

Quimioterapia intensiva asociada a imatinib en leucemia linfoblástica aguda del adulto, Philadelphia positivo. Experiencia en un hospital público

RAFAEL BENAVENTE^{1,5}, FERNANDO CID^a,
BÁRBARA PUGA^{1,5}, JAVIERA MOLINA¹, FRANCISCA BASS¹,
ALEJANDRO ANDRADE¹, VIRGINIA MONARDES^{2,b},
ANDREA ENCINA^{3,c}, MARÍA ELENA CABRERA^{4,5}

Intensive chemotherapy with tyrosine kinase inhibitors in philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia

Background: Before the advent of tyrosine kinase inhibitors (TKIs), patients with Philadelphia-positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL) had a poor prognosis. The association of TKIs to intensive chemotherapy (CT) improved outcome. **Aim:** To evaluate results of an intensive CT protocol including TKI in a public hospital in Santiago, Chile. **Material and Methods:** All patients with Ph+ALL diagnosed between January 2010 and February 2019, and who met inclusion criteria for intensive CT, received the Ph+ALL national protocol in association with imatinib and were included in this analysis. **Results:** Thirty-five patients aged 15 to 59 years received treatment. Complete response (CR) was obtained in 97%. Measurable residual disease (MRD) was negative in 61% (19/31 evaluable cases) during follow-up, and 55% (16/29) were MRD (-) before three months. Relapse was observed in 13 cases. Three patients underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT), two in CR1. The overall survival (OS) and event-free survival (EFS) at three years were 52 and 34%, respectively. In patients who achieved MRD negativity before three months, no statistically significant differences in OS (64 and 42% respectively, $p = 0.15$) or EFS (35 and 32% respectively, $p = 0.37$) were observed. **Conclusions:** The prognosis of Ph+ALL improved with the association of imatinib to intensive CT. MRD-negative status before three months in this series was not significantly associated with better outcomes. Our series suggests that the Ph+ALL national protocol associated to TKI is a therapeutic alternative with high CR and acceptable MRD (-) rates.

(Rev Med Chile 2021; 149: 1249-1257)

Key words: Cohort Studies; Imatinib; Imatinib Mesylate; Philadelphia Chromosome; Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma.

El cromosoma Philadelphia (Ph), t(9;22)(q34;q11.2) es la anomalía citogenética más común en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) del adulto^{1,2}. Resulta de la translocación entre el oncogén *ABL1* en el brazo largo del cro-

mosoma 9 y un punto de quiebre (*BCR*) en el brazo largo del cromosoma 22, resultando en el gen fusión *BCR-ABL1* que codifica una proteína oncogénica con actividad tirosina kinasa. En aproximadamente dos tercios de los casos expresa una

¹Unidad Hematología Intensiva, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

²Laboratorio Biología Molecular, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

³Laboratorio Citogenética, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

⁴Unidad Hematología Clínica, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

⁵Departamento de Medicina Interna Oriente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aResidente Oncología Médica, Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

^bBioquímica.

^cTecnóloga médica.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 23 de diciembre de 2020, aceptado el 25 de mayo de 2021.

Correspondencia a:

Dr. Rafael Benavente A.

Unidad Hematología Intensiva, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

ri_benavente@uchile.cl

proteína de 190 kDa y el resto 210 kDa, más propia de la leucemia mieloide crónica. Menos frecuente resulta la expresión de ambas proteínas³.

La LLA Ph+ aumenta progresivamente con la edad, de alrededor 5% en < 20 años, 15%-30% entre 20-49 años y más de 50% en mayores de 50 años^{1,2}. Hasta hace pocos años, la presencia de Ph+ era el factor pronóstico más adverso en LLA, con sobrevida que no superaba los 16 meses con quimioterapia (QT) convencional⁴⁻⁶, siendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico la primera opción terapéutica que mostró potencial curativo en aquellos pacientes que lograban remisión completa (RC).

