

Diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica Cromosoma Filadelfia Positiva Infantil

Cuadernos de Hematología

*Dr. José L Fuster Soler¹
Dr. Eduardo Salido Fierrez²
Dra. Ana Galera Miñarro¹
Dr. Raúl Ribeiro³*

*¹Unidad de Onco-hematología
Pediátrica. Hospital Universitario
Virgen de la Arrixaca (Murcia)*

*²Servicio de Hematología. Hospital
Universitario Virgen de la Arrixaca
(Murcia)*

*³Department of Oncology and
International Outreach Program
St. Jude Children's Research
Hospital (Memphis, TN)*

Resumen

- La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la enfermedad maligna más frecuente en la infancia.
- La aplicación del análisis de factores pronósticos, incluyendo los hallazgos clínicos de presentación y el inmunofenotipo y genotipo de los blastos leucémicos así como la evaluación de la respuesta precoz al tratamiento, permite clasificar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo de recaída.
- El cromosoma Filadelfia (Phi+) está presente en sólo 2 a 5% de niños con LAL y antes de la introducción de los inhibidores de tirosínquinasa (ITK), los resultados del tratamiento sólo con regímenes de quimioterapia intensiva eran muy pobres en esta entidad.
- La presencia de la translocación t(9;22) también se ha asociado con un riesgo superior de recaída en el SNC.
- Los pacientes con LAL Filadelfia positiva (LAL-Phi+) son generalmente asignados a protocolos de muy alto riesgo.

Diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica Cromosoma Filadelfia Positiva Infantil

- La mayoría de grupos proceden al alotrasplante hematopoyético (aloTPH) tras la inducción y una fase corta de intensificación con quimioterapia. La translocación t(9;22) es una de las pocas indicaciones de aloTPH como primera línea de tratamiento que prevalecen en la LAL infantil.
- Los escasos datos referidos hasta la fecha sugieren que en los niños con LAL-Phi+ debería recomendarse la introducción precoz de imatinib tras el diagnóstico, o quizá otros ITK, en combinación con la quimioterapia.
- El pronóstico de los niños con LAL-Phi+ que recaen tras una primera línea de tratamiento es muy pobre, especialmente para aquellos que recaen tras un aloTPH. Para los pacientes que recaen después de haber recibido tratamiento con imatinib, el empleo de imatinib a dosis escalada o de agentes ITK alternativos como dasatinib puede superar la resistencia a imatinib y ayudar a inducir una nueva remisión. Para aquellos pacientes que alcanzan una nueva remisión debería considerarse un segundo aloTPH.

Diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica Cromosoma Filadelfia Positiva Infantil

Dr. José L. Fuster Soler, Dr. Eduardo Salido Fierrez, Dra. Ana Galera Miñarro y Dr. Raúl Ribeiro

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la enfermedad maligna más frecuente en la infancia y actualmente su tasa de curación en países desarrollados se encuentra en torno al 80%, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los cinco años entre 70 y 83%. La aplicación del análisis de factores pronósticos, incluyendo los hallazgos clínicos de presentación y el inmunofenotipo y genotipo de los blastos leucémicos, así como la evaluación de la respuesta precoz al tratamiento, es de la máxima importancia. Basándose en este análisis, la mayoría de los grupos de trabajo clasifica a los pacientes en categorías de riesgo estándar, alto riesgo (riesgo intermedio) o muy alto riesgo de recaída. Las anomalías genéticas de las células leucémicas tienen un importante valor pronóstico¹⁻⁴. El cromosoma Filadelfia (Phi+) está presente en sólo 2 a 5% de niños con LAL^{1, 5-10}. Antes de la introducción de los inhibidores de tirosínquinasa (ITK), los resultados del tratamiento sólo con regímenes de quimioterapia intensiva en los niños con LAL Filadelfia positiva (LAL-Phi+) eran muy pobres, con tasas de SLE entre 25 y 33%^{11, 12}. Estos resultados mejoraron sustancialmente con el empleo del alotrasplante hematopoyético (aloTPH)^{6, 11}. Más recientemente, la introducción de los ITK en combinación con quimioterapia convencional ha impactado notablemente en la supervivencia de estos pacientes^{13, 14}.

