

GUÍA DE MANEJO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

HOSPITAL DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ D.C.

Javier Leonardo Figueroa Camacho MD*, María Helena Solano MD**, Licet Villamizar Gómez***

Resumen

Los esquemas para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, muestran tasas de remisión completa entre 70 y 90%, pero con pobres resultados a largo plazo y supervivencia libre de enfermedad a cinco años de 30 a 40%. Ante los múltiples protocolos a nivel mundial, las diferentes respuestas clínicas, la controversia en las opciones terapéuticas y la dificultad de adaptar las estrategias de tratamiento en nuestro país, se justifica la realización de una guía para nuestra institución. Se realizó una búsqueda de literatura sobre el tratamiento de LLA en adultos. Se excluyeron los de LLA en pediatría y LLA de precursores T. Se encontraron 335 artículos y se seleccionaron 48 que cumplieron los criterios de inclusión. **Objetivo:** establecer estrategias terapéuticas en adultos con LLA basadas en la evidencia disponible y adaptándolas a los recursos institucionales. **Materiales y métodos:** la revisión ampliada se basó en la evaluación de estudios secundarios como guías de práctica clínica, metaanálisis, revisiones sistemáticas publicadas entre enero 2005 y febrero 2009, o bien se recurrió a ensayos clínicos. Las bases de datos analizadas incluyeron *PubMed* a través de *Medline*, *Clinical Evidence*, la colaboración *Cochrane*, así como treinta y cuatro entidades compiladoras. **Conclusiones:** 1) Para adultos con LLA las series más grandes concluyen que el tratamiento de inducción debe incluir corticoides, antracíclicos, vincristina y L asparaginasa, con profilaxis del sistema nervioso central. 2) Los adolescentes y adultos jóvenes deben recibir protocolos pediátricos pero no hay evidencia suficiente para aceptar uno estándar. 3) El *imatinib* está indicado para todos los pacientes con LLA Ph⁺ con dosis entre 400 y 800 mg/día desde la inducción hasta el final del tratamiento. El beneficio es mayor cuando se incorpora desde la inducción y se administra en forma concurrente, con la quimioterapia, más que de forma secuencial. 4) Los esquemas consistentes con quimioterapia de alta intensidad asociada con *imatinib* y consolidación con trasplante alogénico en la primera remisión completa, han mostrado los mejores resultados a largo plazo y constituyen la terapia estándar. 5) Se recomienda monitorizar la enfermedad mínima residual en LLA Ph⁺ luego de trasplante alogénico por ser factor predictor de recaída. 6) No existen estudios comparativos aleatorios controlados que evalúen el impacto del *imatinib* en presencia de enfermedad mínima residual y es difícil llevarlos a cabo por la baja incidencia. La investigación de Wassmann y col. sugiere un beneficio a largo término en quienes logran respuesta molecular completa temprana con *imatinib*.

Palabras clave: leucemia linfocítica aguda, tratamiento, adultos, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, riesgo, trasplante, revisión narrativa.

Abreviaturas: LLA, leucemia linfocítica aguda; GPC, guías de práctica clínica; RC, remisión completa; Ph⁺, Philadelphia positivo.

Fecha recibido: octubre 22 de 2009 Fecha aceptado: julio 8 de 2010

* Residente IV semestre de Hematología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá D.C. Colombia.

** Jefe del Servicio de Hematología, Hospital de San José. Profesora Titular, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

*** Profesora Asistente, División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá D.C. Colombia.

TREATMENT GUIDELINES FOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AT HOSPITAL DE SAN JOSÉ, BOGOTÀ DC.

Abstract

Treatment regimes for acute lymphoblastic leukemia (ALL) show complete remission rates of 70 and 90 percent but poor long-term results and 5-year disease-free survival rates of 30 to 40 percent. Designing treatment guidelines for our institution is justified by the existence of multiple protocols worldwide, various clinical responses, controversy on therapeutic options and difficulty to adapt treatment strategies in our country. We conducted a systematic literature search on adult ALL treatment. Childhood and progenitor T-cell ALL were excluded. We found 335 articles and selected 48 which met the inclusion criteria. **Objective:** to establish therapeutic strategies for adult ALL based on available evidence and adapting them to our institutional resources. **Materials and Methods:** the broaden review was based on the assessment of secondary trials such as clinical practice guides, meta-analyses and systematic reviews published between January 2005 and February 2009, or the review of clinical trials. The analyzed databases included *PubMed, Medline, Clinical Evidence, Cochrane*, as well as 34 compilation bases. **Conclusions:** 1) The largest series conclude that induction phase treatment for adult ALL must include corticosteroid, anthracyclines, vincristine and *L*-asparaginase, including central nervous system prophylaxis. 2) Treatment of adolescents and young adults must be based on pediatric protocols but there is not enough evidence as to accept one standard protocol. 3) 400 and 800 mg/day imatinib is indicated for all Ph-positive ALL patients from the treatment induction phase up to treatment completion. Benefit is greater when it is given from the induction phase combined with chemotherapy than when administered sequentially. 4) Regimes consistent with high-intensity chemotherapy plus *imatinib* and consolidated with allogenic transplantation during the first complete remission have shown the best long-term results and constitute the standard therapy. 5) Monitoring of minimal residual Ph-positive ALL is recommended after allogenic transplantation for it constitutes a relapse predictor. 6) There are no available comparative randomized controlled trials which assess the impact of *imatinib* on a minimal residual disease (MRD) and are difficult to conduct due to low incidence. Wassmann et al., suggest there is a long-term benefit on patients who achieve complete early molecular response with *imatinib*.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, treatment, adults, overall survival, disease-free survival, risk, transplantation, narrative review.

Introducción

La incidencia de LLA ha sido calculada para la población norteamericana en 1.4 por cada 100.000 habitantes.¹ Cada año casi 4.000 casos son diagnosticados, de los cuales cerca de las dos terceras partes corresponden a niños y adolescentes.² Dentro de la población adulta, los diferentes esquemas terapéuticos basados en protocolos de quimioterapia que por lo regular incluyen administración de antracíclicos, corticoides, vincristina, agentes alquilantes con o sin asparaginasa, profilaxis en el sistema nervioso central y trasplante alogénico de médula ósea, muestran alta remisión completa que varía entre 70 y 90%,³ pero pobres resultados a largo plazo con supervivencia libre de enfermedad a cinco años de 30 a 40%.⁴ La situación es aun más crítica cuando consideramos que las tasas de respuesta en nuestro país son inferiores.⁵

Los diferentes grupos de investigación en Norteamérica, Europa y Asia han diseñado y publicado distintos protocolos de tratamiento. Sin embargo, la respuesta en LLA no es homogénea; por el contrario, diferentes características clínicas individuales presuponen un riesgo diferente de recaída de la enfermedad. De esta manera se ha designado como grupo de alto riesgo a aquellos que en el momento del diagnóstico tienen más de 35 años, leucocitosis superior a 30.000/mL para LLA de células B o de 100.000/mL para LLA de células T, o anomalías cromosómicas específicas tales como T 9;22 T4;11 y riesgo estándar para quienes carecen de estos criterios.⁶

La existencia de múltiples protocolos de tratamiento a nivel mundial, la observación de diferentes respuestas clínicas de acuerdo con características individuales, la controversia frente a ciertas opciones terapéuticas y la

dificultad de adaptar algunas de estas estrategias de tratamiento en nuestro país, justifican la realización de una guía para nuestra institución

Métodos

El objetivo de esta revisión ampliada de la literatura sobre el tratamiento de la LLA consistió en la evaluación de la mejor evidencia disponible para adultos jóvenes y mayores, ancianos y aquellos con cromosoma Ph⁺ con el fin de obtener las estrategias de tratamiento de los anteriores grupos en el Servicio de Hematología del Hospital de San José.

