICT.
- Puede emplearse sangre periférica o médula ósea como fuentes de progenitores hematopoyéticos. En los trasplantes de sangre periférica debe considerarse el empleo de depleción T *in vivo* para reducir el riesgo de EICR crónica.

### 1.3. Consideraciones sobre los acondicionamientos en la LLA

Mientras que en las neoplasias mieloides el uso de esquemas de acondicionamiento con ICT es la opción minoritaria, en la LLA, en cambio, es la más común. En general, los centros que optan por no incluir ICT en el acondicionamiento de un alo-TPH en pacientes con LLA obedecen a razones logísticas, en centros con difícil acceso a la radioterapia fraccionada, o pretenden evitar los efectos a largo plazo de la ICT, especialmente en niños y adolescentes. No obstante, algunos centros capacitados para administrar ICT optan por no usarla ante la debilidad de la evidencia científica que soporta su indicación, especialmente teniendo en consideración el desarrollo de regímenes quimioterápicos con alta eficacia antileucémica.

En un análisis crítico de los estudios que comparan acondicionamientos con ICT y sin ICT, estos últimos, generalmente incluyen pocos pacientes con LLA y en la mayoría usaron busulfán oral, a su vez muy asociado a un incremento en la incidencia de síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (SOS) (Ringdén *et al*, 1996). En dos metaanálisis de los estudios que compararon ICT-CY y BU-CY en neoplasias mieloides y linfoides, concluyeron que la ICT se asoció con unas tasas de recaída y MSR menores,

así como una mayor SLE, aunque esto no se tradujo en diferencias en la supervivencia global (Shi-Xia *et al*, 2010; Gupta *et al*, 2011).

Los estudios que analizan el papel de la ICT en el acondicionamiento restringido a pacientes con LLA son escasos, siendo todos ellos retrospectivos y mayoritariamente comparados con esquemas tipo BU-CY, en muchas ocasiones con busulfán oral (Granados *et al*, 2000; Davies *et al*, 2000; Kiehl *et al*, 2004; Kalaycio *et al*, 2011; Cahu *et al*, 2016) y en otras intravenoso (Eroglu *et al*, 2013; Cahu *et al*, 2016; Eder *et al*, 2017b; Park *et al*, 2019). De conjunto, aparte del mencionado incremento de SOS con el uso de busulfán oral, estos estudios sugieren una menor incidencia de recaída cuando se usó ICT. La adición de tiotepa a regímenes de acondicionamiento basados en BU-CY no parecen tampoco haber neutralizado la ventaja de usar ICT en la LLA (Eder *et al*, 2017b). En cambio, la combinación de este agente con busulfán y fludarabina (TBF) para el acondicionamiento del haplo-TPH en neoplasias mieloides y linfoides, resultó en tasas de SG, recaída y MSR del 67%, 23% y 20%, respectivamente (Duléry *et al*, 2019). La comparación de esquemas con tiotepa frente a ICT en LMA, también demostró resultados similares entre ambos tipos de acondicionamiento (Eder *et al*, 2015).

Además de las consideraciones sobre la eficacia de la ICT, deben tenerse también en consideración aspectos relacionados con la seguridad y efectos secundarios, especialmente los tardíos. En la población pediátrica, la ICT puede provocar retraso en el crecimiento, cataratas, neumonitis intersticial, alteraciones endocrinológicas y segundas neoplasias (Bresters *et al*, 2016; Oudin *et al*, 2011; 2019; Gupta *et al*, 2011; Horwitz *et al*, 2014), mientras que en los adultos, se ha asociado con un aumento del riesgo de diabetes, cataratas, hipertensión y segundas neoplasias (Baker *et al*, 2007; Ringdén *et al*, 1999).

Aunque no existen estudios aleatorizados bien diseñados para adultos con LLA, un reciente estudio en niños, aleatorizado de no inferioridad, ha comparado el acondicionamiento con ICT y etopósido frente a quimioterapia (fludarabina/tiotepa/busulfán o fludarabina/tiotepa/busulfán), demostrando la superioridad de la ICT en un análisis intermedio, y por tanto, el cierre prematuro del estudio (Peters *et al*, 2020).





## **2. HIPÓTESIS**



La indicación del alo-TPH en pacientes con LLA está bien establecida. Sin embargo, diversos aspectos de esta indicación son aún motivo de controversia y precisan de un grado de evidencia mayor. En lo concerniente a la selección del paciente más apropiado para optar por un alo-TPH como mejor opción terapéutica, puede resultar crucial la edad del paciente, las características inmunofenotípicas y genéticas de la LLA, la fase de la enfermedad y estado de la ERM, entre otros factores. En un segundo nivel de decisión, optar por la mejor modalidad de alo-TPH según el tipo de donante y fuente de progenitores hematopoyéticos, así como el acondicionamiento más apropiado tiene también su grado de dificultad y, en algunos aspectos, un grado de evidencia débil o poco robusto. En este escenario, un análisis de los resultados de una amplia serie de pacientes con LLA sometidos a un alo-TPH podría contribuir a un mejor conocimiento de nuestra realidad y a proponer ideas de mejora. Asimismo, la comparación de nuestra serie, en la que no usamos ICT en el acondicionamiento, con otra contemporánea de nuestro entorno, usando ICT, podría permitir una aproximación más objetiva al papel controvertido de esta estrategia.



### **3. OBJETIVOS**



---

Partiendo de la hipótesis de que un análisis de los resultados de una amplia serie de pacientes con LLA sometidos a un alo-TPH podría contribuir a un mejor conocimiento de nuestra realidad con esta estrategia terapéutica y a proponer ideas de mejora, hemos estructurado los objetivos de esta tesis doctoral como sigue:

1. Analizar los resultados terapéuticos globales y de cada modalidad de TPH, según el tipo de donante y la fuente de progenitores, en función de las siguientes variables dependientes:
  - a. Injerto mieloide y tiempo hasta el injerto
  - b. Injerto plaquetar y tiempo hasta el injerto
  - c. Incidencia y gravedad de la EICR aguda y crónica
  - d. Mortalidad relacionada con el trasplante (sin recaída)
  - e. Recaída
  - f. Mortalidad global
  - g. Resultados de supervivencia en términos de SG, SLE y supervivencia libre de EICR y recaída (SLIR)
2. Analizar las variables independientes (explicativas) que pudieran tener un impacto en las variables dependientes mencionadas en el apartado anterior mediante métodos de análisis univariable y multivariable.
3. Comparar los resultados del alo-TPH en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe (HUP La Fe), usando acondicionamientos sin ICT, con los de una serie comparable multicéntrica de hospitales españoles miembros del GETH en los que se usaron acondicionamientos con ICT.

Para los propósitos de esta tesis doctoral, los apartados Pacientes y Métodos, así como Resultados, han sido estructurados como dos estudios independientes. Así, desde ahora, nos referiremos a ellos como:

1. Estudio 1. En el que, además de describir exhaustivamente los pacientes y métodos que se emplearon, se analizarán los resultados en una serie retrospectiva de pacientes sometidos a un alo-TPH en el HUP La Fe.
2. Estudio 2. En el que se describen los criterios de selección de los pacientes y los métodos para un estudio comparativo multicéntrico de los resultados del alo-TPH en el HUP La Fe, usando acondicionamientos sin ICT, con los de una



serie comparable de varios hospitales españoles miembros del GETH en los que se usaron acondicionamientos con ICT.

## **4.PACIENTES Y MÉTODOS**



## A. Estudio de la serie del HUP La Fe

### 4.1. Pacientes

El estudio incluyó todos los pacientes adultos con LLA en los que consecutivamente se realizó un alo-TPH de sangre periférica, médula ósea o SCU en el HUP La Fe de Valencia, entre enero de 1998 y noviembre de 2018. Los trasplantes de donante hermano idéntico incluyeron 3 casos de donante familiar con solo una incompatibilidad HLA. Los esquemas terapéuticos previos al trasplante siguieron los protocolos del grupo PETHEMA vigentes para cada situación.

### 4.2. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron los pacientes que reunían los siguientes criterios:

1. Edad igual o superior a 14 años en el momento del trasplante.
2. Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
3. Indicación de un alo-TPH como mejor estrategia terapéutica disponible.
4. No alo-TPH previo.
5. Disponibilidad de un donante apropiado, familiar o no emparentado, de sangre periférica, médula ósea o SCU como fuente de progenitores hematopoyéticos.
6. Firma de consentimiento informado por escrito que fue redactado de acuerdo a las normas éticas requeridas por la declaración de Helsinki.

### 4.3. Esquemas de acondicionamiento

En la Tabla 4.A.1 se muestran los acondicionamientos empleados en diferentes periodos del estudio según el tipo de donante y fuente de progenitores en el HUP La Fe. En la Tabla 4.A.2 se detallan los esquemas y dosis de los acondicionamientos conteniendo busulfán oral (hasta noviembre de 2002) y en la Tabla 4.A.3 los que usaban busulfán intravenoso.

Para la prevención de crisis epilépticas asociadas a las dosis altas de busulfán, se administró sistemáticamente profilaxis con fenitoína a todos los pacientes que recibieron un régimen de acondicionamiento con este agente quimioterápico.

Tabla 4.A.1. Esquemas de acondicionamiento según el tipo de trasplante

Régimen	Hermano idéntico	DNE	Familiar haploidéntico	TSCU
1. TT-BUCY	X	X		
2. TT-BUCY-ATG		X		X
3. TT-BUFLU	X	X	X	
4. TT-BUFLU-ATG	X			X
5. TT-FLUCY-ATG				X

DNE: donante no emparentado, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical, TT: tiotepa, BU: busulfán, CY: ciclofosfamida, ATG: timoglobulina antitumoral, FLU: fludarabina.

Tabla 4.A.2. Acondicionamientos con busulfán oral hasta enero de 2002 en HUP La Fe

Régimen	Variaciones	Esquema y dosis
1. TT-BUCY	T2-B3-C2	<b>Tiotepa</b> IV: 5 mg/kg/d, días -9 y -8 (dosis total 10 mg/kg) <b>Busulfán</b> PO: 1 mg/kg/6h, días -7, a -5 (dosis total 12 mg/kg) <b>Ciclofosfamida</b> IV: 60 mg/kg/d, días -4 y -3 (dosis total 120 mg/kg)
2. TT-BUCY-ATG	T2-B3-C2-A4	<b>Tiotepa</b> IV: 5 mg/kg/d, días -9 y -8 (dosis total 10 mg/kg) <b>Busulfán</b> PO: 1 mg/kg/6h, días -7, a -5 (dosis total 12 mg/kg) <b>Ciclofosfamida</b> IV: 60 mg/kg/d, días -4 y -3 (dosis total 120 mg/kg) <b>ATG-Timoglobulina</b> : 2 mg/kg/día, días -5 a -2 (dosis total 8 mg/kg)

TT: tiotepa, BU: busulfán, CY: ciclofosfamida, ATG: timoglobulina antitumoral.

Tabla 4.A.3. Acondicionamientos con busulfán intravenoso o sin busulfán en HUP La Fe

Régimen	Variaciones	Esquema y dosis
1. TT-BUCY	T2-B3-C2	<b>Tiotepa</b> IV: 5 mg/kg/d, días -9 y -8 (dosis total 10 mg/kg) <b>Busulfán</b> IV: 0,8 mg/kg/6h, días -7, a -5 (dosis total 9,6 mg/kg) <b>Ciclofosfamida</b> IV: 60 mg/kg/d, días -4 y -3 (dosis total 120 mg/kg)
2. TT-BUCY-ATG	T2-B3-C2-A4	<b>Tiotepa</b> IV: 5 mg/kg/d, días -9 y -8 (dosis total 10 mg/kg) <b>Busulfán</b> IV: 0,8 mg/kg/6h, días -7, a -5 (dosis total 12 mg/kg) <b>Ciclofosfamida</b> IV: 60 mg/kg/d, días -4 y -3 (dosis total 120 mg/kg) <b>ATG-Timoglobulina</b> : 2 mg/kg/día, días -5 a -2 (dosis total 8 mg/kg)
3. TT-BUFLU	T2-B3-F3 <sup>^</sup>	<b>Tiotepa</b> IV: 5 mg/kg/d, días -9 y -8 (dosis total 10 mg/kg) <b>Busulfán</b> IV: 0,8 mg/kg/6h, días -7, a -5 (dosis total 9,6 mg/kg) <b>Fludarabina</b> IV: 50 mg/m <sup>2</sup> /d, días -5 a -3 (dosis total 150 mg/kg)
	T2-B2-F3 <sup>*</sup>	<b>Tiotepa</b> IV: 5 mg/kg/d, días -9 y -8 (dosis total 10 mg/kg) <b>Busulfán</b> IV: 0,8 mg/kg/6h, días -6 y -5 (dosis total 6,4 mg/kg) <b>Fludarabina</b> IV: 50 mg/m <sup>2</sup> /d, días -5 a -3 (dosis total 150 mg/kg)
4. TT-BUFLU-ATG	T2-B3-F3-A4	<b>Tiotepa</b> IV: 5 mg/kg/d, días -9 y -8 (dosis total 10 mg/kg) <b>Busulfán</b> IV: 0,8 mg/kg/6h, días -7, a -5 (dosis total 9,6 mg/kg)

Régimen	Variaciones	Esquema y dosis
		<b>Fludarabina</b> IV: 50 mg/m <sup>2</sup> /d, días -5 a -3 (dosis total 150 mg/kg) <b>ATG-Timoglobulina</b> : 2 mg/kg/día, días -5 a -2 (dosis total 8 mg/kg)
	T2-B3-F3-A3	<b>Tiotepa</b> IV: 5 mg/kg/d, días -9 y -8 (dosis total 10 mg/kg) <b>Busulfán</b> IV: 0,8 mg/kg/6h, días -7, a -5 (dosis total 9,6 mg/kg) <b>Fludarabina</b> IV: 50 mg/m <sup>2</sup> /d, días -5 a -3 (dosis total 150 mg/kg) <b>ATG-Timoglobulina</b> : 2 mg/kg/día, días -4 a -2 (dosis total 6 mg/kg)
	T1-B2-F3-A4*	<b>Tiotepa</b> IV: 5 mg/kg/d, día -8 (dosis total 5 mg/kg) <b>Busulfán</b> IV: 0,8 mg/kg/6h, días -6 y -5 (dosis total 6,4 mg/kg) <b>Fludarabina</b> IV: 50 mg/m <sup>2</sup> /d, días -5 a -3 (dosis total 150 mg/kg) <b>ATG-Timoglobulina</b> : 2 mg/kg/día, días -5 a -2 (dosis total 8 mg/kg)
	T2-B2-F3-A2*	<b>Tiotepa</b> IV: 5 mg/kg/d, día -8 y -7 (dosis total 10 mg/kg) <b>Busulfán</b> IV: 0,8 mg/kg/6h, días -6 y -5 (dosis total 6,4 mg/kg) <b>Fludarabina</b> IV: 50 mg/m <sup>2</sup> /d, días -5 a -3 (dosis total 150 mg/kg) <b>ATG-Timoglobulina</b> : 1,25 mg/kg/día, días -3 y -2 (dosis total 2,5 mg/kg)
<b>5. TT-FLUCY-ATG</b>	T1-C1-F3-A3*	<b>Tiotepa</b> IV: 5 mg/kg/d, día -7 (dosis total 5 mg/kg) <b>Ciclofosfamida</b> IV: 50 mg/kg/d, día -5 (dosis total 50 mg/kg) <b>Fludarabina</b> IV: 50 mg/m <sup>2</sup> /d, días -5 a -3 (dosis total 150 mg/kg) <b>ATG-Timoglobulina</b> : 2 mg/kg/día, días -4 a -2 (dosis total 6 mg/kg)

TT: tiotepa, BU: busulfán, CY: ciclofosfamida, ATG: timoglobulina antitumoral, FLU: fludarabina.

^Incluye expansión ex vivo de CD34\* de SCU con L-carlecortemcel (NCT00469729)

\*Acondicionamientos de intensidad reducida

#### 4.4. Proceso de planificación del alo-TPH

La indicación definitiva del alo-TPH y la elección de la modalidad de trasplante, incluyendo la selección de la fuente de progenitores hematopoyéticos y la intensidad del acondicionamiento, se llevó a cabo colegiadamente en una sesión periódica específicamente dedicada a este cometido. En líneas generales, la elección del donante dependió de la disponibilidad de un hermano HLA idéntico y, en su defecto, de un DNE o donante alternativo, en función de la urgencia requerida para la realización del procedimiento.

#### 4.5. Manejo clínico de la EICR

Al igual que los regímenes de acondicionamiento, la prevención de la EICR varió en diferentes periodos del estudio según el tipo de trasplante, donante, fuente de progenitores e intensidad del régimen. Los detalles de los esquemas de profilaxis de la EICR empleado se muestran en la Tabla 4.A.4.

Tabla 4.A.4. Esquemas de profilaxis de la EICR según el tipo de alo-TPH en el HUP La Fe

Régimen	Esquema y dosis	Tipo de donante
CsA + PDN	<b>Ciclosporina A:</b> 2 mg/kg/12h IV de -1 a +1 y posteriormente 1,5 mg/kg/12h IV de +2 hasta tolerancia oral que pasa a PO, para alcanzar niveles plasmáticos entre 200-400 ng/ml. Desde +51 se inicia reducción hasta suspensión en el día +180 si posible <b>Prednisona (curso largo):</b> 0,5 mg/kg IV de +7 a +14; 1 mg/kg IV de +15 a +28; 0,8 mg/kg PO de +29 a +42; 0,5 mg/kg PO de +43 a +56; 0,2 mg/kg PO de +57 a +119	- <b>Hermano HLA idéntico</b> - <b>DNE</b> - <b>SCU*</b>
CsA + MTX	<b>Ciclosporina A:</b> 2 mg/kg/12h IV de -1 a +1 y posteriormente 1,5 mg/kg/12h IV de +2 hasta tolerancia oral que pasa a PO, para alcanzar niveles plasmáticos entre 200-400 ng/ml. Desde +51 se inicia reducción hasta suspensión en el día +180 si posible <b>Metotrexato (curso corto):</b> 15 mg/m <sup>2</sup> IV día +1, 10 mg/m <sup>2</sup> IV días +3, +6	- <b>Hermano HLA idéntico</b>
CsA + MMF	<b>Ciclosporina A:</b> 2 mg/kg/12h IV de -1 a +1 y posteriormente 1,5 mg/kg/12h IV de +2 hasta tolerancia oral que pasa a PO, para alcanzar niveles plasmáticos entre 200-400 ng/ml. Desde +51 se inicia reducción hasta suspensión en el día +180 si posible <b>Micofenolato mofetilo:</b> 15 mg/kg/12h PO	- <b>SCU</b>
CY-PT + Sir + MMF	<b>Ciclofosfamida IV:</b> 50 mg/kg/d IV, días +3 y +4 <b>Sirólimus:</b> para alcanzar niveles plasmáticos entre 5-15 ng/ml <b>Micofenolato mofetilo:</b> 15 mg/kg/12h PO	- <b>Hermano HLA idéntico</b> - <b>DNE</b> - <b>Haploidéntico</b>
CY-PT + CsA + MMF	<b>Ciclofosfamida IV:</b> 50 mg/kg/d IV, días +3 y +4 <b>Ciclosporina A:</b> 2 mg/kg/12h IV de -1 a +1 y posteriormente 1,5 mg/kg/12h IV de +2 hasta tolerancia oral que pasa a PO, para alcanzar niveles plasmáticos entre 200-400 ng/ml. Desde +51 se inicia reducción hasta suspensión en el día +180 si posible <b>Micofenolato mofetilo:</b> 15 mg/kg/12h PO	- <b>Haploidéntico</b>

CsA: ciclosporina, PDN: prednisona, MTX: metotrexato, MMF: micofenolato mofetilo, CY-PT: ciclofosfamida postrasplante, Sir: sirólimus, DNE: donante no emparentado, SCU: sangre de cordón umbilical.

\* **Prednisona (curso corto):** 1 mg/kg IV de +14 a +28

Los pacientes que desarrollaron EICR aguda recibieron tratamiento de primera línea con metilprednisolona a dosis entre 2 y 20 mg/kg/día seguido de un descenso gradual. En los pacientes no respondedores, el tratamiento de segunda línea fue con ATG 1,25 mg/kg/día, a días alternos, 5-10 dosis. Los pacientes que desarrollaron EICR crónica fueron tratados con prednisona 1 mg/kg/día como tratamiento de primera línea.

## **4.6. Definiciones**

### **4.6.1. Injerto mieloide**

Se definió como un recuento absoluto de neutrófilos igual o superior a  $0,5 \times 10^9/L$  en 3 días consecutivos. El tiempo para el injerto mieloide se midió en días desde la fecha de infusión de los progenitores hematopoyéticos hasta alcanzar el primer día del injerto mieloide.

### **4.6.2. Injerto plaquetar**

Se definió como un recuento absoluto de plaquetas igual o superior a  $20 \times 10^9/L$  sin requerir soporte transfusional de plaquetas en 7 días consecutivos. El tiempo para el injerto plaquetar se midió en días desde la fecha de infusión de los progenitores hematopoyéticos hasta el primer día en alcanzar el injerto plaquetar.

### **4.6.3. Fallo de injerto**

Se definió como fallo primario de injerto a la ausencia de injerto mieloide en los pacientes que sobrevivieron al menos 28 días después del trasplante. El fallo secundario de injerto se definió como la pérdida de un injerto que sí había injertado previamente.

### **4.6.4. Enfermedad injerto-contra-receptor aguda y crónica**

Se adoptaron los criterios estándar para la definición y gradación de la EICR aguda y clásicos para la EICR crónica (Przepiorka *et al*, 1995; Shulman *et al*, 1980). En la Tabla 4.A.5, Tabla 5.A.6 y Tabla 5.A.7 se muestran los criterios clínicos por órganos, en la Tabla 4.A.8 la gradación global de la EICR aguda, y en la Tabla 4.A.9 los criterios clínicos para la clasificación de la EICR crónica.



Tabla 4.A.5. Estadio clínico de la EICR cutánea

Estadio	Criterio clínico
+	Exantema maculopapular menor al 25% de la superficie corporal total
++	Exantema maculopapular entre el 25% y 50% de la superficie corporal total
+++	Eritrodermia generalizada
++++	Descamación y bullas

Tabla 4.A.6. Estadio clínico de la EICR intestinal

Estadio	Criterio clínico
+	Diarrea entre 500-1000 ml/día o náuseas persistentes
++	Diarrea entre 1000-1500 ml/día
+++	Diarrea mayor de 1500 ml/día
++++	Dolor abdominal intenso con o sin íleo

Tabla 4.A.7. Estadio clínico de la EICR hepática

Estadio	Criterio clínico
+	Bilirrubina entre 2 y 3 mg /dl
++	Bilirrubina entre 3 y 6 mg /dl
+++	Bilirrubina entre 6 y 15 mg /dl
++++	Bilirrubina mayor de 15 mg /dl

Tabla 4.A.8. Grados de EICR aguda global

Grado	Cutáneo	Hepático	Gastrointestinal	Afectación del estado general
Grado 0	0	0	0	0
Grado I	+ / ++	0	0	0
Grado II	+ / +++	+	+	+
Grado III	++ / +++	++ / +++	++ / +++	++
Grado IV	++ / ++++	++ / ++++	++ / ++++	+++

Tabla 4.A.9. Clasificación de la EICR crónica según criterios clásicos

Extensión	Criterios
<b>Limitada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación cutánea limitada y/o</li> <li>• Disfunción hepática debida a EICR crónica</li> </ul>
<b>Extensa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación cutánea generalizada o</li> <li>• Afectación cutánea limitada y/o disfunción hepática debida a EICR crónica, y al menos uno de los siguientes criterios:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histología hepática con afectación crónica agresiva, necrosis o cirrosis</li> <li>2. Afectación ocular con test de Schirmer &lt; 5 mm</li> <li>3. Afectación de glándulas salivares o mucosa oral demostrada por biopsia labial</li> <li>4. Afectación de cualquier otro órgano diana</li> </ol> </li> </ul>

#### 4.6.5. Clasificación del estado de la enfermedad al trasplante

La fase de la enfermedad en el momento del trasplante se clasificó como:

- Fase precoz: pacientes con LLA en primera remisión completa.
- Fase intermedia: pacientes con LLA en segunda remisión completa.
- Fase avanzada: LLA refractaria, en recaída o en tercera o posterior remisión completa.

#### 4.6.6. Supervivencia libre de EICR y recaída

Se definió la SLIR como la supervivencia sin recaída, EICR aguda III-IV ni EICR crónica extensa (que precisa tratamiento inmunosupresor) (Holtan *et al*, 2015).

#### 4.7. Evaluación de la enfermedad residual mínima

La evaluación de la ERM previa al trasplante se realizó en muestras de médula ósea con un citómetro de 4 colores hasta 2015 y de 8 colores posteriormente. La sensibilidad de la técnica varió en función del momento histórico, disponibilidad de citómetro de 4 u 8 colores e, individualmente, en función de la calidad de la muestra y

células adquiridas en el análisis. Desde 2001 la ERM de los pacientes con LLA-B Ph+ se realizó mediante la detección del transcrito BCR/ABL por técnicas de PCR cuantitativa en tiempo real.

#### **4.8. Determinación del HLA**

La tipificación HLA HLA-A, -B, -C, -DRB1 de los pacientes, donantes y de las unidades de este estudio fue realizada mayoritariamente por PCR de alta y baja resolución, aunque en los más antiguos el genotipaje se realizó únicamente por baja resolución. La técnica de PCR empleada fue diferente según el momento histórico, utilizando la PCR-SSP y PCR-SSO para baja resolución; y las PCR-SSP, PCR-SSO, PCR-SBT y la NGS para alta resolución. Para las unidades de SCU se consideró la compatibilidad HLA de clase I A y B por baja resolución y de clase II DRB1 por alta resolución.

#### **4.9. Recolección, almacenamiento y gestión de los datos**

Revisamos retrospectivamente los datos de los pacientes, las características de la LLA al diagnóstico, los procedimientos del trasplante y sus complicaciones, y la evolución de los pacientes.

Los datos considerados de interés para el propósito de esta tesis fueron seleccionados y armonizados en una base de datos común (Microsoft Access, Microsoft Office®) y posteriormente exportados a una hoja de cálculo (Microsoft Excel, Microsoft Office®). Ésta última fue la fuente de datos para el análisis estadístico. La identificación de los pacientes se hizo de forma anonimizada mediante un identificador único (UPN).

## **B. Estudio multicéntrico comparativo de acondicionamiento con o sin ICT**

### **4.10. Pacientes**

Para este estudio se consideraron sólo los pacientes del HUP La Fe en los que se realizó un alo-TPH de donante familiar o no emparentado, de sangre periférica o médula ósea, con acondicionamiento mieloablativo conteniendo busulfán intravenoso, entre enero de 1998 y noviembre de 2018. Como comparador, se usó una cohorte de pacientes sometidos a alo-TPH de las mismas características en otros hospitales, pero en los que el acondicionamiento mieloablativo contenía ICT. Los trasplantes de hermano HLA idéntico incluyeron 6 casos de familiar con una incompatibilidad HLA y los de DNE idéntico incluyeron 18 casos con una incompatibilidad HLA. Los hospitales, todos miembros del GETH, que aportaron pacientes al estudio fueron el Hospital Clínic de Barcelona (H. Clínic), el Hospital Clínico Universitario de Salamanca (HCU Salamanca), el Hospital General Universitario Morales Meseguer de Murcia (H. Morales Meseguer) y el ICO-Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona (ICO). Los pacientes fueron tratados previo al trasplante según los protocolos vigentes de PETHEMA, salvo 4 pacientes que recibieron protocolos pediátricos de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP), 2 pacientes que recibieron el protocolo vigente de GMALL/BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) y 2 pacientes esquemas con Hiper-CVAD.

### **4.11. Criterios de elegibilidad**

Se incluyeron los pacientes que reunían los siguientes criterios:

1. Edad igual o superior a 14 años en el momento del trasplante.
2. Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
3. Indicación de un alo-TPH como mejor estrategia terapéutica disponible.
4. No alo-TPH previo.
5. Acondicionamiento mieloablativo con busulfán intravenoso o ICT.
6. Sangre periférica o médula ósea como fuente de progenitores hematopoyéticos.
7. Firma de consentimiento informado por escrito que fue redactado de acuerdo a las normas éticas requeridas por la declaración de Helsinki.

#### 4.12. Esquemas de acondicionamiento

Los detalles de los acondicionamientos empleados en los pacientes del HUP La Fe han sido previamente descritos en el apartado 4.3. Los acondicionamientos de los pacientes trasplantados en el resto de centros consistió en la combinación de ICT (12-13 Gy) con ciclofosfamida o fludarabina, y, en algunos trasplantes de DNE o alternativos, con la asociación de ATG, como se detalla en las Tabla 4.B.1 y Tabla 4.B.2. La dosis total de ICT administrada fue de 12-13 Gy, fraccionada en 4 a 6 sesiones realizadas en 3-4 días, según el centro.

**Tabla 4.B.1. Esquemas de acondicionamiento según el tipo de trasplante**

Centro	Hermano idéntico	DNE	Haploidéntico
H. Clínic	ICT 12 Gy + CY ICT 13 Gy + CY	ICT 12 Gy + CY ± ATG ICT 13 Gy + CY ± ATG ICT 12 Gy + FLU	ICT 12 Gy + FLU
HCU Salamanca	ICT 12 Gy + CY	ICT 12 Gy + CY	-
H. Morales Meseguer	ICT 12 Gy + CY ICT 13 Gy + CY	ICT 12 Gy + CY ± ATG ICT 13 Gy + CY	-
ICO	ICT 12 Gy + CY ICT 13 Gy + CY	ICT 12 Gy + CY ± ATG ICT 13 Gy + CY	-

DNE: donante no emparentado, ICT: irradiación corporal total, CY: ciclofosfamida, ATG: timoglobulina antitímocítica, FLU: fludarabina.

**Tabla 4.B.2 Esquemas de acondicionamiento con ICT**

Centro	Régimen	Esquema y dosis
H. Clínic	ICT 12 Gy + CY	<b>ICT 12 Gy:</b> 300 cGy/d, días -5 a -2 (dosis total 12 Gy) <b>Ciclofosfamida IV:</b> 60 mg/kg/d, días -6 y -5 (dosis total 120 mg/kg)
	ICT 12 Gy + CY + ATG	<b>ICT 12 Gy:</b> 300 cGy/d, días -5 a -2 (dosis total 12 Gy) <b>Ciclofosfamida IV:</b> 60 mg/kg/d, días -6 y -5 (dosis total 120 mg/kg) <b>ATG-Timoglobulina:</b> 0,5 mg/kg/d el día -4, 2mg/kg/d días -3 a -2 (dosis total 4,5 mg/kg)
	ICT 13 Gy + CY	<b>ICT 13 Gy:</b> 325 cGy/d, días -5 a -2 (dosis total 13 Gy) <b>Ciclofosfamida IV:</b> 60 mg/kg/d, días -6 y -5 (dosis total 120 mg/kg)
	ICT 13 Gy + CY + ATG	<b>ICT 13 Gy:</b> 325 cGy/d, días -5 a -2 (dosis total 13 Gy) <b>Ciclofosfamida IV:</b> 60 mg/kg/d, días -6 y -5 (dosis total 120 mg/kg)

Centro	Régimen	Esquema y dosis
		<b>ATG-Timoglobulina:</b> 0,5 mg/kg/d el día -4, 2mg/kg/d días -3 a -2 (dosis total 4,5 mg/kg)
	ICT 12 Gy + FLU	<b>ICT 12 Gy:</b> 300 cGy/d, días -5 a -2 (dosis total 12 Gy) <b>Fludarabina IV:</b> 30 mg/m <sup>2</sup> /d, días -5 a -2 (dosis total 120 mg/m <sup>2</sup> )
<b>HCU Salamanca</b>	ICT 12 Gy + CY	<b>ICT 12 Gy:</b> 200 cGy/12 h, días -4 a -2 (dosis total 12 Gy) <b>Ciclofosfamida IV:</b> 60 mg/kg/d, días -6 y -5 (dosis total 120 mg/kg)
<b>H. Morales Meseguer</b>	ICT 12 Gy + CY	<b>ICT 12 Gy:</b> 200 cGy/12 h, días -3 a -1 (dosis total 12 Gy)* <b>Ciclofosfamida IV:</b> 60 mg/kg/d, días -6 y -5 (dosis total 120 mg/kg)
	ICT 12 Gy + CY + ATG	<b>ICT 12 Gy:</b> 200 cGy/12 h, días -3 a -1 (dosis total 12 Gy) <b>Ciclofosfamida IV:</b> 60 mg/kg/d, días -6 y -5 (dosis total 120 mg/kg) <b>ATG-Timoglobulina:</b> 2 mg/kg/día, días -4 a -2 (dosis total 6 mg/kg) <sup>#</sup>
	ICT 13 Gy + CY	<b>ICT 13 Gy:</b> 162,5 cGy/d, días -9 a -6 ó -7 a -4 (dosis total 13 Gy) <b>Ciclofosfamida IV:</b> 60 mg/kg/d, días -6 y -5 (dosis total 120 mg/kg)
<b>ICO</b>	ICT 12 Gy + CY	<b>ICT 12 Gy:</b> 300 cGy/d, días -4 a -1 (dosis total 12 Gy) <b>Ciclofosfamida IV:</b> 60 mg/kg/d, días -6 y -5 (dosis total 120 mg/kg)
	ICT 12 Gy + CY + ATG	<b>ICT 12 Gy:</b> 300 cGy/d, días -4 a -1 (dosis total 12 Gy) <b>Ciclofosfamida IV:</b> 60 mg/kg/d, días -6 y -5 (dosis total 120 mg/kg) <b>ATG-Timoglobulina:</b> 2 mg/kg/día, días -4 a -2 (dosis total 6 mg/kg)
	ICT 13 Gy + CY	<b>ICT 13 Gy:</b> 325 cGy/d, días -4 a -1 (dosis total 13 Gy) <b>Ciclofosfamida IV:</b> 60 mg/kg/d, días -6 y -5 (dosis total 120 mg/kg)

ICT: irradiación corporal total, CY: ciclofosfamida, ATG: timoglobulina antitumoral, FLU: fludarabina.

\*En 3 pacientes la ICT se administró en los días -7 a -5.

<sup>#</sup>En 3 pacientes la dosis de ATG fue 2,5 mg/kg/d

#### 4.13. Manejo clínico de la EICR

Los detalles de los esquemas de prevención de la EICR empleados en los pacientes del HUP La Fe han sido previamente descritos en el apartado 4.5. Los esquemas de profilaxis de la EICR de los pacientes trasplantados en el resto de centros se muestran en la Tabla 4.B.3.

Tabla 4.B.3. Profilaxis de la EICR en los otros hospitales

Régimen	Esquema y dosis	Tipo de donante
CsA + PDN (corto)	<b>Ciclosporina A IV:</b> para alcanzar niveles plasmáticos entre 200-400 ng/ml. Paso a PO cuando tolerancia oral <b>Prednisona curso corto:</b> 1 mg/kg desde +1 a +28	- <b>Hermano HLA idéntico</b>
CsA + MTX (corto)	<b>Ciclosporina A IV:</b> para alcanzar niveles plasmáticos entre 200-400 ng/ml. Paso a PO cuando tolerancia oral <b>Metotrexato (curso corto):</b> 15 mg/m <sup>2</sup> IV día +1, 10 mg/m <sup>2</sup> IV días +3, +6	- <b>Hermano HLA idéntico</b> - <b>DNE</b>
CsA + MTX (largo)	<b>Ciclosporina A IV:</b> para alcanzar niveles plasmáticos entre 200-400 ng/ml. Paso a PO cuando tolerancia oral <b>Metotrexato (curso largo):</b> 15 mg/m <sup>2</sup> IV día +1, 10 mg/m <sup>2</sup> IV días +3, +6, +11	- <b>Hermano HLA idéntico</b> - <b>DNE</b>
TAC + MTX	<b>Tacrólimus:</b> para alcanzar niveles plasmáticos entre 5 y 15 ng/ml <b>Metotrexato (curso largo):</b> 15 mg/m <sup>2</sup> IV día +1, 10 mg/m <sup>2</sup> IV días +3, +6, +11	- <b>Hermano HLA idéntico</b> - <b>DNE</b>
CsA + MMF	<b>Ciclosporina A IV:</b> para alcanzar niveles plasmáticos entre 200-400 ng/ml. Paso a PO cuando tolerancia oral <b>Micofenolato mofetil:</b> 15 mg/kg/12h PO	- <b>DNE</b> - <b>Hermano HLA idéntico</b>
CY-PT + TAC + MMF	<b>Ciclofosfamida IV:</b> 50 mg/kg/d IV, días +3 y +4 <b>Tacrólimus:</b> para alcanzar niveles plasmáticos entre 5 y 15 ng/ml <b>Micofenolato mofetil:</b> 15 mg/kg/12h PO	- <b>DNE</b> - <b>Haploidéntico</b>
CY-PT + TAC	<b>Ciclofosfamida IV:</b> 50 mg/kg/d IV, días +3 y +4 <b>Tacrólimus:</b> para alcanzar niveles plasmáticos entre 5 y 15 ng/ml	- <b>DNE</b>
CsA + PDN (corto)	<b>Ciclosporina A IV:</b> para alcanzar niveles plasmáticos entre 200-400 ng/ml. Paso a PO cuando tolerancia oral <b>Prednisona curso corto:</b> 1 mg/kg desde +1 a +28	- <b>Hermano HLA idéntico</b>
CsA + MTX (corto)	<b>Ciclosporina A IV:</b> para alcanzar niveles plasmáticos entre 200-400 ng/ml. Paso a PO cuando tolerancia oral <b>Metotrexato (curso corto):</b> 15 mg/m <sup>2</sup> IV día +1, 10 mg/m <sup>2</sup> IV días +3, +6	- <b>Hermano HLA idéntico</b> - <b>DNE</b>
CsA + MTX (largo)	<b>Ciclosporina A IV:</b> para alcanzar niveles plasmáticos entre 200-400 ng/ml. Paso a PO cuando tolerancia oral <b>Metotrexato (curso largo):</b> 15 mg/m <sup>2</sup> IV día +1, 10 mg/m <sup>2</sup> IV días +3, +6, +11	- <b>Hermano HLA idéntico</b> - <b>DNE</b>

CsA: ciclosporina, PDN: prednisona, MTX: metotrexato, MMF: micofenolato mofetilo, CY-PT: ciclofosfamida postrasplante, DNE: donante no emparentado.

#### 4.14. Otros aspectos metodológicos

Las definiciones de injerto mieloide, injerto plaquetar, fallo de injerto y EICR aguda y crónica, así como la clasificación del estado de la enfermedad al trasplante son las mismas que las previamente descritas para el estudio 1 en varios subapartados de la sección 4.6. La tipificación del HLA de donante y receptor fue la descrita en la sección 4.8.

En la sección 4.7 del estudio se describe la evaluación de la ERM por citometría de flujo multiparamétrica en el HUP La Fe que, con algunos matices fue similar en el resto de los centros, salvo en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, que se utilizó 8 colores, con anticipación al resto, desde 2006. La ERM de los pacientes con LLA-B Ph+ se realizó mayoritariamente a partir de 2003 mediante la detección del transcrito BCR/ABL por técnicas de PCR cuantitativa en tiempo real.

#### 4.15. Recolección, almacenamiento y gestión de los datos

Revisamos retrospectivamente los datos de los pacientes, las características de la LLA al diagnóstico, los procedimientos del trasplante y sus complicaciones, y la evolución de los pacientes registrados en las bases de datos de los diferentes centros.

Los datos considerados de interés para el propósito de esta tesis fueron seleccionados y armonizados en una base de datos común (Microsoft Access, Microsoft Office®) y posteriormente exportados a una hoja de cálculo (Microsoft Excel, Microsoft Office®). Ésta última fue la fuente de datos para el análisis estadístico. La identificación de los pacientes se hizo de forma anonimizada mediante un identificador único (UPN).

#### 4.16. Análisis estadístico

El análisis estadístico fue equiparable para ambos estudios. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y las variables continuas como medianas (extremos). Para el análisis comparativo de variables continuas con una distribución normal, se realizó la prueba t de Student y las que tenían una distribución no normal la prueba Wilcoxon rank-sum. La determinación de normalidad se hizo mediante la prueba de Shapiro. El análisis comparativo de variables categóricas se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado. Cuando las variables continuas fueron categorizadas, se hizo de acuerdo al punto de corte más discriminante o según lo reportado en estudios previos en la literatura.



La probabilidad de injerto mieloide y plaquetar, de EICR aguda y crónica, de mortalidad sin recaída o MSR, de recaída, y de complicaciones tardías, se calcularon mediante el método de incidencia acumulada (modelo de riesgo competitivo) (Fine & Gray, 1999; Gooley *et al*, 1999). Para el análisis de la incidencia acumulada, se consideraron los siguientes eventos competitivos: a) para el injerto mieloide y plaquetar, la muerte precoz o la realización de un segundo trasplante sin evidencia de recuperación hematopoyética; b) para la EICR aguda, la muerte antes del día 100; c) para la EICR crónica, la muerte si haber desarrollado EICR crónica; d) para la MSR, la recaída; e) para la recaída, la muerte sin recaída previa y f) para las complicaciones tardías (hipotiroidismo, cataratas y segundas neoplasias), la muerte sin haber desarrollado dichas complicaciones.

El análisis actuarial se hizo mediante el método de Kaplan-Meier (Kaplan & Meier, 1958), y para comparaciones las pruebas de log-rank (Mantel, 1966). La SLE fue calculada desde la fecha del trasplante y los eventos recaída y muerte en RC fueron considerados eventos no censurados (“uncensored”), cualquiera que ocurriese primero. El seguimiento de los pacientes para el presente estudio fue actualizado el 15 de octubre de 2019 en el estudio 2 y el 7 de abril de 2020 en el estudio 1.

Las variables consideradas para el análisis de factores pronósticos de los diferentes eventos se muestran en la Tabla 4.B.4.

**Tabla 4.B.4. Variables incluidas en los estudios de factores pronósticos**

Paciente	Trasplante/Procedimiento
Edad	Año del trasplante
Sexo	Tipo de TPH
Subtipo LLA	Auto-TPH previo
Estadio de la enfermedad al trasplante	Régimen de acondicionamiento
Enfermedad residual mínima	Acondicionamiento con ATG
Grupo sanguíneo ABO	Fuente de progenitores hematopoyéticos
Serología CMV	Profilaxis de la EICR
	Sexo donante
	Relación sexo donante-receptor
	Grupo sanguíneo ABO donante
	Incompatibilidad ABO donante-receptor
	Serología CMV del donante
	Relación serología CMV donante-receptor
	Celularidad CD34+/kg infundida

LLA: leucemia linfoblástica aguda, CMV: citomegalovirus, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, EICR: enfermedad injerto-contra-receptor.

Para el análisis multivariable, se seleccionaron las variables con un valor de  $P < 0,10$  en el análisis univariable. Se aplicó el método de riesgo proporcional de Cox (Cox, 1972) para eventos temporales (observaciones incompletas) o el método de Fine and Gray (Fine & Gray, 1999) para la incidencia acumulada.

El análisis estadístico se realizó usando el lenguaje y entorno de programación R versión 2.12.2 (R Core Team, 2018) usando los paquetes maxstat v0.7-14, survival v2.36-10, Design 2.3-0, prodlim v1.2.1 y cmprsk v2.2-2 12.



## **5.RESULTADOS**



## A. Análisis de resultados del HUP La Fe

### 5.1. Características de los pacientes

Las características del total de los pacientes y según el tipo de trasplante del Hospital Universitario y Politécnico La Fe se describen en la Tabla 5.A.1. En total, se incluyeron en el estudio 211 pacientes con LLA que recibieron un primer alo-TPH entre enero de 1998 y noviembre de 2018. La mediana de edad fue 33 años (rango, 14-65), con una mayor proporción de hombres (62%). Los tipos de leucemia más frecuentes fueron LLA-B (40%) y LLA-B Ph+ (37%) seguido de las LLA-T (24 %). La mayoría se trasplantaron en RC1 (58%) o RC2 (24%). Los pacientes trasplantados en fases avanzadas (18%) fueron: 18 en recaída, 13 en RC3 o posterior y 7 refractarios primarios. En los pacientes en RC, tenían ERM positiva el 33%. El TSCU y el alo-TPH de hermano HLA-idéntico fueron los más frecuentes (55% y 35%, respectivamente).

La distribución de las características según el tipo de TPH no mostró diferencias significativas, excepto para la edad, siendo los más jóvenes los pacientes que recibieron un TSCU y los más mayores los pacientes que recibieron un TPH de DNE (Tabla 5.A.1) ( $P = 0,002$ ). La distribución de la fase de la LLA al trasplante fue diferente según el subtipo de LLA, siendo la proporción mayor de pacientes en fase avanzada en la LLA-T y menor en la LLA-B Ph+ (Tabla 5.A.2).

Tabla 5.A.1. Características de los pacientes

Variables	Total N (%#)	Hermano idéntico*	DNE N (%)	Familiar haploidéntico N (%)	TSCU N (%)	P
<b>Número de pacientes</b>	211	74 (35)	11 (5)	10 (5)	116 (55)	
<b>Edad, años</b>						<b>0,002</b>
Mediana	33	36	43	34	30	
Extremos	14-65	16-65	14-59	18-52	16-63	
<b>Sexo, n (%)</b>						<b>0,3</b>
Hombre	130 (62)	41 (55)	8 (73)	8 (80)	73 (63)	
Mujer	81 (38)	33 (45)	3 (27)	2 (20)	43 (37)	
<b>Tipo de LLA, n (%)</b>						<b>0,2</b>
LLA-B Ph-	84 (40)	31 (42)	6 (55)	5 (50)	42 (36)	
LLA-T	50 (24)	16 (22)	1 (9)	5 (50)	28 (24)	
LLA-B Ph+	77 (37)	27 (37)	4 (36)	0	46 (40)	
<b>Fase de la LLA al trasplante, n (%)</b>						<b>0,6</b>
Precoz (RC1)	122 (58)	43 (58)	6 (55)	5 (50)	68 (59)	
Intermedia (RC2)	51 (24)	21 (28)	5 (46)	3 (30)	25 (22)	
Avanzada (>RC2/Resistencia)	38 (18)	10 (14)	0	2 (20)	23 (20)	
<b>ERM previa al trasplante, n (%)</b>						<b>0,6<sup>^</sup></b>
Positiva	70 (48)	28 (55)	3 (38)	3 (38)	36 (46)	
Negativa	75 (52)	23 (45)	5 (63)	5 (63)	42 (54)	
No disponible	41	13	3	2	23	
<b>Trasplante autólogo previo, n (%)</b>						<b>0,6</b>
No	209 (99)	74 (100)	11 (100)	10 (100)	114 (98)	
Sí	2 (1)	0	0	0	2 (2)	
<b>Estado serológico del receptor a citomegalovirus, n (%)</b>						<b>0,9</b>
Positivo	155 (74)	56 (76)	8 (73)	8 (80)	83 (72)	
Negativo	56 (26)	18 (24)	3 (27)	2 (20)	33 (28)	

DNE: donante no emparentado, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, RC: respuesta completa, ERM: enfermedad residual mínima.

\*Incluye 3 pacientes con 1 incompatibilidad HLA

#Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

<sup>^</sup> P correspondiente a EMR disponible en pacientes en RC (positiva o negativa)

Tabla 5.A.2. Fase de la enfermedad al trasplante según el subtipo de LLA

Variables	Total N (%)	LLA-B Ph- N (%)	LLA-T N (%)	LLA-B Ph+ N (%)	P
<b>Fase de la LLA al trasplante</b>					<0,0001
Precoz	122 (58)	37 (55)	19 (38)	66 (86)	
Intermedio	51 (24)	35 (42)	10 (20)	6 (8)	
Avanzado	38 (18)	12 (14)	21 (42)	5 (7)	

LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia,

## 5.2. Características de los trasplantes

En la Tabla 5.A.3 se muestra el tiempo de seguimiento y la distribución de los trasplantes por año y en la Tabla 5.A.4 los esquemas de acondicionamiento y de profilaxis de EICR utilizados. La mediana del seguimiento de los pacientes vivos fue de 105 meses (15-237). La mayoría de los acondicionamientos fueron mieloablativos (95%), siendo el esquema TT-BUFLU el más común (66%). Se incluyó ATG en el acondicionamiento de la inmensa mayoría de los TSCU (94%) y escasamente en el resto de alo-TPH. Los trasplantes con AIR y los haploidénticos fueron implementados más recientemente (2007 y 2014, respectivamente). En los trasplantes de DNE y haploidénticos predominaron los esquemas de profilaxis de la EICR con ciclofosfamida postrasplante y en los de familiar idéntico ciclosporina y metotrexate. En el TSCU, todos los casos recibieron una combinación de ciclosporina con prednisona o MMF.