Diagnóstico

La LAL es una enfermedad heterogénea en cuanto a los parámetros clíni-

cos de presentación como el recuento leucocitario o la edad, los hallazgos inmunofenotípicos y genotípicos y la respuesta inicial a esteroides. Los niños con LAL-Phi+ tienden a presentarse con una edad superior y mayores recuentos leucocitarios que los casos de LAL infantil Filadelfia negativa^{5, 6, 12}. La edad superior a 10 años, un recuento de leucocitos $>100 \times 10^9/l$ al diagnóstico, y una pobre respuesta inicial al tratamiento son factores que se han asociado al pronóstico adverso de LAL-Phi+^{5, 6, 8, 12}.

Recientemente se ha propuesto como método de diagnóstico de los casos de LAL-Phi+ en niños la detección de ciertos hallazgos inmunofenotípicos de la célula leucémica, tales como la sobreexpresión de los antígenos CD52, TdT, CD45, CD34, HLA-DR y CD33¹⁵. En cualquier caso, el diagnóstico de la LAL-Phi+ generalmente se basa en la identificación mediante citogenética convencional de la translocación $t(9;22)(q34;q11.2)$ (cromosoma Filadelfia) o en la demostración de la presencia del transcrito de fusión BCR-ABL mediante técnicas de reacción en cadena polimerasa transcriptasa inversa (RT-PCR)^{5, 6, 8, 11, 13, 14}.

El cromosoma Filadelfia da lugar a la translocación y la fusión del gen *abl* en el cromosoma 9 con el gen *bcr* en el cromosoma 22, lo que conduce a la sobreexpresión de la tirosínquinasa *abl* como causante de los casos de leucemia Phi+. La mayoría de los casos de LAL-Phi+ muestran una rotura entre los exones e1 y e2 en la

región "minor" de *bcr* (*breakpoint cluster region*) que da lugar a una proteína de fusión de 190 kDa (p190)⁹. Por el contrario, la leucemia mieloide crónica y sólo una minoría de pacientes con LAL-Phi+ muestran un reordenamiento alternativo del gen *abl* con la región "major" del gen *bcr*. No es infrecuente encontrar anomalías citogenéticas secundarias adicionales como un cromosoma Phi+ extra, pérdida del cromosoma 7 (7p) y/o 9p (del 9p), hiperdiploidia superior a 51 cromosomas (51-65) y monosomía 7^{6,7}.

Tanto la citometría de flujo para la detección y seguimiento de la enfermedad residual mínima (ERM) como la RT-PCR para la detección del transcrito de fusión específico *bcr/abl* permiten evaluar la respuesta al tratamiento. Se ha comprobado que ambos métodos aportan resultados concordantes cuando se emplean en combinación¹⁶. La monitorización de la ERM mediante RT-PCR se ha propuesto como herramienta útil para evaluar la actividad antileucémica de agentes experimentales como imatinib⁵.

Tratamiento

Inducción

Los pacientes con LAL-Phi+ son generalmente asignados a protocolos de alto riesgo y reciben cuatro o más drogas durante la terapia de inducción a la remisión, incluyendo la administración de un glucocorticoide (prednisona, prednisolona o dexametasona), vincristina, una antraciclina y asparraginasa con o sin ciclofosfamida y arabinósido de citosina^{1,2,6}. La

intensificación de la inducción a la remisión con agentes de terapia dirigida carentes de toxicidad superponible a la quimioterapia convencional como los ITK puede mejorar los resultados del tratamiento (ver más adelante)². La respuesta temprana a la terapia de inducción está correlacionada con la posterior evolución del paciente^{6,7}.