Características de los artículos de investigación: se incluyeron guías de práctica clínica, metaanálisis y revisiones sistemáticas relacionadas con el tratamiento de adultos jóvenes (18 a 21 años), mayores (22 a 65 años) y ancianos (mayores de 65 años) diagnosticados con LLA o pacientes con diagnóstico de LLA cromosoma Ph⁺. Como grupos especiales se incluyeron aquellos de alto riesgo definidos como mayores de 30 años, con más de 30.000 leucocitos/ml en el momento del diagnóstico o cariotipos adversos y pacientes de riesgo estándar, cuyas características son menores de 30 años, menos de 30.000 leucocitos/ml en el momento del diagnóstico o ausencia de cariotipos adversos. Se excluyeron de la revisión los artículos relacionados con el tratamiento de leucemia linfoblástica de precursores T. Los desenlaces clínicos analizados fueron disminución en la mortalidad por LLA, supervivencia libre de la enfermedad y supervivencia global.

Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios: la búsqueda de guías de práctica clínica rela-

cionadas con los diferentes tratamientos para la LLA se realizó en diferentes páginas que realizan o compilan documentos de este tipo y en *Pubmed* vía *Medline*. Las revisiones sistemáticas se hicieron en *Pubmed* vía *Medline*, la organización *Cochrane* y *Clinical Evidence*. Las referencias bibliográficas obtenidas en la búsqueda se analizaron para la obtención de artículos adicionales. Fueron revisados aquellos en inglés y español y se consolidaron en *Reference Manager versión 12.0*[®] con el objetivo de eliminar los duplicados.

Métodos de la revisión de los artículos: para la selección de la literatura se efectuó la lectura de títulos y resúmenes identificando los artículos relacionados con las preguntas de investigación. Luego se procedió a la obtención del texto completo. Los elegidos fueron evaluados por un experto clínico (JF) y uno metodológico (LV). Las discrepancias entre los revisores fueron resueltas al analizar en conjunto la evidencia. Los estudios no fueron enmascarados en relación con los autores, la revista o el sitio de realización. Para la valoración de las guías de práctica clínica se utilizó el instrumento AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*)⁷ y para los metaanálisis y de las revisiones sistemáticas la plantilla de SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*).⁸ En caso de no encontrar estudios de tipo secundario se procedió a revisar los ensayos clínicos.

Resultados

Los términos de búsqueda de GPC metaanálisis y revisiones sistemáticas en la base de datos *Pubmed* vía *Medline* se encuentra en la **Tabla 1**. Luego de la revi-

Tabla 1. Artículos de *Pubmed* por tópico de LLA adulto

Tópico	Resultados PUBMED	Citas excluidas	Citas seleccionadas para contextualizar la situación	Citas encontradas para evaluación, síntesis y análisis	Citas no encontradas
Adulto	527	484	43	36	7
Adulto joven	142	102	40	37	3
Anciano	383	359	24	24	0
Cromosoma Ph +	273	223	50	48	2
Alto riesgo	131	122	9	9	0
Riesgo estándar	106	93	13	13	0
Refractarios recaídas	323	274	49	47	2
Trasplante	335	285	50	48	2

sión de los títulos y resúmenes se determinó incluir los ensayos clínicos debido a la falta de estudios de tipo secundario relacionados con tratamiento para LLA. Se incluyeron artículos publicados del primero de febrero 2005 hasta el 28 de febrero 2009. Para la búsqueda de estudios secundarios se revisaron 34 organizaciones compiladoras, asociaciones de hematología o universidades creadoras de GPC. Sin embargo, ninguna presenta GPC para tratamiento de LLA. Las revisiones sistemáticas encontradas estaban orientadas a LLA mieloide o linfocítica crónica, tópicos fuera de la presente guía de manejo.

Inducción de la remisión

Existe acuerdo general en que la terapia de inducción ante el diagnóstico de LLA debe consistir en una combinación de antineoplásicos que incluya corticoides, vincristina, antracíclicos y L asparaginasa, y que esta quimioterapia sistémica debe incluir siempre una estrategia para profilaxis en el sistema nervioso central.⁹⁻¹⁶ Diferentes grupos a nivel mundial han diseñado protocolos de inducción que consisten en combinaciones de estos antineoplásicos.¹¹⁻¹⁶ En general, todos describen altas tasas de remisión completa con perfiles de toxicidad similares. No se encontró ningún estudio comparativo que evalúe estos protocolos, por lo que es difícil determinar cuál es superior y obliga al análisis de sus resultados de manera individual (**Tabla 2**). El estudio *MRC UKALL XII/ECOG E2993*¹² realizado por *The international ALL trial*, incluyó más de 1.500 pacientes con LLA entre 15 y 59 años tratados en diferentes centros en Estados Unidos y Europa. Sobresale por haber sido el que incluyó el mayor número de enfermos dentro de los protocolos de inducción publicados hasta el momento. Reportó tasas de remisión completa de 91% y mortalidad asociada con la inducción del 5%. La supervivencia global a cinco años fue de 38%. Sin embargo, hay que aclarar que los datos de supervivencia a largo plazo no son evaluables, dado que los pacientes recibieron diferentes terapias posconsolidación.

