

PETHEMA

PROGRAMA PARA EL ESTUDIO Y LA TERAPEUTICA DE LAS
HEMOPATIAS MALIGNAS

GETH

GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEMOPOYÉTICO

**QUIMIOTERAPIA E IMATINIB, SEGUIDO DE TRASPLANTE DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN ADULTOS JÓVENES (EDAD
INFERIOR A 55 AÑOS) CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA Ph
(BCR-ABL) POSITIVA.**

CODIGO DEL ESTUDIO

LAL Ph-2008

COORDINADOR

Josep M^a Ribera Santasusana.

Servicio de Hematología Clínica. ICO-Hospital Universitari Germans Trias i
Pujol. Badalona.

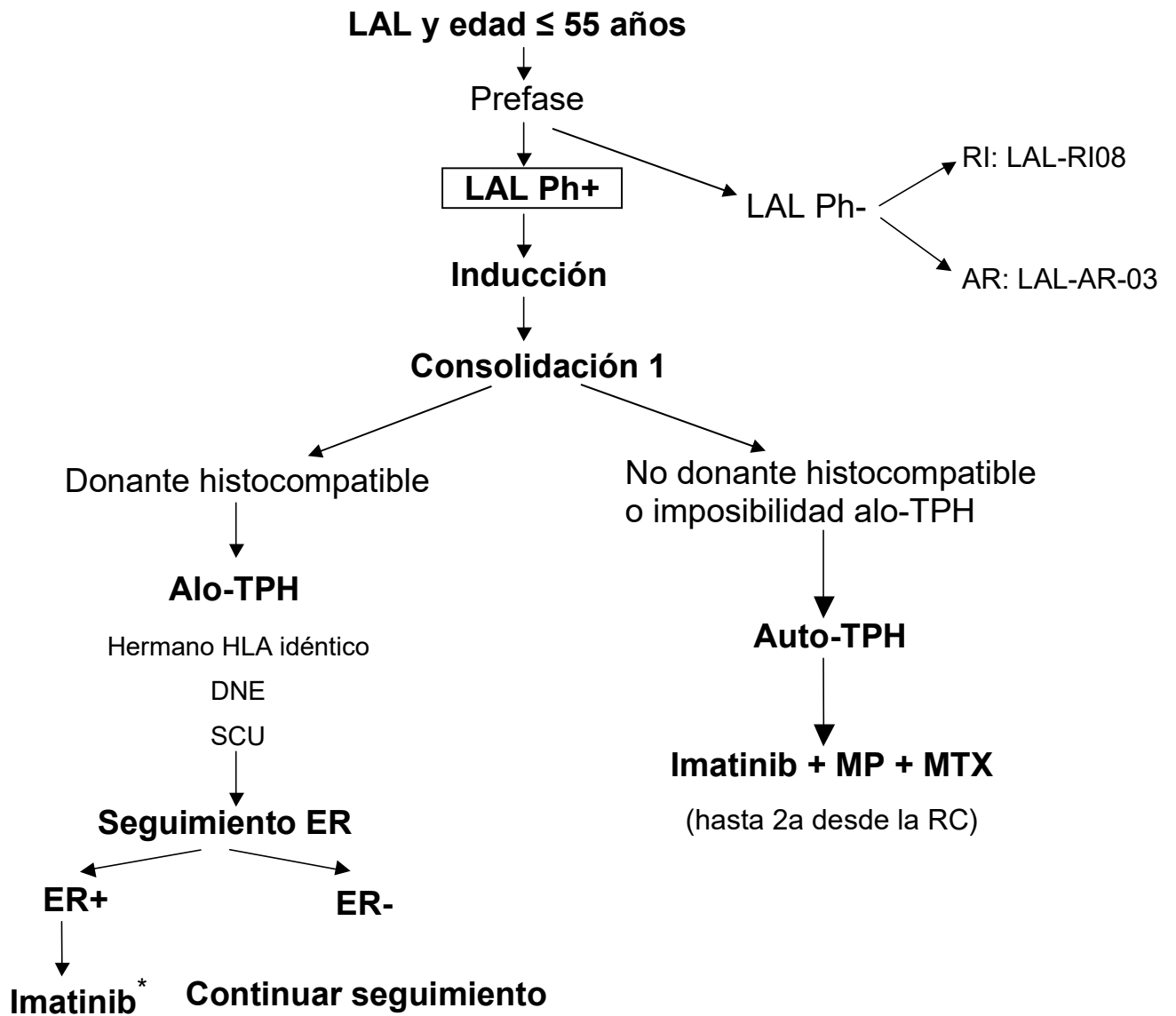
Tel 934978987

FAX 934978995

Correo electrónico: jribera@iconcologia.net

Versión 5/7/2013

ESQUEMA GENERAL DEL PROTOCOLO



PROCEDIMIENTO

1.- No es obligatoria la firma de la hoja del consentimiento informado para la inclusión del paciente en el protocolo, al no tratarse de un protocolo aleatorizado y no incluir fármacos experimentales ni dosis de citostáticos no habituales. Sin embargo, es necesario pedir autorización escrita al paciente para la recogida y análisis de sus datos de forma confidencial.

2.- Se registrará al paciente por FAX (93.497.89.95) o correo electrónico (mmorgades@iconcologia.net o bien olga.garcia@pethema.es) en el momento del diagnóstico (incluso si no llega a tratarse o se incluye en un ensayo clínico) empleando la primera hoja del CRD. Los procedimientos recomendados para el diagnóstico se describen más adelante.

RESUMEN

Tipo de estudio: Estudio clínico, prospectivo no aleatorizado, que incluye un conjunto de especialidades terapéuticas en las condiciones de uso autorizadas.

Título. QUIMIOTERAPIA E IMATINIB, SEGUIDO DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN ADULTOS JÓVENES (EDAD INFERIOR A 55 AÑOS) CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA Ph (BCR-ABL) POSITIVA .

3. Código. LAL Ph-2008

4. Investigadores principales. José M^a Ribera Santasusana y Albert Oriol Rocafiguera (Servicio de Hematología Clínica del Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona).

5. Centros participantes. Abierto a todos los hospitales que participan en los estudios de PETHEMA.

6. Comité de ética. A pesar de no tratarse de un ensayo clínico se recomienda que el CEIC de cada centro participante esté informado y disponga de una copia del protocolo de estudio.

7. Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización. Josep M^a Ribera Santasusana y Albert Oriol Rocafiguera como investigadores principales. Mireia Morgades de la Fe y Olga García como gestoras de datos.

8. Fármaco experimental y control. No se incluyen fármacos en fase de experimentación.

9. Objetivo. Valorar la eficacia del tratamiento en cuanto a la tasa de respuestas, supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

10. Diseño. Estudio prospectivo, multicéntrico y abierto.

11. Enfermedad o trastorno en estudio. Leucemia aguda linfoblástica Ph' (o BCR-ABL) positiva.

12. Variable principal de valoración. Tasa de remisiones completas, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

13. Población en estudio y número total de pacientes. Adultos de edad inferior o igual a 55 años con leucemia aguda linfoblástica Ph' positiva o BCR-ABL positiva. Se pretende incluir 70 pacientes en 5 años.

