

PROTOCOLO CLÍNICO

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA *PHILADELPHIA*
POSITIVO EN MAYORES DE 15 AÑOS**

PROGRAMA DE CÁNCER DEL ADULTO 2020

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	4
1. INTRODUCCIÓN	6
2. PROTOCOLO ANTERIOR	8
3. OBJETIVO	8
4. ALCANCE	8
5. PÚBLICO OBJETIVO	8
6. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS	8
7. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	9
8. PRESENTACIÓN CLÍNICA	9
9. DIAGNÓSTICO	9
10. TRATAMIENTO	10
11. TERAPIA DE SOPORTE	16
12. CUIDADOS PALIATIVOS	17
13. RESUMEN DE DROGAS	18
REFERENCIAS	19

LISTA DE ABREVIATURAS

LLA Ph(+)	Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia positivo
BCR-ABL1	Gen de fusión entre <i>breakpoint cluster region protein</i> y <i>abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i>
ITQ	Inhibidores de tirosina quinasa (TKI en inglés)
RC	Remisión completa
RC1	Primera remisión completa
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
EMA	<i>European Medical Agency</i>
TPH	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
RMM	Respuesta molecular mayor
EMR	Enfermedad mínima residual
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa reversa
SNC	Sistema nervioso central
MTX	Metotrexato
QMT	Quimioterapia
IT	Intratecal

RESPONSABLES TÉCNICOS MINISTERIO DE SALUD

Sylvia Santander

Médico Cirujano. Mg. en Psicología de la Adolescencia. Ph.D. en Cs. de la Educación
Jefe División de Prevención y Control de Enfermedades
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

Sergio Becerra

Médico Cirujano, Especialista en Radioterapia Oncológica, Mg. en Administración en Salud
Jefe del Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

COORDINADOR METODOLÓGICO y EDITOR

Juvenal Ríos

Médico Cirujano, Mg. Cs. Biológicas, Ph.D. en Biología Celular y Molecular
Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

COORDINADOR CLÍNICO

Lilian Pilleux

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital Base Valdivia
Universidad Austral de Chile

PANEL DE EXPERTOS Y REVISORES

Bárbara Puga

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna, Hematología y Trasplante
Unidad Hematología Intensiva, Hospital del Salvador
Coordinadora Nacional del Programa de Trasplante de Médula Ósea

Alejandra Barahona

Químico Farmacéutico, Magister en Farmacia Oncológica
Hospital del Salvador
Sociedad Chilena de Química y Farmacia Oncológica

COORDINADOR DEL PROGRAMA NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

María Soledad Undurraga

Médico Cirujano, Especialista en Hematología
Hospital del Salvador
Past President Sociedad Chilena de Hematología

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición de la Enfermedad

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una neoplasia hematopoyética que involucra células inmaduras comprometidas con el linaje linfoide. La LLA Philadelphia positivo "LLA Ph(+)" es una variante biológica y clínicamente diferente dentro de las LLA que representa un 25% de las LLA del adulto y 2 a 3 % del niño¹⁻². La clasificación de la OMS, la denomina LLA con t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1³ y su inmunofenotipo presenta expresión de marcadores mieloides con mayor frecuencia que las LLA Ph(-)⁴.

1.2. Historia natural y consideraciones globales de la terapéutica

Clásicamente la presencia del cromosoma Philadelphia era considerado un factor de mal pronóstico con probabilidad de remisión completa (RC) 10% menor que los Ph- y una mediana de supervivencia de 8 meses⁵. La poliquimioterapia reportaba mejores tasas de RC (50-90%) pero escasos sobrevivientes a 5 años^{4,6-11}. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico reportaba curación en 30 a 60% de los pacientes (cifras centro dependientes). Múltiples estudios han demostrado que la incorporación de un inhibidor de tirosina quinasa (ITQ, o inglés *tyrosine kinase inhibitors* "TKI") combinado con quimioterapia convencional resulta en una tasa de RC superior a la poliquimioterapia, sin mayor toxicidad y con una expectativa de vida a 5 años de 40 a 60%. La incorporación de ITQ en la fase de inducción constituye el actual estándar de oro del tratamiento, pues mejora las tasas de RC y resultados de supervivencia a largo plazo¹². Aún se desconoce si el tratamiento combinado de quimioterapia más ITQ otorgaría resultados de supervivencia similares o mejores que un TPH alogénico en primera remisión (RC1) por lo que este último sigue manteniendo su indicación si el paciente posee donante familiar 100% compatible¹³.