El grupo italiano, publicó los datos del estudio *GIMEMA ALL 0288*¹⁷ en el cual incluyeron 778 pacientes entre 12 y 60 años, con promedio de 27. Sólo el 16% era mayor de

50 años. El 74% tenía menos de 50.000 leucocitos/ml, el tiempo promedio de seguimiento fue de siete años y se obtuvo tasas de remisión completa del 82%, con mortalidad asociada con la inducción de 7% y respuesta refractaria a la inducción del 11%. Estas cifras son similares, aunque tienden a ser inferiores a las reportadas por otros grupos a pesar de que la mayoría eran jóvenes y con conteos de leucocitos bajos. En este trabajo los autores aseveraron que la respuesta a la administración de una prefase con prednisona es un factor predictor de remisión completa y supervivencia global. Recibieron un esquema de inducción basado en vincristina, corticoides, daunorrubicina y L asparaginasa, separándolos en dos grupos aleatorios, uno de los cuales recibía una dosis de ciclofosfamida. Los autores no encontraron diferencias en términos de remisión completa entre los dos grupos, por lo que concluyeron que la adición de una dosis de ciclofosfamida al esquema de inducción no tuvo impacto en la respuesta. De igual forma sometieron a todos los pacientes a tres ciclos de quimioterapia de intensificación, lo cual no mejoró la duración de la remisión completa al compararlos con sus controles históricos. En cuanto a la terapia posinducción, se separaron en forma aleatoria en dos grupos, uno recibió cinco ciclos de quimioterapia de alta intensidad, repetidos tres veces, seguidos de mantenimiento con metotrexate, mercaptopurina, prednisona y vincristina por 24 meses, mientras al otro no se administró quimioterapia de consolidación y sólo recibió mantenimiento. No se observaron diferencias en términos de supervivencia libre de enfermedad. Los resultados a largo plazo son también difíciles de interpretar, por cuanto no hubo ningún tipo de diferencia en cuanto al tratamiento en los de mayor riesgo.

En el grupo alemán *GMALL study 05/91* que incluyó 368 pacientes entre 15 y 68 años de edad, la tasa de remisión completa fue de 72% con supervivencia promedio de 27 meses y probabilidad de supervivencia a cinco años de 39%.

El estudio francés *LALA 94*¹⁶ incluyó 922 pacientes. La remisión completa fue de 84% y mortalidad asociada con la inducción de 4%; la supervivencia global a cinco años fue 35% y la remisión completa no se afectó cuando el antracíclico utilizado era idarrubicina o daunorrubicina. Luego de la inducción los pacientes fueron divididos en cuatro grupos de acuerdo con el riesgo de recaída para

Tabla 2. Resultados de protocolos de quimioterapia en LLA

Estudio (autores y año)	Número de pacientes	Edad (rango)	Porcentaje de remisión completa	Porcentaje de mortalidad asociada con la inducción	Supervivencia global (tiempo de seguimiento)
MRCII/ECOG E 2993, RU-EUA (Rowe y col.) 2005	1521	31 (15-64)	91	5	38% (5 años)
GMALL 05/93, Alemania (Gokbuget y col.) 2001.	1163	35 (15-65)	83	4	35% (5 años)
LALA 94, Francia (Thomas y col.) 2004	922	33 (15-55)	84	5	36% (5 años)
GIMEMA 0288, Italia (Annino y col.) 2002	767	28 (12-60)	82	11	27% (9 años)
MD Anderson, EUA (Kantarjian y col.) 2004	288	40 (15-92)	92	5	38% (5 años)
JALSG-ALL93, Japón (Takeuchi y col.) 2002	263	31 (15-59)	78	6	30% (6 años)
Pethema ALL-93, España (Ribera y col.) 2005	222	27 (15-50)	82	6	34% (5 años)
CALGB 9111 EUA (Larson y col.) 1998	198	35 (16-83)	85	8	40% (5 años)

definir la terapia posremisión. Los pacientes con riesgo estándar (grupo 1) se dividieron en forma aleatoria para recibir quimioterapia intensa y menos intensa como consolidación. La supervivencia libre de enfermedad a tres años fue 41% para ambos grupos, sin encontrar diferencias en las tasas de respuesta.

En los de riesgo alto (grupo 2), la supervivencia libre de enfermedad fue de 29 meses con supervivencia global a 5 años de 38%. Aquellos que no tenían donante HLA idéntico pasaron de manera aleatoria a consolidación con trasplante autólogo vs. quimioterapia. La supervivencia libre de enfermedad a tres años (39% vs. 24% $p < 0.8$) y la supervivencia global a cinco años (32% vs. 21%) fue-

ron superiores en los casos de trasplante autólogo. Estos dos grupos no tuvieron diferencias significativas en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (15 vs. 11 meses $p < 0.1$). Los pacientes del grupo 2, Ph⁺ (grupo 3) y quienes tenían compromiso del (SNC), fueron llevados a trasplante alogénico si había donante HLA idéntico relacionado con mejores resultados, en comparación con las otras estrategias terapéuticas en términos de supervivencia libre de enfermedad a cinco años (44%) y supervivencia global a cinco años (50%).

El estudio *CALGB 9111* de Estados Unidos, incluyó 197 pacientes con diagnóstico reciente de LLA y edad entre 16 y 80 años. El promedio fue 32 años y sólo 9% eran

mayores de 60. En un seguimiento de 43 meses, la tasa de remisión completa fue de 85%, 94% en menores de 30 años y 39% en mayores de 60 años. La mortalidad asociada con la inducción fue de 9% y la supervivencia global 36%. A diferencia de otros protocolos, este esquema incluyó la administración de dosis incrementadas de ciclofosfamida y adicionó dos semanas más de asparaginasa y vincristina durante la inducción. El mantenimiento requirió modificación en pacientes mayores de 60 años, con reducción en la dosis de ciclofosfamida y asparaginasa y acortamiento de los días de prednisona.

El protocolo de quimioterapia *Hyper CVAD*¹⁸ del *M.D. Anderson Cancer Center* de Houston, Texas, a diferencia de los clásicos de inducción utilizados, no incluye administración de L asparaginasa, se basa en la administración de dosis intensivas y cíclicas de quimioterapia, realiza la profilaxis del SNC con quimioterapia intratecal y no emplea radioterapia. Los resultados publicados luego de un seguimiento de 63 meses, informaron alta remisión completa (92% $p < 0,001$) con mortalidad asociada con la inducción de 5% ($p < 0,001$). La supervivencia promedio fue 32 meses. Los resultados fueron diferentes en los pacientes mayores de 60 años, que representaban el 20% de la población estudiada. En ellos, la tasa de remisión completa fue menor (80% $p < 0,001$), y la de mortalidad asociada con tratamiento fue mayor (15% $p < 0,001$).