Con la introducción de inhibidores tirosina kinasa (ITK) en combinación con QT intensiva, el pronóstico mejoró dramáticamente. Los resultados fueron sorprendentes, con tasas de RC de 90%-97% mejorando notablemente el acceso a TPH y la sobrevida global (SG)⁷⁻¹⁰. Imatinib fue el primer ITK con efecto sobre *BCR-ABL1* utilizado en LLA Ph+; más recientemente, se han utilizado otros inhibidores como dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib¹¹⁻¹³. A pesar de la mejoría pronóstica, el mayor problema en LLA Ph(+) sigue siendo la expresión de mutaciones resistentes de *BCR-ABL1* que inducen a recaída, aún después del TPH. Recientemente se ha observado que aquellos pacientes con patrones sensibles, que logran enfermedad mínima residual (EMR) negativa precozmente, a los 3-5 meses de iniciada la quimioterapia, presentan sobrevida libre de recaída similar con o sin TPH^{9,12,14}. No está claro aún cuál es el tratamiento de inducción óptimo, cuál ITK preferir, su dosis y tiempo de uso, como tampoco el rol definitivo del TPH¹⁵.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar de forma retrospectiva la evolución de los pacientes con LLA Ph+ del Hospital del Salvador que recibieron QT intensiva e imatinib. Dicho tratamiento se inició el año 2010 como un protocolo piloto, intentando impactar en la sobrevida, en momentos en que sólo los pacientes menores de 40 años con donante familiar idéntico (DFI) podían acceder al programa de TPH.

Material y Métodos

Diseño y criterios de inclusión

Se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de LLA Ph+ que recibieron QT intensiva

asociado a ITK entre enero de 2010 y febrero de 2019 en la Sección de Hematología del Hospital del Salvador. Los criterios de inclusión para QT intensiva, definidos en el protocolo nacional de LLA en el año 2010¹⁶, fueron: edad ≤ 60 años, performance status (PS) < 4 según la escala de la ECOG (East Cooperative Oncology Group), ausencia de cáncer concomitante activo o cualquier otra patología que contraindicara la QT intensiva, tales como: insuficiencia renal crónica con creatinina > 2 g/l, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección < 50%, insuficiencia respiratoria crónica y VIH.

Tratamiento

Se utilizó el esquema institucional de quimioterapia, "LLA altas dosis", basado en protocolos infantiles de LLA en recaída¹⁶ y similar a HyperCVAD en su concepción (Figura 1). Se asoció imatinib (Glivec®, Novartis), aportado por el Programa Internacional de Ayuda a los Pacientes de Glivec (GIPAP, por sus siglas en inglés), 400-600 mg/día según toxicidad, desde el diagnóstico y de manera indefinida, salvo recaída o aparición de eventos adversos. En todos los pacientes se realizó profilaxis de sistema nervioso central (SNC) con QT intratecal (IT) triple con metotrexato (MTX), citarabina y betametasona. Los pacientes con compromiso de SNC al diagnóstico recibieron QT IT triple cada 3 días, hasta negativización del líquido cefalorraquídeo (LCR) y luego, dos dosis adicionales, además de radioterapia (RT) de SNC y neuroeje.

Respuesta

Se definió remisión completa (RC) la presencia de < 5% de blastos en médula ósea (MO), luego de recuperar la aplasia post segundo ciclo de QT. Remisión parcial (RP) se definió a la presencia de 5%-25% de blastos en MO, luego de recuperar la aplasia post segundo ciclo de QT. Refractario a la presencia de > 25% de blastos, luego de recuperar la aplasia post segundo ciclo de QT. Se definió recaída a la presencia de > 5% de blastos en MO o enfermedad extramedular, luego de haber alcanzado RC.

Trasplante

Entre los años 2004-2015, sólo los pacientes menores de 40 años que lograron RC y contaran con DFI tenían acceso al programa de TPH. Desde

Los pacientes se clasifican en 2 grupos:

S1: Candidatos a TPH alogénico / S2: Sin acceso a TPH alogénico

GRUPO	SEM	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
S1		R1	G	R2				R1			R2			TPH Alogénico											
S2		R1	G	R2				R1			R2			R1			R2			R1			R2	D24	

	Medicamento	Dosis	Administración Día(s)	Vía
BLOCK R1	Metotrexato Citarabina Betametasona	15 mg 50 mg 4 mg	1	IT
	Dexametasona	20 mg/m ² /día	1, 2, 3, 4 y 5	EV
	Mercaptopurina	100 mg/ m ² /día	1, 2, 3, 4 y 5	VO
	Vincristina	1,5 mg/m ² /día (dosis máxima 2 mg)	1 y 6	EV
	Metotrexato	1.000 mg/m ²	1	EV
	Citarabina	2000 mg/m ² / dosis cada 12 hrs.	5	EV
	Asparaginasa	10.000 U/ m ²	6	IM