La supervivencia libre de recaída tras el TPH alogénico es mejor en aquellos sin niveles detectables de BCR-ABL¹⁴. Por ello, todo paciente con LLA debe someterse a estudio para determinar presencia del gen de fusión BCR-ABL1, mediante enfoque citogenético y/o molecular, tras lo cual debe descartar transformación blástica de una Leucemia Mieloide Crónica. En una revisión de adultos con LLA Ph(+) tratados en los hospitales de Valdivia y del Salvador se observó el siguiente perfil molecular; t(9;22) p190 en 55%, p210 en 41% y ambas en 4%¹⁵. Cabe destacar que en adultos mayores es esperable una mayor prevalencia de LLA Ph(+) (24-36%) respecto a los adultos más jóvenes (15-19%)¹⁶. En la LLA Ph(+) los estudios moleculares de alta resolución al diagnóstico han permitido detectar mutaciones adicionales del dominio quinasa de la ABL1 que los pueden hacer resistentes a Imatinib o Dasatinib, sin embargo, el significado clínico de estas mutaciones no se ha determinado. por lo que no se recomienda el estudio de rutina al momento del diagnóstico¹⁷.

La mayor experiencia clínica y el seguimiento más prolongado a nivel internacional son con esquemas de quimioterapia combinada con Imatinib, primer ITQ disponible, el cual se utilizó más de una década antes que los de segunda y tercera generación. Si bien existe evidencia de la efectividad en el tratamiento de LLA Ph+ con varios ITQ de primera y segunda generación, el ideal para administrar junto a la quimioterapia convencional aún se desconoce. Por esto, se recomienda el Imatinib como terapia de primera línea para LLA Ph+ de *novos*¹⁸.

Existen estudios en curso para evaluar la respuesta a otros ITQ, tanto en combinación con quimioterapia convencional como asociados a corticoides, los cuales hasta ahora muestran resultados similares en cuanto a respuesta hematológica completa¹². Chalandon et al, validó un esquema de

quimioterapia de intensidad reducida combinada a Imatinib logrando similar tasa de respuesta molecular mayor (RMM) y mejor supervivencia global que con dosis convencionales¹⁹. En caso de LLA Ph(+) resistente a Imatinib está indicado el uso de Dasatinib. Se menciona que este último penetraría mejor la barrera hematoencefálica que Imatinib, pero estudios clínicos no lo confirman^{20,21}. Por esta razón siempre se debe incorporar profilaxis de SNC. En caso de presencia de la mutación T315I, sólo el Ponatinib ha demostrado efectividad^{24,25,45}.

A pesar del uso de estas terapias, una proporción significativa de pacientes no logran curación a largo plazo con o sin TMO alogénico, por lo que la monitorización de enfermedad mínima residual (EMR) contribuye en la decisión de trasplantar en primera RC^{22,23}. El rol de nuevos ITQ como el ponatinib^{24,25}, que induce respuestas moleculares profundas en forma más rápida, frente al alotrasplante aún no está claro. Además, el reciente desarrollo de anticuerpos monoclonales efectivos e inhibidores de BCL-2 ha abierto nuevas opciones en el tratamiento de pacientes con recaída de la enfermedad^{26,27}.

1.3. Breve reseña de los principales ITQ usados en LLA Ph(+)

IMATINIB

Imatinib es un ITQ, que bloquea la actividad de; BCR-ABL, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y c-Kit, pero no otros miembros de la familia de receptores de quinasa tipo III, como Flt-3 y Fms²⁸. *In vitro e in vivo* Imatinib muestra selectividad para la proteína quinasa ABL inhibiendo la proliferación de células que expresan BCR-ABL. Se ha demostrado su efecto en Leucemia Mieloide Crónica (LMC) con respuesta hematológica, citogenética y molecular con resultados decrecientes en fase crónica, fase acelerada y en crisis blástica. Su efecto antileucémico inicialmente fue demostrado en pacientes con LLA Ph(+) en recaída o refractaria utilizándolo como agente único logrando respuesta hematológica en 70% y RC de un 20-29%. Sin embargo, estos efectos eran temporales con aparición de recaída medular y/o de SNC luego de pocos meses^{29,30}. Por ello imatinib fue incorporado a protocolos de quimioterapia combinada para el tratamiento de LLA Ph(+) de *novo*, ya sea en forma simultánea o secuencial. El primer estudio lo asoció al esquema hyper-CVAD con RC de 96% y supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 85% a los 2 años, con una respuesta molecular cercana a 60%³¹. Los mejores resultados al incorporar imatinib fueron reproducidos utilizando un esquema de poliquimioterapia incluyendo L-Asp por Lee et al y luego por Labarthe et al^{32,33}. Además Yanada et al, demostraron una RC de 96% y remisión molecular de 71% utilizando Imatinib simultáneo a la quimioterapia de inducción y luego en forma alterna con los bloques de consolidación³⁴. La SLE y SG a largo plazo fueron significativamente superiores a los controles históricos. En estudio multicéntrico alemán se comparó el uso alterno de imatinib con bloques de quimioterapia y luego su uso simultáneo demostrando la superioridad de este último con mayor tasa de remisión molecular (52% vs 19%) sin lograr diferencias en SLE y SG³⁵. De esta manera el tratamiento combinado de quimioterapia-ITQ ha permitido que un mayor número de pacientes puedan acceder al TPH alogénico.