La elevada remisión completa y la baja mortalidad publicadas por el grupo del *MD Anderson Cancer Center* con el esquema *Hyper CVAD*, no parecen corresponder con los resultados obtenidos en nuestro país, tal como se ha descrito en algunas publicaciones. En 2006 se realizó un estudio de corte trasversal¹⁹ en donde se comparó la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global y la tasa de eventos adversos de los pacientes con diagnóstico de LLA de novo, tratados en el servicio de hematología del Hospital de San José con dos protocolos de quimioterapia diferentes durante los años 2000 y 2005; doce recibieron protocolo de inducción del grupo *Hoelzer y col.* y seis *Hyper CVAD*. La mortalidad durante el primer año fue superior y más temprana para el último grupo (55,6%) en comparación con el primero (33,4%). La principal causa de muerte para ambos fue infecciosa y la progresión de la enfermedad semejante. El promedio de edad dentro de los fallecidos fue similar (34 años

para *Hoelzer* y 32 años para *Hyper CVAD*). La tasa de remisión completa fue superior para el grupo *Hoelzer* luego del primer ciclo (55,5% vs. 27,7%). En el mismo año el INC publicó los resultados de 83 pacientes con diagnóstico de LLA tratados con protocolo *Hyper CVAD*.²⁰ La media de edad fue 24 años, sólo el 17% tenía más de 50 años, el 8,4% fueron cromosoma Ph⁺, la tasa de remisión completa fue de 61%, y la mortalidad durante la inducción de 24%. La mediana de supervivencia global fue 11,3 meses, y la de supervivencia libre de enfermedad 7,34 meses. La toxicidad evaluada durante el inicio de la quimioterapia mostró 92% de neutropenia febril después del primer ciclo y 24% de toxicidad no hematológica. Es necesario anotar que a diferencia del *MD Anderson*, no se utilizó profilaxis antiviral ni antibiótica. Tampoco se empleó MESNA junto con la administración de ciclofosfamida.

No se encontró ningún estudio que comparara los protocolos de inducción para pacientes adultos con LLA y sugiriera alguno en forma específica. La recomendación actual es una combinación que incluya corticoides, antracíclicos, vincristina y L asparaginasa, junto con profilaxis en el sistema nervioso central. Los resultados obtenidos en las series más grandes describen en general altas tasas de remisión completa similares, así como baja mortalidad asociada con la inducción.

Considerando que los resultados de los diferentes protocolos de manejo han sido muy similares en los diferentes grupos a nivel mundial, se podría concluir que cualquiera podría ser elegido como tratamiento de elección. No obstante, lo publicado ha sido difícil de reproducir en nuestro país. La experiencia informada por diferentes instituciones a nivel nacional, si bien escasa, coincide con la descripción de resultados inferiores a los descritos en los estudios originales; esta observación es particularmente evidenciada con el protocolo *Hyper CVAD*, el cual se popularizó aquí posiblemente debido a facilidad en su administración. A diferencia de la publicación original, hay baja remisión completa y alta mortalidad asociada con el tratamiento tanto en nuestro país como en otras naciones en vía de desarrollo. Esta situación limita el número de pacientes que logran llegar a la consolidación con trasplante alogénico de médula ósea, el cual es la intervención que mayor impacto ha mostrado tener en la supervivencia a largo plazo. Basados en estas observa-

ciones y en la experiencia de nuestro servicio, en donde hemos observado menor mortalidad y mejor tolerancia al tratamiento con el protocolo alemán publicado por Hoelzer y col., lo hemos elegido como el de inducción para nuestra institución.

Terapia posremisión para pacientes adultos con LLA

Se ha estandarizado que la indicación para llevar a trasplante alogénico de médula ósea es la primera remisión completa para pacientes con LLA de alto riesgo y la segunda para aquellos con LLA de riesgo estándar.

El *UK Medical Research Council (MRC)* y el *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* de Estados Unidos publicaron el *International ALL Trial (MRC UKALLXIII/ECOG E2993)*¹² donde evaluaron en forma prospectiva el papel de los trasplantes alogénico, autólogo y la quimioterapia de alta intensidad en la terapia posremisión en los pacientes con LLA. Incluyeron 1.929 pacientes entre 15 y 55 años de edad, con diagnóstico de LLA de novo, de riesgo alto y estándar tratados entre 1993 y 2006. Los datos fueron evaluados mediante un diseño de donante vs. no donante. Aquellos con donante HLA idéntico se llevaron a trasplante alogénico de médula ósea (escogencia aleatoria natural, 443 pacientes). Quienes no tenían donante, en forma aleatoria recibieron trasplante autólogo (229 pacientes) vs. quimioterapia (227 pacientes) como tratamiento de consolidación.

Dentro de los pacientes con LLA Ph negativo, la supervivencia global a cinco años del grupo con donante fue mayor que la observada en aquellos sin donante (53% vs. 45%), indicando el beneficio del trasplante alogénico en esta población. Lo llamativo fue que el beneficio obtenido en los pacientes de alto riesgo fue menor que en los de riesgo estándar. En efecto, la comparación donante vs. no donante para el grupo de LLA Ph negativo de alto riesgo, no reveló diferencia significativa en las tasas de supervivencia global a cinco años (41% vs. 35%). La observación de que la tasa de recaída fue menor para los del grupo con donante, sugería que la ausencia de un beneficio mayor en la supervivencia global se debía a un aumento en la mortalidad no relacionada con la recaída, pero sí con la toxicidad del trasplante.

A partir de lo anterior, es imposible afirmar que los pacientes con LLA de alto riesgo no se beneficien del trasplante alogénico de médula ósea. Para el análisis de estos resultados hay que considerar dos factores; primero este grupo incluye a pacientes de edad avanzada con mayor incidencia de comorbilidades y con características clínicas especiales, que hacen que aún sin trasplante, las tasas de mortalidad sean mayores; por otra parte, este estudio incluyó aquellos tratados hace más de quince años, y desde entonces el trasplante de médula ósea ha evolucionado, mejorando las tasas de mortalidad y morbilidad asociadas con el procedimiento, lo que hace que los resultados obtenidos quince años atrás no se correlacionen necesariamente con los obtenidos en la actualidad.

Otro resultado inesperado fue que en el grupo de riesgo estándar las tasas de supervivencia global a cinco años fueron mayores para el grupo con donante (62% vs. 52%), lo cual fue considerado como significativo y sugería un beneficio del trasplante alogénico aún mayor que el grupo de alto riesgo. De igual manera la tasa de recaída fue menor para el grupo con donante (49% vs. 24%). La mortalidad no asociada a recaída fue menor que en el de alto riesgo (14% vs. 7%). Estas observaciones sugerían que en riesgo estándar podrían también beneficiarse de trasplante alogénico en los adultos con LLA.

Por otra parte, en el grupo de no donante la quimioterapia mostró un beneficio superior al trasplante autólogo en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, lo que permite corroborar el limitado papel del trasplante autólogo como terapia posremisión en LLA. Las observaciones descritas por este estudio plantearon nuevas inquietudes acerca del papel del trasplante en el tratamiento de la LLA. Sin embargo, existen publicaciones de importancia que han ayudado a resolver estas dudas. Se encontraron dos metaanálisis que evalúan los resultados del trasplante alogénico como terapia posremisión en los pacientes con LLA.