14. Duración del tratamiento. Hasta los dos años de remisión completa continuada.

15. Calendario. Desde la aprobación del protocolo hasta marzo de 2015.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	8
3. PACIENTES, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	9
3.1. Criterios de inclusión	9
3.2. Criterios de exclusión	9
4. EVALUACION INICIAL	10
4.1. Pruebas obligatorias	10
4.2. Pruebas opcionales	11
5. DEFINICIONES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO	11
6. DISEÑO DEL ESTUDIO Y TRATAMIENTO	12
6.1. Normas generales. Prefase	12
6.2. Quimioterapia de inducción	13
6.2.1. Quimioterapia Intratecal	14
6.3. Evaluación al final de la inducción	14
6.4. Consolidación	14
6.5. Trasplante de progenitores hematopoyéticos	15
6.5.1. TPH alogénico	15
6.5.2. TPH autólogo	16
6.5.3. Procedimientos empleados durante el TPH.	16
6.5.4. Profilaxis del SNC durante el TPH y después del mismo	17
6.6. Imatinib postrasplante	17
6.6.1. Imatinib post TPH alogénico	17
6.6.2. Imatinib y tratamiento de mantenimiento post TPH autólogo	18
6.7. Actitud ante una recaída	18
6.8. Actitud ante intolerancia grave a imatinib.	18
6.9. Normas especiales de empleo de los fármacos de estudio	18
6.10. Medidas complementarias. Tratamientos de soporte	26
7. EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL	27
8. BIBLIOGRAFIA	28
9. TABLAS	32
10. APÉNDICES	35

1. INTRODUCCIÓN

Un 20-25% de pacientes de más de 15 años con leucemia aguda linfoblástica (LAL) presentan el cromosoma Filadelfia o el reordenamiento BCR-ABL. Tradicionalmente, la quimioterapia intensiva seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico han constituido la base del tratamiento de esta enfermedad, pero los resultados han sido malos (60-75% de remisiones completas –RC- y una probabilidad de supervivencia a largo plazo inferior al 20%). La eficacia del imatinib para obtener respuestas hematológicas en pacientes con LAL Ph+ (observada en ensayos en fase I y II) llevó a su utilización en ensayos fase III en combinación con quimioterapia. En ellos se observó una probabilidad de obtención de la RC superior al 90%, con toxicidad aceptable, una tasa de respuesta molecular (RM) del 40-50% y, en estudios con seguimiento prolongado, una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 30-50%, significativamente superior a los controles históricos con la misma quimioterapia sin imatinib. Ello llevó a la aprobación del imatinib por las agencias evaluadoras de EEUU, Europa y Japón como tratamiento para las LAL Ph+ en combinación con quimioterapia.

De los estudios que llevaron a la aprobación de esta indicación para imatinib, así como de otros efectuados con posterioridad, cabe extraer las siguientes conclusiones:

1. No existe una pauta específica de combinación de imatinib (a dosis de 600 mg/día, p.o.) y quimioterapia. Sin embargo, cuando se comparó la administración concomitante con la alternante, con la primera se logró una mayor tasa de RM al final de la inducción, si bien ello no influyó en la SLE.
2. En estudios efectuados en pacientes de edad avanzada se ha logrado una alta tasa de RC (prácticamente del 100% en todas las series), únicamente con imatinib y glucocorticoides, lo que sugiere que una inducción atenuada podría ser suficiente para lograr la RC en pacientes jóvenes, con una toxicidad mínima, que no comprometa la administración de posteriores tratamientos y permita efectuar un TPH alogénico con la mínima carga tóxica posible.
3. Aunque no existe unanimidad en la indicación del TPH alogénico en primera RC cuando se administra imatinib asociado a quimioterapia intensiva, es una opción que se efectúa en la mayoría de estudios.
4. El TPH alogénico es más eficaz cuando se efectúa en respuesta molecular completa o mayor que cuando existe más enfermedad residual. En cambio, el impacto de la obtención de RM temprana (después de la inducción) sobre la

- supervivencia no está aclarado. Por tanto, un objetivo de gran trascendencia es efectuar el TPH en situación de respuesta molecular completa o mayor.
5. La recaída de la enfermedad a nivel molecular se sigue a corto plazo (menos de 3 meses) de recaída hematológica. Ello implica la necesidad de monitorización frecuente de la enfermedad residual (ER)
 6. La frecuencia de recaídas post TPH es alta (alrededor del 30%), lo que plantea la necesidad de efectuar algún tratamiento post TPH, entre los que cabe citar el imatinib. Actualmente se hallan en curso ensayos clínicos que comparan la administración sistemática de imatinib después del TPH frente a la administración únicamente cuando se detecta ER.
 7. La aplicabilidad de la administración de imatinib después del TPH se halla limitada por la toxicidad ligada al procedimiento de TPH, lo que hace sea frecuente la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

Por tanto, una aproximación razonable tratamiento de la LAL Ph+ fuera del contexto de un ensayo clínico es conseguir el mayor número de respuestas moleculares antes del TPH alogénico y efectuar el mismo en situación de RM completa o mayor. Después del TPH, debe efectuarse una monitorización muy estrecha de la ER, y administrar imatinib tan pronto como se observe pérdida de la respuesta molecular.

En los pacientes a los que no se puede efectuar un TPH alogénico por carecer de donante histocompatible o por contraindicaciones para su realización se recomienda administrar imatinib y quimioterapia, aunque hay estudios en los que se ha practicado un TPH autogénico, seguido o no de tratamiento de "mantenimiento" con imatinib. La escasa toxicidad del TPH autogénico y la ausencia de efecto del injerto contra la leucemia hacen muy recomendable la administración de tratamiento de mantenimiento con imatinib combinado o no con quimioterapia.

De la experiencia obtenida con el ensayo clínico CSTIBES02 de los grupos PETHEMA y GETH se desprende lo siguiente:

1. La administración concomitante de imatinib y quimioterapia fue factible en términos de tolerabilidad y eficacia (90% RC y 52% de RM al final de la inducción). Sin embargo, hubo una toxicidad excesiva, que se tradujo en fallecimientos en inducción (2 casos) o en consolidación (1 caso) y en exclusiones del estudio (1 caso), que podría deberse a una dosis excesiva de algunos citostáticos, especialmente la daunorubicina (dosis total de 240 mg/m² durante la inducción en lugar de 180 mg/m² en otros estudios).

2. Se observó una reducción significativa de la ER en la fase de inducción (del orden de 2-3 logaritmos), que continuó en la de consolidación-1 (1-2 logaritmos). Sin embargo, no se observó reducción de la ER después de la fase de consolidación-2 y, en cambio, entre la consolidación-1 y el TPH ocurrieron 4 recaídas. Por ello, es posible que la fase C-2 no aportara ventaja adicional y retrasara la realización del TPH.
3. La mortalidad debida al procedimiento del TPH fue elevada, lo que puede deberse a un exceso de quimioterapia antes del TPH o a un efecto deletéreo de la combinación de imatinib y una quimioterapia de inducción y consolidación excesivamente intensiva.
4. La administración sistemática de imatinib después del TPH no fue factible en una proporción valorable de casos, más por eventos ligados al TPH que por toxicidad específica por imatinib. Por ello, es probable que la administración de imatinib únicamente en casos con recaída molecular sea más factible y, a tenor de los resultados preliminares del estudio controlado antes mencionado, no comprometa la eficacia. Por otra parte, la menor toxicidad se observó en los pacientes receptores de un TPH autogénico.

2. OBJETIVOS

Se trata de un **protocolo asistencial** para los pacientes con LAL Ph+ de edad inferior o igual a 55 años con los siguientes objetivos:

1. Comparar la tolerabilidad, toxicidad y eficacia (tasa de RC citológica y molecular) tras la inducción a la remisión con imatinib y quimioterapia con la observada en el ensayo CSTIBES02, tras efectuar las siguientes modificaciones:
 - a. Reducción de la dosis de daunorubicina de 60 mg/m² a 45 mg/m²
 - b. Aumento de la dosis de imatinib de 400 mg/día a 600 mg/día (dosis establecida en la indicación de imatinib combinado con quimioterapia).
 - c. Eliminación de la intensificación del tratamiento en los casos de respuesta lenta, ya que con la combinación de imatinib y quimioterapia estándar es probable que se logre la RC en más del 90% de pacientes, con toxicidad aceptable.

2. Comparar la proporción de pacientes a los que se efectúa el TPH en situación de RM completa o mayor con la observada en el ensayo CSTIBES02, tras suprimir la consolidación-2.
3. Evaluar la aplicabilidad, toxicidad y eficacia de la administración de imatinib en situación de recaída molecular después del TPH alogénico.

