

# Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica del adulto

J.M. RIBERA, A. ORIOL, J.M. SANCHO, M. MORGANES, O. GARCÍA, C. FERRÀ, B. XICOY, M. BATLLE, A. FLORES, S. VIVES, M.J. JIMÉNEZ, J. JUNCÀ, I. GRANADA, L. ZAMORA, F. MILLÀ, E. FELIU  
*Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Universidad Autónoma de Barcelona.*

## Introducción

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la hemopatía maligna más prevalente en la infancia, donde se diagnostican el 60-70% de casos<sup>1,2</sup>. La incidencia de LAL aumenta rápidamente después de los 2 años de edad y alcanza su máximo entre los 4 y 5 años. Durante la adolescencia y edad adulta la tasa disminuye, hasta los 40 años, momento en el cual se observa un ligero y gradual aumento en su incidencia. La LAL representa el 15-20% de las leucemias agudas de los adultos<sup>3</sup>. Los resultados del tratamiento en niños con LAL han mejorado en las últimas décadas, con tasas de curación del 80% en la actualidad<sup>4</sup>. Por el contrario, la tasa de curación en adultos es de sólo un 35-40%<sup>5</sup>, y ha mejorado muy ligeramente en los últimos 20 años<sup>6</sup>.

## Clasificación de la leucemia aguda linfoblástica

El estudio de la LAL debe comenzar con el examen morfológico, si bien la clasificación FAB ha caído en desuso. El estudio inmunofenotípico es esencial para diagnosticar la LAL y adscribirla a una línea determinada. La mayoría de los casos de LAL son de precursores B, mientras que aproximadamente el 20-25% son de origen T<sup>8</sup>. Entre las LAL-B, el fenotipo más frecuente es el común y la mitad de estos pacientes expresan el antígeno CD20. Además de la desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT), las LAL-T expresan los marcadores CD2, CD3, CD5, CD7 y CD8, de los que el más importante es el CD3, que se expresa inicialmente en el citoplasma, y más tarde en la membrana. El CD34 se expresa normalmente en las formas menos maduras de LAL. Los marcadores mieloides, CD13 y CD33 sobre todo, pueden expresarse de forma aberrante en el 20-30% de los adultos con LAL. En cambio, son muy infrecuentes las leucemias auténticamente bifenotípicas<sup>8</sup>.

## Factores pronósticos en la leucemia aguda linfoblástica del adulto

El pronóstico de los adultos con LAL empeora con la edad y la cifra de leucocitos en el momento del

diagnóstico. Los pacientes adultos con un mejor pronóstico son los menores de 30-35 años de edad con leucocitos  $< 30 \times 10^9/L$  en las LAL de precursores B o  $< 100 \times 10^9/L$  para las LAL-T. Las anomalías cromosómicas son uno de los factores más importantes para determinar el pronóstico en los adultos con LAL. Los reordenamientos asociados a buen pronóstico en las LAL (t[12;21] TEL/AML1, hiperdiploidía  $> 46$  cromosomas) son infrecuentes en el adulto<sup>11</sup>. Por el contrario, la aberración citogenética más común en adultos con LAL es la t(9;22) (33%), asociada típicamente a LAL común o pre-B temprana<sup>9</sup>. Su pronóstico era muy desfavorable hasta la introducción de los inhibidores de la tirosinasa de ABL, como el mesilato de imatinib en combinación con quimioterapia, con los que ha logrado una mejoría en el pronóstico en comparación con controles históricos (ver más adelante). Igualmente, los pacientes con t(8;14), t(8;22) o t(2;8)<sup>10</sup>, características de LAL de fenotipo B maduro y reordenamientos de C-MYC, han dejado de considerarse como LAL de mal pronóstico con la aplicación de inmunoterapia específica (ver más adelante). Otra anomalía cromosómica asociada con mal pronóstico es la t(4;11), que produce el reordenamiento MLL-AF4 y se encuentra en aproximadamente el 6% de adultos con LAL<sup>11</sup>. Estos pacientes suelen presentar hiperleucocitosis y fenotipo pro-B, con frecuente expresión de marcadores mieloides. Los pacientes con un cariotipo complejo tienen peor pronóstico en algunos estudios<sup>12</sup>. El significado pronóstico desfavorable de la t(1;19) está cuestionado. Por el contrario, la del(9p) está asociada a buen pronóstico.

Otro factor pronóstico adicional de primer orden es la rapidez de la respuesta al tratamiento de inducción. Ésta se define de alguna de las siguientes formas: existencia de menos de  $1 \times 10^9$  blastos/L en sangre periférica tras una semana de tratamiento con glucocorticoides, desaparición de blastos en sangre periférica el día 8 del tratamiento de inducción, menos de un 5% de blastos en médula ósea el día 14, evidencia de remisión completa (RC) a las 4-5 semanas del tratamiento y, por último, la presencia de enfermedad residual (ER) al final de la inducción y al final de la consolidación (ver más adelante), que motivarán que algunos pacientes considerados inicialmente como de riesgo estándar (RE) pasen a considerarse como de alto riesgo (AR).

Por último, algunos estudios han señalado un peor pronóstico para las LAL pro-B, para las LAL pro-T y T maduras<sup>13</sup>, y también para las LAL-T que presentan el reordenamiento HOX11L2 (TLX3)<sup>13</sup>. Por el contrario, las LAL-T con sobreexpresión de HOX11 (TLX1)<sup>14</sup>, y las que presentan la mutación NOTCH1/FBXW7 presentan un pronóstico más favorable<sup>15</sup>.

