

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MEDICAS

“RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA  
CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO CON TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS MADRE  
HEMATOPOYÉTICAS EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DEL 2014 AL 2019”.

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN SOMETIDO A LA CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ DE LA  
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA PARA OPTAR POR EL GRADO Y TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

TOMMY ALFARO MOYA  
SUSTENTANTE

AÑO 2021



Dedicatoria

A Dios por permitirme concluir de manera satisfactoria una etapa más de la maravillosa vida que me ha tocado vivir.

A Melissa Solís Flores, porque tu corta estancia en este mundo sirvió para inspirarme a intentar hacerlo mejor para los que quedan y los que vendrán. Esto que hoy termina, empezó por vos, hace 10 años.

Papi y Mami por darme todo y más. Por el ejemplo de amor, trabajo y perseverancia que me inculcaron, su esencia vivirá conmigo por siempre, los amo.

A Benjamín, por ser coprotagonista, y concluir conmigo este increíble capítulo que empezamos juntos hace cinco años. Porque tu marca y tu cariño vivirán conmigo toda mi vida. Por siempre gracias.

A Melissa por ser la hermana que nunca tuve. Por ser el apoyo durante los momentos duros y también la confidente, por todos los buenos momentos que hemos cosechado a lo largo de todos estos años y los que tenemos pendientes por vivir.

A Alexandra, soy dichoso por haber vivido esto con vos, porque hace cinco años empezamos compañeros y hoy somos mas que amigos como hermanos.

A Catalina y Kimberly por ser el ejemplo del hematólogo y persona que quiero ser. Son mujeres extraordinarias, mi admiración y cariño por siempre.

A Fabián, Rafael, Mariela, Juliana y Claudia por ser durante años no solo excelentes profesores, sino amigos y consejeros.

A la Dra. Katya Valverde Muñoz porque gracias a Ud. yo decidí ser hematólogo.

Al Dr. Juan Richmond Navarro y la Dra. María Rodríguez Sevilla, por siempre impulsarme a ser mejor.

## Agradecimientos

A los Doctores Carlos Santamaría, Estela Morera, Berta Valverde, Evan Jensen, y a todo el personal de los laboratorios de Investigación y Biología Molecular del Hospital Nacional de Niños por su aporte invaluable para poder realizar este trabajo.

Al Dr. Juan José Hernández por su colaboración con la lista de pacientes trasplantados.

“Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Hematología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Hematología”.



---

Dr. Juan Richmond Navarro  
Coordinador Nacional Posgrado de Hematología



---

Dr. Rafael Rojas Suárez  
Director de Tesis



---

Dra. Claudia García Hernández

Lectora



---

Dra. Cristina Acón Solano

Lectora



---

Tommy Alfaro Moya  
Sustentante

## Índice General

Dedicatoria.....	3
Agradecimientos.....	4
Resumen.....	7
Índice de tablas y figuras.....	11
Lista de abreviaturas.....	13
Introducción y Marco Teórico.....	14
Justificación del Estudio.....	39
Objetivo General.....	40
Diseño Metodológico.....	41
Resultados del estudio.....	45
Discusión:.....	53
Bibliografía:.....	66

## Resumen

Titulo: “resultados del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda cromosoma filadelfia positivo con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en el Hospital San Juan de Dios del 2014 al 2019”.

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia es una enfermedad con pronóstico reservado. El trasplante de células madres hematopoyéticas es una alternativa terapéutica que ofrece una posibilidad de curación, sin embargo la misma es limitada por la disponibilidad de donadores HLA idénticos, en nuestro país no hay bancos de donadores de médula ósea no relacionados lo cual limita la disponibilidad de donadores a la familia inmediata del paciente. El trasplante Autólogo de células madre y terapia de mantenimiento con inhibidores de tirosina kinasa es una terapia que se ha propuesto como alternativa y se utiliza con frecuencia en nuestro medio para el tratamiento de consolidación. Actualmente no hay estudios en Costa Rica que comprueben la eficacia de los protocolos de acondicionamiento, tratamiento de mantenimiento que se utilizan en la seguridad social sobre la sobrevida global y libre de enfermedad de dichos pacientes.

Justificación: Según el registro nacional de tumores, la leucemia aguda es la sexta causa de muerte más frecuente en varones y la quinta en mujeres costarricenses

En nuestro país se realiza trasplante de médula ósea desde hace más de 20 años. Sin embargo, actualmente no se cuenta con un banco de donadores de médula ósea por lo que las opciones disponibles son el donador idéntico relacionado (disponible solo para el 30% de los pacientes aproximadamente).<sup>14</sup>

Dado que muchos de los pacientes con el diagnóstico de LLA Filadelfia positivo no tienen un donador idéntico o no son lo suficientemente robustos para tolerar un trasplante haploidéntico, vale la pena explorar la opción del trasplante autólogo asociado al uso de inhibidores de tirosina kinasa como posibilidad terapéutica para estos pacientes.

Es de vital importancia determinar si esta conducta terapéutica realmente conlleva un beneficio clínico para los pacientes que se someten a ella.

Métodos: Se incluyeron a los pacientes que entre enero del 2014 a diciembre del 2019 se diagnosticaron con leucemia linfoblástica aguda y se les documentó la mutación del cromosoma Filadelfia. Se documentaron datos epidemiológicos, clínicos, y de enfermedad

mínima residual y se buscó el número de meses que los pacientes se mantenían en remisión posterior al trasplante autólogo de células madre como terapia de consolidación en el Hospital San Juan de Dios.

Resultados: Entre enero del 2014 y Diciembre de 2019 se diagnosticaron y se logró el registro de información epidemiológica de 50 pacientes. De los 50 expedientes, un total de 7 pacientes con LLA con mutación identificada del cromosoma Filadelfia y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas fueron evaluados, los cuales presentaron una edad media al diagnóstico de 41.6 (DE:15.5) años y una distribución según sexo del 57.0%(4/7) para el sexo femenino. La determinación de recaída y muerte se evidenció que 6 casos (86.0%) presentaron recaída a la médula ósea y dos casos (29.0%) al Sistema Nervioso Central. La muerte fue documentada 5 de los pacientes evaluados (71.0%) de los cuales la totalidad fue debida a sepsis. El análisis de la sobrevida libre de progresión evidenció una mediana de 17 meses.

Conclusiones: El trasplante autólogo de células madre tiene una baja mortalidad asociada al trasplante. Sin embargo la alta tasa de recaídas hace que su eficacia sea muy baja.

Actualmente no se justifica utilizarse en primera línea en pacientes con LLA Ph + con un donador alogénico.

Abstract:

Title: "RESULTS OF TREATMENT OF ACUTE PHILADELPHIA-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH AUTOLOGOUS TRANSPLANT OF HEMATOPOYETIC STEM CELLS AT SAN JUAN DE DIOS HOSPITAL FROM 2014 TO 2019".

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia with Philadelphia chromosome mutation is a disease with a guarded prognosis. Hematopoietic stem cell transplantation is a therapeutic alternative that offers a possibility of cure, however its availability is limited by the availability of HLA identical donors. Autologous stem cell transplantation and maintenance therapy with tyrosine kinase inhibitors is a therapy that has been proposed as an alternative and is frequently used in our setting for the treatment of consolidation. Currently, the efficacy of the conditioning and maintenance treatment protocols used in social security on the overall and disease-free survival of these patients is not known for certain.

Justification: According to the national registry of tumors, acute leukemia is the sixth most frequent cause of death in men and the fifth in Costa Rican women.

Bone marrow transplantation has been performed in our country for more than 20 years. However, there is currently no bone marrow donor bank, so the available options are the identical related donor (available only for approximately 30% of patients) or the haploidentical donor which is widely available but associated to increased mortality.

Given that many of the patients with a diagnosis of Philadelphia-positive ALL do not have an identical donor or are not robust enough to tolerate a haploidentical transplant, it is worth exploring the option of autologous transplantation associated with the use of tyrosine kinase inhibitors as a therapeutic possibility for these patients.

It is of vital importance to determine whether this therapeutic approach really has a clinical benefit for the patients who undergo it.

Methods: Patients who between January 2014 to December 2019 were diagnosed with acute lymphoblastic leukemia and documented to have the Philadelphia chromosome mutation were included. Epidemiological, clinical, and minimal residual disease data were documented and the number of months that patients remained in remission following autologous stem cell transplantation as consolidation therapy at Hospital San Juan de Dios was sought.

Results: Epidemiological information from 50 files was recorded. Of the 50 files, a total of 7 patients with ALL with identified Philadelphia chromosome mutation and autologous hematopoietic stem cell transplantation were evaluated, with a mean age at diagnosis of 41.6 (SD:15.5) years and a sex distribution of 57.0% (4/7) for females. The determination of relapse and death showed that 6 cases (86.0%) presented relapse to the bone marrow and 2 cases (29.0%) to the Central Nervous System. Death was documented in 5 of the patients evaluated (71.0%) of which all were due to sepsis. Analysis of progression-free survival evidenced a median of 17 months.

Conclusions: Autologous stem cell transplant is associated with a low transplant related mortality at our institution. However, the high relapse rate makes it unacceptable as a first line consolidation therapy in Ph+ ALL patients with an allogenic donor option.

## Índice de tablas y figuras

<u>Tabla 1: Características demográficas de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019.....</u>	45
<u>Tabla 2: Variables hematológicas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019.....</u>	46
<u>Tabla 3: Inmunofenotipo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas según inmunofenotipo. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019.....</u>	46
<u>Figura 1. Evolución de la Enfermedad Mínima Residual por técnica de PCR por BCR ABL. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019 ..</u>	47
<u>Tabla 4: Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas según evaluación genética y biología molecular al diagnóstico. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019.....</u>	48
<u>Tabla 5. Distribucion del dia de injerto de plaquetas. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019.....</u>	49
<u>Tabla 6. Distribución del dia de injerto de neutrófilos. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019.....</u>	49
<u>Tabla 7. Distribución del día del egreso de la unidad de TMO. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019.....</u>	49
<u>Tabla 8. Distribución del día de inicio del TKI. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019.....</u>	50

<u>Tabla 9: Distribución estado de EMR según presencia de eventos adversos y la muerte en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019.....</u>	50
<u>Figura 2: Análisis de Kaplan Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios.Enero,2014-enero,2019.....</u>	51
<u>Figura 3: Análisis de Kaplan Meier de sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-enero,2019.....</u>	52

## Lista de abreviaturas

ATP Adenosina Trifosfato

AYA Adolescentes y adultos jóvenes

BCR-ABL1 Break Cluster Region-Abelson Tyrosine Kinase 1

CD Cluster of Differentiation

CRLF2 Cytokine Receptor Like Factor 2

EMR Enfermedad Mínima Residual

FAB Grupo Franco Américo Británico

FDA Food and Drug Administration

FISH Fluorescence in Situ Hybridization

HLA Human Leukocyte Antigen (Antígeno Leucocitario Humano)

IKZF1 Ikaros Family Zinc Finger 1

LCR Líquido Cefalorraquídeo

LLA Leucemia Linfoblástica Aguda

LMC Leucemia Mieloide Crónica

NGS Next Generation Sequencing (secuenciación de nueva generación)

OMS Organización Mundial de la Salud

PCR Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de polimerasa)

PgP Permeability Glycoprotein (Glicoproteína de Permeabilidad)

Ph+ Cromosoma Filadelfia positivo

SNC Sistema Nervioso Central

TKI Tyrosine Kinase Inhibitor (inhibidor de tirosina kinasa)

TMO Trasplante de médula ósea (células madre hematopoyéticas)

## Introducción y Marco Teórico

El término leucemia, fue introducido al léxico médico en la década de 1840 por Rudolf Virchow. Mucho se ha avanzado en la clasificación de dichas entidades desde entonces. Se han clasificado dichas neoplasias fenotípicamente en linfoides y mieloides y con el advenimiento de las técnicas moleculares se ha podido establecer distintas entidades con comportamientos clínicos y tratamientos distintos.<sup>1,2</sup>

La leucemia linfoblástica aguda es un desorden clonal de los precursores linfoides que afecta la sangre periférica, médula ósea y otros órganos (sistema nervioso central, testículo).<sup>3,4</sup> En los Estados Unidos se presentan aproximadamente cinco mil casos por año y corresponde al 0.3% de todos los casos nuevos de cáncer.<sup>1,5</sup> Con el advenimiento de nuevas terapias y técnicas de diagnóstico ha sido posible clasificar y tratar de mejor manera a estos pacientes. La antigua clasificación citológica (Franco-Américo-Británica, FAB) ha sido reemplazada por la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que organiza estas entidades según alteraciones genéticas recurrentes.<sup>2</sup> Es una entidad que genéticamente es muy heterogénea, esta clasificación ha permitido definir distintas categorías de riesgo.

Es una entidad que se presenta predominantemente en la edad pediátrica, hasta el 60% de los casos se presenta en pacientes menores de 20 años y de los 0 a 15 años el riesgo de desarrollar la enfermedad es de 1 en 200.<sup>6,5</sup> El segundo pico de incidencia de la enfermedad es alrededor de los 50 años.

Las sobrevividas libres de enfermedad en los casos pediátricos se acercan al 80 a 85% y se han logrado grandes avances con el tratamiento, actualmente más del 95% de los niños alcanza remisión con el tratamiento de inducción.<sup>5,7</sup> La gran mejoría en la sobrevivida a nivel pediátrico se debe al uso de protocolos de tratamiento intensivos, y en parte al uso del trasplante de células madre.<sup>8</sup> En los adultos no ocurren de la misma manera, las tasas de remisión con el tratamiento de inducción son de aproximadamente el 85% pero las sobrevividas a los 5 años en este grupo etario se aproximan al 45-50%.<sup>9</sup> El comportamiento más agresivo y mayores tasas de enfermedad refractaria y en recaída se atribuyen a que los adultos suelen presentarse con mayor frecuencia con características de alto riesgo.

El grupo de los adultos mayores, especialmente aquellos con comorbilidades, no toleran bien el tratamiento y la mayoría fallecerá producto de su enfermedad.<sup>10,11</sup>

Un grupo especial de adultos es aquel que abarca desde los 15 hasta los 39 años. Los adolescentes y adultos jóvenes (AYA) actualmente tienen sobrevividas cercanas al 70% con el uso de protocolos de tratamiento pediátricos.<sup>8</sup>

#### Presentación clínica:

Al momento del diagnóstico estos pacientes suelen presentarse con clínica de falla medular por lo que pueden presentar sangrados o infecciones. Son frecuentes los síntomas constitucionales como pérdida de peso, fatiga, sudoración nocturna.<sup>6</sup> Cuando la enfermedad se diagnostica y tiene predominio en ganglios linfáticos la misma se conoce como linfoma linfoblástico.<sup>2</sup>

#### Fisiopatología:

Se cree que la enfermedad se origina producto de la interacción entre factores predisponentes hereditarios y factores ambientales. Se han encontrado múltiples factores predisponentes, sin poder señalar ninguno como factor desencadenante por sí solo. La radiación ionizante es alguno de los factores de riesgo reconocidos, pero no es causal por sí solo ni es imprescindible para el desarrollo de la enfermedad.<sup>5</sup>

Las infecciones son uno de los eventos desencadenantes que se propuso inicialmente y a la fecha es uno de los mecanismos más aceptados.

Se ha planteado una respuesta anormal de parte de una clona pre leucémica preexistente ante una infección viral común. El virus de la influenza es un agente posible.<sup>1</sup>

Existe muy poca evidencia que apoye una predisposición genética a la leucemia aguda. Al ser una enfermedad tan rara la mayoría de los estudios tienen poco poder estadístico. En pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda mutaciones en genes como IKZ1 se asocian a leucemia aguda.<sup>5</sup> Existen variaciones genéticas menores que pueden predisponer a leucemia aguda. Se ha llegado a la conclusión que el riesgo de leucemia aguda es dado por la herencia de múltiples variaciones genéticas más que una única alteración.