Tratamiento tras la remisión

La mayoría de grupos efectúan un aloTPH tras una fase corta de intensificación con quimioterapia. Durante esta fase, los regímenes de quimioterapia intensiva generalmente incluyen altas dosis de metotrexato con mercaptopurina, asparraginasa a dosis alta y tratamiento de reinducción¹. Sin embargo, hay niños que pueden permanecer en remisión prolongada sin someterse a aloTPH. Estos son siempre pacientes que muestran una buena respuesta precoz al tratamiento. Estos pacientes deberían recibir regímenes de quimioterapia intensiva asociando ITK con la intención de evitar el aloTPH¹⁴. La evaluación meticulosa mediante PCR cuantitativa en tiempo real para monitorizar la presencia de BCR-ABL podría ayudar a identificar a aquellos pacientes que no requieren aloTPH. Cualquier resultado de RT-PCR positivo más allá de los cinco meses tras el inicio del tratamiento debería considerarse una indicación clara de aloTPH a partir del mejor donante disponible, ya que estos pacientes no tienen oportunidad de curación con los regímenes de quimioterapia actuales⁵.

Diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica Cromosoma Filadelfia Positiva Infantil

Dr. José L. Fuster Soler, Dr. Eduardo Salido Fierrez, Dra. Ana Galera Miñarro y Dr. Raúl Ribeiro

Trasplante hematopoyético

Para los pacientes adultos con LAL-Phi+, tras una inducción basada en imatinib y una terapia de consolidación, el aloTPH es el único tratamiento unánimemente aceptado como potencialmente curativo y actualmente es considerado el tratamiento de elección¹⁰. En niños, dada la elevada tasa de mortalidad obtenida con la quimioterapia convencional, el aloTPH ha sido ampliamente empleado como terapia de consolidación tras la quimioterapia de inducción a la remisión. De hecho, la translocación t(9;22) es una de las pocas indicaciones de aloTPH como primera línea de tratamiento que prevalecen en la LAL infantil^{3, 6, 17}. El aloTPH a partir de un donante familiar compatible ha sido considerado el tratamiento de elección con tasas de SLE de 65-83%. En una revisión retrospectiva internacional de niños y adultos jóvenes publicada en el año 2000, el aloTPH obtenía tasas de SLE y supervivencia global (SG) a los cinco años superiores que la quimioterapia convencional¹¹. Sin embargo, en una revisión retrospectiva más reciente, estos mismos autores no encontraron una ventaja significativa en cuanto a SG a los 7 años a pesar de que la SLE era mejor para los pacientes sometidos a aloTPH, lo que sugería que tras la recidiva, los pacientes sometidos previamente sólo a quimioterapia eran más fácilmente rescatables que los sometidos a aloTPH¹². A pesar de todo, las indicaciones del aloTPH deberían ser periódicamente evaluadas a la vista de los avances obtenidos con el

empleo de este procedimiento y con la quimioterapia convencional^{1, 2}.

En definitiva, la indicación del aloTPH en niños con LAL-Phi+ en primera remisión ha sido debatida y actualmente, con la combinación de ITK y quimioterapia convencional, el papel del aloTPH como primera línea de tratamiento resulta aún más controvertido^{9, 14, 17}.

Inhibidores de tirosínquinasa (ITK)

En la LAL-Phi+ del adulto la introducción de imatinib en combinación con quimioterapia ha conducido a una notable mejoría en los resultados del tratamiento y se ha convertido en una práctica estándar^{10, 17}. Por el contrario, en niños con LAL-Phi+ la evidencia que apoye la eficacia de los ITK es aún escasa¹⁷.

En un análisis de un solo centro de 32 pacientes con LAL-Phi+ incluyendo pacientes pediátricos, la administración de imatinib en la fase pre o post-trasplante se asoció a un descenso significativo en la tasa de recidivas sin ningún impacto en la mortalidad relacionada con el tratamiento ni en la toxicidad cardíaca¹³.