### Enfermedad residual en la LAL

Existen tres técnicas para la detección de la ER en la LAL. La primera es la reacción en cadena de polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real, aplicable únicamente a pacientes con reordenamientos específicos. La segunda es la citometría de flujo multiparamétrica, que con la tecnología actual es aplicable a la práctica totalidad de casos de LAL y su nivel de sensibilidad es de  $10^{-4}$  o  $10^{-5}$ . La tercera es la detección de reordenamientos del gen de las Ig o del receptor T, que proporciona niveles de sensibilidad de  $10^{-5}$  o  $10^{-6}$  y también es ampliamente aplicable.

La detección de ER al final de la inducción y en diferentes momentos a lo largo del tratamiento post-remisión es muy útil para determinar el pronóstico en la LAL infantil. Los datos en LAL del adulto son más limitados. En un estudio del grupo GMALL se evaluó el significado clínico de la cuantificación de la ERM en adultos con LAL de riesgo estándar (definida por criterios convencionales)<sup>16</sup>. La frecuencia de positividad de ER fue del 88% durante la inducción y del 13% en la semana 52. El 10% de los pacientes logró una rápida disminución de ER (inferior a  $10^{-4}$ ) entre los días 11 y 24, y ello comportó un pronóstico excelente. Por el contrario, la persistencia de ER detectable (superior a  $10^{-4}$ ) al final de la consolidación comporta un mal pronóstico<sup>17</sup>. Por otra parte, se ha constado que la cantidad de ER antes del alo-TPH tiene un valor pronóstico en la LAL del adulto. En pacientes con LAL Ph+ la detección de niveles elevados de reordenamiento *BCR-ABL* antes del TPH se asocia a mal pronóstico<sup>18</sup>, y también es probable que la intensidad de reducción del número de transcritos *BCR-ABL* al final de la inducción tenga valor pronóstico favorable<sup>19</sup>.

Por todo ello, parece claro que la ER también constituye un factor pronóstico de primer orden en los pacientes adultos con LAL, aunque el nivel de corte y los momentos óptimos de su detección están menos sistematizados que en la LAL infantil.

La detección de ER en pacientes en RC comporta invariablemente una recidiva en un plazo variable, en general entre 1 y 5 meses, lo que ofrece una oportunidad para administrar tratamiento antes de que se detecte una recaída a nivel clínico<sup>20</sup>. Con todo, la frecuencia de monitorización de la ER no está estableci-

da en la LAL del adulto y es probable que deba adecuarse a cada subtipo clinicobiológico.

### Plan general del tratamiento

El tratamiento de LAL es un proceso complejo que comprende diversas partes, en las que se emplean múltiples fármacos en combinaciones ampliamente variables entre los diversos protocolos. Hasta la fecha, no existe ningún régimen estándar y, a pesar de la heterogeneidad de LAL en los adultos, la mayoría de los pacientes son tratados de manera similar, en el seno de protocolos multicéntricos cuya comparación es difícil (Tablas 1 y 2). Además, hay muy pocos ensayos aleatorizados que comparen diferentes fármacos o regímenes de tratamiento (Tabla 3). Sin embargo, conforme se ha progresado en el conocimiento de la LAL, se va tendiendo a individualizar el tratamiento en determinados subtipos. Tal es el caso de los pacientes con LAL B madura y con LAL Ph-positiva, como se verá más adelante.

Los protocolos de tratamiento en LAL de adultos han derivado en la mayoría de los casos de los protocolos pediátricos. Así, al igual que los regímenes pediátricos, el tratamiento en adultos consta de 3 fases diferentes: 1) terapia de inducción para lograr la RC; 2) terapia de consolidación, que en general es intensiva; y 3) tratamiento de mantenimiento. A lo largo del tratamiento se efectúa la profilaxis de la leucemia en el sistema nervioso central (SNC). El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se considera una estrategia de tratamiento de intensificación.

Tabla 1. Principales resultados del tratamiento de inducción en la leucemia aguda linfoblástica del adulto

Estudio	Año	n	Edad	Fármacos	RC
GMALL 02/84	1993	562	28	V,P,A,D,C,AC,M,MP	75%
FGTALL	1993	572	n.r.	V,P,D/R,C, [AM,AC]	76%
MRC XA	1997	618	> 15	V,P,A,D	82%
PETHEMA-89	1998	108	20	V,P,D,A,C	86%
CALGB	1998	198	35	V,P,D,A,C	85%
MDACC	2000	204	39	V,DX,A,D,C	91%
GMALL 05/93	2001	1163	35	V,P,D,A,C,AC,MP	83%
Lombardia	2001	121	35	V,P,A [C]	84%
Sweden	2002	153	42	V,BX,HDAC,C,D,AM	86%
GIMEMA	2002	794	28	V,P,A,D,C [HDAC,Mi]	82%
PETHEMA-93	2005	222	27	V,P,D,A,C	82%
MRC/ECOG	2005	1.521	< 35	V,P,A,D,C,AC,MP	91%
<b>TOTAL</b>		<b>6.236</b>			<b>84%</b>

A: asparaginas; AC: citarabina; AM: adriamicina; C: ciclofosfamida; D: daunorubicina; DX: dexametasona; HDAC: altas dosis de citarabina; M: metotrexato; Mi: mitoxantrona; MP: mercaptopurina; P: prednisona; R: rubidazona; RC: remisión completa, V: vincristina