3. PACIENTES, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con LAL Ph (BCR/ABL) positiva *de novo* de edad ≤ 55 años (se aconseja incluir a los pacientes de más de 55 años en el protocolo LAL07OPH).
- *Performance status* 0-2 (Apéndice B); pueden incluirse los pacientes con *Performance status* > 2 atribuible a LAL.
- Pacientes sin alteración funcional de órganos: función hepática: bilirrubina total, AST, ALT, γ -GT y fosfatasa alcalina inferior a 3 veces el límite superior del rango normal del laboratorio; función renal: creatinina sérica < 2 mg/dl o aclaramiento de creatinina > 30 ml/min (excepto función renal alterada atribuible a LAL); función cardíaca (Apéndice B) normal: FE ventricular $> 50\%$; Ausencia de enfermedad respiratoria crónica grave. En el caso de que las alteraciones sean secundarias a la enfermedad queda a criterio del investigador determinar si el paciente puede ser incluido en el ensayo.

3.2. Criterios de exclusión

- Cualquier otra variedad de LAL
- Pacientes con historia previa de enfermedad coronaria, valvular o cardiopatía hipertensiva
- Pacientes con hepatopatía crónica
- Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica
- Insuficiencia renal no debida a la LAL
- Pacientes con serología VIH positiva
- Alteraciones neurológicas graves no debidas a la LAL
- Afección grave del estado general (grados 3 o 4 de la escala de la OMS) no atribuible a la LAL
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia
- Crisis blástica inicial de LMC

4. EVALUACION INICIAL

4.1. Pruebas obligatorias

- Anamnesis y exploración física completa
- Evaluación del estado general (escala de la OMS)
 - Grado 0: actividad normal
 - Grado 1: sintomático pero ambulatorio
 - Grado 2: encamado < 50% del tiempo
 - Grado 3: encamado > 50% del tiempo
 - Grado 4: encamado de forma permanente
- Hemograma completo
- Estudio básico de la coagulación (plaquetas, actividad de protrombina, TTP, fibrinógeno, PDF o D-dímeros si hipofibrinogenemia o criterios clínicos de coagulopatía).
- Bioquímica sérica, con pruebas de la función hepática y renal, ionograma, glucemia, uricemia, proteinograma y LDH.
- Aspirado medular, con
 - Tinción de May-Grünwald-Giemsa
 - Estudio inmunofenotípico de médula ósea, con los siguientes marcadores:
 - Línea B: CD19, CD20, CD22, CD79a citoplasmático, CD38, cadenas μ intracitoplásmicas y slg.
 - Línea T: CD3 citoplasmático (cCD3), CD3 de superficie (sCD3), CD7, CD2, CD5, CD1a y CD4/CD8.
 - Otros: CD10, TdT, HLA-Dr, CD 34, CD45
 - Línea mielóide: CD13, CD14, CD15, CD33 y anti-mieloperoxidasa.
 - Citogenética. Se aconseja cultivo corto de 24 horas y análisis según las normas internacionales ISCN 2005
 - Biología molecular: Estudio del reordenamiento BCR-ABL por RT-PCR cuantitativa en tiempo real. **Especificar la isoforma.**
- Test de embarazo (dentro de los 7 días previos al inicio de la administración de la medicación)
- Serología frente a VIH
- Radiografía de tórax.
- ECG
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (ecocardiografía o ventriculografía isotópica).

- Examen citológico del LCR tras citocentrifugación
- Estudio HLA del paciente y hermanos
- Caso de no disponer de hermanos se aconseja iniciar en el momento del diagnóstico una búsqueda de donante no emparentado y, simultáneamente, de unidades de sangre de cordón umbilical.

4.2. Pruebas opcionales

- Estudio de medula ósea mediante FISH
- TC y/o RM craneal
- Ecografía y/o TC torácica y abdominal
- Examen del fondo de ojo
- Estudio ultraestructural
- Determinación del índice mitótico (citometría de flujo)

5. DEFINICIONES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO

- **LAL Ph+**. Presencia de más de un 20% de linfoblastos en la medula ósea, con demostración de la traslocación t(9;22) o del reordenamiento BCR-ABL.

- **Respuesta lenta al tratamiento de inducción**. Presencia de $\geq 5\%$ blastos en el examen morfológico convencional del aspirado medular al día 14 del tratamiento de inducción.

- **Respuesta estándar al tratamiento de inducción**. Presencia de $< 5\%$ blastos en el examen morfológico convencional del aspirado medular al día 14 del tratamiento de inducción. Los casos con medula hipocelular o acelular, sin blastos, al día 14 se considerarán como respuesta estándar.

- Remisión completa

- **Morfológica**. Desaparición de las manifestaciones clínicas atribuibles a la LAL, Hb > 100 g/L, granulocitos $> 1,5 \times 10^9/L$, plaquetas $> 150 \times 10^9/L$ y medula ósea normocelular, con menos de un 5% de blastos y sin blastos en el LCR.
 - Los pacientes en RC con recuperación incompleta de los parámetros de sangre periférica (neutrófilos $< 1 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ sin dependencia transfusional) se consideraran en la categoría de **RCi (remisión completa con recuperación incompleta de cifras hemoperiféricas)** y continuarán en el estudio.

- **Citogenética.** Lo anterior con citogenética normal.
- **Inmunofenotípica:** <0,01% células con inmunofenotipo leucémico por citofluorometría.

- Respuesta molecular

- **Completa:** ERM negativa (cociente BCR-ABL/gen control <0,01% ó $\leq 10^{-4}$) detectado por RQ-PCR con una sensibilidad de al menos 10^{-4} .
- **Mayor:** Nivel de ERM inferior a 0,1% o $\leq 10^{-3}$ detectado por RQ-PCR con una sensibilidad de al menos 10^{-4} .
- **Parcial:** Reducción del nivel de ERM al menos un logaritmo respecto al basal.
- **Progresión:** Aumento del nivel de ERM un logaritmo o más con respecto al basal.
- **Enfermedad estable:** ERM que no cumpla los criterios de respuesta completa, parcial o progresión.

- Recaída

- Detección de forma inequívoca de blastos en sangre periférica, medula ósea (>5%), sistema nervioso central u otra localización extramedular después de haber obtenido la RC o RCi.

- Recaída molecular

- Detección de cualquier nivel ERM en paciente en respuesta molecular completa. Se recomienda tener dos estudios separados como máximo 15 días.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO Y TRATAMIENTO

Se trata de un estudio en fase IV. No se incluyen fármacos en fase de experimentación ni a dosis no aprobadas.

6.1. Normas generales. Prefase

Para disponer de tiempo suficiente para caracterizar correctamente las LAL se aconseja **administrar una prefase con:**

- Prednisona 60 mg/m² al día IV en bolus durante 7 días (-7 a -1).
- **Tratamiento triple intratecal**
 1. **Metotrexato (MTX): 12 mg**

2. ARA-C: 30 mg
3. Hidrocortisona: 20 mg

Tan pronto como se detecte que la LAL es Ph+ se suspenderá la prefase y se incluirá al enfermo en el estudio. Si no presenta el cromosoma Filadelfia o el reordenamiento BCR-ABL se aconseja incluir a los pacientes en los protocolos LAL-AR-03 (si es una LAL con criterios de alto riesgo) o LAL-RI-08 (si presenta criterios de LAL de riesgo estándar). Una vez conocido el diagnóstico de LAL Ph+ se aconseja efectuar el estudio HLA del paciente y sus hermanos si los tuviere. En caso contrario, iniciar una búsqueda de donante no emparentado (DNE) y, simultáneamente, de unidades de sangre de cordón umbilical (SCU).

A continuación se administrará el tratamiento de inducción. Si no se logra la RC se excluirá al enfermo del protocolo. A todos los enfermos en RC se administrará tratamiento de consolidación-1 o intensificación. Se efectuará un alo-TPH con acondicionamiento mieloablativo si se dispone de un hermano HLA idéntico. En caso contrario, si el paciente dispone de un DNE o de una unidad de SCU válida se procederá a un alo-TPH de DNE. En el resto de casos se efectuará TPH autólogo seguido de mantenimiento con imatinib, mercaptopurina y metotrexato.