Yanada y col.²¹ publicaron un metaanálisis que evaluó los resultados del trasplante alogénico de médula ósea en LLA de alto riesgo incluyó siete estudios^{11,22-27} que valoraron de manera prospectiva la supervivencia global en adultos con LLA y trasplante alogénico con asignación aleatoria natural, basada en la disponibilidad o no de

donante HLA idéntico, y la evaluación de los resultados se hizo mediante análisis de intención a tratar. Como criterios de inclusión se consideraron el diagnóstico de LLA y el ofrecimiento de trasplante alogénico en la primera remisión completa a todos aquellos con donante y quimioterapia o trasplante autólogo cuando no lo tuviesen. Fueron publicados y antes de 2005. El desenlace que se evaluó fue supervivencia global y se excluyeron los reportes que incluían pacientes pediátricos. De 347 artículos sólo siete cumplieron con los criterios mencionados que sumaron un total de 1.274 pacientes, seis incluyeron sólo aquellos con LLA y uno con linfoma linfoblástico²⁶ que representaron el 12% de la población. Dos estudios^{22,26} se iniciaron a finales de los años ochenta y el resto a principios de los noventa, cuatro^{22,25} incluyeron sólo pacientes de alto riesgo y uno solo con cromosoma Ph⁺.²⁴ En este último la búsqueda se extendió hasta donante idéntico no relacionado. Se valoró el impacto del trasplante alogénico en la supervivencia en comparación con las otras modalidades de tratamiento posremisión. La supervivencia global fue superior en el grupo de pacientes con donante vs. no donante (HR 1,29 95% IC 1,02-1,63 p=0,037) y la prueba del análisis global mostró significativa heterogeneidad. Cuando el análisis fue restringido a pacientes con LLA de alto riesgo el resumen de HR (*Hazard Ratio*) para supervivencia global se incrementó a 1,42 (IC 95% 1,06-1,9 p=0,019), indicando un mayor beneficio para este grupo. El impacto del trasplante alogénico en los casos de riesgo estándar es difícil de evaluar en este metaanálisis por cuanto cuatro de los siete estudios incluyeron sólo pacientes de alto riesgo y en dos los datos de la totalidad de los de riesgo estándar no pudieron obtenerse. El rango de adherencia del trasplante alogénico dentro del grupo con donante fue alto de 68 a 96%, confirmando el beneficio terapéutico del procedimiento. El tiempo entre la remisión completa y el trasplante alogénico tuvo una correlación negativa, aunque no significativa, que permite asumir que el trasplante debe realizarse tan pronto como la remisión completa sea alcanzada. No se observaron resultados benéficos del trasplante autólogo en este estudio.

Orsy y col.²⁸ publicaron un metaanálisis de estudios clínicos que valoraron los resultados del trasplante alogénico en adultos en la primera remisión completa. Los criterios de inclusión fueron los estudios con mayores de 18 años,

diagnóstico de LLA y primera remisión completa, en quienes los tratamientos de consolidación incluyeran un brazo que tuviera trasplante alogénico de médula ósea y otro control que recibiera en forma aleatoria trasplante autólogo o quimioterapia de alta intensidad, cuyos resultados revelaran supervivencia libre de evento (recaída o muerte) y supervivencia global, con seguimiento mínimo de dos años, un diseño del análisis de intención a tratar, en donde la asignación al trasplante alogénico fuese aleatoria natural de acuerdo con la disponibilidad de donante. Además los autores realizaron un análisis de costo efectividad, en donde se consideraron los recursos en salud utilizados, tanto directos como indirectos y la pérdida de productividad asociada con la enfermedad. De 226 estudios encontrados sólo cuatro²⁴⁻²⁷ cumplieron con los criterios de inclusión, con 293 en el grupo con donante y 479 en el de no donante. En esta publicación se encontró que en los pacientes con LLA en primera remisión completa, el trasplante alogénico mejora las tasas de supervivencia libre de evento (recaída o muerte) $p < 0,011$ y que la magnitud del beneficio en la supervivencia es relevante (16 meses). El análisis de costo efectividad mostró cifras favorables por año de vida ganado.

LLA en adultos jóvenes

Se define como aquellos entre 15 y 21 años y representan un subgrupo especial dentro de esta enfermedad, que pueden tratarse con protocolos de adultos o pediátricos. Estos últimos se diferencian por las dosis intensivas de medicamentos no mielosupresores como corticoides, vincristina y L asparaginasa, además de la administración continua de antimetabolitos y de un ciclo de intensificación retardada. Existen pocas diferencias biológicas o clínicas entre los pacientes de 9 a 15 años comparados con los de 15 a 21 años.²⁹ Varios estudios han evidenciado una ventaja en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en los adultos jóvenes tratados con protocolos pediátricos.²⁹⁻³⁵

El grupo francés comparó de forma retrospectiva los resultados obtenidos en pacientes de 15 a 20 años con diagnóstico de LLA tratados con el protocolo de adultos *LALA 94* (100 pacientes) y el pediátrico *FRALLE 93* (77 pacientes).³⁰ Los grupos fueron semejantes en sus

características demográficas y clínicas, excepto por el hecho de que el promedio de edad fue ligeramente superior en el grupo del *LALA 94* (17,9 vs. 15,9 años). La tasa de remisión completa y la supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue superior para el grupo *FRALLE 93* (94% vs. 83% $p < 0.04$ y 67% vs. 41% $p < 0.001$).

Se encontraron tres estudios retrospectivos que compararon los resultados de la administración de protocolos pediátricos y de adultos en pacientes adultos jóvenes y adolescentes con diagnóstico de LLA. Stock y col.²⁹ realizaron un estudio retrospectivo comparativo de los resultados obtenidos en pacientes entre 16 y 20 años, que habían sido tratados con el protocolo pediátrico *CCG* (197 casos) y el de adultos *CALBG* (124 casos), entre los años 1998 y 2001. En el *CCG* se administró profilaxis en el sistema nervioso central más temprana e intensa y la dosis acumulada de mielosupresores (glucocorticoide, vincristina y L asparaginasa) fue mayor. No hubo diferencias demográficas o clínicas entre los dos grupos salvo el promedio de edad un poco superior para el *CALBG* (19 vs. 16 años). La tasa de remisión completa fue alta para ambos grupos (90%) con un mayor beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a siete años para *CCG*, 63% vs. 34% $p < 0.001$ RHR 2,2 y 64% vs. 46% $p < 0.001$ RHR 1,9 respectivamente. La tasa de recaída fue superior en *CALBG* (7% vs. 1%). Los autores no hacen análisis comparativo de los desenlaces negativos como toxicidad o mortalidad asociada con el tratamiento. Sin embargo, hacen una descripción de la adhesión al protocolo, la cual fue medida a través del porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión completa y que llegaron a la fase de mantenimiento, que fue mayor para el *CCG* (81% vs. 63%). Las razones para no lograr la adherencia al tratamiento fueron iguales para ambos grupos.