**Tabla 2. Principales resultados del tratamiento de consolidación en la leucemia aguda linfoblástica del adulto**

Grupo	Año	n	Consolidación	SLE
GMALL 02/84	1993	562	V,DX,AD,AC,C,TG,VM	39% (7a)
FGTALL	1993	572	AD,AC,A	32% (4a)
MRC XA	1997	618	[AC,VP,D,TG]	29% (5a)
PETHEMA	1998	108	HDM,V,D,P,A,C,VM,AC	41% (4a)
CALGB	1998	198	C,MP,AC,V,A,M,AD,DX,TG,P	40% (3a)
MRC/ECOG	1999	920	HDM,A [AC,VP,V,DX,D, C,TG]±TPH	
MDACC	2000	204	HDM,HDAC,C,P	38% (5a)
GMALL 05/93	2001	1163	V,DX,AD,AC,C,TG,VM,AC, HDM,A,C [HDAC,Mi]	
Lombardia	2001	121	I,V,C,VM,HDAC,HDM, DX±TPH	49% (3a)
Sweden	2002	153	AD,HDAC,V,BX,C,D,VP±TPH	30% (5a)
GIMEMA	2002	794	V,HDM,HDAC,DX,VM	29% (9a)
PETHEMA	2005	222	V,DX,AD,HDM,HDAC±TPH	34% (7a)
<b>TOTAL</b>		<b>5.635</b>		<b>34%</b>

A: asparaginasa; AC: citarabina; AD: adriamicina; C: ciclofosfamida; D: daunorubicina; DX: dexametasona; HDAC: altas dosis de citarabina; HDM: altas dosis de metotrexato; I: idarubicina; M: metotrexato; Mi: mitoxantrona; MP: mercaptopurina; P: prednisona; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TG: tioguanina; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; V: vincristina; VM: tenipósido; VP: etopósido

### Inducción a la remisión

En un sentido general, cabe considerar dos grandes aproximaciones. La primera, más puramente pediátrica y empleada por la mayoría de grupos, deriva de los protocolos del grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) e incluye una **prefase** de 5-7 días de duración con un glucocorticoide, seguida de la primera fase del tratamiento de inducción (o **inducción I**), que incluye la combinación de prednisona (dexametasona en algunos estudios), vincristina, daunorubicina (u otra antraciclina) y asparaginasa. La daunorubicina se suele dar en los primeros 3 días de la terapia de inducción, mientras que la vincristina se administra una vez por semana (4 dosis). Los glucocorticoides se suelen administrar durante un mes. En varios protocolos existe una segunda fase de la terapia de inducción (o **inducción II**), que consiste en ciclofosfamida, citarabina y 6-mercaptopurina, que se da después de 4 semanas. La administración de dosis altas de citarabina, antraciclina o ciclofosfamida en el tratamiento de inducción no produce ningún beneficio clínico y aumenta la toxicidad relacionada con el tratamiento.

La segunda aproximación se ha desarrollado en el MD Anderson Cancer Center en Houston, Texas, y consiste en el protocolo HiperCVAD. Consta de una primera fase con ciclofosfamida hiperfraccionada, doxorubicina continua, además de vincristina y dexa-

metasona (parte A), que se sigue, después de la recuperación hemoperiférica, de altas dosis de metotrexato y citarabina (parte B). En contraste con otros regímenes, este protocolo no incluye asparaginasa. La tasa de RC se sitúa en el 85-90%, al igual que los protocolos de base pediátrica.

### Consolidación

Suele incluir un tratamiento intensivo con rotación de fármacos activos frente a la LAL, en forma de múltiples ciclos de quimioterapia. Las pautas y su duración son bastante diferentes según los protocolos. Algunos grupos incluyen al final un ciclo de reinducción, que consiste en una repetición del tratamiento de inducción, basándose en el hecho de que este tratamiento ha proporcionado un beneficio clínico a los niños con LAL de alto riesgo de enfermedad. En el régimen HyperCVAD, la consolidación consiste en repetición de las partes A y B, hasta completar un total de 4 ciclos (cada ciclo comprende 2 partes).

### Mantenimiento

Consiste en la administración prolongada y continua de 6-mercaptopurina diaria y metotrexato semanal, por lo general junto con pulsos mensuales de vincristina y prednisona. La omisión de esta fase se traduce en una mayor tasa de recaída. La duración de la terapia de mantenimiento oscila entre los 2 y 3 años. No es necesario el tratamiento de mantenimiento en la LAL de células B maduras<sup>21</sup>. La absorción y el metabolismo de la 6-mercaptopurina y el metotrexato pueden variar entre los pacientes, en función de los polimorfismos de las enzimas que participan en su metabolización, y dado que no se miden los valores séricos de estos fármacos, desde un punto de vista práctico, las dosis deben ajustarse para mantener un recuento de leucocitos alrededor de  $3 \times 10^9/L$ . Con la 6-mercaptopurina y el metotrexato se producen con frecuencia alteraciones de las pruebas de función hepática. Sin embargo, en ausencia de toxicidad hepática grave, las dosis de estos medicamentos no deben reducirse.