	Medicamento	Dosis	Día de administración	Vía
BLOCK R2	Metotrexato Citarabina Betametasona	15 mg 50 mg 4 mg	1	IT
	Dexametasona	20 mg/m ² /día	1, 2, 3, 4 y 5	EV
	Tioguanina	100 mg/ m ² /día	1, 2, 3, 4 y 5	VO
	Vincristina	1,5 mg/m ² /día (dosis máxima 2 mg)	1	EV
	Metotrexato	1.000 mg/m ²	1	EV
	Ifosfamida	400 mg/m ² /día	1, 2, 3, 4 y 5	EV
	Mesna	150 mg/m ² /dosis	1, 2, 3, 4 y 5	EV
	Daunorrubicina	35 mg/m ² /día	5	EV
	Asparaginasa	10.000 U/ m ²	6	IM

Figura 1. Esquema de tratamiento protocolo Leucemia linfoblástica aguda altas dosis. Programa de Drogas Antineoplásicas del Adulto (PANDA), Ministerio de Salud, Chile. SEM: semana de tratamiento. D24: quimioterapia de mantención (24 meses). TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos. G: Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). IT: intratecal. EV: endovenoso. VO. Vía oral. IM: intramuscular.

2016, se inició el programa de TPH haploidéntico con depleción de linfocitos T *in vivo*, en pacientes sin DFI hasta los 45 años. A partir de 2020, se incrementó la edad hasta 60 años. El tratamiento de la recaída consistió en esquema IDA-FLAG (idarubicina, fludarabina, citarabina y G-CSF) asociado a dasatinib.

Se realizó seguimiento clínico, con hemo-

grama, perfil bioquímico y citología en LCR. Se consignaron las complicaciones y reacciones adversas. El soporte médico se entregó en base a protocolos institucionales. La SG se consideró desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa. La sobrevida libre de eventos (SLE) se consideró desde el diagnóstico hasta la recaída o muerte.

Diagnóstico molecular y monitoreo de enfermedad mínima residual

Se realizó estudio por reacción de polimerasa en cadena en tiempo real (RT-PCR) para la detección de transcritos de *BCR/ABL1* p190 o p210 en muestra de MO al diagnóstico. Para el seguimiento, se utilizó PCR cuantitativa en tiempo real (Q-RT-PCR) en muestra de MO. Los niveles de transcrito *BCR-ABL1* fueron normalizados en relación al número de transcritos del gen control *ABL1*. Se definió EMR negativa como una relación *BCR-ABL1/ABL1* igual a cero¹⁷.

Análisis estadístico

La estimación de la SG y la SLE se realizaron mediante método de Kaplan Meier. Se evaluó el impacto de la EMR negativa a los 3 meses en la SG y SLE mediante prueba de Logrank. Se utilizó el software STATA 11.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Metropolitano Oriente y se respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki 2013. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado previo al inicio del tratamiento.

Resultados

Características clínicas y dosis de ITK

Entre enero de 2010 y febrero de 2019 se diagnosticó 188 casos de LLA, de los cuales 45 fueron Ph+ (24%). Se excluyeron del protocolo 10 pacientes; ocho por edad > 60 años y dos por PS 4. Treinta y cinco recibieron QT intensiva + ITK, que constituyó el grupo del estudio. Las características demográficas, clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico se presentan en la Tabla 1. Una paciente tenía antecedente de cáncer de mama tratada con QT y RT 5 años antes y otra, cáncer cérvico uterino, tratada sólo con cirugía, ambas incluidas. Se asoció imatinib 400 mg/día en 25 casos, 600 mg/día en 9 casos y se mantuvo dasatinib 100 mg/día en un caso por haberse iniciado en otro centro. La mediana de uso de imatinib fue de 12 meses (rango 0-102).

Respuesta hematológica

Treinta y cuatro pacientes (97%) lograron RC, un paciente falleció en inducción por insuficien-

cia respiratoria (aspergilosis pulmonar posible). Tres pacientes tuvieron acceso a TPH, uno DFI y dos haploidéntico, dos en RC1 y uno en RC2. Trece pacientes han recaído, siete en MO, cuatro en SNC exclusivo y dos con recaída combinada (Figura 2). El tiempo medio a la recaída fue 12 meses (rango 2-34).

Evaluación de EMR

Se realizó estudio molecular de seguimiento en 31/35 casos. La enfermedad mínima residual (EMR) fue negativa en algún momento de la evolución en 61% (19/31 casos) y en 55% (16/29) se obtuvo antes de los 3 meses.