Tabla 5.A.3. Año del trasplante y tiempo de seguimiento

Variables	Total N (%)	Hermano idéntico* N (%)	DNE N (%)	Familiar haploidéntico N (%)	TSCU N (%)	P
<b>Número de pacientes</b>	211	74	11	10	116	
<b>Seguimiento, meses</b>						<b>0,0003</b>
Mediana	105	129	24	33	114	
Extremos	15-237	24-223	15-35	20-52	21-237	
<b>Año del trasplante</b>						<b>&lt;0,0001</b>
1998-2003	36 (17)	16 (22)	2 (18)	0	18 (16)	
2004-2008	65 (31)	25 (34)	1 (9)	0	39 (34)	
2009-2013	53 (25)	15 (20)	0	0	38 (33)	
2014-2018	57 (27)	18 (24)	8 (73)	10 (100)	21 (18)	

DNE: donante no emparentado, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical.

\*Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo



Tabla 5.A.4. Esquemas de acondicionamientos y profilaxis de EICR

Variables	Total	Hermano idéntico* N (%)	DNE N (%)	Familiar haploidéntico N (%)	TSCU N (%)	P
Número de pacientes	211	74	11	10	116	
<b>Esquema de acondicionamiento, n (%)</b>						<b>0,007</b>
TT-BUFLU	140 (66)	37 (50)	6 (55)	10 (100)	87 (75)	
TT-BUCY	30 (14)	19 (26)	1 (9)	0	10 (9)	
TT-BUoCY	31 (15)	14 (19)	2 (18)	0	15 (13)	
TT-FLUCY*	1 (1)	0	0	0	1 (1)	
Mini-TT-BUFLU*	9 (4)	4 (5)	2 (18)	0	3 (3)	
<b>Empleo de ATG</b>						<b>&lt;0,0001</b>
No	97 (46)	73 (99)	7 (64)	10 (100)	7 (6)*	
Sí	114 (54)	1 (1)	4 (36)	0	109 (94)	
<b>Intensidad del acondicionamiento, n (%)</b>						<b>0,1</b>
Mieloablato	201 (95)	70 (95)	9 (82)	10 (100)	112 (97)	
Intensidad reducida	10 (5)	4 (5)	2 (18)	0	4 (3)	
<b>Esquema de profilaxis EICR</b>						<b>&lt;0,0001</b>
<b>ICN + MTX</b>	<b>61 (29)</b>	<b>56 (76)</b>	<b>5 (46)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
CsA + MTX (C)	61 (29)	56 (76)	5 (46)	0	0	
<b>Otras opciones con ICN</b>	<b>133 (63)</b>	<b>17 (23)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>116 (100)</b>	
CsA + PDN (L)	60 (28)	17 (23)	0	0	43 (37)	
CsA + PDN (C)	38 (18)	0	0	0	38 (33)	
CsA + MMF	35 (17)	0	0	0	35 (30)	
<b>CY-PT</b>	<b>16 (8)</b>	<b>1 (1)</b>	<b>6 (55)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>0</b>	
CY-PT + CsA + MMF	8 (4)	0	0	8 (80)	0	
CY-PT + Sir + MMF	8 (4)	1 (1)	6 (55)	2 (20)	0	

DNE: donante no emparentado, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical, TT: tiotepa, BU: busulfán IV, BUo: busulfán PO, FLU: fludarabina, CY: ciclofosfamida, ATG: globulina antitímocítica, EICR: enfermedad injerto-contrareceptor, CsA: ciclosporina, MTX: metotrexato, L: curso largo, C: curso corto, PDN: prednisona, MMF: micofenolato mofetilo, CY-PT: ciclofosfamida postrasplante, Sir: sirilímus.

\* TSCU con selección de CD34+ en ensayo clínico (NCT01816230)

#Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

La Tabla 5.A.5 muestra las características de la fuente de progenitores y celularidad CD34+ infundida. Después de la SCU, los progenitores que más se usaron en el resto de alo-TPH fueron de sangre periférica (95%). En una cuarta parte de los

alo-TPH de hermano HLA-idéntico se realizó selección CD34. Quince pacientes recibieron un TSCU con expansión CD34+ en el contexto de dos ensayos clínicos (NCT00469729 y NCT01816230). Aparte de la obvia menor cantidad de progenitores infundidos en los TSCU, las diferencias entre el resto de alo-TPH no fue estadísticamente significativa.

**Tabla 5.A.5. Características de la fuente y celularidad CD34+ infundida**

Variables	Total N (%)	Hermano idéntico N (%)	DNE N (%)	Familiar haploidéntico N (%)	TSCU N (%)	P
Número de pacientes	211	74	11	10	116	
<b>Fuente de progenitores hematopoyéticos, n (%)</b>						<b>&lt;0,0001</b>
Médula ósea	4 (2)	1 (1)	3 (27)	0	0	
Sangre periférica	91 (43)	73 (99)	8 (73)	10 (100)	0	
SCU	116 (55)	0	0	0	116 (100)	
<b>Selección CD34+, n (%)</b>						<b>&lt;0,0001</b>
Sí	16 (8)	16 (22)	0	0	0	
No	195 (92)	58 (78)	11 (100)	10 (100)	116 (100)	
<b>Células CD34+ infundidas</b>						<b>&lt;0,0001*</b>
Mediana		5,7	8,8	6,4	0,14 <sup>^</sup>	
Extremos		2,3-14,9	2,1-13,1	3,3-13,6	0,02-1,0	

DNE: donante no emparentado, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical, SCU: sangre de cordón umbilical

\*P =0,1 excluyendo a los TSCU

<sup>^</sup> 15 (13%) TSCU con expansión ex vivo de CD34+ de SCU en contexto de ensayo clínico (NCT00469729 o NCT01816230).

La Tabla 5.A.6 muestra el grado de compatibilidad ABO, relación de sexo y estado serológico entre donante y receptor. En la Tabla 5.A.7 se muestra el grado de compatibilidad HLA entre las unidades de SCU y el receptor.

**Tabla 5.A.6. Grado de compatibilidad ABO, relación de serología CMV y emparejamientos por sexo entre donante y receptor**

Variables	Total N (%)	Hermano idéntico* N (%)	DNE N (%)	Familiar haploidéntico N (%)	TSCU N (%)	P
Número de pacientes	211	74	11	10	116	
<b>Relación serología IgG de CMV donante-receptor, n (%)</b>						<b>&lt;0,0001</b>
+/+	52 (25)	41 (55)	4 (36)	7 (70)	0	
+/-	9 (4)	9 (12)	0	0	0	
-/+	103 (49)	15 (20)	4 (46)	1 (10)	83 (72)	
-/-	47 (22)	9 (12)	3 (27)	2 (20)	33 (28)	
<b>Emparejamiento de sexo donante-receptor, n (%)</b>						<b>0,1</b>
Mujer-Hombre	44 (21)	17 (23)	0	1 (10)	26 (22)	
Mujer-Mujer	37 (18)	16 (22)	3 (27)	1 (10)	17 (15)	
Hombre-Mujer	55 (26)	18 (24)	0	4 (40)	33 (28)	
Hombre-Hombre	75 (36)	23 (31)	8 (73)	4 (40)	40 (35)	
<b>Grado de incompatibilidad ABO, n (%)</b>						<b>&lt;0,0001</b>
Mayor	49 (23)	12 (16)	4 (36)	0	33 (28)	
Menor	42 (20)	8 (11)	0	0	34 (29)	
Ninguna	120 (57)	54 (73)	7 (64)	10 (100)	49 (42)	

DNE: donante no emparentado, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical, CMV: citomegalovirus

#Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

**Tabla 5.A.7. Grado de compatibilidad HLA entre la unidad de SCU y receptor**

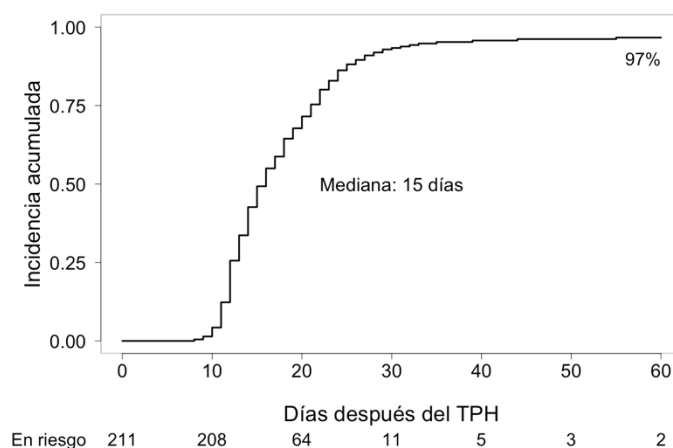
Grados de compatibilidad HLA	N (%)
6 de 6	3 (3)
5 de 6	30 (26)
4 de 6	82 (71)
3 de 6	1 (1)

HLA: Human Leukocyte Antigen

#Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

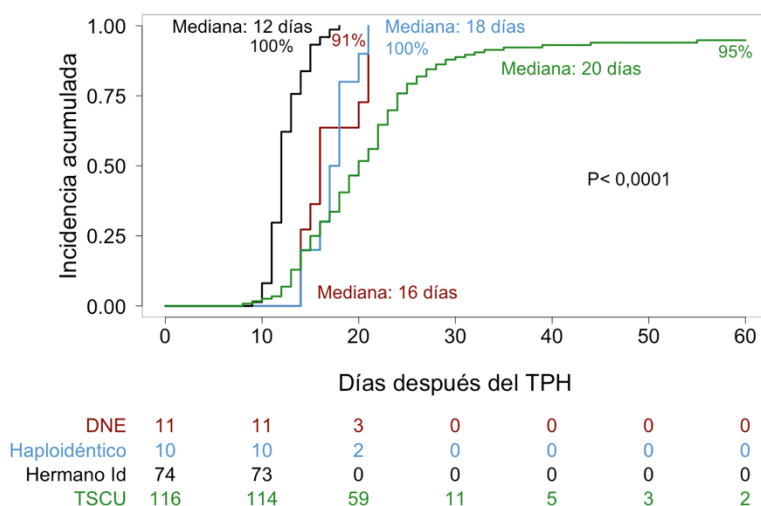
### 5.3. Injerto mieloide

Tres pacientes con TSCU y un paciente con un trasplante de DNE no fueron evaluables para el injerto mieloide por muerte precoz (infecciosa) entre los días +12 y +19 después del trasplante. Tres pacientes adicionales que recibieron un TSCU tuvieron un fallo primario de injerto. El resto de pacientes injertaron a una mediana de tiempo de 15 días (con un máximo de 55 días). La incidencia acumulada de injerto mieloide a los 30 y 55 días fue de 93% (IC 95%, 90-97) y 97% (IC 95%, 94-99), respectivamente (Figura 1).



**Figura 1.** Incidencia acumulada de injerto mieloide

La mediana de tiempo para el injerto mieloide en el alo-TPH de hermano HLA idéntico fue 12 días (con un máximo de 18 días), en el de DNE 16 días (con un máximo de 21 días), en el haploidéntico 18 días (con un máximo de 21 días) y en el TSCU 20 días (con un máximo de 55 días). Cinco pacientes con recuperación de neutrófilos entre los días +10 y +44 perdieron posteriormente el injerto en los días +29, +35, +40, +49 y +73, de los cuales cuatro correspondieron a TSCU y uno a un haploidéntico. La incidencia acumulada de injerto mieloide a 60 días fue 100% para el trasplante de hermano idéntico y haploidéntico (IC 95%, 96-100 y 71-100, respectivamente), 91% para el DNE (IC 95%, 46-99) y 95% para el TSCU (IC 95%, 91-99) ( $P < 0,0001$ ) (Figura 2).



**Figura 2.** Incidencia acumulada de injerto mieloide según el tipo de trasplante

En la Tabla 5.A.8 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada del injerto mieloide. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

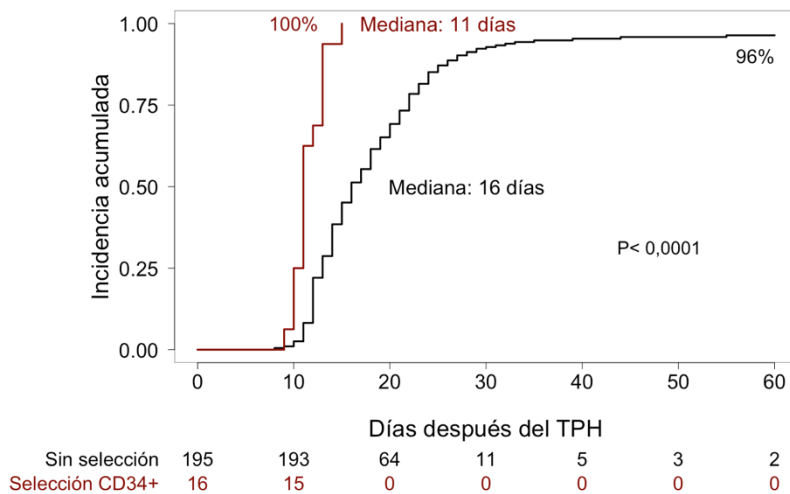
- Tipo de trasplante ( $P < 0,0001$ ). El injerto mieloide fue más precoz en el trasplante de hermano HLA idéntico y más tardío y desfavorable en el TSCU.
- Selección de CD34+ ( $P = 0,003$ ). La selección *ex vivo* de células CD34+ alcanzó un injerto mieloide más precoz y favorable.

**Tabla 5.A.8. Análisis univariable y multivariable del injerto mieloide**

Variable	Univariable			Multivariable		
		Mediana (días)	% IA a 60 días (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Tipo de TPH	DNE	16	91 (87-99)	<0,0001	0,55 (0,47-0,64)	<0,0001
	Haplo	18	100 (91-100)			
	Hermano Id	12	100 (96-100)			
	TSCU	20	95 (91-99)			
Selección CD34+	No	16	96 (94-99)	<0,0001	0,447 (0,26-0,76)	0,003
	Sí	11	100 (92-100)			
Incompatibilidad ABO	Mayor	16	88 (79-97)	0,04		
	Menor	19	90 (82-99)			
	No	15	97 (94-100)			

IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, DNE: donante no emparentado, Haplo: trasplante haploidéntico, Hermano Id: hermano idéntico, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical.

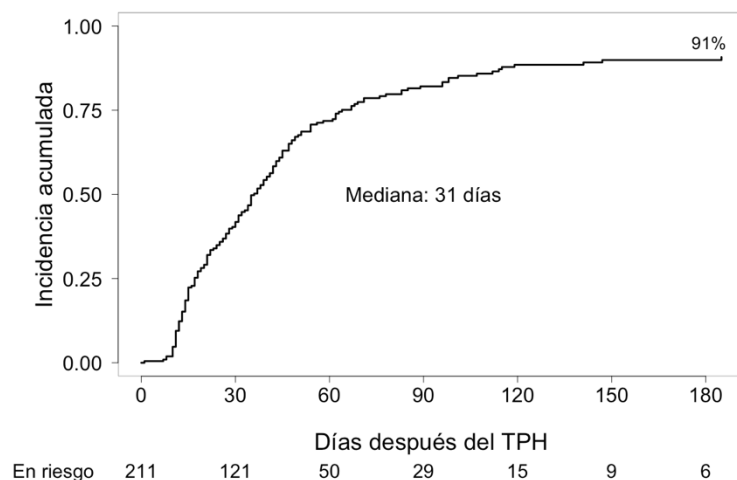
La Figura 2 y Figura 3 muestran la incidencia acumulada de injerto mieloide según el tipo de trasplante y la selección de células CD34+.



**Figura 3.** Incidencia acumulada de injerto mieloide según la selección de CD34+

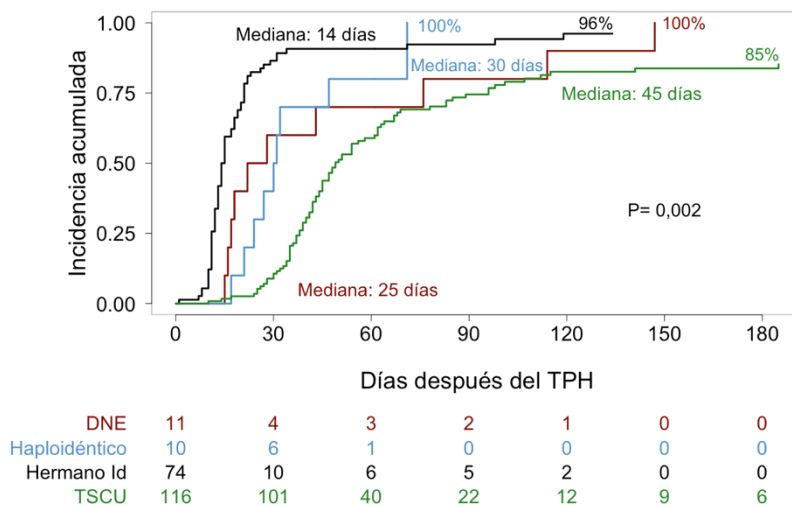
#### 5.4. Injerto plaquetar

Veintiséis pacientes no fueron evaluables para el injerto plaquetar por recaída o muerte sin evidencia de injerto plaquetar, de los cuales 21 (81%) fueron TSCU. Ocho pacientes adicionales tuvieron un fallo primario de injerto plaquetar, tres tras un fallo primario de injerto mieloide y cinco tras un fallo secundario, de los cuales el 7 fueron TSCU. El resto de pacientes injertaron a una mediana de tiempo de 31 días (con un máximo de 185 días). La incidencia acumulada de injerto mieloide a los 100 y 185 días fue de 85% (IC 95%, 79-90) y 91% (IC 95%, 86-95), respectivamente (Figura 4).



**Figura 4.** Incidencia acumulada de injerto plaquetar

La mediana de injerto plaquetar en el alo-TPH de hermano HLA idéntico fue 14 días (con un máximo de 119 días), en el de DNE 25 días (con un máximo de 147 días), en el haploidéptico 30 días (con un máximo de 71 días) y en el TSCU 45 días (con un máximo de 185 días). La incidencia acumulada de injerto plaquetar a 190 días fue 100% para el trasplante de DNE y haploidéptico (IC 95%, 71-100 y 55-100, respectivamente), 96% para el de hermano HLA idéntico (IC 95%, 91-100) y 85% para el TSCU (IC 95%, 78-93) ( $P = 0,002$ ) (Figura 5).



**Figura 5.** Incidencia acumulada de injerto plaquetar según el tipo de trasplante

En la Tabla 5.A.9 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada del injerto plaquetar. La variable que mostró tener un valor pronóstico independiente fue:

- Tipo de trasplante ( $P < 0,0001$ ). El injerto plaquetar fue más precoz en el trasplante de hermano HLA idéntico y más tardío y desfavorable en el TSCU.

Tabla 5.A.9. Análisis univariable y multivariable del injerto plaquetar

Variable	Univariable				Multivariable	
		Mediana (días)	% IA a 190 días (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Tipo de TPH	DNE	25	100 (82-100)	0,002	0,61 (0,52-0,72)	<0,0001
	Haplo	30	100 (75-100)			
	Hermano Id	14	96 (91-100)			
	TSCU	45	85 (78-93)			
Edad	≤50	32	89 (84-94)	0,09		
	>50	22	100 (92-100)			
Incompatibilidad ABO	Mayor	35	91 (81-100)	0,09		
	Menor	39	86 (74-98)			
	No	27	92 (87-98)			

IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, DNE: donante no emparentado, Haplo: trasplante haploidéntico, Hermano Id: hermano idéntico, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical.

## 5.5. EICR aguda

Ciento cuarenta y un pacientes desarrollaron una EICR aguda. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICR aguda fue de 20 días (4-127). En la Tabla 5.A.10 se muestra la distribución de los episodios de EICR aguda por grados y localización.

Tabla 5.A.10. Grado y localización de la EICR aguda en la serie global

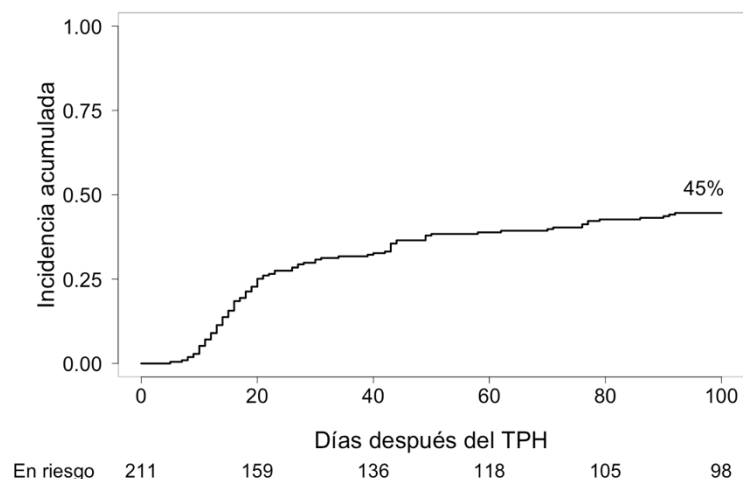
Localización	Total N (%)	Grado I N (%)	Grado II N (%)	Grado III N (%)	Grado IV N (%)
Global	141 (67)	47 (22)	59 (28)	26 (12)	9 (4)
Cutánea	116 (55)	59 (28)	48 (23)	8 (4)	1 (0,5)
Gastrointestinal	66 (31)	43 (21)	12 (6)	5 (2)	6 (3)
Hepático	35 (17)	8 (4)	17 (8)	4 (2)	6 (3)

^Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo



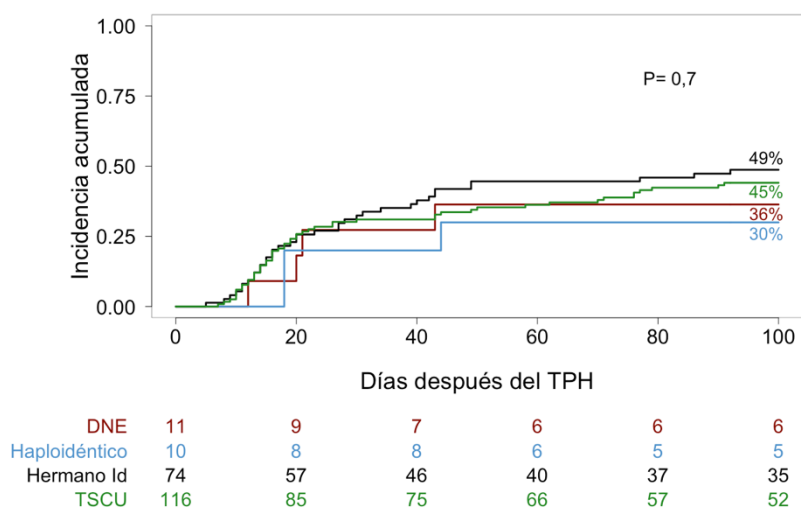
### 5.5.1. EICR aguda grado II-IV

Noventa y cuatro pacientes desarrollaron una EICR aguda de grado II a IV y la mediana de tiempo hasta su desarrollo fue de 19 días (5-92). La incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV a los 100 días fue de 45% (IC 95%, 38-52) (Figura 6).



**Figura 6.** Incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV

La mediana de tiempo de EICR aguda II-IV en el alo-TPH de hermano HLA idéntico fue 20 días (5-92), en el de DNE 21 días (12-43), en el haploidéntico 18 días (18-44) y en el TSCU 18 días (7-91). La incidencia acumulada de EICR aguda II-IV a 100 días fue 49% (IC 95%, 37-60) para el trasplante de hermano HLA idéntico, 36% para el de DNE (IC 95%, 8-65), 30% para el haploidéntico (IC 95%, 2-58) y 45% para el TSCU (IC 95%, 36-54) ( $P = 0,7$ ) (Figura 7).



**Figura 7.** Incidencia acumulada de EICR aguda II-IV según el tipo de trasplante

En la Tabla 5.A.11 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV. Ninguna variable mostró un valor de  $P < 0,1$ .

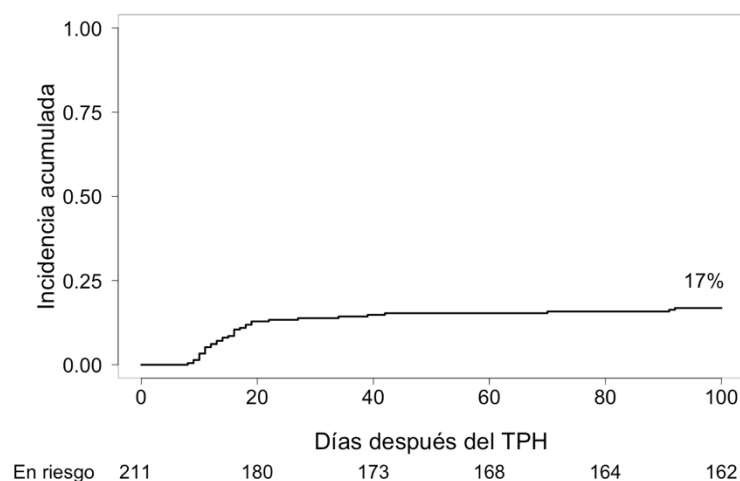
**Tabla 5.A.11. Análisis univariable y multivariable de la EICR aguda grado II-IV**

Variable	Univariable			Multivariable	
		% IA a 100 días (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Tipo de TPH	DNE	36 (8-65)	0,7		
	Haplo	30 (2-58)			
	Hermano Id	49 (37-60)			
	TSCU	45 (36-54)			

IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, DNE: donante no emparentado, Haplo: trasplante haploidéntico, Hermano Id: hermano idéntico, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical.

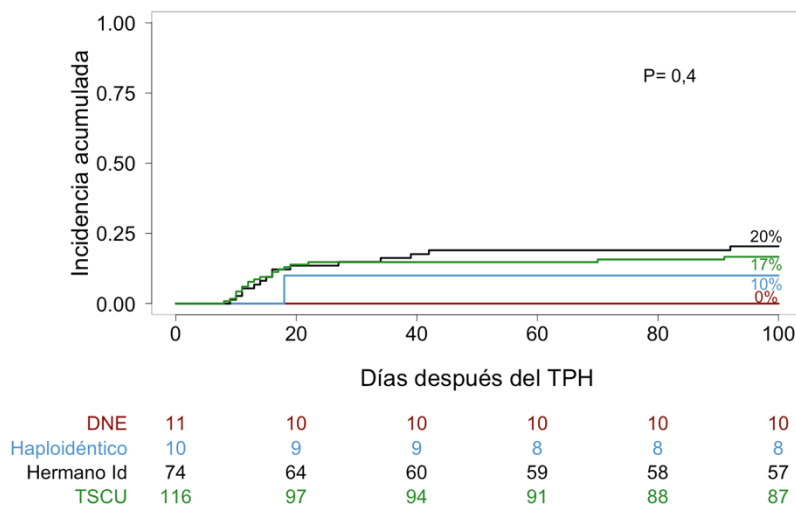
### 5.5.1. EICR aguda grado III-IV

Treinta y cinco pacientes desarrollaron una EICR aguda de grado III a IV en una mediana de tiempo de 15 días (8-92). La incidencia acumulada de EICR aguda grado III-IV a los 100 días fue de 17% (IC 95%,12-22) (Figura 8).



**Figura 8.** Incidencia acumulada de EICR agudo grado III-IV

La mediana de tiempo hasta desarrollar una EICR aguda III-IV en el alo-TPH de hermano HLA idéntico fue 16 días (9-92) y en el TSCU 13 días (8-91). No hubo pacientes con EICR aguda III-IV en el grupo de alo-TPH de DNE y solo un paciente en el de alo-TPH haploidéntico (día +18). La incidencia acumulada de EICR aguda II-IV a 100 días fue 20% (IC 95%, 11-30) para el trasplante de hermano HLA idéntico, 0% para el de DNE (IC 95%, 0-100), 10% para el haploidéntico (IC 95%, 0-29) y 17% para el TSCU (IC 95%, 10-24) ( $P = 0,4$ ) (Figura 9).



**Figura 9.** Incidencia acumulada de EICR grado III-IV según el tipo de trasplante

En la Tabla 5.A.12 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de EICR aguda grado III-IV. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Año del trasplante ( $P = 0,03$ ). Los trasplantes realizados antes de 2014 tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICR aguda grado III-IV que los realizados desde el año 2014.
- Relación serología IgG de CMV de donante-receptor ( $P = 0,03$ ). Los trasplantes de donante y receptor con serología de CMV IgG negativa tuvieron menor riesgo de desarrollar EICR aguda III-IV.

Tabla 5.A.12. Análisis univariable y multivariable de la EICR aguda grado III-IV

Variable	Univariable			Multivariable	
		% IA a 100 días (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Tipo de TPH	DNE	0 (0-100)	0,4		
	Haplo	10 (0-29)			
	Hermano Id	20 (11-30)			
	TSCU	17 (10-24)			
Año de TPH	1998-2003	17 (5-30)	0,04	0,93 <sup>#</sup> (0,88-0,98)	0,01
	2004-2008	24 (14-35)			
	2009-2013	21 (10-32)			
	2014-2018	5 (0-11)			
Acondicionamiento	CY	23 (12-34)	0,1		
	FLU	15 (9-20)			
IgG CMV de donante/receptor	-/-	4 (0-10)	0,01	2,24 (1,10-4,55)	0,03
	Otros	21 (14-27)			

IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, DNE: donante no emparentado, Haplo: trasplante haploidéntico, Hermano Id: hermano idéntico, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical, CY: ciclofosfamida, FLU: fludarabina, CMV: citomegalovirus.

<sup>#</sup>Analizada como variable continua en el multivariable.

La Figura 10 y Figura 11 muestran la incidencia acumulada de EICR aguda III-IV según el periodo de tiempo y la serología IgG de CMV donante-receptor.

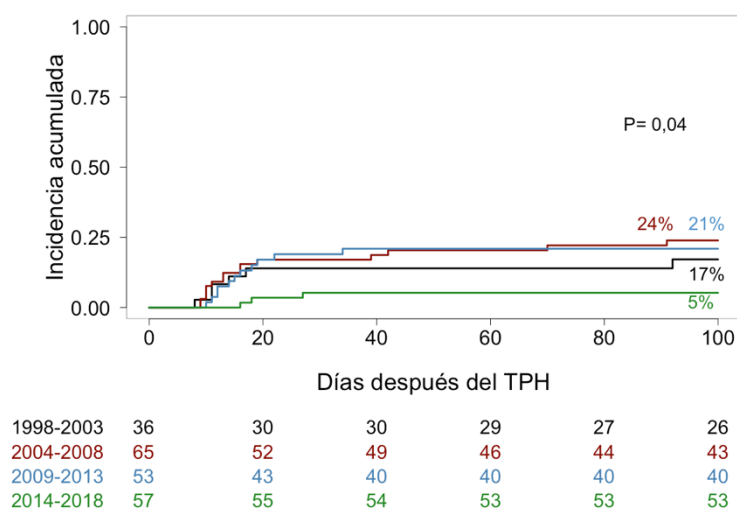
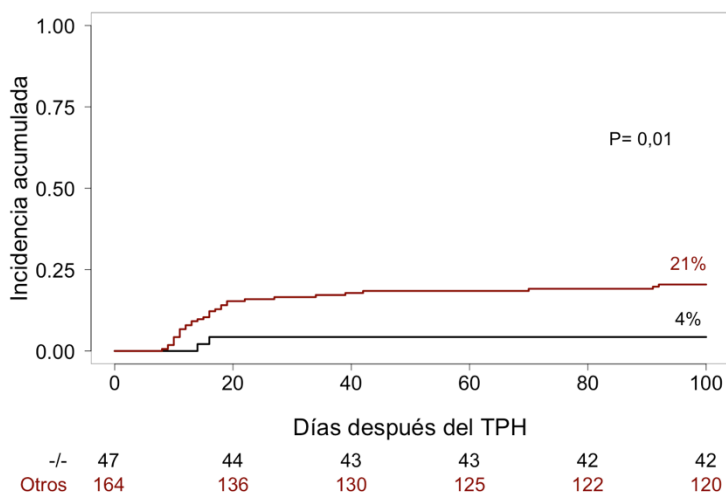


Figura 10. Incidencia acumulada de EICR grado III-IV según el periodo de tiempo



**Figura 11.** Incidencia acumulada de EICR III-IV según la serología IgG de CMV donante-receptor

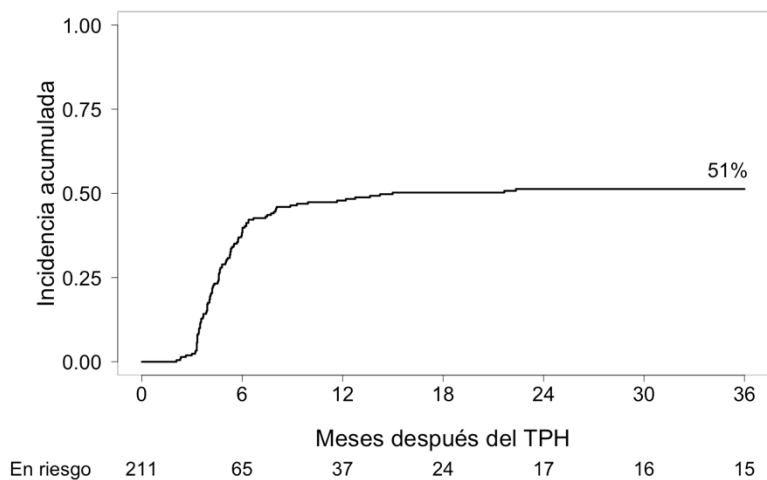
## 5.6. EICR crónica

Ciento diez pacientes desarrollaron una EICR crónica. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICR crónica fue de 141 días (63-4197). En la Tabla 5.A.13 se muestran los episodios de EICR crónica según el grado de extensión. La incidencia acumulada de EICR crónica global a los 12, 36 y 60 meses fue de 48% (IC 95%, 41-55) 51% (IC 95%, 45-58) y 52% (IC 95%, 45-59), respectivamente (Figura 12).

**Tabla 5.A.13. Extensión y frecuencia de EICR crónica**

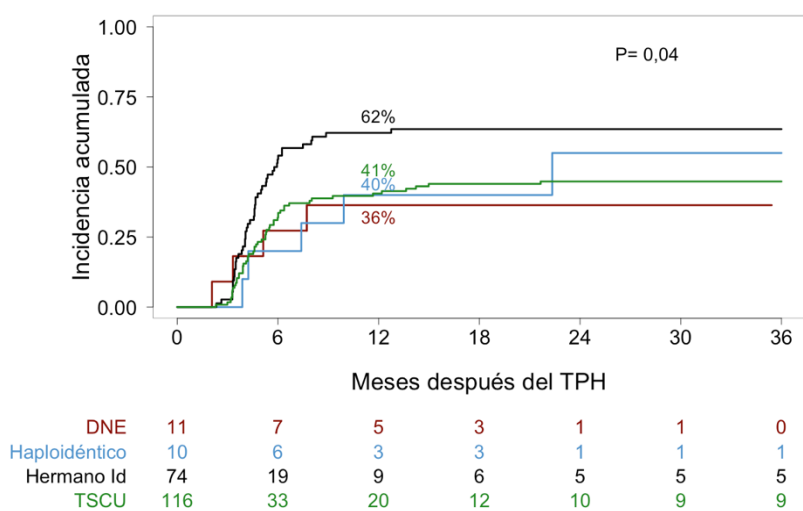
	Total N (%)	Localizado N (%)	Extenso N (%)
EICR crónico	110 (51)	40 (19)	70 (33)

EICR: enfermedad injerto-contra-receptor.



**Figura 12.** Incidencia acumulada de EICR crónica global

La mediana de tiempo hasta EICR crónica en el alo-TPH de hermano HLA idéntico fue 136 días (71-388), en el de DNE 129 días (63-235), en el haploidéntico 264 días (118-1328) y en el TSCU 146 días (70-4197). La incidencia acumulada de EICR crónica a 3 años fue 64% (IC 95%, 53-74) para el trasplante de hermano HLA idéntico, 36% para el de DNE (IC 95%, 8-65), 55% para el haploidéntico (IC 95%, 22-88) y 45% para el TSCU (IC 95%, 36-54) (P = 0,04) (Figura 13).



**Figura 13.** Incidencia acumulada de EICR crónica según el tipo de trasplante

En la Tabla 5.A.14 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de EICR crónica. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

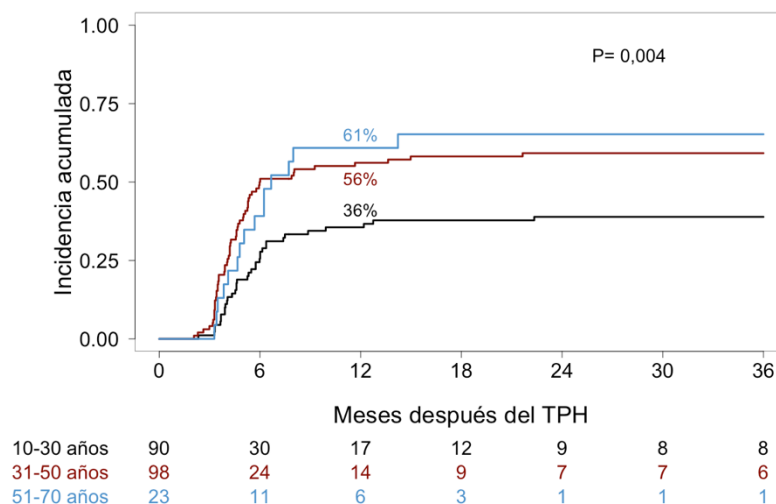
- Tipo de trasplante (P = 0,003). Los trasplantes de hermano HLA idéntico tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICR crónica que el resto.
- Edad (P = 0,01). Los pacientes de mayor edad tuvieron un incremento del riesgo de desarrollar EICR que fue superior en los pacientes de más de 50 años.
- Tipo de LLA (P = 0,01). Los pacientes con LLA-B Ph+ tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICR crónica que los pacientes con LLA-B Ph- y sobretodo que los pacientes con LLA-T.

**Tabla 5.A.14. Análisis univariable y multivariable de EICR crónica**

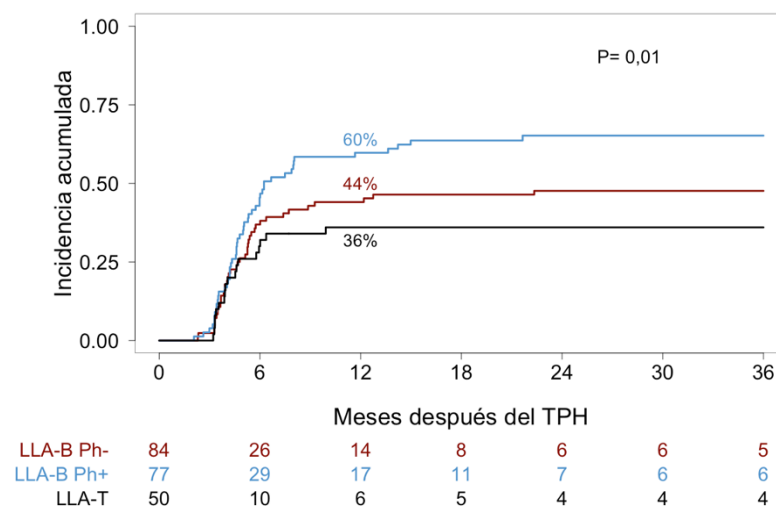
Variable	Univariable			Multivariable	
		% IA a 1 año (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Tipo de TPH	DNE	36 (8-65)	0,04	1,31 (1,10-1,57)	0,003
	Haplo	40 (10-70)			
	Hermano Id	62 (51-73)			
	TSCU	41 (32-49)			
Edad	10-30	36 (26-45)	0,004	1,37 (1,07-1,75)	0,01
	31-50	56 (46-66)			
	51-70	61 (41-81)			
Tipo de LLA	LLA-B Ph-	44 (33-55)	0,01	1,41 (1,08-1,83)	0,01
	LLA-B Ph+	60 (49-71)			
	LLA-T	36 (23-49)			
Fase de la LLA al TPH	Precoz	54 (45-63)	0,04		
	Intermedia	45 (31-59)			
	Avanzada	32 (17-46)			

IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, DNE: donante no emparentado, Haplo: trasplante haploidéntico, Hermano Id: hermano idéntico, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Las Figura 13, Figura 14 y Figura 15 muestran la incidencia acumulada de EICR crónica de las variables que mostraron un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.



**Figura 14.** Incidencia acumulada de EICR crónica según la edad

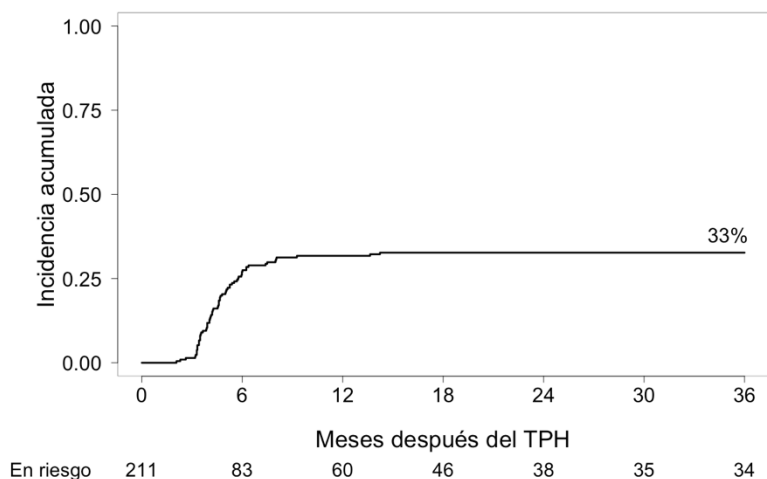


**Figura 15.** Incidencia acumulada de EICR crónica según el tipo de LLA

### 5.6.1. EICR crónica extensa

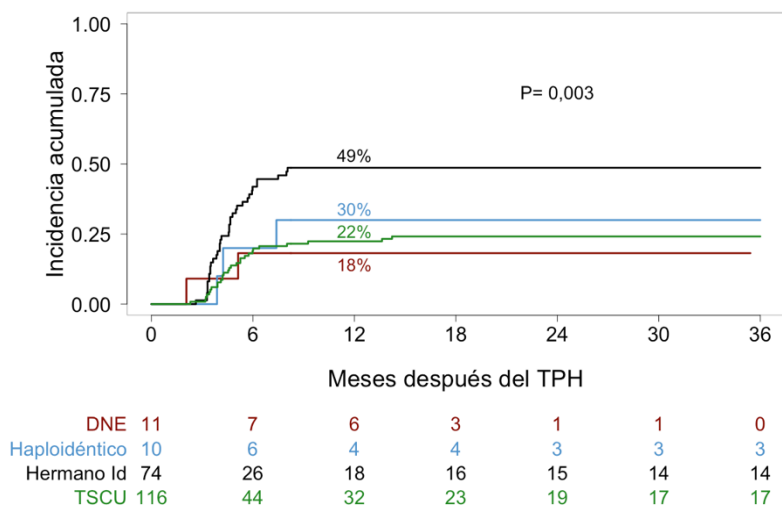
Setenta pacientes desarrollaron una EICR crónica extensa. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICR crónica extensa fue de 139 días (63-1328). La incidencia acumulada de EICR crónica extensa a 1, 3 y 5 años fue de 32% (IC 95%, 25-38), 33% (IC 95%, 26-39), y 33% (IC 95%, 27-40), respectivamente (Figura 16).





**Figura 16.** Incidencia acumulada de EICR crónica extensa

La mediana de tiempos hasta el desarrollo de EICR crónica extensa en el alo-TPH de hermano HLA idéntico fue 133 días (80-245), en el de DNE 110 días (63-156), en el haploidéntico 177 días (118-1328) y en el TSCU de 139 días (70-433). La incidencia acumulada de EICR crónica a 5 años fue 49% (IC 95%, 37-60) para el trasplante de hermano HLA idéntico, 18% para el de DNE (IC 95%, 0-41), 30% para el haploidéntico (IC 95%, 2-58) y 24% para el TSCU (IC 95%, 16-32) (P = 0,003) (Figura 17).



**Figura 17.** Incidencia acumulada de EICR crónica extensa según el tipo de trasplante

En la Tabla 5.A.15 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de EICR crónica extensa. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Tipo de trasplante (P = 0,0004). Los trasplantes de hermano HLA idéntico y los haploidénticos tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICR crónica que los TSCU.
- Edad (P < 0,0001). Los pacientes de mayor edad tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICR que fue superior en los pacientes de más de 50 años.
- LLA con cromosoma Filadelfia (P = 0,01). Los pacientes con LLA-B Ph+ tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICR crónica que los pacientes con LLA Ph-.

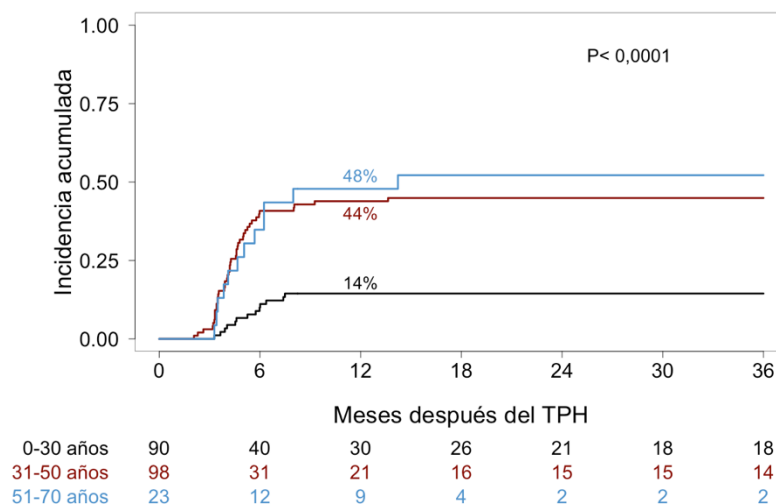
**Tabla 5.A.15. Análisis univariable y multivariable de EICR crónica extensa**

Variable	Univariable			Multivariable	
		% IA a 1 año (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Tipo de TPH	DNE	18 (0-41)	0,003	1,80 (1,29-2,50)	0,0005
	Haplo	30 (2-58)			
	Hermano Id	49 (37-60)			
	TSCU	22 (15-30)			
Edad	10-30	14 (7-22)	<0,0001	1,04 <sup>#</sup> (1,02-1,06)	0,0001
	31-50	44 (34-54)			
	51-70	48 (27-68)			
Tipo de LLA	LLA-B Ph+	44 (33-55)	0,002	1,87 (1,12-3,15)	0,02
	LLA Ph-	25 (17-32)			
Fase de la LLA al TPH	Precoz	36 (28-45)	0,06		
	No precoz	26 (17-35)			

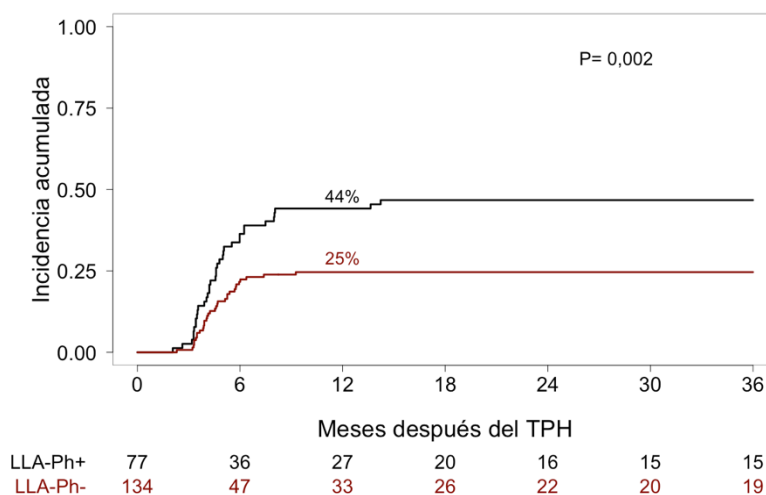
IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, DNE: donante no emparentado, Haplo: trasplante haploidéntico, Hermano Id: hermano idéntico, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia.

<sup>#</sup>Analizada como variable continua en el multivariable.

Las Figura 17, Figura 18 y Figura 19 muestran la incidencia acumulada de EICR crónica extensa según la distribución más discriminante de cada variable que entró en el modelo de regresión.