### Profilaxis de la leucemia en el SNC

Sin profilaxis, aproximadamente un tercio de los pacientes con LAL experimentan recaída en el SNC<sup>22</sup>, casi siempre en forma de meningitis leucémica. Este riesgo es mayor en pacientes con LAL de células B maduras, en pacientes con LAL-T y en los pacientes con hiperleucocitosis. No existen estudios aleatorizados sobre cuál es la mejor pauta de profilaxis del

SNC, aunque el fármaco esencial para la prevención de la recaída en el SNC en adultos es el metotrexato intratecal, administrado de forma repetida a dosis de 12 mg, bien aislado o en combinación con citarabina y dexametasona o hidrocortisona (triple terapia intratecal). La irradiación holocraneal se ha empleado tradicionalmente, pero tiende a omitirse en los protocolos recientes por su toxicidad cerebral tardía, manifestada sobre todo en forma de déficit cognitivos, leucoencefalopatía, así como, al menos en niños, una mayor incidencia de endocrinopatías y de segundas neoplasias<sup>23</sup>. Un segundo motivo de omisión de la radioterapia es el empleo durante la consolidación de dosis altas de fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica, como el metotrexato y la citarabina. El número óptimo de administraciones y la duración del tratamiento intratecal no están determinados, pero en general se sitúa entre 12 y 16 en los diferentes protocolos<sup>24</sup>. En la actualidad se hallan en curso ensayos clínicos que evalúan la utilidad de la citarabina liposómica depot como profilaxis del SNC en la LAL del adulto, ya que en estudios no controlados este fármaco ha demostrado eficacia en el tratamiento de las recaídas neuromeningeas en la LAL<sup>25</sup>.

### L-asparaginasa en la LAL de adulto

A pesar de utilizarse en todos los protocolos pediátricos y en muchos de los de adultos, los médicos que tratan a adultos son más reacios que los pediatras a utilizar asparaginasa, y con frecuencia disminuyen su dosis por problemas de toxicidad. Por otra parte, no hay ensayos aleatorizados con asparaginasa en adultos, por lo que su beneficio no se ha documentado<sup>26</sup>. Sin embargo, se ha demostrado que existe una relación entre la intensidad y duración de la depleción sérica de asparagina o la mayor actividad enzimática con mejores resultados globales del tratamiento<sup>27</sup>.

Existen 3 formas de asparaginasa. La más empleada es la nativa (es decir, sin modificar) derivada de *Escherichia coli*, que tiene una vida media de aproximadamente 1,3 días<sup>28</sup>. Por lo tanto, son necesarias múltiples dosis de asparaginasa para lograr una depleción sostenida de asparagina. La asparaginasa derivada de la bacteria *Erwinia* tiene una vida media corta (0,65 días) y normalmente se emplea (en dosis más altas que la nativa) cuando hay hipersensibilidad a la asparaginasa de *E. coli*. La tercera forma es la asparaginasa de *E. coli* conjugada con polietilenglicol (peg-asparaginasa)<sup>29</sup>, cuya indicación está aprobada por la FDA, aunque por desgracia no está disponible en España. Esta formulación produce un menor número de reacciones de hipersensibilidad y tiene una vida media más larga (5,73 días), por lo que una única inyección puede sustituir múltiples dosis de la forma nativa. La

producción de una depleción prolongada y sostenida de asparagina podría asociarse a beneficios clínicos en la LAL del adulto<sup>29</sup>.

### Trasplante de progenitores hematopoyéticos en la LAL del adulto

Constituye una estrategia ampliamente empleada para mejorar los resultados del tratamiento de la LAL en los adultos. El tipo de TPH más utilizado en la actualidad es el alogénico, sobre todo en pacientes de edad inferior a 55-60 años, con características de alto riesgo y que disponen de un hermano HLA-idéntico. Recientemente se van comunicando resultados cada vez más similares a los del TPH a partir de hermano histocompatible con el empleo de donantes no emparentados (DNE) o de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical (SCU), por lo que la mayoría de grupos utilizan estas fuentes de progenitores hematopoyéticos en ausencia de familiar histocompatible.

Si bien el papel de TPH en LAL sigue siendo objeto de evaluación, el Center for International Bone Marrow Transplant Research (CIBMTR) recomienda no efectuar alo-TPH en adultos con LAL de riesgo estándar en primera RC, por obtenerse resultados similares con quimioterapia<sup>30</sup>. Para los pacientes con LAL de alto riesgo la tasa de recaídas es menor con el alo-TPH, y ello se traslada en algunos estudios en una prolongación significativa de la supervivencia<sup>31</sup>, aunque no en otros<sup>32</sup> (Tabla 3). El TPH autogénico no se recomienda en general, ya que no ofrece ventaja sobre la quimioterapia<sup>33</sup>.

Los resultados finales del estudio MRC UKLALXII/ECOG E2993, que constituye el estudio comparativo de alo-TPH frente a quimioterapia o auto-TPH más

Tabla 3. Principales estudios aleatorizados entre quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos en la leucemia aguda linfoblástica del adulto

Estudio	n	Población	SLE	SG
LALA-87	116 vs. 141	LAL adulto	45 vs. 31%	48 vs. 35%
		Alto riesgo	39 vs. 14%	44 vs. 11%
JALSG-93	34 vs. 108	LAL adulto	NR	46 vs. 40%
LALA-94	100 vs. 159	Alto riesgo	45 vs. 23%	51 vs. 33%
GOELAL02	41 vs. 106	Alto riesgo	75 vs. 40%	75 vs. 33%
EORTC	68 vs. 116	LAL adulto	38 vs. 36%	41 vs. 39%
PETHEMA	84 vs. 98	Alto riesgo	40 vs. 49%	37 vs. 46%
MRC/ECOG	443 vs. 558	LAL adulto	50 vs. 41%	53 vs. 45%
		Alto riesgo	38 vs. 32%	41 vs. 35%