DASATINIB

Dasatinib es un ITQ que ha demostrado actividad en LLA Ph(+) resistente a Imatinib y en LLA previamente no tratada^{36,37,38}. Tiene actividad contra varias mutaciones del dominio quinasa de la BCR-ABL que son resistentes a Imatinib^{39,40}. No es activo contra la mutación T315I. Su uso en combinación con quimioterapia logra tasas de RC de 90-95%^{41,42}. Los efectos adversos más comunes incluyen mielosupresión, disfunción plaquetaria, derrame pleural y pericárdico, y prolongación del QT. El Dasatinib además, tendría la presunta característica química de penetrar la barrera hematoencefálica a diferencia del Imatinib, pero estudios clínicos demuestran que sólo penetra alrededor del 1%, desde el

plasma^{20,21}. La FDA en EEUU y la EMA en Europa la aprobaron para el uso en LLA Ph(+) resistente o intolerante a terapia previa, incluyendo Imatinib. Recientemente se ha comunicado un estudio fase 2 en niños con LLA Ph(+) incorporándolo en primera línea demostrando seguridad y eficacia similar a Imatinib combinado a poliquimioterapia a 3 años de seguimiento⁴³.

NILOTINIB

Nilotinib es un ITQ de segunda generación que igual tiene actividad contra mutaciones del dominio quinasa de la BCR-ABL1 que son resistentes a Imatinib, pero no contra T315I. La combinación de Nilotinib más quimioterapia logra RC >90%⁴⁴. Los efectos adversos comunes incluyen mielosupresión, eventos asociados a aterosclerosis, hepatotoxicidad y prolongación del QT.

PONATINIB

Ponatinib es un ITQ de última generación contra dominio quinasa mutado de la BCR-ABL1 que son resistentes a otros ITQ incluyendo T315I. En un estudio pequeño fase II todos los pacientes evaluables tratados con la combinación de Ponatinib y quimioterapia lograron RC⁴⁵. Sin embargo, 6 de los 36 pacientes fallecieron en RC, estando 2 de ellas relacionadas potencialmente a toxicidad del Ponatinib. Sus efectos adversos comunes son mielosupresión, piel seca, rash, dolor abdominal y cefalea. Estudios más recientes con Ponatinib en primera línea han demostrado mayor y más rápida tasa de remisión molecular, recomendándose en primera línea en el contexto de ensayos clínicos y en las recaídas y en ausencia de contraindicación^{24,46}.

2. PROTOCOLO ANTERIOR

No existe.

3. OBJETIVO

Entregar fundamentos científicos, recomendaciones y esquemas unificados respecto al diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda Ph (+) en personas mayores de 15 años, basados en la mejor evidencia disponible y adaptados a la realidad nacional.

4. ALCANCE

Este protocolo abarcará desde la sospecha hasta las complicaciones del tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda Ph (+) en personas mayores de 15 años.

5. PÚBLICO OBJETIVO

Equipos de hemato-oncología del sistema público y privado que cuenten con la capacidad necesaria para tratar este tipo de patología.

6. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Bárbara Puga y Alejandra Barahona, declaran no presentar conflicto de interés. **Lilian Pilleux**, declara ROCHE, ABBVIE, PFIZER Y NOVARTIS. **María Soledad Undurraga** declara financiamiento para asistencia a cursos y congresos por ROCHE, ABBVIE, BMS, NOVARTIS.

7. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda en PUBMED ocupando las palabras clave “*acute lymphocytic leukemia Philadelphia positive*”. Se consideraron revisiones sistemáticas, estudios multicéntricos y revisiones narrativas de expertos, se seleccionaron preferencialmente aquellos trabajos publicados del 2010 en adelante.

8. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación de la LLA Ph(+) es similar a las otras LLA, siendo su edad mediana de presentación entre los 25 a 30 años, con historia de comienzo agudo (menos de 3 meses) caracterizada por fiebre (50%), sangramiento (50%), síntomas inespecíficos (25%) y dolores osteoarticulares (15%). Al examen en la presentación es frecuente el síndrome anémico (80-100%), hepatomegalia (40%), esplenomegalia (60%), siendo menos frecuente compromiso de SNC (1-3%).

9. DIAGNÓSTICO

- Hemograma con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas.
- Mielograma y/o biopsia de médula ósea (si el primero es frustrado).
- Inmunofenotipo por citometría de flujo.
- Cariograma.
- Estudio de BCR-ABLp190 y p210 mediante RT PCR, en aspirado de médula ósea o sangre periférica (en presencia de blastos).
- Estudio de hemostasia, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina (TTPK), fibrinógeno y dímero D.
- Perfil bioquímico con estudio de función renal y hepática.
- Radiografía de tórax AP y lateral.
- Si el paciente ingresa febril, iniciar protocolo de neutropenia febril.
- Ecocardiograma Doppler a todo paciente > 50 años o con factores de riesgo cardiovascular o sospecha de cardiopatía.
- Estudio de marcadores virales (VHB, VHC, HIV, VDRL, HTVL-I, Chagas)
- Los pacientes menores de 40 años deben ser estudiados en busca de donante familiar relacionado compatible para TPH alogénico desde el momento del diagnóstico para ser referidos a la Comisión Nacional de TPH.