Los Servicios de Hematología que no dispongan de una Unidad de Trasplante deberán establecer contacto ya desde el momento del diagnóstico con un centro de referencia para poder efectuar el TPH en el momento adecuado.

6.2. Quimioterapia de inducción

- Vincristina (VCR): 1.5 mg/m² (dosis máxima 2 mg) i.v. días 1, 8, 15 y 22
- Daunorubicina (DNR): 45 mg/m² i.v. días 1, 8, 15 y 22
- Prednisona (PDN): 60 mg/m² y día, i.v. o p.o., días 1 a 27
- Imatinib 600 mg p.o. desde el día 1 hasta el inicio de la consolidación.

Nota importante: La administración de imatinib se iniciará tan pronto se conozca el resultado del estudio citogenético o molecular, que en condiciones normales se conocerá durante la prefase. ***Si se conociera con posterioridad se iniciará dicho tratamiento lo más pronto posible.***

El día +14 se efectuará estudio de médula ósea, que no tendrá repercusión terapéutica pero permitirá definir la respuesta citológica precoz (estándar: menos de 5% blastos o médula ósea hipocelular; lenta: igual o más de 5% blastos)

Durante el tratamiento de inducción se aconseja efectuar profilaxis primaria con G-CSF cuando se constate una neutropenia ($<0,5 \times 10^9/L$). Este factor se administrará diariamente hasta que la cifra de neutrófilos sea $\geq 1 \times 10^9/L$ en dos determinaciones consecutivas. Alternativamente, puede emplearse Peg-filgrastim, según criterio de cada centro.

6.2.1. Quimioterapia Intratecal

- Metotrexato (MTX): 12 mg días 1 y 22
- ARA-C: 30 mg días 1 y 22
- Hidrocortisona: 20 mg días 1 y 22

NOTA: la dosis del día 1 se omitirá si la administración IT de la prefase se ha realizado menos de 7 días

6.3. Evaluación al final de la inducción

(día 28 a 35 o en el momento en que se constate la recuperación hemoperiférica)

- Pacientes en RC: consolidación
- Pacientes sin RC: excluidos del protocolo

6.4. Consolidación

Los pacientes deberán hallarse en RC y deberá transcurrir un mínimo de 2 semanas desde la constatación de la misma. Los enfermos no suspenderán el tratamiento con imatinib durante este periodo. Los recuentos hemoperiféricos mínimos para iniciar la consolidación son: neutrófilos $>1 \times 10^9/L$ y plaquetas $>100 \times 10^9/L$.

- Mercaptopurina (MP): 50 mg/m^2 , p.o. días 1 a 7, 28 a 35 y 56 a 63
- MTX: $1,5 \text{ g/m}^2$, i.v. en infusión continua de 24 horas días 1, 28 y 56.
- VP-16: 100 mg/m^2 cada 12 horas, i.v. (infusión de 1 hora) los días 14 y 42
- ARA-C: 1000 mg/m^2 cada 12 horas, i.v. (infusión de 3 horas) días 14-15 y 42-43
- Tratamiento intratecal triple días 1, 28 y 56
- Imatinib 600 mg/d p.o., del día 1 hasta 15 días antes del TPH.

Durante el tratamiento de consolidación se recomienda efectuar profilaxis primaria con G-CSF cuando se constata neutropenia ($<0,5 \times 10^9/L$). Este factor se administrará diariamente hasta que la cifra de neutrófilos sea $\geq 1 \times 10^9/L$ en dos determinaciones consecutivas. Alternativamente, puede emplearse PEG-filgrastim (p.ej.: los días 16 y 44), según criterio de cada centro.

Evaluación de la ER pre-trasplante

En estudios recientes se ha comprobado que los resultados del TPH son claramente más favorables si la ER pre-trasplante es $<1 \times 10^{-4}$. Por ello, los pacientes que en la evaluación pre-TPH presenten una $ER > 1 \times 10^{-4}$ recibirán dasatinib (140 mg una vez al día administrado por vía oral) durante un máximo de 21 días, momento en que se reevaluará la ER y se procederá al TPH

6.5. Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Los pacientes deben hallarse en RC. Se continuará administrando imatinib hasta una semana antes del inicio del acondicionamiento. El tipo de TPH dependerá de la disponibilidad de hermano histocompatible o de donante no emparentado.

6.5.1. TPH alogénico

El Alo-TPH se efectuará tan pronto como sea posible, después de finalizar la consolidación. La fuente de progenitores hematopoyéticos será la médula ósea o los PHSP movilizados con G-CSF o los PHSP de sangre de cordón umbilical.

6.5.1.1. A partir de hermano histocompatible

- Acondicionamiento
 - Ciclofosfamida: 120 mg/kg, repartidos entre los días -6 y -5
 - Irradiación corporal total (ICT) fraccionada (dosis total 13 Gy) días -4 a -1

6.5.1.2. A partir de donante no emparentado

- **Medula ósea o sangre periférica**
 - Acondicionamiento
 - Ciclofosfamida: 120 mg/kg, repartidos entre los días -6 y -5
 - Irradiación corporal total (ICT) fraccionada (dosis total 13 Gy) días -4 a -1.
- **Progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical.**

- Acondicionamiento
 - Al no existir una pauta de uso generalizado, no se indica ningún acondicionamiento específico, aunque se recomienda emplear el acondicionamiento del protocolo GETH 2007.

6.5.1.3. Alo TPH con acondicionamiento de intensidad reducida.

- **Indicaciones:** únicamente estará indicado en pacientes no candidatos a alo-TPH convencional (emparentado o no) por criterios médicos.
- Acondicionamiento
 - Fludarabina: 30 mg/m² i.v., días -8, -7, -6, -5 y -4
 - Melfalán: 70 mg/m² en infusión de 15 min., días -3 y -2

6.5.2. TPH autólogo

- **Indicaciones**
 - Pacientes sin hermano histocompatible o donante no emparentado de cualquier fuente de progenitores hematopoyéticos.
 - Pacientes en quienes el alo-TPH convencional (o de intensidad reducida) esté contraindicado por criterios médicos.
- Fuente de PH
 - Medula ósea o sangre periférica de acuerdo con los criterios de cada centro.
 - La movilización de los PHSP se hará con G-CSF según el protocolo de cada centro (recomendado: G-CSF 10 µg/kg/12 horas, s.c. durante 4 o 5 días). Se recomienda recoger un mínimo de 2 x 10⁶ células CD34+/kg. Puede seguir administrándose imatinib durante la movilización.
- Acondicionamiento
 - Ciclofosfamida: 120 mg/kg, repartidos entre los días -6 y -5
 - Irradiación corporal total (ICT) fraccionada (dosis total 13 Gy) días -4 a -1.

6.5.3. Procedimientos empleados durante el TPH.

Se efectuarán de acuerdo con la práctica habitual en los hospitales participantes en el estudio.

6.5.4. Profilaxis del SNC durante el TPH y después del mismo

Dada la alta frecuencia de recaídas en el SNC de los pacientes con LAL Ph+, y al hecho de que únicamente se habrán administrado 5 dosis de profilaxis intratecal antes del TPH, será necesario completar la profilaxis del SNC con 6 dosis adicionales de MTX 12 mg. La pauta de administración de las mismas (p.ej.: 1 pre-TPH y 5 post-TPH, o bien las 6 post-TPH) se deja a criterio de cada centro.

6.6. Imatinib postrasplante

6.6.1. Imatinib post TPH alogénico

Aunque es factible, no esta establecida la indicación de administración sistemática de imatinib post-TPH. Se hallan en curso estudios aleatorizados, en los que los resultados provisionales son hasta el momento idénticos si se administra imatinib sistemáticamente post TPH o bien sólo cuando se detecte recaída molecular. Por ello, en este protocolo se administrara imatinib únicamente en situación de recaída molecular.