Se indican en cursiva los estudios con diferencia estadísticamente significativa a favor del trasplante de progenitores hematopoyéticos

NR: no referido; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

amplio efectuado hasta la actualidad (1.913 pacientes)<sup>33</sup>, demostró que los pacientes con donante tuvieron una probabilidad de supervivencia a los 5 años significativamente mayor que la registrada en los pacientes sin donante (53% frente a 45%,  $p = 0,01$ ). Sin embargo, cuando se evaluaron los resultados en función del grupo de riesgo, el mayor beneficio (y, de hecho, el único que fue estadísticamente significativo) del alo-TPH se observó en los enfermos de riesgo estándar (edad inferior a 35 años, leucocitos  $< 30 \times 10^9/L$  en LAL de precursores B y  $< 100 \times 10^9/L$  en las LAL-T) (Tabla 3). Para los pacientes con LAL de alto riesgo, el TPH alogénico tuvo un efecto antileucémico mayor, pero la mortalidad inherente al mismo impidió que ello se trasladara en una prolongación significativa de la supervivencia. Este estudio también demostró que el auto-TPH no fue superior a la quimioterapia en ningún grupo o subgrupo de pacientes adultos con LAL, y por ello confirmó su papel limitado en el tratamiento de la LAL del adulto. Un metaanálisis de los estudios aleatorizados divulgados con anterioridad a la publicación de los resultados del ensayo del MRC/ECOG demostró que el alo-TPH proporcionaba una supervivencia significativamente superior a la quimioterapia, en especial en la LAL de alto riesgo<sup>34</sup>. En la actualidad se está llevando a cabo un metaanálisis más amplio, que incluye todos los protocolos que comparan de forma aleatorizada el TPH en cualquiera de sus variedades con la quimioterapia. Es de esperar que su elevada potencia estadística permita disponer de resultados

que puedan clarificar mejor el papel del TPH en el tratamiento de la LAL del adulto.

### Tratamiento de la LAL del adulto con protocolos de base pediátrica

Diversos estudios retrospectivos han demostrado que los pacientes adolescentes y adultos jóvenes (hasta 21 años) tratados con protocolos pediátricos tenían mejor pronóstico que los que recibían protocolos desarrollados por grupos que tratan LAL del adulto, a pesar de que sus características clinicobiológicas eran similares<sup>35,39</sup> (Tabla 4). Ello se ha atribuido, entre otras razones, a una mayor intensidad de dosis de fármacos esenciales en el tratamiento de la LAL, como vincristina, glucocorticoides y L-asparaginasa, en los protocolos pediátricos, así como a una adherencia más estricta al calendario de las distintas fases del tratamiento en los protocolos pediátricos<sup>40</sup>. En países como EE UU, las diferencias socioeconómicas entre los pacientes tratados en instituciones pediátricas (más dependientes de los padres) o en protocolos de adultos (mayor frecuencia de emancipación y seguros de enfermedad menos completos) también pueden influir en los resultados.

Ello ha llevado a investigar de forma prospectiva la aplicación de protocolos pediátricos a adultos jóvenes. Diversos estudios prospectivos (Tabla 5) han demostrado su aplicabilidad hasta edades de 30 años<sup>41</sup> o incluso hasta 45-50 años<sup>42</sup>, con resultados prometedores. Mención especial debe hacerse a la inclusión de la asparaginasa (que clásicamente tendía a reducirse o a eliminarse en los protocolos de LAL del adulto), sobre todo en su forma pegilada, que ha demostrado una buena tolerabilidad. En un estudio del grupo alemán GMALL en 959 pacientes, se demostró que los adultos que recibieron un mayor dosis de PEG-asparaginasa (2.000 frente a 1.000 U/m<sup>2</sup>) tuvieron menos enfermedad residual y, aunque con un seguimiento corto, se observó una tendencia hacia una mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE), sin más toxicidad<sup>43</sup>. Otros protocolos que incluyen asparaginasa en dosis densas (hasta 30 dosis)<sup>44</sup> han proporcionado resultados muy alentadores, con probabilidad de SLE y de SG a los 2 años del 72 y 73%, respectivamente, sin que se registrara mayor toxicidad que en otros protocolos de adultos. Por su parte, los resultados preliminares de la aplicación del protocolo pediátrico BFM con inclusión de PEG-asparaginasa (2.000 U/m<sup>2</sup>) en adultos con LAL45 han demostrado una tasa de RC del 95% y una probabilidad de SLE a 1,5 años del 74%, aunque se observó toxicidad significativa pero reversible de la asparaginasa.

Los grupos americanos CALGB, SWOG y ECOG están desarrollando un ensayo clínico en fase II

Tabla 4. Principales estudios comparativos retrospectivos en adolescentes y adultos jóvenes tratados con protocolos pediátricos (P) frente a protocolos de adultos (A)

País	Protocolo	Edad	n	RC (%)	SLE (%)
EE UU	CCG(P)	16-20	197	90	63
	CALGB(A)		124	90	34
Francia	FRALLE93(P)	15-20	77	94	67
	LALA94 (A)		100	83	41
Holanda	DCOG (P)	15-18	47	98	69
	HOVON (A)		44	91	34
Italia	AIEOP (P)	14-18	150	94	80
	GIMEMA (A)		95	89	71
Suecia	NOPHO-92(P)	10-40	144	99	65
	Adult (A)		99	90	48
Reino Unido	ALL97 (P)	15-17	61	98	65
	UKALLXII(A)		67	94	49
México	LALIN (P)	15-25	20	90	70
	LALA (A)		20	80	40
Finlandia	NOPHO (P)	10-25	128	96	67
	ALL (A)		97	97	60

n: número de pacientes; RC: remisión completa; SLE: supervivencia libre de enfermedad