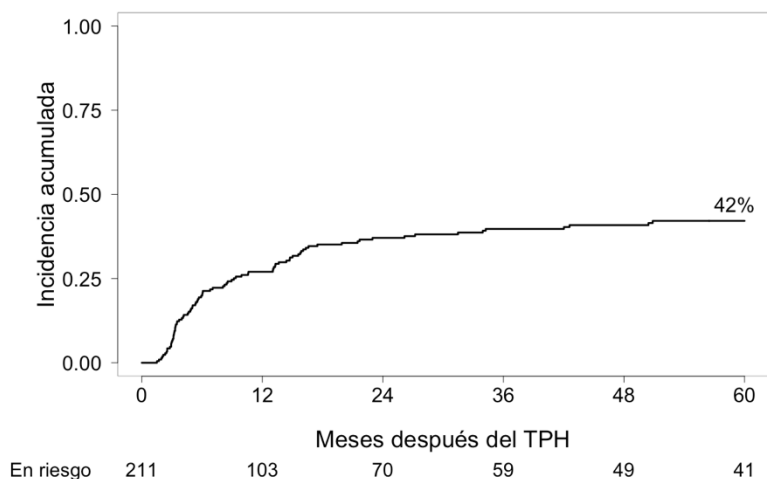
**Figura 18.** Incidencia acumulada de EICR crónica extensa según la edad



**Figura 19.** Incidencia acumulada de EICR crónica extensa según el tipo de LLA

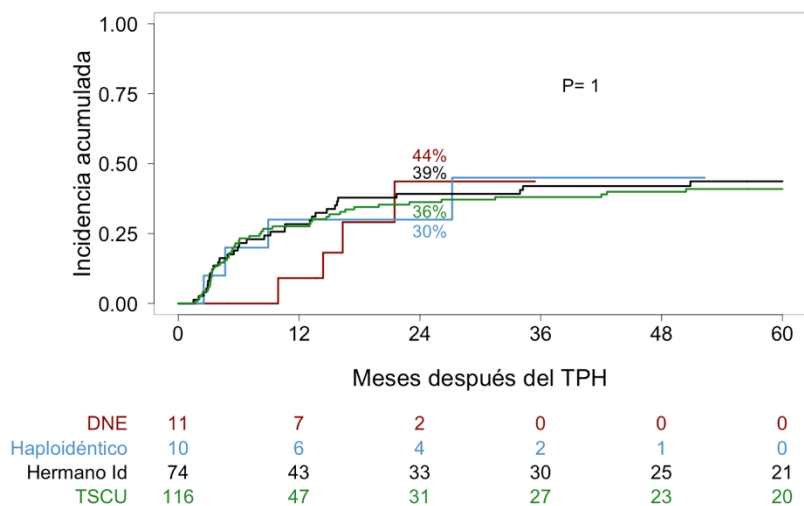
### 5.7. Recaída

Ochenta y ocho pacientes de 211 recayeron en una mediana de tiempo de 185 días después del trasplante (46-2734). La incidencia acumulada de recaída a 1, 5 y 10 años fue de 27% (IC 95%, 21-33), 42% (IC 95%, 35-49), y 43% (IC 95%, 36-50), respectivamente (Figura 20).



**Figura 20.** Incidencia acumulada de recaída en la serie global

La mediana de tiempo hasta la recaída en el alo-TPH de hermano HLA idéntico fue 207 (46-2734), en el de DNE 468 días (302-654), en el haploidéntico 207 días (77-828) y en el TSCU de 170 días (52-1535). La incidencia acumulada de recaída a 5 años fue 44% para el trasplante de hermano HLA idéntico y de DNE (IC 95%, 32-55 y 11-77, respectivamente), 45% para el haploidéntico (IC 95%, 11-79) y 41% para el TSCU (IC 95%, 32-50) (P = 1) (Figura 21).



**Figura 21.** Incidencia acumulada de recaída según el tipo de trasplante

En la Tabla 5.A.16 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de recaída. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Tipo de LLA (P = 0,009). Los pacientes con LLA-B Ph+ tuvieron un riesgo menor de recaída que los pacientes con LLA-B Ph- y sobretodo que los pacientes con LLA-T.
- Fase de la enfermedad (P = 0,02). Los pacientes que recibieron un alo-TPH en RC2 o posterior o con enfermedad activa tuvieron un riesgo de recaída mayor.
- ERM (P = 0,03). Los pacientes en RC con ERM positiva pretrasplante tuvieron un riesgo mayor de recaída que los pacientes con ERM negativa.

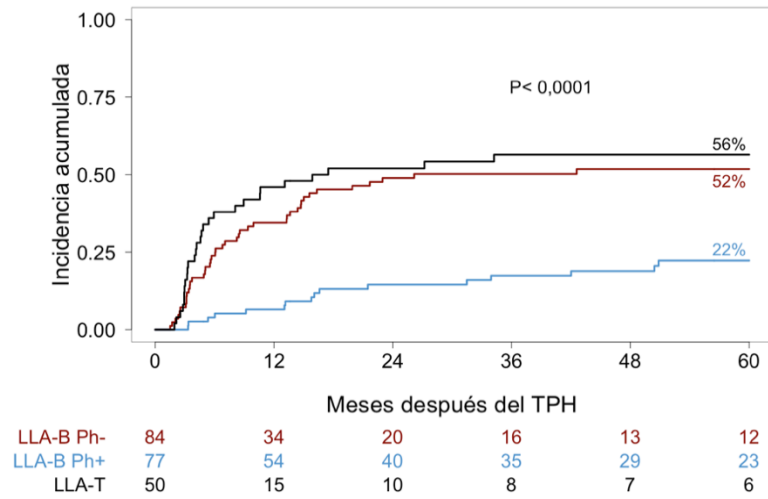
**Tabla 5.A.16. Análisis univariable y multivariable para recaída**

Variable	Univariable			Multivariable	
		% IA a 5 años* (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Tipo de TPH*	DNE	44 (11-77)	1		
	Haplo	30 (2-58)			
	Hermano Id	39 (28-50)			
	TSCU	36 (27-45)			
Edad	10-30	52 (41-62)	0,03		
	31-50	33 (24-42)			
	51-70	46 (23-68)			
Tipo de LLA	LLA-B Ph-	52 (41-63)	<0,0001	1,53 (1,11-2,12)	0,009
	LLA-T	56 (43-70)			
	LLA-B Ph+	22 (13-32)			
Fase de la LLA al TPH	Precoz	31 (22-39)	<0,0001	1,70 (1,10-2,61)	0,02
	Intermedia	55 (42-69)			
	Avanzada	61 (45-76)			
ERM	Negativa	34 (23-46)	0,03	1,80 (1,05-3,10)	0,03
	Positiva	50 (38-62)			

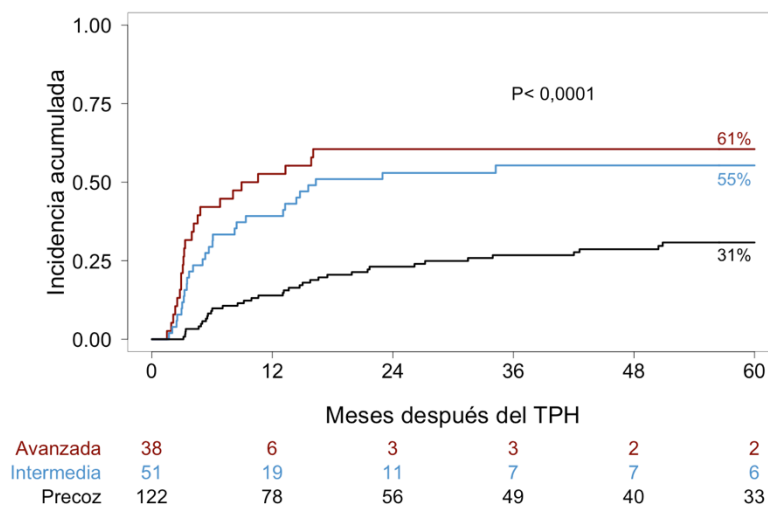
IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, DNE: donante no emparentado, Haplo: trasplante haploidéntico, Hermano Id: hermano idéntico, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, ERM: enfermedad residual mínima.

\*IA a 2 años en el tipo de TPH por corto seguimiento de uno de los grupos.

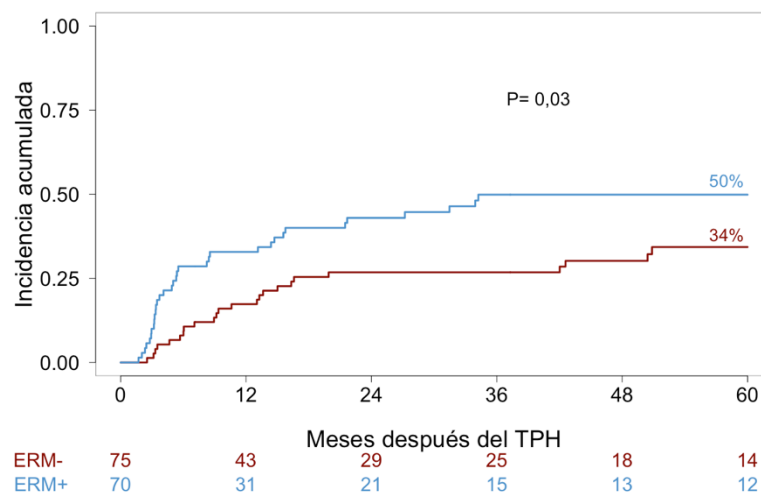
Las Figura 22, Figura 23 y Figura 24 muestran la incidencia acumulada de recaída de las variables que mostraron un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.



**Figura 22.** Incidencia acumulada de recaída según el tipo de LLA



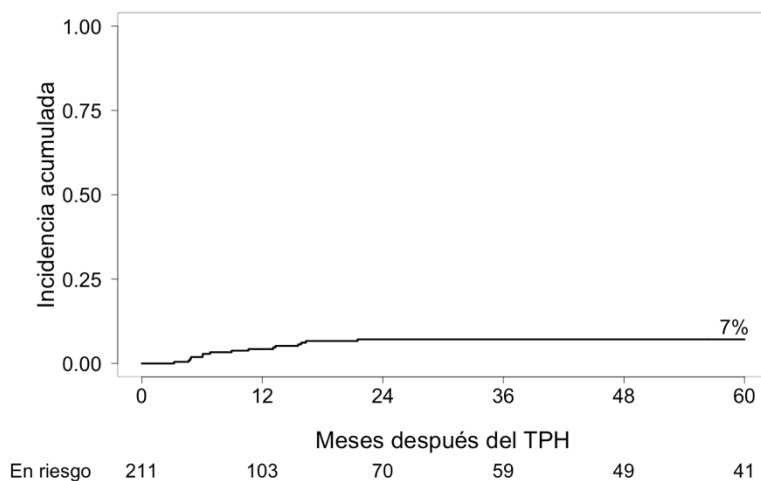
**Figura 23.** Incidencia acumulada de recaída según la fase de la enfermedad



**Figura 24.** Incidencia acumulada de recaída según la enfermedad residual mínima

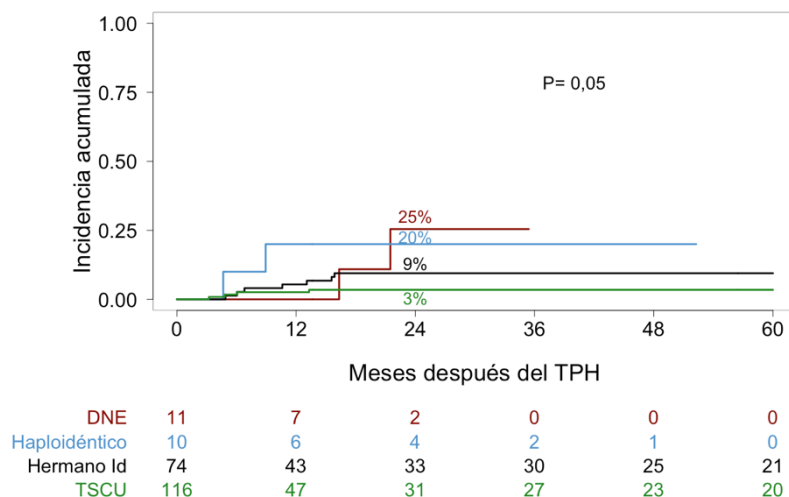
### 5.7.1. Recaída extramedular

Quince de los 88 pacientes que recayeron tuvieron una recaída extramedular con una mediana de tiempo de 272 días después del trasplante (98-654), 7 después de un alo-TPH de hermano idéntico, 2 de DNE, 2 de un donante haploidéntico y 4 un TSCU. La incidencia acumulada de recaída extramedular a 1, 5 y 10 años fue de 4% (IC 95%, 2-7), 7% (IC 95%, 4-11), y 7% (IC 95%, 4-11), respectivamente (Figura 25).



**Figura 25.** Incidencia acumulada de recaída extramedular

La mediana de tiempo hasta la recaída extramedular en el alo-TPH de hermano HLA idéntico fue 323 días (149-483), en el de DNE 576 días (497-654), en el haploidéntico 207 días (142-272) y en el TSCU de 166 días (98-405). La incidencia acumulada de recaída extramedular a 3 años fue 9% para el trasplante de hermano HLA idéntico (IC 95%, 3-16), 25% para el de DNE (IC 95%, 0-55), 20% para el haploidéntico (IC 95%, 0-45) y 3% para el TSCU (IC 95%, 0-7) ( $P = 0,05$ ) (Figura 26).



**Figura 26.** Incidencia acumulada de recaída extramedular según el tipo de trasplante

En la Tabla 5.A.17 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de recaída extramedular. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Tipo de trasplante ( $P = 0,02$ ). Los pacientes que recibieron un TSCU tuvieron menor riesgo de recaída extramedular.
- Edad ( $P = 0,03$ ). Los pacientes de más de 50 años tuvieron un riesgo mayor de recaída extramedular.
- Tipo de LLA ( $P = 0,0003$ ). Los pacientes con LLA-B Ph+ tuvieron un riesgo menor de recaída extramedular que los pacientes con LLA-B Ph- y LLA-T.



Tabla 5.A.17. Análisis univariable y multivariable para recaída extramedular

Variable	Univariable			Multivariable	
		% IA a 3 años* (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Tipo de TPH*	DNE	25 (0-55)	0,05	1,68 (1,08-2,60)	0,02
	Haplo	20 (0-45)			
	Hermano id	9 (3-16)			
	TSCU	3 (0-7)			
Edad	≤50	6 (2-9)	0,04	3,59 (1,12-11,53)	0,03
	>50	19 (2-36)			
Tipo de LLA	LLA-B Ph-	8 (2-14)	0,02	3,10 (1,67-5,76)	0,0003
	LLA-T	14 (4-24)			
	LLA-B Ph+	1 (0-4)			
Fase de la LLA al TPH	Precoz	3 (0-7)	0,02		
	Intermedia	10 (2-18)			
	Avanzada	16 (4-27)			

IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, DNE: donante no emparentado, Haplo: trasplante haploidéntico, Hermano Id: hermano idéntico, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

\*IA a 2 años en el tipo de TPH por corto seguimiento de uno de los grupos.

Las Figura 26, Figura 27 y Figura 28 muestran la incidencia acumulada de recaída extramedular de las variables que mostraron un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.

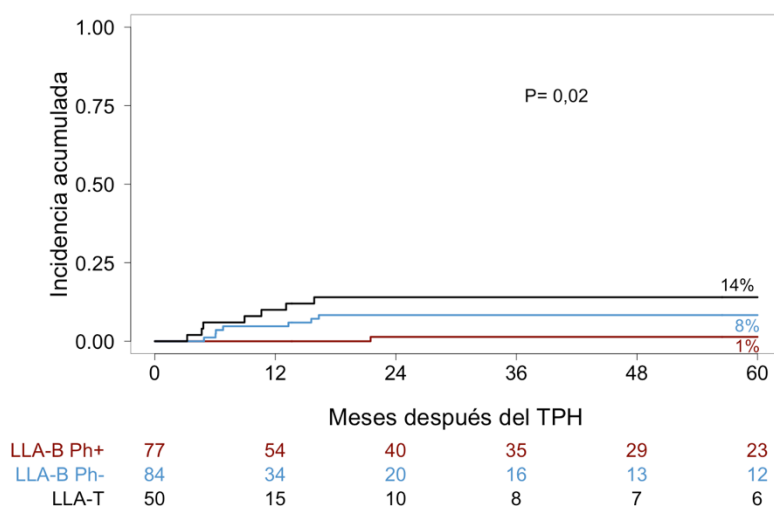
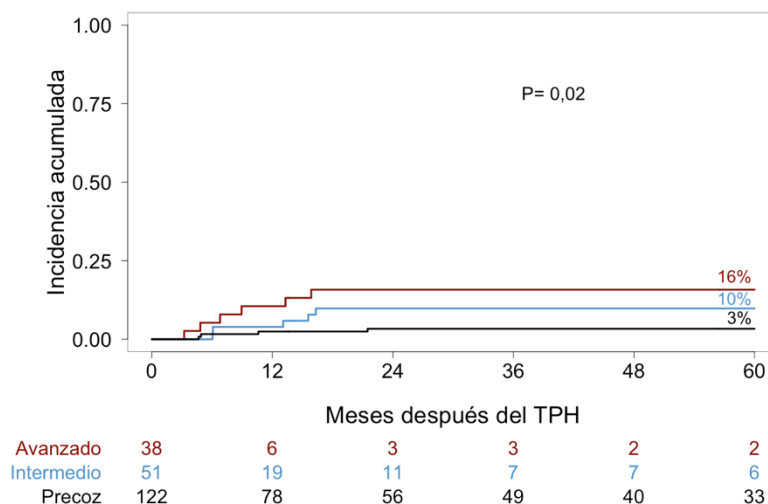


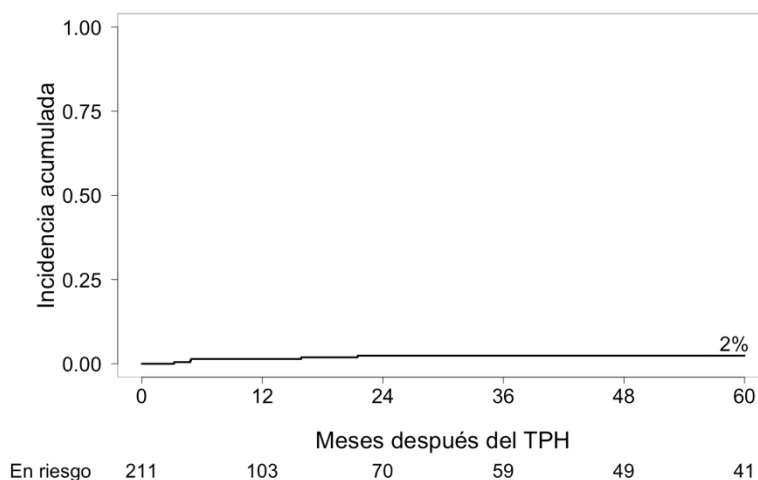
Figura 27. Incidencia acumulada de recaída extramedular según el tipo de LLA



**Figura 28.** Incidencia acumulada de recaída extramedular según la fase de la enfermedad

### 5.7.1.1 Recaída en SNC

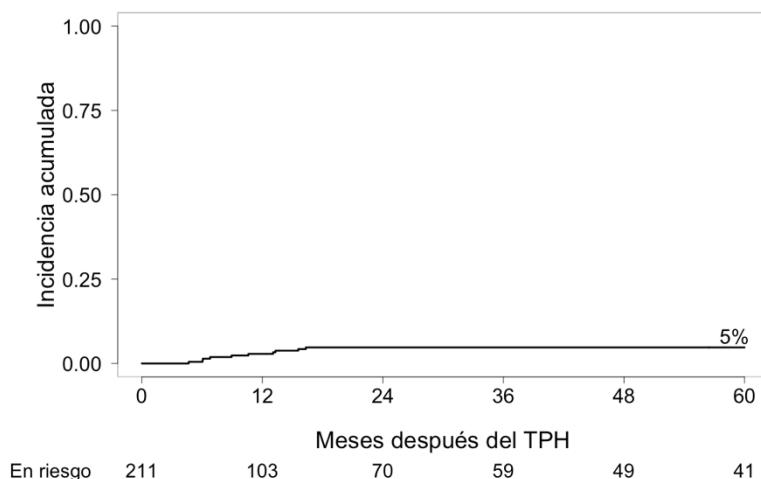
Cinco de los 15 pacientes con recaída extramedular recayeron en SNC con una mediana de tiempo de 149 días después del trasplante (98-483), de los cuales 2 pacientes habían recibido un TSCU, 2 un alo-TPH de hermano idéntico y 1 uno de DNE. La incidencia acumulada de recaída en SNC a 1, 5 y 10 años fue de 1% (IC 95%, 0-3), 2% (IC 95%, 0,3-4), y 2% (IC 95%, 0,3-4), respectivamente (Figura 29).



**Figura 29.** Incidencia acumulada de recaída en SNC

### 5.7.1.2 Otras recaídas extramedulares

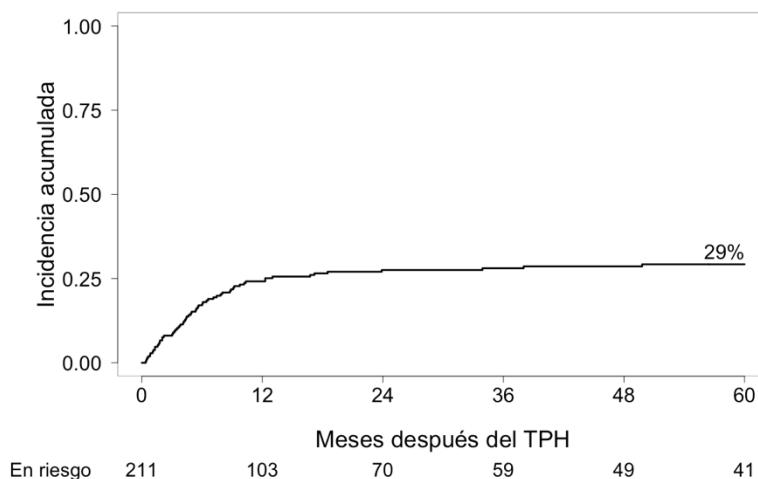
Diez de los 15 pacientes con recaída extramedular tuvieron una recaída extramedular distinta del SNC con una mediana de tiempo de 298 días después del trasplante (142-497), 5 después de un alo-TPH de hermano idéntico, 1 de DNE, 2 de un donante haploidéntico y 2 después de un TSCU. La incidencia acumulada de recaída extramedular a 1, 5 y 10 años fue de 3% (IC 95%, 1-5), 5% (IC 95%, 2-8), y 5% (IC 95%, 2-8), respectivamente (Figura 30).



**Figura 30.** Incidencia acumulada de recaída extramedular distinta del SNC

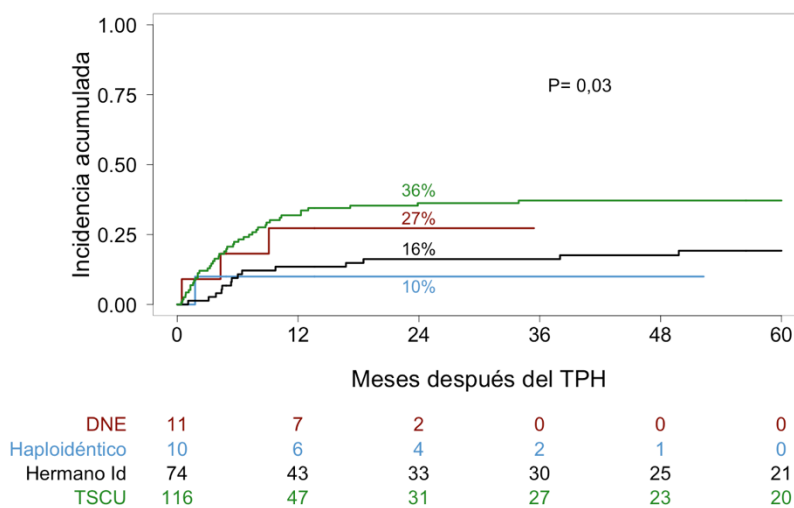
### 5.8. Mortalidad sin recaída y causas de muerte

Sesenta y un pacientes murieron por causas no relacionadas con la recaída en una mediana de tiempo de 148 días después del trasplante (12-1516). La incidencia acumulada de mortalidad sin recaída al día 100 y a los 5 años del trasplante fue de 9% (IC 95%, 6-13) y 29% (IC 95%, 23-35), respectivamente (Figura 31).



**Figura 31.** Incidencia acumulada de MSR

La mediana de tiempo de MSR en el alo-TPH de hermano HLA idéntico fue 174 días (33-1516), en el de DNE 131 días (14-277) y en el TSCU 142 días (12-1032). Solo un paciente sometido a un trasplante haploidéntico falleció sin recaída en el día +54. La incidencia acumulada de MSR a 5 años para el trasplante de hermano HLA idéntico fue 19% (IC 95%, 10-28), para el de DNE 27% (IC 95%, 1-54), para el haploidéntico 10% (IC 95%, 0-29) y para el TSCU 37% (IC 95%, 28-46) (P = 0,03) (Figura 32).



**Figura 32.** Incidencia acumulada de MSR según el tipo de trasplante

En la Tabla 5.A.18 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de MSR. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Tipo de trasplante (P = 0,005). Los TSCU tuvieron un riesgo mayor de MSR que el trasplante haploidéntico o de hermano idéntico.
- Acondicionamiento con ciclofosfamida (P = 0,01). Los trasplantes que incluyeron ciclofosfamida tuvieron un riesgo mayor de MSR que los que incluyeron fludarabina.

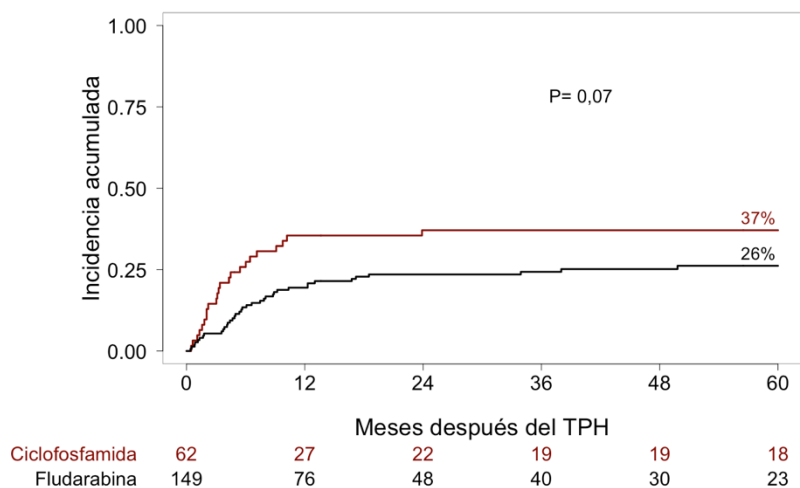
**Tabla 5.A.18. Análisis univariable y multivariable para MSR**

Variable	Univariable			Multivariable	
		% IA a 5 años* (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Tipo de TPH*	DNE	27 (1-54)	0,03	1,49 (1,130-1,970)	0,005
	Haplo	10 (0-29)			
	Hermano Id	16 (8-25)			
	TSCU	36 (27-45)			
Año de TPH	1998-2003	36 (20-52)	0,04		
	2004-2008	34 (22-45)			
	2009-2013	34 (21-47)			
	2014-2018	15 (5-25)			
Acondicionamiento	CY	37 (25-49)	0,07	1,99 (1,15-3,44)	0,01
	FLU	26 (19-33)			
Profilaxis EICR*	CY-PT	6 (0-17)	0,05		
	No CY-PT	29 (23-36)			

MSR: mortalidad sin recaída, IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, DNE: donante no emparentado, Haplo: trasplante haploidéntico, Hermano Id: hermano idéntico, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical, CY: ciclofosfamida, FLU: fludarabina, CY-PT: ciclofosfamida postrasplante.

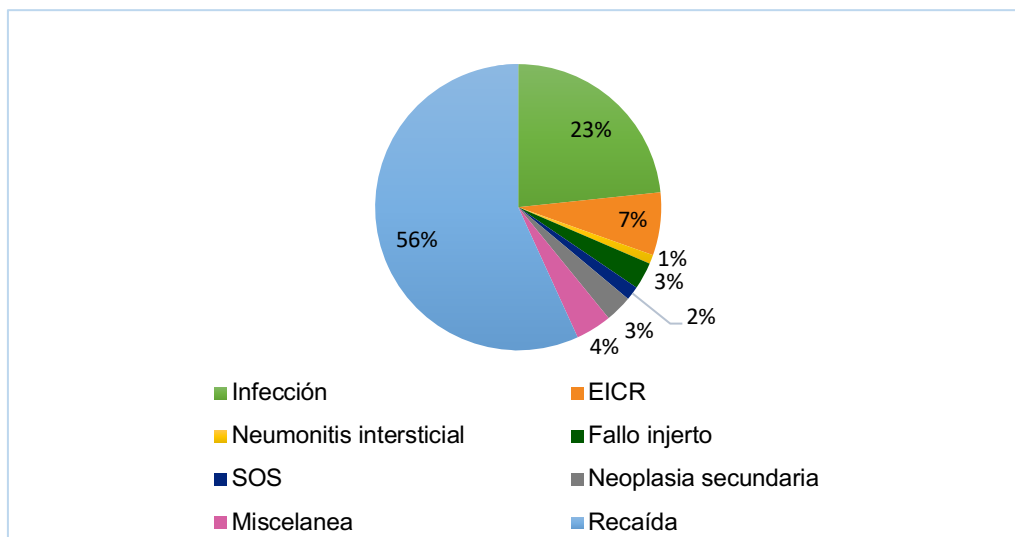
\*IA a 2 años en el tipo de TPH y profilaxis de EICR por corto seguimiento de uno de los grupos.

Las Figura 32 y Figura 33 muestran la incidencia acumulada de MSR de las variables que mostraron un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.



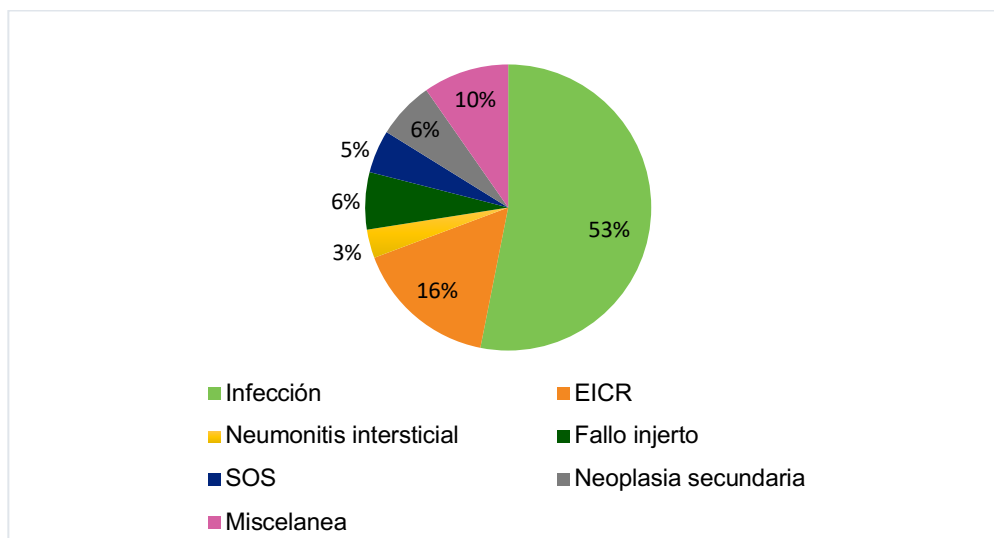
**Figura 33.** Incidencia acumulada de MSR según el tipo de acondicionamiento

En relación con las causas de muerte, 80 de los 142 pacientes (56%) murieron en el contexto de una recaída de la LLA y 62 pacientes por alguna de las siguientes causas: infección (n= 33; 23%), EICR (n= 10; 7%), neoplasia secundaria (n= 4), hemorragia (n= 1), fallo primario de injerto (n= 4), síndrome de obstrucción sinusoidal (n= 3), neumonitis intersticial (n= 2) y otras causas (n= 5) (Figura 34).



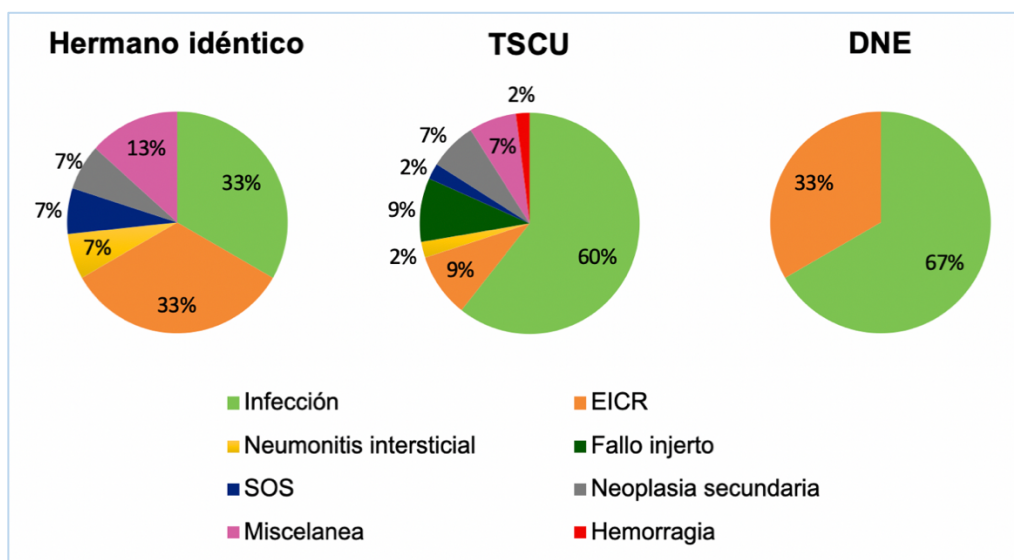
**Figura 34.** Causas de muerte en la serie global

Entre los 62 pacientes que murieron sin recaída, la infección fue la principal causa (53%), seguida de la EICR (16%), atribuyéndose las muertes restantes a una diversidad de causas (Figura 35).



**Figura 35.** Causas de muerte sin recaída en la serie global

El predominio de las muertes infecciosas es incluso más evidente en los pacientes sometidos a un TSCU y a un alo-TPH de DNE (60% y 67%, respectivamente), mientras la mortalidad atribuible a EICR fue relativamente importante en el alo-TPH de hermano (33%) y de DNE (33%) comparado con el TSCU (9%) (Figura 36). En el trasplante haploidéntico, 3 pacientes fallecieron de recaída y 1 de SOS.

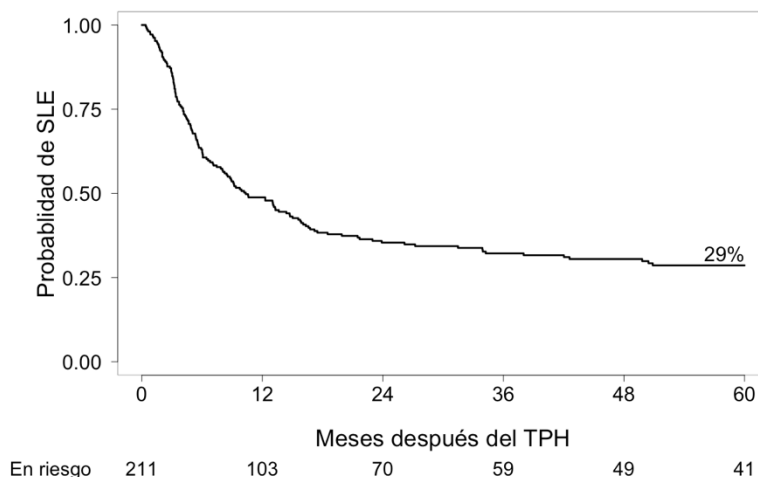


**Figura 36.** Causas de muerte sin recaída según el tipo de donante

## 5.9. Resultados de supervivencia

### 5.9.1. Supervivencia libre de enfermedad

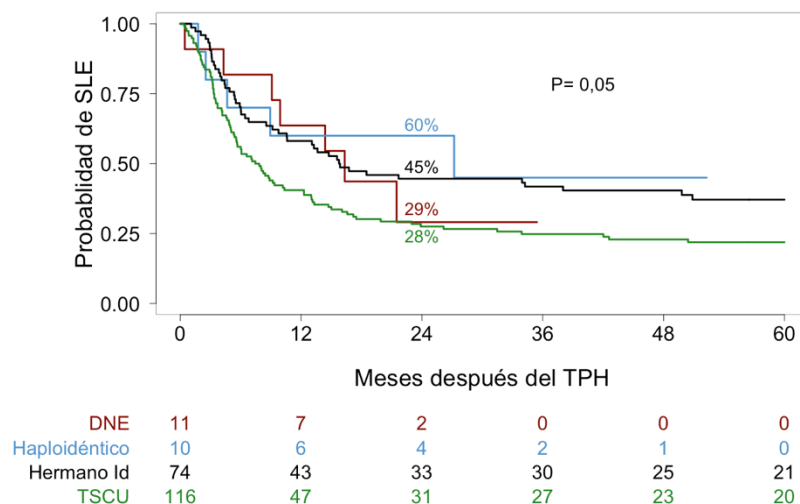
Sesenta y nueve pacientes permanecían vivos y libres de recaída en el último seguimiento. La mediana tiempo de seguimiento postrasplante fue de 105 meses (15-237). La SLE a 1, 5 y 10 años fue de 49% (IC 95%, 42-56), 29% (IC 95%, 22-35) y 28% (IC 95%, 22-34), respectivamente (Figura 37).



**Figura 37.** Supervivencia libre de enfermedad en la serie global

En el alo-TPH de hermano HLA idéntico, la mediana de seguimiento fue 129 meses (24-223), en el TSCU 114 meses (21-237), en el de DNE 24 meses (15-35) y en el trasplante haploidéntico 33 meses (20-52). La SLE a 2 años según el tipo de donante, fue para el trasplante de hermano HLA idéntico 45% (IC 95%, 35-58), para el DNE 29% (IC 95%, 10-84), para el haploidéntico 60% (IC 95%, 36-100) y para el TSCU 28% (IC 95%, 21-37) ( $P = 0,05$ ) (Figura 38).





**Figura 38.** Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de trasplante

En la Tabla 5.A.19 se resume el análisis univariable y multivariable de la supervivencia libre de enfermedad. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Tipo de trasplante ( $P = 0,047$ ). Los TSCU y DNE tuvieron una SLE menor que el resto de trasplantes.
- LLA con cromosoma Filadelfia ( $P = 0,0009$ ). Los pacientes con LLA-B Ph+ tuvieron una SLE mayor que los pacientes con LLA Ph-.
- Fase de la enfermedad ( $P < 0,0001$ ). Los pacientes que recibieron un alo-TPH en RC3 o posterior o con enfermedad activa tuvieron una SLE menor que los que se trasplantaron en RC2 y estos a su vez, menor que los que se trasplantaron en RC1.
- Empleo de CY-PT ( $P = 0,04$ ). Los trasplantes con CY-PT como profilaxis de EICR tuvieron una SLE mayor.

Tabla 5.A.19. Análisis univariable y multivariable para SLE

Variable	Univariable			Multivariable	
		% SLE a 5 años* (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Tipo de TPH*	DNE	29 (10-84)	0,05	0,84 (0,71-0,99)	0,04
	Haplo	60 (36-100)			
	Hermano Id	45 (35-58)			
	TSCU	28 (21-37)			
Año de TPH	1998-2013	25 (19-33)	0,007		
	2014-2018	41 (29-57)			
Tipo de LLA	LLA-B Ph+	43 (33-57)	<0,0001	0,53 (0,36-0,77)	0,0009
	LLA Ph-	20 (14-29)			
Fase de la LLA al TPH	Precoz	39 (31-49)	<0,0001	0,57 (0,46-0,71)	<0,0001
	Intermedia	19 (11-34)			
	Avanzada	8 (3-23)			
ERM	Negativa	30 (20-43)	<0,0001		
	Positiva	26 (17-39)			
	Enfermedad activa	4 (1-27)			
Profilaxis EICR*	CY-PT	64 (45-92)	0,04	0,43 (0,19-0,95)	0,04
	No CY-PT	33 (27-40)			

SLE: supervivencia libre de enfermedad, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, DNE: donante no emparentado, Haplo: trasplante haploidéntico, Hermano Id: hermano idéntico, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, ERM: enfermedad residual mínima, EICR: enfermedad injerto-contra-receptor, CY-PT: ciclofosfamida postrasplante.

\*SLE a 2 años en el tipo de TPH y profilaxis de EICR por corto seguimiento de uno de los grupos.

Las Figura 38, Figura 39, Figura 40 y Figura 41 muestran la probabilidad de SLE de las variables que mostraron un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.

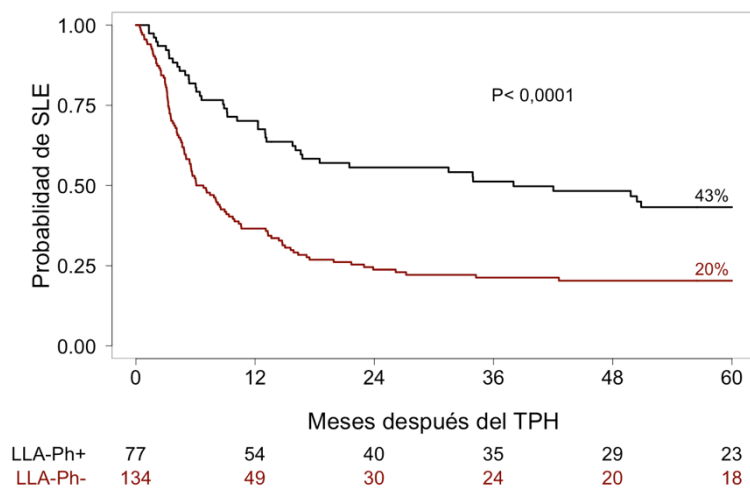


Figura 39. Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de LLA

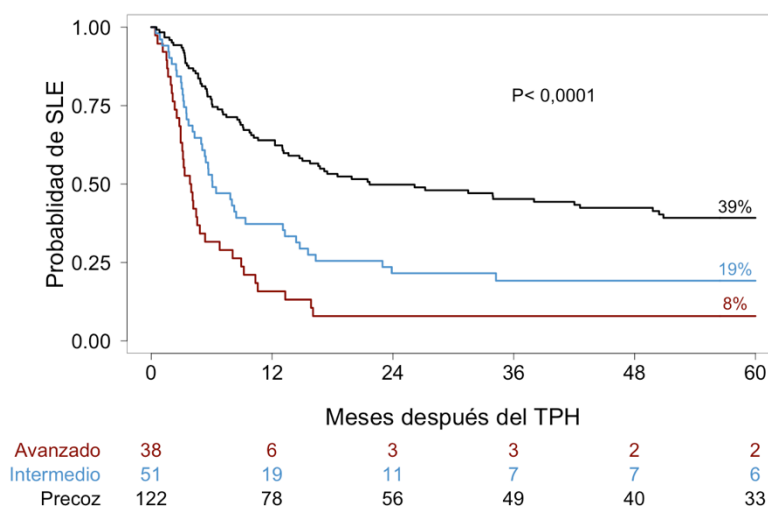


Figura 40. Supervivencia libre de enfermedad según la fase de la enfermedad

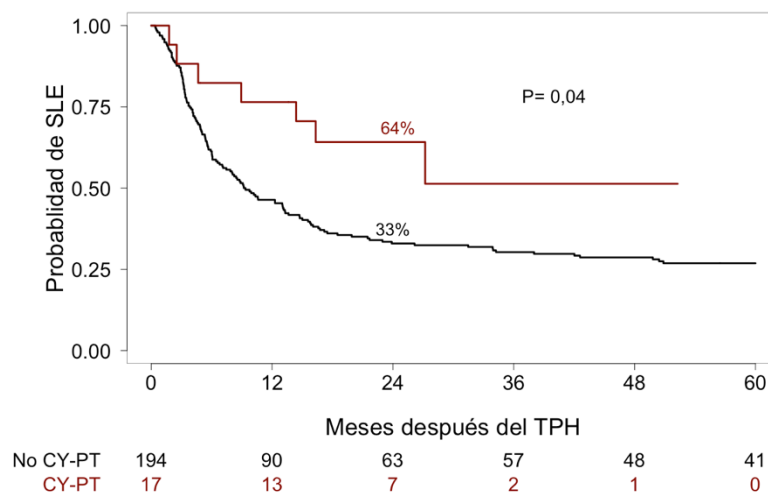
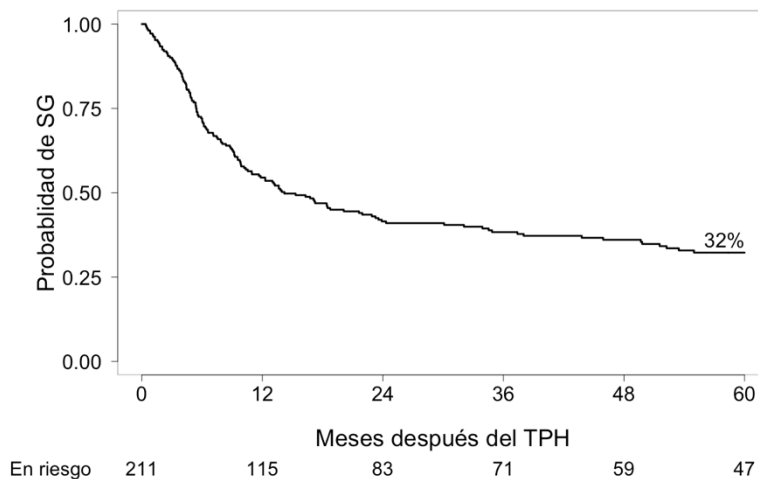


Figura 41. Supervivencia libre de enfermedad según la profilaxis de EICR

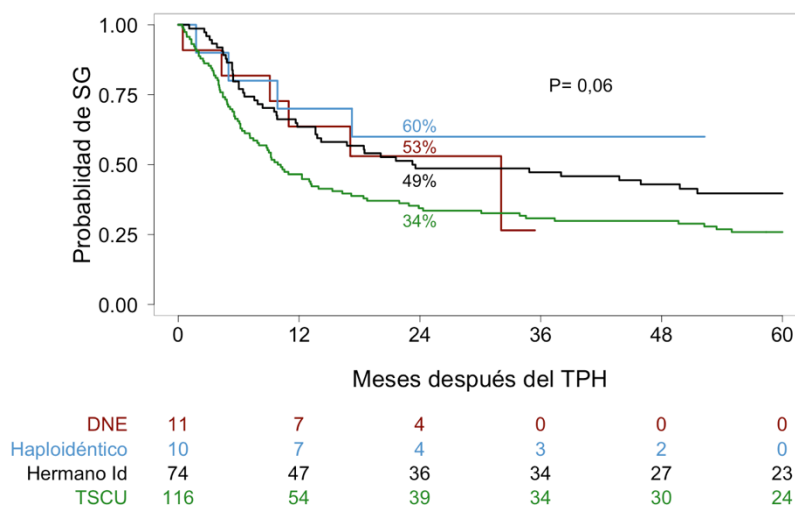
### 5.9.2. Supervivencia global

Sesenta y nueve pacientes permanecían vivos en el último seguimiento. La supervivencia de la serie global a 1, 5 y 10 años fue de 55% (IC 95%: 48-61), 32% (IC 95%: 26-39) y 30% (IC 95%: 23-37) (Figura 42).



**Figura 42.** Supervivencia de la serie global

La SG a 2 años fue diferente según el tipo de donante fue para el trasplante de hermano HLA idéntico 49% (IC 95%, 39-62), para el de DNE 53% (IC 95%, 30-94), para el haploidéntico 60% (IC 95%, 36-100) y para el TSCU 34% (IC 95%, 27-44) (P = 0,06) (Figura 43).



**Figura 43.** Supervivencia global según el tipo de trasplante

En la Tabla 5.A.20 se resume el análisis univariable y multivariable de la supervivencia global. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Empleo de CY-PT (P = 0,006). Los trasplantes con CY-PT como profilaxis de EICR tuvieron una SG mayor.
- LLA con cromosoma Filadelfia (P = 0,01). Los pacientes con LLA-B Ph+ tuvieron una SG mayor que los pacientes con LLA Ph-.
- Fase de la enfermedad (P < 0,0001). Los pacientes que recibieron un alo-TPH en RC3 o posterior o con enfermedad activa tuvieron una SG menor que los que se trasplantaron en RC2 y estos a su vez, menor que los que se trasplantaron en RC1.