Tabla 1. Características y desenlaces clínicos de 35 pacientes con LLA Ph+

Características	n (%)
n pacientes	35
Edad, media (rango)	42 (15-59)
Sexo, masculino	22 (63%)
Leucocitos (x 10 ³ /mm ³), media, rango	17,4 (1,5-532,0)
Hemoglobina (g/dl)	7,4 (3,3-14)
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	33,0 (3,0-256,0)
Transcrito molecular	
p190	26 (74%)
p210	8 (23%)
p190+210	1 (3%)
Citogenética y biología molecular (n = 31)	
Ph+ exclusivo y/o con otras alteraciones	28 (90%)
Citogenética (-), FISH(-), RT-PCR(+)	2 (6%)
Citogenética (-), FISH(+), RT-PCR(+)	1 (3%)
Citogenética NE, RT-PCR(+)	4
Compromiso SNC al diagnóstico	3 (8%)
Remisión hematológica	34/35 (97%)
EMR negativa durante la evolución	19/31 (61%)
EMR negativa a los 3 meses	16/29 (55%)
Seguimiento medio, meses (rango)	12,5 (1-104)
Sobrevida global a 3 años	52%
Sobrevida libre eventos a 3 años	34%

LLA: Leucemia linfoblástica aguda. Ph: cromosoma Philadelphia. FISH: Hibridización con fluorescencia *in situ*. NE: no evaluable. RT-PCR: reacción en cadena de polimerasa en tiempo real. SNC: sistema nervioso central. EMR: enfermedad mínima residual.

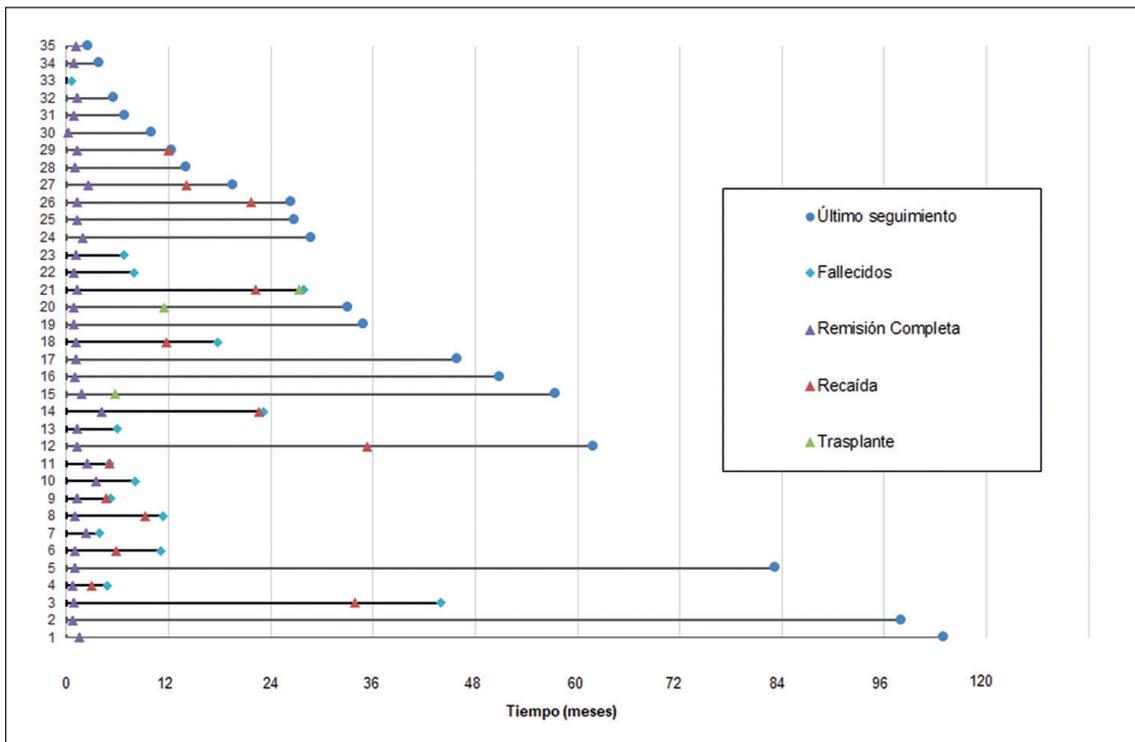


Figura 2. Principales hitos clínicos de 35 pacientes consecutivos diagnosticados con LLA Ph+ y tratados con QT intensiva asociado a ITK. Se muestran ordenados de abajo hacia arriba según fecha de diagnóstico, mediante "diagrama de nadadores" (swimmer's plot). LLA: Leucemia linfoblástica aguda. Ph+: cromosoma Philadelphia. QT: quimioterapia. ITK: inhibidor de tirosín kinasa.