**Tabla 5. Estudios prospectivos en adolescentes y adultos jóvenes tratados con protocolos de base pediátrica**

País	Protocolo	Edad	n	RC (%)	SLE (%)
EE UU	DFCI 91-01, 95-01	15-18*	51*	94	78
España	PETHEMA ALL-96	15-18	35	94	60
		19-30	46	100	63
Alemania	GMALL 6/99, 7/03	15-25	417	90	67**
Francia	GRAALL-2003	15-45	172	95	58
EE UU	DFCI	18-50	74	82	72,5***
Canadá	DFCI modificado	17-71	68	85	65****

n: número de pacientes; RC: remisión completa; SLE: supervivencia libre de enfermedad

\*Resultados restringidos a adolescentes; \*\*Duración de la RC;

\*\*\*Estimada a 2 años; \*\*\*\*Supervivencia global.

(C10403), en el que se evaluarán los resultados del régimen pediátrico BFM en adolescentes y adultos jóvenes (está previsto incluir 300 pacientes de entre 15 y 30 años)<sup>46</sup>. El objetivo del estudio es doble: evaluar, por un lado, su tolerabilidad y eficacia y, por otro, comparar los resultados con los de un estudio muy similar del Children’s Oncology Group (ALAL0232), en el que se tratan pacientes de 1 a 30 años de edad con LAL de precursores B47. El estudio examinará si los resultados en adolescentes y adultos jóvenes son similares cuando se tratan por hematólogos pediatras o de adultos. Otras cuestiones que se abordarán en este estudio incluyen el perfil de toxicidad de un régimen terapéutico pediátrico cuando se aplica a los adultos jóvenes (hasta 30 años de edad) y el grado de adherencia al mismo de los pacientes y sus cuidadores.

En definitiva, es posible que con el empleo de protocolos de base o de inspiración pediátrica exista un margen de mejora en los resultados de la quimioterapia en adultos jóvenes (hasta 30 o incluso 50 años) con LAL del adulto. De ser así, ello volverá a cuestionar el papel del alo-TPH en los pacientes de este subgrupo de edad.

### Tratamiento de los adultos con LAL B madura

La LAL B madura se clasifica morfológicamente como LAL3 según los criterios del grupo FAB, y se conoce también como LAL tipo Burkitt, por ser la contrapartida leucémica del linfoma de Burkitt. Se caracteriza por la expresión de inmunoglobulinas de superficie y por el reordenamiento del oncogén *C-MYC* como consecuencia de las translocaciones t(8;14), t(2;8), o t(8;22)<sup>10</sup>. Las células leucémicas expresan intensamente el antígeno CD20 y tienen un elevadísimo índice proliferativo, responsable del síndrome de lisis tumoral, espontáneo o inducido por el tratamiento, que debe prevenirse o, en su caso, tratarse pronta y

enérgicamente con hidratación y rasburicasa. La estrategia de tratamiento es distinta a la empleada en los demás subtipos de LAL. Los protocolos típicos incluyen regímenes de quimioterapia cortos e intensos que incorporan ciclofosfamida y altas dosis de metotrexato. Es obligatoria la profilaxis intensiva del SNC. No es necesaria la terapia de mantenimiento. La introducción de estos protocolos de tratamiento ha mejorado los resultados en los últimos años, con tasas de curación de aproximadamente el 60%<sup>48-51</sup>. La recaída después de 6 meses es poco frecuente en estos pacientes. Recientemente, estos resultados están mejorando con la adición de rituximab a los protocolos de quimioterapia, con SLE del 70-80%<sup>52-55</sup>.

### Tratamiento de los pacientes con LAL con cromosoma Filadelfia

Tradicionalmente, el TPH alogénico ha venido siendo el único tratamiento potencialmente curativo para las LAL Ph+, ya que ha proporcionado supervivencias superiores a la quimioterapia en estudios controlados<sup>56</sup>, aunque la tasa de curación (aproximadamente del 20%) era inferior a la registrada en otros subtipos de LAL. La combinación de mesilato de imatinib con quimioterapia ha mejorado la tasa de RC, la accesibilidad al TPH alogénico y, globalmente, la probabilidad de SLE prolongada (30-50%) ha sido superior a la observada en controles históricos<sup>57-62</sup>. La administración concomitante de imatinib con quimioterapia tiene un mayor efecto antileucémico que la alternativa<sup>60</sup>. El TPH alogénico continúa estando recomendado tras la quimioterapia e imatinib, aunque una proporción no despreciable de pacientes a los que no se ha podido efectuar un TPH presentan remisiones prolongadas con imatinib y quimioterapia de mantenimiento<sup>57</sup>. Es probable que después del TPH alogénico deba efectuarse algún tratamiento de mantenimiento, al menos tan pronto como se detecte recidiva molecular. En esta situación, los inhibidores de tirosincinasas (imatinib, dasatinib, nilotinib y otros en el futuro), solos o en combinación con otros agentes, pueden constituir el tratamiento de elección.