Por todo lo anterior, es indispensable efectuar **determinaciones seriadas de ER después del TPH**. La frecuencia de estudios de ER post-TPH no está establecida, aunque por consenso de expertos se recomienda la pauta de cada 3 semanas en sangre periférica y cada 1,5 meses en medula ósea, en el contexto de ensayos clínicos. **Una propuesta razonable para un protocolo asistencial sería cada mes en sangre periférica los dos primeros años y cada tres meses durante dos años más.**

Si se detecta recaída molecular confirmada en dos determinaciones separadas un intervalo inferior a 15 días, se aconseja vivamente efectuar estudio de mutaciones de ABL.

- Si se detecta la mutación T315I, se excluirá al enfermo del estudio. Se debe evaluar la inclusión del enfermo en ensayos clínicos con fármacos con actividad frente a esta mutación (no disponibles hasta el momento en España) o evaluar otras alternativas (segundo alo TPH, infusión de linfocitos del donante, otros tratamientos)
- En el resto de casos se aconseja administrar imatinib a dosis inicial de 600 mg/día, p.o., con disminución a 400 mg/d, si hay toxicidad que aconseje reducción de dosis del citado fármaco.

6.6.2. Imatinib y tratamiento de mantenimiento post TPH autólogo

Al no existir un efecto del injerto contra la leucemia, la probabilidad de recaída post TPH autólogo es más elevada. Dada la buena tolerabilidad del imatinib post TPH autólogo comunicada en algunas series, parece adecuado administrar imatinib, en combinación con el clásico tratamiento de mantenimiento con mercaptopurina y metotrexato, hasta dos años desde la RC

Una vez asegurada una recuperación hematológica estable (granulocitos $>2 \times 10^9/L$ y plaquetas $>100 \times 10^9/L$) se iniciará tratamiento con:

- Imatinib: 600 mg/d, po (puede disminuirse a 400 mg/d, si hay toxicidad que aconseje reducción de dosis del citado fármaco).
- Mercaptopurina, 40 mg/m²/día, po
- Metotrexato 15 mg/m²/semana, im,

Hasta completar 2 años desde la RC

6.7. Actitud ante una recaída

6.7.1. Si existe una **recaída clínica**, se excluirá al paciente del protocolo.

6.7.2 Si se detecta una **recaída molecular**, debe efectuarse estudio de mutaciones y, paralelamente, se suspenderá el imatinib y se administrará dasatinib a dosis de 140 mg/día, po. Si se detecta la mutación T315I, se excluirá al enfermo del estudio. En el resto de casos, se continuará tratamiento con dasatinib.

6.8. Actitud ante intolerancia grave a imatinib.

En esta situación está indicado pasar a dasatinib a dosis de 70 mg/12 h, po y no excluir al enfermo del estudio

6.9. Normas especiales de empleo de los fármacos de estudio

A continuación se presenta una breve descripción de los citostáticos utilizados en el protocolo, que comprende los siguientes aspectos:

- Mecanismos de acción.
- Administración.
- Efectos secundarios más importantes.
- Estudios de control.
- Medidas terapéuticas acompañantes.
- Advertencias.

- Reducción de la dosis en la insuficiencia hepática y renal.

En este protocolo terapéutico sólo se comentarán los aspectos más importantes o frecuentes del uso de los diferentes citostáticos. **Deberán seguirse en todo caso las indicaciones de la información especializada del fármaco.** Para más información, consultar la correspondiente bibliografía especializada y el vademécum.

1. Daunorubicina (DNR)

Mecanismo de acción

Derivado de las antraciclinas, intercalación de ADN y lisis del ADN mediante el ciclado redox enzimático con formación de radicales de oxígeno reactivos o inhibición de la topoisomerasa II.

Administración

Intravenosa en embolada durante 15 minutos o con CVC (si está disponible) durante 1 hora (los datos publicados indican una escasa cardiotoxicidad en la administración mediante infusión prolongada).

Efectos secundarios más importantes

- Mielodepresión.
- Cardiotoxicidad.
Precoz: alteraciones del ritmo cardíaco (aumento de la frecuencia, prolongación del QT, ESSV, ESV, taquicardias supraventriculares y ventriculares)
Tardía: cardiomiopatía irreversible con insuficiencia cardíaca.
- Alopecia, náuseas, vómitos, diarrea, lesión hepática, hiperuricemia, dermatitis, estomatitis, flebitis, reacciones alérgicas.

Medidas acompañantes

- ECO y ECG antes de la primera administración y controles de seguimiento.
- Administración de alopurinol para la profilaxis de la hiperuricemia.

Advertencias

- No debe superarse una dosis total de 550 mg/m²
- Reducir la dosis en la insuficiencia hepática, porque las antraciclinas no se metabolizan en el hígado:

- con bilirrubina > 2 mg/dl al 50 %
- con bilirrubina > 5 mg/dl, contraindicada; si la bilirrubina aumenta por la enfermedad de base, reducir la dosis al 50 %

2. Ciclofosfamida (CFM)

Mecanismo de acción

Alquilación de las bases de ADN (sobre todo, de la guanina) tras la conversión por el sistema enzimático microsomal hepático dependiente del citocromo P₄₅₀ en el compuesto activo 4-hidroxiciclofosfamida (4-OHCP). La 4-OHCP se convierte en una mostaza de fosforamida alquilante y acroleína urotóxica.

Administración

Intravenosa en 1 hora.

Efectos secundarios más importantes

Mielodepresión, cistitis hemorrágica, nefrotoxicidad, estomatitis, alopecia, náuseas, vómitos, dermatitis, neurotoxicidad, lesión hepática, hiperuricemia.

Medidas acompañantes

- Aporte suficiente de líquidos (como mínimo, excreción de 2000 ml/24 horas).
- Mesna (Uromitexan®), correspondiente al 20 % de la dosis de ciclofosfamida administrada i.v. 0, 4 y 8 horas después de administrar la ciclofosfamida. No es precisa su utilización a las dosis de CFM empleadas en el presente estudio.

3. Citarabina (ARAC)

Mecanismo de acción

Antimetabolito (antagonista de la pirimidina), inhibición de la síntesis de ADN mediante inhibición competitiva de la ADN-polimerasa e inserción en el ADN.

Administración:

- 1000 mg/m²/12h i.v. en 3 horas.

Efectos secundarios más importantes

Mielodepresión, náuseas, vómitos, alopecia, reacciones cutáneas, alteraciones del sistema nervioso central, estomatitis, toxicidad hepática, fiebre, mialgias, artralgias.

Posibles efectos secundarios tras la administración de dosis altas de citarabina

- Conjuntivitis, fotofobia, exantema cutáneo maculopapular eritematoso generalizado (principalmente palmar y plantar).
- Neurotoxicidad: disfunción cerebral con disartria, disdiadococinesis y ataxia, nistagmo (riesgo elevado con una creatinina sérica > 1,2 mg/dl, edad > 40 años, fosfatasa alcalina > 3 veces el valor normal)
- Edema pulmonar.
- Mielodepresión intensa.
- En la conjuntivitis grave refractaria tratamiento, reacción alérgica grave, síntomas neurológicos graves y transaminasas > 5 veces el valor normal, debe **suspenderse el tratamiento con ARAC-AD.**

Medidas acompañantes

A causa del riesgo de una conjuntivitis por acumulación del medicamento en el líquido lacrimal debe realizarse una profilaxis de la conjuntivitis.

Advertencias

- En pacientes con alteraciones de la función hepática se utilizará sólo con un control estrecho.
- La citarabina no puede mezclarse con el metrotexato (incompatible)
- La citarabina puede reducir de forma reversible la concentración plasmática de digoxina; si es necesario, se cambiará el tratamiento a digitoxina.
- Reducción de la dosis en la insuficiencia renal.

4. Dexametasona/prednisona (DEXA, PRED)

Administración

Vía oral o i.v.