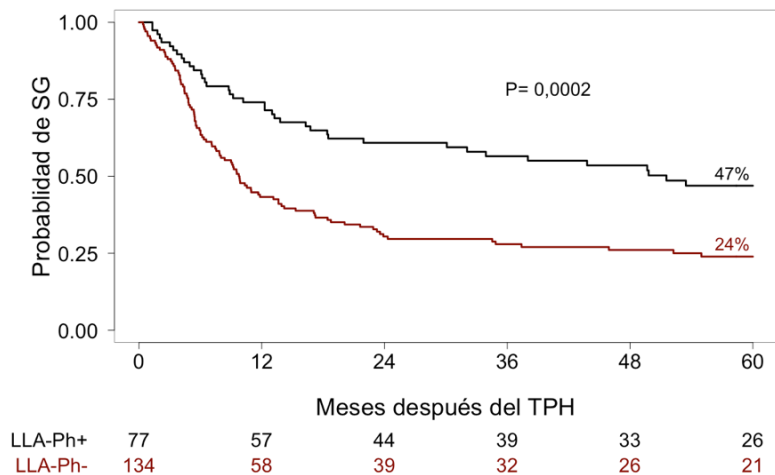
**Tabla 5.A.20. Análisis univariable y multivariable para SG**

Variable	Univariable			Multivariable	
		% SG a 5 años* (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Tipo de TPH*	DNE	53 (30-94)	0,06		
	Haplo	60 (36-100)			
	Hermano idéntico	49 (39-62)			
	TSCU	34 (27-44)			
Año de TPH	1998-2013	27 (21-35)	0,004		
	2014-2018	47 (34-66)			
Tipo de LLA	LLA-B Ph+	47 (37-60)	0,0002	0,61 (0,42-0,90)	0,01
	LLA Ph-	24 (18-33)			
Fase de la LLA al TPH	Precoz	43 (34-53)	<0,0001	0,56 (0,45-0,70)	<0,0001
	Intermedia	26 (16-42)			
	Avanzada	8 (3-23)			
ERM	Negativa	33 (23-47)	<0,0001		
	Positiva	29 (20-43)			
	Enfermedad activa	4 (1-27)			
Profilaxis EICR*	CY-PT	70 (51-96)	0,02	0,28 (0,11-0,69)	0,006
	No CY-PT	39 (33-47)			

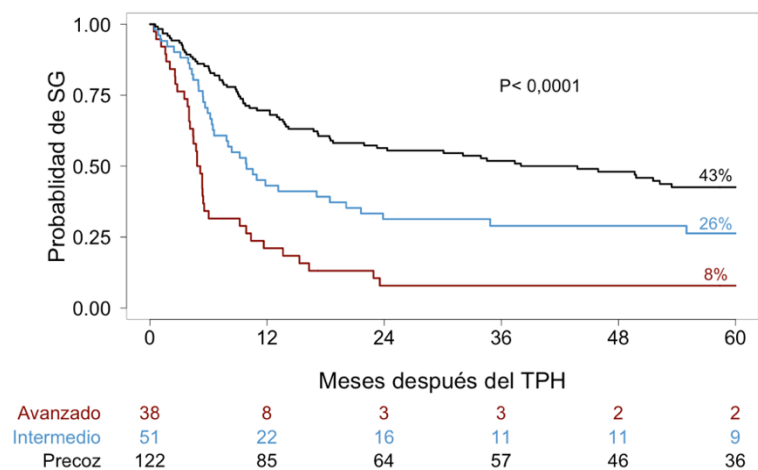
SG: supervivencia global, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, DNE: donante no emparentado, Haplo: trasplante haploideéntico, Hermano Id: hermano idéntico, TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, ERM: enfermedad residual mínima, EICR: enfermedad injerto-contra-receptor, CY-PT: ciclofosfamida postrasplante.

\*SG a 2 años en el tipo de TPH y profilaxis de EICR por corto seguimiento de uno de los grupos.

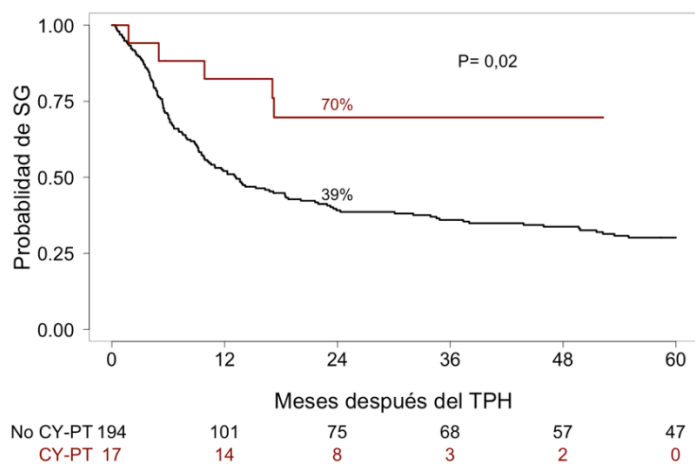
Las Figura 43, Figura 44, Figura 45 y Figura 46 **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** muestran la probabilidad de SG de las variables que mostraron un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.



**Figura 44.** Supervivencia global según el tipo de LLA



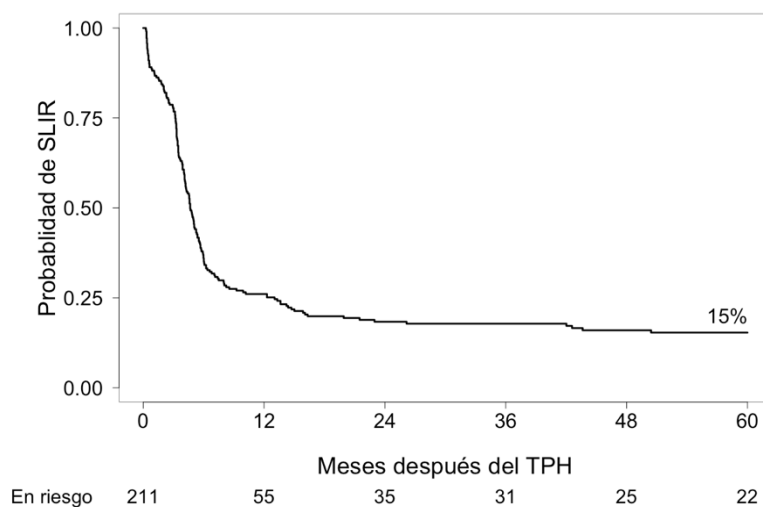
**Figura 45.** Supervivencia global según la fase de la enfermedad



**Figura 46.** Supervivencia global según la profilaxis de EICR

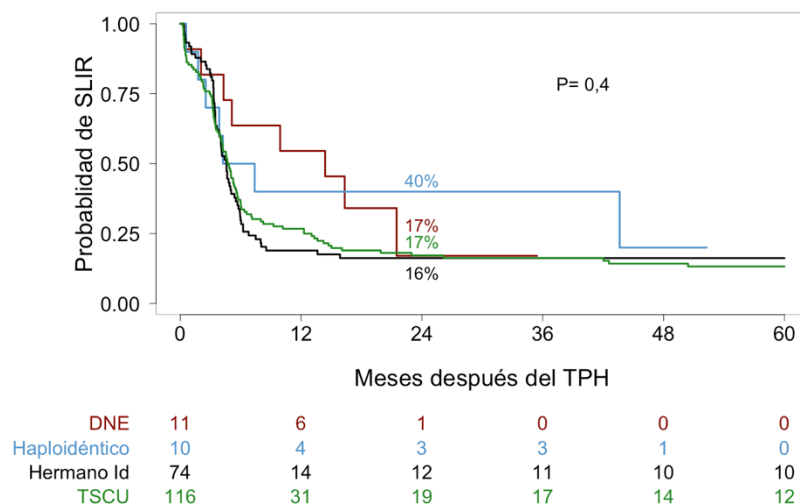
### 5.9.3. Supervivencia libre de EICR y recaída

Cuarenta y un pacientes permanecían vivos y libres de recaída y EICR en el último seguimiento. La SLIR a 1, 5 y 10 años fue de 26% (IC 95%, 20-32), 15% (IC 95%, 10-20) y 15% (IC 95%, 10-20), respectivamente (Figura 47).



**Figura 47.** Supervivencia libre de EICR y recaída en la serie global

La SLIR a 2 años según el tipo de donante, fue para el trasplante de hermano HLA idéntico 16% (IC 95%, 10-27), para el DNE 17% (IC 95%, 3-87), para el haploidéntico 40% (IC 95%, 19-86) y para el TSCU 17% (IC 95%, 12-26) (Figura 48).



**Figura 48.** Supervivencia libre de EICR y recaída según el tipo de trasplante

### 5.10. Tratamiento con ITK postrasplante en LLA-B Ph+

Diecisiete de 77 pacientes con LLA-B Ph+ recibieron un ITK postrasplante sin recaída hematológica, de los que 6 fue por recaída molecular (tratamiento anticipado) y 11 como mantenimiento postrasplante. Once recibieron dasatinib y 6 imatinib. Dos pacientes adicionales recibieron imatinib a dosis bajas como tratamiento de EICR crónico, sin recaída molecular. La mediana de duración del tratamiento fue 181 días (14-3643). En 10 de los 17 pacientes, el tratamiento se interrumpió por toxicidad, generalmente no hematológica en los que recibieron imatinib y hematológica y no hematológica en los que recibieron dasatinib. Los pacientes que recibieron dasatinib como mantenimiento sin recaída fue en el contexto de un ensayo clínico (NCT01310010).





## B. Estudio multicéntrico comparativo de acondicionamiento con y sin ICT

### 5.11. Descripción de las series

Las características de los pacientes con LLA que recibieron un alo-TPH mieloablatoivo con acondicionamiento con y sin ICT se describen en la Tabla 5.B.1. En la serie del HUP La Fe, la rama sin ICT, se analizaron 75 pacientes, tras la exclusión de los que recibieron busulfán oral, un acondicionamiento no mieloablatoivo o un TSCU. En la rama que habían recibido acondicionamiento con ICT, se analizaron 128 pacientes de los otros cuatro centros que participaron en el estudio: 53 pacientes en el Hospital Clínic, 32 en el HCU de Salamanca (Salamanca), 27 en el Hospital Morales Meseguer y 16 en el ICO.

La mediana de edad de la serie global fue de 32 años (rango, 14-56), siendo más jóvenes los pacientes que recibieron acondicionamiento con ICT ( $P < 0,001$ ). Hubo un predominio de varones en la serie global (61%). La distribución según el tipo de LLA y la fase de la enfermedad en el momento del trasplante fue similar en ambos grupos. De forma resumida, se realizó un alo-TPH en 99 LLA-B Ph- (49%), 47 LLA-T (23 %), 57 LLA-B Ph+ (28%), sin diferencias según si el acondicionamiento incluía ICT o busulfán IV. La ERM fue evaluada en más del 75% de los pacientes, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la proporción de pacientes en RC con ERM detectable previa al trasplante. Tampoco hubo diferencias entre las series en el estado serológico a citomegalovirus del receptor. Un paciente había recibido un auto-TPH previo en el grupo acondicionado con ICT.

Tabla 5.B.1. Características de los pacientes según el acondicionamiento

Variables	Total N (%#)	Alo-TPH con ICT N (%)	Alo-TPH sin ICT N (%)	P
Número de pacientes	203	128	75	
<b>Edad, años</b>				<b>&lt;0,0001</b>
Mediana	32	30	37	
Extremos	14-56	14-53	16-56	
<b>Sexo, n (%)</b>				<b>1</b>
Hombre	123 (61)	77 (60)	46 (61)	
Mujer	80 (39)	51 (40)	29 (39)	
<b>Tipo de LLA, n (%)</b>				<b>0,3</b>
LLA-B Ph-	99 (49)	68 (53)	31 (41)	
LLA-T	47 (23)	27 (21)	20 (27)	
LLA-B Ph+	57 (28)	33 (26)	24 (32)	
<b>Fase de la LLA al trasplante, n (%)</b>				<b>0,5</b>
Precoz	116 (57)	75 (59)	41 (55)	
Intermedia	62 (31)	40 (31)	22 (29)	
Avanzada	25 (12)	13 (10)	12 (16)	
<b>ERM previa al trasplante, n (%)</b>				<b>0,07*</b>
Negativa	96 (61)	66 (67)	30 (51)	
Positiva	62 (39)	33 (33)	29 (49)	
No disponible	30	21	9	
<b>Trasplante autólogo previo, n (%)</b>				<b>1</b>
No	202 (99)	127 (99)	75 (100)	
Sí	1 (0,5)	1 (1)	0	
<b>Estado serológico del receptor a citomegalovirus, n (%)</b>				<b>0,5</b>
Positivo	144 (71)	88 (69)	56 (75)	
Negativo	59 (29)	40 (31)	19 (25)	

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, ICT: irradiación corporal total, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, ERM; enfermedad residual mínima.

\*P correspondiente a EMR disponible en pacientes en RC (positiva o negativa)

#Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

## 5.12. Características de los trasplantes

Brevemente, 118 pacientes fueron sometidos a trasplante de hermano HLA idéntico, de los cuales 6 fueron trasplantes familiares con una disparidad, 71 recibieron un TPH HLA idéntico de DNE (de los cuales 18 tenían una disparidad HLA), y 14 un TPH haploidéntico.

La mediana del seguimiento de los pacientes vivos fue de 69 meses (10-195). En las Tabla 5.B.2, Tabla 5.B.3, Tabla 5.B.4 y Tabla 5.B.5 se muestran las características de los trasplantes. La serie de pacientes sin ICT en el acondicionamiento recibió mayor proporción de trasplantes de hermano HLA idéntico (75% vs 44%,  $P < 0,0001$ ) y mayor proporción de pacientes con profilaxis de EICR con ciclofosfamida postrasplante. No hubo diferencias entre las series en el uso de ATG en el acondicionamiento ni en la selección de progenitores CD34+ *ex vivo*. En cambio, sí hubo diferencias con respecto a la fuente de progenitores hematopoyéticos utilizada, con más trasplantes realizados de sangre periférica en la serie sin ICT ( $P = 0,02$ ) (Tabla 5.B.4). Los esquemas de acondicionamiento y profilaxis de EICR se muestran en la Tabla 5.B.3.

**Tabla 5.B.2. Tipo y año del trasplante y seguimiento de los pacientes**

Variables	Total N (%#)	Alo-TPH con ICT N (%)	Alo-TPH sin ICT N (%)	P
<b>Número de pacientes</b>	203	128	75	
<b>Seguimiento, meses</b>				0,9
Mediana	69	72	52	
Extremos	10-195	14-195	10-189	
<b>Tipo de alo-TPH, n (%)</b>				<b>&lt;0,0001</b>
Hermano idéntico*	118 (58)	60 (47)	58 (77)	
Familiar haploidéntico	14 (7)	4 (3)	10 (13)	
DNE <sup>^</sup>	71 (35) <sup>^</sup>	64 (50) <sup>^</sup>	7 (9)	
<b>Año del trasplante</b>				0,06
2002-2007	56 (28)	32 (25)	24 (32)	
2008-2013	70 (35)	52 (40)	18 (24)	
2014-2018	77 (38)	44 (34)	33 (44)	

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, ICT: irradiación corporal total, DNE: donante no emparentado.

\*Incluye 6 trasplantes familiares con una incompatibilidad HLA (4 alo-TPH con ICT y 2 alo-TPH sin ICT) (3% del total)

<sup>^</sup>Incluye 18 trasplantes de DNE con una incompatibilidad HLA (9% del total, todos acondicionados con ICT)

#Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

Tabla 5.B.3. Esquemas de acondicionamiento y profilaxis EICR

Variables	Total N (%)	Alo-TPH con ICT N (%)	Alo-TPH sin ICT N (%)	P
Número de pacientes	203	128	75	
<b>Esquema de acondicionamiento, n (%)</b>				<b>&lt;0,0001</b>
TT-BUFLU	54 (27)	0	54 (72)	
TT-BUCY	21 (10)	0	21 (28)	
ICT 12 Gy + CY	107 (53)	107 (84)	0	
ICT 13 Gy + CY	9 (4)	9 (7)	0	
ICT 12 Gy + FLU	12 (6)	12 (9)	0	
<b>Empleo de ATG</b>				<b>0,1</b>
No	186 (92)	114 (89)	72 (96)	
Sí	17 (8)	14 (11)	3 (4)	
<b>Esquema de profilaxis EICR</b>				<b>0,03</b>
<b>ICN + MTX</b>	<b>165 (81)</b>	<b>111 (87)</b>	<b>54 (72)</b>	
CsA + MTX (curso corto)	81 (40)	27 (21)	54 (72)	
CsA + MTX (curso largo)	63 (31)	63 (49)	0	
TAC + MTX	21 (10)	21 (16)	0	
<b>Otras opciones con ICN</b>	<b>11 (5)</b>	<b>5 (4)</b>	<b>6 (8)</b>	
CsA + PDN (largo)	6 (3)	0	6 (8)	
CsA + PDN (corto)	2 (1)	2 (2)	0	
CsA + MMF	3 (2)	3 (2)	0	
<b>CY-PT</b>	<b>27 (13)</b>	<b>12 (9)</b>	<b>15 (20)</b>	
CY-PT + CsA + MMF	8 (4)	0	8 (11)	
CY- PT + SIR + MMF	7 (3)	0	7 (9)	
CY- PT + TAC + MMF	6 (3)	6 (5)	0	
CY- PT + TAC	6 (3)	6 (5)	0	

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, ICT: irradiación corporal total, TT: tiotepa, BU: busulfán, FLU: fludarabina, CY: ciclofosfamida, ATG: timoglobulina antitimocítica, EICR: enfermedad injerto-contra-huésped, ICN: inhibidor de calcineurina, MTX: metotrexato, CsA: ciclosporina, TAC: tacrólimus, MMF: micofenolato mofetilo, PDN: prednisona, CY-PT: ciclofosfamida postrasplante, SIR: sirólimus.

#Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

La mediana global de células CD34+ infundidas fue de  $5,7 \times 10^5/\text{kg}$  (rango, 1,3-14,9), mayor en los pacientes que recibieron un acondicionamiento sin ICT (mediana  $6,6 \times 10^5/\text{kg}$  (rango, 2,4-14,9) frente a  $5,5 \times 10^5/\text{kg}$  (rango 1,3-10,6),  $P < 0,0003$ ). Se refleja en la Tabla 5.B.4.

Tabla 5.B.4. Características de la fuente y celularidad CD34+ infundida

Variables	Total N (%)	Alo-TPH con ICT N (%)	Alo-TPH sin ICT N (%)	P
Número de pacientes	203	128	75	
<b>Fuente de progenitores hematopoyéticos, n (%)</b>				<b>0,02</b>
Médula ósea	16 (8)	15 (12)	1 (1)	
Sangre periférica	187 (92)	113 (88)	74 (99)	
<b>Selección CD34+, n (%)</b>				<b>0,1</b>
No	194 (96)	125 (98)	69 (92)	
Sí	9 (4)	3 (2)	6 (8)	
<b>Células CD34+ infundidas (x 10<sup>5</sup>/kg)</b>				<b>0,0003</b>
Mediana	5,7	5,5	6,6	
Extremos	1,3-14,9	1,3-10,6	2,4-14,9	

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, ICT: irradiación corporal total.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos de alo-TPH en cuanto a la disparidad de sexo donante-receptor y la relación del estado serológico a citomegalovirus donante-receptor, como se muestra en la Tabla 5.B.5. Sí se observó mayor incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO en la serie acondicionada con ICT.

Tabla 5.B.5. Grado de compatibilidad ABO, relación de serología CMV y emparejamientos por sexo entre donante y receptor

Variables	Total N (%)	Alo-TPH con ICT N (%)	Alo-TPH sin ICT N (%)	P
Número de pacientes	203	128	75	
<b>Relación IgG de CMV donante-receptor, n (%)*</b>				<b>0,1</b>
+/+	97 (48)	53 (42)	44 (59)	
+/-	19 (9)	12 (9)	7 (9)	
-/+	46 (23)	34 (27)	12 (16)	
-/-	40 (20)	28 (22)	12 (16)	
<b>Emparejamiento de sexo donante-receptor, n (%)<sup>†</sup></b>				<b>0,7</b>
Mujer-Hombre	46 (23)	27 (22)	19 (25)	
Mujer-Mujer	31 (16)	17 (14)	14 (19)	
Hombre-Mujer	46 (23)	31 (25)	15 (20)	

Variables	Total N (%)	Alo-TPH con ICT N (%)	Alo-TPH sin ICT N (%)	P
Hombre-Hombre	74 (38)	47 (39)	27 (36)	
<b>Grado de incompatibilidad ABO, n (%)<sup>^</sup></b>				<b>0,001</b>
Mayor	47 (24)	35 (28)	12 (16)	
Menor	33 (17)	27 (22)	6 (8)	
Ninguna	119 (60)	62 (50)	57 (76)	

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, ICT: irradiación corporal total, CMV: citomegalovirus.

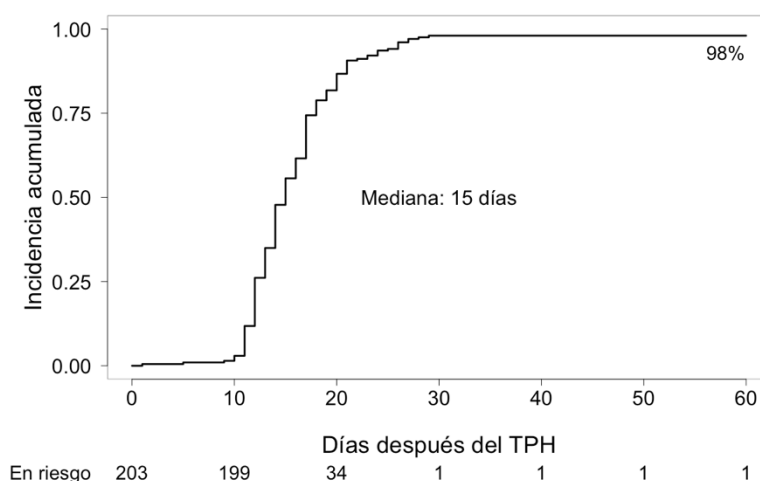
\*Sexo del donante no disponible en 6 pacientes

<sup>^</sup>Grupo sanguíneo en donante o receptor no disponible en 4 pacientes

\*Estado serológico a CMV en donante no disponible en 1 paciente

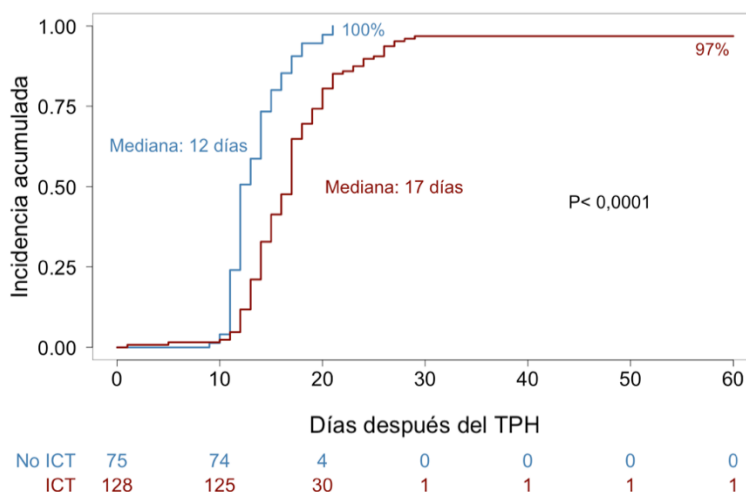
### 5.13. Injerto mieloide

Tres pacientes fallecieron entre el día 9 y 15 después de un alo-TPH de DNE acondicionado con ICT sin evidencia de injerto mieloide. La causa de fallecimiento fue infecciosa en 2 de ellos y hemorrágica en otro de ellos. Un paciente adicional tuvo un fallo primario de injerto, falleciendo en el día +94 postrasplante de una infección bacteriana, también de DNE acondicionado con ICT y con sangre periférica como fuente de progenitores hematopoyéticos. Los restantes 199 pacientes de la serie experimentaron un injerto mieloide en una mediana de tiempo de 15 días (con un máximo de 29 días). La incidencia acumulada (IA) de injerto mieloide a los 29 días fue de 98% (IC 95%, 96-100) (Figura 49). Un paciente que recibió un alo-TPH acondicionado sin ICT con recuperación de neutrófilos en el día +21 perdió posteriormente el injerto en el día +49.



**Figura 49.** Incidencia acumulada de injerto mieloide

La mediana de tiempo para el injerto mieloide en el alo-TPH acondicionado sin ICT fue 12 días (con un máximo de 21 días) y en el acondicionado con ICT 17 días (con un máximo de 29 días). La incidencia acumulada a 30 días fue de 100% para el trasplante con acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 94-100) y 97% para el trasplante con acondicionamiento con ICT (IC 95%, 94-100) ( $P < 0,0001$ ) (Figura 50).



**Figura 50.** Incidencia acumulada de injerto mieloide según el acondicionamiento con ICT

En la Tabla 5.B.6 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada del injerto mieloide. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Acondicionamiento con ICT ( $P < 0,0001$ ). El injerto mieloide fue más precoz en el trasplante acondicionado sin ICT.
- Fuente ( $P = 0,001$ ). El injerto mieloide fue más favorable para el trasplante de sangre periférica que para el de médula ósea.
- Empleo de ATG ( $P = 0,004$ ). Los trasplantes que recibieron ATG como parte de la profilaxis de EICR tuvieron un injerto mieloide más desfavorable.
- Profilaxis de EICR ( $P = 0,0007$ ). Los trasplantes que recibieron ciclofosfamida postrasplante como profilaxis de EICR tuvieron un injerto mieloide más tardío y desfavorable.

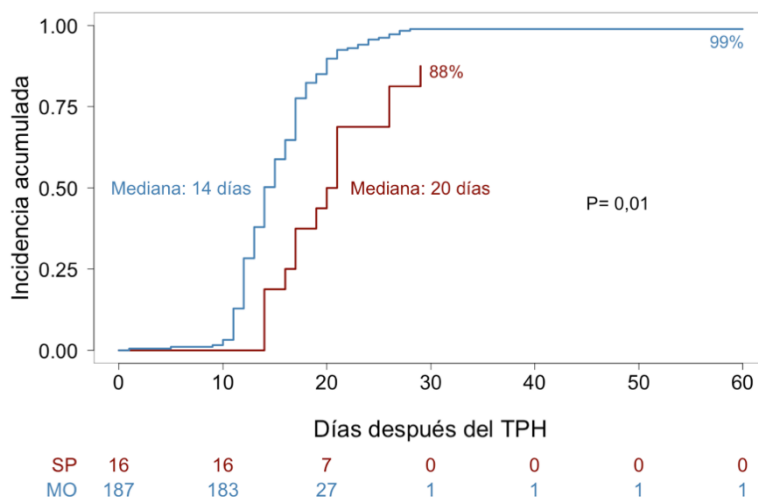


Tabla 5.B.6. Análisis univariable y multivariable del injerto mieloide

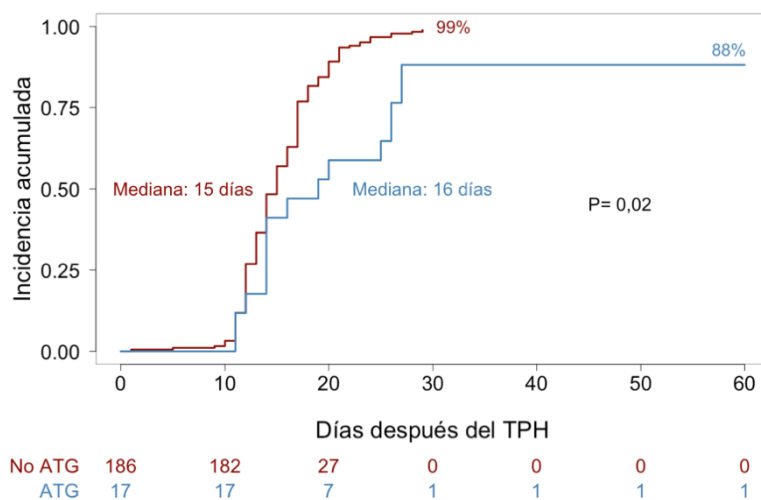
Variable	Univariable				Multivariable	
		Mediana (días)	% IA a 30 días (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Acondicionamiento con ICT	No ICT	12	100 (98-100)	<0,0001	0,30 (0,22-0,40)	<0,0001
	ICT	17	97 (94-100)			
Tipo de LLA	LLA-B	15	98 (95-100)	0,06		
	LLA-T	14	100 (94-100)			
Tipo de TPH	Hermano Id	14	100 (99-100)	<0,0001		
	Haplo	18	100 (86-100)			
	DNE	16	94 (89-100)			
Fuente	Médula ósea	20	88 (81-100)	0,01	0,42 (0,24-0,71)	0,001
	Sangre periférica	14	99 (98-100)			
Acondicionamiento con CY	CY	15	98 (95-100)	0,002		
	FLU	14	98 (95-100)			
Empleo de ATG	No	15	99 (97-100)	0,02	0,43 (0,24-0,76)	0,004
	Sí	16	88 (73-100)			
Profilaxis EICR	ICN + MTX	14	98 (96-100)	0,0007	0,49 (0,28-0,53)	<0,0001
	ICN + otros	13	100 (90-100)			
	CY-PT	17	96 (85-99)			
Selección CD34+	No	15	98 (96-100)	0,001		
	Sí	11	100 (91-100)			
Células CD34+ infundidas (x 10 <sup>5</sup> /kg)	<5,7	16	98 (95-100)	0,03		
	≥5,7	14	99 (95-100)			

IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, ICT: irradiación corporal total, LLA: leucemia linfoblástica aguda, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, Hermano Id: hermano idéntico, Haplo: trasplante haploidéntico, DNE: donante no emparentado, CY: ciclofosfamida, FLU: fludarabina, ATG: timoglobulina antitimocítica, EICR: enfermedad injerto-contra-receptor, ICN: inhibidor de calcineurina, MTX: metotrexate, CY-PT: ciclofosfamida postrasplante.

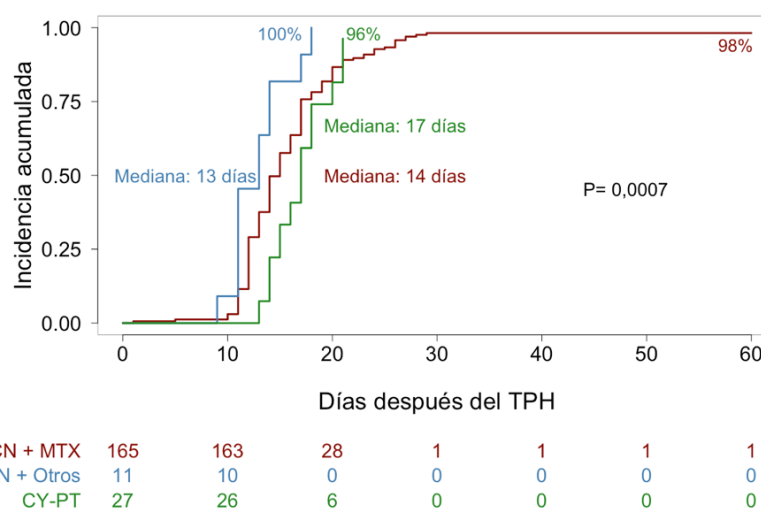
Las Figura 50, Figura 51, Figura 52 y Figura 53 muestran la incidencia acumulada de injerto mieloide de las variables que mostraron un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.



**Figura 51.** Incidencia acumulada de injerto mieloide según la fuente de progenitores hematopoyéticos



**Figura 52.** Incidencia acumulada de injerto mieloide según el uso de ATG

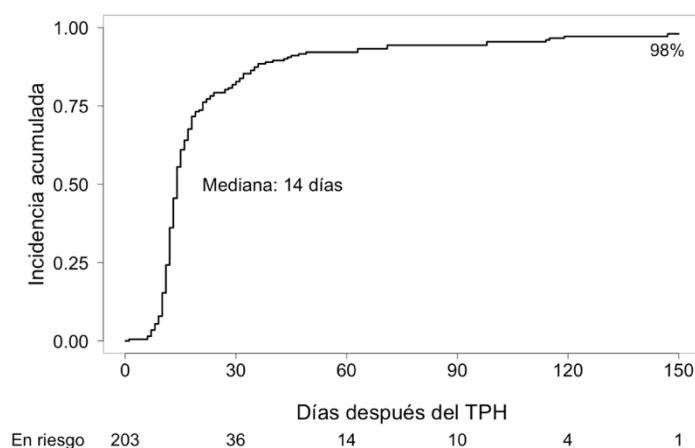


**Figura 53.** Incidencia acumulada de injerto mieloide según la profilaxis de EICR

### 5.14. Injerto plaquetar

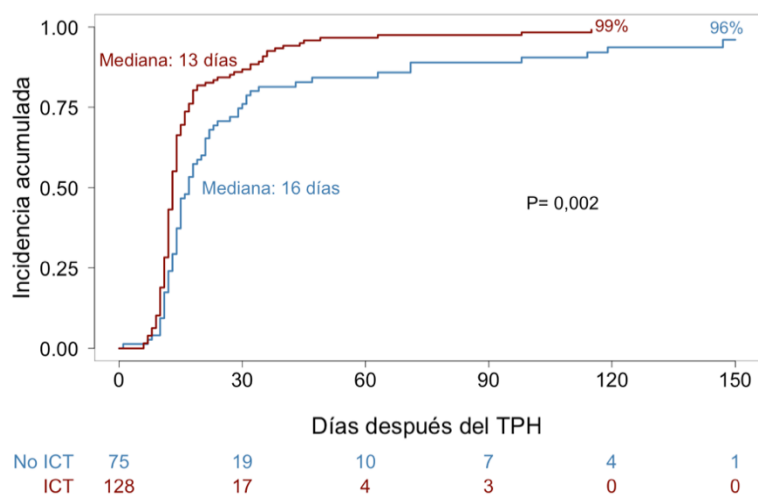
Siete pacientes murieron entre los días 9 y 183 después del alo-TPH sin evidencia de injerto plaquetar, de los cuales la causa de fallecimiento fueron una recaída (en el día +121), 3 infecciones y 4 causas asociadas al trasplante (un SOS, un sangrado y una neoplasia pulmonar secundaria). Dos pacientes adicionales tuvieron un fallo primario de injerto plaquetar (uno tras un fallo primario de injerto mieloide y uno tras un fallo secundario).

Los restantes 194 pacientes tuvieron un injerto plaquetar en una mediana de tiempo de 14 días (con un máximo de 147 días). La incidencia acumulada de injerto plaquetar a los 30, 100 y 150 días fue de 83% (IC 95%, 78-88), 96% (IC 95%, 93-98), y del 98% (IC 95%, 96-100), respectivamente (Figura 54).



**Figura 54.** Incidencia acumulada de injerto plaquetar

La mediana de tiempo para el injerto plaquetar en el alo-TPH acondicionado sin ICT fue 16 días (con un máximo de 147 días) y en el acondicionado con ICT 13 días (con un máximo de 115 días). La incidencia acumulada a 150 días fue de 96% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 91-100) y 99% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 96-100) ( $P = 0,002$ ) (Figura 55).



**Figura 55.** Incidencia acumulada de injerto plaquetar según el acondicionamiento con ICT

En la Tabla 5.B.7 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada del injerto plaquetar. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

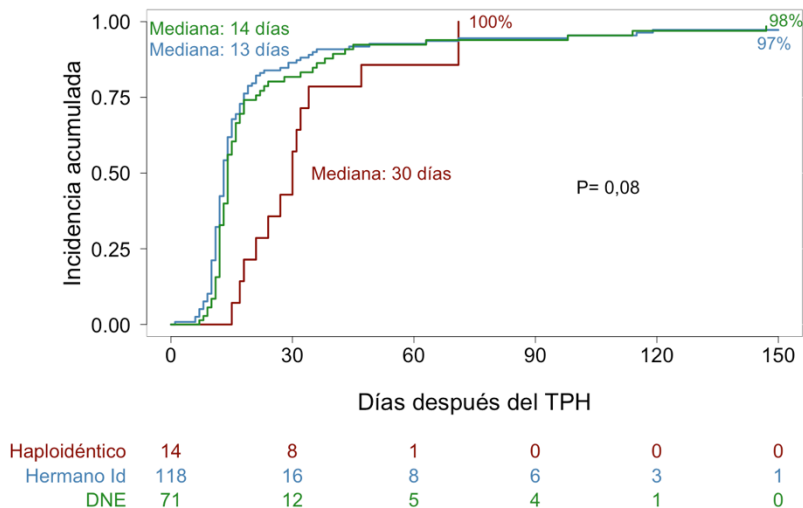
- Acondicionamiento con ICT ( $P < 0,0001$ ). El injerto plaquetar fue más precoz en el trasplante acondicionado con ICT y más tardío y desfavorable en el acondicionado sin ICT.
- Tipo de alo-TPH ( $P = 0,0001$ ). El injerto plaquetar fue más precoz para el trasplante de hermano idéntico y DNE, y más tardío para el trasplante haploidéntico.
- Sexo del donante ( $P = 0,0006$ ). Los trasplantes de donante mujer tuvieron un injerto plaquetar más tardío y desfavorable.

Tabla 5.B.7. Análisis univariable y multivariable del injerto plaquetar

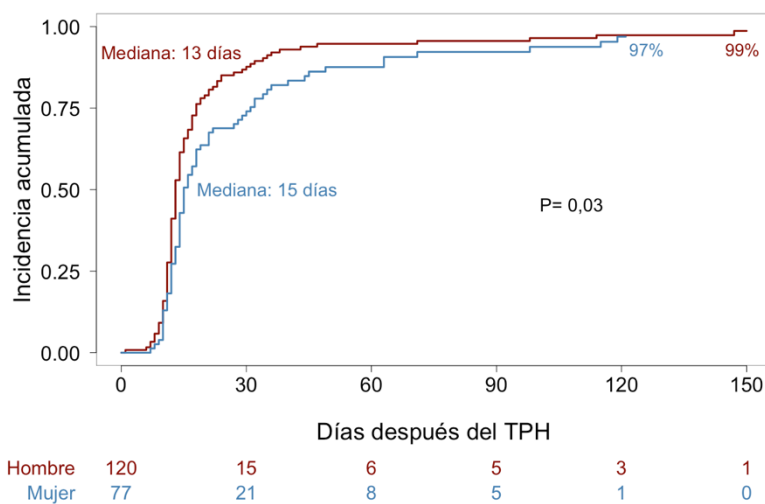
Variable	Univariable			Multivariable		
		Mediana (días)	% IA a 150 días (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Acondicionamiento con ICT	ICT	13	99 (96-100)	0,002	0,48 (0,36-0,64)	<0,0001
	No ICT	16	96 (91-100)			
Acondicionamiento con CY	CY	13	98 (95-100)	0,03		
	FLU	17	100 (92-100)			
IgG CMV receptor	Negativo	13	100 (96-100)	0,07		
	Positivo	14	97 (94-100)			
Tipo de TPH	Hermano Id	13	97 (94-100)	0,08	0,75 (0,64-0,87)	0,0001
	Haplo	30	100 (87-100)			
	DNE	14	98 (93-100)			
Profilaxis EICR	ICN + MTX	13	98 (96-100)	0,09		
	ICN + otros	13	91 (74-100)			
	CY-PT	24	100 (95-100)			
Sexo donante	Hombre	13	99 (96-100)	0,03	0,59 (0,44-0,80)	0,0006
	Mujer	15	97 (93-100)			
Sexo donante-receptor	Mujer-Hombre	16	94 (87-100)	0,06		
	Otros	13	99 (97-100)			
IgG CMV donante	Negativo	14	100 (98-100)	0,05		
	Positivo	14	96 (93-100)			

IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, ICT: irradiación corporal total, CY: ciclofosfamida, FLU: fludarabina, CMV: citomegalovirus, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, Hermano Id: hermano idéntico, Haplo: trasplante haploidéntico, DNE: donante no emparentado, EICR: enfermedad injerto-contra-receptor, ICN: inhibidor de calcineurina, MTX: metotrexate, CY-PT: ciclofosfamida postrasplante, CMV: citomegalovirus.

Las Figura 55, Figura 56 y Figura 57 muestran la incidencia acumulada de injerto mieloide de las variables que mostraron un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.



**Figura 56.** Incidencia acumulada de injerto plaquetar según el tipo de trasplante



**Figura 57.** Incidencia acumulada de injerto plaquetar según el sexo del donante

### 5.15. EICR aguda

Ciento cuarenta y dos pacientes desarrollaron una EICR aguda. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICR aguda fue de 23 días (5-288). En la Tabla 5.B.8 se muestran los episodios de EICR aguda por grados y localización.

Tabla 5.B.8. Grado y localización de la EICR aguda en la serie global

Localización	Total N (%)	Grado I N (%)	Grado II N (%)	Grado III N (%)	Grado IV N (%)
Global	142 (70)	54 (27)	51 (25)	25 (12)	12 (6)
Cutánea	118 (59)	49 (25)	47 (24)	18 (9)	4 (2)
Gastrointestinal	71 (36)	38 (19)	19 (10)	7 (4)	7 (4)
Hepático	26 (13)	6 (3)	11 (6)	3 (2)	6 (3)

^Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

### 5.15.1. EICR aguda grado II-IV

Ochenta y ocho pacientes desarrollaron una EICR aguda de grado II a IV y la mediana de tiempo hasta su desarrollo fue de 20 días (5-197). La incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV a los 100 días fue de 42% (IC 95%, 35-49) (Figura 58).

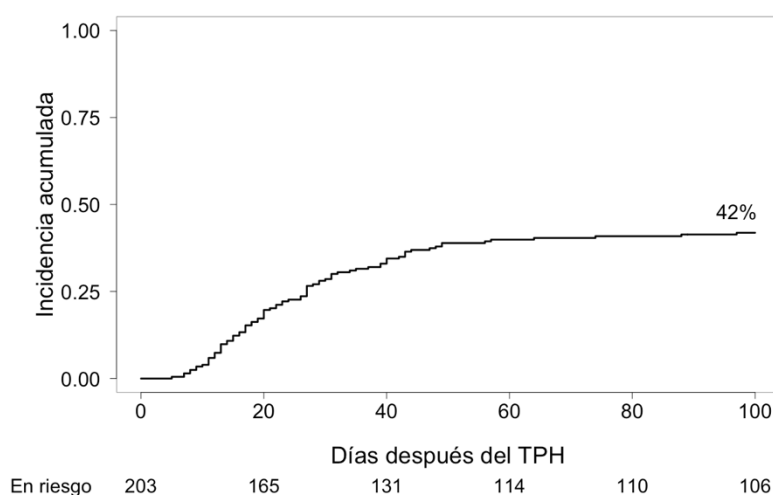
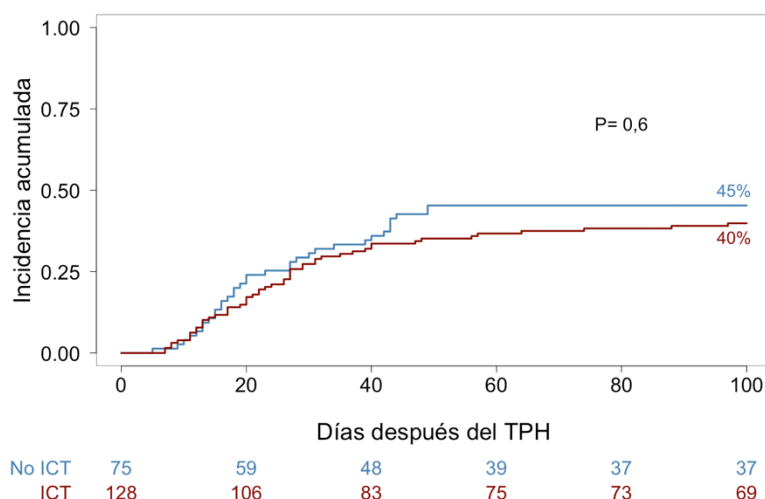


Figura 58. Incidencia acumulada de EICR aguda II-IV

La mediana de tiempo a EICR aguda II-IV en el alo-TPH acondicionado sin ICT fue 20 días (5-49) y en el acondicionado con ICT 25 días (7-197). La incidencia acumulada de EICR aguda II-IV a los 100 días fue de 45% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 34-57) y 40% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 31-48) (P = 0,6) (Figura 59).



**Figura 59.** Incidencia acumulada de EICR aguda II-IV según el acondicionamiento con ICT

En la Tabla 5.B.9 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Fase de la LLA al trasplante ( $P = 0,007$ ). Los pacientes que recibieron el alo-TPH en RC1 (estadio precoz) tuvieron un riesgo mayor de EICR aguda II-IV.
- Profilaxis de EICR ( $P = 0,03$ ). Mayor riesgo EICR aguda grado II-IV con profilaxis con un ICN y metotrexate que los que recibieron otras combinaciones con un ICN o ciclofosfamida postrasplante.

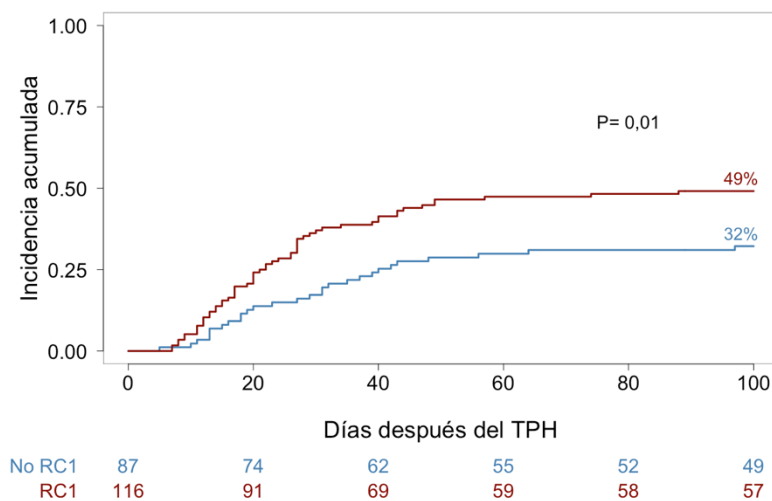
**Tabla 5.B.9. Análisis univariable y multivariable de la EICR aguda grado II-IV**

Variable	Univariable			Multivariable	
		% IA a 100 días (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Acondicionamiento con ICT	No ICT	45 (34-57)	0,6		
	ICT	40 (31-48)			
Fase de la LLA al TPH	Precoz (RC1)	49 (40-58)	0,01	1,82 (1,18-2,82)	0,007
	No precoz	32 (22-42)			
Profilaxis EICR	ICN + MTX	45 (38-53)	0,08	1,80 (1,04-3,10)	0,03
	ICN + otros	18 (0-41)			
	CY-PT	30 (12-47)			

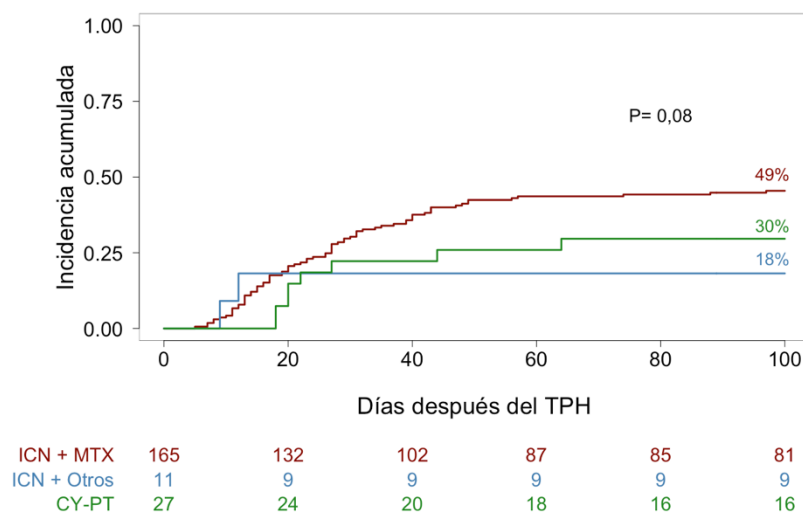
IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, ICT: irradiación corporal total, LLA: leucemia linfoblástica aguda, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, RC: respuesta completa, EICR: enfermedad injerto-contra-receptor, ICN: inhibidor de calcineurina, MTX: metotrexate, CY-PT: ciclofosfamida postrasplante.



La Figura 60 y Figura 61 muestran la incidencia acumulada de EICR aguda II-IV según la fase de la LLA al trasplante y la profilaxis de EICR, que mostraron tener un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.