Los re-arreglos cromosómicos suelen involucrar regiones de genes que codifican proteínas necesarias para la hematopoyesis.<sup>5</sup> Sin embargo no todos los casos de leucemia linfoblástica tienen alteraciones cromosómicas evidentes, por lo que se plantea que existen alteraciones microsomales que predisponen al desarrollo de la enfermedad.

Las alteraciones más frecuentes suelen involucrar la delección de un gen o una parte de él. De las mejor estudiadas y con más clara asociación con leucemogénesis y pronósticos adversos son las delecciones del gen IKZF1, dicho gen codifica IKAROS que es una proteína necesaria para el desarrollo linfoide.<sup>5,12</sup> IKZF1 y sus mutaciones están vinculados con dos subtipos de leucemia linfoblástica de mal pronóstico: el que tiene mutación de BCR-ABL (leucemia linfoblástica cromosoma Filadelfia +, en la cual el 80% de los casos tiene una mutación de IKZF1) y aquellas que no tienen la translocación pero tienen un comportamiento clínico similar (Philadelphia like)<sup>1,13</sup>. Es bien sabido actualmente que la presencia de mutaciones del IKZF1 confiere un pronóstico adverso independientemente del estado mutacional del BCR ABL.<sup>14</sup>

En la mayoría de los casos, las clonas que se vuelven resistentes adquieren mutaciones y alteraciones genéticas distintas a la enfermedad inicial. Dichos cambios genéticos son los que suelen determinar la recaída.

Además, alteraciones que suelen asociarse a mal pronóstico se suelen desarrollar en pacientes que presentan recaída.<sup>5</sup> Es raro que la clona que presenta la recaída sea igual a la clona inicial.

Actualmente el factor pronóstico más importante para determinar la probabilidad de recaída es la persistencia de la enfermedad mínima residual.<sup>19</sup>

Diagnóstico y características inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares:

El diagnóstico se suele hacer por morfología de la sangre periférica y la citología de médula ósea con un conteo de blastos mayor o igual a 20%, sin embargo, el análisis del inmunofenotipo es indispensable.<sup>2</sup> El origen de la clona leucémica, ya fuera B o T, y algunos inmunofenotipos (Pro-B vs Pre-B) se consideraban importantes para determinar el pronóstico de la enfermedad, dicha afirmación es cada vez mas disputada. El inmunofenotipo de la leucemia linfoblástica B usualmente suele ser positivo por los antígenos CD10, CD19, CD22, CD24 y CD79 lo cual permite clasificarla por inmunofenotipo según su contraparte normal de linfocito B. En la maduración normal del linfocito B el CD34 y el TdT son los primeros antígenos en perderse por lo que su expresión en las leucemias agudas orienta al origen inmaduro de la célula patológica. En las LLA B la expresión del CD20 en mas del 20% de las células analizadas se suele asociar a peor pronóstico, este evento adverso se ha tratado de paliar con la administración de anticuerpos monoclonales como rituximab.<sup>17</sup> El re-arreglo del KMT2A (previamente conocido como el gen del MLL o leucemia de linaje mixto) se presenta hasta en el 80% de los casos de LLA del infante (menores de un año), en un 4-5% en niños y adultos y se asocia a un pronóstico adverso.<sup>17</sup>

En las leucemias de estirpe T suelen tener inmunofenotipo positivo por CD1, CD2, CD4, CD5 y CD8. Esta estirpe corresponde aproximadamente al 15% de todos los casos de LLA. Previamente se afirmaba que el inmunofenotipo T se asociada a peores resultados, sin embargo, con el uso de protocolos de quimioterapia intensivos y estrategias de tratamiento basadas en el estatus de la enfermedad mínima residual su pronóstico llega a ser incluso mejor que el de la LLA B.

El análisis citogenético y por PCR y FISH permite identificar alteraciones genéticas que confieren pronóstico.

Por ejemplo, la hiperdiploidía (tener más de 50 cromosomas) y la translocación (12;21), que produce la proteína mutante ETV6-RUNX confieren un pronóstico favorable y son las alteraciones citogenéticas más frecuentes en la edad pediátrica. Por otro lado, las translocaciones t(9;22)(q34;q11.2), la hipodiploidía y los cariotipos complejos se suelen asociar a pronósticos adversos y son más frecuentes en los adolescentes y pacientes adultos jóvenes.<sup>25</sup> La hipodiploidía suele asociarse a mutaciones del gen TP53 lo cual contribuye a su pronóstico adverso. La translocación (1;19) y el producto de su transcripción TCF3-PBX1,

se consideraban como de mal pronóstico, sin embargo, con la intensificación de los tratamientos ese pronóstico adverso se superó.

En el caso de la translocación del cromosoma Philadelphia la misma se presenta en alrededor del 3% de los pacientes en la edad pediátrica, en el caso de los adolescentes y adultos jóvenes en un 25%, finalmente se puede ver hasta en el 50% de los casos de pacientes mayores de 60 años.<sup>3</sup> La presencia de la mutación del BCR-ABL se asocia a falla terapéutica y la sobrevida de los pacientes con LLA Filadelfia positivo es pobre con tratamiento estándar.<sup>15,16</sup>

Con las técnicas de biología molecular la alteración mas importante en las leucemias de estirpe B es la variante Ph-like o similar al la LLA con translocación del cromosoma Philadelphia. Las entidades Philadelphia like se asocian a mutaciones en tirosinas kinasas distintas al BCR ABL. Fisiopatológicamente se detectan mutaciones en las vías de transducción de señales similares a las de la enfermedad con la t(9;22) pero no se logra documentar el re-arreglo cromosómico. En los pacientes adultos la alteración se presenta hasta en el 25% de los casos y confiere mal pronostico con el tratamiento habitual. Esta entidad es heterogénea en si misma ya que hay múltiples genes que se pueden ver afectados, CRLF2 se encuentra mutado en el 50% de estas entidades (y puede ser sujeto a inhibición por parte de inhibidores de tirosina kinasa), genes de la familia del ABL en un 10% y en la vía de JAK/STAT en menos del 10%. Otra mutación importante que es detectable desde el punto de vista molecular es la del IKZF1, esta alteración se detecta hasta en el 80% de las variantes Ph-Like y se asocia a un mal pronóstico. La identificación de dichas alteraciones es sumamente importante ya que las mismas son posibles dianas terapéuticas.<sup>1,17,18</sup>

Actualmente hay estudios con fármacos inhibidores, en particular inhibidores de tirosina kinasa, en búsqueda de mejorar el pronostico de las entidades que las presentan.

Tratamiento de la LLA Ph Neg:

El tratamiento suele consistir en una inducción de remisión y un tratamiento post remisión prolongado. Se divide en fases en las que se combinan distintas drogas. A lo largo del tiempo se le han añadido distintas fases con miras a evitar las recaídas. Las drogas y sus combinaciones se utilizan desde la década de 1970. Sus dosis y combinaciones se han ido ajustando según las respuestas, evaluándose con EMR. La quimioterapia de inducción suele incluir esteroides, vincristina, asparaginasa y antracíclicos.

Se suele extender por 4 a 6 semanas y alcanza una remisión completa en el 90% de los adultos. La meta de la inducción de remisión es alcanzar una médula ósea con menos de 5% de blastos, eliminar leucemia extra medular y obtener hematopoyesis normal.<sup>2</sup> Esta fase de inducción comprende tratamiento sumamente intensivo, lo cual es una limitante en el caso de los pacientes adultos mayores o con comorbilidades. Muchos protocolos de tratamiento que se utilizan en adultos se modifican de las variantes pediátricas disminuyendo las dosis de los agentes quimioterapéuticos en miras de disminuir la toxicidad.

La prednisona es el esteroide que clásicamente se ha utilizado, aunque la dexametasona tiene mayor penetrancia a nivel de sistema nervioso central y logra controlar mejor la leucemia a ese nivel. Los esteroides se asocian a efectos adversos notables como infecciones, osteonecrosis y fracturas, miopatía y psicosis. Suelen verse más efectos adversos con la dexametasona que con la prednisona por lo que en pacientes adultos el esteroide de elección es la prednisona, mientras que en pacientes de edad pediátrica se prefiere la dexametasona. Con respecto a la asparaginasa existen tres preparaciones: una derivada de *Escherichia coli* y otra derivada de *Erwinia caratovora*. El tercer preparado es un conjugado de polietilenglicol (PEG-asparaginasa).<sup>5</sup>

La dosis se debe ajustar para garantizar la depleción de asparagina lo cual es crucial en el tratamiento de la leucemia. Las preparaciones pegiladas causan depleción de asparagina y son menos inmunogénicas por lo que son preferidas. La actividad de la asparaginasa es inversamente proporcional a los títulos anti asparaginasa. Se ha documentado interacción farmacocinética entre la asparaginasa y dexametasona. La actividad inhibidora de síntesis de proteínas de la asparaginasa expone al paciente a mayores concentraciones de dexametasona ya que se inhibe la síntesis de las proteínas que la metabolizan (Citocromo P3a), por tanto en pacientes con títulos altos de anticuerpos anti asparaginasa se asocian a menor exposición a dexametasona y recaídas.<sup>5</sup>

En la consolidación, también llamada intensificación es usual usar dosis altas de metotrexato que van de 1 a 8 gramos por metro cuadrado, en conjunto con mercaptopurina. El acúmulo intracelular de metotrexato es distinto entre las variantes de leucemia linfoblástica aguda, en donde las variantes con la alteración ETV6-RUNX1 tienen menos acúmulo del fármaco y se benefician de dosis más altas.<sup>5</sup> En pacientes de alto riesgo es beneficioso el uso de

infusiones prolongadas de dosis altas (por ejemplo 5 gramos por metro cuadrado en infusión de 24 horas).

Posteriormente en la mayoría de los protocolos se continua con una fase de reinducción la cual ha probado ser importante en aquellos pacientes con enfermedad de alto riesgo.

Durante la reinducción se deben de cambiar los medicamentos utilizados ya que se plantea que las células leucémicas residuales presentes para este momento tienen resistencia intrínseca a los quimioterapéuticos utilizados previamente.

Posterior a la fase de reinducción el tratamiento se continua con una fase de mantenimiento que dura de dos a tres años en la mayoría de los protocolos.

Las drogas clave en dicha fase son la 6 mercaptopurina (que se administra de forma oral diariamente), y el metotrexato el cual se administra de forma semanal. En algunos protocolos se incluyen además pulsos de vincristina y dexametasona periódicos. En esta fase, una adherencia adecuada (mayor al 95%) es necesaria para evitar al máximo la recaída.<sup>5</sup>

El control de la enfermedad en el sistema nervioso central es parte fundamental del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.<sup>12</sup>

La quimioterapia intratecal, ya sea con triple terapia con metotrexato, citarabina e hidrocortisona o con metotrexato como monoterapia, se usa como tratamiento o profilaxis de la leucemia en el sistema nervioso central. Las dosis altas de metotrexato y citarabina penetran la barrera hematoencefálica y son parte de la mayoría de los protocolos de tratamiento.

La radiación al neuroeje con 12 a 18 Gy es efectiva como profilaxis, pero su toxicidad a corto y largo plazo (deterioro cognitivo, endocrinopatías, neurotoxicidad aguda, cáncer secundario) han hecho que su uso haya disminuido con el tiempo. La quimioterapia intratecal ha sustituido en muchos lugares a la radiación craneoespinal debido a los efectos neurodegenerativos asociados a la misma.

La contaminación del líquido cefalorraquídeo por una punción espinal traumática confiere un riesgo aumentado de recaída y debe de tratarse con quimioterapia intratecal intensiva.

En la mayoría de los protocolos de tratamiento de pacientes con LLA consideradas de alto riesgo el tratamiento se consolida con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas ya que constituye una forma de inmunoterapia muy activa contra la enfermedad.<sup>14</sup> Los principales factores que determinan la necesidad de someterse a un

trasplante alogénico son los pacientes mayores de 35 años, remitentes lentos, pacientes resistentes a esteroides o quimioterapia y aquellos que recaen después de su primera remisión.<sup>20,21</sup>

Con el uso de protocolos pediátricos en adultos, se espera que las indicaciones de trasplante de células madre hematopoyéticas en primera remisión vayan disminuyendo.<sup>5</sup> Actualmente los adolescentes y adultos jóvenes de riesgo estándar, el grupo conocido por sus siglas en inglés como AYA, se excluyen del tratamiento con trasplante de médula ósea en primera remisión.<sup>8</sup>

La enfermedad en recaída se asocia clásicamente a un pronóstico muy pobre, las tasas de supervivencia eran menores al 10% a los 5 años.<sup>1</sup> Las tasas de remisión con quimioterapia convencional son del 30 a 40% para la primera recaída y del 20% para segunda, además, de los pacientes que alcanzan una remisión tras la recaída menos del 10% logra someterse al trasplante alogénico de células madre que es la única opción curativa en este escenario. En los últimos años se han desarrollado fármacos como los anticuerpos monoclonales biespecíficos (blinatumumab), los linfocitos T modificados con receptores de antígenos quiméricos (CAR T cells en inglés), y anticuerpos monoclonales conjugados con toxinas que amplían las opciones de tratamiento en estos escenarios desfavorables. Actualmente dichos fármacos se estudian no solo en enfermedad en recaída o refractaria si no en combinaciones con otros agentes en búsqueda de mejorar los resultados de la inducción en primera línea de tratamiento y disminuir la toxicidad asociada al tratamiento.

Clasificación de riesgo:

Desde el punto de vista clínico, inmunofenotípico, citogenético y molecular la leucemia linfoblástica aguda es una entidad heterogénea.

Los siguientes son criterios de alto riesgo en leucemia linfoblástica aguda:<sup>8,22,23</sup>

- Edad mayor a 35 años
- Leucocitosis mayor a 30 000 en fenotipo B
- Leucocitosis mayor a 100 000 en fenotipo T
- Presencia de positividad para el CD20

- Ausencia de marcador CD1a (fenotipo inmaduro) y presencia de CD13 (marcador mieloide aberrante) en fenotipo T, la expresión de CD1a y ausencia de CD13 se asocian a pronóstico favorable.
- Citogenética desfavorable: presencia de t(4;11)(q21;q23), cariotipo complejo (más de tres/cinco anomalías citogenéticas, hipodiploidía)
- Alteraciones genéticas: Positividad para cromosoma Filadelfia, fenotipo Ph-like, mutaciones o delección de IKZF1
- Ausencia de remisión tras cuatro semanas de tratamiento de inducción
- Enfermedad mínima residual persistente tras inducción

Los pacientes que no tienen ninguna de las características de alto riesgo supra citadas se clasifican como de riesgo estándar. <sup>8</sup> El pobre estado funcional y edad avanzada son características del paciente que le limitan la tolerancia que tendría el mismo a los tratamientos de inducción y seguimiento.

Las diferencias en el pronóstico de la enfermedad a nivel racial suelen asociarse a variaciones genómicas y diferencias socioeconómicas. Está demostrado que los adolescentes y adultos jóvenes se benefician de someterse a tratamiento con protocolos pediátricos.

#### Enfermedad Mínima Residual:

Se define como enfermedad mínima residual (o enfermedad residual medible) a la enfermedad que persiste tras la administración de tratamiento de inducción. La medición de la enfermedad mínima residual es un procedimiento que se realiza de rutina en los centros que se dedican al tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y es una práctica indispensable para tratar a estos pacientes. <sup>23</sup> Generalmente para determinar el estado de la enfermedad mínima residual se deben de utilizar métodos de detección más sensibles que la valoración morfológica (que detecta enfermedad con un umbral de detección del 1%).