En un estudio prospectivo reciente del grupo COG (*Children Oncology Group*), el aloTPH a partir de un hermano compatible en primera remisión no ofreció ningún beneficio en cuanto a supervivencia precoz respecto a la combinación de quimioterapia convencional e imatinib y la introducción de imatinib tras la inducción no parecía incrementar el

riesgo de toxicidad medicamentosa. Además, al comparar los resultados de este estudio con la experiencia previa de éste y otros grupos colaborativos, la combinación de imatinib y quimioterapia doblaba la tasa de SLE de los niños con LAL-Phi+. Una cohorte de pacientes recibió imatinib de forma continuada tras la inducción a una dosis de 340 mg/m²/día salvo dos de cada cuatro semanas durante el mantenimiento. El esquema de mantenimiento se corrigió durante el estudio debido a una incidencia superior de toxicidad hepática (elevaciones de ALT) en el grupo con imatinib de forma que la duración de los ciclos de tratamiento con imatinib se acortó de 21 días a 14 días en cada ciclo de cuatro semanas de mantenimiento, lo que resultó en un significativo descenso de la toxicidad grado 3 ó superior secundaria a elevación de ALT. También se comprobó que en la rama con imatinib había una incidencia superior de infección con neutropenia grados 3 y 4, recuentos totales de leucocitos más bajos, mayor incidencia de hipopotasemia así como más retrasos del tratamiento durante las fases de consolidación y reinducción. Los pacientes con un donante familiar HLA compatible entraban en la rama de aloTPH tras dos bloques de consolidación y reanudaban el tratamiento diario con imatinib entre las semanas 16 y 24 tras el trasplante, sin evidencia de toxicidad mayor. La tasa de SLE a los 3 años de los pacientes en la rama de imatinib de forma continuada fue de 80,5%, significativamente superior a los resulta-

dos publicados previamente. Los fracasos de la inducción y las evaluaciones subóptimas de ERM durante el tratamiento no afectaron a los resultados en la rama de pacientes que recibieron imatinib de manera continuada. Además, no había diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la evolución temprana entre el grupo de pacientes sometidos a la exposición más prolongada de imatinib sin aloTPH y el de los pacientes sometidos a aloTPH a partir de un hermano compatible ($p=0,26$). Será preciso prolongar el periodo de observación para poder determinar si la evolución a largo plazo de los pacientes sometidos a quimioterapia combinada con tratamiento intensivo con imatinib es equivalente a la de los pacientes tratados con aloTPH¹⁴.

El estudio español para LAL infantil LAL/SHOP-2005 incorpora imatinib desde el día +14 de la inducción en los pacientes con LAL-Phi+. Aunque no existen diferencias significativas, la SLE en 15 pacientes registrados es de 75%, en comparación con SLE de 33% obtenida también con 15 pacientes registrados en un estudio previo (LAL/SHOP-99) sin imatinib (datos no publicados).

Tras la entrada de imatinib como fármaco comercialmente disponible, el estudio *Total Therapy Study XV* fue corregido para incorporar imatinib en el régimen de tratamiento de los pacientes con LAL-Phi+. Imatinib fue bien tolerado, sin que se documentara toxicidad significativa añadida lo que supone que el balance riesgo-

Diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica Cromosoma Filadelfia Positiva Infantil

Dr. José L. Fuster Soler, Dr. Eduardo Salido Fierrez, Dra. Ana Galera Miñarro y Dr. Raúl Ribeiro

beneficio de incorporar un ITK en la terapia de este grupo de alto riesgo se considera justificado (datos no publicados).

No se ha confirmado el temor a una supuesta cardiotoxicidad adicional al combinar imatinib a la quimioterapia, sobre todo en aquellos pacientes sometidos a tratamientos mieloablativos de acondicionamiento previos al aloTPH¹³.

Por tanto, imatinib puede integrarse de forma segura a los regímenes de poliquimioterapia intensiva. La dosis de imatinib comúnmente referida en niños oscila entre 240 y 340 mg/m²/día^{14,18}.