Efectos secundarios más importantes

Gastritis, úlcera gástrica, hiperglucemia, hipopotasemia, hipertensión, miopatía, osteoporosis, alteraciones psíquicas (euforia, depresión, psicosis), inmunodepresión, aumento de la presión intraocular.

5. G-CSF

Mecanismo de acción

Factor de crecimiento hematopoyético recombinante humano. Estimula la proliferación de las células precursoras hematopoyéticas granulocitarias.

Administración

- **En inducción y en consolidación.** Se recomienda su administración con el objetivo de disminución de la duración de la neutropenia.
- **Dosis:** 5 µg/Kg y día, s.c.
- **Duración del tratamiento:** hasta que la cifra de granulocitos sea $>1 \times 10^9/L$ en dos determinaciones efectuadas en dos días consecutivos.

Efectos secundarios más importantes

Fiebre, cefaleas, dolores óseos ocasionales, reacciones locales en el punto de inyección.

6. Metrotexato (MTX)

Mecanismo de acción

Antimetabolito (antagonista del ácido fólico); captación celular mediante transporte activo de membrana y acumulación intracelular en forma de poliglutamatos de MTX; inhibición específica de la hidrofolato reductasa, que inhibe a su vez la síntesis de nuevas purinas. Pueden ser antagonizadas con derivados del ácido tetrahidrofólico. Biodisponibilidad muy variable individualmente tras la administración oral (24-94 %) Prolongación de la semivida plasmática hasta 4 veces en el reservorio del tercer espacio (derrame pleural, ascitis, líquido cefalorraquídeo).

Administración

- 1,5 g/m² i.v. en 24 horas
- 1/10 de la dosis total en 30 minutos y 9/10 en 23 ½ horas en 3.000 ml/m² (si es posible) de líquido (glucosa 5 % con 40 meq de bicarbonato sódico/l y 20 meq de KCl/l); diuresis forzada con cada 40 mg de furosemida después de 6 y 12 horas;
- PH urinario > 7,2
- Rescate con leucovorin (véase más adelante)

Efectos secundarios más importantes

- Toxicidad mucosa: Mucositis oral e intestinal, ulceraciones de la mucosa bucal y del tracto gastrointestinal, hemorragias intestinales y peligro de perforación.
- Gastrointestinales: Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea.
- Nefrotoxicidad: alteraciones de la función renal (sobre todo, con un pH urinario < 7 y reducción del flujo de orina en las infusiones de 24 horas), cistitis, ulceraciones de la mucosa vesical.
- Toxicidad hepática: Aumento de las transaminasas, ictericia, necrosis hepática aguda, hígado graso, fibrosis portal, cirrosis.
- Neurotoxicidad: Cefaleas, somnolencia, vómitos, vértigo, alteraciones visuales, convulsiones, dolor, parestesias o parestias, debilidad muscular, psicosis (aguda, subaguda o encefalopatía crónica).
- Pulmonares: Infiltrados pulmonares, fibrosis.
- Otros: Reacciones cutáneas, alopecia, mielodepresión, alergias, inmunodepresión (reducción del recuento de células CD4+).

Tratamiento acompañante con las dosis altas de metrotexato

- Hidratación y alcalinización de la orina como se describe anteriormente.
- Mantenimiento del balance de líquidos. Si aumenta el peso >1 kg, administrar furosemida, 20 mg i.v.
- Control diario de creatinina, bilirrubina, GOT, GPT.
- Determinación de los niveles de MTX.
- Rescate con leucovorin adaptado a los niveles de MTX.

Advertencias

- Reducción de la dosis en pacientes con el denominado reservorio del tercer espacio (p.ej., derrame pleural, ascitis)
- Reducción de la dosis en la insuficiencia renal:
 - Creatinina sérica: 1,5-2 mg/dL reducción de la dosis al 50 %
 - > 2 mg/dL: reducción de la dosis al 10 %
- Reducción de la dosis en la insuficiencia hepática.
- En la sobredosificación intratecal: lavado del espacio ventricular lumbar; carboxipeptidasa.
- Elevada incidencia de hepatotoxicidad con el consumo de alcohol.

Rescate con leucovorin con dosis altas de metrotexato

Según la experiencia pediátrica, se realiza un rescate reducido con leucovorin. Este rescate se practica después de todos los ciclos MTX-AD.

Determinaciones de los niveles de MTX

Nivel sérico de MTX: **24 y 48** horas después de comenzar la infusión de MTX

El nivel de MTX de las 24 y 48 horas debe determinarse **inmediatamente**.

Rescate con leucovorin

La primera dosis (60 mg/m²) se administrará a las 12 horas del final de la infusión del MTX. Luego se administrará una dosis de 30 mg/m² a las 3 horas de la anterior y a continuación 15 mg/m² cada 6 horas, hasta que los niveles séricos de MTX sean < 0,2 µmol/L (2 x10⁻⁷ mol/L), momento en el que se administrarán dos dosis suplementarias de ácido folínico (15 mg/m², p.o.).

7. Vincristina (VCR)

Mecanismo de acción

Inhibición de la síntesis de tubulina intracelular y detención de las células en la metafase de la mitosis; alteración de la síntesis de ADN y ARN. Semivida plasmática terminal claramente más alta que la vincristina (85 horas) en comparación con la vindesina (24 horas)

Dosificación

Intravenosa en embolada

Efectos secundarios más importantes

Alteraciones neuromusculares (neuropatía periférica con parestesias, parestias, dolores neurálgicos, estreñimiento, ileo paralítico), náuseas, vómitos, diarrea, mielodepresión, alopecia, reacciones de hipersensibilidad, convulsiones.

Medidas acompañantes

- Profilaxis del estreñimiento.
- Controles neurológicos regulares.
- Reducción de la dosis en los casos de toxicidad neurológica un 50 % si aparecen parestesias intensas. Retirada a si aparecen parestias o síntomas de íleo

- Reducción de la dosis en la insuficiencia hepática.

Advertencias

- Si se produce un espasmo venoso y/o dolor, interrumpir la inyección e inyectar el resto de la solución en otra vena grande.
- Se ha descrito una toxicidad neurológica muy grave al administrar simultáneamente vincristina e itraconazol. Esta combinación debe evitarse siempre.

8. Mercaptopurina:

Debe modificarse la dosis cuando exista hepatotoxicidad grave (transaminasas > 10 veces el valor normal). Recordar que su acción se potencia con la administración simultánea de alopurinol, por lo que este último fármaco no deberá prescribirse cuando se administre la mercaptopurina

9. Imatinib

Posología para LLA Ph+

La dosis recomendada de Glivec para pacientes con LLA Ph+ es de 600 mg/día. Los hematólogos con experiencia en el manejo de esta enfermedad deben supervisar el tratamiento durante todas las fases. Existe experiencia clínica sobre la administración conjunta de Glivec con quimioterapia en pacientes con LLA Ph+ pero las interacciones fármaco-fármaco entre imatinib y regimenes de quimioterapia no están bien caracterizadas. Los acontecimientos adversos de imatinib, p.ej.hepatotoxicidad, mielodepresión u otros, pueden aumentar y se ha notificado que el uso concomitante con L-asparaginasa puede estar asociado con una hepatotoxicidad aumentada. Por tanto, el uso de Glivec en combinación requiere una precaución especial.

- Pauta de tratamiento: En base a los datos existentes, Glivec ha demostrado ser eficaz y seguro cuando se administró a dosis de 600 mg/día combinado con quimioterapia en la fase de inducción, las fases de consolidación y mantenimiento de la quimioterapia para pacientes adultos con LLA Ph+ de diagnóstico reciente. La duración del tratamiento con Glivec puede variar con el

programa de tratamiento seleccionado, pero generalmente las exposiciones más prolongadas a Glivec han mostrado mejores resultados.