Actualmente es bien conocido que la EMR persistentemente positiva es el factor de riesgo más importante para recaída, independientemente del método que se utilice para medirla, tanto así que la persistencia de su positividad es indicación de trasplante de precursores hematopoyéticos en primera remisión independientemente de la clasificación de riesgo inicial.<sup>8,19</sup> Se acepta como enfermedad mínima residual detectable un conteo de blastos

mayor a  $10^{-4}$  (o una enfermedad mínima residual mayor a 0.01%). Los pacientes con enfermedad mínima residual negativa, tienen sobrevividas de hasta el 60-80% independientemente de si tienen características de alto riesgo o no.<sup>52</sup> Los pacientes con respuestas tempranas (que se definen como EMR negativa antes del día 24 en un estudio multicéntrico alemán pero que en la mayoría de protocolos se evalúa al día 15) se asocian a una posibilidad muchísimo menor de recaída, de la misma manera los respondedores tardíos (definido en este estudio como EMR positiva a la semana 16) tienen tasas de recaída cercanas al 100%. En pacientes que alcanzan la remisión pero tienen enfermedad medible, se deben de buscar técnicas de tratamiento alternativas, incluso en pacientes que se someterán a trasplante de células madre hematopoyéticas la persistencia de la enfermedad medible es un factor predictor de recaída y un resultado inferior del trasplante.

Dadas las implicaciones asociadas a la determinación de la enfermedad mínima residual se debe de buscar que la misma este disponible de forma rápida, y que sus resultados sean lo mas certeros posibles, se han desarrollado múltiples técnicas de laboratorio para determinar el estatus de esta. Actualmente no existe un estándar de oro para definir cual técnica utilizar sobre otra y las practicas varían entre los distintos centros alrededor del mundo.

La citometría de flujo expone a las células de la muestra (de sangre periférica, médula ósea o líquido cefalorraquídeo) a anticuerpos conjugados con fluorocromos, la expresión aberrante de antígenos permite definir la clona leucémica en mas del 90% de los casos. La citometría de flujo es una técnica barata y actualmente es la técnica mas ampliamente distribuida y usada en la practica de la vida diaria. Los protocolos de diagnostico mas utilizados son los del consorcio europeo EuroFlow que permiten detectar enfermedad con sensibilidad de  $1 \times 10^{-4}$ .

Por técnicas moleculares se pueden detectar re-arreglos en los genes de Ig/TCR (gen de la inmunoglobulina y el gen de receptor de células T) por PCR las cuales permiten seguir la clona leucémica específica de cada paciente.<sup>25-27</sup> La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es más sensible que la citometría de flujo (0.001% vs 0.01%).<sup>5</sup> Sin embargo esta técnica es logísticamente difícil, ya que amerita la determinación de la secuencia específica para cada paciente lo cual lo vuelve un proceso sumamente laborioso y costoso que puede tardarse hasta dos semanas en lograr determinar la secuencia de aminoácidos del Ig/TCR al momento de un diagnóstico nuevo. Actualmente la técnica no tiene aprobación por las

agencias regulatorias en Estados Unidos sin embargo en Europa es ampliamente utilizada por los miembros del consorcio EuroMRD.

La secuenciación de nueva generación (NGS por sus siglas en inglés) es una técnica que utiliza PCR para amplificar los genes de Ig/TCR y luego mediante NGS cuantifica las secuencias específicas para cada paciente. Esta técnica tiene aprobación para su uso en los Estados Unidos. Está demostrado que el seguimiento de la enfermedad mínima residual por medio de NGS de Ig/TCR es superior a la citometría de flujo con una sensibilidad de hasta  $10^{-6}$ .<sup>2</sup>

Existen terapias novedosas para erradicar la enfermedad mínima residual en los pacientes en los cuales se mantiene persistentemente positiva, de las más desarrolladas y que cuentan con aprobación son los anticuerpos biespecíficos como el blinatumumab o las CAR T Cells.<sup>24</sup>

Leucemia Linfoblástica Aguda con mutación del BCR-ABL (Cromosoma Philadelphia positivo).

La LLA Filadelfia positivo es una enfermedad de linaje B, el diagnóstico se hace en médula ósea o en sangre periférica en caso de que se presente con cuentas de leucocitos altos.<sup>7</sup>

El cromosoma Philadelphia es la alteración citogenética más común en la LLA en los adultos.<sup>25-289</sup> La misma se detecta en un 25 a 40% de los casos.<sup>28-33</sup> Fue descubierto en 1960 por Nowell y Hungerford, en 1973 se demostró la translocación entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 y en 1980 por técnicas de biología molecular se conoció el transcrito del BCR-ABL1.

Es una entidad rara en la infancia con menos del 5% de los casos pediátricos afectados, sin embargo, se ha descrito una correlación lineal entre la incidencia del cromosoma Filadelfia y la edad, con incidencias reportadas de hasta el 35% en pacientes entre 25 y 40 años.<sup>8,12,16,25</sup>

La edad promedio de presentación de estos pacientes los 65 años.<sup>16,34</sup>

La alteración se da por una translocación recíproca entre el cromosoma 9 y el cromosoma 22.<sup>35</sup> En el brazo largo del cromosoma 9 se encuentra el gen del ABL (tirosina kinasa de Abelson) el cual se trasloca con el brazo largo del cromosoma 22 donde se encuentra el gen del BCR (Breakpoint Clúster Region). El resultado de dicha alteración citogenética produce el transcrito del BCR-ABL, el cual es una proteína kinasa quimérica que tiene actividad de

tirosina kinasa intrínseca.<sup>16</sup> El BCR-ABL1 es responsable por la transformación maligna y las características biológicas de la enfermedad.

El sitio de quiebre del gen determina el peso molecular de la proteína aberrante, existen cuatro puntos de quiebre descritos lo cual produce tres isoformas distintas del BCR ABL. <sup>9</sup> Si el quiebre ocurre en la región de quiebre mayor la proteína tendrá un peso molecular de 210 kilo daltons como es en el caso típico de la leucemia mieloide crónica y hasta el 20% de los casos de LLA.<sup>7</sup> En el caso de la LLA en el 90% de los casos en niños y en el 50 a 80% de los casos en adultos la ruptura ocurre en la región de quiebre menor, lo que da origen a una proteína de 190 kilodaltons.<sup>7,9,16</sup> La tercera isoforma es el BCR ABL con un peso molecular de 230 kilodaltons y que se asocia a la leucemia neutrofilica crónica.<sup>9</sup> Actualmente existe información insuficiente para poder afirmar que el pronostico de la enfermedad se afecta según la isoforma del BCR ABL que se detecte. <sup>24</sup>

Fisiopatológicamente lo que ocurre es que el extremo N terminal del ABL1 (extremo inhibitorio) se pierde al translocarse con el BCR, dicho evento lleva a la activación constitutiva del BCR lo cual estimula vías de señalización que promueven el desarrollo linfoide.<sup>16</sup>

El diagnóstico se hace mediante las técnicas de citogenética como cariotipo y FISH (Hibridización in situ e Inmunofluorescencia) que documenten la alteración cromosómica.<sup>12,29</sup> Las técnicas moleculares, como la PCR (reacción en cadena de polimerasa) detectan el producto proteico de la alteración cromosómica el BCR-ABL1

El transcrito de BCR-ABL sirve como marcador de diagnóstico y seguimiento, además de diana terapéutica candidata a tratamiento dirigido con inhibidores de tirosina kinasa.<sup>34</sup> La técnica de PCR en tiempo real es relativamente sencilla, de acceso casi universal y rápida de realizar. Se ha demostrado que la monitorización del transcrito de BCR-ABL por PCR en tiempo real correlaciona con la monitorización por la misma técnica del Ig/TCR.<sup>27</sup> Los pacientes con respuestas moleculares tempranas tienen mejor pronostico que aquellos pacientes que no la alcanzan. <sup>30</sup>

Al momento del diagnostico se deben de realizar estudios de citometría de flujo, exámenes de biología molecular (donde se evidencia la presencia del transcrito) y citogenética ( donde ya sea por cariotipo convencional o técnicas como el FISH se puede evidenciar la presencia de la translocación)<sup>16</sup>.

Es frecuente que estos pacientes presenten alteraciones citogenéticas concomitantes, las más frecuentemente descritas son +der(22), X50 (hiperdiploidía), -7/del(7p), y +8.<sup>16,36</sup> Otro estudio de Seol et al determino que la alteración cromosómica adicional mas frecuente en estos pacientes es la presencia de un cromosoma Filadelfia adicional, lo cual se documentó hasta en el 25% de los pacientes y les confiere un peor pronóstico.<sup>37</sup> Las deleciones del brazo corto del cromosoma 9 están asociadas a mal pronóstico y recaídas frecuentes mientras que la hiperdiploidía se asocia a mejor pronóstico.<sup>14</sup>

Al momento del diagnostico se debe de determinar cual isoforma es la que se encuentra presente en la clona patológica (ya sea p190 o p210), ya que es importante descartar la presencia de una LMC en fase Blástica (hasta un 25% de las transformaciones blásticas lo hacen a una fase linfoblástica).

La mayoría de estos pacientes obtienen remisiones (hasta el 80 a 90% de los pacientes) con el tratamiento con quimioterapia sin embargo la mayoría va a recaer.<sup>22</sup> Uno de los mecanismos de recaída es la emergencia de clonas con mutaciones que les confieren resistencia a los inhibidores de tirosina kinasa.<sup>24</sup> Estos pacientes tienen sobrevividas menores al 20% a los 5 años.<sup>25</sup>

Tratamiento de la Enfermedad Philadelphia positivo:

Previo al advenimiento de los inhibidores de tirosina kinasa era el subtipo de LLA más letal, las tasas de remisión eran ligeramente menores que las de la enfermedad Philadelphia negativa pero se caracterizaban por alta tasa de recaídas lo cual llevaba a sobrevida promedio de 12 meses (menos de 10% a 5 años).<sup>12,28</sup> La introducción del imatinib (el primer inhibidor de tirosina kinasa desarrollado) demostró tasas de inducción de remisión mas altas que la quimioterapia convencional, sin embargo las tasas de recaídas se mantenían altas.

El tratamiento actual de la leucemia linfoblástica aguda Ph+ es el uso de inhibidores de tirosina kinasa y quimioterapia con trasplante de médula ósea ulterior.<sup>9,40</sup> En pacientes adolescentes y adultos jóvenes se favorece el uso de protocolos de quimioterapia intensivos basados en esquemas pediátricos en combinación con un TKI. Con los tratamientos actuales, la sobrevida de los pacientes con LLA Ph+ se plantea que podría llegar a ser igual o incluso mejor que la de los pacientes que no presentan la alteración.<sup>14</sup>

A nivel mundial la mayoría de centros utilizan un esquema de quimioterapia en combinación asociado a un inhibidor de tirosina kinasa que suele ser el imatinib o dasatinib. A pesar del gran avance que significó la introducción de los inhibidores de tirosina kinasa, aun persisten muchas interrogantes, por ejemplo, en pacientes jóvenes que alcanzan la remisión y enfermedad mínima residual negativa por técnicas moleculares, no está claro si aun es necesario el trasplante de células madre hematopoyéticas en primera remisión. En pacientes cuyo estado funcional no los hace robustos para soportar la quimioterapia intensiva hay múltiples grupos de trabajo quienes han explorado el uso de inhibidores de tirosina kinasa en monoterapia o en conjunto con esteroides para la inducción de remisión. Los resultados son alentadores con altas tasas de remisión (mayores al 95%) y con pocas muertes asociadas al tratamiento.<sup>66</sup> En un estudio del MD Anderson Cancer Center, se combinó el Hyper CVAD con ponatinib y se obtuvieron sobrevividas libres de enfermedad a dos años del 83% incluso cuando se omitía el trasplante de células madre (en aquellos pacientes que lograban alcanzar una respuesta con enfermedad mínima residual negativa incluso por técnicas moleculares).

La persistencia de la enfermedad mínima residual positiva en estos pacientes a los tres meses es predictora de mal pronóstico incluso después del trasplante de médula ósea donde se ha visto que su positividad predice hasta 5 veces más riesgo de recaída.<sup>19</sup>

### Inhibidores de tirosina kinasa

Las proteínas kinasas participan en múltiples vías de transducción de señales que están involucradas en el crecimiento celular, diferenciación y apoptosis.

La translocación del cromosoma 9 con el 22 forma el cromosoma Philadelphia típico de la Leucemia Mieloide Crónica. En la Leucemia Linfoblástica aguda la isoforma de la proteína mutante es distinta a la de la LMC, tiene un peso molecular menor de 190 kilodaltons. Los inhibidores de tirosina kinasa como el imatinib son efectivos inhibidores de dicha proteína mutante. En leucemia Linfoblástica Aguda se han documentado tasas de respuesta de 70 a 80 % con respuestas completas del 25 al 55%.<sup>25,41</sup> El uso de inhibidores de tirosina kinasa se asocia a mayores tasas de respuesta completa y mayor incidencia de enfermedad mínima residual negativa al final de la inducción cuando se compara con esquemas de tratamiento “antiguos”.<sup>24,29,42</sup>

El imatinib fue el primer inhibidor de tirosina kinasa aprobado y por tanto el más ampliamente estudiado. La molécula de imatinib se une al sitio de unión del Adenosina Trifosfato (ATP) al ABL1 y la inhibe.<sup>43,4</sup> De esta forma se inhibe la fosforilación de las proteínas que se encuentran mas abajo en la vía del BCR-ABL.<sup>35</sup>

Las dosis utilizadas van desde 400 mg una vez al día hasta 300-400 mg dos veces al día, es el inhibidor de tirosina kinasa menos potente y no puede inhibir muchas variantes mutantes del BCR ABL.<sup>31</sup>

Los estudios iniciales con imatinib como monoterapia evidenciaban una alta tasa de respuestas, sin embargo la mayoría de los pacientes presentaban recaídas tempranas (la duración media de las respuestas era de 8 meses para los tratamientos en monoterapia).<sup>9,12,16,17,44</sup> Sin embargo al estudiar la combinación de imatinib con quimioterapia intensiva se evidenció que se podía aumentar la tasa de remisiones completas y que en combinación con trasplante de medula ósea alogénico mejoraba la sobrevida de los pacientes (hasta 50% a los 5 años en algunas series).<sup>12,45-48</sup>

El uso de TKI desde el inicio de la inducción lleva a reducción significativa de la carga leucémica y conlleva a mayores determinaciones de enfermedad mínima residual negativas al final de la inducción.<sup>29</sup> Las respuestas con el tratamiento dirigido en combinación con quimioterapia se reportan de hasta el 80%, y de aquellos pacientes llevados a trasplante alogénico de medula ósea se reporta sobrevida a 10 años del 47%.<sup>34,45</sup>

En población frágil que no tolera el tratamiento intensivo, como los adultos mayores, se ha explorado el uso de los inhibidores de tirosina kinasa en combinación con terapias menos intensivas (como esteroides) con resultados muy favorables y con mínima toxicidad, sin embargo, sigue siendo una terapia subóptima para el control a largo plazo de la enfermedad.<sup>24,49</sup>

Debido al éxito demostrado en el tratamiento de la LLA Ph+ el imatinib tiene aprobación por FDA (agencia estadounidense) desde el 2013 para dicha indicación. Actualmente no existen estudios que comparen directamente la eficacia entre los distintos inhibidores de tirosina kinasa, y los que están en uso actualmente se han probado en estudios de único brazo.<sup>14</sup>

Un estudio alemán midió las concentraciones de imatinib en LCR y las comparo con las plasmáticas y se determino que las concentraciones en LCR son apenas el 1.5% de las plasmáticas. Hasta el 20% de los pacientes con LLA Ph+ va a desarrollar recaída en SCN aun

con el tratamiento con imatinib.<sup>16,50</sup> Por ende aun con el tratamiento con inhibidores de tirosina kinasa es necesaria la terapia profiláctica en SNC.<sup>12,50</sup>

El éxito de los inhibidores de tirosina kinasa no viene sin efectos secundarios. Nauseas, vómitos, diarrea, y brotes cutáneos son efectos adversos comunes de clase. Los calambres musculares son característicos del imatinib. El Nilotinib y dasatinib se asocian a prolongación del intervalo QT, y el dasatinib en particular a hipertensión pulmonar y derrames pleurales. La trombosis venosa y arterial es un fenómeno adverso de clase sin embargo es mucho mas prevalente con el ponatinib. El imatinib ha demostrado en estudios con animales ser teratógeno, por lo que los TKI no se recomiendan en el embarazo. Otros efectos adversos mas raros son la elevación leve de las transaminasas (mas frecuente con imatinib) y la hipofosfatemia.