Como se ha mencionado previamente, la respuesta temprana al tratamiento es el principal factor pronóstico en la LAL infantil y se ha considerado que una intensificación temprana de la terapia de inducción y una rápida reducción de la carga de células leucémicas podrían contribuir a prevenir la aparición de resistencia a drogas y, por tanto, mejorar las tasas de curación¹. En la LAL-Phi+ se ha propuesto que una buena respuesta inicial a esteroides es un factor predictivo de respuesta prolongada a la quimioterapia incluso cuando no se puede realizar aloTPH. La respuesta a la quimioterapia de inducción tras 8 y 15 días con cuatro y tres drogas respectivamente también se ha correlacionado con la evolución de estos pacientes^{6,7}. Estos datos han dado lugar al concepto de “respuesta lenta inicial” que podría servir para

identificar a un grupo de pacientes con inferior tasa de remisión tras la quimioterapia de inducción y una evolución menos favorable⁷. De hecho, el pronóstico desfavorable de la LAL-Phi+ ha sido atribuido en parte a una lenta respuesta a la terapia de inducción¹¹ que reflejaría la rápida evolución clonal de los linfoblastos Phi+ y el desarrollo de resistencias como consecuencia de alteraciones genéticas secundarias⁷. Por tanto, al acelerar la eliminación de los blastos leucémicos durante las fases más tempranas del tratamiento (incluyendo la fase de inducción), la introducción de agentes alternativos como los ITK podría mejorar el resultado global del tratamiento. En la población adulta, la introducción de imatinib durante la fase de inducción en los pacientes con pobre respuesta inicial contribuyó a mejorar la tasa de remisión completa¹⁷. El tratamiento estándar actual para adultos jóvenes es la combinación de imatinib a una dosis diaria de 400 mg a 800 mg con un protocolo de quimioterapia que combine cuatro o cinco agentes citotóxicos comúnmente empleados en la LAL. Con esta estrategia, el perfil y la incidencia de toxicidad grave no difieren de los descritos en asociación a los regímenes históricos de quimioterapia convencional sola¹⁰. En definitiva, parece justificado explorar el papel de los ITK en combinación con quimioterapia en las fases tempranas del tratamiento durante la terapia de inducción en los niños con LAL-Phi+^{7,18}. El grupo COG explorará el papel de los ITK (dasatinib) tanto durante la inducción

como durante la terapia post-inducción (estudio AALL0622)¹⁹. De igual forma, en el actual estudio *Total Therapy Study XVI* conducido en el *St Jude Children Research Hospital*, la terapia con ITK (dasatinib) comienza el día 22 de la inducción y se mantiene hasta el final del tratamiento (se evita su introducción antes del día 22 dada su conocida actividad inhibitoria sobre el citocromo P450 3A4). En este estudio se ofrece la posibilidad de un aloTPH tras los tratamientos de consolidación y reintensificación. Los pacientes sometidos a aloTPH reanudan el tratamiento con dasatinib tras la recuperación de la función medular y lo mantienen hasta un año tras el trasplante o hasta cumplir 6 meses de tratamiento tras el trasplante.

La aparición de resistencia primaria o secundaria a imatinib debe preocupar cuando se emplea en monoterapia y debería evitarse su empleo como agente único en el tratamiento de la LAL-Phi+^{7, 18}.

La administración de ITK más potentes y con mayor espectro de inhibición de actividad quinasa que imatinib tales como dasatinib y nilotinib en combinación con quimioterapia intensiva puede contribuir a mejorar la evolución de los niños con LAL-Phi+ y su empleo merece ser investigado. Los estudios preliminares con dasatinib demostraron su elevada actividad y toxicidad limitada en adultos con leucemias Phi+ incluyendo pacientes con LAL-Phi+ refractaria^{10, 14, 17}. La toxicidad hematológica y los

derrames pleurales son los efectos adversos más frecuentemente asociados al empleo de dasatinib y ambas son manejables con medidas de soporte y reducción de la dosis¹⁰. Debido a sus ventajas potenciales respecto a imatinib, incluyendo una mayor eficacia frente a mutaciones de tirosínquinasa,¹⁹ tanto el estudio COG AALL0622 como el *Total Therapy Study XVI* explorarán el empleo de dasatinib durante la inducción y la terapia post-inducción.