10. TRATAMIENTO

10.1. Criterios

10.1.1. Criterios de Inclusión

- Certificación diagnóstica con hemograma, mielograma e inmunofenotipo por citometría de flujo de LLA estirpe B.
- Citogenética y/o determinación molecular que confirme proteína de fusión BCR-ABL p190 o p210.
- Consentimiento informado.

10.1.2. Criterios de Exclusión

- Diagnóstico de LLA-T o LMC previa o cáncer concomitante activo que comprometa pronóstico.
- Embarazo
- Concomitancia con patología que contraindique quimioterapia intensiva en menores de 60 años: insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección < 50%, limitación crónica del flujo aéreo con insuficiencia respiratoria.
- Trastorno psiquiátrico severo certificado por especialista.
- Infección sistémica grave evidenciada por cultivos positivos, imagenología o clínicamente (shock séptico).

10.1.3. Situaciones especiales que deben ser discutidas con Comité de Ética.

- Paciente testigo de Jehová debe ser evaluado además por jefatura de servicio y abogado del centro, para definir conducta terapéutica de acuerdo con paciente y familia.

10.2. Consideraciones generales

- Todo paciente debe ser hospitalizado en Unidad de Hematología Intensiva o en su defecto en Servicio de Medicina en lo posible en una Unidad de Aislamiento de un centro hospitalario clasificado por MINSAL como centro de la red Hematológica.
- El tratamiento debe efectuarse por equipo multidisciplinario capacitado.
- Para la quimioterapia inicial el 100 % de los pacientes se hospitaliza.
- La quimioterapia se debe preparar en unidad centralizada.
- La radioterapia se realiza en los centros de radioterapia públicos o por convenio.
- Instalación de vía venosa central: Se puede optar por catéter subcutáneo con depósito subcutáneo o catéter venoso central de inserción periférica (PICC). Para el primero evaluar su instalación al final de la inducción con el paciente afebril, plaquetas >100.000 xmm³ y RAN > 500 x mm³.

10.3. Etapas

- a. **Fase de inducción:** Esta fase tiene como objetivo reducir la población blástica corporal, desde aproximadamente 10^{12} a niveles bajo lo detectable citológicamente (10^9).
- b. **Fase de consolidación:** Cerca de un 80% de los pacientes adultos con LLA Ph (+) logran RC con quimioterapia de inducción asociada a ITQ. Sin embargo, sin terapia citotóxica adicional virtualmente todos estos pacientes recaen dentro de semanas o meses a pesar de continuar con ITQ. La terapia post-remisión incluye alotrasplante de médula ósea temprano o continuación de quimioterapia asociada a ITQ.
- c. **Fase de mantención:** La terapia de mantención de la remisión, también denominada terapia de continuación es un componente estándar para la LLA Ph (-) con una duración de 2 a 3 años que también debe ser utilizada en las LLA Ph (+). No se utiliza posterior TPH alogénico, pero en estos pacientes se puede utilizar mantención con ITQ.

Observaciones:

- La terapia será diferenciada de acuerdo a edad siendo más agresiva en menores de 30 años y más conservadora en mayores de 60 años.
- Al igual que todos los pacientes con LLA existe un alto riesgo de compromiso del SNC por lo que los tratamientos actuales contemplan profilaxis de SNC.

10.3.1. Protocolo para mayores de 15 y menos de 60 años

A. Fase de inducción

La velocidad con que se debería iniciar la quimioterapia intensiva de inducción varía según la condición individual del paciente, en caso de compromiso hemodinámico, cuadros sépticos severos, falla renal, es importante estabilizar al paciente y controlar sus comorbilidades. Se puede iniciar hidroxiurea y/o corticoides (prednisona 60 mg/m^2 o dexametasona dosis equivalentes) a modo de prefase, mientras se estabilizan estas complicaciones entre 2 a 7 días.

A.1. Hyper CVAD, Ciclo A

Orden de administración	Medicamento	Dosis	Día(s)	Vía	Observaciones
1	Citarabina	50 mg	1, 8 y 15 en primer ciclo A, luego sólo día 1	IT	<ul style="list-style-type: none"> No exceder 6 cc total Chequear recuento de plaquetas mayor a 50.000 previo a procedimiento Si recuento de plaquetas menores a 50.000, transfundir previamente.
2	Metotrexato	15 mg	1, 8 y 15 en primer ciclo A, luego sólo día 1	IT	<ul style="list-style-type: none"> No exceder 6 cc total. Chequear recuento de plaquetas mayor a 50.000 previo a procedimiento Si recuento de plaquetas menores a 50.000, transfundir previamente.
3	Dexametasona	40 mg/día	1-2, 8-9, 15-16 y 22-23	VO o EV	<ul style="list-style-type: none"> Fraccionado cada 12 hrs Hemogluco test c/ 6 hrs + Insulina Cristalina según esquema Omeprazol 20 mg VO día (o EV)
4	Vincristina	2 mg/día	1, 8, 15 y 22	EV	<ul style="list-style-type: none"> S.F. 100 ml 30 min VESICANTE. Administrar a temperatura ambiente.
5	Imatinib	400 mg cada 12 hrs	1-28	VO	<ul style="list-style-type: none"> En la mañana con comida. En caso de intolerancia o resistencia a Imatinib se deberá cambiar a Dasatinib 100 mg/día
6	G-CSF	300 ucg/día (filgrastim)	Día 15 hasta RAN >1500	SC	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma diario