En estudios pediátricos se ha documentado alteración del crecimiento óseo lo cual lleva a baja talla en pacientes tratados con estos agentes. Actualmente de los inhibidores de tirosina kinasa disponibles en el mercado los mas utilizados para tratar LLA Ph+ son el imatinib y el dasatinib.<sup>31,34</sup>

### Resistencia a los TKI

La resistencia a los inhibidores de tirosina kinasa se clasifica en distintos mecanismos fisiopatológicos y es debida a diversas mutaciones.<sup>14</sup> Se han desde defectos intracelulares de transporte de drogas, aumento del metabolismo por sobreexpresión de BCR ABL hasta aumento en vías de transducción de señales que escapan el efecto del inhibidor de tirosina quinasa.<sup>12</sup> La resistencia a los inhibidores de tirosina kinasa se encuentra hasta en el 80 a 90% de los pacientes que tienen una recaída mientras reciben imatinib.<sup>3</sup>

El mecanismo BCR-ABL dependiente incluye la amplificación y sobreexpresión del BCR-ABL. Las mutaciones puntuales inhiben la unión de la molécula y son el mecanismo de resistencia mas importante.<sup>12</sup> Las mutaciones en el “pocket” que se une al Adenosina Tri Fosfato (ATP loop) son las más comunes.<sup>9</sup> Cuando están presentes, dichas mutaciones alteran la unión del imatinib con el BCR-ABL y le confieren una sensibilidad al imatinib entre 70 y 200 veces menor a la de la proteína original, los pacientes portadores de dichas mutaciones tienen peor pronostico.<sup>9</sup>

Las mutaciones puntuales son el mecanismo de resistencia a los inhibidores de tirosina kinasa más frecuentemente reportado en la literatura, y en un análisis de 272 pacientes con LLA Ph+ en recaída se documentaron mutaciones puntuales en el BCR-ABL en la mayoría de los pacientes.<sup>51</sup>

Las mutaciones llamadas “gate keepers” o porteras previenen la unión del imatinib con el BCR ABL y confieren resistencia a otros TKI de segunda generación. La mutación portera más conocida es la del T315I, donde se cambia una treonina por isoleucina en el codón 315 y que solamente es susceptible a la inhibición por ponatinib.<sup>9</sup>

Finalmente hay mecanismos independientes del BCR-ABL como lo son la disminución en la absorción, las bombas de eflujo, o la regulación al alza de los procesos metabólicos que se encuentran más abajo en la vía de transducción de señales.<sup>16</sup> La glicoproteína de permeabilidad (PgP) es una bomba de eflujo de la cual es sustrato el imatinib, al tener menor concentración intracelular de la droga las células se vuelven resistentes al mismo.<sup>9</sup>

Actualmente el estudio de mutaciones está indicado al momento de falla al inhibidor de tirosina kinasa y no es estándar realizarlo previo al inicio del tratamiento.<sup>12</sup>

### Inhibidores de Tirosina Kinasa de segunda generación

El Nilotinib es otro inhibidor de tirosina kinasa de segunda generación, es 30 veces más potente que el imatinib para inhibir el BCR ABL. Se ha reportado su actividad en combinación con quimioterapia, una salvedad importante es que el Nilotinib no cruza la barrera hematoencefálica.<sup>30</sup>

En el estudio de Liu y colaboradores del 2019 se evidenció que las tasas de remisión completa y efectos adversos son similares a los reportados con imatinib.<sup>30</sup> Otros estudios de combinación de Nilotinib con quimioterapia reportan sobrevida libre de eventos y sobrevida general de 42% y 55%. Sin embargo, Nilotinib aun no tiene aprobación para su uso en leucemia aguda.

El dasatinib es un inhibidor de tirosina kinasa de segunda generación, es 300 veces más potente que el imatinib y es efectivo contra la mayoría de las mutaciones resistentes al imatinib excepto la T315I (sensible solamente a ponatinib).<sup>31</sup> El estudio CA180-018 demostró la eficacia y seguridad de dasatinib en pacientes con LLA Ph+.<sup>52</sup> Otros estudios han reproducido este hallazgo y se reportan tasas de remisión de hasta 96% y sobrevidas a 5

años de hasta 45%.<sup>53,54</sup> Una ventaja que tiene esta molécula sobre los otros inhibidores de tirosina kinasa es que la misma penetra el sistema nervioso central y es efectiva como tratamiento de aquellos pacientes que se presentan con infiltración de este.<sup>55</sup> La molécula además inhibe otras tirosinas kinasas como c-KITy VGFR2 lo cual se cree que potencia su efecto antileucémico.<sup>14</sup> En pacientes en edad pediátrica ya hay estudios en los cuales la combinación de dasatinib con quimioterapia en combinación permite, en aquellos pacientes con enfermedad mínima residual negativa, omitir el uso del trasplante de células madre hematopoyéticas como terapia de consolidación y con sobrevidas libres de enfermedad de hasta 60% a los 5 años.

El ponatinib es un inhibidor de tirosina kinasa de tercera generación, para aquellos pacientes que desarrollan la mutación puntual del T315I (dada por el cambio de una treonina por una isoleucina en la posición 315 del gen) es la única opción terapéutica. Hasta la fecha no existen mutaciones descritas que confieran resistencia al ponatinib y el fármaco es el inhibidor de tirosina kinasa más potente disponible en el mercado, sin embargo, es de preocupar su gran toxicidad sobre todo a nivel de eventos trombóticos.<sup>12,14,31</sup> Como ya se menciono previamente en el estudio del 2018 del MD Anderson Cancer Center en adultos, la combinación de Hyper CVAD con ponatinib ha producido sobrevidas libres de enfermedad del 70% a 3 años.

El uso de los fármacos de segunda generación se asocia con respuestas más rápidas y mayor incidencia de respuesta molecular, sin embargo, aun faltan estudios para poder definir cual inhibidor de tirosina kinasa es el ideal.<sup>28,44,51</sup> La principal causa del fallo terapéutico es la recaída que ocurre incluso posterior al trasplante de médula ósea.

Trasplante de médula ósea en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda Ph+.

El trasplante alogénico de células madre es la terapia más eficaz para prevenir la recaída en pacientes con LLA Ph+.<sup>12,28,32,56</sup>

Previo al advenimiento de los inhibidores de tirosina kinasa el tratamiento de los pacientes con LLA Ph+ se limitaba a quimioterapia citotóxica y trasplante de médula ósea alogénico en aquellos pacientes en quienes era factible. Actualmente la mayoría de los pacientes adultos y muchos niños se someten a trasplante alogénico de médula ósea en primera remisión.<sup>29</sup>

Clásicamente el pronóstico de la LLA Ph+ es pobre si la enfermedad se trata con tratamiento convencional.<sup>25</sup>

Debido a la agresividad de la enfermedad, la clave del tratamiento es el trasplante de células madre hematopoyéticas temprano. Clásicamente se ha recurrido al trasplante alogénico de células madre el cual se indica en primera remisión.<sup>45</sup> Para alcanzar la remisión actualmente se recurre al uso de quimioterapia citotóxica en combinación con inhibidores de tirosina kinasa, existen múltiples esquemas disponibles. Se ha planteado que en pacientes que tienen donador idéntico, se puede alcanzar remisión con esquemas menos tóxicos como por ejemplo la combinación de inhibidor de tirosina kinasa, con esteroides y vincristina.<sup>56</sup>

Se plantea como clave para el éxito del trasplante la aplicación de quimioterapia a altas dosis, así como el efecto inmunológico de injerto versus leucemia.<sup>25</sup> Existen múltiples estudios que han comparado el tratamiento con quimioterapia citotóxica con el trasplante de médula ósea y los resultados de supervivencia global como supervivencia libre de enfermedad de los trasplantes alogénicos de donador relacionado o no son superiores.<sup>16,71</sup>

El contar con un donador idéntico relacionado es una realidad solo para el 30% de los pacientes con una LLA Ph+.<sup>5</sup>

Aunque ha mejorado el pronóstico de estos pacientes el trasplante de células madre alogénico tiene complicaciones como la alta toxicidad del trasplante. Simultáneamente la demora en la búsqueda de donador para aquellos pacientes sin donador idéntico relacionado es un problema para los pacientes que se someten a trasplante en segunda remisión o posterior.<sup>25</sup>

Un intervalo más corto entre el diagnóstico y el trasplante de células madre ha demostrado mejorar supervivencia.

La mortalidad asociada al trasplante se relaciona en gran medida a la toxicidad del régimen de acondicionamiento (que generalmente incluye radiación corporal total, ciclofosfamida o busulfan), la mortalidad ha mejorado conforme ha mejorado el tratamiento de soporte y mejor selección del paciente y donador. La enfermedad injerto contra hospedero crónica es la complicación inmunológica más frecuente del trasplante alogénico, afecta severamente la calidad y expectativa de vida.<sup>28</sup>

Los resultados de trasplante de pacientes en primera remisión y con donador idéntico relacionado son mucho mejores que los de los pacientes que no reúnen dichas condiciones.

25

La principal causa de fallo terapéutico (sin importar el tipo de terapia) en la LLA Filadelfia positivo es la recaída de la enfermedad.<sup>34</sup>

Un factor predictor de recaída posterior al trasplante de médula ósea es el estado de la enfermedad mínima residual al momento de este. Se ha evidenciado que en aquellos pacientes que se logra documentar enfermedad mínima residual negativa y quienes reciben un trasplante de medula ósea alogénico con acondicionamiento mielo ablativo la sobrevida llega al 55%.<sup>34</sup> Con dicha premisa, es de suma importancia procurar eliminar la enfermedad mínima residual previo al trasplante de células madre.<sup>19</sup>

El mantenimiento con inhibidores de tirosina kinasa posterior al trasplante de médula ósea ha demostrado mejorar la probabilidad de mantenerse en remisión molecular por periodos más prolongados.<sup>19,57</sup> Los estudios iniciales del uso de imatinib post trasplante de médula ósea indicaban que el medicamento era fácilmente tolerado y retrasaba o controlaba la recaída molecular sin embargo el principal problema del uso profiláctico de imatinib como terapia de tratamiento post trasplante es su poca tolerabilidad.<sup>57,58</sup> Se ha documentado que la adherencia al tratamiento es mala y que debido a sus múltiples efectos adversos las interrupciones del mismo son frecuentes.<sup>57</sup>

Dada la gran toxicidad asociada al trasplante alogénico de médula ósea y la potencia cada vez mayor de los inhibidores de tirosina kinasa, actualmente se cuestiona cada vez mas su uso, favoreciendo opciones menos tóxicas.<sup>28</sup> A la premisa anterior se suma el hecho que mas del 50% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia son adultos mayores.<sup>31</sup>

Actualmente las autoridades regulatorias en materia de trasplante de médula ósea mantienen la indicación de trasplantar en primera remisión a los pacientes con LLA Ph+, sin embargo, esta pendiente definir si con el uso de inhibidores de tirosina kinasa, y en grupos con buena respuesta al tratamiento combinado seria posible omitir el trasplante en primera remisión.<sup>13,56,59</sup>

En pacientes que alcanzan enfermedad mínima residual negativa y no son robustos para trasplante alogénico varios grupos han propuesto diferir el trasplante alogénico dada la gran morbimortalidad asociada al trasplante.<sup>19,60</sup>

El trasplante alogénico requiere de facilidades de infraestructura, personal capacitado y con experiencia, lo cual es un limitante en muchos centros.<sup>61</sup>

#### Trasplante autólogo en LLA Ph+

El trasplante autólogo en leucemia aguda se desarrollo en la década de los años 70 como alternativa a pacientes sin donador HLA idéntico. Durante mas de 30 años se ha realizado el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas como terapia de consolidación para pacientes con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda en primera y segunda remisión. La mayor limitante de esta alternativa terapéutica es la alta incidencia de recaídas y por lo tanto el trasplante alogénico de células madre es el estándar de tratamiento de los pacientes con LLA de alto riesgo.<sup>20,33,62</sup>

Dadas las múltiples limitantes, desde la disponibilidad del donante hasta el estado funcional del receptor, se plantea el trasplante de células madre autólogo como una alternativa viable y segura en conjunto con el uso de nuevos medicamentos como los inhibidores de tirosina kinasa.<sup>22</sup>

Los pacientes adultos con LLA frecuentemente son adultos de edad media o avanzada, dependiendo del estado del paciente muchos no son teóricamente capaces de tolerar un régimen de acondicionamiento y un trasplante alogénico, además solo un 30% de los pacientes con diagnostico de leucemia aguda tiene un donador HLA idéntico relacionado.<sup>14</sup> Actualmente se recomienda como opción de tratamiento de consolidación el trasplante autólogo de células madre en aquellos pacientes sin opción a trasplante alogénico.<sup>22,59,64</sup>

La sociedad europea de trasplante de Médula Ósea reporta sobrevividas de hasta 52% a tres años en la era de los inhibidores de tirosina kinasa, la sobrevivida histórica sin dichos medicamentos era de 11%.<sup>28,63</sup>

El soporte con células madre autólogas permite la administración de quimio/radioterapia a dosis mielo ablativas. Otra ventaja del uso de células madre autólogas es que omite la complicación inmunológica de la enfermedad de injerto contra hospedero,

lamentablemente, al omitir dicha complicación se omite también el principal beneficio del trasplante alogénico que es el efecto de injerto contra leucemia.<sup>28</sup>

El trasplante autólogo es una alternativa en pacientes que no tienen opción a trasplante alogénico de células madre, sin embargo, es claro que su sobrevida y resultados a largo plazo distan de ser ideales.<sup>33,65</sup>

El trasplante autólogo de células madre es una buena opción para aquellos pacientes que no son tan robustos para un trasplante alogénico, especialmente en aquellos que son buenos respondedores y negativizan la enfermedad mínima residual tempranamente (definido como EMR negativa a los tres meses).<sup>23,30,42,66,67</sup> Los trasplantes autólogos tienen menores tasas de fallo del injerto y de infecciones, por lo que se sabe que el procedimiento es seguro para el paciente.<sup>28</sup>

Los resultados del trasplante autólogo clásicamente han sido peores que los de la quimioterapia convencional y trasplante alogénico, se plantea que los peores resultados son consecuencia de la falta de efecto de injerto vs leucemia y la re-infusión de células malignas en el producto de recolección.<sup>22</sup> Se debe de establecer un balance entre la menor mortalidad asociada al trasplante autólogo versus el mayor riesgo de recaída el cual es directamente proporcional a la profundidad de la respuesta a nivel de enfermedad mínima residual.<sup>12</sup> Cuando se sopesa la mortalidad asociada al trasplante alogénico con la mortalidad asociada a recaídas del trasplante autólogo el resultado a nivel de sobrevida global es similar.<sup>42</sup>

Cuando se inicio con esta modalidad terapéutica la médula ósea era la fuente del producto de recolección, sin embargo, actualmente mas del 80% de los productos se recolectan de sangre periférica mediante aféresis.<sup>71</sup> La dosis mínima para realizar el trasplante es un producto que contenga al menos  $2 \times 10^6$  células  $CD^{34+}$  x kg de peso.<sup>66</sup> El origen del producto de recolección influye en el resultado del trasplante, los productos de sangre periférica se asocian a tiempos de recuperación menores que los de médula ósea.<sup>68</sup>

Esta demostrado que los productos de recolección originados en médula ósea están mas contaminados que los originados en sangre periférica, además posterior a la purga con anticuerpos y separación electromagnética, los productos de médula ósea no alcanzan negatividad por PCR mientras que el producto de aféresis sí.<sup>63</sup>

Las opciones de purga para evitar la re-infusión de células malignas en el paciente que se somete a trasplante autólogo incluyen realizar una purga del producto de recolección, lo

anterior se puede lograr mediante técnicas inmunológicas con anticuerpos contra antígenos expresados por los blastos linfoides o mediante la selección de células CD34+. <sup>25</sup> Los estudios con purga del producto de recolección son pequeños y se limitan a pocos pacientes, sin embargo, a pesar de las técnicas de purga, el porcentaje de pacientes que logran productos de recolección sin transcritos de BCR-ABL es de aproximadamente el 30%.<sup>62</sup>

Los productos de recolección que se someten al método de purga tienen la complicación de injertar más tardíamente y presentar mayor mortalidad secundaria al fallo del injerto, esto es una contraparte importante al beneficio teórico de tener menos recaídas ya que se asocia a mayor mortalidad asociada al trasplante.<sup>22,64</sup> Por lo anterior otro método de purga utilizado es la purga in vivo, con imatinib. <sup>25,69</sup>

En un estudio de la Universidad de San Francisco, la determinación de enfermedad mínima residual por métodos de secuenciación de nueva generación (conocido como NGS por sus siglas en inglés) con un umbral de detección de hasta  $1 \times 10^{-6}$  clasificó los pacientes entre aquellos con alto y bajo riesgo de recaer, independientemente de si se purgaba o no el producto de recolección. <sup>23</sup> Los pacientes que alcanzan su primera remisión completa con enfermedad mínima residual negativa tienen un pronóstico significativamente mejor que los que tienen enfermedad detectable.