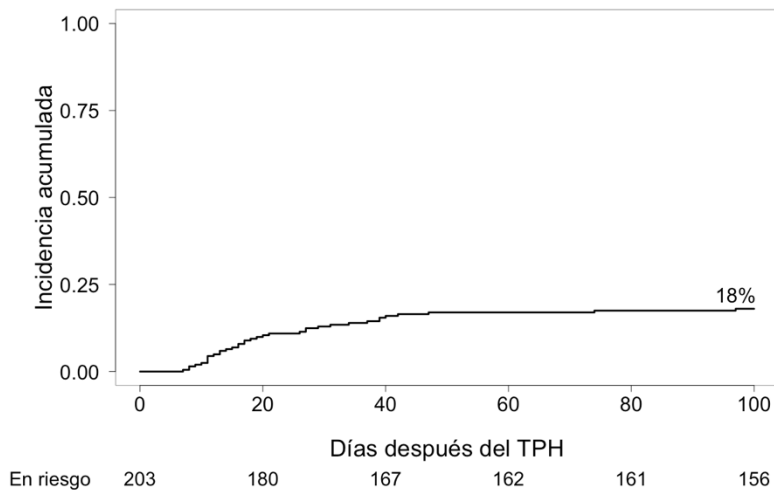
**Figura 60.** Incidencia acumulada de EICR aguda II-IV según la fase de la LLA



**Figura 61.** Incidencia acumulada de EICR aguda II-IV según la profilaxis de EICR

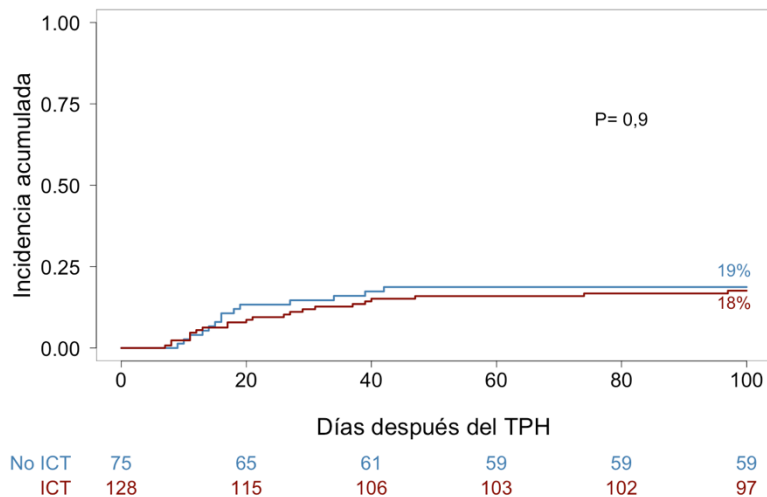
### 5.15.2. EICR aguda grado III-IV

Treinta y siete pacientes desarrollaron una EICR aguda de grado III a IV y la mediana de tiempo hasta su desarrollo fue de 18 días (7-197). La incidencia acumulada de EICR aguda grado III-IV a los 100 días fue de 18% (IC 95%,13-23) (Figura 62).



**Figura 62.** Incidencia acumulada de EICR aguda III-IV

La mediana de tiempo a EICR aguda III-IV en el alo-TPH acondicionado sin ICT fue 16 días (9-42) y en el acondicionado con ICT 21 días (7-197). La incidencia acumulada de EICR aguda III-IV a los 100 días fue de 19% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 10-28) y 18% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 11-24) (P = 0,9) (Figura 63).



**Figura 63.** Incidencia acumulada de EICR aguda III-IV según el acondicionamiento con ICT

En la Tabla 5.B.10 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de EICR aguda grado III-IV. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

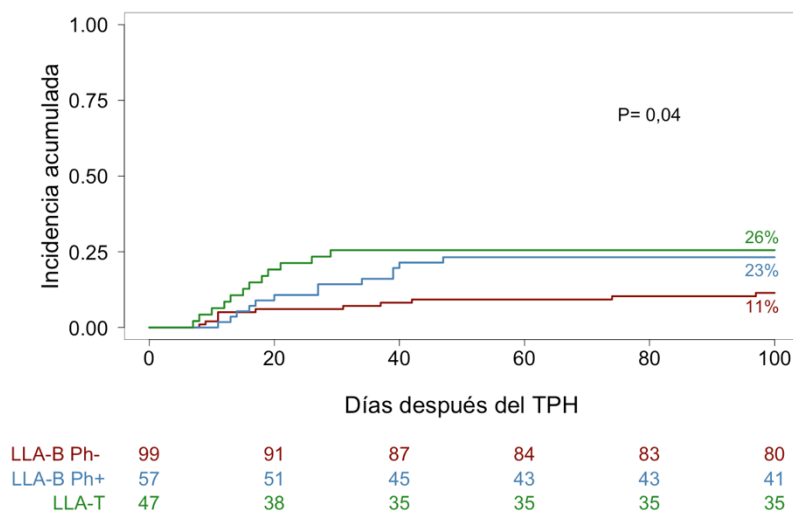
- Tipo de LLA (P = 0,005). Los pacientes con LLA-B Ph- tuvieron menor riesgo de EICR aguda III-IV.
- Profilaxis de EICR (P = 0,03). Los trasplantes que recibieron un inhibidor de calcineurina en combinación con metotrexate tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICR aguda grado III-IV y los que recibieron un esquema con ciclofosfamida postrasplante tuvieron un riesgo menor.

**Tabla 5.B.10. Análisis univariable y multivariable de la EICR aguda grado III-IV**

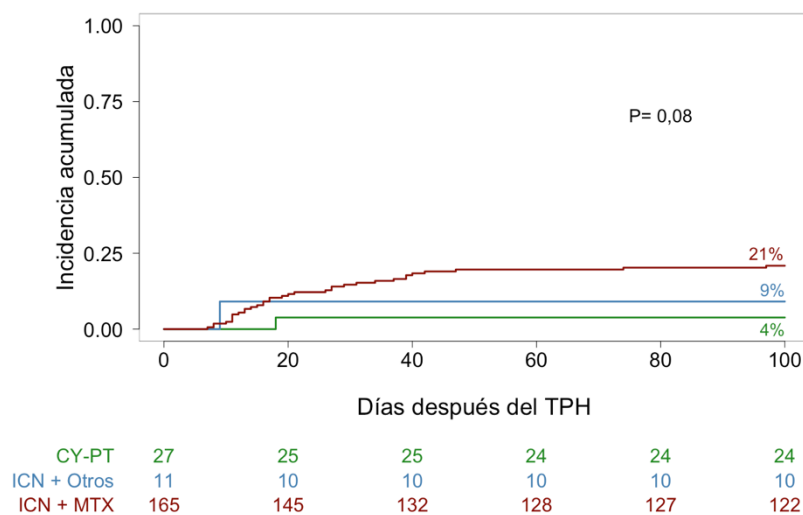
Variable	Univariable			Multivariable	
		% IA a 100 días (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Acondicionamiento con ICT	No ICT	19 (10-28)	0,9		
	ICT	18 (11-24)			
Tipo de LLA	LLA-B Ph-	11 (5-18)	0,04	1,77 (1,19-2,63)	0,005
	LLA-T	26 (13-38)			
	LLA-B Ph+	23 (12-34)			
Profilaxis EICR	ICN + MTX	21 (15-27)	0,08	2,63 (1,08-6,42)	0,03
	ICN + otros	9 (0-26)			
	CY-PT	4 (0-11)			
Células CD34+ infundidas (x 10 <sup>5</sup> /kg)	<4,03	11 (2-10)	0,1		
	≥4,03	21 (14-28)			

IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, ICT: irradiación corporal total, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, EICR: enfermedad injerto-contra-receptor. ICN: inhibidor de calcineurina, MTX: metotrexato, CY-PT: ciclofosfamida postrasplante.

La Figura 64 y Figura 65 muestran la incidencia acumulada de EICR aguda III-IV según el tipo de LLA y la profilaxis de EICR, que mostraron tener un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.



**Figura 64.** Incidencia acumulada de EICR aguda III-IV según el tipo de LLA



**Figura 65.** Incidencia acumulada de EICR aguda III-IV según la profilaxis de EICR

### 5.16. EICR crónica

Noventa y seis pacientes desarrollaron una EICR crónica. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICR crónica fue de 180 días (63-1328). En la Tabla 5.B.11 se muestran los episodios de EICR crónica por extensión. La incidencia acumulada de EICR crónica global a los 12 y 60 meses fue de 38% (IC 95%, 32-45) y 48% (IC 95%, 41-55) (Figura 66).

Tabla 5.B.11. Extensión y frecuencia de EICR crónica

	Total N (%)	Localizado N (%)	Extenso N (%)
EICR crónico	96 (47)	35 (17)	61 (30)

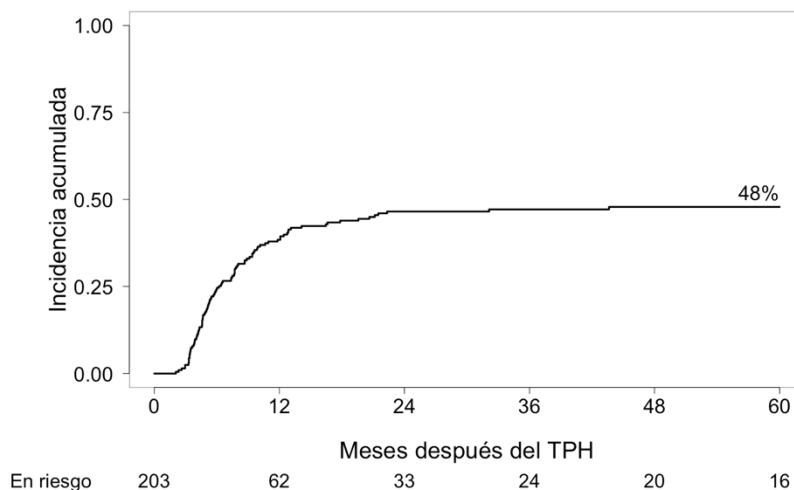


Figura 66. Incidencia acumulada de EICR crónica

La mediana de tiempo a EICR crónica en el alo-TPH acondicionado sin ICT fue 141 días (63-1328) y en el acondicionado con ICT 264 días (90-978). La incidencia acumulada a 5 años fue de 62% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 51-74) y 39% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 31-48) ( $P < 0,0001$ ) (Figura 67).

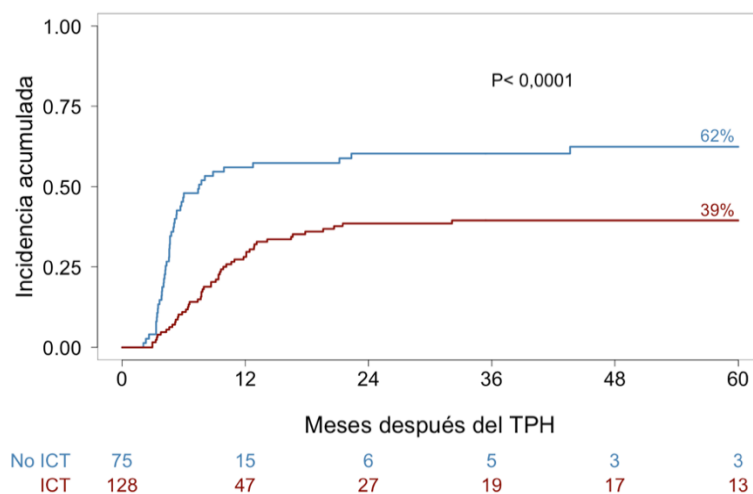


Figura 67. Incidencia acumulada de EICR crónica según el acondicionamiento con ICT

En la Tabla 5.B.12 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de EICR crónica. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Acondicionamiento con ICT (P < 0,0001). El acondicionamiento sin ICT mostró un incremento del riesgo de EICR crónica.
- Tipo de LLA (P = 0,01). La LLA-B Ph+ mostró un aumento del riesgo de EICR crónica.
- Fase de la LLA (P = 0,02). Los pacientes trasplantados en RC1 (fase precoz) mostraron un mayor riesgo de EICR crónica.

**Tabla 5.B.12. Análisis univariable y multivariable de la EICR crónica**

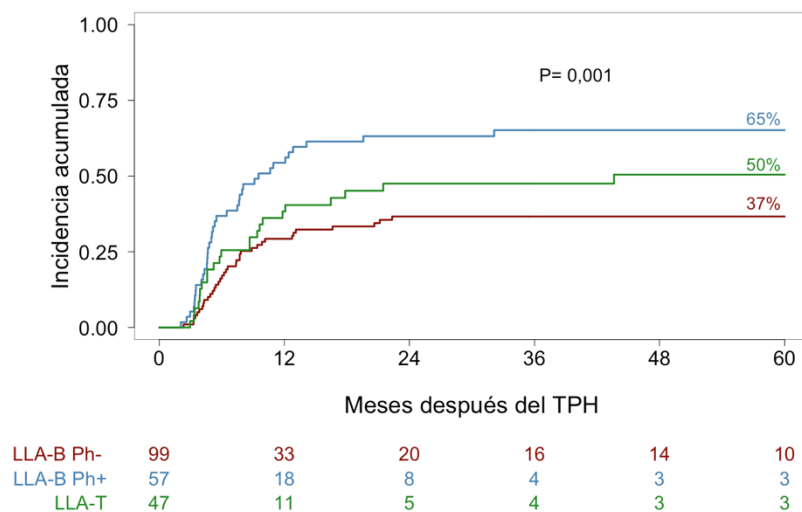
Variable	Univariable			Multivariable	
		% IA a 5 años (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Acondicionamiento con ICT	No ICT	62 (51-74)	<0,0001	2,40 (1,58-3,66)	<0,0001
	ICT	39 (31-48)			
Edad	10-30	40 (30-50)	0,07		
	31-50	52 (42-62)			
	51-60	58 (30-86)*			
Tipo de LLA	LLA-B Ph-	37 (27-46)	0,001	1,37 (1,07-1,77)	0,01
	LLA-T	50 (36-65)			
	LLA-B Ph+	65 (53-78)			
Fase de la LLA al TPH	Precoz	55 (46-64)	0,04	1,48 (1,07-2,06)	0,02
	Intermedia	44 (31-56)			
	Avanzada	20 (4-36)^			
Tipo de TPH	Hermano Id	54 (44-63)	0,009		
	Haplo	43 (17-69)^			
	DNE	34 (23-45)			
Acondicionamiento con CY	CY	42 (34-50)	0,002		
	FLU	61 (49-74)			
Empleo de ATG	No	50 (43-57)	0,06		
	Sí	24 (3-44)			
IgG CMV donante/receptor	-/+	24 (12-36)	0,04		
	Otros	43 (35-51)			

IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, ICT: irradiación corporal total, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, Hermano Id: hermano idéntico, Haplo: trasplante haploidéntico, DNE: donante no emparentado, CY: ciclofosfamida, FLU: fludarabina, ATG: timoglobulina antitímocítica, CMV: citomegalovirus.

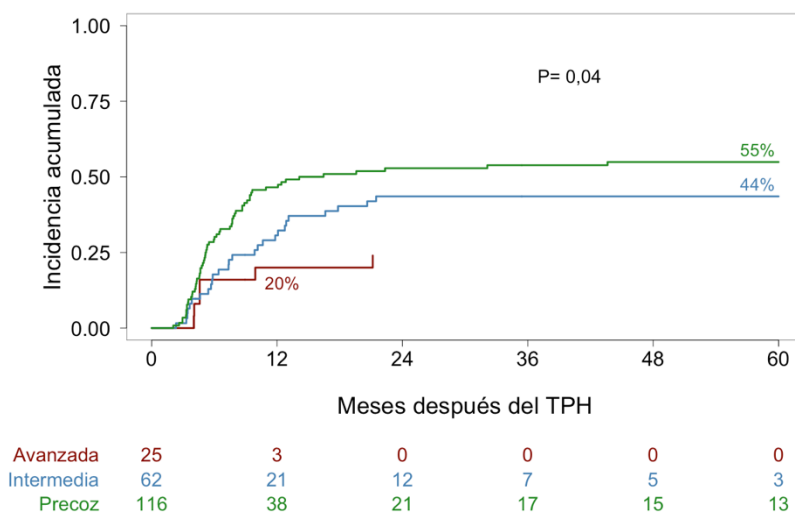
\*IA a los 24 meses.

^IA a 12 meses.

Las Figura 67, Figura 68 y Figura 69 muestran la incidencia acumulada de EICR crónica de las variables que mostraron un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.



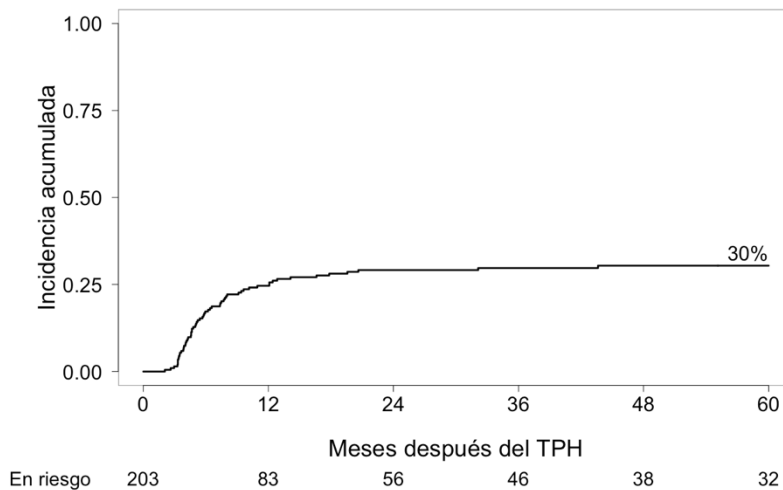
**Figura 68.** Incidencia acumulada de EICR crónica según el tipo de LLA



**Figura 69.** Incidencia acumulada de EICR crónica según la fase de la LLA

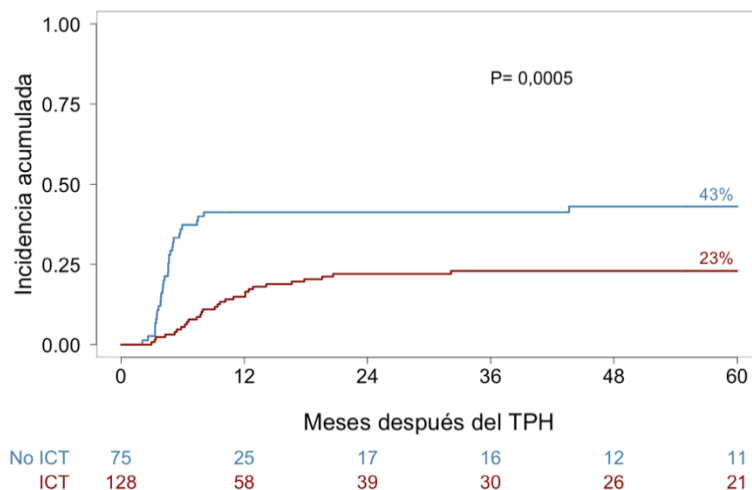
### 5.16.1. EICR crónica extensa

Sesenta y un pacientes desarrollaron una EICR crónica extensa. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICR crónica extensa fue de 180 días (63-1328). La incidencia acumulada de EICR crónica extensa a 1 y 5 años fue de 25% (IC 95%, 19-31) y 30% (IC 95%, 24-37) (Figura 70).



**Figura 70.** Incidencia acumulada de EICR crónica extensa

La mediana de tiempo a EICR crónica extensa en el alo-TPH acondicionado sin ICT fue 134 días (63-1328) y en el acondicionado con ICT 278 días (90-978). La incidencia acumulada a 5 años fue de 43% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 32-54) y 23% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 16-30) ( $P = 0,0005$ ) (Figura 71).



**Figura 71.** Incidencia acumulada de EICR crónica extensa según el acondicionamiento con ICT

En la Tabla 5.B.13 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de EICR crónica extensa. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:



- Acondicionamiento con ICT (P = 0,004). El acondicionamiento sin ICT mostró un incremento del riesgo de EICR crónica extensa.
- Edad (P = 0,02). Los pacientes que recibieron un trasplante con mayor edad mostraron mayor riesgo de EICR crónica extensa.
- Tipo de LLA (P = 0,01). La LLA-B Ph+ mostró un aumento del riesgo de EICR crónica extensa.

**Tabla 5.B.13. Análisis univariable y multivariable de la EICR crónica extensa**

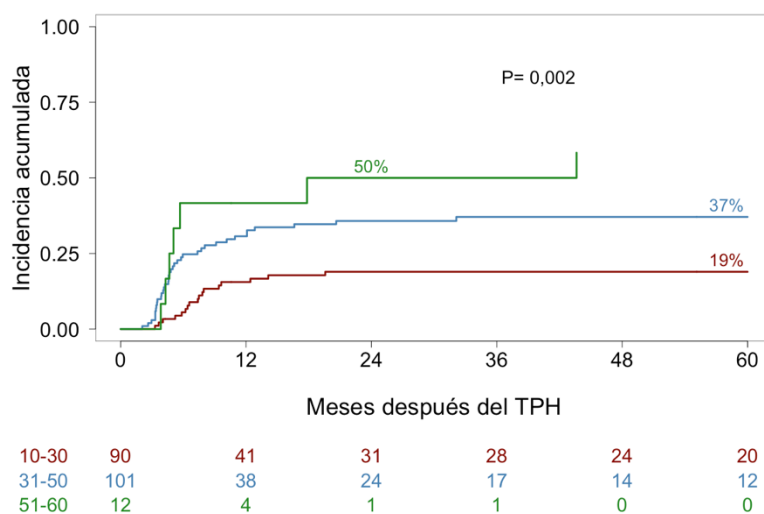
Variable	Univariable			Multivariable	
		% IA a 5 años (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Acondicionamiento con ICT	No ICT	43 (32-54)	0,0005	2,12 (1,27-3,52)	0,004
	ICT	23 (16-30)			
Edad	10-30	19 (11-27)	0,002	1,03# (1,00-1,05)	0,03
	31-50	37 (28-47)			
	51-60	50 (22-78)*			
Tipo de LLA	LLA-B Ph-	22 (14-31)	0,003	1,48 (1,07-2,04)	0,02
	LLA-T	27 (14-41)			
	LLA-B Ph+	47 (34-60)			
Fase de la LLA al TPH	Precoz	37 (28-45)	0,06		
	Intermedia	26 (15-37)			
	Avanzada	12 (0-25)*			
Tipo de TPH	Hermano Id	36 (28-45)	0,02		
	Haplo	29 (5-52)*			
	DNE	19 (9-28)			
Acondicionamiento con CY	CY	25 (18-32)	0,007		
	FLU	42 (30-55)			
Empleo de ATG	No	33 (26-40)	0,03		
	Sí	6 (0-17)			
IgG CMV donante	Positivo	35 (26-44)	0,09		
	Negativo	25 (16-34)			
IgG CMV donante/receptor	-/+	13 (3-23)	0,03		
	Otros	28 (21-35)			

IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, ICT: irradiación corporal total, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, Hermano Id: hermano idéntico, Haplo: trasplante haploideéntico, DNE: donante no emparentado, CY: ciclofosfamida, FLU: fludarabina, ATG: timoglobulina antitímocítica, CMV: citomegalovirus.

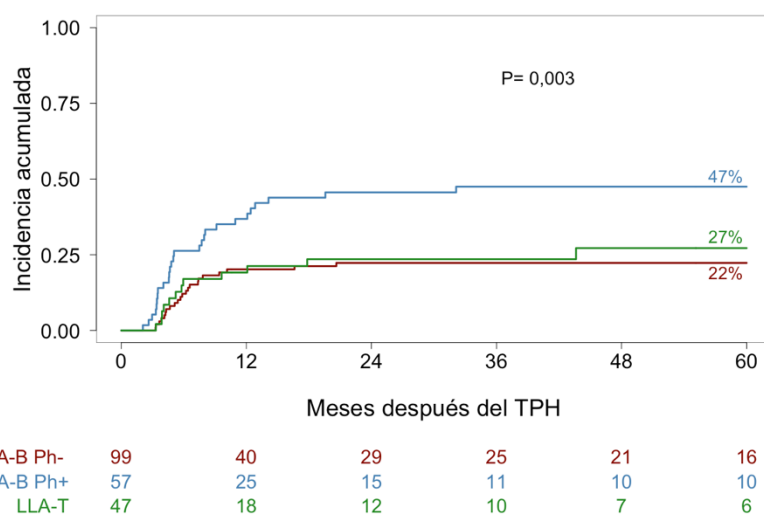
\*IA a los 24 meses.

#Analizada como variable continua en el multivariable.

Las Figura 71, Figura 72 y Figura 73 muestran la incidencia acumulada de EICR crónica extensa de las variables que mostraron un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.



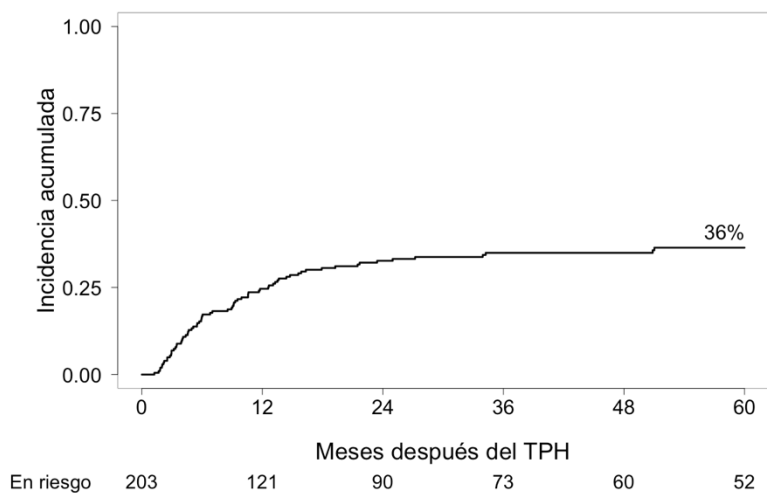
**Figura 72.** Incidencia acumulada de EICR crónica extensa según la edad



**Figura 73.** Incidencia acumulada de EICR crónica extensa según el tipo de LLA

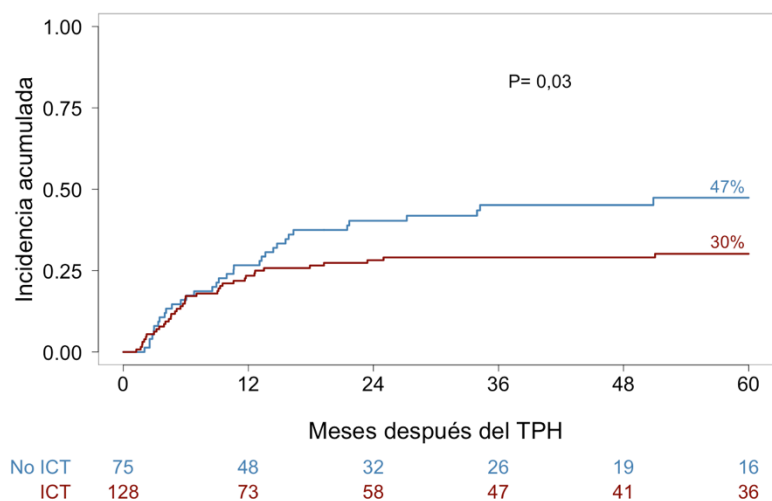
### 5.17. Recaída

Setenta y tres pacientes de 203 recayeron con una mediana de tiempo de 214 días después del trasplante (38-2734), de los cuales 38 pacientes habían recibido ICT en el acondicionamiento y 35 un esquema con busulfán sin ICT. La incidencia acumulada de recaída a 1, 5 y 10 años fue de 25% (IC 95%, 19-31), 36% (IC 95%, 30-43), y 38% (IC 95%, 31-45), respectivamente (Figura 74).



**Figura 74.** Incidencia acumulada de recaída

La mediana de tiempo a recaída en el alo-TPH acondicionado sin ICT fue de 302 días (62-2734) y en el acondicionado con ICT 177 días (38-1553). La incidencia acumulada de recaída a 5 años fue de 47% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 36-59) y 30% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 22-38) (P = 0,03) (Figura 75).



**Figura 75.** Incidencia acumulada de recaída según el acondicionamiento con ICT

En la Tabla 5.B.14 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de recaída. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Tipo de LLA (P < 0,0001). Los pacientes con LLA-B Ph+ tuvieron menor riesgo de recaída y aquellos con LLA-T mayor riesgo de recaída.
- ERM (P = 0,01). Los pacientes con ERM previa al trasplante negativa tuvieron menor riesgo de recaída postrasplante.

Tabla 5.B.14. Análisis univariable y multivariable para recaída

Variable	Univariable			Multivariable	
		% IA a 5 años (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Acondicionamiento con ICT	No ICT	47 (36-59)	0,03		
	ICT	30 (22-38)			
Tipo de LLA	LLA-B Ph-	40 (30-50)	0,0001	2,01 (1,42-2,86)	<0,0001
	LLA-T	54 (40-69)			
	LLA-B Ph+	15 (5-25)			
Fase de la LLA al TPH	Precoz	29 (20-37)	0,003		
	Intermedia	42 (30-55)			
	Avanzada	56 (37-75)			
ERM	Negativa	27 (18-36)	0,04	1,99 (1,16-3,41)	0,01
	Positiva	46 (33-59)			

IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, ICT: irradiación corporal total, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, ERM: enfermedad residual mínima.

La Figura 76 y Figura 77 muestran la incidencia acumulada de recaída de las variables que mostraron un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.

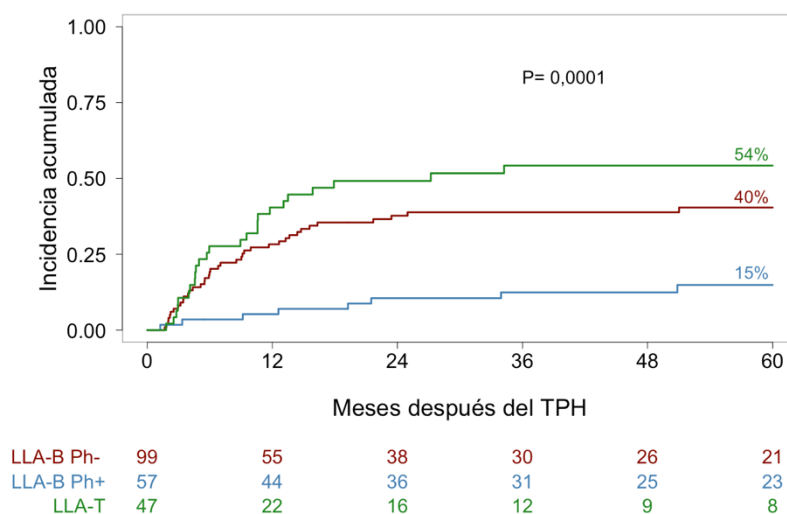
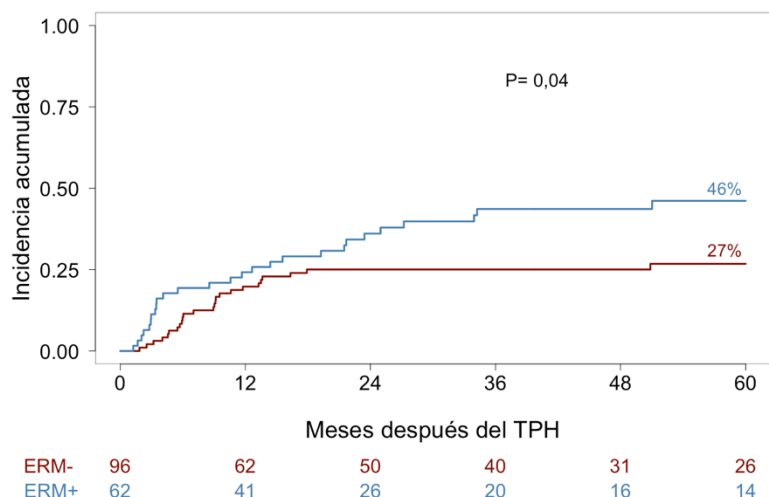


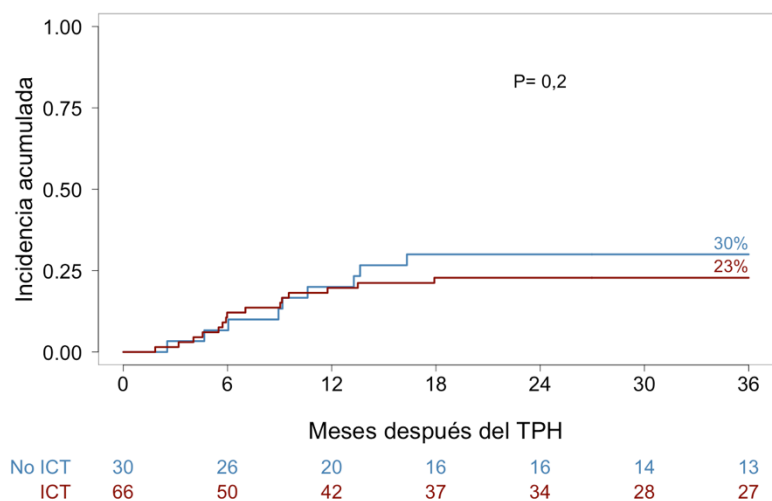
Figura 76. Incidencia acumulada de recaída según el tipo de LLA



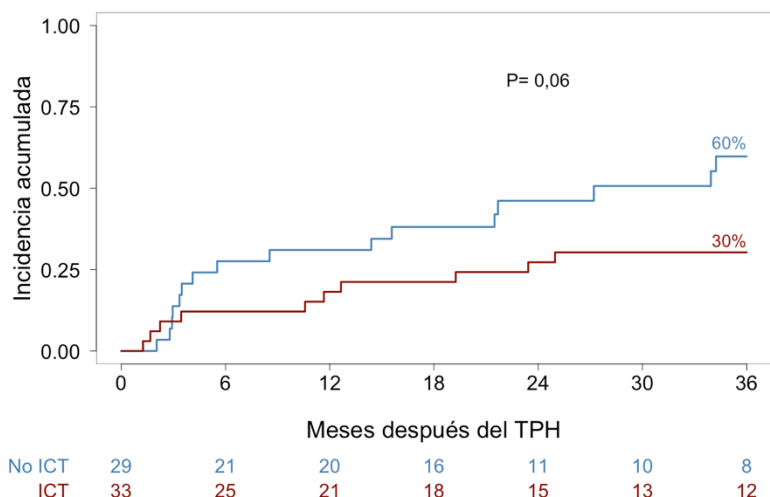
**Figura 77.** Incidencia acumulada de recaída según la ERM

### 5.17.1. Recaída según la ERM

La incidencia acumulada de recaída a 3 años en los pacientes con ERM negativa previa al trasplante fue 30% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 14-46) y 23% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 13-33) (P = 0,2) (Figura 78). La incidencia acumulada de recaída a 3 años en los pacientes con ERM positiva previa al trasplante fue 60% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 41-79) y 30% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 15-46) (P = 0,06) (Figura 79).



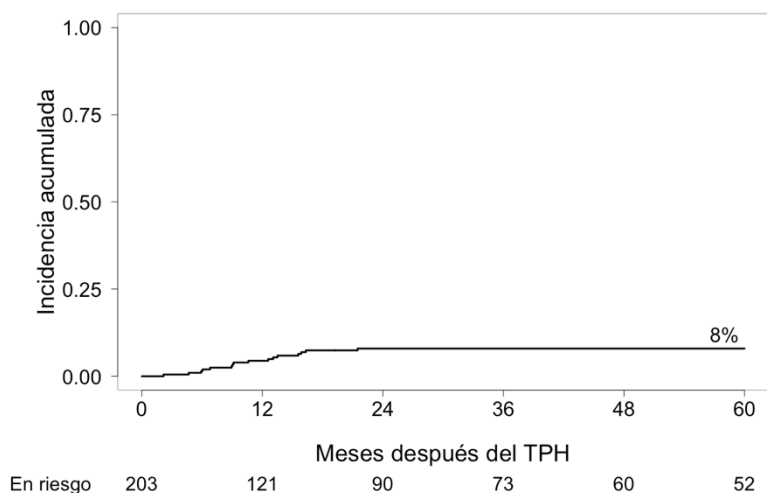
**Figura 78.** Incidencia acumulada de recaída en pacientes con EMR negativa según el acondicionamiento



**Figura 79.** Incidencia acumulada de recaída en pacientes con EMR positiva según el acondicionamiento

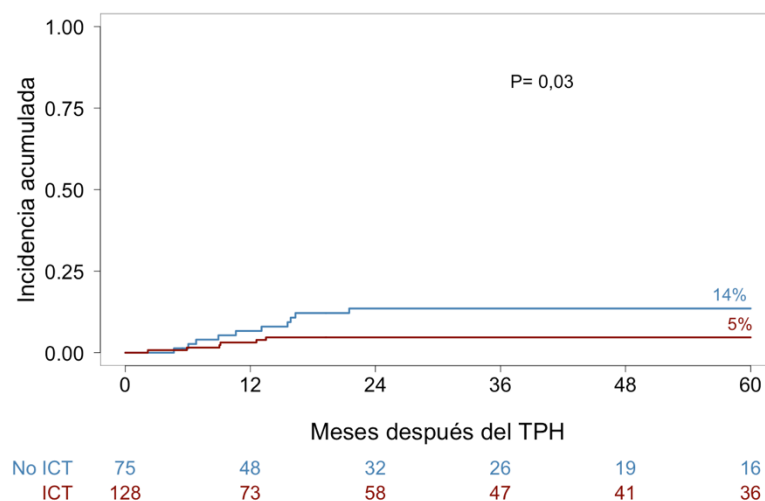
**5.17.2. Recaída extramedular**

Dieciséis de los 73 pacientes que recayeron tuvieron una recaída extramedular con una mediana de tiempo de 301 días después del trasplante (66-654), de los cuales 6 pacientes habían recibido ICT en el acondicionamiento y 10 un esquema con busulfán sin ICT. La incidencia acumulada de recaída extramedular a 1, 5 y 10 años fue de 4% (IC 95%, 2-7), 8% (IC 95%, 4-12), y 8% (IC 95%, 4-12), respectivamente (Figura 80).



**Figura 80.** Incidencia acumulada de recaída extramedular

La mediana de tiempo hasta la recaída extramedular en el alo-TPH acondicionado sin ICT fue de 361 días (142-654) y en el acondicionado con ICT 277 días (66-411). La incidencia acumulada de recaída extramedular a 5 años fue de 14% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 6-21) y 5% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 1-8) (P = 0,03) (Figura 81).



**Figura 81.** Incidencia acumulada de recaída extramedular según el acondicionamiento con ICT

En la Tabla 5.B.15 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de recaída extramedular. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Acondicionamiento con ICT (P = 0,03). El trasplante acondicionado sin ICT tuvo mayor riesgo de recaída extramedular.

**Tabla 5.B.15. Análisis univariable y multivariable para recaída extramedular**

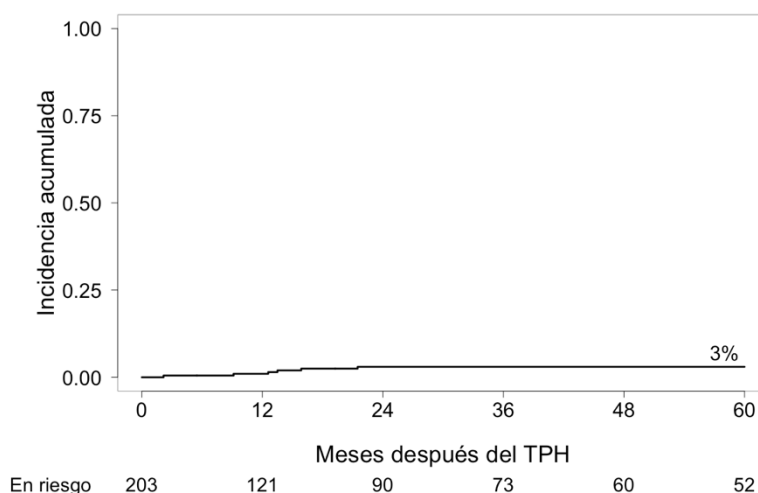
Variable	Univariable			Multivariable	
		% IA a 5 años (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Acondicionamiento con ICT	No ICT	14 (6-21)	0,03	2,94 (1,07-8,08)	0,04
	ICT	5 (1-8)			
Edad	≤50	7 (3-10)	0,03		
	>50	25 (1-49)			

IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, ICT: irradiación corporal total.

La Figura 81 muestra la incidencia acumulada de recaída extramedular según el acondicionamiento con ICT o no ( $P = 0,03$ ) y que mostró tener un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.

### 5.17.2.1 Recaída en SNC

Seis de los 16 pacientes con recaída extramedular recayeron en SNC con una mediana de tiempo de 397 días después del trasplante (66-654), de los cuales 4 pacientes habían recibido un acondicionamiento con ICT y 2 sin ICT. La incidencia acumulada de recaída en SNC a 1, 5 y 10 años fue de 1% (IC 95%, 0-2), 3% (IC 95%, 1-5), y 3% (IC 95%, 1-5), respectivamente (Figura 82).

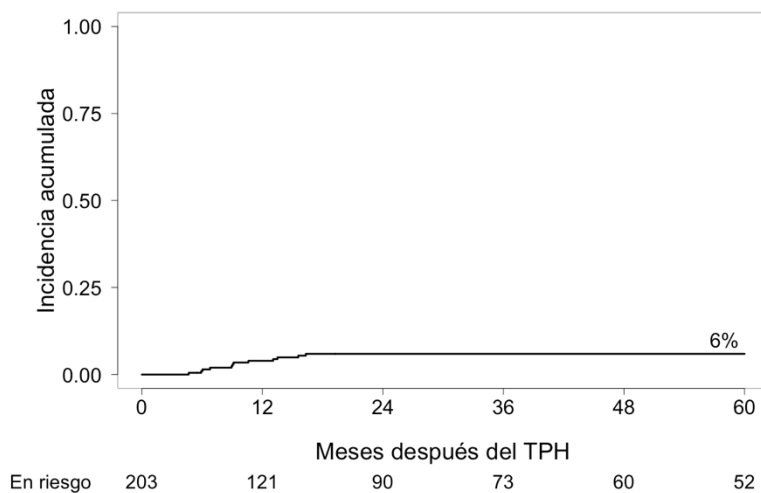


**Figura 82.** Incidencia acumulada de recaída en SNC

### 5.17.2.2 Otras recaídas extramedulares

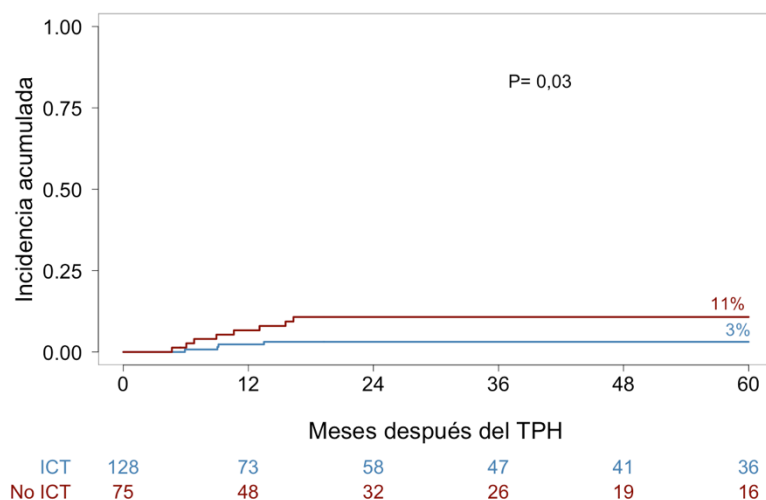
Doce de los 16 pacientes con recaída extramedular tuvieron una recaída extramedular distinta del SNC con una mediana de tiempo de 277 días después del trasplante (142-497), de los cuales 4 pacientes habían recibido un acondicionamiento con ICT y 8 sin ICT. Dos de los pacientes, tuvieron una recaída combinada a nivel extramedular y de SNC y. La incidencia acumulada de recaída extramedular distinta del SNC a 1, 5 y 10 años fue de 4% (IC 95%, 1-7), 6% (IC 95%, 3-9), y 6% (IC 95%, 3-9), respectivamente (Figura 83).





**Figura 83.** Incidencia acumulada de recaída extramedular distinta del SNC

La incidencia acumulada de recaída extramedular a 5 años fue de 11% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 4-18) y 3% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 0-6) ( $P = 0,03$ ) (Figura 84).

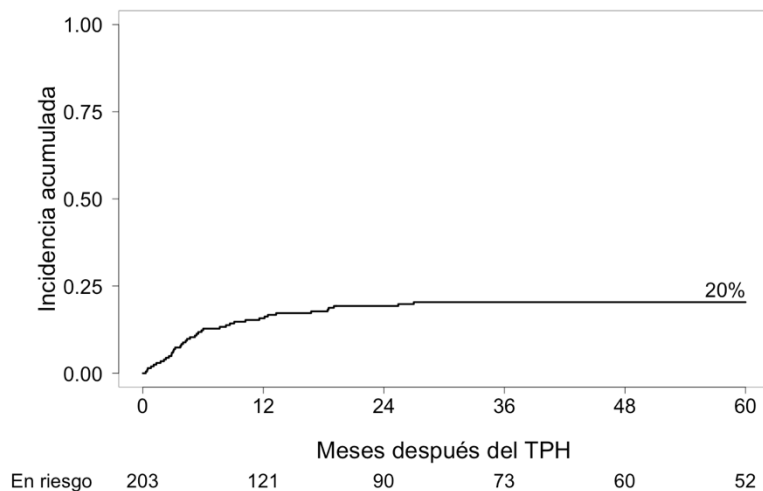


**Figura 84.** Incidencia acumulada de recaída extramedular distinta del SNC según el acondicionamiento con ICT

### 5.18. Mortalidad sin recaída y causas de muerte

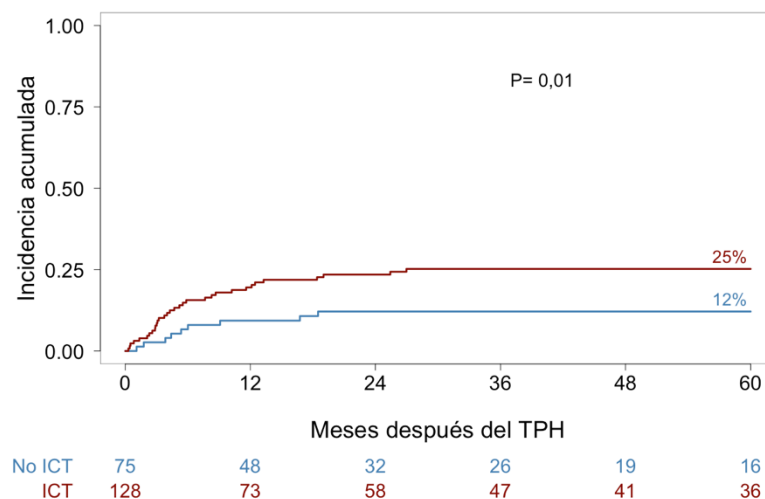
Cuarenta y cuatro pacientes murieron por causas no relacionadas con la recaída en una mediana de tiempo de 161 días después del trasplante (9-5924). La incidencia

acumulada de MSR al día 100 y a los 5 años del trasplante fue de 7% (IC 95%, 4-11) y 20% (IC 95%, 15-26), respectivamente (Figura 85).



**Figura 85.** Incidencia acumulada de MSR

La mediana de tiempo de MSR en el alo-TPH acondicionado sin ICT fue 163 días (33-563) y en el acondicionado con ICT 158 días (9-5924). La incidencia acumulada de MSR a 5 años fue de 12% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 5-20) y 25% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 18-33) (P = 0,01) (Figura 86).



**Figura 86.** Incidencia acumulada de MSR según el acondicionamiento

En la Tabla 5.B.16 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de MSR. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Acondicionamiento con ICT (P = 0,001). El trasplante acondicionado con ICT tuvo mayor riesgo de MSR.
- Edad (P = 0,003). Los pacientes de más de 30 años y sobretodo los mayores de 50 años tuvieron mayor riesgo de MSR.
- Fase avanzada de la LLA (P = 0,02). Los pacientes trasplantados en fases avanzadas ( $\geq$ RC3 o bien enfermedad en recaída o progresión) mostraron un mayor riesgo de MSR.