Mielograma y PCR t (9; 22) en M.O. Día 21 primer ciclo A

En ausencia de RC repetir al día 21 del ciclo B

*En caso de intolerancia a Imatinib se deberá cambiar a Dasatinib 100 mg/día

A.2. Hyper CVAD, Ciclo B

Orden de administración	Medicamento	Dosis	Día(s)	Vía	Observaciones
0	Bloq. Recept. 5 HT3 Ondansetron	8 mg c/ 8 hrs	1-3	EV	<ul style="list-style-type: none"> EV bolo / 100 ml SF. No menos de 15 min.
1	Prednisona	40 mg	9	VO	<ul style="list-style-type: none"> En la mañana con comida
2	Citarabina	50 mg	9	IT	<ul style="list-style-type: none"> No exceder 6 cc total Chequear Rcto Pla. >50.000 previo. Si es menor transfundir 1 U/10 kg Pla. previamente.
3	Metotrexato	15 mg	9	IT	<ul style="list-style-type: none"> No exceder 6 cc total Chequear Rcto Pla. >50.000 previo Si es menor transfundir 1 U/10 kg Pla. previamente.
4	Metotrexato	1000 mg/m ²	1	EV	<ul style="list-style-type: none"> BIC 24 hrs. La dosis se distribuye en 200 mg/m² en 500 ml de SF 2 hrs, seguido de 800 mg/m² en 1000 ml SF en 22 hrs
5	Leucovorina	15mg/m ²	2, 3	EV	<ul style="list-style-type: none"> A las 12 hrs del término del MTX, luego cada 6 hrs hasta completar 8 dosis y lograr niveles MTX < 0,1 M. Se agrega dosis adicional de leucovorina si niveles de: 20 M al término de la infusión (hora 0) 1 M a las 24 hrs 0,1 M a las 48 hrs
6	Citarabina	3000mg/m ² c/12 hrs	2 y 3	EV	<ul style="list-style-type: none"> En infusión de 3hrs. Diluido en 500-1000 ml SF. (4 dosis totales)
7	Imatinib*	400 mg cada 12 hrs	1-14	VO	<ul style="list-style-type: none"> En la mañana con comida En caso de intolerancia a Imatinib se deberá cambiar a Dasatinib 100 mg/día
8	G-CSF	300 mcg/día o 6 mg/día (peg-filgastrim)	5 a RAN > 1000	SC	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma diario

Para pacientes no candidatos a TPH se reduce dosis de Imatinib a 300 mg cada 12 hrs días 1-14 Ciclos 3 al 8 (A y B) siguientes.

Durante mantención oral se agrega al sexto mes un 9º ciclo (A) y al mes 12 un 10º ciclo (B).

A.3. Hidratación y alcalinización

- El primer ciclo A se acompaña de adecuada hidratación con alcalinización Suero Glucosado 5% o Suero Glucosalino con 75-100 mEq/L NaHCO₃ a 50-100 ml/hr y alopurinol para reducir la incidencia del síndrome de lisis tumoral.
- Se recomienda suplementar bicarbonato de sodio oral en dosis de 600 mg cada 12 hrs iniciando 24 hrs previo al MTX, asociado al aporte endovenoso de los días 1 a 3.
- En todos los ciclos B se hidratará con Suero Glucosado 5% o Suero Glucosalino con 75-100 mEq/L NaHCO₃ a 100-125 ml/hr. Se agrega acetazolamida si pH<7,0.
- Los pacientes menores de 45 años deben ser estudiados en busca de donante familiar relacionado compatible para TAMO desde el momento del diagnóstico y ser referidos a la Comisión de Programa Nacional de TPH.

B. Fase de mantención

- Luego de 8 ciclos de quimioterapia intensiva se realizará mantención por 24 meses con:
 - Imatinib 600 mg/día oral dividido en 2 dosis.
 - Ciclos mensuales cada 28 días de:
 - » Vincristina 2 mg ev.
 - » Prednisona 200 mg/día vo por 5 días.
 - Durante esta mantención oral se agrega:
 - » Al sexto mes un 9º ciclo de quimioterapia ev (Ciclo A).
 - » Al duodécimo mes un 10º ciclo quimioterapia ev (Ciclo B).
 - Se realizará Mielograma y q-PCR de t(9;22) del transcrito p190 o p210 en MO según diagnóstico inicial y previo al inicio de la mantención.
- Luego de los 2 años se continúa con Imatinib oral como terapia única.