La mitad de los pacientes de edad avanzada con LAL presentan el cromosoma Filadelfia, y generalmente no son candidatos a TPH alogénico. En ellos, la combinación de imatinib y glucocorticoides consigue altas tasas de RC, pero se siguen generalmente de recaída durante el tratamiento de consolidación o de mantenimiento<sup>63-65</sup>. Se está explorando el papel de dasatinib, solo o combinado con otros agentes, en el tratamiento inicial de la LAL en pacientes de edad avanzada<sup>66,67</sup>. El alo-TPH con acondicionamiento de intensidad reducida podría ser una opción a considerar en estos casos.

En casos de resistencia o intolerancia al imatinib, los inhibidores de tirosinasa de segunda generación (dasatinib y nilotinib) han demostrado eficacia<sup>68-70</sup>, y de hecho el dasatinib está indicado en esta situación. Los datos de otros inhibidores, como el bosutinib, son escasos hasta ahora en la LAL Ph+.

Las mutaciones en el dominio de tirosinasa de ABL son frecuentes en el momento del diagnóstico de la LAL Ph+ (20% en pacientes jóvenes y 40% en adultos de más de 55 años). Esta frecuencia es mucho mayor en el momento de la recaída, donde se seleccionan, además, mutaciones que comportan resistencia a imatinib, nilotinib y dasatinib, como la T315I. Se está investigando activamente la tolerabilidad y eficacia de los inhibidores de aurora cinasa y otros inhibidores multicinasas en los pacientes con la mutación T315I.

### Tratamiento de la LAL en adultos de edad avanzada

Aproximadamente el 20% de los adultos con LAL tienen 60 o más años de edad, y en ellos los resultados del tratamiento son peores que en los adultos más jóvenes. Ello se debe a una menor tasa de RC (50-60%) y mayor frecuencia de recaídas conforme se incrementa la edad<sup>71</sup>.

Estas diferencias se atribuyen tanto a factores relacionados con la propia LAL en este grupo de edad como con el propio paciente. Así, los adultos mayores tienen la tasa más alta de LAL Ph+ y la menor de LAL con reordenamientos *TEL-AML1* o con hiperdiploidía. Asimismo, los adultos mayores también pueden tener más enfermedades asociadas. Por regla general, son más susceptibles a los efectos adversos de los citostáticos incluidos en los regímenes utilizados para el tratamiento de la LAL. Así, tienen mayor riesgo de neurotoxicidad por vincristina, son más susceptibles a las infecciones y a la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, presentan con más frecuencia toxicidad grave por asparaginasa, y en ellos la duración e intensidad de la pancitopenia secundaria al tratamiento son mayores que en los adultos jóvenes. Por ello, a menudo reciben dosis atenuadas de la quimioterapia, y no suelen incluirse en ensayos clínicos. Con todo, se están desarrollando protocolos cooperativos para el tratamiento de estos pacientes, que consisten en una quimioterapia de inducción atenuada que no incluya fármacos genotóxicos, seguida de una consolidación y mantenimiento, que incluyen quimioterapia estándar junto a nuevos agentes con actividad específica para cada subtipo de LAL<sup>72</sup> (ver más adelante). Asimismo, el alo-TPH con acondicionamiento de intensidad reducida puede ser una opción a evaluar en fases iniciales de la enfermedad (pacientes en RC o en primera recaída)<sup>73-75</sup>.

### Tratamiento de la enfermedad resistente o en recidiva

La recurrencia de una LAL es siempre un suceso grave, especialmente si es temprana (durante la fase de quimioterapia o en los 6 meses siguientes a la supresión del tratamiento) y si se trata de una recidiva en medula ósea. Con tratamientos similares al de inducción, el 40-60% de los adultos consiguen una segunda RC. En los casos de recidiva temprana aislada en el SNC, es preciso reforzar el tratamiento anterior con administraciones repetidas de citostáticos (metotrexato, ARA-C e hidrocortisona) por vía intratecal. Dado que en general la duración de la segunda RC es corta (mediana de 2-8 meses), una vez obtenida la RC el mejor tratamiento es el TPH alogénico, al que sin embargo pueden acceder una proporción reducida de pacientes<sup>76,76a</sup>. En la experiencia de los autores, el único subgrupo de enfermos en los que se logra una proporción valorable (25-35%) de segundas RC mantenidas es el de los adultos jóvenes (edad inferior a 30 años), con duración de la primera RC superior a un año<sup>77</sup>. Los pacientes que no pueden acceder a un TPH deberían incluirse en ensayos clínicos con nuevos agentes, que se comentan en el siguiente apartado.

### Nuevos tratamientos en la leucemia aguda linfoblástica

Después de varias décadas sin inclusión de nuevos fármacos en el arsenal terapéutico de la LAL (y en las que los leves avances únicamente se debían a mejoría en las combinaciones de fármacos clásicos y en mejores tratamientos de soporte), en el momento actual se está asistiendo a una explosión de nuevos agentes con actividad antileucémica demostrada en ensayos clínicos y que se van incorporando a las pautas actuales de tratamiento de la LAL<sup>78</sup>.

#### Agentes citostáticos

En este grupo cabe considerar las modificaciones de citostáticos conocidos tendentes a mejorar su tolerabilidad y eficacia, los nuevos antimetabolitos y los nuevos análogos de nucleósidos. En el primer grupo cabe destacar la PEG-asparaginasa (cuya vida media es más larga, es menos inmunogénica y posiblemente más eficaz)<sup>26,27,79</sup>, la vincristina liposómica (que asegura una mayor concentración tisular y exposición más prolongada)<sup>80</sup>, las antraciclinas liposómicas (con menor cardiotoxicidad, pero, por ahora, menor eficacia)<sup>81</sup> y la citarabina liposómica depot (con mayor vida media en el LCR y eficacia demostrada en las recaídas meníngeas de la LAL)<sup>25</sup>. Entre los nuevos an-

timetabolitos cabe citar los antifolatos, como tralotrexin y pemetrexed, que se hallan en fases iniciales de ensayos clínicos.