En pacientes adultos no existe un consenso sobre cuál constituye el tratamiento post-consolidación más efectivo en pacientes que no se someten a aloTPH. Generalmente se emplea imatinib solo o en combinación con tratamientos de mantenimiento clásicos para la LAL. Existen datos experimentales que sugieren que el interferón α puede aumentar el efecto antileucémico de imatinib y algunas experiencias preliminares con dicha combinación en adultos han ofrecido resultados prometedores¹⁰. En el estudio *Total Therapy Study XVI*, los pacientes que no se someten a aloTPH reciben quimioterapia protocolizada en combinación con dasatinib.

Tratamiento dirigido al Sistema Nervioso Central (SNC)

La terapia dirigida al SNC es un componente esencial en el tratamiento de la LAL infantil incluyendo las LAL-Phi+. Debido a los efectos adversos tardíos atribuibles a la irradiación, incluyendo segundas neoplasias, déficits neurocognitivos tardíos y

Diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica Cromosoma Filadelfia Positiva Infantil

Dr. José L. Fuster Soler, Dr. Eduardo Salido Fierrez, Dra. Ana Galera Miñarro y Dr. Raúl Ribeiro

secuelas neuroendocrinas, generalmente se prefiere la quimioterapia intratecal y sistémica a la irradiación craneal. Sin embargo muchos estudios todavía recomiendan la irradiación para los pacientes con elevado riesgo de recidiva en el SNC y para la LAL de fenotipo T (sobre todo cuando se presenta con recuentos leucocitarios superiores a $100 \times 10^9/L$)^{1,3,4}. La presencia de la traslocación t(9;22) también se ha asociado con un riesgo superior de recaída en el SNC². A pesar de todo, para algunos investigadores la irradiación craneal puede omitirse con seguridad en todos los pacientes sin comprometer la supervivencia global si se garantiza la administración efectiva de quimioterapia ajustada al riesgo de cada paciente (incluyendo la intensificación de la quimioterapia intratecal para determinados pacientes)^{1,3,4}. La administración sistémica de altas dosis de metotrexato, un régimen intensivo de asparraginasa, el empleo de dexametasona y la terapia triple intratecal (en lugar de metotrexato sólo) contribuyen a prevenir la recidiva en el SNC³. La mayoría de pacientes que desarrollan una recidiva en el SNC sin irradiación previa pueden ser rescatados^{1,3,4}.

Imatinib ofrece una protección inadecuada frente a la leucemia en el SNC aparentemente debido a su pobre capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica. Los niveles de imatinib detectados en el líquido cefalorraquídeo son muy bajos (1-2% de los niveles séricos). Dasatinib muestra mejor penetración aunque

en general se desconoce el papel de los ITK para prevenir la recidiva en el SNC¹⁰.

Recaída

El pronóstico de los niños con LAL-Phi+ que recaen tras una primera línea de tratamiento es muy pobre, especialmente para aquellos que recaen tras un aloTPH¹². Sin embargo, se han comunicado casos indicando la eficacia de la combinación de imatinib con la quimioterapia intensiva incluso en pacientes en recaída. Para los pacientes que recaen después de haber recibido tratamiento con imatinib, el empleo de imatinib a dosis escalada o de agentes ITK alternativos como dasatinib puede superar la resistencia a imatinib y ayudar a inducir una nueva remisión^{18,20}. Para aquellos pacientes que alcanzan una nueva remisión debería considerarse un segundo aloTPH.

Conclusión

En general se necesitan más datos para definir el empleo óptimo y el impacto de los ITK en el manejo de los pacientes pediátricos con LAL-Phi+. Es preciso acumular más datos a partir de ensayos clínicos para determinar si la administración de ITK de segunda generación es comparable en niños y adultos¹⁰. En cualquier caso, los escasos datos referidos hasta la fecha sugieren que en los niños con LAL-Phi+ debería recomendarse la introducción precoz de imatinib tras el diagnóstico, o quizás otros ITK, en combinación con la

quimioterapia^{13, 14}. Tras la inducción de la remisión el aLoTPH se considera el tratamiento de elección. La irradiación craneal puede sustituirse por una terapia dirigida al SNC adecuada (quimioterapia intensiva sistémica e intratecal).