C. Manejo del compromiso del SNC

En los pacientes que tengan compromiso de SNC inicial, se aumentará la quimioterapia IT (QMT IT) alternada a 2 veces por semana en la fase de inducción hasta normalizar el recuento leucocitario en LCR y negativizar la citología. Posteriormente la QMT IT continuará en forma semanal por 4 semanas, reanudando luego las QMT IT por ciclo en los siguientes ciclos y en fase mantención oral hasta completar 12 dosis mensuales. Se efectuará radioterapia craneana 15 Gy antes del TPH y 24 Gy en caso pacientes no candidatos a TPH.

D. Ajuste de dosis con Hyper C-VAD

Ara-C	Reducir a 1 g/m ² en caso de: <ul style="list-style-type: none"> Clearance de Creatinina < 60 ml/min (o creatinina > 2mg/dL en su defecto). Nivel de MTX hora 0 > 20 M. Neuropatía periférica grado 2.
Vincristina	Si bilirrubinemia: <ul style="list-style-type: none"> > 2mg/dL, reducir a 1 mg. > 3 mg/dL, suspender. En caso de neuropatía periférica: <ul style="list-style-type: none"> Grado 2, reducir en 50%. Grado 3 o 4, suspender.
Metotrexato	Si clearance calculado de creatinina: <ul style="list-style-type: none"> 10-50 ml/min, reducir a 50%. < 10 ml/min, suspender. En caso de excreción retardada, nefrotoxicidad o mucositis grado ≥ 3 en ciclos previos, reducir 25%.
Imatinib Mesilato	En caso de hepatotoxicidad grado 3 o 4 reducir a 400 mg/día.

10.3.2. Protocolo para mayores de 60 años

A. Consideraciones generales

El pronóstico de pacientes mayores con LLA en general está dada por la toxicidad que lleva a mayor mortalidad y mayor número de interrupciones y reducciones de dosis. Ello junto a la mayor incidencia de factores pronósticos negativos contribuye a un mayor riesgo de recaída.

A pacientes mayores de 60 años con LLA Ph(+) se les ofrecerá un protocolo de tratamiento consistente en una inducción con ITQ asociada a corticoides^{47,48,49,50}, seguido de una mantención. Ello considera un exhaustivo análisis de comorbilidad para definir los potenciales riesgos de toxicidad e interacciones con los medicamentos crónicos de base, su expectativa de vida dependiente de sus patologías de base y los deseos del paciente y su familia¹⁶.

B. Fase de inducción

- Prednisona en dosis crecientes desde 10 mg/m² día hasta 40 mg/m² día por 7 días, seguido de 40 mg/m² día por 45 días.
- Imatinib 800 mg/día desde el día 8 de la inducción. Se ajustará dosis en caso de toxicidad no hematológica grado 3 o más.
- Se realizará mielograma y PCR t(9;22) cualitativo en MO el día 45 con imatinib. En ausencia de RC se repetirá al día 90.

C. Manejo del compromiso del SNC

- Se realizará QMT IT con metotrexato 12 mg, citarabina 50 mg y betametasona 4 mg trimestral por 12 meses.

D. Fase de mantención

- Imatinib 800 mg/ día continuo. Ajuste de dosis en caso mielosupresión o hepatotoxicidad a 600mg/día y si recurre a 400 mg/día.

10.4. Seguimiento de la Enfermedad Mínima Residual (EMR)

Dado que la LLA Ph(+) nos entrega un marcador molecular de fácil seguimiento, es importante la detección por PCR de la mutación de la BCR-ABL de MO para certificar la remisión completa en los siguientes tiempos y condiciones:

- En pacientes entre los 15-60 años **al día 21 del primer Ciclo A, en caso de ausencia de RC al finalizar el primer Ciclo B y repetir al inicio de la mantención.**
- En pacientes mayores de 60 años **al día 45 del inicio de imatinib y en ausencia de RC al día 90.**

Para ello es importante tener el transcrito de la proteína de fusión de cada paciente, p190 (e2a2) y/o p210 (b2a2, b3a2). Existe evidencia creciente que los pacientes portadores del transcrito de fusión p210 tiene peor pronóstico en cuanto a respuesta a tratamiento y sobrevida a largo plazo en comparación con los portadores de p190^{19,51,52}. La utilidad de la PCR cuantitativa de la t(9;22) ha demostrado tener valor un valor pronóstico en cuanto a riesgo de recaída⁵³, sobrevida global⁵⁴ y aparición de mutaciones resistentes en la LLA Ph(+)¹².