Ajuste de dosis para las reacciones adversas

- **Reacciones adversas no hematológicas**
 - Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con el uso de Glivec, el tratamiento se interrumpirá hasta que la reacción se haya resuelto. Después, el tratamiento puede reanudarse según corresponda dependiendo de la gravedad inicial de la reacción.
 - Si se producen aumentos en la bilirrubina > 3 veces el límite superior normal institucional (LSNI) o en las transaminasas hepáticas > 5 veces el LSNI, Glivec debería interrumpirse hasta que los niveles de bilirrubina hayan vuelto a < 1,5 veces el LSNI y los niveles de transaminasas a < 2,5 veces el LSNI. El tratamiento con Glivec puede entonces continuarse a la dosis diaria reducida. En adultos la dosis deberá reducirse de 400 mg a 300 mg ó de 600 mg a 400 mg, o de 800 mg a 600 mg, y en niños de 340 a 260 mg/m²/día.

6.10. Medidas complementarias. Tratamientos de soporte

Deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos, para los cuales **se emplearán los protocolos institucionales de cada centro participante, que deberán incluir:**

- ✓ **Medidas generales**
- ✓ **Cuidado de la piel y las mucosas, profilaxis y tratamiento de la mucositis**
- ✓ **Profilaxis y tratamiento de la conjuntivitis**
- ✓ **Profilaxis antimicrobiana, antimicótica y profilaxis de PCP**
- ✓ **Vigilancia microbiológica**
- ✓ **Tratamiento antimicrobiano y antimicótico sistémico, de las infecciones por el virus del herpes y CMV, neumonía por *Pneumocystis jiroveci***
- ✓ **Transfusión de componentes sanguíneos**
- ✓ **Hidratación y alcalinización.** Al respecto es importante recordar que no se recomienda la alcalinización si se prevé administrar rasburicasa (ver apartado siguiente)
- ✓ **Profilaxis de la nefropatía urática**
 - Se aconseja administrar profilácticamente rasburicasa (0,2 mg/Kg y día, i.v. en 30 min, durante un mínimo de tres días consecutivos cuando el enfermo presente, al diagnóstico o durante el tratamiento, igual o mas de

4 puntos según el siguiente sistema de puntuación: uricemia >7 mg/dL (2 puntos), LDH superior a 3 veces el normal (1 punto) y creatinina >1,4 mg/dL (2 puntos). Se recomienda consultar la guía de tratamiento del síndrome de lisis tumoral aguda en niños y adultos de reciente publicación¹⁷

- En el resto de casos se recomienda administrar alopurinol
- ✓ **Tratamiento antiemético.** Se aconseja seguir la Guía de la American Society of Clinical Oncology¹⁸
- ✓ **Factores estimulantes de colonias.** Para la profilaxis primaria y secundaria de las infecciones en situación de neutropenia se aconseja seguir las guías al respecto ¹⁹⁻²¹.

7. EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL

Una vez confirmado el diagnóstico de LAL BCR/ABL+ e incluido el paciente en el estudio, las muestras de médula ósea deben analizarse en los siguientes momentos:

- **RC morfológica**
- **Al finalizar la consolidación**
- **Pretrasplante** (si han transcurrido más de 30 días desde la muestra post-consolidación).
- **Cada mes y medio después del trasplante durante los primeros dos años y cada 3 meses a partir de entonces.** Esta frecuencia es muy importante para detectar recaídas moleculares incipientes, que pueden beneficiarse de la adición de imatinib (o sustitución por dasatinib si se hallaban bajo tratamiento con imatinib) en los pacientes a los que se ha practicado TPH alogénico.

El análisis de la ER se realizará mediante reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real (RQ-PCR) en centros con amplia experiencia.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Radich JP. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 21-36.
2. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 166-78.
3. 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
4. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment of Hyper-CVAD, a dose-intensive regimen in adult acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 547-64
5. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in childhood with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 2000; 342: 998-1006.
6. Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, et al. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome . *Blood* 2001; 97: 1572-1577.
7. 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: 2357-2366.
8. Avivi I, Goldstone AH. Bone marrow transplant in Ph+ALL patients. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 623-632.
9. Esperou H, Boiron JM, Cayuela JM, et al. A potential graft-versus-leukemia effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results from the French Bone Marrow Transplantation Society. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 909-918.
10. Lee S, Kim DW, Cho B, et al. Risk factors for adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia in remission treated with allogeneic bone marrow transplantation: the potential of real-time quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction. *Br J Haematol* 2003; 120: 145-153.
11. Stirewalt DL, Guthrie KA, Beppu L, et al. Predictors of relapse and overall survival in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after transplantation. *Biol Blood Marrow Transplantation* 2003; 9: 206-212.

12. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561-566.
13. Druker B, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1038-1042.
14. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002; 100: 1965-1971.
15. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring U, et al. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Leukemia* 2002; 16: 2358-2365.
16. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib given concurrently with chemotherapy is superior to imatinib subsequent to induction and consolidation in newly diagnosed Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia (PH+ALL). *Blood* 2004; 104: abstract 685.
17. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103: 4396-4407.
18. Towatari M, Yanada M, Usui N, 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: 3507-3512.
19. Lee KH, Lee JH, Choi SJ, et al. Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2005; 1-8.
20. Ribera JM, Oriol A, González M, et al. Treatment of Philadelphia chromosome (Ph)-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with concurrent chemotherapy and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 104: abstract 4483.
21. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Update of the Hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen in Philadelphia (Ph) positive acute lymphocytic leukemia (ALL). *Blood* 2005; 106: Abstract 1830.
22. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura S et al. Complete remission rate and promising outcome by the combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed

- BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 106: Abstract 1827.
23. Pfeifer H, Wassmann B, Hofmann WK, et al. risk and prognosis of central nervous system (CNS) leukaemia in patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute leukemias treated with imatinib mesylate (Glivec™). *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4674-4681.
 24. Lee S, Kim YJ, Min CK, 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 leukaemia. *Blood* 2005, 105: 3449-3457.
 25. Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, et al. Early molecular relapse to post-transplant imatinib determines outcome in MRD-positive Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ALL). *Blood* 2005; 106: 458-463.
 26. Larson, RA. Acute lymphoblastic leukaemia: older patients and newer drugs. *Hematology* 2005; 131-136.
 27. Vignetti M, Fazi P, Meloni G, et al. Dramatic improvement in CR rate and CR duration with imatinib in adult and elderly Ph+ ALL patients : results of the GIMEMA prospective study LAL0201. *Blood* 2004; 104 abstract 2739.
 28. Delannoy A, Lheritier V, Thomas X, et al. Treatment of Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL) in the elderly with imatinib mesylate (STI571) and chemotherapy. *Blood* 2005; 106: abstract 146.
 29. Pfeifer H, Ottmann OG, Goeckbuget N, et al. A randomised phase II study of single-agent imatinib versus chemotherapy therapy in elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL) including analysis of resistance patterns. *Blood* 2005; 106: abstract 1824.
 30. Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A, et al. Pattern and evolution of BCR-ABL kinase domain mutations in patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ALL) developing resistance to imatinib. *Blood* 2005; 106: abstract 147.
 31. Ottmann O, Wassmann B. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Hematology* 2005; 118-122.
 32. Weisberg E manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-abl. *Cancer Cell* 2005; 7: 129-141.
 33. Shah NP, Tran C, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305: 399-41.
 34. Kantarjian HM, Ottmann OG, Cortes J, et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of Bcr-Abl, has significant activity in imatinib resistant chronic myeloid

leukaemia (CML) or Philadelphia chromosome positive acute lymphoid leukaemia (Ph+ ALL). Blood 2005; 106: abstract 37

35. Ottmann OG, Martinelli G, Dombret H, et al. A phase II study of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia in blast crisis or Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ALL) who are resistant or intolerant to imatinib: The 'START-L' CA180015 study. Blood 2005; 106: abstract 42.