Toxicidad

Veintinueve pacientes (83%) presentaron episodios de neutropenia febril de alto riesgo durante los períodos de aplasia, con buena respuesta a tratamiento. Cinco pacientes presentaron Aspergilosis pulmonar invasiva posible, uno de los cuales falleció por esta causa en inducción. Un paciente presentó toxicidad severa al MTX IT. En cuatro pacientes fue necesario suspender la QT intensiva por mala tolerancia o múltiples infecciones, indicándose en dos de ellos QT de mantención asociado a ITK. Tres pacientes presentaron toxicidad a imatinib durante la inducción, incluyendo anasarca, hiperglicemia, diarrea y síndrome extrapiramidal. Debido a lo anterior, en dos casos fue necesario suspender temporalmente el ITK.

Sobrevida

Con una mediana de seguimiento de 14 meses (rango 1-104) para toda la cohorte y de 28 meses (rango 3-104) para aquellos vivos al momento

del análisis, la SG y SLE a 3 años fue 52% y 34%, respectivamente (Figuras 3 y 4). La SG a 3 años de los pacientes que lograron la EMR negativa a los 3 meses y aquellos que no, fue 64% y 42% ($p = 0,15$), respectivamente. La SLE a 3 años fue 35% y 32% ($p = 0,37$), respectivamente. (Figuras 4 y 5). Al cierre del seguimiento, 15 pacientes habían fallecido; diez por progresión de la leucemia, uno por enfermedad injerto contra huésped (EICH) agudo (día +54) y cuatro por infecciones relacionadas a quimioterapia.

Discusión

Presentamos una serie nacional evaluando los resultados de la QT asociada al uso de imatinib en LLA Ph+. Los resultados muestran su impacto en lograr excelentes tasas de RC y una mejoría de la supervivencia. En nuestra serie sólo un paciente

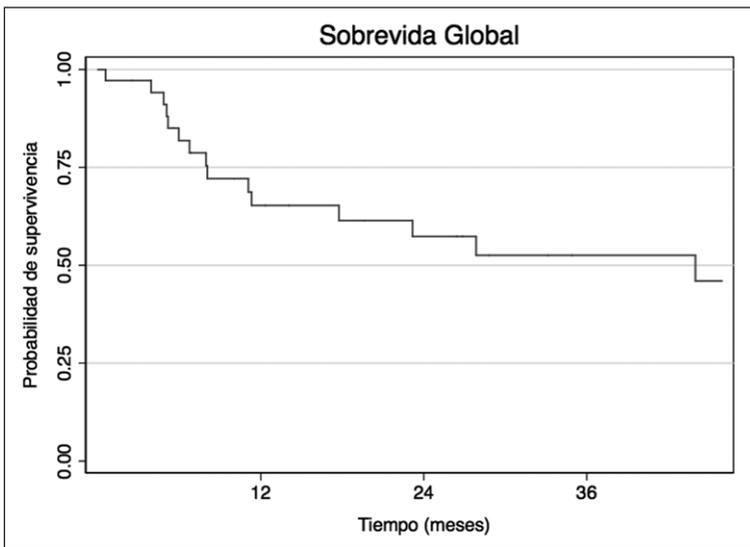


Figura 3. Probabilidad acumulada de supervivencia global en LLA Ph+, tratados con QT intensiva asociado a imatinib (n = 35 casos). LLA: Leucemia linfoblástica aguda. Ph+: cromosoma Philadelphia. QT: quimioterapia. ITK: inhibidor de tirosín kinasa.