11. TERAPIA DE SOPORTE

11.1. Transfusión de hemoderivados

- Plaquetas, < 10.000/l, siempre transfundir. Mantener reposo completo.
- Entre 10.000 y 20.000 transfundir si hay petequias, infección, sangramiento.
- Entre 20.000 y 50.000 transfundir si hay sangramiento activo con riesgo vital, si hay antecedentes de cirugía menos de 5 días, si debe realizarse procedimiento invasivo (cirugía, biopsia, punción lumbar).
- Glóbulos rojos, con Hb < 7 a 8 g/dl, salvo situaciones clínicas que ameriten mayor hemoglobina.

11.2. Protección renal en hiperleucocitosis > 400.000/l

- Hidratación con suero fisiológico 3.000 cc/m²/día, más furosemida 10 mg x litro EV, en 24 hrs.
- Alopurinol 200 mg c/8 horas vía oral (ajustar según función renal si VFG < 50 ml/min). Se puede utilizar **rasburicasa** en su reemplazo si está disponible.
- Evitar transfundir glóbulos rojos.
- Iniciar prefase en forma inmediata en acuerdo con hematólogo.

11.3. Protección renal por síndrome de lisis tumoral

- Hidratación, con solución fisiológico 3.000 cc /m²/día, en 24 horas ev + aporte de KCl según electrolitos plasmáticos, luego ajustar según ciclo de quimioterapia.
- Furosemida 20 mg c/ 12 hrs, ev, si diuresis < 1000 cc en 8 horas.
- Alopurinol 200 mg cada 8 horas oral (ajustar según función renal si VFG < 50 ml/min).
- En caso de falla renal aguda evaluar indicación de hemodiálisis aguda.

11.4. Cuidado de mucosas

- Educación permanente.
- Aseo bucal cuidadoso con colutorios de bicarbonato de sodio o antisépticos orales 4 veces al día.
- Cepillado dental suave.
- Aseo prolijo de prótesis y encías.

11.5. Profilaxis de íleo intestinal y mantención de tránsito intestinal diario (evitar estreñimiento)

- Educación permanente.
- Debe mantenerse tránsito intestinal diario para evitar proliferación de agentes bacterianos.
- Aumentar consumo de líquidos cocidos orales diarios.
- Usar medicamentos orales para estimular peristaltismo (metoclopramida) y evacuantes suaves del tipo mucílagos o jaleas.
- Utilizar vaselina líquida en casos estrictamente necesarios y evitar laxantes.
- Uso de fleet oral 20 ml por una vez, en caso de tres días sin deposiciones.
- Los enemas están formalmente contraindicados.

11.6. Tratamiento de infecciones

- Tratamiento, descrito estándar de neutropenia febril de alto riesgo.
- Uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos 300 mcg sc/día está indicado en aplasia con RAN $<500 \times \text{mm}^3$ y hasta RAN $\geq 1000 \times \text{mm}^3$.

11.7. Profilaxis de *Pneumocistis jiroveci*

- Cotrimoxazol forte 1 comprimido 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes), desde día 21 hasta 1 año después de terminada la mantención.

12. CUIDADOS PALIATIVOS

Se indicarán:

- En caso de no calificar para tratamiento con quimioterapia.
- En caso de recaída, sin otra alternativa de tratamiento.
- En algunos casos puntuales, puede usarse radioterapia del SNC como tratamiento paliativo.

13. RESUMEN DE DROGAS

Droga	Tipo de Financiamiento			
	GES	Comité DAC*	Ley Ricarte Soto	Podrían ser financiadas en el futuro
Imatinib		X		
Dasatinib		X		
Nilotinib				X
Ponatinib				X
Citarabina	X			
Metotrexato	X			
Dexametasona	X			
Vincristina	X			
G-CSF	X			
Bloqueadores del Receptor HT3	X			
Prednisona	X			
Leucovorina	X			
Metilprednisolona	X			
Rasburicasa				
Alopurinol	X			
Furosemida	X			
Cotrimoxazol	X			

*Drogas de Alto Costo

REFERENCIAS

1. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007; 109:3189.
2. Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol* 2005; 130:489
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.
4. Faderl S, Kantarjian HM, Thomas DA, et al. Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000; 36:263.
5. Secker-Walker LM, Craig JM, Hawkins JM, Hoffbrand AV. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. *Leukemia*. 1991; 5:196-199.
6. Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. *Blood* 1991; 78:2814.
7. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood* 1995; 85:2025.
8. Gaynor J, Chapman D, Little C, et al. A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 199adults with acute lymphoblastic leukemia: the Memorial Hospital experience since 1969. *J ClinOncol* 1988; 6:1014.
9. 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.
10. Gleissner B, Gökbüget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2002; 99:1536.
11. Preti HA, O'Brien S, Giralt S, et al. Philadelphia-chromosome-positive adult acute lymphocytic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis in 41 patients. *Am J Med* 1994; 97:60.
12. Chiaretti S, Foa R. Management of adult Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2015; 406-413.
13. Fielding Adele K. Current Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology* 2011; 231-237.
14. Marks DI, Bird JM, Cornish JM, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children and adolescents with Philadelphia -positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *J ClinOncol*. 1998; 16:931-936.
15. Pilleux L, Navarro G, Puga B, et al. Leucemia Linfoblástica Aguda PhiladelphiaPh (+): Resultados en Hospitales Públicos de Chile en la Era de Inhibidores de Tirosin-kinasa (ITK). XIX Congreso Chileno de Hematología. Puerto Varas 2014.