Dado que los trasplantes autólogos carecen del efecto inmunológico de injerto contra leucemia los mismos se deben de usar idealmente en pacientes con enfermedad quimio sensible y baja carga tumoral (enfermedad mínima residual negativa). <sup>28</sup>

Posterior al trasplante la mayoría de los autores propone el uso de tratamiento de mantenimiento. Ding et al en 2015 reportaron los resultados de su grupo de pacientes sometidos a trasplante autólogo en LLA, en su cohorte cuando los pacientes alcanzaban un conteo de leucocitos mayor a 3 000 y plaquetas mayores a 50 000 se iniciaba un mantenimiento con vincristina, prednisona, mercaptopurina y metotrexato, el cual se extendía hasta por 18 meses.<sup>70</sup>

### Esquemas de acondicionamiento

El beneficio del trasplante de medula ósea se cree que este asociado a dos condiciones, una es la intensidad del acondicionamiento y la otra es el efecto inmunológico de injerto contra leucemia. En el caso del trasplante de células madre autólogas, solo se cuenta con la primera

condición. Para acondicionar a los pacientes para un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas los regímenes más utilizados son los que contienen radiación corporal total y ciclofosfamida, busulfán con ciclofosfamida o busulfán con etopósido.<sup>20</sup> Por frecuencia de uso el más utilizado es el de radiación corporal total con ciclofosfamida. (Saadeh & Litzow, 2018)

Los esquemas de acondicionamiento con radiación corporal total se asocian a menor tasa de recaídas que los que se planean solamente con quimioterapia (hasta 30% menos chance de recaer vs acondicionamiento solo con quimioterapia).<sup>7</sup> La radiación corporal total es efectiva eliminando las células leucémicas que podrían ser resistentes a la quimioterapia. Además, como una ventaja adicional, la radioterapia penetra a los sitios santuario y elimina la enfermedad en sistema nervioso central y testículos. La mortalidad asociada al trasplante es menor en aquellos pacientes que se acondicionan con radiación que en los que reciben busulfán. En estudios retrospectivos se ha demostrado que en pacientes con LLA de riesgo estándar en primera remisión la omisión de la radiación corporal total tiene resultados equivalentes si se utiliza el busulfán dentro del protocolo de acondicionamiento, sin embargo, en pacientes con segunda remisión los esquemas con radiación son superiores a los que contienen busulfán.

El régimen más utilizado es el de radiación corporal total con ciclofosfamida, la dosis de radiación corporal total es de 12 a 13 Gy los cuales se administran entre 3 y 5 días.<sup>22,64</sup> Los esquemas de acondicionamiento con radiación corporal total se asocian a toxicidad significativa, neoplasias secundarias, retardo del crecimiento, deterioro cognitivo y disfunción gonadal son de los efectos adversos más frecuentes.

Cuando se intenta evitar la toxicidad asociada a la radiación corporal total el régimen más utilizado es el de busulfán con ciclofosfamida (BU/Cy).<sup>22</sup>

Los regímenes que incluyen uso de tiotepa es el que se asocia a resultados equiparables a los de la radiación corporal total.<sup>28</sup>

Monitorización de la enfermedad mínima residual en la LLA Ph+.

En el caso específico de los pacientes con enfermedad Ph+ la enfermedad se puede seguir por citometría de flujo, reacción en cadena de polimerasa (PCR) para buscar transcritos de p190 o p210, PCR por re-arreglos del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina o el

receptor de células T ya sea por PCR o NGS. Uno de los principales problemas es la falta de estandarización que se da a la hora de medir la enfermedad mínima residual, ya que en el caso de la PCR por BCR ABL la técnica no está estandarizada como si lo está para los casos de leucemia mieloide crónica.<sup>14</sup> Se ha demostrado que la determinación de la enfermedad mínima residual a los tres meses es predictora de resultados del tratamiento. Los pacientes que logran enfermedad mínima residual no detectable a los 3 meses de tratamiento tienen excelentes resultados incluso sin trasplante de médula ósea.

El seguimiento mediante PCR de la clona de BCR-ABL tiene significancia clínica. La reaparición del BCR-ABL por técnica de PCR en pacientes que ya tenían EMR negativa predice hasta en un 40% la recaída.<sup>17,25</sup> En este contexto hay dos alternativas de tratamiento, una es el mantenimiento con inhibidor de tirosina kinasa post trasplante y la otra es el tratamiento preventivo en el momento que se positiviza la enfermedad mínima residual.<sup>14,57</sup> La sociedad Europea de Trasplante de Médula Ósea y múltiples estudios recomiendan el tratamiento de mantenimiento post trasplante.<sup>28,71</sup>

Los pacientes con recaída posterior al trasplante autólogo deben de someterse a trasplante alogénico de células madre una vez que alcancen la segunda remisión completa (factible si se usan los nuevos inhibidores de tirosina kinasa) en el caso de que se de tratamiento con intención curativa.<sup>28</sup>

## Justificación del Estudio

La leucemia linfoblástica aguda con translocación 9;22 es una entidad que se presenta en el 20 a 25% de los casos de leucemia linfoblástica aguda en adultos.<sup>75,76</sup>

La presencia de la mutación suele conferir mal pronóstico a quienes la presentan.

Clásicamente el trasplante de células madre alogénico ha sido la opción de tratamiento para estos pacientes, sin embargo se asocia a gran morbilidad tanto durante el procedimiento así como en los años posteriores al mismo, principalmente debido a la enfermedad por injerto contra hospedero.

El trasplante de médula ósea autólogo plantea ofrecer sobrevivencias similares, evitando la morbilidad del trasplante alogénico. Según el registro nacional de tumores, la leucemia aguda es la sexta causa de muerte más frecuente en varones y la quinta en mujeres costarricenses.

Actualmente en Costa Rica no se cuenta con un banco de donadores de médula ósea por lo que las opciones disponibles son el donador idéntico relacionado, el trasplante haploidéntico, trasplante de células madre de cordón umbilical y el trasplante Autólogo.

En nuestro país se realiza trasplante de médula ósea desde hace más de 20 años.

Al día de hoy no existe un estudio clínico que haya comprobado la eficacia y seguridad del trasplante autólogo de células madre en la LLA con mutación del cromosoma Filadelfia.

El porcentaje de pacientes con el diagnóstico de LLA Filadelfia positivo que tienen donador idéntico o que son suficientemente robustos para tolerar un trasplante de médula ósea alogénico es bajo; por lo cual es importante explorar la opción del trasplante autólogo asociado al uso de inhibidores de tirosina kinasa como una posibilidad terapéutica en nuestro contexto, teniendo en cuenta que es una opción terapéutica menos cruenta y determinar si se obtienen resultados equiparables a la terapia tradicional, como lo establece la literatura global.

## Objetivo General

Conocer las características y comportamiento de la leucemia linfoblástica aguda a nivel local y realizar una valoración de los resultados obtenidos a nivel de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad con las estrategias de tratamiento (el trasplante autólogo de células madre) empleadas en la seguridad social costarricense

## Objetivos específicos

1. Describir demográfica y clínicamente la población en estudio
2. Determinar si las causas de falla terapéutica, el porcentaje de recaídas y el sitio afectado son similares a las reportadas en las guías de la Sociedad Europea de Trasplante de Médula Ósea
3. Estimar los grados de respuesta según nivel molecular
4. Determinar la efectividad de los inhibidores de tirosina kinasa en la población costarricense con leucemia linfoblástica aguda sometidos a trasplante Autólogo de células madre hematopoyéticas.
5. Identificar los determinantes de la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global

## Diseño Metodológico

### Diseño del Estudio

Un estudio descriptivo retrospectivo de cohorte no comparativo en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia a los que se les realizó trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas que fue desarrollado en el servicios de Hematooncología del Hospital San Juan de Dios en el periodo comprendido entre enero de 2014 y enero de 2019.

### Población del estudio y tamaño de la muestra

El total de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda con evidencia de translocación del cromosoma Filadelfia evidenciada por FISH/Cariotipo o estudios de PCR por BCR ABL que se sometiera a trasplante Autólogo de células madre hematopoyéticas entre los años 2014 y 2019 y que posteriormente continuaron con tratamiento con inhibidores de tirosina kinasa en el mantenimiento posterior al trasplante de células madre. De los 50 pacientes diagnosticados entre enero del 2014 y diciembre del 2020 solamente 7 pacientes se sometieron a un trasplante autólogo de células madre. No se incluyeron en el estudio aquellos pacientes en los cuales se consideró el trasplante pero no se llevo acabo independientemente del motivo por el que se difirió el procedimiento.

### Criterios de inclusión

1. Rango de edad mayores de 18 años
2. Género: masculino y femenino
3. Todas las etnias
4. Al ser un estudio retrospectivo no se hará distinción por clases especiales ya que se incluirá a todos los pacientes de la población mencionada previamente.

### Criterios de exclusión

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes en los que no se pueda tener acceso al expediente o pacientes que no cumplan con la información completa clínica o de laboratorio en el expediente para completar los datos requeridos.
3. Pacientes con imposibilidad de recabar su información del expediente clínico (que no se pueda recabar al menos el 50% de las variables a estudiar).
4. Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica con transformación Blástica Linfoide.
5. Pacientes con enfermedad extra medular exclusiva (sistema nervioso central, testículo)

### Variables del estudio

Dentro de las variables cualitativas analizadas fueron el género, el domicilio del paciente según provincia, los antecedentes patológicos al momento del diagnóstico, el estado de la enfermedad en el sistema nervioso central, el inmunofenotipo, la presencia de enfermedad mínima residual según los diversos momentos de evaluación, el tratamiento recibido, la evaluación genética y de biología molécula así como el seguimiento en días cuando se realizó el injerto de plaquetas, neutrófilos, egreso de la unidad TMO e inicio de tratamiento con TKI post TMO. Además, dentro de las variables cualitativas se analizó la presencia de recaída y la muerte durante el periodo de seguimiento.

Las variables cuantitativas analizadas correspondieron a la edad, el estado de escala funcional al diagnóstico, y las determinaciones hematológicas realizadas a los pacientes como parte de la valoración durante el seguimiento:

- Valores de componentes del hemograma al diagnóstico
- % de blastos en sangre periférica al diagnóstico
- % de blastos en sangre periférica y médula ósea al día 22
- Numero de Meses desde el diagnóstico hasta el trasplante
- Numero de Meses posteriores al TMO que se presenta la recaída
- Numero de Meses desde el trasplante a la muerte

El estudio fue sometido a la valoración el día 5 de octubre de 2020 y posteriormente fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital San Juan de Dios el día 10 de noviembre de 2020.

Posterior al llenado de los formularios los datos fueron ingresados en un archivo de Microsoft Excel para su posterior análisis.

## Análisis de datos

Para el análisis de datos se estimó las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y la determinación de medias y desviación estándar para las variables cuantitativas.

Posteriormente se realizó el análisis de sobrevida libre de progresión y sobrevida global por medio de la estimación del Kaplan-Meier. Para la sobrevida libre de progresión se estimó como tiempo de sobrevida el periodo comprendido entre la conclusión del tratamiento y la fecha cuando la progresión de la enfermedad fue documentada, los casos que no desarrollaron progresión fueron clasificados con censados para el análisis y se tomó como periodo de sobrevida desde la conclusión del tratamiento hasta la última fecha de valoración del paciente documentada en el expediente médico y que se encontrara dentro del periodo de observación.

Para la sobrevida global se determinó como periodo de sobrevida desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de defunción oficialmente documentada de los casos fallecidos y desde la fecha de diagnóstico hasta la última fecha documentada en el expediente de salud cuando el paciente recibió atención médica la cual debía de encontrarse dentro del periodo de observación del estudio.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 15.1 (Stata Corp, Texas, USA. 2020).

## Resultados del estudio

Un total de 7 pacientes con LLA con mutación identificada del cromosoma Filadelfia y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas fueron evaluados, los cuales presentaron una edad media al diagnóstico de 41.6 (DE:15.5) años y una distribución según sexo del 57.0%(4/7) para el sexo femenino. La mayoría de los pacientes residía en la provincia de San José a pesar de que el centro de trasplante de médula ósea es un centro nacional de referencia. Tabla 1

Tabla 1: Características demográficas de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019

Característica	Media, N	DE, %
Edad -años- (media, DE)	41.6	15.5
Género (N, %)		
Femenino	4	57.0
Masculino	3	43.0
Domicilio (N, %)		
San José	4	57.0
Puntarenas	3	43.0

DE: Desviación estándar, n: número de casos

Fuente: Base de Datos

En la evaluación de casos según la presencia de antecedentes personales patológicos evidenció que de los antecedentes evaluados (diabetes mellitus 2, EPOC, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial, depresión o etilismo) ninguno se presentó dentro de los pacientes estudiados

En relación con las determinaciones hematológicas se evidenció que el promedio porcentual de blastos en sangre periférica fue de 42.4 (DE:38.5)%, 69.9(DE:13.1)% para los blastos en médula ósea, 9.1 (DE:2.1) g/dL para la hemoglobina, 49571.4 (DE:30082.4) para las plaquetas y un 64491.4 (DE:94583.9) para los leucocitos. Tabla 2

Tabla 2: Variables hematológicas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019.

Determinaciones hematológicas	Media	DE
Blastocitos en sangre periférica (%)	42.4	38.5
Blastocitos en médula ósea (%)	69.9	13.1
Hemoglobina (g/dL)	9.1	2.1
Plaquetas (conteo)	49571.4	30082.4
Leucocitos (conteo)	64491.4	946583.9

Fuente: Base de Datos

La distribución según inmunofenotipo evidenció ser LLA B común en el 6 de los casos evaluados (86.0%) y un caso LLA B (14.0%). Tabla 3.