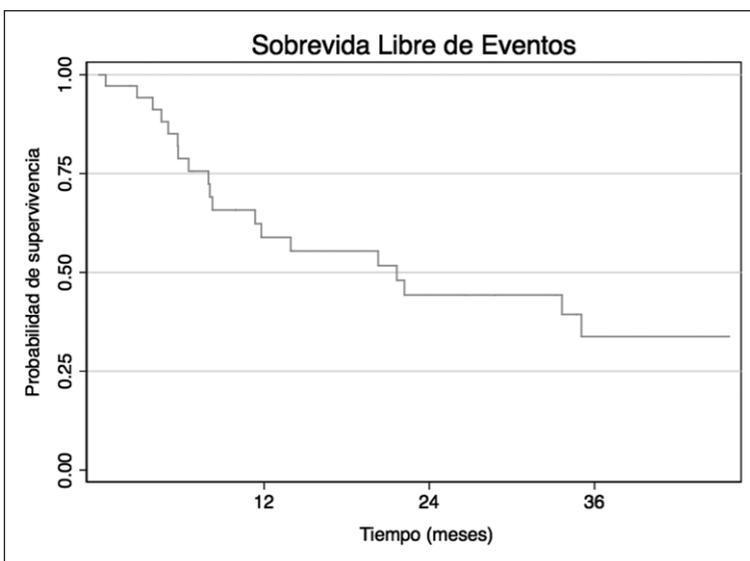


Figura 4. Probabilidad acumulada de supervivencia libre de enfermedad en LLA Ph+, tratados con QT intensiva asociado a imatinib (n = 35 casos). LLA: Leucemia linfoblástica aguda. Ph+: cromosoma Philadelphia. QT: quimioterapia. ITK: inhibidor de tirosín kinasa.

no logró RC falleciendo durante la inducción. A pesar que un bajo porcentaje accedió al TPH alogénico, única terapia curativa reconocida, aproximadamente la mitad de los pacientes logra supervivida a 3 años.

Las características de la población estudiada respecto a género, promedio y rango etario fueron similares a lo descrito en series internacionales^{5,7}, así como también la distribución de los transcritos p190 y p210 de la proteína *BCR-ABL1*. Se describe

que entre 50% y 80% de los casos expresan p190 (74% en nuestra serie) y en forma infrecuente la expresión de ambas proteínas⁶. En cuanto a la dosis de imatinib, fue similar a la utilizada en publicaciones internacionales, entre 300 y 600 mg día.

La tasa de RC hematológica alcanzada en nuestro estudio (97%) es similar a la descrita en otros estudios, en general con valores superiores al 93%^{7,9,10}, lo mismo que la EMR negativa acumulativa de nuestro estudio (61%) que en la literatura

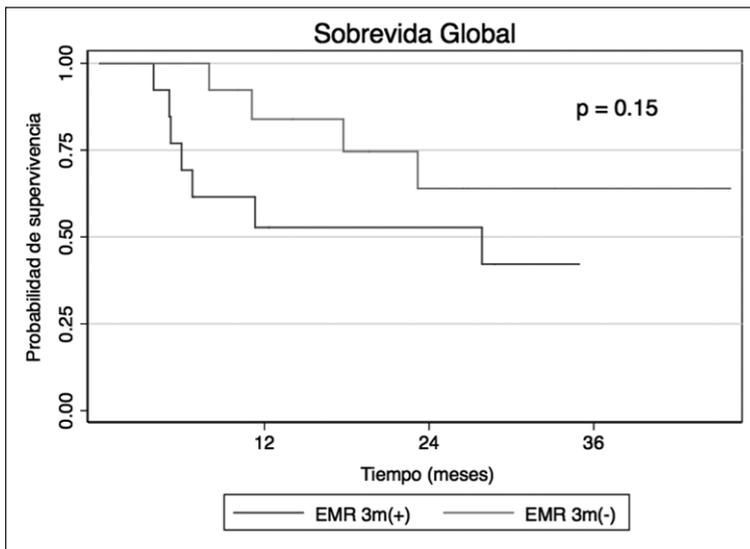


Figura 5. Probabilidad acumulada de supervivencia global en LLA Ph+, tratados con QT intensiva asociado a imatinib, según EMR a los tres meses (n = 29 casos). LLA: Leucemia linfoblástica aguda. Ph+: cromosoma Philadelphia. QT: quimioterapia. ITK: inhibidor de tirosín kinasa. EMR: enfermedad mínima residual.