16. Gökbuget N. How I treat older patients with ALL. *Blood* 2013; 122 (8):1366–1375.
17. Soverini S, Vitale A, Poerio A, Gnani A, Colarossi S, Iacobucci I, et al. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients already harbor BCR-ABL kinase domain mutations at low levels at the time of diagnosis. *Haematologica* 2011;96(4):552–557.
18. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment and future perspectives. *Cancer* 2011; 117: 1583–1594.
19. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela J, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced- intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125(24): 3711–3719.
20. Takahashi N, Miura M, Scott S, Saitoh H, Motegi, Fujishima N, et al. Dasatinib Cerebrospinal Fluid Concentration and Plasma Pharmacokinetics: Potential for Central Nervous System Prophylaxis In Philadelphia Chromosome - Positive Leukemia. *Blood* 2010; 116 (21): 1807.
21. Wieduwilt M, Yin J, Wetzler M, Uy G, Powell B, Kolitz J, et al. A Phase II Study of Dasatinib and Dexamethasone As Primary Therapy Followed By Hematopoietic Cell Transplantation for Adults with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: CALGB Study 10701 (Alliance). *Blood* 2016; 128 (22): 2782.
22. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2016;128(4):504–507.
23. Farhad Ravandi. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2019; 133 (2): 130–136.
24. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369(19):1783–1796.
25. Sasaki K., Jabbour, EJ, Ravandi, F, Short, NJ, Thomas DA, Garcia Manero G, et al. Hyper CVAD plus ponatinib versus hyper CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer* 2016, 122: 3650–3656.
26. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol.* 2017; 35:16, 1795–1802.
27. Leonard JT, Rowley JS, Eide CA, et al. Targeting BCL-2 and ABL/LYN in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2016;8(354):354ra114.
28. Druker BJ, Perspectives on the development of a molecularly targeted agent. *Cancer Cell* 2002; 1:31–36.
29. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the 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.
30. Ottmann OG, Druker B, Sawyers C, 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.

31. 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.
32. 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 leukemia. *Leukemia* 2005; 19: 1509-1516.
33. Labarthe A, Rousselot P, Huguët-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with the novo Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007; 109:1408-1413.
34. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:460-466.
35. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, 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: 1469-1477.
36. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 116(12):2070.
37. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007; 110(7):2309.
38. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *Am J Hematol* 2010; 85(3):164.
39. Soverini S, Vitale A, Poerio A, et al. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients already harbor BCR-ABL kinase domain mutations at low levels at the time of diagnosis. *Haematologica* 2011; 96(4):552.
40. Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A, et al. Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2007. Jul; 110(2):727-34.
41. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015 Dec; 121(23):4158-64.
42. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in Philadelphia chromosome positive ALL. *Blood Advances* 2016; 1:250.
43. Hunger S, Saha V, Devidas M, et al. CA180-372: An International Collaborative Phase 2 Trial of Dasatinib and Chemotherapy in Pediatric Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2017; 130:98.
44. Kim D, Joo Y, Lim S et al, Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Party of the Korean Society of Hematology. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015 Aug; 126(6):746-56. Epub 2015 Jun 11.

45. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, Huang X, Daver N, DiNardo C, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematology* 2018; 5 (12); e618-e627.
46. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Nov; 16(15):1547-55.
47. Martinelli G, Piciocchi A, Papayannidis C, et al. First Report of the Gimema LAL1811 Phase II Prospective Study of the Combination of Steroids with Ponatinib as Frontline Therapy of Elderly or Unfit Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2017;130.
48. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, 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; 109:3676-3678.
49. Rea D, Legros L, Raffoux, E 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): 400-403.
50. Rousselot P, Coudé M, Gokbuget N, Passerini C, Hayette S, Cayuela J, et al on behalf of the European Working Group on Adult ALL (EWALL) group, Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 2016; 128 (6): 774-782
51. Chiaretti S, Vitale A, Elia L, et al. Results of a Multicenter Total Therapy GIMEMA LAL1509 Protocol for de novo adult Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients [abstract]. *Blood* 2014. Abstract 797.
52. DeBoer R, Koval G, Mulkey F, Weitzler M, Devine S, Marcucci G, et al. Clinical impact of ABL1 kinase and IKZF1 mutations in adults with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL): molecular analysis of CALGB (Alliance)10001 and 9665. *Leuk Lymphoma* 2016 Oct; 57(10): 2298-2306
53. Lee S, Kim DW, Cho BS, et al. Impact of minimal residual disease kinetics during imatinib based treatment on transplantation outcome in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012; 26(11): 2367-2374.
54. Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA, et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy. *Blood* 2013; 122(7); 1214-1221.