**Tabla 5.B.16. Análisis univariable y multivariable para MSR**

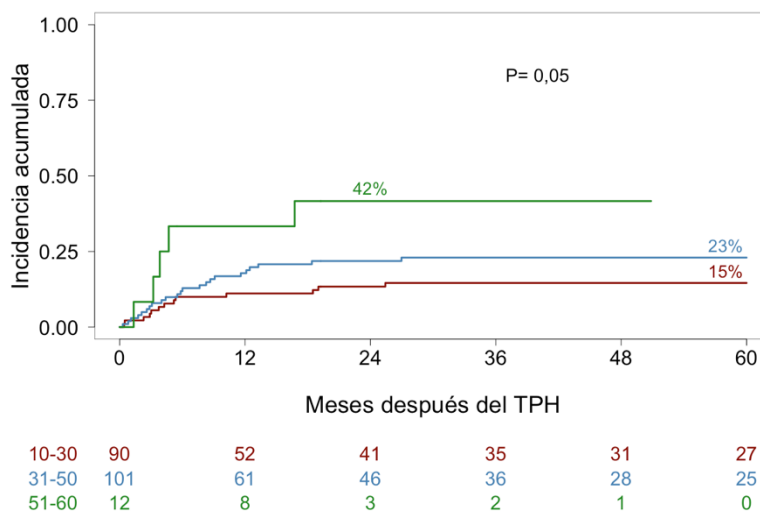
Variable	Univariable			Multivariable	
		% IA a 5 años (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Acondicionamiento con ICT	No ICT	12 (5-20)	0,01	3,48 (1,64-7,37)	0,001
	ICT	25 (18-33)			
Edad	10-30	15 (7-22)	0,05	1,05 <sup>#</sup> (1,02-1,08)	0,004
	31-50	23 (15-31)			
	51-60	42 (14-70)*			
Fase avanzada de la LLA al TPH	No avanzada	18 (12-24)	0,04	2,43 (1,14-5,16)	0,02
	Avanzada	36 (17-55)*			
Tipo de TPH	Hermano Id	16 (10-23)	0,2		
	Haplo	14 (0-33)*			
	DNE	28 (18-39)			

MSR: mortalidad sin recaída, IA: incidencia acumulada, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, ICT: irradiación corporal total, LLA: leucemia linfoblástica aguda, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, Hermano Id: hermano idéntico, Haplo: trasplante haploidéntico, DNE: donante no emparentado

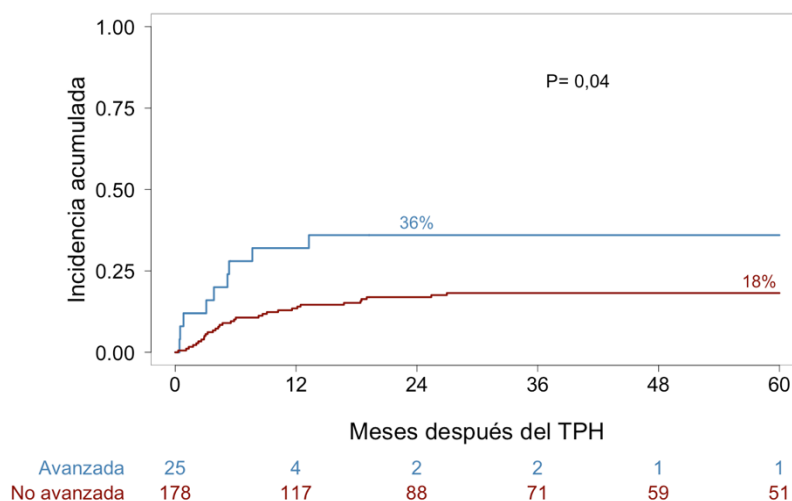
\*IA a 24 meses.

<sup>#</sup>Analizada como variable continua en el multivariable.

Las Figura 86, Figura 87 y Figura 88 muestran la incidencia acumulada de MSR según el acondicionamiento, edad y fase de la LLA al trasplante, que mostraron tener un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.

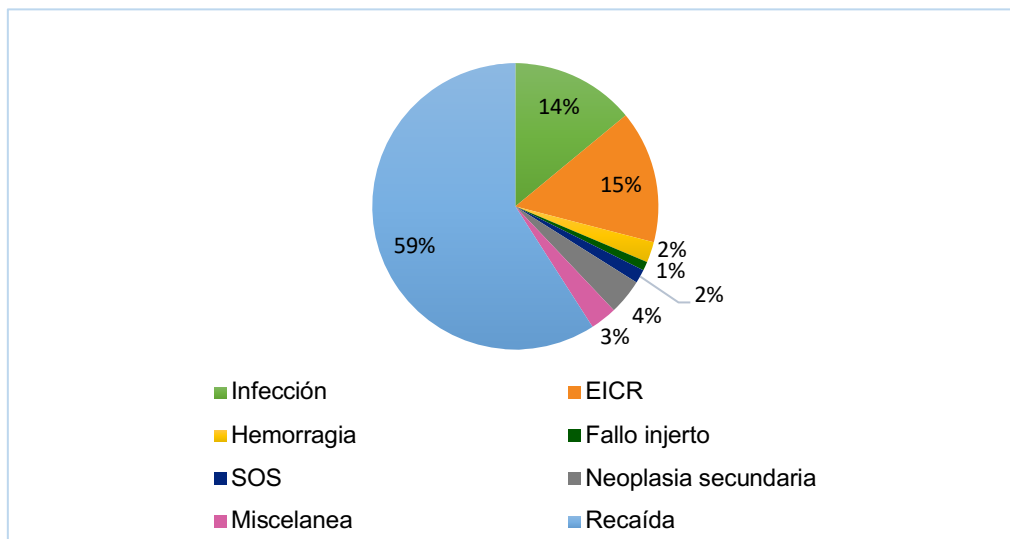


**Figura 87.** Incidencia acumulada de MSR según la edad

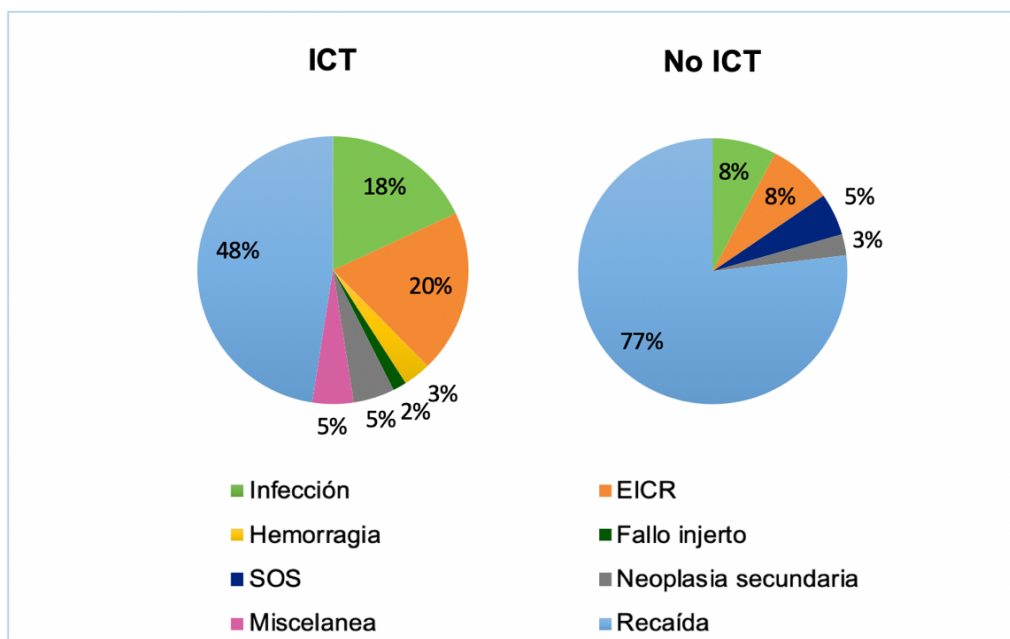


**Figura 88.** Incidencia acumulada de MSR según la fase de la LLA

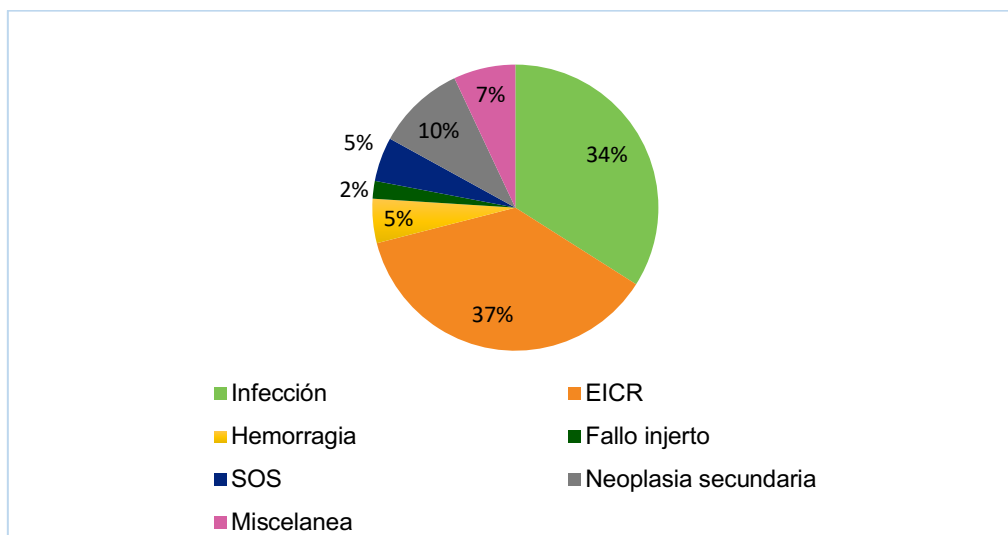
Del total de 103 pacientes que fallecieron, la causa de muerte fue en el contexto de una recaída de la LLA en 59 pacientes, y en 44 por alguna de las siguientes causas: infección (n= 14), EICR (n= 15), neoplasia secundaria (n= 4), hemorragia (n= 2), fallo primario de injerto (n= 1), síndrome de obstrucción sinusoidal (n= 2), desconocido (n= 3), otras causas (n= 3). Las causas de muerte en la serie global y según el acondicionamiento se muestran en las Figura 89, Figura 90, Figura 91 y Figura 92.



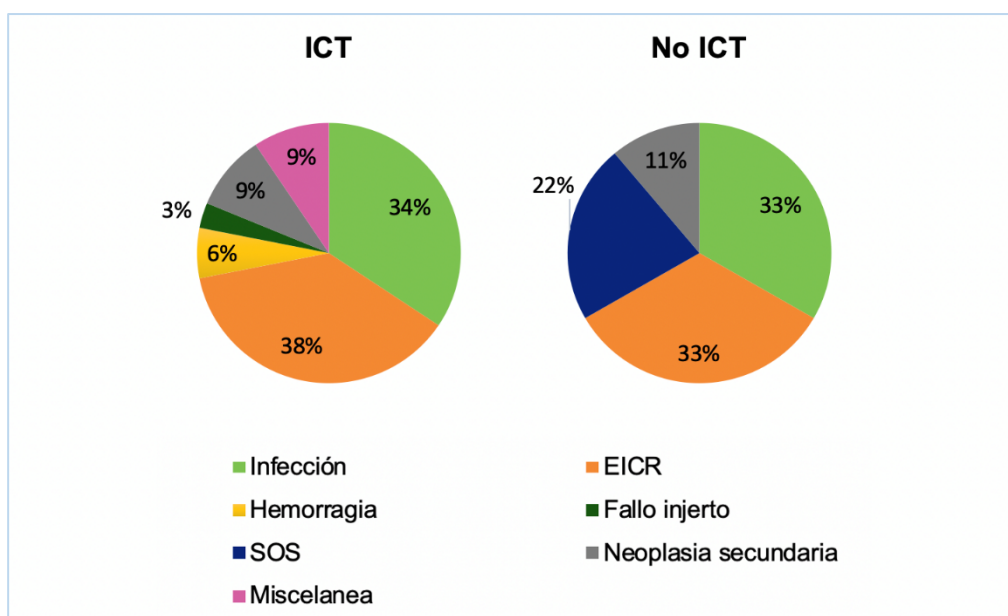
**Figura 89.** Causas de muerte en la serie global



**Figura 90.** Causas de muerte según el acondicionamiento



**Figura 91.** Causas de muerte sin recaída en la serie global

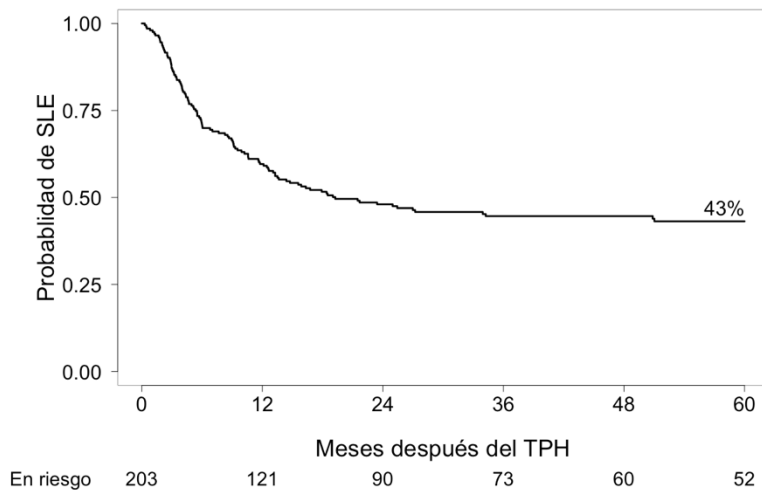


**Figura 92.** Causas de muerte sin recaída según el acondicionamiento

## 5.19. Resultados de supervivencia

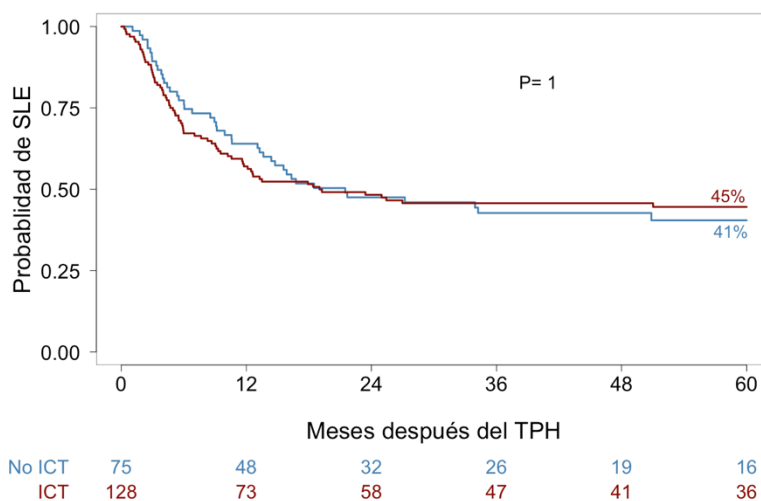
### 5.19.1. Supervivencia libre de enfermedad

Ochenta y seis pacientes permanecían vivos y libres de recaída a último seguimiento. La mediana de tiempo de seguimiento postrasplante fue de 69 meses (10-195). La SLE a 1, 5 y 10 años fue de 60% (IC 95%, 53-66), 43% (IC 95%, 36-50) y 40% (IC 95%, 32-47), respectivamente (Figura 93).



**Figura 93.** Supervivencia libre de enfermedad de la serie global

En el alo-TPH acondicionado sin ICT la mediana de seguimiento fue 52 meses (10-189) y en el acondicionado con ICT 72 meses (14-195). La SLE a 5 años fue, según el acondicionamiento, de 41% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 30-54) y 45% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 37-54) ( $P = 1$ ) (Figura 94).



**Figura 94.** Supervivencia libre de enfermedad según el acondicionamiento

En la Tabla 5.B.17 se resume el análisis univariable y multivariable de la supervivencia libre de enfermedad. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Edad ( $P = 0,03$ ). Los pacientes de más de 50 años tuvieron una menor SLE.

- Tipo de LLA (P = 0,02). Los pacientes con LLA-B Ph+ tuvieron una mayor probabilidad de SLE que los pacientes con LLA Ph-.
- Fase de la LLA al trasplante (P < 0,0001). Los pacientes trasplantados en fases avanzadas ( $\geq$ RC3 o bien enfermedad en recaída o progresión) mostraron un menor SLE.

Tabla 5.B.17. Análisis univariable y multivariable para SLE

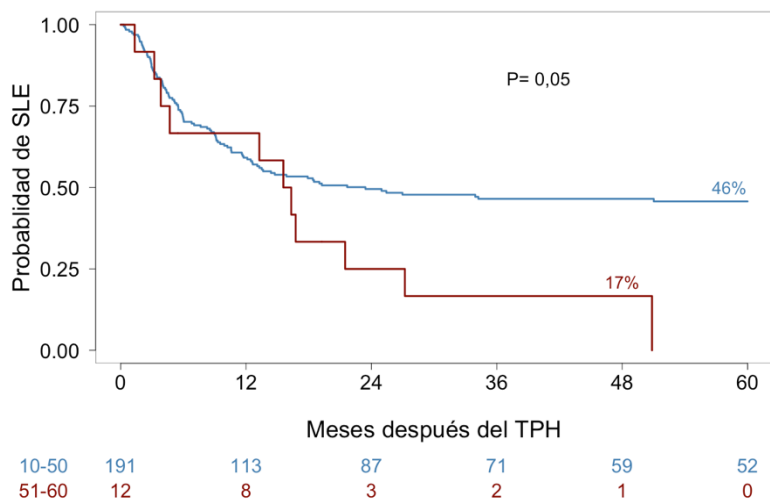
Variable	Univariable			Multivariable	
		% SLE a 5 años (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Acondicionamiento con ICT	No ICT	41 (30-54)	1		
	ICT	45 (37-54)			
Edad	$\leq$ 50	46 (39-54)	0,05	0,48 (0,26-0,90)	0,02
	>50	17 (5-59)*			
Tipo de LLA	LLA-B Ph-	39 (30-50)	0,01		
	LLA-B Ph+	59 (47-73)			
	LLA-T	33 (22-50)			
LLA Ph	LLA Ph-	37 (30-46)	0,005	0,60 (0,38-0,94)	0,03
	LLA-B Ph+	59 (47-73)			
Fase de la LLA al TPH	Precoz	50 (41-60)	<0,0001		
	Intermedia	45 (34-59)			
	Avanzada	8 (2-30)			
Fase avanzada de la LLA al TPH	No avanzada	48 (31-56)	<0,0001	0,26 (0,16-0,42)	<0,0001
	Avanzada	8 (2-30)			
ERM	Negativa	52 (43-63)	<0,0001		
	Positiva	38 (27-53)			
	Enfermedad activa	7 (1-44)			

SLE: supervivencia libre de enfermedad, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, ICT: irradiación corporal total, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, ERM: enfermedad residual mínima.

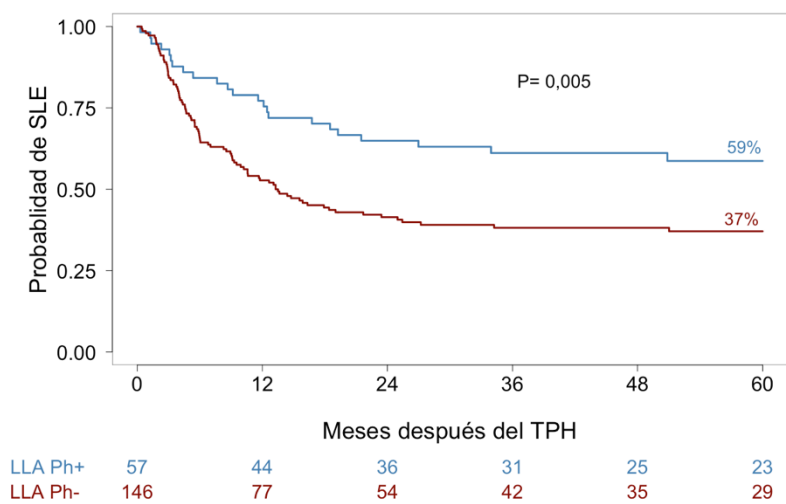
\*SLE a 48 meses.

Las Figura 95, Figura 96 y Figura 97 muestran la probabilidad de SLE de las variables que mostraron un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.

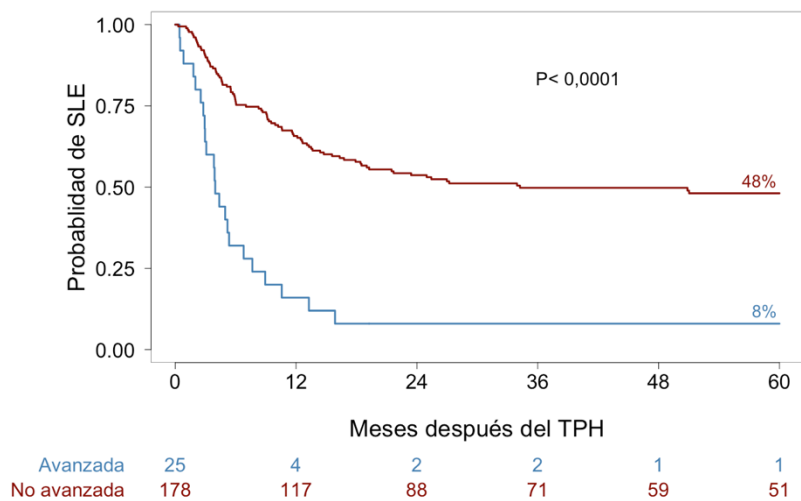




**Figura 95.** Supervivencia libre de enfermedad según la edad



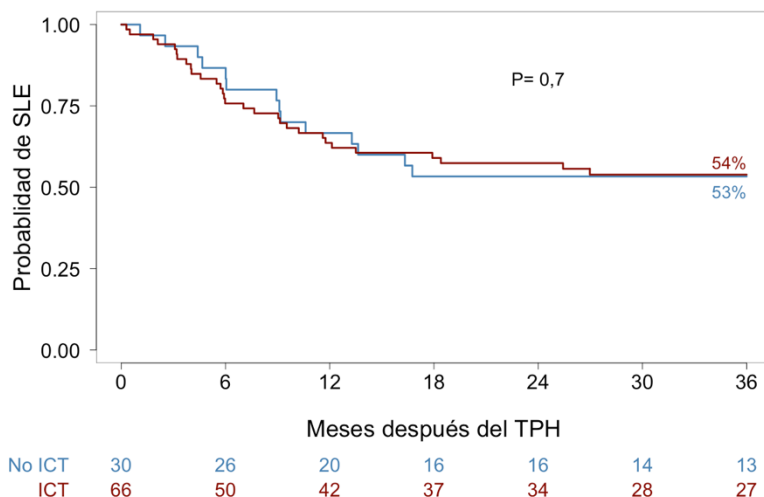
**Figura 96.** Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de LLA



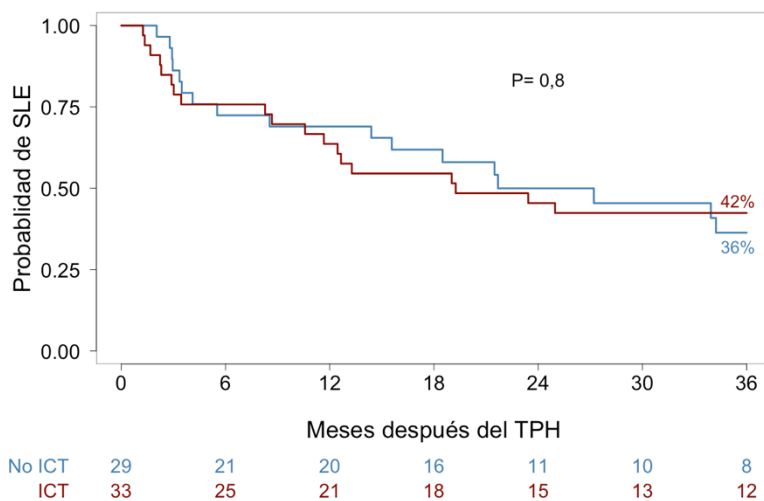
**Figura 97.** Supervivencia libre de enfermedad según la fase de la LLA

### 5.19.1.1 SLE según la ERM

La SLE a 3 años en los pacientes con ERM negativa previa al trasplante fue 53% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 38-75) y 54% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 43-68) ( $P = 0,7$ ) (Figura 98). La SLE a 3 años en los pacientes con ERM positiva previa al trasplante fue 36% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 22-61) y 42% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 29-63) ( $P = 0,8$ ) (Figura 99).



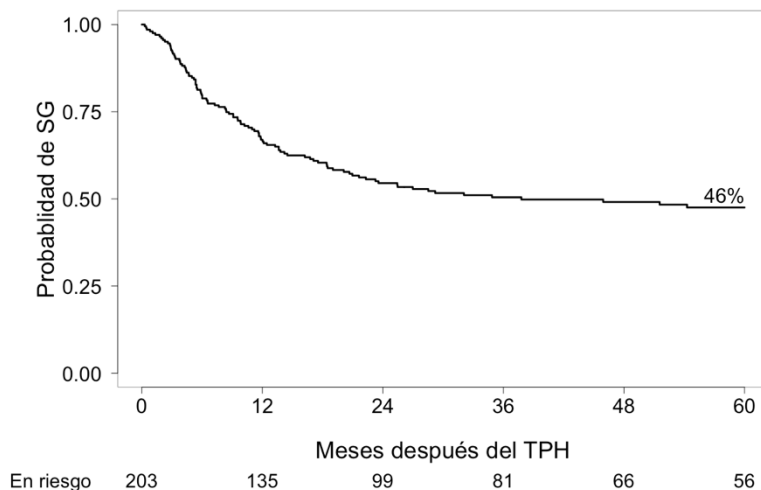
**Figura 98.** SLE en pacientes con EMR negativa según el acondicionamiento



**Figura 99.** SLE en pacientes con EMR positiva según el acondicionamiento

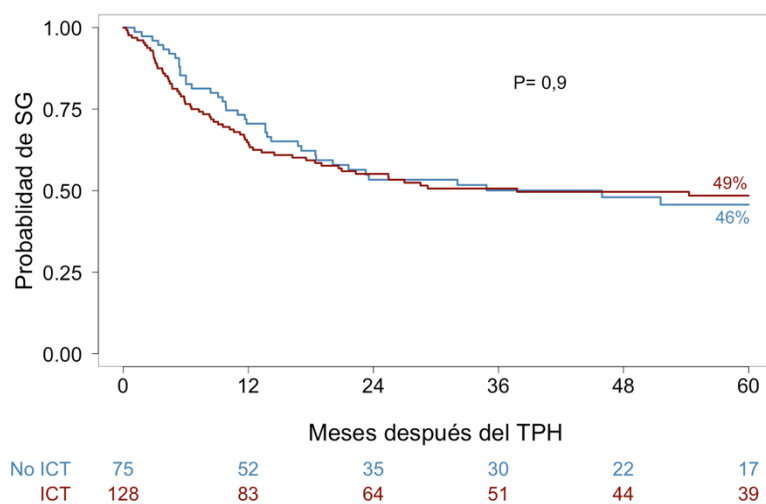
### 5.19.2. Supervivencia global

Noventa y siete pacientes permanecían vivos a último seguimiento. La SG a 1, 5 y 10 años fue de 67% (IC 95%, 60-73), 46% (IC 95%, 38-53) y 44% (IC 95%, 37-52) (Figura 100).



**Figura 100.** Supervivencia de la serie global

La SG a 5 años fue, según el acondicionamiento, de 46% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 35-60) y 49% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 40-58) ( $P = 0,9$ ) (Figura 101).



**Figura 101.** Supervivencia global según el acondicionamiento

En la Tabla 5.B.18 se resume el análisis univariable y multivariable de la supervivencia global. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Edad (P = 0,04). Los pacientes de más de 50 años tuvieron una menor SG.
- Fase de la LLA al trasplante (P = 0,0004). Los pacientes que recibieron un alo-TPH en RC3 o posterior o con enfermedad activa tuvieron una SG menor que los que se trasplantaron en RC2 y, a su vez, estos una SG menor que los trasplantados en RC1.
- ERM (P = 0,02). Los pacientes con enfermedad activa previa al trasplante tuvieron una SG menor que los pacientes en RC y a su vez, los pacientes con RC y EMR positiva al trasplante, una menor SG que los que se trasplantaron en RC y EMR negativa.

**Tabla 5.B.18. Análisis univariable y multivariable para SG**

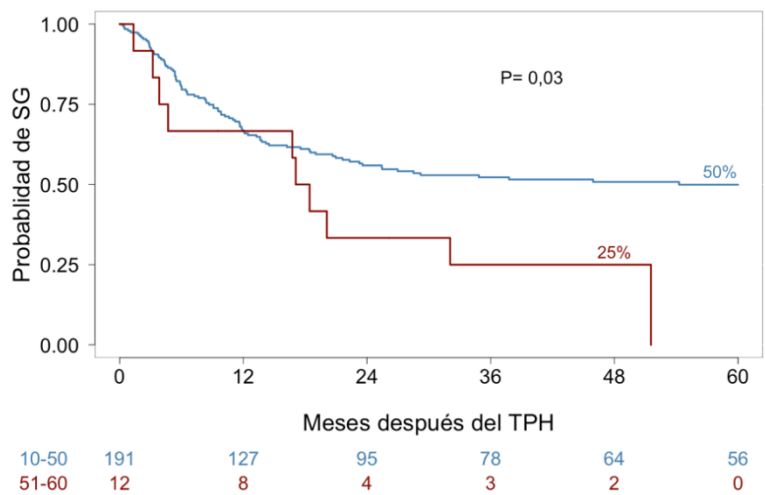
Variable	Univariable			Multivariable	
		% SG a 5 años (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Acondicionamiento con ICT	No ICT	46 (35-60)	0,9		
	ICT	49 (40-58)			
Edad	≤50	50 (43-58)	0,03	1,02 <sup>#</sup> (1,00-1,04)	0,02
	>50	25 (9-67)*			
IgG CMV receptor	Negativo	55 (43-70)	0,1		
	Positivo	44 (37-54)			
Tipo de LLA	LLA-B Ph-	45 (36-57)	0,02		
	LLA-B Ph+	62 (51-77)			
	LLA-T	35 (23-53)			
Fase de la LLA al TPH	Precoz	55 (46-66)	<0,0001	0,58 (0,43-0,78)	0,0004
	Intermedia	50 (38-64)			
	Avanzada	8 (2-30)			
ERM	Negativa	56 (46-67)	<0,0001	0,68 (0,49-0,95)	0,02
	Positiva	45 (34-61)			
	Enfermedad activa	7 (1-44)			

SG: supervivencia global, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, ICT: irradiación corporal total, CMV: citomegalovirus, LLA: leucemia linfoblástica aguda, Ph: cromosoma Filadelfia, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, ERM: enfermedad residual mínima.

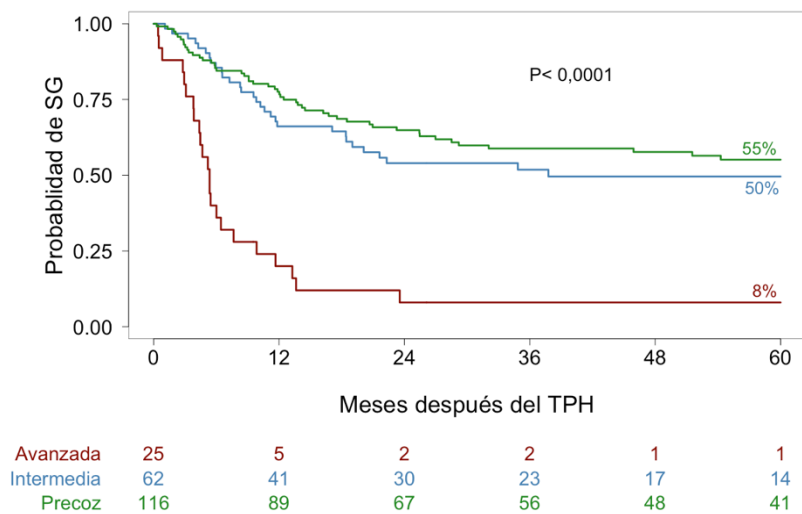
\*SG a 48 meses.

<sup>#</sup>Analizada como variable continua en el multivariable.

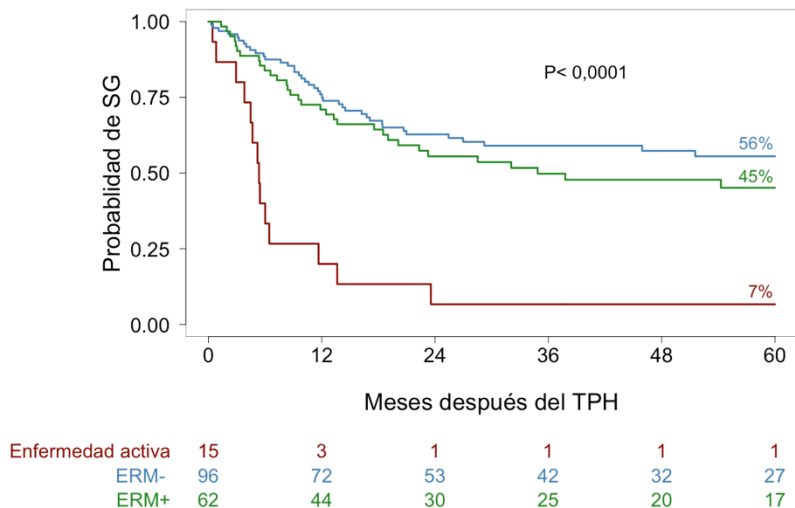
Las Figura 102, Figura 103 y Figura 104 muestran la probabilidad de SG de las variables que mostraron un valor pronóstico independiente en el estudio multivariable.



**Figura 102.** Supervivencia global según la edad



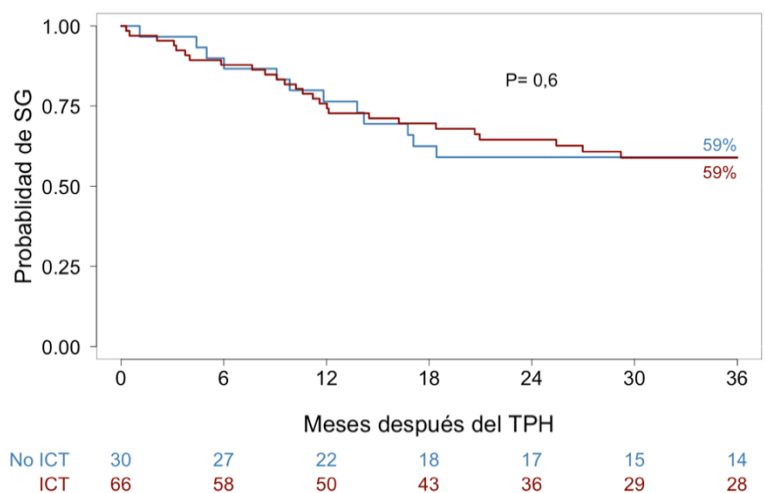
**Figura 103.** Supervivencia global según la fase de la LLA



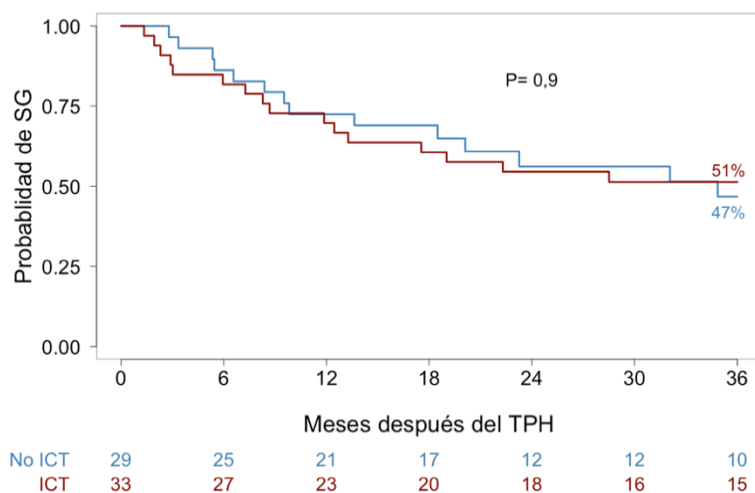
**Figura 104.** Supervivencia global según la ERM

### 5.19.2.1 SG según la ERM

La SG a 3 años en los pacientes con ERM negativa previa al trasplante fue 59% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 44-80) y 59% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 48-73) (P = 0,6) (Figura 105). La SG a 3 años en los pacientes con ERM positiva previa al trasplante fue 47% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 31-71) y 51% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 37-72) (P = 0,9) (Figura 106).



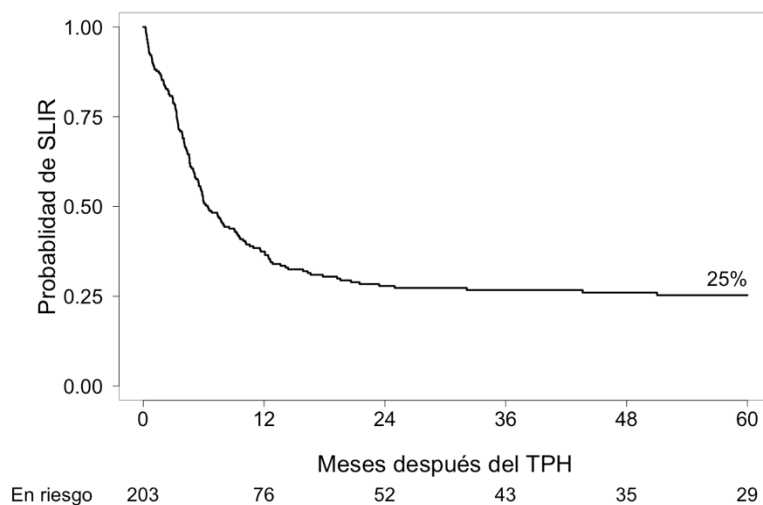
**Figura 105.** Supervivencia global en pacientes con ERM negativa según el acondicionamiento



**Figura 106.** Supervivencia global en pacientes con ERM positiva según el acondicionamiento

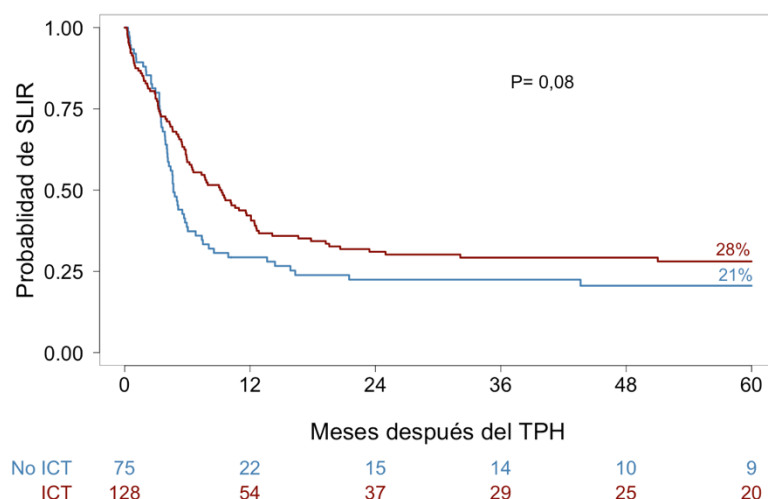
### 5.19.3. Supervivencia libre de EICR y recaída

Setenta y un pacientes permanecían vivos y libres de EICR y recaída a último seguimiento. La SLIR a 1, 5 y 10 años fue de 37% (IC 95%, 31-44), 25% (IC 95%, 19-31) y 23% (IC 95%, 17-29), respectivamente (Figura 107).



**Figura 107.** Supervivencia libre de EICR y recaída en la serie global

La SLIR a 5 años fue, según el acondicionamiento, de 21% para el acondicionamiento sin ICT (IC 95%, 13-33) y 28% para el acondicionamiento con ICT (IC 95%, 21-37) ( $P = 0,08$ ) (Figura 108).



**Figura 108.** Supervivencia libre de EICR y recaída según el acondicionamiento

**Tabla 5.B.19. Resumen de resultados según el acondicionamiento**

Evento	Univariable			Multivariable	
	Alo-TPH con ICT	Alo-TPH sin ICT	P	HR (IC 95%)	P
Injerto mieloide (IA 30 días, %)	97	100	<0,0001	0,30 (0,22-0,40)	<0,0001
Injerto plaquetar (IA 150 días, %)	99	96	0,002	0,48(0,36-0,64)	<0,0001
EICR aguda II-IV (IA 100 días, %)	40	45	0,6		
EICR aguda III-IV (IA 100 días, %)	18	19	0,9		
EICR crónica (IA 5 años, %)	39	62	<0,0001	2,40 (1,58-3,66)	<0,0001
EICR crónica extensa (IA 5 años, %)	23	43	0,0005	2,12 (1,28-3,52)	0,004
Recaída (IA 5 años, %)	30	47	0,03		
Recaída extramedular (IA 5 años, %)	5	14	0,03	2,94 (1,07-8,08)	0,04
Recaída extramedular no SNC (IA 5 años, %)	3	11	0,03		
MSR (IA 5 años, %)	25	12	0,01	3,48 (1,64-7,37)	0,001
SLE (5 años, %)	45	41	1		
SG (5 años, %)	49	46	0,9		
SLIR (5 años, %)	28	21	0,08		
Segundas neoplasias (IA 10 años, %)	6	1	0,3		

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, ICT: irradiación corporal total, IA: incidencia acumulada, EICR: enfermedad injerto-contra-receptor, SNC: sistema nervioso central, MSR: mortalidad sin recaída, SLE: supervivencia libre de enfermedad, SG: supervivencia global, SLIR: supervivencia libre de EICR y recaída.



## 5.20. Cistitis hemorrágica y síndrome de obstrucción sinusoidal

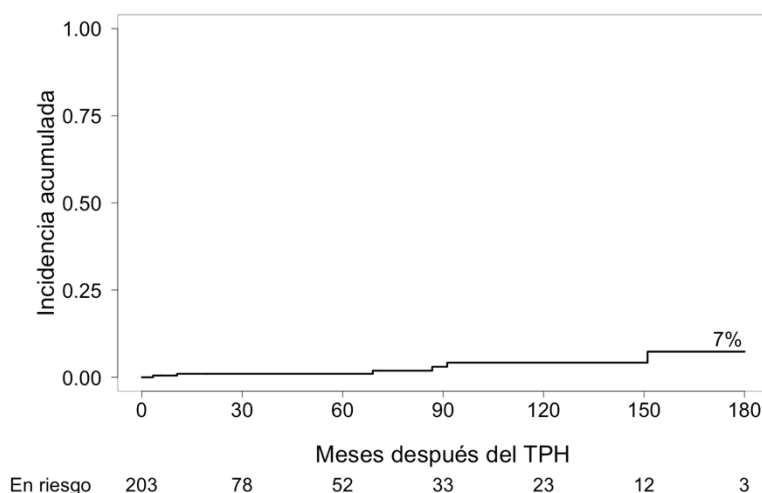
Treinta y dos pacientes (16%) desarrollaron una cistitis hemorrágica postrasplante, de los que 24 (75%) correspondieron a pacientes acondicionados sin ICT y 15 de estos (63%) recibieron ciclofosfamida para el acondicionamiento o para la profilaxis de EICR.

Doce pacientes desarrollaron un SOS, no observándose diferencias entre los pacientes acondicionados con y sin ICT (6% y 5%, respectivamente,  $P = 1$ ), como se refleja en la Tabla 5.B.21.

## 5.21. Eventos tardíos

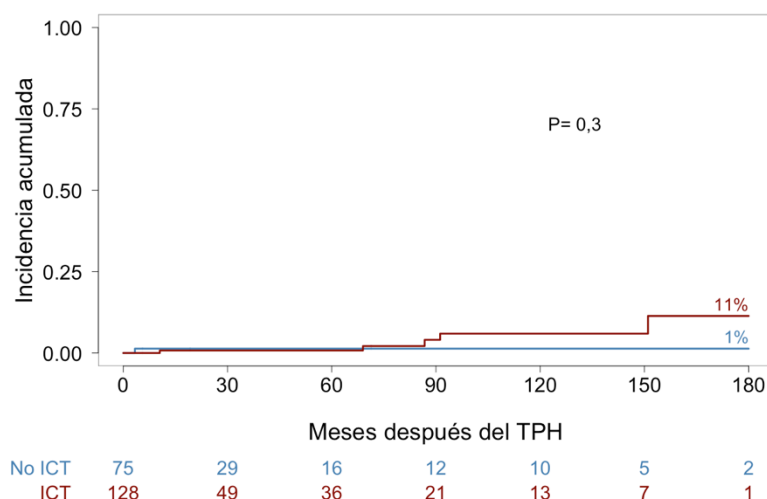
### 5.21.1. Segundas neoplasias

Seis pacientes de 203 desarrollaron una segunda neoplasia tras el trasplante a una mediana de 78 meses (extremos: 3-151 meses). La incidencia acumulada de segundas neoplasias a 10 y 15 años en la serie global fue de 4% (IC 95%, 0-8) y 7% (IC 95%, 0-14) (Figura 109).



**Figura 109.** Incidencia acumulada de segundas neoplasias

Según el acondicionamiento, la incidencia acumulada de segundas neoplasias a 10 y 15 años fue de 6% y 11%, respectivamente, en la serie acondicionada con ICT (IC 95%, 0-12 y 0-23); y estable del 1% a 10 y 15 años en la serie acondicionada sin ICT (IC 95%, 0-4) ( $P = 0,3$ ) (Figura 110 y Tabla 5.B.20).



**Figura 110.** Incidencia acumulada de segundas neoplasias según el acondicionamiento

**Tabla 5.B.20.** Incidencia acumulada de segundas neoplasias

	Análisis univariable			
	IA (%) Global	Alo-TPH con ICT IA (%)	Alo-TPH sin ICT IA (%)	P
<b>5 años</b>	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-4)	0,3
<b>10 años</b>	4 (0-8)	6 (0-12)	1 (0-4)	
<b>15 años</b>	7 (0-14)	11 (0-23)	1 (0-4)	

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, ICT: irradiación corporal total, IA: incidencia acumulada.

### 5.21.2. Cataratas

Se observó una frecuencia del 18% de cataratas en los pacientes de la serie global, sin diferencias significativas según que el acondicionamiento con o sin ICT (20% y 14%, respectivamente,  $P = 0,6$ ), como se refleja en la Tabla 5.B.21.

### 5.21.3. Hipotiroidismo

Se observó una frecuencia del 9% de hipotiroidismo en los pacientes de la serie global, sin diferencias significativas entre los pacientes con y sin ICT (11% y 14%, respectivamente,  $P = 8$ ) como se refleja en la Tabla 5.B.21.

Tabla 5.B.21. Frecuencias de eventos postrasplante

Variables	Total N (%#)	Serie con ICT N (%)	Serie sin ICT N (%)	P
<b>Número de pacientes</b>	203	128	75	
<b>SOS, n (%)</b>				1
No	191 (94)	120 (94)	71 (95)	
Sí	12 (6)	8 (6)	4 (5)	
<b>Cistitis hemorrágica, n (%)</b>				<0,0001
No	171 (84)	120 (94)	51 (68)	
Sí	32 (16)	8 (6)	24 (32)	
<b>Segundas neoplasias, n (%)</b>				0,5
No	197 (97)	123 (96)	74 (99)	
Sí	6 (3)	5 (4)	1 (1)	
<b>Cataratas, n (%)</b>				0,6
No	97 (82)	66 (80)	31 (86)	
Sí	22 (18)	17 (20)	5 (14)	
No disponible	67	45	39	
<b>Hipotiroidismo, n (%)</b>				0,8
No	137 (88)	94 (89)	43 (86)	
Sí	19 (11)	12 (11)	7 (14)	
No disponible	47	22	25	

ICT: irradiación corporal total, SOS: síndrome de obstrucción sinusoidal.

#Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

\*En pacientes con recaída

## **6. DISCUSIÓN**



Tanto la sección de Material y Métodos como los Resultados de esta Tesis Doctoral se han planteado como dos estudios independientes, aunque muy relacionados, con objetivos diferentes. En el primero, se analiza la serie propia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, comparando los resultados según los tipos de trasplante, fuentes de progenitores hematopoyéticos e intensidad del acondicionamiento. En el segundo, en cambio, se comparan los resultados de los pacientes que recibieron un alo-TPH con acondicionamiento mieloablativo (sin ICT), excluyendo los TSCU, con los resultados de una serie amplia de pacientes de cuatro importantes centros trasplantadores nacionales, con características similares pero que el acondicionamiento incluía ICT. Por ello, la Discusión de ambos estudios la haremos separadamente.

## **A. Discusión de resultados en la serie del HUP La Fe**

Este estudio puso de manifiesto que el TSCU se asoció con un retraso significativo en el injerto mieloide y plaquetar, una mayor MSR y una menor SLE que el resto de modalidades de trasplante en los pacientes con LLA. Otras características que mostraron un impacto en los resultados de los trasplantes fueron una menor tasa de EICR grado III-IV cuando el donante y el receptor fueron serológicamente negativos al CMV o se trasplantaron más recientemente. En cambio, se observó una mayor incidencia de EICR crónica y crónica extensa en los alo-TPH de hermano HLA-idéntico, los pacientes de mayor edad y las LLA-B Ph+. De interés también resaltar la mayor MSR asociada al uso de acondicionamientos con ciclofosfamida, comparado con fludarabina, y la mayor incidencia de recaídas en los pacientes con LLA-B Ph- y especialmente con LLA-T, en los trasplantados en fases más avanzadas de la enfermedad y con ERM positiva en el momento del trasplante. La reciente introducción de esquemas de profilaxis de la EICR basados en el uso de CY-PT tanto para trasplantes haploidénticos como de donantes HLA-idénticos ha repercutido globalmente en una mejora de la SLE y la SG.