Ramanujachar y col.³² realizaron un estudio retrospectivo en donde compararon los resultados de adolescentes entre 15 y 17 años tratados entre 1997 y 2002 con un protocolo *MRC ALL/97* (61 pacientes) y *UKALL/E2993* (67 pacientes). La supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue superior en el grupo que recibió el protocolo pediátrico; (65%, IC 95% 52-78% vs. 49%, IC 95% 37-61 $p = 0.01$). Ribera JM y col. publicaron un estudio comparativo retrospectivo en donde analizan los resulta-

dos del protocolo pediátrico *ALL-96* en 35 adolescentes entre 15 y 18 años y 46 adultos jóvenes entre 19 y 30 años con diagnóstico de LLA de riesgo estándar. Los dos grupos no tenían diferencias significativas en cuanto a sus características pretratamiento. La tasa de remisión completa fue igual (98%), sin diferencia significativa en la supervivencia libre de evento y en la supervivencia global a seis años (61% IC 95% 51%-72% y 69% IC 95% 59% a 79%). La toxicidad hematológica fue algo superior en adultos jóvenes.

Las publicaciones que evalúan la respuesta del tratamiento de los adultos jóvenes son estudios retrospectivos que comparan los resultados de la administración de protocolos pediátricos y de adultos en esta población. La mayoría tiene características clínicas y demográficas similares, excepto por una tendencia leve a incluir enfermos un poco mayores en los grupos que reciben protocolos de adultos. Todos encuentran beneficios superiores en términos de supervivencia libre de evento y supervivencia global a largo término con la administración de protocolos pediátricos. No se encontraron estudios secundarios tipo revisión sistemática, metaanálisis o GPC que evalúen cuál de estos protocolos es superior y que permita recomendarlo como tratamiento estándar.

LLA Cromosoma Philadelphia positivo

La presencia del cromosoma Philadelphia, es la alteración del cariotipo más frecuente dentro de los pacientes con LLA. Ocurre en el 20 al 30% de los pacientes adultos y su incidencia aumenta con la edad, manifestándose hasta el 50% de los mayores de 50 años.^{35,36} Antes de la introducción de los inhibidores de tirosina kinasa, este grupo se caracterizaba por presentar peores respuestas al tratamiento cuando se comparaba con los enfermos LLA Ph (-). Las tasas de remisión completa variaban entre 60 y 90%, con supervivencias a largo tiempo menores del 20% y supervivencias promedio de 8 a 16%, dentro de los pacientes que no eran llevados a trasplante. La introducción del trasplante alogénico en la primera remisión completa mejoró la supervivencia a largo término a 65%, aunque la recaída permanecía como la principal causa de falla al tratamiento.^{23,37}

La aparición de los inhibidores de tirosina kinasa, en especial de *imatinib*, y su incorporación al tratamiento de la LLA Ph⁺ en combinación con regímenes de quimioterapia utilizados para esta enfermedad en quienes no tenían tratamiento previo, ha mostrado beneficio cuando se comparan los resultados obtenidos en la era previa al *imatinib*.

No existen guías de manejo ni metaanálisis referentes a este tema, sólo una revisión sistemática que evaluó la quimioterapia más *imatinib* en pacientes con LLA Ph⁺ sin tratamiento previo.³⁸ En esta publicación se encontró un estudio clínico controlado aleatorio con un total de 55 pacientes mayores de 55 años.²³ Uno de los grupos recibió 600 mg diarios de *imatinib* junto con la quimioterapia de inducción y al otro se le administró el mismo régimen de quimioterapia sin *imatinib*. La tasa de remisión completa después de la inducción fue muy superior para el grupo de *imatinib* (96,3% vs. 50% p0.0001). No se encontró diferencia significativa en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad a un año. Sin embargo, ambos grupos recibieron *imatinib* durante los ciclos de consolidación, por lo que el impacto de este medicamento en los resultados a largo plazo no son evaluables. No obstante, la gran diferencia obtenida en las tasas de RC representa un resultado muy importante, si se tiene en cuenta que el mayor beneficio en LLA Ph⁺ se obtiene con trasplante alogénico en primera RC. Lograr mayores tasas de RC representa más posibilidades de realizar trasplante alogénico.

En esta revisión sistemática se encontraron 19 estudios clínicos fase II, prospectivos, de un solo brazo.^{39,40} Siete compararon los resultados de los pacientes que recibían *imatinib* contra un grupo control.^{39,41-46} De ellos, seis compararon los resultados de los pacientes tratados con cohortes históricas que no habían recibido *imatinib*, uno⁴⁴ comparó dos esquemas de administración de *imatinib* (concurrente con quimioterapia vs. secuencial), tres^{41,43,45} analizaron las similitudes y diferencias de las características pretratamiento de los pacientes en el grupo tratado y el control. Los restantes 11 estudios fase II, no fueron comparativos, de un solo brazo.^{40,47-58}

De los estudios fase II comparativos no aleatorios, cinco sólo incluyeron enfermos LLA Ph⁺ sin tratamiento previo.^{9,14} Uno estudió casos LLA Ph⁺ de reciente diagnós-

tico y los mínimamente tratados, y otro analizó pacientes con y sin tratamientos previos. Los esquemas terapéuticos variaron en los diferentes estudios y el *imatinib* fue incorporado en la inducción y/o en la consolidación, y/o el mantenimiento y/o el rescate. La mayoría incluyó los trasplantes alogénicos de médula ósea o no reportaron su uso.

Dentro de estos trabajos, el estudio de Fielding y col.⁴¹ fue el que mayor número de pacientes logro recolectar, con 153 pacientes que recibieron quimioterapia más *imatinib* durante la inducción y la consolidación y fueron llevados a trasplante alogénico, y 267 pacientes que recibieron inducción consolidación y trasplante alogénico sin *imatinib*. No encontraron diferencias significativas en términos de supervivencia global a tres años (23% vs. 26%) ni en las tasas de remisión completa luego de la inducción. Sin embargo, hay que anotar que dentro de los 153 de los pacientes tratados con *imatinib*, 89 sólo recibieron la medicación durante la consolidación y no en la inducción. Por lo tanto, es imposible valorar en forma adecuada la repercusión del fármaco en la remisión completa luego de la inducción y es probable que este hecho influya también en los desenlaces a largo plazo.