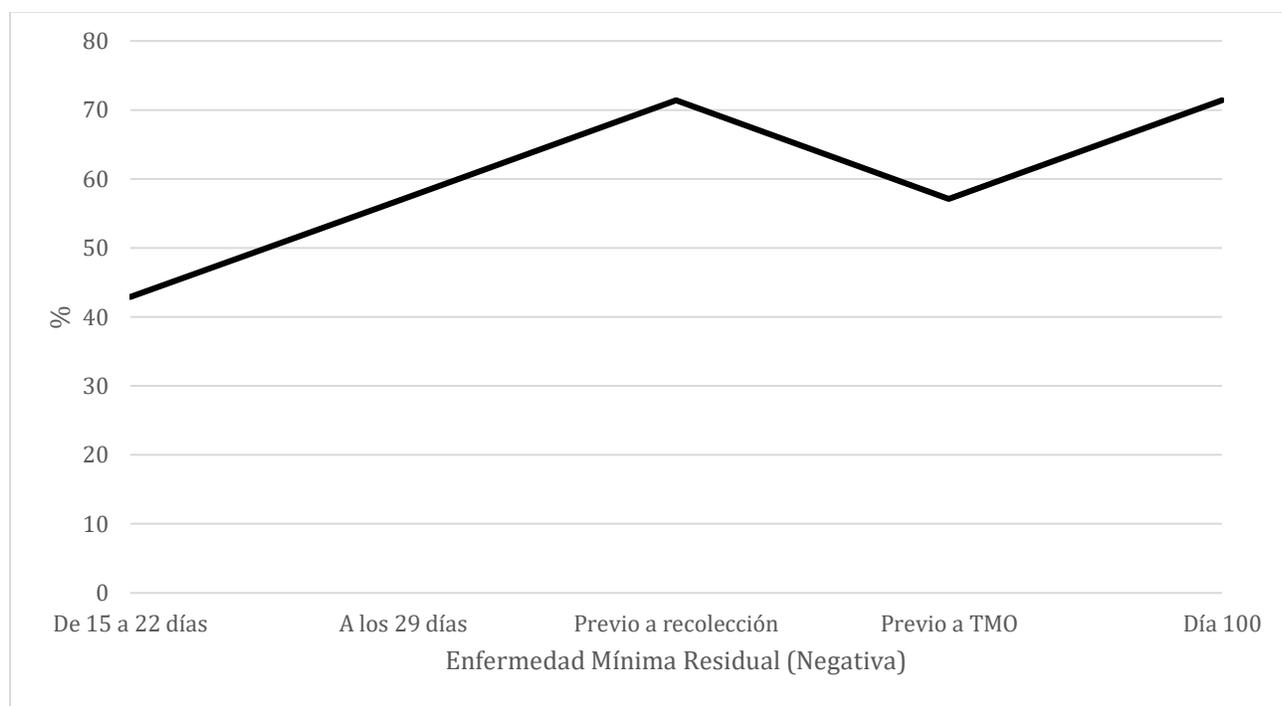
Tabla 3: Inmunofenotipo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas según inmunofenotipo. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019

Inmunofenotipo	n	%
LLA B Común	6	86.0
LLA B	1	14.0

Fuente: Base de Datos

Cuando se valoró el estado de la Enfermedad Mínima Residual por PCR para el BCR ABL se determinó que el 42.9% (3/7) alcanzó la negatividad hacia el día 15 (o 22 según el protocolo), el 57.1% (4/7) al final de la inducción (día 29) y un 71.4% (5/7) al momento del trasplante y al día 100. Figura 1.

Figura 1. Evolución de la negatividad de la Enfermedad Mínima Residual por técnica de PCR por BCR ABL. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019



Fuente: Base de Datos.

La totalidad de los pacientes analizados recibieron el inhibidor de tirosina kinasa de primera generación (imatinib) como parte de su esquema de tratamiento. Se administro una dosis de 400 mg por la vía oral por día. Actualmente es el único fármaco inhibidor de tirosina kinasa que se encuentra en la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense de Seguro Social.

La evaluación genética evidenció que la citogenética con t(9;22) se encontró en la totalidad de los casos, determinándose la presencia de Pcr Bcr Abl P210 en el 57.0%(4/7) de los casos y el restante 43.0% (3/7) se determinó Pcr Bcr Abl P190. Tabla 4

Tabla 4: Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas según evaluación genética y biología molecular al diagnóstico. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019

Evaluación genética	N	%
Citogenética con T	7	100.0
Pcr Bcr Abl P210	4	57.0
Pcr Bcr Abl P190	3	43.0
Otras alteraciones genéticas y biología molecular		
IKZF1 del 4-7	2	29.0
IKZF del 2-7	1	14.0

Fuente: Base de Datos

La distribución de casos según el día de haberse realizado el injerto de plaquetas y neutrófilos evidenció que el día 14 fue el más frecuente para ambos, documentado en 3 pacientes (42.9%). Se evidencio que el 42.9% (3 de los 7 casos) de los pacientes se dio el egreso en el día 20 y el día más frecuente desde el inicio del tratamiento con TKI post TMO evidenció que el día más frecuente fue el día 30 en el 28.6%(2/7) de los casos. Tablas 5 al 9.

Tabla 5. Distribución del día de injerto de plaquetas. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019

Días	N	%
11	1	14.3
12	1	14.3
14	3	42.9
16	2	28.6

Fuente: Base de datos

Tabla 6. Distribución del día de injerto de neutrófilos. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019

Días	N	%
11	2	28.6
12	1	14.3
14	3	42.9
16	1	14.3

Fuente: Base de datos

Tabla 7. Distribución del día del egreso de la unidad de TMO. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019

Días	N	%
13	1	14.3
19	1	14.3
20	3	42.9
23	1	14.3
29	1	14.3

Fuente: Base de datos

Tabla 8. Distribución del día de inicio del TKI. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019

Días	N	%
14	1	14.3
15	1	14.3
16	1	14.3
30	2	28.6
60	1	14.3
67	1	14.3

Fuente: Base de datos

Se evidenció que 6 casos (86.0%) presentaron recaída en la médula ósea y dos casos (29.0%) al Sistema Nervioso Central. La muerte fue documentada en 5 de los 7 pacientes evaluados (71.0%) de los cuales la totalidad fue debida a sepsis. Tabla 9

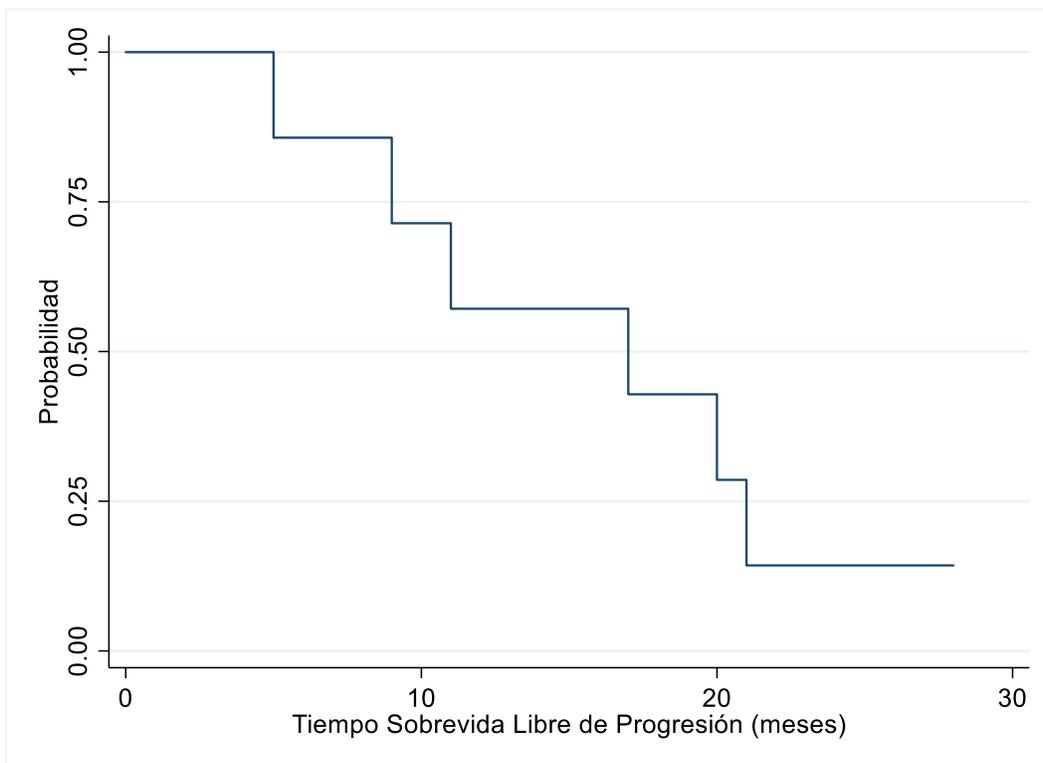
Tabla 9: Distribución eventos adversos y la muerte en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-diciembre,2019

Recaída y muerte	N	%
Recaída		
Recaída a Médula ósea	6	86.0
Recaída a SNC	2	29.0
Muerte		
Muerte por sepsis	5	71.0
Muerte por otra causa	0	0.0

Fuente: Base de Datos

El análisis de la sobrevida libre de progresión evidenció una mediana de 17 meses con un periodo máximo de periodo libre de recaída de 28 meses. Figura 2

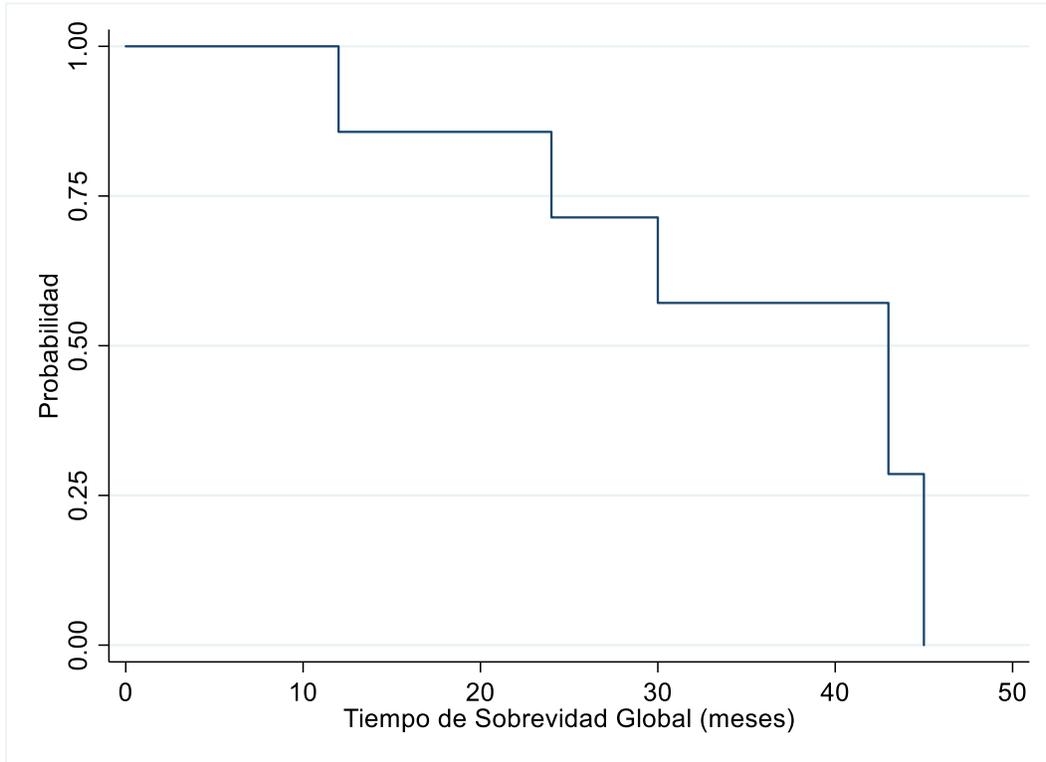
Figura 2: Análisis de Kaplan Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero, 2014-enero, 2019



Fuente: Base de Datos

La estimación de la sobrevida global se evidenció una media de sobrevida de 43.0 meses con una sobrevida máxima a los 45 meses de seguimiento. Figura 3

Figura 3: Análisis de Kaplan Meier de sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Servicio de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios. Enero,2014-enero,2019



Fuente: Base de Datos

## Discusión:

La leucemia linfoblástica aguda es una entidad que se ha visto beneficiada por los avances en el desarrollo de tratamientos y actualmente se considera una enfermedad curable en hasta el 50% de los casos en adultos según la literatura internacional.<sup>1</sup> Con este estudio pretendemos conocer las características y comportamiento de la enfermedad a nivel local y realizar una valoración de los resultados obtenidos con las estrategias de tratamiento empleadas en la seguridad social costarricense.

El trasplante autólogo de células madre se ha explorado por distintos grupos como una alternativa de terapia de consolidación en los pacientes con LLA Filadelfia positivo sin opción de trasplante alogénico.

En el presente estudio se exponen las características clínicas, epidemiológicas y respuestas obtenidas en retrospectiva de un grupo de 7 pacientes sometidos a TMO autólogo entre los años 2014 a 2019 en el hospital San Juan de Dios en la Caja Costarricense de Seguro Social. Es importante tomar en cuenta las limitantes del estudio, empezando por el número reducido de pacientes los cuales fueron seleccionados del muestreo inicial de 50 pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia por haber recibido la terapia de consolidación con trasplante autólogo de células madre. El número escaso de pacientes limita el poder estadístico del estudio. La mayoría de los pacientes era vecino de la ciudad de San José y de género femenino. La concentración de casos a nivel de la capital obedece probablemente a la mayor densidad poblacional de la zona. A pesar de que el centro nacional de trasplante alogénico recibe pacientes de todo el país es importante considerar que en las zonas rurales del país el acceso a servicios de salud especializados es limitado lo cual podría incidir en un su diagnóstico en dichas áreas y un aumento relativo en la frecuencia de pacientes adscritos al área de atracción del hospital San Juan de Dios.

La totalidad de los pacientes estudiados era conocido sano previo al diagnóstico de su leucemia y se determinó que presentaban un buen estado funcional (ECOG de 0 en todos los casos). Por lo tanto los resultados inferiores obtenidos con el tratamiento no se pueden atribuir a una condición de fragilidad subyacente que condicionara una menor tolerancia a la quimioterapia intensiva.

Las características clínicas de los pacientes de nuestro estudio son congruentes con los reportados en la literatura para los pacientes con presentación de Novo de LLA Filadelfia positivo. En los pacientes del estudio se documentaron conteos de leucocitos elevados de manera importante, el promedio de leucocitos en sangre periférica fue de 64 mil y el promedio de blastos circulantes de 42%. La mayoría de pacientes se presentó con anemia moderada y trombocitopenia severa. De igual manera la presencia de la translocación se asocia con una edad mayor, ya que es poco frecuente en niños y adolescentes en nuestro estudio el promedio de edad fue de 41 años. El promedio de edad por debajo del descrito en la literatura está sesgado por los criterios de selección de los pacientes para someterse a trasplante de células madre ya que generalmente en nuestra institución se van a seleccionar pacientes menores de 65 años. En este apartado es importante mencionar que la edad por sí sola es un criterio insuficiente para determinar el grado de fragilidad de un paciente hematológico. Siempre la valoración se debe de realizar de forma integral tomando en cuenta funcionalidad y comorbilidades.

Con respecto a las características de inmunofenotipo, cuando se realizó el análisis por citometría de flujo todos los pacientes tenían la combinación de expresión de antígenos compatible con el fenotipo B común. No se documentaron pacientes con expresión de CD20. Llama poderosamente la atención que la isoforma del BCR-ABL encontrada en la mayoría de los pacientes es la p210 que es más característica de la leucemia mieloide crónica. En los adultos está descrita la presencia de la isoforma P190 hasta en el 50% de los casos sin que esto. No se considero en ninguno de los casos analizados que se tratara de una fase blástica de una leucemia mieloide crónica ya que los pacientes carecían de otros hallazgos característicos como la desviación a la izquierda (llamado diferencial en escalera), pico de mielocitos, basofilia o esplenomegalia.

En el caso de los pacientes de nuestro estudio no había infiltración del sistema nervioso central al diagnóstico. Si se encontraron de forma concomitante alteraciones del IKZF1 en el 43% de los pacientes lo cual es congruente con lo que se ha reportado en la literatura y que le confiere a esta entidad un pronóstico adverso.