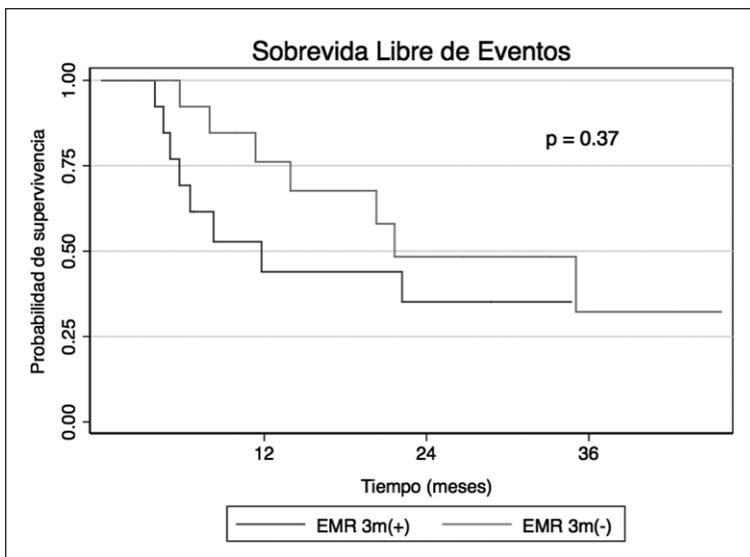


Figura 6. Probabilidad acumulada de supervivencia libre de enfermedad LLA Ph+, tratados con QT intensiva asociado a imatinib, según EMR a los tres meses (n = 29 casos). LLA: Leucemia linfoblástica aguda. Ph+: cromosoma Philadelphia. QT: quimioterapia. ITK: inhibidor de tirosín kinasa. EMR: enfermedad mínima residual.

varía entre 50% y 85%^{11,14}. Sin embargo, la meta actual es lograr EMR negativa precozmente. Varios estudios han demostrado que los pacientes que logran este hito a los 3 meses de iniciada la quimioterapia, tienen una supervivencia significativamente mejor^{11,14,15} aún sin recibir un TPH alogénico. En una serie del MD Anderson Cancer Center¹⁴ la SG media de aquellos con respuesta precoz versus aquellos con respuesta más tardía, fue 127 meses versus 38 meses, respectivamente (p = 0,0009).

La SG y supervivencia libre de recaída a 4 años de este subgrupo, fue 66% y 63%, respectivamente. En nuestro estudio 51% de los casos evaluados obtuvo EMR negativa a los 3 meses, y en seis de los cuales se mantiene con 10-51 meses de observación, sin haber recibido un trasplante, con una tendencia a una supervivencia superior sin alcanzar significancia estadística, debido probablemente al reducido número de pacientes.

Con el uso de ITK de segunda o tercera genera-

ción, se describen aún mayor número de pacientes con EMR negativa precoz; con dasatinib 60%¹⁴ o ponatinib 73%¹³, asociado a mayores efectos adversos. La remisión molecular precoz definiría un subgrupo de pacientes con pronóstico favorable, en los cuales podría ser discutible un TPH en RC1¹¹⁻¹⁵. Esta opción, sin embargo, no ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados, por lo que el TPH alogénico en RC1 sigue siendo considerado el estándar. La mayor sensibilidad a nuevos ITK han permitido además, plantear migrar desde esquemas de QT intensivos a alternativas menos tóxicas¹⁹ o incluso libres de quimioterapia²⁰, accediendo a tratamiento pacientes de mayor edad o con comorbilidades.

La SG y SLE a 3 años del total de pacientes en nuestro estudio es inferior a lo reportado en la literatura. Estudios con imatinib muestran rangos de SG a 5 años 43%-50%^{8-10, 17}. En el reporte de Tanguy-Schmidt et al.⁸, que incluye sólo menores de 60 años (como nuestra serie), se describe una SG de 52% a 4 años. Esta diferencia puede deberse, entre otras razones, a un menor acceso a TPH en nuestra serie. Con ITK más potentes, las sobrevividas a 3 años superan el 70%^{12,13,18}.

Respecto a la toxicidad del tratamiento, hubo sólo una muerte por infección en inducción, a pesar que la gran mayoría de los pacientes presentaron al menos un episodio de neutropenia febril. La toxicidad del imatinib fue baja y manejable.

La profilaxis de SNC se mantiene como parte importante del tratamiento de pacientes con LLA. En nuestro estudio un tercio de los casos (4/13) recayeron en forma exclusiva en SNC, problema no resuelto incluso con dasatinib, que tiene mayor penetrancia al SNC¹⁸.

La edad y la falta de fuentes alternativas de donante fueron la mayores limitantes para el acceso a TPH alogénico en este período, lo que explica el bajo número de pacientes trasplantados. Sin embargo, hay estudios que demuestran similar evolución en pacientes con y sin trasplante¹², con SG a 3 años de 76% versus 71,3% ($p = 0,56$) con ITK más potente^{12,13}. Por lo tanto, el uso de QT intensiva asociado a ITK, con intención de lograr EMR negativa precoz, podría ser un enfoque válido para ser considerado en situaciones de menor acceso a TPH. La medición del transcrito *BCR-ABL1* es una herramienta fundamental en el diagnóstico y seguimiento de esta patología, donde lograr EMR negativa a los 3 meses, es un factor

predictivo de sobrevida y debe establecerse como la meta a alcanzar. Los pacientes que logran EMR negativa precozmente, potencialmente podrían continuar consolidación y mantención con ITK, sin la necesidad de exponerlos a la morbilidad de un TPH alogénico¹⁵. Como ya se ha mencionado, esta estrategia no ha sido evaluada en ensayos clínicos y debe ser discutida caso a caso, sopesando cuidadosamente sus riesgos.