9. TABLAS

Tabla 1. Principales resultados del tratamiento con imatinib y quimioterapia en pacientes jóvenes con LAL Ph+

Grupo (año)	N	Dosis (mg/d)	RC	PCR negativa	SLE (%, años)
JALSG (2004)	41	600	95%	57%	78 (1a.)*
MDACC (2004)	32	400	96%	50%	87 (2a.)
GMALL (2005)	46	400	96%	50%	NE
UCM Korea (2005)	20	600	95%	50%	48 (2a.)
PETHEMA (2005)	30	400	90%	50%	54 (1a.)

*En la actualización de 2005 la SG fue del 58% a 2 años

JALSG: Japanese Acute Leukemia Study Group

MDACC: MD Anderson Cancer Center

GMALL: German Multicenter Adult Lymphoblastic Leukemia

PETHEMA: Programa Español de Tratamiento en Hematología

RC: remisión completa; PCR: reacción en cadena de polimerasa; SLE: supervivencia libre de enfermedad

Figura 1. Protocolos PETHEMA de LAL del adulto joven (<55 años)

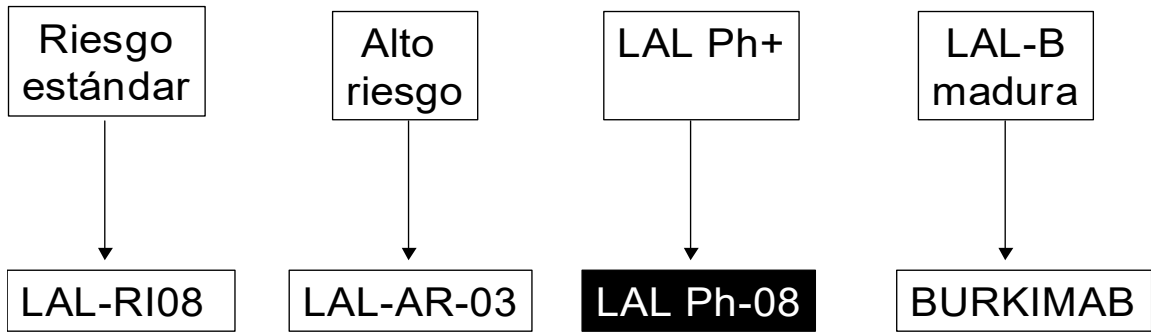
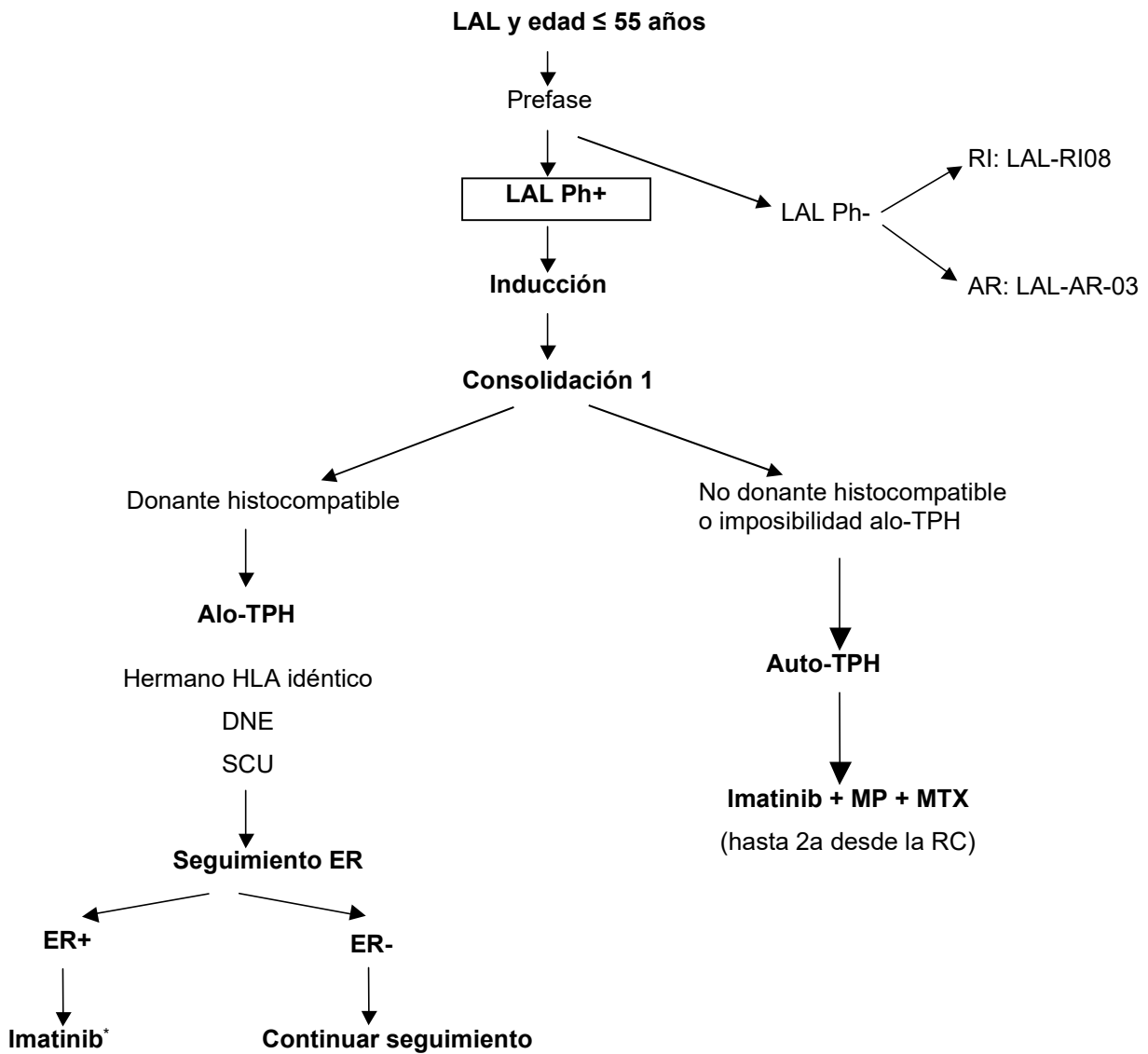


Figura 2. Esquema general del protocolo



10. APÉNDICES

- 1.- Formulario de consentimiento informado para el registro de datos.
- 2.- Cuaderno de recogida de datos.

APÉNDICE 1. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL REGISTRO DE DATOS

Nombre del paciente:

Usted sufre una leucemia aguda linfoblástica (LAL). Tras efectuar los estudios pertinentes, su LAL tiene características de alto riesgo. En España el grupo cooperativo PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) ha desarrollado un protocolo de tratamiento uniforme para todos los pacientes con la misma enfermedad y situación que usted.

Con el objetivo de conocer los resultados del tratamiento que usted reciba, al igual que ocurre con otras enfermedades, es conveniente disponer de la información relativa a los resultados de la quimioterapia en el mayor número de pacientes en que ésta se aplica. De esta manera se pueden extraer conclusiones válidas que permiten avanzar en el conocimiento acerca de las enfermedades neoplásicas y su tratamiento. La información referente a usted, a su diagnóstico y seguimiento es confidencial y será introducida en una base de datos que permita conocer y analizar los resultados de su tratamiento, con un único interés científico.

La legislación actual exige que usted sepa que sus datos son recogidos y registrados, y que dé su consentimiento por escrito.

DECLARO

Que he sido informado por el médico después mencionado de que:

- Mis datos serán registrados en bases de datos locales, nacionales e internacionales,
- He comprendido la información recibida y podido formular todas las preguntas que he creído oportunas

Nombre:

Fecha y firma:

Declaración del médico de que ha informado debidamente al paciente

Nombre:

Fecha y firma:

Declaración del familiar, persona allegada o representante legal, de que ha recibido la información por deseo o incompetencia del paciente

Nombre:

Fecha y firma:

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo,revoco el
consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha
.....

Fecha de la revocación.....

Firma:

APÉNDICE 2. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

El cuaderno de recogida de datos de este estudio puede bajarse de la web de Pethema:

www.pethema.org

El nombre del documento es LAL_Ph08_crd.doc.