En la mayoría de casos el paciente se indujo a remisión con un esquema de quimioterapia basado en el protocolo de Berlín Frankfurt Münster modificado el cual incluía una primera fase de inducción de remisión en la cual los pacientes recibieron una combinación de

vincristina, epirubicina en pulsos endovenosos semanales, dosis intramusculares de L asparaginasa de origen de E coli y prednisona diaria por vía oral por 28 días. Durante esta fase se procedió a realizar aspirado de médula ósea y sus estudios en el día del diagnóstico, 22 y 28. En relación con el tratamiento de inhibidor de tirosina kinasa indicado se evidenció que la totalidad recibió Imatinib y ningún caso Nilotinib ni Dasatinib ya que los inhibidores de tirosina kinasa de segunda generación no cuentan con aprobación a nivel institucional para utilizarse en esta patología. El inhibidor de tirosina kinasa se continuo durante las fases subsecuentes del protocolo y se suspendió solamente al momento del trasplante autólogo de células madre.

La adición del inhibidor de tirosina kinasa al esquema de quimioterapia de inducción resulto en tasas de remisión completa inferiores a las descritas en la literatura (57% vs 90%).

Dado que imatinib es un inhibidor de tirosina kinasa aceptable para agregar a los esquemas de inducción, vale la pena revisar los componentes y la forma de aplicación y apego a los esquemas de quimioterapia en combinación utilizados ya que no es posible asegurar que el resultado inferior al final de la inducción sea secundario al uso de un TKI de primera generación. Un factor a tomar en consideración y que puede sin lugar a duda contribuir al resultado inferior con el uso del ITK es la dosis. La dosis de imatinib para LLA Ph<sup>+</sup> es de 600 mg por día, la totalidad de los pacientes del estudio recibió 400 mg por día. En nuestro medio son frecuentes las pausas en el tratamiento debido a la toxicidad y complicaciones asociadas a la misma (principalmente infecciosas). Es importante tomar en cuenta que en el protocolo de Berlín-Frankfurt-Münster original y en la mayoría de esquemas de tratamiento de leucemia linfoblástica aguda el fármaco antracíclico de elección es la daunorubicina o en algunos protocolos la doxorubicina.

La totalidad de los pacientes completó la segunda fase con pulsos subcutáneos de citarabina y ciclofosfamida y posteriormente la fase con dosis bisemanales de metotrexato a altas dosis

En los pacientes que no alcanzaron remisión tras la inducción el esquema de tratamiento se cambio a HyperCVAD en todos los pacientes. El HyperCVAD tiene los mismos fármacos en esencia que el protocolo de Berlín modificado, la ventaja teórica del HyperCVAD es el uso de infusiones continuas de fármacos y el uso de las dosis altas de Metotrexato y Ara C de

forma alterna con el CVAD. Idealmente para tratar enfermedad refractaria se debe de utilizar otros fármacos a los cuales no se haya expuesto el paciente.

El trasplante de células madre en LLA Ph+ suele realizarse tan pronto el paciente alcance la primera remisión.<sup>77</sup> En nuestro estudio el promedio de tiempo desde el diagnóstico hasta el trasplante fue de 12 meses (prolongado principalmente por un paciente que se sometió al trasplante al mes 18). Sin embargo debido a limitantes de espacio para ingresar en la unidad de trasplante, tiempos de espera para recolección de células madre, solicitud de medicamentos de compra, entre otros no es factible realizar el trasplante de forma más temprana y por eso se continua con el protocolo mientras el paciente se mantenga en remisión y con enfermedad mínima residual negativa. Dicha situación es una particularidad de nuestra realidad nacional y sus limitantes ya que en los centros de trasplante en otras latitudes el trasplante se programa desde que el paciente alcanza la remisión.

Con respecto a la determinación de la enfermedad mínima residual, la misma se hizo por citometría de flujo en el 100% de los casos. El uso de la PCR por BCR ABL se utilizo de forma mas inconstante una vez hecho el diagnóstico y en varios de los pacientes del estudio la determinación no se hacía con la misma frecuencia que el estudio por citometría de flujo. Es importante que si bien es cierto la frecuencia de medición de productos de la isoforma del BCR ABL no esta establecida, se debe de realizar siempre que se haga una determinación de EMR ya que su positividad se asocia a pronósticos adversos y es motivo suficiente para tomar decisiones de cambio en la terapéutica (uso de tratamientos de segunda línea o indicación para trasplante alogénico).

En casi la totalidad de los pacientes del estudio la escogencia del trasplante autólogo sobre el trasplante alogénico se hizo por condición de fragilidad del paciente o ausencia de donador. Uno de los pacientes tenia un donante HLA idéntico pero se había nefrectomizado producto de un trauma por lo que se decidió realizar el procedimiento autólogo en lugar del alogénico con el objetivo de evitar morbilidad y eventual mortalidad asociada a la toxicidad de la opción alogénico.

El 100% de los pacientes del estudio recolectó las células madre hematopoyéticas de la sangre periférica mediante un procedimiento de aféresis.

A la hora de la recolección de células madre el 71% de las pacientes tenia enfermedad mínima residual no detectable tanto por citometría de flujo como por técnicas moleculares,

dos de los pacientes se recolectaron con enfermedad mínima residual positiva por PCR. Es de vital importancia a la hora de decidir realizar un trasplante autólogo asegurarse de que la enfermedad es quimio sensible y determinar que la enfermedad mínima residual y por ende el producto de la recolección autólogo no están contaminado con células leucémicas. EL trasplantar pacientes con enfermedad mínima residual positiva predice una alta probabilidad de recaída incluso en el escenario del efecto inmunológico del trasplante alogénico.<sup>14</sup> En el caso de una de las pacientes trasplantadas con EMR la determinación de la PCR por BCR ABL fue positiva al día 100 lo cual evidencia la presencia de enfermedad detectable a nivel molecular desde un periodo tan temprano como 3 meses post trasplante. Ante la positividad de la EMR si el paciente se mantiene en remisión existen terapias (no disponibles en nuestro medio) como el blinatumumab o los las células CAR T que permiten erradicar la enfermedad mínima residual de previo al trasplante. Al no contar con estas terapias en nuestro medio la opción es el cambio de tratamiento a segunda línea y posterior consolidación con trasplante ya no autólogo, si no alogénico.

Uno de los pacientes que tenía enfermedad mínima residual al momento de la recolección de células madre positivizó la enfermedad mínima residual por PCR antes del trasplante lo cual le confiere un riesgo aumentado de recaída y un resultado subóptimo aunque el producto de recolección estuviera negativo por EMR.

A la hora de realizar el acondicionamiento para el trasplante autólogo el 100% de los pacientes recibió acondicionamiento con melfalán a 140 mg por metro cuadrado de superficie corporal en el día -1 y ciclofosfamida 120 mg por kg en los días -2 y -3. Se administro en todos los casos una dosis de células madre hematopoyéticas de  $2 \times 10^6$  o superior. Todos los pacientes recibieron factor estimulante de colonias y antibióticos profilácticos. El injerto de plaquetas y glóbulos blancos se dio en todos los pacientes antes del día 20. Ninguno de los pacientes tuvo falla del injerto y todos egresaron de la unidad antes del día 30.

En nuestro estudio la mortalidad asociada al trasplante fue de 0%, la totalidad de los pacientes injerto tanto plaquetas como leucocitos y se egreso vivo de la unidad de trasplante de medula ósea. En el control subsecuente todos los pacientes se encontraban vivos al día 100 post trasplante. Lo anterior respalda el trabajo realizado en la unidad de trasplante de medula ósea y el tratamiento de soporte brindado a estos pacientes ya que la

mortalidad asociada al trasplante autólogo descrita a nivel de la literatura internacional es de alrededor del 5%.<sup>9</sup>

En el 100% de los pacientes el inhibidor de tirosina kinasa utilizado como terapia de mantenimiento post trasplante autólogo fue el imatinib. En el 70% de los pacientes se inicio antes del día 30, en los pacientes restantes se inicio de forma tardía por citopenias persistentes.

El 71% de los pacientes tenia enfermedad mínima residual negativa en el control de medula ósea al día 100 post trasplante. Dos de los pacientes se presentaron al día 100 con enfermedad detectable, uno de los cuales tenia franca recaída hematológica y falleció un mes después.

Durante el tratamiento de mantenimiento a 5 de los 7 pacientes se les solicito cambio del inhibidor de tirosina kinasa (71.4%) por positivización de la enfermedad mínima residual, en la mayoría de los casos se solicito dasatinib por su mayor potencia y penetrancia a sistema nervioso central. Una de las pacientes que presento recaída se presento con una mutación del BCR ABL llamada T315i la cual es resistente a todos los inhibidores de tirosina kinasa exceptuando el ponatinib. El ponatinib no tiene registro sanitario en nuestro país y en el caso de esta paciente no fue posible conseguir el medicamento para su tratamiento previo a que falleciera.

En los cinco casos en los cuales se solicito el inhibidor de tirosina kinasa de segunda generación (dasatinib) el mismo fue rechazado por el Comité Central de Farmacoterapia. La elección del inhibidor de tirosina kinasa de primera línea va a depender de la latitud en la que se encuentra el grupo de estudio. Los grupos estadounidenses favorecen el uso de inhibidores de segunda generación, específicamente el dasatinib de primera línea como quimioterapia de combinación.<sup>27</sup> En el caso del grupo de trabajo del MD Anderson en Texas, recientemente exploraron el uso de ponatinib con quimioterapia de combinación e incluso con anticuerpos bi específicos como terapia de inducción y eventualmente como terapia que omite el trasplante de médula ósea como tratamiento de consolidación. Por otro lado, los grupos europeos, entre ellos el Español, utilizan el imatinib como tratamiento de primera línea y hacen el cambio a los inhibidores de segunda generación cuando se documenta resistencia o recaída.<sup>38</sup> Finalmente y como punto probablemente mas importante, en los países con mas experiencia clínica, lo que se favorece es la incursión en

un ensayo clínico. Este limitante excluye a nuestros pacientes de la posibilidad de acceder a fármacos novedosos y muchas veces de alto costo. Es importante el promover que se desarrolle legislación que permita dicha práctica a nivel institucional.

En el caso de los dos pacientes del estudio quienes se mantenían vivos a la fecha de la recolección de los datos uno se encuentra en remisión molecular y por citometría de flujo. El paciente que se mantiene vivo y con enfermedad mínima residual negativa alcanzó la negatividad desde el día 22 de la inducción y la mantiene hasta la fecha de finalización del estudio. Este detalle es importante ya que este paciente además presentaba una delección del IKZF1 la cual se asocia a mal pronóstico. Este resultado favorable refuerza el concepto de que aún en presencia de características de mal pronóstico la negatividad de la enfermedad mínima residual es el principal factor que se asocia a un resultado favorable. Este paciente continúa con inhibición del BCR ABL con imatinib de mantenimiento con adecuada tolerancia.

La segunda paciente que permanece con vida tuvo recaída a nivel molecular a los 8 meses del trasplante autólogo. La paciente permanece en remisión hematológica sin embargo su determinación por PCR del BCR ABL muestra enfermedad persistente a nivel molecular. Esta paciente tiene un riesgo inmenso de recaída hematológica. En su caso particular se solicitó cambio de inhibidor de tirosina kinasa a dasatinib el cual no se había aprobado al momento de la finalización del estudio.

Con respecto a los pacientes en recaída las mismas se documentaron tan temprano como al día 90, como fue el caso de uno de los pacientes en quién se documentó recaída en el primer aspirado de médula ósea post trasplante. En los pacientes que recayeron todos recibieron tratamiento de quimioterapia en combinación (en la mayoría esquema de Berlín modificado nuevamente) junto con imatinib, todos se re expusieron a fármacos a los cuales ya habían estado expuestos. En la mayoría de los casos la sobrevida posterior a la recaída es menor de 6 meses. En estos casos la recomendación sería utilizar un protocolo con fármacos a los cuales no se haya expuesto el paciente, por ejemplo uno de los más difundidos es el de Fludarabina, Idarubicina, Citarabina y Factor estimulante de colonias granulocíticas (FLAG-IDA). En caso de lograrse una segunda remisión la única alternativa con opción de curación es el trasplante de células madre alogénico.

Dado que el beneficio del trasplante autólogo se basa en la erradicación de la enfermedad previo a la infusión del producto de recolección, y dado que todos los pacientes se egresaron vivos de la unidad de trasplante es factible plantear que la alta tasa de recaídas es secundaria a un acondicionamiento que es subóptimo. El esquema de melfalán con ciclofosfamida se usa ante la escasez en nuestro país del busulfán y la no disponibilidad de radiación corporal total. Dado que está demostrada la sensibilidad de los linfoblastos a la radiación, los esquemas con TBI son los preferidos alrededor del mundo para acondicionar pacientes con LLA y en el caso de no tener el beneficio del efecto de injerto vs leucemia es de vital importancia asegurar la erradicación de la enfermedad de previo al injerto. La potencia del inhibidor de tirosina kinasa es un factor a considerar sin embargo incluso en los estudios con imatinib las sobrevidas libres de progresión son mucho mayores que las reportadas en nuestro estudio.

La mediana de sobrevida libre de enfermedad de 17 meses esta dada en su mayor parte por el sesgo inducido por la larga sobrevida del único paciente que se mantiene en remisión, sin embargo la mayoría de los pacientes recayeron antes de los 24 meses de realizado el trasplante. Una vez que se documento la recaída la mayoría de los pacientes falleció en los siguientes 12 meses. El 86% de los pacientes sometidos a TMO autólogo sufrió recaída en la medula ósea, el 29% recayó en sistema nervioso central. Si bien es cierto no hay datos de recaída en sistema nervioso central posterior al trasplante autólogo, en las series que describen el procedimiento alogénico se describen tasas de recaída en el sistema nervioso central del 4 – 12%.<sup>67</sup> Nuestros resultados desfavorables se pueden explicar a que en los esquemas de acondicionamiento utilizados en nuestra institución no se incluye el busulfan ni la radiación corporal total que tienen la particularidad de erradicar la leucemia a nivel del sistema nervioso central . A la hora de acondicionar pacientes con LLA es de vital importancia asegurar control de la enfermedad en el SNC. La penetrancia a SNC del melfalán se ha explorado en estudios en animales y su mecanismo es dosis dependiente y se da de manera no selectiva. La dosis utilizada de melfalán en el esquema de acondicionamiento actual no se ha probado que penetre la barrera hematoencefálica en estudios en humanos. Ninguno de los pacientes recibió el inhibidor de segunda generación y todos fallecieron a la espera de su aprobación. Todos los pacientes que fallecieron

sucumbieron ante complicaciones infecciosas asociadas a su inmunidad comprometida. No hubo casos de sangrado fatal por trombocitopenia.

Dado el alto costo que implica la realización del trasplante de células madre y la morbilidad asociada al mismo es necesario garantizar una sobrevida libre de enfermedad prolongada (se ha descrito en las series reportadas sobrevidas de hasta el 50% a los 5 años del trasplante, y una mediana de duración de la remisión de alrededor de dos años).<sup>13</sup>

Estrategias para obtener mejores resultados podrían incluir el mejorar la selección de los pacientes que se someten al trasplante y mejorando el procedimiento (con mejores esquemas de acondicionamiento con el uso de los medicamentos que se usan clásicamente e inhibidores de tirosina kinasa más potentes). El egreso con vida de la unidad de TMO es insuficiente para considerar la terapia como exitosa.