Todos los demás estudios encontraron diferencias significativas, tanto en las tasas de remisión completa como en los desenlaces a largo plazo, con la adición de *imatinib*. Delaney y col.⁴² reportaron diferencias significativas en la supervivencia libre de recaída para *imatinib* vs. *no imatinib* (promedio 20,1 meses vs. 4,2 meses p=0.003), al igual que en las tasas de remisión completa luego de la inducción (70% vs. 28,5% p=0.003) y luego de la consolidación o el rescate (90% vs. 48% p=0.001). El grupo del MD Anderson¹⁴ que comparó el tratamiento con quimioterapia Hyper CVAD junto con *imatinib* vs. quimioterapia Hyper CVAD sólo reportaron también diferencias significativas en favor del grupo de *imatinib* en términos de supervivencia global a tres años (55% vs. 15% p=0.001) y supervivencia libre de enfermedad a tres años (62% vs. 14% p=0.001). Dentro del grupo se incluyeron pacientes con y sin trasplante alogénico. Lee y col.⁴⁶ reportaron una diferencia significativa en la supervivencia global para el grupo de *imatinib* (promedio 29,4 meses vs. 12,8 meses p=0.019). Los mejores resultados fueron publicados por Lee y col.⁴⁵ quienes compararon 29 pacientes

que recibieron *imatinib* durante la inducción y la consolidación y fueron llevados a trasplante alogénico de médula ósea, contra un grupo de pacientes que recibieron el mismo tratamiento sin *imatinib*. Se documentó beneficio para el primero en términos de supervivencia global a tres años (78,1% vs. 11,6%) y supervivencia libre de enfermedad (78,1 vs. 11,6%).

La incidencia de eventos adversos no hematológicos grado 3 ó 4 en el estudio de Ottman⁵⁹ (estudio aleatorio) fue superior en el grupo que recibió sólo quimioterapia (86% vs. 39% p=0.001), aunque hubo una tendencia mayor a la ocurrencia de náuseas, vómito y diarrea grado 3 ó 4, en el grupo de *imatinib* que los autores consideraron no significativa (7,1% vs. 3,7%). Ninguno de los estudios fase II no aleatorios reportó la tasa de eventos adversos en los controles.

Tratamiento con *imatinib* postrasplante

La persistencia de enfermedad mínima residual, valorada mediante la presencia de transcritos Bcr/abl por *RT-PCR*, luego de trasplante alogénico de médula ósea, ha mostrado ser un importante predictor de recaída, con tasas que superan el 90%.⁶⁰⁻⁶⁴ La utilización de *imatinib* para el tratamiento de la enfermedad mínima residual podría disminuir las tasas de recaída.

Wassman y col.⁶⁴ publicaron un estudio multicéntrico de 27 pacientes con diagnóstico de LLA y tratados con *imatinib* para el manejo de enfermedad mínima residual postrasplante. EL 52% (14 casos) logró niveles indetectables de transcritos bcr/abl por *RT-PCR* antes de tres meses (promedio 1,5 meses) lo que se consideró como respuesta molecular temprana. En este grupo todos los que continuaron con *imatinib* (11 casos), permanecieron en remisión molecular completa. Los últimos tres recayeron luego de la suspensión del fármaco. El restante 48% de los pacientes que no lograron remisión molecular temprana presentaron recaída hematológica mientras recibían tratamiento con *imatinib*. Sólo uno de ellos alcanzó remisión hematológica luego de ser llevado a trasplante autólogo de médula ósea. La supervivencia libre de enfermedad para el grupo de respuesta molecular temprana fue de 91% a un año y 54% a dos años,

comparada con 8% a un año de quienes permanecieron con enfermedad mínima residual.

LLA en pacientes mayores

Distintas circunstancias hacen que los pacientes mayores de 60 años representen un subgrupo especial dentro de la LLA. Presentan características biológicas diferentes, tales como mayor frecuencia de cariotipos de pronóstico adverso, alta incidencia de comorbilidades, peores tasas de respuesta al tratamiento con mayor mortalidad asociada a la inducción y menores tasas de supervivencia a largo plazo. La utilización de esquemas terapéuticos basados en antraciclicos, corticoides y vincristina han mostrado tasas de mortalidad asociadas con la inducción entre 10 y 40%.

La respuesta y la supervivencia a largo plazo observadas en los pacientes ancianos con LLA limitan su utilización dentro de este subgrupo de enfermos. No se encontró ningún artículo que recomiende un protocolo de manejo específico para esta población. La decisión de iniciar quimioterapia de alta intensidad debe estar fundamentada en la valoración de su estado funcional y en el acuerdo con el paciente y sus familiares.

Referencias

1. Greer J, Foerster J, Luken J, editors. Wintrobe's clinical hematology. 2th ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
2. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2006 Jan 12; 354(2): 166-78.
3. Gokbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006; 133-41.
4. Hoelzer D, Gokbuget N. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Hematology. 2006; 1: 162-92.
5. Enciso L, Rodríguez M, et al. Consenso colombiano sobre el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. Rev Colomb Cancerol 2006; 10(1): 7-35.
6. Rowe J. How I treat acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Blood 2007; 110(7): 2268-75
7. Scottish Intercollegiate Guideline Network. SIGN 50: a guideline developers' handbook. Edinburgh: SIGN; 2008.
8. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. London: AGREE; 2003.
9. Hoelzer D, Gokbuget N. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol. 2009; 46(1): 64-75.

10. Rowe J, Goldstone A. How I treat acute lymphocytic leukemia in adults. *Blood*. 2007;110 (7): 2268-75.
11. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia*. 2002;16 (7): 1259-66.
12. Rowe JM, Buck G, Bumett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;106(12):3760-7.
13. Larson R, Dodge R, Linker C, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood*. 1998;92(5):1556-64.
14. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term followup results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101:2788-801.
15. Gökbuğet N, Arnold R, Buechner T, et al. Intensification of induction and consolidation improves only subgroups of adult ALL: Analysis of 1200 patients in GMALL study 05/93 [abstract]. *Blood*. 2001;98: 802.
16. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol*. 2004; 22:4075-86.
17. Mancini M. An integrated molecular-cytogenetic classification is highly predictive of outcome in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of 395 cases enrolled in the GIMEMA 0496 trial. *Blood*. 2001; 98:3492a.
18. Kantarjian H, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18:547-61.
19. Combariza J, Casas C. Adult acute lymphoid leukemia survival in patients receiving treatment with HyperCVAD at the Instituto Nacional de Cancerología (Colombia), January 2001 to June 2005. *Rev Colomb Cancerol*. 2007;11(2): 92-100.
20. Yanada M, Matsuo K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high risk acute Lymphoblastic Leukemia. A metaanalysis. *Cancer*. 2006;106(12).
21. Sebban C, Lepage E, Vemant JP, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 1994; 12(2580):2587.
22. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia—results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood*. 2002; 100: 2357-66.
23. Thomas X, Boiron J, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol*. 2004; 22:4075-86.
24. Hunault M, Harousseau JL, Delain M, et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genotoxic allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood*. 2004;104:3028-37.
25. Labar B, Suci S, Zittoun R, et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients or 50 years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica*. 2004;89:809-17.
26. Ribera J, Oriol A, Bethencourt C, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica*. 2005; 90:1346-56.
27. Orsi C, Bartolozzi B, Messori A, Bosi A. Event-free survival and cost-effectiveness in adult acute lymphoblastic leukaemia in first remission treated with allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40 (7): 643-9.
28. Stock W, La M, Sanford B, et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL) have improved outcomes when treated on pediatric oncology cooperative group treatment regimens: a comparison of Children's Cancer Group (CCG) and Cancer and Leukemia Group B (CALGB) studies. *Blood*. 2008;112: 1646-54.
29. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol*. 2003;21:774-80.
30. de Bont JM, Holt B, Dekker AW, et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leucemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia*. 2004;18:2032-5.
31. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:254-61.
32. Hallböök H, Gustafsson G, Smedmyr B, et al. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer*. 2006;107:1551-61.
33. Ribera JM, Albert O, Miguel-Angel S, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol*. 2008;26: 1843-9.
34. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1998;91:3995-4019.
35. Larson RA. Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Semin Hematol*. 2006;43:126-33.
36. Faderl S, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2000;36:263-73.
37. Walker I. The use of Imatinib Mesylate (gleevec) in patients with Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leucemia. Ontario: Cancer Care Ontario; 2008. Sep 29. Report No.: 10.
38. Thomas DA, Kantarjian HM, Cortes JE, Ravandi F, Faderl S, Jones D. Outcome after frontline therapy with the hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen for adults with de novo or minimally treated Philadelphia (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). In: 2008 ASCO Annual Meeting; 2008 May 30-Jun 3; Chicago, Illinois: ASCO.
39. Ribera JM, Oriol A, Gonzalez M, Vidriales M-B, Xicoy B, Grau J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome (Ph)-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) with concurrent chemotherapy and imatinib mesylate. In: Abstracts of the American Society of Hematology 46th Annual Meeting; 2004 Dec. 4-7; California: ASH.
40. Fielding AK, Richards SM, Lazarus HM, Litzow MR, Luger SM, Marks DI, et al. Does imatinib change the outcome in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults? Data from the UKALLXII/ECOG2993 study. In: Abstracts of the American Society of Hematology 49th Annual Meeting; 2007 Dec. 8-11; Atlanta, Georgia: ASH.
41. de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in

- patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH- 2003 study. *Blood*. 2007;109(4):1408-13.
42. Delannoy A, Delabesse E, Lhéritier V, Castaigne S, Rigal-Huguet F, Raffoux E, et al. Imatinib and ethylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALLAFR09 study. *Leukemia*. 2006;20(9):1526-32.
 43. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring UJ, Binckebanck A, Gökbuğet N, Atta J, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2006;108(5):1469-77.
 44. Lee S, Kim Y-J, Min C-K, Kim H-J, Eom K-S, Kim D-W, et al. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005;105(9):3449-57.
 45. Lee K-H, Lee J-H, Choi S-J, Lee J-H, Seol M, Lee Y-S, et al. Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2005;19(9):1509-16.
 46. 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. *Blood*. 2007;109(7):2791-3.
 47. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Di Raimondo F, 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. *Blood*. 2007;109(9):3676-8.
 48. Rea D, Legros L, Raffoux E, Thomas X, Turlure P, Maury S, et al. High-dose imatinib mesylate combined with vincristine and dexamethasone (DIV regimen) as induction therapy in patients with resistant Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia and lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2006;20(3):400-3.
 49. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. Factors associated with relapse-free survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy. In: Abstracts of the American Society of Hematology 49th Annual Meeting; 2007 Dec. 8-11; Atlanta, Georgia: ASH.
 50. Watari M, Yanada M, Usui N, Takeuchi J, Sugiura I, Takeuchi M, et al. Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed *BCR-ABL*-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2004;104(12):3507-712.
 51. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring UJ, Binckebanck A, Gökbuğet N, Atta J, et al. Early prediction of response in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) treated with imatinib. *Blood*. 2004;103(4):1495-8.
 52. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, Goldman JM, Reiffers J, Silver RT, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood*. 2002;100(6):1965-71.
 53. Rousselot P, Huguet F, Vey N, Bouabdallah K, Delaunay J, Maury S, et al. Maintenance therapy by Glivec® and Pegasys® in patients with Philadelphia positive acute lymphocytic leukemia not eligible for hematopoietic stem cell transplantation. In: Abstracts of the American Society of Hematology 49th Annual Meeting; 2007 Dec. 8-11; Atlanta, Georgia: ASH.
 54. Mukhopadhyay A, Mukhopadhyay S, Gupta PR, Roy UK, Sinha A, Imatinib plus vincristin & prednisolone induces complete remission and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients. In: Abstracts of the American Society of Hematology 49th Annual Meeting; 2007 Dec. 8-11; Atlanta, Georgia: ASH.
 55. Wetzler M, Stock W, Donohue KA, Owzar K, Sher DA, Hoke EE, et al. Autologous stem cell transplantation (SCT) following sequential chemotherapy and imatinib for adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+CED-CCO Special Advice Report #108ALL)-CALGB study 10001. In: Abstracts of the American Society of Hematology 49th Annual Meeting; 2007 Dec. 8-11; Atlanta, Georgia: ASH.
 56. Lickliter J, Arthur C, D'Rozario J, Hui C, Szer J, Taylor K, et al. Phase II pilot study of imatinib mesylate combined with induction chemotherapy in blast-phase CML and Ph+ ALL [abstract]. In: Abstracts of the American Society of Hematology 46th Annual Meeting; 2004 Dec. 4-7; California: ASH.
 57. Norasetthada L, Maris MB, Sandmaier BM, Maloney DG, Georges G, Druker B, et al. Feasibility and toxicity of nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation (HCT) with or without imatinib for Philadelphia chromosome (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL). In: Abstracts of the American Society of Hematology 46th Annual Meeting; 2004 Dec. 4-7; California: ASH.
 58. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, Giagounidis A, Stelljes M, Dührsen U, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer*. 2007;109(10):2068-76.
 59. Radich J, Gehly G, Lee A, et al. Detection of *bcrabl* transcripts in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after marrow transplantation. *Blood*. 1997;89:2602-9.
 60. Mitterbauer G, Fodinger M, Scherrer R, et al. PCR-monitoring of minimal residual leukaemia after conventional chemotherapy and bone marrow transplantation in *BCR-ABL*-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 1995;89:937-41.
 61. Miyamura K, Tanimoto M, Morishima Y, et al. Detection of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia by polymerase chain reaction: possible eradication of minimal residual disease by marrow transplantation. *Blood*. 1992;79:1366-70.
 62. Preudhomme C, Henic N, Cazin B, et al. Good correlation between RT-PCR analysis and relapse in Philadelphia (Ph1)-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Leukemia*. 1997;11:294-8.
 63. Scheuring UJ, Pfeifer H, Wassmann B, et al. Serial minimal residual disease (MRD) analysis as a predictor of response duration in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (PhALL) during imatinib treatment. *Leukemia*. 2003;17(1700):1706.
 64. Wassmann B. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2005;106:458-63.