Por su naturaleza, este estudio tiene las limitaciones propias de un estudio retrospectivo que abarca un periodo de tiempo prolongado, en el que se han ido introduciendo modificaciones tanto en los procedimientos esenciales del trasplante como en las medidas de soporte. En este sentido, destacan el trasplante haploidéntico, los acondicionamientos de intensidad reducida y la profilaxis de la EICR con ciclofosfamida postrasplante, ya que han sido implementados más recientemente. Ello,

sin embargo, nos permitirá evaluar con cierta perspectiva lo que ha supuesto la introducción de estas estrategias en un número importante de pacientes.

De entre las características de nuestra serie, es de interés comentar que, como consecuencia de los progresos sucedidos en los últimos años del periodo de estudio, la indicación de alo-TPH se ha ido ampliando a pacientes con edades más avanzadas. De hecho, un tercio de los pacientes fueron trasplantados con una edad superior a 40 años, y un 11% con una edad superior a 50 años. También que, entre otras características con impacto desfavorable en los resultados del trasplante, la proporción de pacientes que se trasplantaron con enfermedad avanzada fue relativamente importante (18%), especialmente en algún subtipo como la LLA-T (42%). La diferente proporción de pacientes trasplantados en RC1 según el subtipo de LLA responde a las indicaciones establecidas en los sucesivos protocolos PETHEMA que se han aplicado durante el periodo del estudio. Por otro lado, se corresponden con las recomendaciones más recientes del CIBMTR (DeFilipp *et al*, 2019) y del EBMT (Giebel *et al*, 2019b), que esquemáticamente establecen la indicación de trasplante en RC1 solo para la LLA de alto riesgo y para la LLA-B Ph+. Bien es cierto, sin embargo, que esta última indicación comienza a ser controvertida en función de los progresos terapéuticos que se han producido con la introducción de los ITKs (Litzow, 2018). Finalmente, otro aspecto a destacar de nuestra serie es el creciente uso de CY-PT como profilaxis de EICR, no solo en el trasplante haploidéntico, sino también en el resto de modalidades de alo-TPH, a excepción del TSCU.

En línea con lo generalmente aceptado, la tasa de fallos de injerto y la velocidad del injerto mieloide y plaquetar fueron gradualmente de menos a más favorables el TSCU, seguido del trasplante haploidéntico y de DNE, siendo el alo-TPH de hermano idéntico el más favorable. El uso más reciente de CY-PT para todos los alo-TPH hace que la proporción de pacientes haploidénticos y de DNE que han recibido esta profilaxis de la EICR sea mayoritaria con respecto a los alo-TPH de hermano idéntico, pudiendo explicar en parte las diferencias en la velocidad del injerto entre estas modalidades. Un reciente estudio de nuestro grupo mostró que la tasa y velocidad del injerto no difiere entre estas modalidades de trasplante cuando se usó CY-PT de modo sistemático en todos los pacientes con enfermedades hematológicas malignas sometidos a alo-TPH (Montoro *et al*, 2020). La introducción reciente de esta estrategia de profilaxis es la explicación más plausible para la observación de una menor incidencia de EICR aguda III-IV a partir de 2014 en esta serie de pacientes con LLA.

En relación con la EICR crónica y crónica extensa, llama particularmente la atención la mayor incidencia observada de esta complicación en la LLA-B Ph+, en el alo-TPH de hermano idéntico y en los pacientes de mayor edad. Con respecto a la primera, no encontramos una explicación salvo que la menor incidencia de recaída en este subtipo de LLA aumentara la posibilidad de exposición a producirse el evento. La mayor incidencia de EICR crónica y crónica extensa en el trasplante de hermano idéntico podría estar asociada a la mayor proporción de estos pacientes recibieron profilaxis de la EICR con metotrexate y ciclosporina y, por tanto, una menor proporción de esquemas con CY-PT que en los alo-TPH de DNE o haploidénticos. La baja incidencia de EICR crónica observada en los TSCU está bien documentada en la bibliografía (Marks *et al*, 2014). La asociación de la mayor edad de los pacientes con un incremento en la incidencia de EICR crónica es un hallazgo recurrente (Boström *et al*, 1990; Ochs *et al*, 1994; Carlens *et al*, 1998; Kondo *et al*, 2001), aunque muchas veces se enmascara por la estrecha relación entre la edad del receptor y la del donante (Kollman *et al*, 2001).

Como es la experiencia general en las enfermedades hematológicas malignas (D'Souza *et al*, 2020), la recaída sigue siendo la principal complicación postrasplante también en la LLA, sobre todo en pacientes en fases avanzadas de la LLA al trasplante. La ausencia de diferencias en la tasa de recaída según el tipo de trasplante, excepto la menor tasa de recaída extramedular observada en los pacientes sometidos a TSCU, soporta el uso de donantes alternativos, haciendo que su elección esté solo determinada por la disponibilidad de donante, la urgencia de la realización del trasplante y la morbilidad y mortalidad que cada modalidad tenga asociada, en ocasiones en relación con la experiencia de cada centro. La mayor tasa de recaídas postrasplante en las LLA-T, especialmente en SNC parece estar en consonancia con uno de los rasgos clínicos que caracterizan a este subtipo de LLA sin trasplante (Marks *et al*, 2009; Lazarus *et al*, 2006) y con trasplante (Yu *et al*, 2020). La menor tasa de recaída que se observó en los pacientes con LLA-B Ph+ está en línea con la mejora sustancial que esta enfermedad ha tenido desde la introducción de los ITKs (Yanada *et al*, 2006; Ribera *et al*, 2010; Brissot *et al*, 2015). La cuestión sin resolver, y que es actual motivo de controversia, es si la indicación de alo-TPH en RC1 está aún justificada en los pacientes que alcanzan remisión molecular profunda y mantenida (Ravandi *et al*, 2013; Schultz *et al*, 2014; Short *et al*, 2016; Litzow *et al*, 2017; Saini & Brandwein, 2017; Short *et al*, 2018; Ribera *et al*, 2020; Park, 2020). En el resto de subtipos de LLA confirmamos el valor de la determinación de la ERM previa al trasplante como factor predictivo de recaída



---

postrasplante (Lussana *et al*, 2016; Appelbaum, 2013; Bar *et al*, 2014; Pochon *et al*, 2015; Spinelli *et al*, 2007).

La MSR a los 100 días fue relativamente baja en la serie global (9%), incrementándose a los 5 años al 29%, por la mayor MSR asociada al TSCU (37%). Aunque con pocos pacientes, la MSR del trasplante haploidéntico se confirmó tan baja como lo reportado por otros (Luznik *et al*, 2008; Srour *et al*, 2017; Santoro *et al*, 2017; Yan *et al*, 2014). Merece destacarse el hallazgo de una mayor MSR del acondicionamiento con ciclofosfamida frente a fludarabina. Aunque la comparación de la eficacia y de la toxicidad de estos dos fármacos ha sido durante tiempo un motivo de debate, una revisión sistemática y metaanálisis de todos los estudios comparativos aleatorizados y no aleatorizados concluyó que los trasplantes acondicionados con BUCY y con BUFLU tenían un perfil de eficacia similar, pero la toxicidad era menor con BUFLU (Ben-Barouch *et al*, 2016). En cambio, aunque no fue estadísticamente significativo en el multivariable, la profilaxis de la EICR con CY-PT produjo una menor MSR (Mielcarek *et al*, 2016; Kwon *et al*, 2019; Solomon *et al*, 2014).

No es de extrañar que las variables que encontramos con valor pronóstico independiente en la supervivencia, tanto en la SLE como en la SG, sean las que identificamos con valor predictivo de recaída y de MSR, que han sido ya discutidas previamente. A destacar que algunas de estas variables con impacto positivo en la supervivencia responden a cambios estratégicos implementados recientemente, como la priorización del uso de CY-PT como profilaxis de la EICR y el uso de donantes haploidénticos, siempre que fue posible, en detrimento del TSCU.

Aunque el uso de ITKs pretrasplante en la LLA-B Ph+ está bien establecido y ha condicionado una ventaja terapéutica en este subtipo de LLA, el tratamiento de mantenimiento postrasplante con ITK produce una toxicidad, lo que motiva la suspensión del tratamiento en una proporción considerable de pacientes (Pfeifer *et al*, 2013; Chen *et al*, 2012; Saini *et al*, 2020). Así sucedió en más de la mitad de nuestros pacientes, en los que la mediana de duración de tratamiento fue de 6 meses, similar a lo reportado en la mayoría de los estudios (Chen *et al*, 2012; Akahoshi *et al*, 2019; Ravandi *et al*, 2016; Ribera *et al*, 2010), con la excepción de la serie más amplia de pacientes que mantuvieron el ITK con una mediana de 13 meses (Saini *et al*, 2020).

## B. Discusión de resultados del estudio multicéntrico

En relación con el objetivo principal de este estudio, los resultados mostraron una menor tasa de recaídas en la cohorte que incluyó ICT en el acondicionamiento, pero el análisis multivariable sólo pudo demostrar el valor pronóstico independiente de esta variable en la recaída extramedular. Para el conjunto de las recaídas, sólo el subtipo de LLA (LLA-T la de mayor riesgo y LLA-B Ph+ la de menor riesgo) y el estatus de la ERM fueron las variables seleccionadas en el análisis multivariable. En cambio, el acondicionamiento con ICT, junto con la mayor edad y las fases avanzadas de la LLA fueron las variables que se asociaron en el análisis multivariable a una mayor tasa de MSR. No obstante, esto no se tradujo en un impacto significativo del tipo de acondicionamiento en la supervivencia según se incluyese o no ICT. Tampoco se observó ningún incremento significativo de eventos tardíos postrasplante potencialmente asociados a la ICT.

Como en el estudio anterior, este estudio tiene las limitaciones propias de un estudio retrospectivo que abarca un periodo de tiempo prolongado, con el añadido de tratarse de un estudio cooperativo que implica a cinco centros trasplantadores, planteándose una comparación no aleatorizada. No obstante, el relativamente importante tamaño muestral, así como la restricción del estudio a un número reducido de centros con amplia experiencia en el tratamiento de la LLA y en el procedimiento del trasplante, ha intentado compensar dichas limitaciones. Otra limitación del estudio es el corto seguimiento de los pacientes que recibieron un trasplante haploidéptico y la profilaxis de EICR con ciclofosfamida postrasplante debido a que se trata de modalidades de trasplante de reciente introducción.

De entre las características de la serie, merece resaltar que los pacientes del grupo que recibió ICT fueron significativamente más jóvenes y con una proporción menor con ERM positiva. Asimismo, en este grupo, la proporción de trasplantes de médula ósea y de DNE fue también mayor que en los que no recibieron ICT. Esta heterogeneidad deberemos tenerla en consideración en la interpretación de los resultados del alo-TPH en cada uno de los grupos.

La inclusión de ICT en el acondicionamiento tuvo un impacto aparentemente paradójico en el injerto mieloide y plaquetar. Mientras la tasa de injerto mieloide y la velocidad de la recuperación de los neutrófilos fueron más favorables en la cohorte sin ICT, en el injerto y velocidad de recuperación de las plaquetas se observó un efecto contrario. Hasta donde sabemos, no se han reportado estudios con grandes series que hayan evaluado específicamente el impacto de la ICT en el injerto mieloide en el

contexto de un alo-TPH de DNE, salvo dos que comentaremos a continuación. En un estudio conjunto del CIBMTR, EBMT, Eurocord-Netcord y National Cord Blood Program del New York Blood Center, en el que se comparaba el efecto de la fuente de progenitores (sangre de cordón umbilical, sangre periférica y médula ósea) de DNE en pacientes adultos trasplantados por leucemia aguda, encontraron una recuperación mieloide más lenta en los pacientes que recibieron acondicionamientos sin ICT en todos los grupos de tratamiento (Eapen *et al*, 2010). En dicho estudio, estos resultados son escuetamente mencionados, pero no merecieron ningún comentario ni explicación. En cambio, un amplísimo estudio reciente del Complication Working Group of Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation, basado en casi 4000 pacientes sometidos a alo-TPH de DNE, incluyendo TSCU, que fue planeado para analizar la relación entre la ICT y el injerto mieloide, no se encontró un impacto significativo en la tasa de injerto mieloide ni en la velocidad en la recuperación de neutrófilos según que el acondicionamiento fuese con o sin ICT (Nakasone *et al*, 2017). La interpretación de nuestros resultados en relación con el injerto mieloide, pero también con el injerto plaquetar, teniendo en cuenta que se trata de un número de trasplantes considerablemente menor que en los estudios previamente mencionados, se hace realmente muy difícil. No obstante, nos permitimos especular que el impacto favorable de los acondicionamientos sin ICT en el injerto mieloide podría estar asociado a la proporción significativamente más alta de trasplantes de hermano HLA idéntico en dicha cohorte y de DNE en la cohorte con ICT.

En relación con la mayor incidencia de EICR crónica, pero no de EICR aguda, que encontramos en los pacientes que no recibieron ICT, no encontramos referentes en la literatura que hagan referencia a esta asociación. Nos permitimos especular, por tanto, sobre una posible asociación de la incidencia de EICR crónica con la mayor edad de la cohorte sin ICT y con los diferentes esquemas de profilaxis de la EICR empleados en este grupo, como ya fue comentado en el primer estudio de esta Tesis. Así, la asociación de la mayor edad de los pacientes con un incremento en la incidencia de EICR crónica es un hallazgo recurrente (Boström *et al*, 1990; Ochs *et al*, 1994; Carlens *et al*, 1998; Kondo *et al*, 2001), aunque muchas veces se enmascara por la estrecha relación entre la edad del receptor y la del donante (Kollman *et al*, 2001). También, la mayor incidencia de EICR crónica y crónica extensa que observamos en el trasplante de hermano idéntico podría estar asociada a la mayor proporción de estos pacientes recibieron profilaxis de la EICR con metotrexate y ciclosporina y, por tanto, una menor proporción de esquemas con CY-PT que en los alo-TPH de DNE o haploidénticos.

Siendo uno de los principales objetivos de este estudio el análisis del impacto de la ICT en la recaída, que a su vez en la principal causa de mortalidad postrasplante, debemos primeramente destacar que, aunque no pudimos demostrar un valor pronóstico independiente del tipo de acondicionamiento según la inclusión de ICT en la serie global, la tasa de recaídas fue significativamente menor en la cohorte que recibió ICT, siendo este impacto más ostensible en los pacientes trasplantados con ERM positiva pretrasplante. Así mismo, merece destacarse la mayor tasa de recaída extramedular en los pacientes que no recibieron ICT (incidencia acumulada a los 5 años del 14% frente al 5%). Estos datos están en línea con lo generalmente reportado en la literatura y que han llevado a recomendar la administración de ICT en la LLA. Aún siendo cierto que esta recomendación está basada en una débil evidencia científica, ya que nunca se ha explorado en un estudio prospectivo controlado, nuestros hallazgos seguramente nos van a hacer reconsiderar la inclusión sistemática de ICT en la LLA en el futuro. La evidencia científica sobre una mayor capacidad erradicativa de la ICT ya fue previamente comentada en la Introducción de esta Tesis, resaltándose estar basada en un par de metaanálisis que incluían una fracción minoritaria de pacientes con LLA (Shi-Xia *et al*, 2010; Gupta *et al*, 2011) y en unos pocos estudios retrospectivos que analizan separadamente pacientes con LLA. Así, el estudio de (Eroglu *et al*, 2013) analiza la experiencia de un único centro en Turquía de 95 pacientes con LLA en el que la comparación retrospectiva y no controlada de CY-ICT con BUCY mostró una clara ventaja del régimen con ICT. Un estudio llevado a cabo sólo en pacientes con LLA-T por el ALWP del EBMT mostró también una ventaja terapéutica de usar ICT, pero solo en pacientes menores de 35 años (Cahu *et al*, 2016). Otro estudio reciente del ALWP del EBMT analiza los resultados obtenidos en una amplia serie de pacientes con LLA que recibieron acondicionamientos basados en tiotepa comparados con otros basados en ICT también reportó una menor incidencia de recaídas con ICT, pero no se tradujo en una mejora de la SG (Eder *et al*, 2017b). Además, un amplísimo estudio retrospectivo del Korean National Health Insurance Claims Database también observó una superioridad significativa de los pacientes que recibieron regímenes mieloablativos con ICT (Park *et al*, 2019). Finalmente, el único estudio aleatorizado que ha comparado el acondicionamiento con ICT con el de quimioterapia, realizado en niños con LLA, ha mostrado una menor tasa de recaída asociada a mayor supervivencia en el grupo con ICT (Peters *et al*, 2020).

Teniendo en cuenta que fueron excluidos los pacientes que recibieron busulfán oral por su demostrado impacto negativo en la MSR, la tasa de esta complicación observada en el conjunto de las series de este estudio (20%) es aparentemente algo

superior a la reportada por un único centro (13%) (Eroglu *et al*, 2013), pero similar a una serie multicéntrica del ALWP del EBMT en pacientes con LLA-T (21%-22%) (Cahu *et al*, 2016) o algo inferior a una amplia serie de pacientes con todos los tipos de LLA (23%-24%) (Eder *et al*, 2017b). Sin embargo, los resultados de la comparación de la MSR según los acondicionamientos contengan o no ICT en nuestro estudio entran en conflicto con los reportados en los estudios antes mencionados. Mientras en estos estudios no se observaron diferencias significativas en la MSR entre los dos tipos de acondicionamiento mieloablatoivo, nuestro estudio puso de manifiesto una menor MSR en la cohorte sin ICT (12% vs. 25%). El diseño de nuestro estudio no nos permite establecer que estas diferencias son solo atribuibles a una mayor MSR asociada con la ICT y precisarían su confirmación en un estudio prospectivo controlado. No obstante, la relativamente baja tasa de MSR observada en la cohorte sin ICT está en línea con los progresos reportados recientemente por nuestro grupo usando acondicionamientos basados en la combinación de busulfán intravenoso, fludarabina con o sin tiotepa, junto con otros cambios en la estrategia de profilaxis de la EICR (Montoro *et al*, 2020).

La ausencia en nuestro estudio de un impacto significativo en la SLE, la SLIR y en la SG con la incorporación de ICT en el acondicionamiento coincide con lo reportado recientemente por el ALWP del EBMT en pacientes con todos los tipos de LLA (SLE a los 2 años 39% frente a 33% y SG 48,8% frente a 46,5% según recibiesen o no ICT, respectivamente) (Eder *et al*, 2017b). A destacar, que la comparación en este estudio se hizo con esquemas de acondicionamiento modernos basados en el uso de tiotepa. Este mismo grupo del EBMT, en cambio, demostró una ventaja de la incorporación de ICT cuando se analizaron aisladamente las LLA-T (Cahu *et al*, 2016). Otros estudios comparativos de ambas opciones de acondicionamiento que no incluyeron tiotepa también han reportado ventaja en la supervivencia para el acondicionamiento con ICT (Eroglu *et al*, 2013). La aportación de los metaanálisis a este asunto está limitada a que analizan de conjunto leucemias de todo tipo, incluyendo LMA y leucemias crónicas, siendo minoritaria la proporción de LLA (Shi-Xia *et al*, 2010; Gupta *et al*, 2011). No obstante, en unos de estos estudios se hace referencia a que la ventaja en la SLE también se observa en el subgrupo de pacientes con LLA (Shi-Xia *et al*, 2010) y el reciente estudio prospectivo aleatorizado en niños ya comentado, mostró un efecto más favorable sobre la supervivencia en el grupo con ICT (Peters *et al*, 2020). Con toda esta información en mente y teniendo en cuenta las limitaciones de los estudios disponibles, incluido el nuestro, da la impresión de que las diferencias en los resultados de supervivencia en la LLA han podido estrecharse debido al desarrollo de acondicionamientos más eficaces y tolerables sin ICT basados en la combinación de

---

tiotepa con busulfán intravenoso o treosulfán y fludarabina. Esta hipótesis deberá pues resolverse en estudios prospectivos controlados bien diseñados para comparar los acondicionamientos más modernos y eficaces con y sin ICT. Es crítico en este diseño la estratificación de las ramas de tratamiento de acuerdo a variables tan importantes como la edad, riesgo genético y estado de la EMR.

Además de que no pudimos demostrar diferencias significativas en la incidencia de SOS entre las dos cohortes, merece ser comentado que esta incidencia en ambas ramas fue relativamente baja (5% y 6%) comparado con la mediana del 12% reportada para los trasplantes alogénicos con acondicionamiento mieloablativo en un amplísimo metaanálisis (Coppell *et al*, 2010). En cambio, la incidencia de cistitis hemorrágica observada en nuestro estudio, que fue significativamente mayor en la cohorte sin ICT, estuvo claramente relacionada con el uso de ciclofosfamida, especialmente CY-PT, en dicha cohorte. En relación con los efectos secundarios tardíos habitualmente asociados a la ICT como el retraso en el crecimiento en la población pediátrica, las cataratas, las alteraciones endocrinológicas, como hipotiroidismo y diabetes, los eventos cardiovasculares y las segundas neoplasias (Bresters *et al*, 2016; Oudin *et al*, 2019; 2011; Gupta *et al*, 2011; Horwitz *et al*, 2014; Baker *et al*, 2007; Ringdén *et al*, 1999; Shi-Xia *et al*, 2010), nuestro estudio no fue capaz de demostrar una diferencia significativa entre las dos cohortes, probablemente debido al insuficiente tamaño muestral, pero especialmente atribuible al relativamente corto seguimiento para la mayoría de los pacientes.



## **7.CONCLUSIONES**





## A. Conclusiones de resultados en la serie del HUP La Fe

1. Todos los pacientes con LLA sometidos a alo-TPH de hermano idéntico o de donante haploidéntico tuvieron un injerto mieloide rápido, con una mediana de 12 y 18 días, respectivamente. La tasa de injerto mieloide en los de DNE y TSCU fue del 91% y 95%, respectivamente, siendo este último el más lento (mediana 20 días).
2. La selección *ex vivo* de células CD34+ realizada en una pequeña proporción de alo-TPH de hermano idéntico tuvo un impacto significativo en la velocidad del injerto.
3. El perfil del injerto plaquetar fue similar al observado para el injerto mieloide, siendo el alo-TPH de hermano idéntico el más favorable (100% con mediana de 14 días) y el TSCU el más desfavorable (85% con mediana de 45 días).
4. La incidencia de EICR aguda grado II-IV y III-IV, 45% y 17%, respectivamente, no mostró diferencias significativas entre los distintos tipos de alo-TPH. También pudimos constatar una disminución en su incidencia en los trasplantes realizados desde 2014 y en los que se hicieron entre donante y receptor con serología de CMV IgG negativa.
5. La incidencia acumulada global a los 5 años de EICR crónica y crónica extensa, 52% y 33%, respectivamente, fue significativamente mayor en los alo-TPH de hermano idéntico (62%), en los mayores de 50 años y en las LLA-B Ph+.
6. La recaída fue la principal causa de mortalidad en la serie global. Su incidencia acumulada a los 5 y 10 años, 42% y 43%, respectivamente, no mostró diferencias significativas entre los distintos tipos de alo-TPH. Sin embargo, fue más alta en las LLA-B Ph- y las LLA-T, así como en los trasplantados en fases más avanzadas de la enfermedad ( $\geq$  RC2).
7. En el análisis separado de la recaída extramedular, pudimos identificar el mismo impacto del tipo de LLA, pero también de la edad y del tipo de alo-TPH con un riesgo menor de los pacientes sometidos a TSCU.
8. La incidencia acumulada global a los 5 años de MSR del 29%, fue significativamente mayor en los TSCU (36%) que en el resto de trasplantes (10%-27%), siendo las infecciones y la EICR las principales causas implicadas.
9. La SLE y la SG a los 5 años, 29% y 32%, respectivamente, fueron ambas significativamente mayores en los pacientes con LLA-B Ph+, con fases menos avanzadas de la enfermedad y en los que se usó CY-PT. Los TSCU y DNE tuvieron una SLE menor que el resto de trasplantes, pero no hubo diferencias en la SG.

## **B. Conclusiones de resultados del estudio multicéntrico**

1. El acondicionamiento con ICT se asoció a una tasa de recaídas más baja, pero el valor pronóstico independiente de esta variable solo fue significativo en las recaídas extramedulares.
2. En cambio, el acondicionamiento con ICT, junto con la mayor edad y las fases avanzadas de la LLA, también se asoció a una mayor tasa de MSR.
3. En consecuencia, no hubo diferencias significativas en la supervivencia según que el acondicionamiento incluyese o no ICT.
4. Tampoco se observó ningún incremento significativo de eventos tardíos postrasplante potencialmente asociados a la ICT.
5. A la luz de nuestros hallazgos, entendiendo que el diseño de nuestro estudio no resuelve definitivamente la controversia, debería diseñarse un amplio estudio prospectivo controlado para establecer el papel relativo de la ICT en el contexto de los acondicionamientos modernos y de las nuevas estrategias de alo-TPH y prevención de la EICR.

## **8.BIBLIOGRAFÍA**



- Akahoshi, Y., Nishiwaki, S., Mizuta, S., Ohashi, K., Uchida, N., Tanaka, M., Fukuda, T., Ozawa, Y., Takahashi, S., Onizuka, M., Shiratori, S., Nakamae, H., Kanda, Y., Ichinohe, T., Atsuta, Y., Kako, S. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (2019) Tyrosine kinase inhibitor prophylaxis after transplant for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer science*, **110**, 3255–3266.
- Aldoss, I., Kamal, M.O., Forman, S.J. & Pullarkat, V. (2019) Adults with Philadelphia Chromosome–Like Acute Lymphoblastic Leukemia: Considerations for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in First Complete Remission. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **25**, e41–e45.
- Aldoss, I., Malki, Al, M.M., Stiller, T., Cao, T., Sanchez, J.F., Palmer, J., Forman, S.J. & Pullarkat, V. (2016) Implications and Management of Central Nervous System Involvement before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 575–578.
- Aldoss, I., Stiller, T., Cao, T.M., Palmer, J.M., Thomas, S.H., Forman, S.J. & Pullarkat, V. (2015) Impact of Additional Cytogenetic Abnormalities in Adults with Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 1326–1329.
- Anasetti, C., Logan, B.R., Lee, S.J., Waller, E.K., Weisdorf, D.J., Wingard, J.R., Cutler, C.S., Westervelt, P., Woolfrey, A., Couban, S., Ehninger, G., Johnston, L., Maziarz, R.T., Pulsipher, M.A., Porter, D.L., Mineishi, S., McCarty, J.M., Khan, S.P., Anderlini, P., Bensinger, W.I., et al (2012) Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *New England Journal of Medicine*, **367**, 1487–1496.
- Appelbaum, F.R. (2013) Measurement of minimal residual disease before and after myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **26**, 279–284.
- Arai, Y., Kondo, T., Shigematsu, A., Tanaka, J., Ohashi, K., Fukuda, T., Hidaka, M., Kobayashi, N., Iwato, K., Sakura, T., Onizuka, M., Ozawa, Y., Eto, T., Kurokawa, M., Kahata, K., Uchida, N., Atsuta, Y., Mizuta, S. & Kako, S. (2018) Improved prognosis with additional medium-dose VP16 to CY/TBI in allogeneic transplantation for high risk ALL in adults. *American Journal of Hematology*, **93**, 47–57.

- Aristei, C., Santucci, A., Corvò, R., Gardani, G., Ricardi, U., Scarzello, G., Magrini, S.M., Donato, V., Falcinelli, L., Bacigalupo, A., Locatelli, F., Aversa, F., Barbieri, E. Italian TBI Working Group (2013) In haematopoietic SCT for acute leukemia TBI impacts on relapse but not survival: results of a multicentre observational study. *Bone marrow transplantation*, **48**, 908–914.
- Attal, M., Blaise, D., Marit, G., Payen, C., Michallet, M., Vernant, J.P., Sauvage, C., Troussard, X., Nedellec, G. & Pico, J. (1995) Consolidation treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective, randomized trial comparing allogeneic versus autologous bone marrow transplantation and testing the impact of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. BGMT Group. *Blood*, **86**, 1619–1628.
- Bachanova, V., Burke, M.J., Yohe, S., Cao, Q., Sandhu, K., Singleton, T.P., Brunstein, C.G., Wagner, J.E., Verneris, M.R. & Weisdorf, D.J. (2012) Unrelated cord blood transplantation in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia: effect of minimal residual disease on relapse and survival. *Biology of blood and marrow transplantation*, **18**, 963–968.
- Bachanova, V., Marks, D.I., Zhang, M.-J., Wang, H., de Lima, M., Aljurf, M.D., Arellano, M., Artz, A.S., Bacher, U., Cahn, J.Y., Chen, Y.-B., Copelan, E.A., Drobyski, W.R., Gale, R.P., Greer, J.P., Gupta, V., Hale, G.A., Kebriaei, P., Lazarus, H.M., Lewis, I.D., et al (2014) Ph+ ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation: impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease. *Leukemia*, **28**, 658–665.
- Baker, K.S., Ness, K.K., Steinberger, J., Carter, A., Francisco, L., Burns, L.J., Sklar, C., Forman, S., Weisdorf, D., Gurney, J.G. & Bhatia, S. (2007) Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood*, **109**, 1765–1772.
- Bar, M., Wood, B.L., Radich, J.P., Doney, K.C., Woolfrey, A.E., Delaney, C., Appelbaum, F.R. & Gooley, T.A. (2014) Impact of Minimal Residual Disease, Detected by Flow Cytometry, on Outcome of Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia Research and Treatment*, **2014**, 1–9.
- Bassan, R., Spinelli, O., Oldani, E., Intermesoli, T., Tosi, M., Peruta, B., Rossi, G., Borlenghi, E., Pogliani, E.M., Terruzzi, E., Pietro Fabris, Cassibba, V., Lambertenghi-Deliliers, G., Cortelezzi, A., Bosi, A., Gianfaldoni, G., Ciceri, F., Bernardi, M., Gallamini, A., Mattei, D., et al (2009) Improved risk classification for

- risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*, **113**, 4153–4162.
- Beldjord, K., Chevret, S., Asnafi, V., Huguet, F., Boulland, M.L., Leguay, T., Thomas, X., Cayuela, J.M., Gardel, N., Chalandon, Y., Boissel, N., Schaefer, B., Delabesse, E., Cave, H., Chevallier, P., Buzyn, A., Fest, T., Reman, O., Vernant, J.P., Lheritier, V., et al (2014) Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **123**, 3739–3749.
- Belkacemi, Y., Labopin, M., Giebel, S., Loganadane, G., Mischczyk, L., Michallet, M., Socie, G., Schaap, N.P.M., Cornelissen, J.J., Yakoub-Agha, I., Polge, E., Mohty, M., Gorin, N.-C., Nagler, A. Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (2018) Single-Dose Daily Fractionation Is Not Inferior to Twice-a-Day Fractionated Total-Body Irradiation Before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia: A Useful Practice Simplification Resulting From the SARASIN Study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, **102**, 515–526.
- Boer, Den, M.L., van Slegtenhorst, M., De Menezes, R.X., Cheok, M.H., Buijs-Gladdines, J.G.C.A.M., Peters, S.T.C.J.M., Van Zutven, L.J.C.M., Beverloo, H.B., Van der Spek, P.J., Escherich, G., Horstmann, M.A., Janka-Schaub, G.E., Kamps, W.A., Evans, W.E. & Pieters, R. (2009) A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *The Lancet. Oncology*, **10**, 125–134.
- Bond, J., Graux, C., Lhermitte, L., Lara, D., Cluzeau, T., Leguay, T., Cieslak, A., Trinquand, A., Pastoret, C., Belhocine, M., Spicuglia, S., Lhéritier, V., Lepretre, S., Thomas, X., Huguet, F., Ifrah, N., Dombret, H., MacIntyre, E., Boissel, N. & Asnafi, V. (2017) Early Response-Based Therapy Stratification Improves Survival in Adult Early Thymic Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 2683–2691.
- Boström, L., Ringdén, O., Jacobsen, N., Zwaan, F. & Nilsson, B. (1990) A European multicenter study of chronic graft-versus-host disease. The role of cytomegalovirus serology in recipients and donors--acute graft-versus-host disease, and splenectomy. *Transplantation*, **49**, 1100–1105.



- Bresters, D., Lawitschka, A., Cugno, C., tschger, U.P.O., Dalissier, A., Michel, G., Vettenranta, K., Sundin, M., Al-Seraihy, A., Faraci, M., Sedlacek, P., Versluys, A.B., Jenkins, A., Lutz, P., Gibson, B., Leiper, A., Diaz, M.A., Shaw, P.J., Skinner, R., Brien, T.A.O.A., et al (2016) Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters. *Bone marrow transplantation*, **51**, 1–8.
- Brissot, E., Labopin, M., Beckers, M.M., Socie, G., Rambaldi, A., Volin, L., Finke, J., Lenhoff, S., Kröger, N., Ossenkoppele, G.J., Craddock, C.F., Yakoub-Agha, I., Gurman, G., Russell, N.H., Aljurf, M., Potter, M.N., Nagler, A., Ottmann, O., Cornelissen, J.J., Esteve, J., et al (2015) Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, **100**, 392–399.
- Brüggemann, M., Raff, T., Flohr, T., Gökbuget, N., Nakao, M., Droese, J., Lüschen, S., Pott, C., Ritgen, M., Scheuring, U., Horst, H.-A., Thiel, E., Hoelzer, D., Bartram, C.R., Kneba, M. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (2006) Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **107**, 1116–1123.
- Cahu, X., Labopin, M., Giebel, S., Aljurf, M., Kyrz-Krzemien, S., Socié, G., Eder, M., Bonifazi, F., Bunjes, D., Vigouroux, S., Michallet, M., Stelljes, M., Zuckerman, T., Finke, J., Passweg, J., Yakoub-Agha, I., Niederwieser, D., Sucak, G., Sengeløv, H., Polge, E., et al (2016) Impact of conditioning with TBI in adult patients with T-cell ALL who receive a myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a report from the acute leukemia working party of EBMT. *Bone marrow transplantation*, **51**, 351–357.
- Caocci, G., Vacca, A., Ledda, A., Murgia, F., Piras, E., Greco, M., Arras, M., Atzeni, S., Littera, R. & La Nasa, G. (2012) Prophylactic and preemptive therapy with dasatinib after hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation*, **18**, 652–654.
- Carlens, S., Ringdén, O., Remberger, M., Lönnqvist, B., Hägglund, H., Klaesson, S., Mattsson, J., Svahn, B.M., Winiarski, J., Ljungman, P. & Aschan, J. (1998) Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplantation*, **22**, 755–761.

- Carpenter, P.A., Johnston, L., Fernandez, H.F., Radich, J.P., Mauro, M.J., Flowers, M.E.D., Martin, P.J. & Gooley, T.A. (2017) Posttransplant feasibility study of nilotinib prophylaxis for high-risk Philadelphia chromosome positive leukemia. *Blood*, **130**, 1170–1172.
- Carpenter, P.A., Snyder, D.S., Flowers, M.E.D., Sanders, J.E., Gooley, T.A., Martin, P.J., Appelbaum, F.R. & Radich, J.P. (2007) Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*, **109**, 2791–2793.
- Cassaday, R.D., Alan Potts, D., Stevenson, P.A., Bar, M., Georges, G.E., Shustov, A.R., Sorrow, M.L., Wood, B.L., Delaney, C., Doney, K.C., Storb, R.F. & Sandmaier, B.M. (2016) Evaluation of allogeneic transplantation in first or later minimal residual disease - negative remission following adult-inspired therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, **57**, 2109–2118.
- Chalandon, Y., Thomas, X., Hayette, S., Cayuela, J.-M., Abbal, C., Huguet, F., Raffoux, E., Leguay, T., Rousselot, P., Lepretre, S., Escoffre-Barbe, M., Maury, S., Berthon, C., Tavernier, E., Lambert, J.-F., Lafage-Pochitaloff, M., Lhéritier, V., Chevret, S., Ifrah, N., Dombret, H., et al (2015) Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **125**, 3711–3719.
- Chamseddine, A.N., Willekens, C., de Botton, S. & Bourhis, J.-H. (2015) Retrospective Study of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia: 25 Years' Experience at Gustave Roussy Cancer Campus. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **15 Suppl**, S129–40.
- Chantepie, S.P., Mohty, M., Tabrizi, R., Robin, M., Deconinck, E., Buzyn, A., Contentin, N., Raus, N., Lheritier, V. & Reman, O. (2013) Treatment of adult ALL with central nervous system involvement at diagnosis using autologous and allogeneic transplantation: a study from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Bone marrow transplantation*, **48**, 684–690.
- Chen, H., Liu, K.-Y., Xu, L.-P., Chen, Y.-H., Han, W., Zhang, X.-H., Wang, Y., Qin, Y.-Z., Liu, Y.R. & Huang, X.-J. (2015) Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation*, **21**, 1110–1116.

- Chen, H., Liu, K.-Y., Xu, L.-P., Liu, D.-H., Chen, Y.-H., Zhao, X.-Y., Han, W., Zhang, X.-H., Wang, Y., Zhang, Y.-Y., Qin, Y.-Z., Liu, Y.R. & Huang, X.-J. (2012) Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*, **5**, 29.
- Choi, S.-J., Lee, J.-H., Kim, S., Lee, Y.-S., Seol, M., Ryu, S.-G., Lee, J.-S., Kim, W.-K., Jang, S., Park, C.-J., Chi, H.-S. & Lee, K.-H. (2005) Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: a prospective study. *Bone Marrow Transplantation*, **36**, 163–169.
- Collins, R.H., Goldstein, S., Giralt, S., Levine, J., Porter, D., Drobyski, W., Barrett, J., Johnson, M., Kirk, A., Horowitz, M. & Parker, P. (2000) Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, **26**, 511–516.
- Coppell, J.A., Richardson, P.G., Soiffer, R., Martin, P.L., Kernan, N.A., Chen, A., Guinan, E., Vogelsang, G., Krishnan, A., Giralt, S., Revta, C., Carreau, N.A., Iacobelli, M., Carreras, E., Ruutu, T., Barbui, T., Antin, J.H. & Niederwieser, D. (2010) Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. **16**, 157–168.
- Cornelissen, J.J., van der Holt, B., Verhoef, G.E.G., van 't Veer, M.B., van Oers, M.H.J., Schouten, H.C., Ossenkoppele, G., Sonneveld, P., Maertens, J., van Marwijk Kooy, M., Schaafsma, M.R., Wijermans, P.W., Biesma, D.H., Wittebol, S., Voogt, P.J., Baars, J.W., Zachée, P., Verdonck, L.F., Löwenberg, B. & Dekker, A.W. (2009) Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood*, **113**, 1375–1382.
- Cox, D.R. (1972) Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B*, **34**, 187–220.
- Czerw, T., Labopin, M., Giebel, S., Socie, G., Volin, L., Fegueux, N., Masszi, T., Blaise, D., Chaganti, S., Cornelissen, J.J., Passweg, J., Maertens, J., Itälä-Remes, M., Wu, D., Mohty, M. & Nagler, A. (2018) Anti-thymocyte globulin improves survival free from relapse and graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia: An analysis by the Acute Leukemia Wo. *Cancer*, **124**, 2523–2533.

- Czyz, A., Labopin, M., Giebel, S., Socie, G., Apperley, J., Volin, L., Yakoub-Agha, I., Orchard, K., Michallet, M., Stuhler, G., Chaganti, S., Murray, M., Aljurf, M., Bloor, A., Passweg, J., Finke, J., Mohty, M. & Nagler, A. (2018) Cyclophosphamide versus etoposide in combination with total body irradiation as conditioning regimen for adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic stem cell transplant: On behalf of the ALWP of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *American Journal of Hematology*, **93**, 778–785.
- D'Souza, A., Fretham, C., Lee, S.J., Arora, M., Brunner, J., Chhabra, S., Devine, S., Eapen, M., Hamadani, M., Hari, P., Pasquini, M.C., Perez, W., Phelan, R.A., Riches, M.L., Rizzo, J.D., Saber, W., Shaw, B.E., Spellman, S.R., Steinert, P., Weisdorf, D.J., et al (2020) Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biology of blood and marrow transplantation*, **26**, e177–e182.
- Davies, S.M., Ramsay, N.K., Klein, J.P., Weisdorf, D.J., Bolwell, B., Cahn, J.Y., Camitta, B.M., Gale, R.P., Giralt, S., Heilmann, C., Henslee-Downey, P.J., Herzig, R.H., Hutchinson, R., Keating, A., Lazarus, H.M., Milone, G.A., Neudorf, S., Perez, W.S., Powles, R.L., Prentice, H.G., et al (2000) Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **18**, 340–347.
- DeFilipp, Z. & Chen, Y.-B. (2016) Strategies and Challenges for Pharmacological Maintenance Therapies after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 2134–2140.
- DeFilipp, Z., Advani, A.S., Bachanova, V., Cassaday, R.D., DeAngelo, D.J., Kebriaei, P., Rowe, J.M., Seftel, M.D., Stock, W., Tallman, M.S., Fanning, S., Inamoto, Y., Kansagra, A., Johnston, L., Nagler, A., Sauter, C.S., Savani, B.N., Perales, M.-A., Carpenter, P.A., Larson, R.A., et al (2019) Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biology of blood and marrow transplantation*, **25**, 2113–2123.
- DeFilipp, Z., Langston, A.A., Chen, Z., Zhang, C., Arellano, M.L., Rassi, El, F., Flowers, C.R., Kota, V.K., Al-Kadhimi, Z., Veldman, R., Jillella, A.P., Lonial, S., Waller, E.K. & Khoury, H.J. (2016) Does Post-Transplant Maintenance Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors Improve Outcomes of Patients With High-Risk Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia? *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **16**, 466–471.e1.

- Dhédin, N., Huynh, A., Maury, S., Tabrizi, R., Beldjord, K., Asnafi, V., Thomas, X., Chevallier, P., Nguyen, S., Coiteux, V., Bourhis, J.-H., Hichri, Y., Escoffre-Barbe, M., Reman, O., Graux, C., Chalandon, Y., Blaise, D., Schanz, U., Lhéritier, V., Cahn, J.-Y., et al (2015) Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **125**, 2486–96– quiz 2586.
- Ding, Z., Han, M.-Z., Chen, S.-L., Ma, Q.-L., Wei, J.-L., Pang, A.-M., Zhang, X.-Y., Liang, C., Yao, J.-F., Cao, Y.-G., Feng, S.-Z. & Jiang, E.-L. (2015) Outcomes of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Significance of Pretransplantation Minimal Residual Disease. *Chinese Medical Journal*, **128**, 2065–2071.
- Duléry, R., Bastos, J., Paviglianiti, A., Malard, F., Brissot, E., Battipaglia, G., Médiavilla, C., Giannotti, F., Banet, A., de Wyngaert, Z.V., Ledraa, T., Belhocine, R., Sestili, S., Adaeva, R., Lapusan, S., Isnard, F., Legrand, O., Vekhoff, A., Rubio, M.-T., Ruggeri, A., et al (2019) Thiotepa, Busulfan, and Fludarabine Conditioning Regimen in T Cell-Replete HLA-Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*, **25**, 1407–1415.
- Duval, M., Klein, J.P., He, W., Cahn, J.-Y., Cairo, M., Camitta, B.M., Kamble, R., Copelan, E., de Lima, M., Gupta, V., Keating, A., Lazarus, H.M., Litzow, M.R., Marks, D.I., Maziarz, R.T., Rizzieri, D.A., Schiller, G., Schultz, K.R., Tallman, M.S. & Weisdorf, D. (2010) Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 3730–3738.
- Eapen, M., Rocha, V., Sanz, G., Scaradavou, A., Zhang, M.-J., Arcese, W., Sirvent, A., Champlin, R.E., Chao, N., Gee, A.P., Isola, L., Laughlin, M.J., Marks, D.I., Nabhan, S., Ruggeri, A., Soiffer, R., Horowitz, M.M., Gluckman, E., Wagner, J.E., Center for International Blood and Marrow Transplant Research, et al (2010) Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *The Lancet. Oncology*, **11**, 653–660.
- Eder, S., Beohou, E., Labopin, M., Sanz, J., Finke, J., Arcese, W., Or, R., Bonifazi, F., Aljurf, M., Socie, G., Passweg, J., Giebel, S., Mohty, M. & Nagler, A. (2017a) Thiotepa-based conditioning for allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia-A survey from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *American Journal of Hematology*, **92**, 18–22.

- Eder, S., Canaani, J., Beohou, E., Labopin, M., Sanz, J., Arcese, W., Or, R., Finke, J., Cortelezzi, A., Beelen, D., Passweg, J., Socie, G., Gurman, G., Aljurf, M., Stelljes, M., Giebel, S., Mohty, M. & Nagler, A. (2017b) Thiotepa-based conditioning versus total body irradiation as myeloablative conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: A matched-pair analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *American Journal of Hematology*, **92**, 997–1003.
- Eder, S., Labopin, M., Arcese, W., Or, R., Majolino, I., Bacigalupo, A., de Rosa, G., Volin, L., Beelen, D., Veelken, H., Schaap, N.P.M., Kuball, J., Cornelissen, J., Nagler, A., Mohty, M. the Acute Leukemia Working Party (2015) Thiotepa-based versus total body irradiation-based myeloablative conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia in first complete remission: a retrospective analysis from the Acute Leukemia Working Party of the Euro. *European Journal of Haematology*, **96**, 90–97.
- Eom, K.-S., Shin, S.-H., Yoon, J.-H., Yahng, S.-A., Lee, S.-E., Cho, B.-S., Kim, Y.-J., Kim, H.-J., Min, C.-K., Kim, D.-W., Lee, J.-W., Min, W.-S., Park, C.-W. & Lee, S. (2013) Comparable long-term outcomes after reduced-intensity conditioning versus myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult high-risk acute lymphoblastic leukemia in complete remission. *American Journal of Hematology*, **88**, 634–641.
- Eroglu, C., Pala, C., Kaynar, L., Yaray, K., Aksozen, M.T., Bankir, M., Zararsız, G., Orhan, O., Gündog, M., Yıldız, O.G., Eser, B., Cetin, M. & Unal, A. (2013) Comparison of total body irradiation plus cyclophosphamide with busulfan plus cyclophosphamide as conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leukemia & Lymphoma*, **54**, 2474–2479.
- Ferrá, C., Sanz, J., la Cámara, de, R., Sanz, G., Bermúdez, A., Valcárcel, D., Rovira, M., Serrano, D., Caballero, D., Espigado, I., Morgades, M., Heras, I., Solano, C., Duarte, R., Barrenetxea, C., García-Noblejas, A., Díez-Martin, J.L., Iriando, A., Carreras, E., Sierra, J., et al (2010) Unrelated transplantation for poor-prognosis adult acute lymphoblastic leukemia: long-term outcome analysis and study of the impact of hematopoietic graft source. *Biology of blood and marrow transplantation*, **16**, 957–966.