## Conclusiones

Con base en este estudio retrospectivo que pretendía evaluar la eficacia definida en base a la estimación de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida libre de progresión del trasplante autólogo de células madre en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con mutación del cromosoma Filadelfia se puede concluir lo siguiente:

- La mortalidad asociada al trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas es muy baja.
- La mayoría de pacientes sometidos a trasplante autólogo de células madre recayó posterior al procedimiento .
- Las tasas de remisión posterior al uso de tratamiento de inducción con quimioterapia e inhibidores de tirosina kinasa son inferiores a las reportadas en la literatura.
- La ausencia del efecto de injerto versus leucemia condiciona la mayor tasa de recaídas en los pacientes sometidos a trasplante autólogo.
- Se confirma lo establecido en la literatura de que La negatividad de la enfermedad mínima residual es predictor de un resultado favorable con el tratamiento aunque al inicio del mismo se encontraran características citogenéticas o moleculares asociadas a mal pronóstico.
- La presencia de enfermedad medible residual al momento de la recolección de células madre traduce una duración de la remisión mas corta que en pacientes con EMR negativa.
- La sobrevida libre de enfermedad de los pacientes sometidos a trasplante autólogo de células madre en el hospital San Juan de Dios es significativamente menor, que la descrita en la literatura.
- La sobrevida global a 5 años del diagnóstico es significativamente menor que la reportada.
- La mayoría de los pacientes sometidos a trasplante autólogo de células madre recibió el inhibidor de tirosina kinasa como terapia preventiva a la recaída.

- Según este estudio la mayoría de los pacientes tratados con un inhibidor de tirosina kinasa requieren cambio del inhibidor por recaída molecular de la enfermedad. En estos momentos hay múltiples reportes en la literatura que describen resultados satisfactorios con el uso de imatinib en primera línea para la inducción de remisión a nivel molecular y su mantenimiento. En este momento no podemos recomendar que se utilice un inhibidor de tirosina kinasa de segunda generación como primera línea, sin antes mejorar los tratamientos en combinación de los protocolos (por ejemplo el uso de mejores preparaciones de asparaginasa, el cambio de la epirubicina por daunorubicina) y el apego estricto al protocolo.
- El esquema de Melfalán con Ciclofosfamida tiene una buena tolerancia y grados aceptables de toxicidad en los pacientes en los que se utilizó.
- Dado que la mayoría de los pacientes se trasplanta con EMR negativa la mayor tasa de recaídas y menor sobrevida libre de enfermedad debe de estar condicionada por la intensidad del esquema de acondicionamiento utilizado y la selección del inhibidor de tirosina kinasa.
- La alta tasa de recaídas en sistema nervioso central evidencia que el acondicionamiento utilizado no es óptimo para el control de la leucemia a ese nivel.

## Recomendaciones

Con base en este trabajo se pueden realizar las siguientes recomendaciones:

- En pacientes con leucemia linfoblástica aguda Filadelfia Positivo el esquema de tratamiento debe de incluir quimioterapia en combinación con inhibidores de tirosina kinasa.
- Dada la dificultad para obtener el dasatinib el imatinib es una opción aceptable como terapia en combinación con los quimioterapéuticos.
- El apego estricto al protocolo es indispensable para el éxito del tratamiento.
- El trasplante de células madre autólogo se puede considerar como tratamiento de consolidación en los pacientes con LLA Filadelfia Positivo que no son candidatos a trasplante alogénico de células madre por no ser considerados robustos tras una valoración integral de sus comorbilidades.
- En pacientes que no tienen un donante alogénico se puede considerar el trasplante autólogo como una opción de consolidación.
- En pacientes robustos con opción a donante alogénico (ya sea HLA idéntico o Haploidéntico) se debe de preferir esta terapia sobre el trasplante autólogo.
- Los pacientes deben de tener enfermedad quimio sensible para ser candidatos a la terapia.
- Para ser candidatos a trasplante autólogo de células madre el paciente debe de alcanzar enfermedad mínima residual negativa previo a ser recolectado y acondicionado.
- En pacientes con enfermedad mínima residual no detectable se puede considerar no utilizar el trasplante de células madre ya que se ha demostrado que la negatividad de la EMR es factor predictor negativo para recaída.
- El inhibidor de tirosina kinasa se debe de iniciar como estrategia preventiva y no esperar a que la enfermedad mínima residual positivase para iniciarlo.
- El esquema de acondicionamiento previo al trasplante de células madre de pacientes con LLA debe de incluir fármacos que permitan controlar la leucemia a

nivel de SNC como son el busulfán o utilizar radiación corporal total como parte del tratamiento.

- Es necesario expresar a nivel institucional la precaria situación con respecto al acceso a fármacos básicos para poder realizar el procedimiento como esta descrito en la literatura internacional.
- La mayoría de pacientes con Leucemia linfoblástica aguda deberían de poder acceder a un ensayo clínico, es necesario y urgente el establecer o modificar la legislación actual y crear a nivel institucional mecanismos que permitan el desarrollo de los mismos.

Bibliografia:

1. Inaba DH. Acute lymphoblastic leukaemia. 2013;381:13.
2. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S. Acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: temporal trend of outcomes in studies comparing allogeneic transplant with autologous transplant or chemotherapy. *Ann Hematol.* 2013;8.
3. Tekgündüz E. Adult Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Daily Practice: A Multicenter Experience. :28.
4. Bleckmann K, Schrappe M. Advances in therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood and adolescence. *British Journal of Haematology.* 2016;15.
5. Powles R, Mehta J, Kulkarni S, Treleaven J, Millar B, Marsden J, et al. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomised trial. *THE LANCET.* 2000;355:7.
6. Sas V, Moisoiu V, Teodorescu P, Tranca S, Pop L, Iluta S, et al. Approach to the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Patient. 2019;28.
7. Helbig G, Krawczyk-Kulis M, Kopera M, Jagoda K, Rzepka P, Majewska-Tessar A, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia: non-Randomized Study with a maximum Follow-up of more than 22 Years. :7.
8. Giebel S, Labopin M, Gorin NC, Caillot D, Leguay T, Schaap N, et al. Autologous HSCT for Ph-Positive Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Curative Option in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors? an Analysis From the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. :5.
- 9.

Capria S, Pepe S, Trisolini SM, Testi AM, Vitale A, Propriis MSD, et al. Autologous stem cell transplant in acute lymphoblastic leukemia: prognostic impact of pre-transplant minimal residual disease. :4.

10.

Mato A, Luger S. Autologous stem cell transplant in ALL: who should we be transplanting in first remission? Bone Marrow Transplantation. :7.

11.

Gorin N-C, Giebel S, Labopin M, Savani B, Mohty M, Nagler A. Autologous stem cell transplantation for adult acute leukemia in 2015: time to rethink? Present status and future prospects. Bone Marrow Transplantation. 2015;8.

12.

Wetzler M, Watson D, Stock W, Koval G, Mulkey FA, Hoke EE, et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of CALGB Study 10001 (Alliance). :5.

13.

Avivi I, Goldstone A. Bone marrow transplant in Ph+ ALL patients. Bone Marrow Transplantation. :10.

14.

Wang L. Chemotherapy vs. allogeneic transplantation as post molecular remission therapy in patients aged less than 60 years with Philadelphia-positive ALL. :4.

15.

Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, Bona ED, Angelucci E, Cavattoni I, et al. Chemotherapy-Phased Imatinib Pulses Improve Long-Term Outcome of Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Northern Italy Leukemia Group Protocol 09/00. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. :9.

16.

Ustwani OA. Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia. :46.

17.

Giebel S. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first

complete molecular remission: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *European Journal of Cancer*. 2018;9.

18.

Ribera J-M, Oriol A, González M, Vidriales B, Brunet S, Esteve J, et al. 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. :9.

19.

Fielding AK. Curing Ph1 ALL: assessing the relative contributions of chemotherapy, TKIs, and allogeneic stem cell transplant. 2019;6.

20.

Maino E, Sancetta R, Viero P, Imbergamo S, Scattolin AM, Vespignani M, et al. Current and future management of Ph/BCR-ABL positive ALL. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;18.

21.

Ravandi F. Current management of Philadelphia chromosome positive ALL and the role of stem cell transplantation. 2017;6.

22.

Fielding AK. Current Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. 2011;7.

23.

Stock W. Current treatment options for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. :11.

24.

Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, Passerini CG, Hayette S, Cayuela J-M, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. 2016;128(6):10.

25.

Porkka K, Koskenvesa P, Wild R, Luo R, Arnan M, Brethon B, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. 2008;112(4):8.

26.

Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, Lancaster DL, Lehrnbecher T. Dasatinib in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory Leukemia: Results of the CA180-018 Phase I Dose-Escalation Study of the Innovative Therapies for Children With Cancer Consortium. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. (1):10.

27.

Drug resistance and BCRABL kinase domain mutations in Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic leukemia from the imatinib to the secondgeneration tyrosine kinase inhibitor era: The main changes are in the type of mutations, but not in the frequency of mutation involvement. 2014;8.

28.

Takashima S. Effects of conditioning intensity in allogeneic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. :8.

29.

Nishiwaki S, Sugiura I, Miyata Y, Saito S, Sawa M, Nishida T, et al. Efficacy and safety of autologous peripheral blood stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. 2017;5.

30.

DeFilipp Z. 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. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;11.

31.

Saadeh SS. Hematopoietic stem cell transplant in adults with acute lymphoblastic leukemia: the present state. :14.

32.

Merli P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. :12.

33.

Hong CR. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation with BCVAC regimen followed by maintenance chemotherapy for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia. :8.

34.

- Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. :24. 35.
- Maese L, Tasian SK, Raetz EA. How is the Ph-like signature being incorporated into ALL therapy? 2018;16. 36.
- Wieduwilt MJ. How should we treat older adults with Ph+ adult ALL and what novel approaches are being investigated? Best Practice. 2017;11. 37.
- Moya TA. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. :21. 38.
- Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Raimondo FD, Ferrara F, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome–positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell’Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. :4. 39.
- Jeha S, Coustan-Smith E, Pei D, Sandlund JT, Rubnitz JE, Howard SC, et al. IMPACT OF TYROSINE KINASE INHIBITORS ON MINIMAL RESIDUAL DISEASE AND OUTCOME IN CHILDHOOD PHILADELPHIA CHROMOSOME-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. 2015;13. 40.
- Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, Sather H, Devidas M, et al. Improved Early Event-Free Survival With Imatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children’s Oncology Group Study. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. :7. 41.
- Giebel S. 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*. 2014;7.

42.

Buchdunger E. Inhibition of the Abi Protein-Tyrosine Kinase in Vitro and in Vivo by a .:6.

43.

Short NJ, Chiaretti S. Intensive Treatment Is the Best Treatment Intensive Treatment Is Not Necessary, for These Patients at Least in Induction. .5.

44.

Mizuta S, Kohno A, Morishita Y, Atsuta Y, Sao H, Miyamura K, et al. Long-term Follow-up of 14 Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia following Autologous Bone Marrow Transplantation in First Complete Remission. *International Journal of Hematology*. 2007;6.

45.

Schultz K, Carroll A, Heerema N, Bowman W, Aledo A, Slayton W, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL003. 2015;12.

46.

Tanguy-Schmidt A. 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;6.

47.

Chiaretti S, Foa R. Management of adult Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. 2015;8.

48.

Yoon J-H, Min GJ, Park S-S, Jeon Y-W, Lee S-E, Cho B-S, et al. Minimal residual disease-based long-term efficacy of reduced-intensity conditioning versus myeloablative conditioning for adult Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. 2019;11.

49.

Saini L. New Treatment Strategies for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. :7.

50.

Liu B. 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. *Ann Hematol.* :13.

51.

Ding Z, Han M, Chen S, Ma Q, Wei J, Pang A, et al. Outcomes of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Significance of Pretransplantation Minimal Residual Disease: Analysis from a Single Center of China. *Chinese Medical Journal.* 2015;128(15):7.

52.

Gao Y-J, Guo Y, Hu S-Y, Zhu Y-P, Hu Q, Yu J, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in China: a retrospective study from the Chinese Childhood Cancer Group. :4.

53.

Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi-Kashani F, Short NJ, Jabbour E. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Current Treatments and Future Perspectives. :8.

54.

Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic leukemia. 2011;12.

55.

Bachanova V. Philadelphia-positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Do We Still Need Allogeneic Transplantation? Argument "Pro." :6.

56.

Carobolante F, Chiaretti S, Skert C, Bassan R. Practical guidance for the management of acute lymphoblastic leukemia in the adolescent and young adult population. *Therapeutic Advances in Hematology.* :25.

57.

Seol CA. Prognostic Significance of Recurrent Additional Chromosomal Abnormalities in Adult Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. :19.

58.

Carpenter PA, Snyder DS, Flowers MED, Sanders JE, Gooley TA, Martin PJ, et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. :3.

59.

Caocci G. Prophylactic and Preemptive Therapy with Dasatinib after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. :3.

60.

Nakasone H. Prophylactic impact of imatinib administration after allogeneic stem cell transplantation on the incidence and severity of chronic graft versus host disease in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia. :4.

61.

Atta J, Fauth F, Keyser M, Petershofen E, Weber C, Lippok G, et al. Purging in BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia using immunomagnetic beads: comparison of residual leukemia and purging efficiency in bone marrow vs peripheral blood stem cells by semiquantitative polymerase chain reaction. Bone Marrow Transplantation. :8.

62.

Mannis GN. Quantification of Acute Lymphoblastic Leukemia Clonotypes in Leukapheresed Peripheral Blood Progenitor Cells Predicts Relapse Risk after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;7.

63.

Zaliova M, Fronkova E, Krejcikova K, Muzikova K, Mejstrikova E, Stary J, et al. Quantification of fusion transcript reveals a subgroup with distinct biological properties and predicts relapse in BCR/ABL-positive ALL: implications for residual disease monitoring. :8.

64.

Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, Dengler J, Bornhauser M, Stadler M, et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. 2013;9.

65.

Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela J-M, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. 2015;125(24):10.

66.

Pfeifer H, Wassmann B, Hofmann W-K, Komor M, Scheuring U, Binckebanck A, et al. Risk and Prognosis of Central Nervous System Leukemia in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Leukemias Treated with Imatinib Mesylate. Cancer Research. :9.

67.

Mathisen MS, Thomas D, Cortes J, Kantarjian H, Ravandi F. Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2011;8.

68.

Roberts KG. The biology of Philadelphia chromosome-like ALL. Best Practice. 2017;10.

69.

Thomas X. The development of agents targeting the BCR-ABL Tyrosine Kinase as Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treatment. :34.

70.

Enric Carreras, Carlo Dufour, Mohamad Mohty, Nicolaus Kruger. The EBMT Handbook. Springer;

71.

Leonard JT. The Persistence of MRD in Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL); We Know It's Bad, Now What? :7.

72.

Kebriaei P, Giralt S. The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Management of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. :8.

73.

Peters C, Dalle J-H, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. Journal of Clinical Oncology. 39(4):14.

74.

74

- Milone JH, Enrico A. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. :7. 75.
- Ronson A. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphocytic Leukemia. 2017;13. 76.
- Giebel S, Boumendil A, Labopin M, Seesaghur A, Baron F, Ciceri F, et al. 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). *Ann Hematol.* 2019;10. 77.
- Leoni V, Biondi A. Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia. :5. 78.
- Malagola M, Papayannidis C, Bacarani M. Tyrosine kinase inhibitors in Ph+ acute lymphoblastic leukaemia: facts and perspectives. *Ann Hematol.* :13. 79.
- Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. 2014;123(6):8. 80.
- Ravandi F, Othus M, Paietta E, Racevskis J, Uy GL, Horowitz M, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in Philadelphia chromosome positive ALL. 2016;1(3):10. 81.
- Giebel S, Czyz A, Ottmann O, Baron F, Brissot E, Ciceri F, et al. Use of Tyrosine Kinase Inhibitors to Prevent Relapse After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Position Statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. 2016;11. 82.

Short NJ. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? Best Practice. 2017;8.

83.

Short NJ. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? Best Practice. 2017;8.

84.

Dhawan R. Who Should Receive a Transplant for Acute Lymphoblastic Leukaemia? Curr Hematol Malig Rep. :10.