En la última reunión de trabajo internacional sobre LAL infantil desarrollada por el grupo de trabajo *Ponte di Legno* se acordó una colaboración para explorar las mejores terapias para aquellos grupos de LAL poco

frecuentes, incluyendo la LAL-Phi+. Serán objeto de revisión en el futuro establecer la necesidad de quimioterapia intensiva cuando se ofrece un tratamiento continuado e intensivo con ITK (establecer el esquema de quimioterapia que sea más eficaz en asociación a la terapia con ITK), identificar el agente ITK más efectivo (imatinib vs. dasatinib o nilotinib) y establecer la potencial indicación del trasplante (por ejemplo, para aquellos pacientes con elevada ERM tras la inducción)¹⁹.

Bibliografía

1. Pui CH, Evans WE. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Eng J Méd* 2006;354:166-78.
2. Jeha S, Pui CH. Risk adapted treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:937-90.
3. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Eng J Med* 2009;360:2730-41.
4. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:371-82.
5. Cazzaniga G, Lanciotti M, Rossi V, di Martino D, Arico M, Valsecchi MG et al. Prospective molecular monitoring of BCR/ABL transcript in children with Phi+ acute lymphoblastic leukaemia unravels differences in treatment response. *Br J Haematol* 2002;119:445-453.
6. Roy A, Bradburn M, Moorman A, Burrett J, Love S, Kensey SA et al. Early response to induction is predictive of survival in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: results of the Medical Research Council ALL 97 trial. *Br J Haematol* 2005;129:35-44.
7. Jones LK, Sha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia of Childhood. *Br J Haematol* 2005;130:489-500.
8. Gandemer V, Auclerc MF, Perel Y, Vannier JP, le Gall E, Demeocq F et al. Impact of age, leukocyte count and day 21-bone marrow response to chemotherapy on the long-term outcome of children with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the pre-imatinib era: results of the FRALLE 93 study. *BMC Cancer* 2009 Jan 13;9:14. doi:10.1186/1471-2407-9-14.
9. Pinkel D. Allogeneic marrow transplantation in children with acute leukemia: a practise whose time has gone': twenty years later. *Leukemia* 2009;29:2189-96.

Diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica Cromosoma Filadelfia Positiva Infantil

Dr. José L. Fuster Soler, Dr. Eduardo Salido Fierrez, Dra. Ana Galera Miñarro y Dr. Raúl Ribeiro

10. Ottmann OG, Pfeiffer H. Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Phi+ ALL). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;371-81.
11. Arico M, Valsechi MG, Camitta B, Scharappe M, Chessells J, Baruchel A et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342:998-1006.
12. Arico M, Schrappe M, Hunger S, Carroll WL, Conter V, DiLorenzo P et al. Clinical Outcome of 640 Children with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Treated Between 1995 and 2005. *Blood (ASH annual meeting abstracts)* 2008; 112 abstract 568.
13. Burke MJ, Trotz B, Luo X, Baker KS, Weisdorf DJ, Wagner JE et al. Allo-hematopoietic cell transplantation for Ph chromosome-positive ALL: impact of imatinib on relapse and survival. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:107-13.
14. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, Sather H, Devidas M et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5175-81.
15. Buldini B, Zangrando A, Michielotto B, Veltroni M, Giarin E, Tosato F et al. Identification of immunophenotypic signatures by clustering analysis in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2010;85(2):138-41.
16. Campana D. Determination of minimal residual disease in leukemia patients. *Br J Haematol* 2003;121:823-38.
17. Fielding A. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010;95(1):8-12.
18. Fuster JL, Bermúdez M, Galera A, Linares ME, Calle D, Ortuño FJ. Imatinib mesylate in combination with chemotherapy in four children with de novo and advanced stage Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2007; 92(12):1723-4.
19. Biondi A, Baruchel A, Hunger S, Masera G, Schmiegelow K, Schrappe M et al. The eleventh international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: Ponte di Legno, Italy, 6-7 May 2009. *Leukemia* 2009;23:2318-2324.
20. Millot F, Cividin M, Brizard F, Chomel JC, Mechinaud F, Guilhot F. Successful second allogeneic stem cell transplantation in second remission induced by dasatinib in a child with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(7):891-2.