- Fielding, A.K., Rowe, J.M., Buck, G., Foroni, L., Gerrard, G., Litzow, M.R., Lazarus, H., Luger, S.M., Marks, D.I., McMillan, A.K., Moorman, A.V., Patel, B., Paietta, E., Tallman, M.S. & Goldstone, A.H. (2014) UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **123**, 843–850.
- 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., Bethge, W.A., Schmoor, C., 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., Bornhauser, M., Einsele, H., Kolb, H.-J., Bertz, H., et al (2009) Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, **10**, 855–864.
- Friedman, D.L., Rovo, A., Leisenring, W., Locasciulli, A., Flowers, M.E.D., Tichelli, A., Sanders, J.E., Deeg, H.J., Socie, G., FHCRCBMT-Late Effect Working Party (2008) Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from the FHCRC and the EBMT-Late Effect Working Party. *Blood*, **111**, 939–944.
- Garand, R., Beldjord, K., Cave, H., Fossat, C., Arnoux, I., Asnafi, V., Bertrand, Y., Boulland, M.L., Brouzes, C., Clappier, E., Delabesse, E., Fest, T., Garnache-Ottou, F., Huguet, F., Jacob, M.-C., Kuhlein, E., Marty-Grès, S., Plesa, A., Robillard, N., Roussel, M., et al (2013) Flow cytometry and IG/TCR quantitative PCR for minimal residual disease quantitation in acute lymphoblastic leukemia: a French multicenter prospective study on behalf of the FRALLE, EORTC and GRAALL. *Leukemia*, **27**, 370–376.
- Giebel, S., Beohou, E., Labopin, M., Seesaghur, A., Baron, F., Ciceri, F., Esteve, J., Gorin, N.-C., Savani, B., Schmid, C., Wetten, S., Mohty, M. & Nagler, A. (2016) Trends in the use of hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica*, **101**, 196(S524).
- Giebel, S., Boumendil, A., Labopin, M., Seesaghur, A., Baron, F., Ciceri, F., Esteve, J., Gorin, N.-C., Savani, B., Schmid, C., Wetten, S., Mohty, M. & Nagler, A. (2019a) Trends in the use of hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute

- lymphoblastic leukemia in Europe: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). **98**, 1–10.
- Giebel, S., Labopin, M., Gorin, N.-C., Caillot, D., Leguay, T., Schaap, N., Michallet, M., Dombret, H. & Mohty, M. (2014) Improving results of autologous stem cell transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: A report from the Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *European Journal of Cancer*, **50**, 411–417.
- Giebel, S., Labopin, M., Socié, G., Beelen, D., Browne, P., Volin, L., Kyrzcz-Krzemien, S., Yakoub-Agha, I., Aljurf, M., Wu, D., Michallet, M., Arnold, R., Mohty, M. & Nagler, A. (2017) Improving results of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*, **102**, 139–149.
- Giebel, S., Marks, D.I., Boissel, N., Baron, F., Chiaretti, S., Ciceri, F., Cornelissen, J.J., Doubek, M., Esteve, J., Fielding, A., Foà, R., Gorin, N.-C., Gökbüget, N., Hallböök, H., Hoelzer, D., Paravichnikova, E., Ribera, J.-M., Savani, B., Rijnveld, A.W., Schmid, C., et al (2019b) Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone marrow transplantation*, **54**, 798–809.
- Giebel, S., Stella-Holowiecka, B., Krawczyk-Kulis, M., Gökbüget, N., Hoelzer, D., Doubek, M., Mayer, J., Piatkowska-Jakubas, B., Skotnicki, A.B., Dombret, H., Ribera, J.M., Piccaluga, P.P., Czerw, T., Kyrzcz-Krzemien, S., Holowiecki, J. Study Group for Adult ALL of the European Leukemia Net (2010) Status of minimal residual disease determines outcome of autologous hematopoietic SCT in adult ALL. *Bone marrow transplantation*, **45**, 1095–1101.
- Goldstone, A.H., Richards, S.M., Lazarus, H.M., Tallman, M.S., Buck, G., Fielding, A.K., Burnett, A.K., Chopra, R., Wiernik, P.H., Foroni, L., Paietta, E., Litzow, M.R., Marks, D.I., Durrant, J., McMillan, A., Franklin, I.M., Luger, S., Ciobanu, N. & Rowe, J.M. (2008) In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete



- remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*, **111**, 1827–1833.
- Gooley, T.A., Leisenring, W., Crowley, J. & Storer, B.E. (1999) Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Statistics in medicine*, **18**, 695–706.
- Gökbuget, N., Dombret, H., Giebel, S., Brüggemann, M., Doubek, M., Foà, R., Hoelzer, D., Kim, C., Martinelli, G., Parovichnikova, E., Rambaldi, A., Ribera, J.-M., Schoonen, M., Stiegelmaier, J.M., Zugmaier, G. & Bassan, R. (2019) Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*, **24**, 337–348.
- Gökbuget, N., Kneba, M., Raff, T., Trautmann, H., Bartram, C.-R., Arnold, R., Fietkau, R., Freund, M., Ganser, A., Ludwig, W.-D., Maschmeyer, G., Rieder, H., Schwartz, S., Serve, H., Thiel, E., Brüggemann, M. & Hoelzer, D. (2012) Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*, **120**, 1868–1876.
- Göker, H., Ozdemir, E., Uz, B., Buyukasik, Y., Turgut, M., Serefhanoglu, S., Aksu, S., Sayinalp, N., Haznedaroglu, I.C., Tekin, F., Karacan, Y., Unal, S., Eliacik, E., Isik, A. & Ozcebe, O.I. (2013) Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia patients: a single center experience. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, **49**, 590–599.
- Granados, E., La Camara, de, R., Madero, L., Diaz, M.A., Martin-Regueira, P., Steegmann, J.L., Arranz, R., Figuera, A. & Fernandez-Ranada, J.M. (2000) Hematopoietic cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia: better long term event-free survival with conditioning regimens containing total body irradiation. *Haematologica*, **85**, 1060–1067.
- Gupta, T., Kannan, S., Dantkale, V. & Laskar, S. (2011) Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, **4**, 17–29.

- Gupta, V., Richards, S. & Rowe, J. (2013) Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood*, **121**, 339–350.
- Hahn, T., Wall, D., Camitta, B., Davies, S., Dillon, H., Gaynon, P., Larson, R.A., Parsons, S., Seidenfeld, J., Weisdorf, D. & McCarthy, P.L. (2006) The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: An Evidence-based Review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **12**, 1–30.
- Hamdi, A., Mawad, R., Bassett, R., di Stasi, A., Ferro, R., Afrough, A., Ram, R., Dabaja, B., Rondon, G., Champlin, R., Sandmaier, B.M., Doney, K., Bar, M. & Kebriaei, P. (2014) Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*, **20**, 1767–1771.
- Hobbs, G.S., Hamdi, A., Hilden, P.D., Goldberg, J.D., Poon, M.L., Ledesma, C., Devlin, S.M., Rondon, G., Papadopoulos, E.B., Jakubowski, A.A., O'Reilly, R.J., Champlin, R.E., Giralt, S., Perales, M.A. & Kebriaei, P. (2015) Comparison of outcomes at two institutions of patients with ALL receiving ex vivo T-cell-depleted or unmodified allografts. *Bone marrow transplantation*, **50**, 493–498.
- Holowiecki, J., Krawczyk-Kulis, M., Giebel, S., Jagoda, K., Stella-Holowiecka, B., Piatkowska-Jakubas, B., Paluszewska, M., Seferynska, I., Lewandowski, K., Kielbinski, M., Czyz, A., Balana-Nowak, A., Król, M., Skotnicki, A.B., Jedrzejczak, W.W., Warzocha, K., Lange, A. & Hellmann, A. (2008) Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *British Journal of Haematology*, **142**, 227–237.
- 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.
- Holtick, U., Albrecht, M., Chemnitz, J.M., Theurich, S., Shimabukuro-Vornhagen, A., Skoetz, N., Scheid, C. & Bergwelt-Baildon, von, M. (2015) Comparison of bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

- for hematological malignancies in adults - a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, **94**, 179–188.
- Horwitz, M., Auquier, P., Barlogis, V., Contet, A., Poiree, M., Kanold, J., Bertrand, Y., Plantaz, D., Galambrun, C., Berbis, J., Villes, V., Chastagner, P., Sirvent, N., Oudin, C. & Michel, G. (2014a) Incidence and risk factors for cataract after haematopoietic stem cell transplantation for childhood leukaemia: an LEA study. *British Journal of Haematology*, **168**, 518–525.
- Hunault, M., Harousseau, J.-L., Delain, M., Truchan-Graczyk, M., Cahn, J.-Y., Witz, F., Lamy, T., Pignon, B., Jouet, J.-P., Garidi, R., Caillot, D., Berthou, C., Guyotat, D., Sadoun, A., Sotto, J.-J., Lioure, B., Casassus, P., Solal-Celigny, P., Stalnikiewicz, L., Audhuy, B., et al (2004) Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood*, **104**, 3028–3037.
- Jabbour, E., Short, N.J., Ravandi, F., Huang, X., Daver, N., DiNardo, C.D., Konopleva, M., Pemmaraju, N., Wierda, W., Garcia-Manero, G., Sasaki, K., Cortes, J., Garris, R., Khoury, J.D., Jorgensen, J., Jain, N., Alvarez, J., O'Brien, S. & Kantarjian, H. (2018) Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *The Lancet. Haematology*, **5**, e618–e627.
- Jain, N., Roberts, K.G., Jabbour, E., Patel, K., Eterovic, A.K., Chen, K., Zweidler-McKay, P., Lu, X., Fawcett, G., Wang, S.A., Konoplev, S., Harvey, R.C., Chen, I.-M., Payne-Turner, D., Valentine, M., Thomas, D., Garcia-Manero, G., Ravandi, F., Cortes, J., Kornblau, S., et al (2017) Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood*, **129**, 572–581.
- Kalaycio, M., Bolwell, B., Rybicki, L., Absi, A., Andresen, S., Pohlman, B., Dean, R., Sobecks, R. & Copelan, E. (2011) BU- vs TBI-based conditioning for adult patients with ALL. *Bone marrow transplantation*, **46**, 1413–1417.
- Kanamori, H., Mizuta, S., Kako, S., Kato, H., Nishiwaki, S., Imai, K., Shigematsu, A., Nakamae, H., Tanaka, M., Ikegame, K., Yujiri, T., Fukuda, T., Minagawa, K., Eto, T., Nagamura-Inoue, T., Morishima, Y., Suzuki, R., Sakamaki, H. & Tanaka, J. (2013) Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients aged 50 years or older with B-cell ALL in remission: a retrospective study by the Adult ALL Working

- Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone marrow transplantation*, **48**, 1513–1518.
- Kaplan, E.L. & Meier, P. (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, **53**, 457–481.
- Kebrl, P., Anasetti, C., Zhang, M.-J., Wang, H.-L., Aldoss, I., de Lima, M., Khoury, H.J., Sandmaier, B.M., Horowitz, M.M., Artz, A., Bejanyan, N., Ciurea, S., Lazarus, H.M., Gale, R.P., Litzow, M., Bredeson, C., Seftel, M.D., Pulsipher, M.A., Boelens, J.-J., Alvarnas, J., et al (2018) Intravenous Busulfan Compared with Total Body Irradiation Pretransplant Conditioning for Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation*, **24**, 726–733.
- Kebrl, P., Basset, R., Ledesma, C., Ciurea, S., Parmar, S., Shpall, E.J., Hosing, C., Khouri, I., Qazilbash, M., Popat, U., Alousi, A., Nieto, Y., Jones, R.B., de Lima, M., Champlin, R.E. & Andersson, B.S. (2012a) Clofarabine combined with busulfan provides excellent disease control in adult patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*, **18**, 1819–1826.
- Kebrl, P., Madden, T., Wang, X., Thall, P.F., Ledesma, C., de Lima, M., Shpall, E.J., Hosing, C., Qazilbash, M., Popat, U., Alousi, A., Nieto, Y., Champlin, R.E., Jones, R.B. & Andersson, B.S. (2013) Intravenous BU plus Mel: an effective, chemotherapy-only transplant conditioning regimen in patients with ALL. *Bone marrow transplantation*, **48**, 26–31.
- Kebrl, P., Saliba, R., Rondon, G., Chiattoni, A., Luthra, R., Anderlini, P., Andersson, B., Shpall, E., Popat, U., Jones, R., Worth, L., Ravandi, F., Thomas, D., O'Brien, S., Kantarjian, H., de Lima, M., Giral, S. & Champlin, R. (2012b) Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: impact of tyrosine kinase inhibitors on treatment outcomes. *Biology of blood and marrow transplantation*, **18**, 584–592.
- Kiehl, M.G., Kraut, L., Schwerdtfeger, R., Hertenstein, B., Remberger, M., Kroeger, N., Stelljes, M., Bornhaeuser, M., Martin, H., Scheid, C., Ganser, A., Zander, A.R., Kienast, J., Ehninger, G., Hoelzer, D., Diehl, V., Fauser, A.A. & Ringden, O. (2004) Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *Journal of Clinical Oncology*, **22**, 2816–2825.

- Kollman, C., Howe, C.W., Anasetti, C., Antin, J.H., Davies, S.M., Filipovich, A.H., Hegland, J., Kamani, N., Kernan, N.A., King, R., Ratanatharathorn, V., Weisdorf, D. & Confer, D.L. (2001) Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood*, **98**, 2043–2051.
- Kondo, M., Kojima, S., Horibe, K., Kato, K. & Matsuyama, T. (2001) Risk factors for chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplantation*, **27**, 727–730.
- Konuma, T., Kato, S., Ooi, J., Oiwa-Monna, M., Tojo, A. & Takahashi, S. (2015) Myeloablative unrelated cord blood transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: comparison with other graft sources from related and unrelated donors. *Annals of Hematology*, **94**, 289–296.
- Kröger, N., Solano, C., Wolschke, C., Bandini, G., Patriarca, F., Pini, M., Nagler, A., Selleri, C., Risitano, A., Messina, G., Bethge, W., Pérez de Oteiza, J., Duarte, R., Carella, A.M., Cimminiello, M., Guidi, S., Finke, J., Mordini, N., Ferrá, C., Sierra, J., et al (2016) Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine*, **374**, 43–53.
- Kwon, M., Bailén, R., Pascual-Cascón, M.J., Gallardo-Morillo, A.I., García Sola, A., Balsalobre, P., Solán, L., Dorado, N., Muñoz, C., Serrano, D., Martínez-Laperche, C., Buño, I., Anguita, J. & Díez-Martin, J.L. (2019) Posttransplant cyclophosphamide vs cyclosporin A and methotrexate as GVHD prophylaxis in matched sibling transplantation. *Blood Advances*, **3**, 3351–3359.
- Labar, B., Suci, S., Zittoun, R., Muus, P., Marie, J.P., Fillet, G., Peetermans, M., Stryckmans, P., Willemze, R., Feremans, W., Jaksic, B., Bourhis, J.-H., Burghouts, J.-P., de Witte, T. EORTC Leukemia Group (2004) Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients  $\leq 50$  years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica*, **89**, 809–817.
- Lazarus, H.M., Richards, S.M., Chopra, R., Litzow, M.R., Burnett, A.K., Wiernik, P.H., Franklin, I.M., Tallman, M.S., Cook, L., Buck, G., Durrant, I.J., Rowe, J.M., Goldstone, A.H. Medical Research Council (MRC)/National Cancer Research Institute (NCRI) Adult Leukaemia Working Party of the United Kingdom and the Eastern Cooperative Oncology Group (2006) Central nervous system involvement

- in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*, **108**, 465–472.
- Lee, S., Kim, D.W., Cho, B.-S., Yoon, J.-H., Shin, S.-H., Yahng, S.-A., Lee, S.-E., Eom, K.-S., Kim, Y.-J., Chung, N.-G., Kim, H.-J., Min, C.-K., Lee, J.-W., Min, W.-S. & Park, C.-W. (2012) Impact of minimal residual disease kinetics during imatinib-based treatment on transplantation outcome in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, **26**, 2367–2374.
- Leung, A.Y.H., Tse, E., Hwang, Y.-Y., Chan, T.S.Y., Gill, H., Chim, C.-S., Lie, A.K.W. & Kwong, Y.-L. (2013) Primary treatment of leukemia relapses after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning second transplantation from the original donor. *American Journal of Hematology*, **88**, 485–491.
- Litzow, M.R. (2018) Allogeneic transplantation for patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: Is it imperative in the tyrosine kinase inhibitor era? *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **31**, 357–360.
- Logan, A.C., Vashi, N., Faham, M., Carlton, V., Kong, K., Buño, I., Zheng, J., Moorhead, M., Klinger, M., Zhang, B., Waqar, A., Zehnder, J.L. & Miklos, D.B. (2014) Immunoglobulin and T cell receptor gene high-throughput sequencing quantifies minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia and predicts post-transplantation relapse and survival. *Biology of blood and marrow transplantation*, **20**, 1307–1313.
- Lussana, F., Intermesoli, T., Gianni, F., Boschini, C., Masciulli, A., Spinelli, O., Oldani, E., Tosi, M., Grassi, A., Parolini, M., Audisio, E., Cattaneo, C., Raimondi, R., Angelucci, E., Cavattoni, I.M., Scattolin, A.M., Cortelezzi, A., Mannelli, F., Ciceri, F., Mattei, D., et al (2016) Achieving Molecular Remission before Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Impact on Relapse and Long-Term Outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 1983–1987.
- 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*, **14**, 641–650.
- Ma, L., Hao, S., Diong, C., Goh, Y.-T., Gopalakrishnan, S., Ho, A., Hwang, W., Koh, L.-P., Koh, M., Lim, Z.-Y., Loh, Y., Poon, M., Tan, L.-K., Tan, P. & Linn, Y.-C. (2015) Pre-transplant achievement of negativity in minimal residual disease and French-American-British L1 morphology predict superior outcome after allogeneic transplant for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: an analysis of Southeast Asian patients. *Leukemia & Lymphoma*, **56**, 1362–1369.
- Malki, Al, M.M., Aldoss, I., Stiller, T., Nakamura, R., Snyder, D.S., Forman, S.J. & Pullarkat, V. (2016) Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **16**, 519–522.
- Mantel, N. (1966) Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer chemotherapy reports*, **50**, 163–170.
- Marks, D.I. & Rowntree, C. (2017) Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood*, **129**, 1134–1142.
- Marks, D.I., Forman, S.J., Blume, K.G., Perez, W.S., Weisdorf, D.J., Keating, A., Gale, R.P., Cairo, M.S., Copelan, E.A., Horan, J.T., Lazarus, H.M., Litzow, M.R., McCarthy, P.L., Schultz, K.R., Smith, D.D., Trigg, M.E., Zhang, M.-J. & Horowitz, M.M. (2006) A Comparison of Cyclophosphamide and Total Body Irradiation with Etoposide and Total Body Irradiation as Conditioning Regimens for Patients Undergoing Sibling Allografting for Acute Lymphoblastic Leukemia in First or Second Complete Remission. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **12**, 438–453.
- Marks, D.I., Moorman, A.V., Chilton, L., Paietta, E., Enshaie, A., DeWald, G., Harrison, C.J., Fielding, A.K., Foroni, L., Goldstone, A.H., Litzow, M.R., Luger, S.M., McMillan, A.K., Racevskis, J., Rowe, J.M., Tallman, M.S., Wiernik, P. & Lazarus, H.M. (2013) The clinical characteristics, therapy and outcome of 85 adults with acute lymphoblastic leukemia and t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFF1 prospectively treated in the UKALLXII/ECOG2993 trial. *Haematologica*, **98**, 945–952.
- Marks, D.I., Paietta, E.M., Moorman, A.V., Richards, S.M., Buck, G., Dewald, G., Ferrando, A., Fielding, A.K., Goldstone, A.H., Ketterling, R.P., Litzow, M.R., Luger, S.M., McMillan, A.K., Mansour, M.R., Rowe, J.M., Tallman, M.S. & Lazarus, H.M. (2009) T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features,

- immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood*, **114**, 5136–5145.
- Marks, D.I., Wang, T., Perez, W.S., Antin, J.H., Copelan, E., Gale, R.P., George, B., Gupta, V., Halter, J., Khoury, H.J., Klumpp, T.R., Lazarus, H.M., Lewis, V.A., McCarthy, P., Rizzieri, D.A., Sabloff, M., Szer, J., Tallman, M.S. & Weisdorf, D.J. (2010) The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood*, **116**, 366–374.
- Marks, D.I., Woo, K.A., Zhong, X., Appelbaum, F.R., Bachanova, V., Barker, J.N., Brunstein, C.G., Gibson, J., Kebriaei, P., Lazarus, H.M., Olsson, R., Perales, M.A., Pidala, J., Savani, B., Rocha, V. & Eapen, M. (2014) Unrelated umbilical cord blood transplant for adult acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission: a comparison with allografts from adult unrelated donors. *Haematologica*, **99**, 322–328.
- Matsumura, T., Kami, M., Yamaguchi, T., Yuji, K., Kusumi, E., Taniguchi, S., Takahashi, S., Okada, M., Sakamaki, H., Azuma, H., Takanashi, M., Kodo, H., Kai, S., Inoue-Nagamura, T., Kato, K. & Kato, S. (2012) Allogeneic cord blood transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: retrospective survey involving 256 patients in Japan. *Leukemia*, **26**, 1482–1486.
- Mielcarek, M., Furlong, T., O'Donnell, P.V., Storer, B.E., McCune, J.S., Storb, R., Carpenter, P.A., Flowers, M.E.D., Appelbaum, F.R. & Martin, P.J. (2016) Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood*, **127**, 1502–1508.
- Milano, F., Gooley, T., Wood, B., Woolfrey, A., Flowers, M.E., Doney, K., Witherspoon, R., Mielcarek, M., Deeg, J.H., Sorrow, M., Dahlberg, A., Sandmaier, B.M., Salit, R., Petersdorf, E., Appelbaum, F.R. & Delaney, C. (2016) Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *New England Journal of Medicine*, **375**, 944–953.
- Mitsuhashi, K., Kako, S., Shigematsu, A., Atsuta, Y., Doki, N., Fukuda, T., Kanamori, H., Onizuka, M., Takahashi, S., Ozawa, Y., Kurokawa, M., Inoue, Y., Nagamura-Inoue, T., Morishima, Y., Mizuta, S., Tanaka, J. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (2016) Comparison of Cyclophosphamide Combined with Total Body Irradiation, Oral



- Busulfan, or Intravenous Busulfan for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation*, **22**, 2194–2200.
- Mo, X.-D., Xu, L.-P., Zhang, X.-H., Liu, D.-H., Wang, Y., Chen, H., Yan, C.-H., Chen, Y.-H., Han, W., Wang, F.-R., Wang, J.-Z., Liu, K.-Y. & Huang, X.-J. (2015) Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia: no difference in the high- and low-risk groups. *International Journal of Cancer*, **136**, 1697–1707.
- Mohty, M., Labopin, M., Volin, L., Gratwohl, A., Socie, G., Esteve, J., Tabrizi, R., Nagler, A., Rocha, V. Acute Leukemia Working Party of EBMT (2010) Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, **116**, 4439–4443.
- Montoro, J., Piñana, J.L., Hernández-Boluda, J.C., Hernani, R., Lorenzo, I., Pérez, A., Guerreiro, M., Balaguer-Roselló, 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*, **14**, 641–13.
- Nagafuji, K., Miyamoto, T., Eto, T., Kamimura, T., Taniguchi, S., Okamura, T., Ohtsuka, E., Yoshida, T., Higuchi, M., Yoshimoto, G., Fujisaki, T., Abe, Y., Takamatsu, Y., Yokota, S., Akashi, K. & Harada, M. (2013) Monitoring of minimal residual disease (MRD) is useful to predict prognosis of adult patients with Ph-negative ALL: results of a prospective study (ALL MRD2002 Study). *Journal of Hematology & Oncology*, **6**, 1–1.
- Nagler, A., Labopin, M., Dholaria, B., Finke, J., Brecht, A., Schanz, U., Niittyvuopio, R., Neubauer, A., Bornhauser, M., Santarone, S., Beelen, D., Shimoni, A., Rösler, W., Giebel, S., Savani, B.N. & Mohty, M. (2019) Second allogeneic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukaemia: a study on behalf of the Acute Leukaemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *British Journal of Haematology*, **186**, 767–776.
- Nakasone, H., Fuji, S., Yakushijin, K., Onizuka, M., Shinohara, A., Ohashi, K., Miyamura, K., Uchida, N., Takanashi, M., Ichinohe, T., Atsuta, Y., Fukuda, T., Ogata, M. Complication Working Group of Japanese Society for Hematopoietic Cell

- Transplantation (2017) Impact of total body irradiation on successful neutrophil engraftment in unrelated bone marrow or cord blood transplantation. *American Journal of Hematology*, **92**, 171–178.
- Nishiwaki, S., Miyamura, K., Ohashi, K., Kurokawa, M., Taniguchi, S., Fukuda, T., Ikegame, K., Takahashi, S., Mori, T., Imai, K., Iida, H., Hidaka, M., Sakamaki, H., Morishima, Y., Kato, K., Suzuki, R., Tanaka, J. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (2013) Impact of a donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Annals of Oncology*, **24**, 1594–1602.
- Ochs, L.A., Miller, W.J., Filipovich, A.H., Haake, R.J., McGlave, P.B., Blazar, B.R., Ramsay, N.K., Kersey, J.H. & Weisdorf, D.J. (1994) Predictive factors for chronic graft-versus-host disease after histocompatible sibling donor bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*, **13**, 455–460.
- Okasha, D., Kirkwood, A.A., Wrench, B., Lawrie, E., Zuborne Alapi, K., Clifton-Hadley, L., Morley, N., Patrick, P., Mitchell, R., Naughton, T., Marks, D.I. & Fielding, A.K. (2017) Post-induction MRD predicts high relapse risk following reduced intensity conditioned allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of adult ALL (UKALL14, ISRCTN 66541317). *Haematologica*, **102**, 326 (S802).
- Oliansky, D.M., Larson, R.A., Weisdorf, D., Dillon, H., Ratko, T.A., Wall, D., McCarthy, P.L. & Hahn, T. (2012a) The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: update of the 2006 evidence-based review. *Biology of blood and marrow transplantation*, **18**, 16–17.
- Oliansky, D.M., Larson, R.A., Weisdorf, D., Dillon, H., Ratko, T.A., Wall, D., McCarthy, P.L. & Hahn, T. (2012b) The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: update of the 2006 evidence-based review. *Biology of blood and marrow transplantation*, **18**, 18–36.e6.
- Oudin, C., Auquier, P., Bertrand, Y., Contet, A., Kanold, J., Sirvent, N., Thouvenin, S., Tabone, M.-D., Lutz, P., Ducassou, S., Plantaz, D., Dalle, J.-H., Gandemer, V., Beliard, S., Berbis, J., Vercasson, C., Barlogis, V., Baruchel, A., Leverger, G. & Michel, G. (2019) Metabolic syndrome in adults who received hematopoietic stem

- cell transplantation for acute childhood leukemia: an LEA study. *Bone marrow transplantation*, 1–7.
- Oudin, C., Simeoni, M.-C., Sirvent, N., Contet, A., Begu-Le Coroller, A., Bordigoni, P., Curtillet, C., Poiree, M., Thuret, I., Play, B., Massot, M.C., Chastagner, P., Chambost, H., Auquier, P. & Michel, G. (2011) Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. *Blood*, **117**, 4442–4448.
- Park, H., Byun, J.M., Koh, Y., Yoon, S.-S., Park, H., Lee, J., Shin, S.-J. & Youk, J. (2019) Comparison of Different Conditioning Regimens in Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Shows Superiority of Total Body Irradiation-Based Regimen for Younger Patients With Acute Leukemia: A Nationwide Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **19**, 1–11.
- Passweg, J.R., Baldomero, H., Bader, P., Bonini, C., Cesaro, S., Dreger, P., Duarte, R.F., Dufour, C., Kuball, J., Farge-Bancel, D., Gennery, A., ger, N.K.O., Lanza, F., Nagler, A., Sureda, A. & Mohty, M. (2016) Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40,000 transplants annually. *Bone Marrow Transplantation*, **51**, 786–792.
- Passweg, J.R., Baldomero, H., Bader, P., Bonini, C., Duarte, R.F., Dufour, C., Gennery, A., Kröger, N., Kuball, J., Lanza, F., Montoto, S., Nagler, A., Snowden, J.A., Styczynski, J. & Mohty, M. (2017) Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone marrow transplantation*, **52**, 811–817.
- Pavlů, J., Labopin, M., Niittyvuopio, R., Socie, G., Yakoub-Agha, I., Wu, D., Passweg, J., Beelen, D.W., Aljurf, M., Kröger, N., Labussière-Wallet, H., Perić, Z., Giebel, S., Nagler, A. & Mohty, M. (2019) Measurable residual disease at myeloablative allogeneic transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective registry study on 2780 patients from the acute leukemia working party of the EBMT. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, 108.
- Pavlů, J., Labopin, M., Zoellner, A.K., Sakellari, I., Stelljes, M., Finke, J., Fanin, R., Stuhler, G., Afanasyev, B.V., Bloor, A.J., Anagnostopoulos, A., Mohty, M., Giebel, S. & Nagler, A. (2017) Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Cancer*, **123**, 1965–1970.

- Peters, C., Dalles, J.-H., Locatelli, F., Poetschger, U., Pichler, H., Sedlacek, P., Buechner, J., Shaw, P.J., Staciuk Staciuk, R., Ifversen Ifversen, M., 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 (2020) TBI or chemotherapy based conditioning for children and adolescents with ALL: A prospective randomized multicenter-study 'FORUM' on behalf of the AIEOP-BFM-ALL-SG, IBFM-SG, INTREALL-SG and EBMT-PD-WP. *Haematologica*, **105**, S102.
- Pfeifer, H., Wassmann, B., Bethge, W., Dengler, J., Bornhäuser, M., Stadler, M., Beelen, D., Vucinic, V., Burmeister, T., Stelljes, M., Faul, C., Dreger, P., Kiani, A., Schäfer-Eckart, K., Schwerdtfeger, R., Lange, E., Kubuschok, B., Horst, H.A., Gramatzki, M., Brück, P., et al (2013) Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, **27**, 1254–1262.
- Pidala, J., Djulbegovic, B., Anasetti, C., Kharfan-Dabaja, M. & Kumar, A. (2011) Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission. *The Cochrane database of systematic reviews*, **86**, CD008818.
- Piemontese, S., Ciceri, F., Labopin, M., Bacigalupo, A., Huang, H., Santarone, S., Gorin, N.C., Koc, Y., Wu, D., Beelen, D., Tischer, J., Ehninger, G., Arcese, W., Nagler, A., Mohty, M. Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (2015) A survey on unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia*, **29**, 1069–1075.
- Pochon, C., Oger, E., Michel, G., Dalle, J.H., Salmon, A., Nelken, B., Bertrand, Y., Cavé, H., Cayuela, J.-M., Grardel, N., MacIntyre, E., Margueritte, G., Méchinaud, F., Rohrlich, P., Paillard, C., Demeocq, F., Schneider, P., Plantaz, D., Poirée, M., Eliaou, J.F., et al (2015) Follow-up of post-transplant minimal residual disease and chimerism in childhood lymphoblastic leukaemia: 90 d to react. *British Journal of Haematology*, **169**, 249–261.
- Poon, L.M., Hamdi, A., Saliba, R., Rondon, G., Ledesma, C., Kendrick, M., Qazilbash, M., Hosing, C., Jones, R.B., Popat, U.R., Nieto, Y., Alousi, A., Ciurea, S., Shpall, E.J., Champlin, R.E. & Kebriaei, P. (2013) Outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*, **19**, 1059–1064.

- Przepiorka, D., Weisdorf, D., Martin, P., Klingemann, H.G., Beatty, P., Hows, J. & Thomas, E.D. (1995) 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplantation*, **15**, 825–828.
- R Core Team (2018) R: A Language and Environment for Statistical Computing. Available at: <https://www.R-project.org/>.
- Ram, R., Storb, R., Sandmaier, B.M., Maloney, D.G., Woolfrey, A., Flowers, M.E.D., Maris, M.B., Laport, G.G., Chauncey, T.R., Lange, T., Langston, A.A., Storer, B. & Georges, G.E. (2011) Non-myeloablative conditioning with allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, **96**, 1113–1120.
- Ravandi, F., Othus, M., O'Brien, S.M., Forman, S.J., Ha, C.S., Wong, J.Y.C., Tallman, M.S., Paietta, E., Racevskis, J., Uy, G.L., Horowitz, M., Takebe, N., Little, R., Borate, U., Kebriaei, P., Kingsbury, L., Kantarjian, H.M., Radich, J.P., Erba, H.P. & Appelbaum, F.R. (2016) US Intergroup Study of Chemotherapy Plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome Positive ALL. *Blood Advances*, **1**, 250–259.
- Ribera, J.-M., Morgades, M., Montesinos, P., Tormo, M., Martínez Carballeira, D., González-Campos, J., Gil, C., Barba, P., García-Boyeró, R., Coll, R., Pedreño, M., Ribera, J., Mercadal, S., Vives, S., Novo, A., Genescà, E., Hernández-Rivas, J.-M., Bergua, J., Amigo, M.-L., Vall Llovera, F., et al (2020) A pediatric regimen for adolescents and young adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: Results of the ALLRE08 PETHEMA trial. *Cancer medicine*, **9**, 2317–2329.
- Ribera, J.-M., Oriol, A., Bethencourt, C., Parody, R., Hernández-Rivas, J.-M., Moreno, M.-J., del Potro, E., Torm, M., Rivas, C., Besalduch, J., Sanz, M.-Á., Ortega, J.-J. & PETHEMA Group, S. (2005) Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica*, **90**, 1346–1356.
- Ribera, J.-M., Oriol, A., González, M., Vidriales, B., Brunet, S., Esteve, J., del Potro, E., Rivas, C., Moreno, M.-J., Tormo, M., Martín-Reina, V., Sarrà, J., Parody, R., de Oteyza, J.P., Bureo, E., Bernal, M.-T., Programa Español de Tratamiento en Hematología Grupo Español de Trasplante Hemopoyético Groups (2010) Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell

- transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica*, **95**, 87–95.
- Ribera, J.-M., Oriol, A., Morgades, M., Montesinos, P., Sarrà, J., González-Campos, J., Brunet, S., Tormo, M., Fernández-Abellán, P., Guàrdia, R., Bernal, M.-T., Esteve, J., Barba, P., Moreno, M.-J., Bermúdez, A., Cladera, A., Escoda, L., García-Boyero, R., del Potro, E., Bergua, J., et al (2014) Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 1595–1604.
- Ringdén, O., Labopin, M., Tura, S., Arcese, W., Iriondo, A., Zittoun, R., Sierra, J. & Gorin, N.C. (1996) A comparison of busulphan versus total body irradiation combined with cyclophosphamide as conditioning for autograft or allograft bone marrow transplantation in patients with acute leukaemia. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *British Journal of Haematology*, **93**, 637–645.
- Ringdén, O., Remberger, M., Ruutu, T., Nikoskelainen, J., Volin, L., Vindeløv, L., Parkkali, T., Lenhoff, S., Sallerfors, B., Mellander, L., Ljungman, P. & Jacobsen, N. (1999) Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Blood*, **93**, 2196–2201.
- Roberts, K.G., Li, Y., Payne-Turner, D., Harvey, R.C., Yang, Y.-L., Pei, D., McCastlain, K., Ding, L., Lu, C., Song, G., Ma, J., Becksfort, J., Rusch, M., Chen, S.-C., Easton, J., Cheng, J., Boggs, K., Santiago-Morales, N., Iacobucci, I., Fulton, R.S., et al (2014) Targetable Kinase-Activating Lesions in Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **371**, 1005–1015.
- Rosko, A., Wang, H.-L., de Lima, M., Sandmaier, B., Khoury, H.J., Artz, A., Brammer, J., Bredeson, C., Farag, S., Kharfan-Dabaja, M., Lazarus, H.M., Marks, D.I., Bufarull, R.M., McQuirk, J., Mohty, M., Nishihori, T., Nivison-Smith, I., Rashidi, A., Ringden, O., Seftel, M., et al (2017) Reduced intensity conditioned allograft yields favorable survival for older adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *American Journal of Hematology*, **92**, 42–49.

- Roth-Guepin, G., Canaani, J., Ruggeri, A., Labopin, M., Finke, J., Cornelissen, J.J., Delage, J., Stuhler, G., Rovira, M., Potter, M., Stadler, M., Veelken, H., Cahn, J.-Y., Collin, M., Beguin, Y., Giebel, S., Nagler, A. & Mohty, M. (2017) Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia patients older than 60 years: a survey from the acute leukemia working party of EBMT. *Oncotarget*, **8**, 112972–112979.
- Saini, N.Y., Marin, D., Ledesma, C., Delgado, R., Rondon, G., Popat, U., Bashir, Q., Hosing, C., Nieto, Y., Alousi, A., Qazilbash, M.H., Ciurea, S.O., Shpall, E.J., Khouri, I.F., Kantarjian, H.M., Jabbour, E., Ravandi, F., Champlin, R. & Kebriaei, P. (2020) Impact of TKI maintenance post-allogeneic transplant in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*.
- Sanchez-Garcia, J., Serrano, J., Serrano-Lopez, J., Gomez-Garcia, P., Martinez, F., Garcia-Castellano, J.M., Rojas, R., Martin, C., Rodriguez-Villa, A., Molina-Hurtado, J.R., Alvarez, M.A., Casaño, J. & Torres-Gomez, A. (2013) Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL. *Bone Marrow Transplantation*, **48**, 396–402.
- Santarone, S., Pidala, J., Di Nicola, M., Field, T., Alsina, M., Ayala, E., Janssen, W., Kharfan-Dabaja, M.A., Ochoa, L., Perez, L., Perkins, J., Raychaudhuri, J., Fernandez, H. & Anasetti, C. (2011) Fludarabine and pharmacokinetic-targeted busulfan before allografting for adults with acute lymphoid leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation*, **17**, 1505–1511.
- Santoro, N., Ruggeri, A., Labopin, M., Bacigalupo, A., Ciceri, F., Gülbaş, Z., Huang, H., Afanasyev, B., Arcese, W., Wu, D., Koc, Y., Tischer, J., Santarone, S., Giebel, S., Mohty, M. & Nagler, A. (2017) Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Journal of Hematology & Oncology*, **10**, 113–11.
- Sauter, C.S., DeFilipp, Z., Inamoto, Y., Johnston, L., Nagler, A., Savani, B.N., Carpenter, P.A. & Perales, M.-A. (2019) ASBMT Statement on Routine Prophylaxis for Central Nervous System Recurrence of Acute Lymphoblastic Leukemia following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*, **25**, e86–e88.

- Savani, B.N., Labopin, M., Blaise, D., Niederwieser, D., Ciceri, F., Ganser, A., Arnold, R., Afanasyev, B., Vigouroux, S., Milpied, N., Hallek, M., Cornelissen, J.J., Schwerdtfeger, R., Polge, E., Baron, F., Esteve, J., Gorin, N.C., Schmid, C., Giebel, S., Mohty, M., et al (2016) Peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow after reduced intensity conditioning regimens for acute leukemia: a report from the ALWP of the EBMT. *Haematologica*, **101**, 256–262.
- Sebban, C., Lepage, E., Vernant, J.P., Gluckman, E., Attal, M., Reiffers, J., Sutton, L., Racadot, E., Michallet, M. & Maraninchi, D. (1994) Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **12**, 2580–2587.
- Seftel, M.D., Neuberg, D., Zhang, M.-J., Wang, H.-L., Ballen, K.K., Bergeron, J., Couban, S., Freytes, C.O., Hamadani, M., Kharfane-Dabaja, M.A., Lazarus, H.M., Nishihori, T., Paulson, K., Saber, W., Sallan, S.E., Soiffer, R., Tallman, M.S., Woolfrey, A.E., DeAngelo, D.J., Weisdorf, D.J., et al (2016) Pediatric-inspired therapy compared to allografting for Philadelphia chromosome-negative adult ALL in first complete remission. *American Journal of Hematology*, **91**, 322–329.
- Shi-Xia, X., Xian-Hua, T., Hai-Qin, X., Bo, F. & Xiang-Feng, T. (2010) Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma*, **51**, 50–60.
- Shimoni, A., Volchek, Y., Koren-Michowitz, M., Varda-Bloom, N., Somech, R., Shem-Tov, N., Yerushalmi, R. & Nagler, A. (2015) Phase 1/2 study of nilotinib prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, **121**, 863–871.
- Shouval, R., Labopin, M., Bondi, O., Mishan-Shamay, H., Shimoni, A., Ciceri, F., Esteve, J., Giebel, S., Gorin, N.C., Schmid, C., Polge, E., Aljurf, M., Kröger, N., Craddock, C., Bacigalupo, A., Cornelissen, J.J., Baron, F., Unger, R., Nagler, A. & Mohty, M. (2015) Prediction of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Mortality 100 Days After Transplantation Using a Machine Learning Algorithm: A European Group for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party Retrospective Data Mining Study. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 3144–3151.



- Shulman, H.M., Sullivan, K.M., Weiden, P.L., McDonald, G.B., Striker, G.E., Sale, G.E., Hackman, R., Tsoi, M.S., Storb, R. & Thomas, E.D. (1980) Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. **69**, 204–217.
- 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*, **20**, 1828–1834.
- Spinelli, O., Peruta, B., Tosi, M., Guerini, V., Salvi, A., Zanotti, M.C., Oldani, E., Grassi, A., Intermesoli, T., Micò, C., Rossi, G., Pietro Fabris, Lambertenghi-Delilliers, G., Angelucci, E., Barbui, T., Bassan, R. & Rambaldi, A. (2007) Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, **92**, 612–618.
- Spyridonidis, A., Labopin, M., Schmid, C., Volin, L., Yakoub-Agha, I., Stadler, M., Milpied, N., Socié, G., Browne, P., Lenhoff, S., Sanz, M.A., Aljurf, M., Mohty, M., Rocha, V. Immunotherapy Subcommittee of Acute Leukemia Working Party (2012) Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia*, **26**, 1211–1217.
- Srouf, S.A., Milton, D.R., Bashey, A., Karduss-Urueta, A., Malki, Al, M.M., Romee, R., Solomon, S., Nademanee, A., Brown, S., Slade, M., Perez, R., Rondon, G., Forman, S.J., Champlin, R.E., Kebriaei, P. & Ciurea, S.O. (2017) Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **23**, 318–324.
- Stock, W., Luger, S.M., Advani, A.S., Yin, J., Harvey, R.C., Mullighan, C.G., Willman, C.L., Fulton, N., Laumann, K.M., Malnassy, G., Paietta, E., Parker, E., Geyer, S., Mrózek, K., Bloomfield, C.D., Sanford, B., Marcucci, G., Liedtke, M., Claxton, D.F., Foster, M.C., et al (2019) A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood*, **133**, 1548–1559.

- Szczepański, T. (2007) Why and how to quantify minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia*, **21**, 622–626.
- Tanaka, J., Kanamori, H., Nishiwaki, S., Ohashi, K., Taniguchi, S., Eto, T., Nakamae, H., Minagawa, K., Miyamura, K., Sakamaki, H., Morishima, Y., Kato, K., Suzuki, R., Nishimoto, N., Oba, K. & Masauzi, N. (2013) Reduced-intensity vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone marrow transplantation*, **48**, 1389–1394.
- Tanguy-Schmidt, A., Rousselot, P., Chalandon, Y., Cayuela, J.-M., Hayette, S., Vekemans, M.-C., Escoffre, M., Huguet, F., Rea, D., Delannoy, A., Cahn, J.-Y., Vernant, J.-P., Ifrah, N., Dombret, H. & Thomas, X. (2013) Long-Term Follow-Up of the Imatinib GRAAPH-2003 Study in Newly Diagnosed Patients with De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A GRAALL Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 150–155.
- Tekgündüz, E., Kaynar, L., Göker, H., Kaya, A.H., Turak, E.E., Eliaçık, E., Kayıkçı, Ö., Cetin, M., Büyükaşık, Y., Eser, B. & Altuntaş, F. (2016) Retrospective analysis of adult patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: A multicenter experience of daily practice. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, **54**, 41–47.
- Teng, C.-L.J., Yu, J.-T., Chen, H.-C. & Hwang, W.-L. (2013) Maintenance therapy with dasatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Annals of Hematology*, **92**, 1137–1139.
- Terwey, T.H., Hemmati, P.G., Martus, P., Dietz, E., Vuong, L.G., Massenkeil, G., Dörken, B. & Arnold, R. (2010) A modified EBMT risk score and the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index for pre-transplant risk assessment in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, **95**, 810–818.
- Terwey, T.H., Hemmati, P.G., Nagy, M., Pfeifer, H., Gökbuget, N., Brüggemann, M., Le Duc, T.M., le Coutre, P., Dörken, B. & Arnold, R. (2014) Comparison of Chimerism and Minimal Residual Disease Monitoring for Relapse Prediction after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 1522–1529.

- Terwey, T.H., Massenkeil, G., Tamm, I., Hemmati, P.G., Neuburger, S., Martus, P., Dörken, B., Hoelzer, D. & Arnold, R. (2008) Allogeneic SCT in refractory or relapsed adult ALL is effective without prior reinduction chemotherapy. *Bone Marrow Transplantation*, **42**, 791–798.
- Thomas, X., Boiron, J.-M., Huguet, F., Dombret, H., Bradstock, K., Vey, N., Kovacsovic, T., Delannoy, A., Fegueux, N., Fenaux, P., Stamatoullas, A., Vernant, J.-P., Tournilhac, O., Buzyn, A., Reman, O., Charrin, C., Boucheix, C., Gabert, J., Lhéritier, V. & Fièvre, D. (2004) Outcome of Treatment in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of the LALA-94 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **22**, 4075–4086.
- Tomblyn, M.B., Arora, M., Baker, K.S., Blazar, B.R., Brunstein, C.G., Burns, L.J., DeFor, T.E., Dusenbery, K.E., Kaufman, D.S., Kersey, J.H., MacMillan, M.L., McGlave, P.B., Miller, J.S., Orchard, P.J., Slungaard, A., Tomblyn, M.R., Vercellotti, G.M., Verneris, M.R., Wagner, J.E. & Weisdorf, D.J. (2009) Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 3634–3641.
- Walker, I., Panzarella, T., Couban, S., Couture, F., Devins, G., Elemetry, M., Gallagher, G., Kerr, H., Kuruvilla, J., Lee, S.J., Moore, J., Nevill, T., Popradi, G., Roy, J., Schultz, K.R., Szwajcer, D., Toze, C., Foley, R. Canadian Blood and Marrow Transplant Group (2016) Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *The Lancet. Oncology*, **17**, 164–173.
- Wetzler, M., Watson, D., Stock, W., Koval, G., Mulkey, F.A., Hoke, E.E., McCarty, J.M., Blum, W.G., Powell, B.L., Marcucci, G., Bloomfield, C.D., Linker, C.A. & Larson, R.A. (2014) Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of CALGB Study 10001 (Alliance). *Haematologica*, **99**, 111–115.
- Wood, W.A., Lee, S.J., Brazauskas, R., Wang, Z., Aljurf, M.D., Ballen, K.K., Buchbinder, D.K., Dehn, J., Freytes, C.O., Lazarus, H.M., LeMaistre, C.F., Mehta, P., Szwajcer, D., Joffe, S. & Majhail, N.S. (2014) Survival improvements in adolescents and young adults after myeloablative allogeneic transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation*, **20**, 829–836.

- Wu, X., He, G., Fa, Y., Ma, X., Wu, D., Ai, H., Huang, X., Han, Y., Xu, Y., Sun, A., Wu, Q., Tang, X. & Fu, Z. (2013) Comparable outcomes of partially matched related and matched related allogeneic hematopoietic cell transplantation following reduced-intensity conditioning in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Hematology*, **98**, 456–462.
- Yan, C.-H., Jiang, Q., Wang, J., Xu, L.-P., Liu, D.-H., Jiang, H., Chen, H., Zhang, X.-H., Liu, K.-Y. & Huang, X.-J. (2014) Superior Survival of Unmanipulated Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared with Chemotherapy Alone Used as Post-Remission Therapy in Adults with Standard-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 1314–1321.
- Yanada, M., Takeuchi, J., Sugiura, I., Akiyama, H., Usui, N., Yagasaki, F., Kobayashi, T., Ueda, Y., Takeuchi, M., Miyawaki, S., Maruta, A., Emi, N., Miyazaki, Y., Ohtake, S., Jinnai, I., Matsuo, K., Naoe, T., Ohno, R. Japan Adult Leukemia Study Group (2006) High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 460–466.
- Yu, J., Ge, X., Luo, Y., Shi, J., Tan, Y., Lai, X., Zhao, Y., Ye, Y., Zhu, Y., Zheng, W. & Huang, H. (2020) Incidence, risk factors and outcome of extramedullary relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with adult acute lymphoblastic leukemia. *Annals of Hematology*, **109**, 944–10.
- Zhao, X.S., Liu, Y.R., Xu, L.-P., Wang, Y., Zhang, X.-H., Chen, H., Chen, Y.-H., Han, W., Sun, Y.Q., Yan, C.-H., Mo, X.-D., Wang, Y.Z., Fan, Q.Z., Wang, X.Y., Liu, K.-Y., Huang, X.-J. & Chang, Y.J. (2019) Minimal residual disease status determined by multiparametric flow cytometry pretransplantation predicts the outcome of patients with ALL receiving unmanipulated haploidentical allografts. *American Journal of Hematology*, **94**, 512–521.
- Zhao, X.S., Liu, Y.R., Zhu, H.-H., Xu, L.-P., Liu, D.-H., Liu, K.-Y. & Huang, X.-J. (2012) Monitoring MRD with flow cytometry: an effective method to predict relapse for ALL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology*, **91**, 183–192.
- Zhou, Y., Slack, R., Jorgensen, J.L., Wang, S.A., Rondon, G., de Lima, M., Shpall, E., Popat, U., Ciurea, S., Alousi, A., Qazilbash, M., Hosing, C., O'Brien, S., Thomas, D.,

Kantarjian, H., Medeiros, L.J., Champlin, R.E. & Kebriaei, P. (2014) The Effect of Peritransplant Minimal Residual Disease in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **14**, 319–326.