Creemos que nuestra serie es relevante por ser la primera experiencia nacional reportada y presentar además un grupo relativamente homogéneo de pacientes respecto de la estrategia terapéutica utilizada. Sin embargo, presenta varias limitaciones. Se trata de un análisis retrospectivo. No se contó con la evaluación precoz de biología molecular en todos los pacientes. El seguimiento es relativamente corto, considerando la posibilidad de recaídas más tardías en LLA.

En conclusión, la leucemia linfoblástica aguda Ph+ presenta una mejoría importante en los últimos años, con la incorporación de los ITK al tratamiento con quimioterapia intensiva. Nuestra serie sugiere que el protocolo nacional ("LLA altas dosis") asociado a ITK, ha logrado un impacto favorable en la sobrevida, con la mitad de los pacientes vivos a tres años. Considerando que el TPH alogénico sigue siendo el tratamiento estándar de consolidación, las elevadas tasas de remisión hematológica y molecular de este protocolo, lo validan como QT de inducción para acceder a este procedimiento. Todavía está por definir la duración, dosis y tipo de ITK que ofrezca las mejores respuestas terapéuticas.

Referencias

1. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007; 109(8): 3189-97.
2. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, Orlando SM, Silvestri D, Fazi P, et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica* 2013; 98 (11); 1702-10.

3. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1998; 91 (11): 3995-4019.
4. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K, Carroll AJ, Tantravahi R, Block AW, et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the Cancer and Leukemia Group B experience. *Blood*. 1999; 93 (11): 3983-93.
5. Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, Janssen B, Rieder H, Janssen JW, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 2002; 99 (5): 1536-43.
6. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Current Treatment and Future Perspectives. *Cancer* 2011; 117 (8): 1583-94.
7. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, Beelen DW, Beck J, Stelljes M, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as frontline therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2006; 108 (5): 1469-77.
8. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, Cayuela JM, Hayette S, Vekemans MC, et al. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19 (1): 150-5.
9. Daver N, Thomas D, Ravandi F, Cortes J, Garris R, Jabbour E, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome -positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015; 100 (5): 653-1.
10. Hatta Y, Mizuta S, Matsuo K, Ohtake S, Iwanaga M, Sugiura, et al. Final analysis of the JALSG Ph+ALL202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph+ALL. *Annals of Hematology* 2018; 97 (9): 1535-45.
11. Liu B, Ying Wang Y, ZhouCh, Wei H, Lin D, Li W, et al. Nilotinib combined with multi-agent chemotherapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a single-center prospective study with long-term follow-up. *Annals of Hematology* 2019; 98 (3): 633-45.
12. Chang J, Douer D, Aldoss I, Vahdani G, Jeong A-R, Ghaznavi Z, et al. Combination chemotherapy plus dasatinib leads to comparable overall survival and relapse-free survival rates as allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Medicine* 2019; 8 (6): 2832-9.
13. Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, Huang X, Daver N, DiNardo ND, et al. 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. *Lancet Haematol*. 2018; 5 (12): e618-27.
14. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, Patel K, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016; 128 (4): 504-7.
15. Dalle IA, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr. Treat. Options in Oncol*. 2019; 20 (1): 4.
16. Ministerio de Salud. Protocolos Programa adultos nacional de drogas antineoplásicas. PANDA. Santiago, Chile. MINSAL 2010. ISBN: 956-7711-37-2.
17. Radich J. Molecular measurement of minimal residual disease in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2002; 15 (1): 91-103.
18. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, Thomas DM, Garris R, Faderl S, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015; 121 (23): 4158-64.
19. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, Gambacorti Passerini C, Hayette S, Cayuela JM, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*. 2016; 128 (6): 774-82.
20. Chiaretti S, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzolo C, et al. Dasatinib-Blinatumomab Combination for the Front-Line Treatment of Adult Ph+ ALL Patients. Updated Results of the Gimema LAL2116 D-Alba Trial. *Blood*. 2019; 134 (Supplement_1): 740.