Entre los análogos de nucleósidos cabe citar la nelarabina, la clofarabina y la forodesina. La nelarabina es un análogo de nucleósidos que ha demostrado actividad en LAL-T<sup>82</sup> y está aprobada por la FDA y la EMEA para el tratamiento de adultos y niños con LAL-T o linfoma linfoblástico T que no han respondido o han recaído tras recibir por lo menos 2 líneas de quimioterapia. La dosis recomendada para adultos es de 1.500 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 2 horas los días 1, 3 y 5 de cada ciclo de 21 días de tratamiento. La neurotoxicidad es poco frecuente, y el principal efecto adverso es la mielodepresión. La clofarabina también está aprobada por la FDA para pacientes pediátricos de edades 1-21 años, en recaída o refractarios después de recibir al menos 2 regímenes de tratamiento. La dosis recomendada en niños es de 52 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días, y para los adultos de 40 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días<sup>83</sup>. En la actualidad se está investigando en asociación con otros fármacos como ciclofosfamida, etopósido y citarabina. La forodesina inhibe la purina nucleósido fosforilasa, tiene buena biodisponibilidad oral y escasos efectos secundarios. Se está investigando en ensayos clínicos, tanto en LAL-T como de precursores B.

### Tratamientos dirigidos a dianas (targeted therapy)

El mejor ejemplo lo constituyen el imatinib y los inhibidores de tirosincinasas de segunda generación. Además de la LAL Ph+, los inhibidores de la tirosincinasa de ABL pueden ser útiles en un pequeño subgrupo de LAL-T (6%) que tienen el reordenamiento episómico *NUP214-ABL1*<sup>84</sup>. También cabe citar los inhibidores de aurora cinasa, que bloquean el alineamiento y separación de los cromosomas durante la mitosis. Inhiben múltiples cinasas, incluida la tirosincinasa de ABL con la mutación T315I y se hallan en ensayos en fase I y II.

Los inhibidores de gamma-secretasa bloquean la actividad de la proteína mutada NOTCH1, que se observa en más del 70% de pacientes con LAL-T. Si bien su actividad es prometedora, en los ensayos clínicos se ha observado una elevada toxicidad digestiva, lo que limita su aplicabilidad. En la actualidad se investiga su combinación con glucocorticoides, que al parecer comporta una clara disminución de su toxicidad digestiva y posiblemente un aumento de su eficacia, al revertir la resistencia de los linfoblastos T a los glucocorticoides<sup>85</sup>. Otro grupo de agentes en investigación son los inhibidores de la tirosincinasa FLT3, que está sobreexpresada en las LAL con reordenamiento MLL<sup>86</sup>.

### Anticuerpos monoclonales

El antígeno CD20 se expresa intensamente en más del 85% de las LAL B maduras y en el 40-50% de LAL de precursores B<sup>87</sup>. El rituximab combinado con quimioterapia específica ha mostrado tener gran actividad en las LAL B maduras, con supervivencias del 70% en series recientes<sup>54,55</sup>. En las LAL de precursores B parece ser eficaz en pacientes jóvenes tanto con LAL de riesgo estándar como de alto riesgo, donde parece mejorar la duración de la RC, sin añadir toxicidad<sup>88</sup>. En los pacientes de edad avanzada no ha demostrado impacto en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia.

El antígeno CD19 se expresa en más del 90% de LAL de línea B. Una estrategia inmunoterápica atractiva es la administración de blinatumomab (anti-CD19 bite), que se fija al antígeno CD19 de las células leucémicas y al CD3 de los linfocitos T citotóxicos, de modo que éstos atacarían a las células leucémicas mediante citotoxicidad directa. Sus resultados son prometedores en situación de enfermedad residual alta, donde se ha comenzado a investigar su utilidad clínica<sup>89</sup>. El CD22 también se expresa en el 90% de las LAL de precursores B. Existen ensayos en marcha con anti-CD22 (epratuzumab) conjugado con toxinas en LAL infantil y del adulto<sup>90</sup>. El CD52 se expresa en el 60-80% de LAL tanto de línea T como B. El anti-CD52 tiene actividad prometedora como tratamiento de consolidación en LAL-T y también en LAL de precursores B<sup>91</sup>. En cambio, el anti-CD33 no parece tener actividad en la LAL, a diferencia de la LAM.

### Otros agentes

Entre ellos cabe citar los inhibidores de la farnesiltransferasa, agentes desmetilantes, inhibidores de histona desacetilasa e inhibidores de m-TOR, entre otros, todos en fases preliminares de estudios clínicos.

### Conclusiones

Tomando como base la amplia experiencia de los grupos pediátricos en el tratamiento de la LAL, es altamente recomendable incluir a los adultos con LAL en protocolos terapéuticos y en ensayos clínicos desarrollados en centros con experiencia (habida cuenta de su escasa frecuencia), y asegurarse de que haya una elevada adherencia a los mismos. Asimismo, los avances en el conocimiento de las bases biológicas de la LAL y de las características genéticas de los pacientes que la sufren está llamada a revolucionar el tratamiento, haciéndolo cada vez más individualizado. En definitiva, la selección del trata-

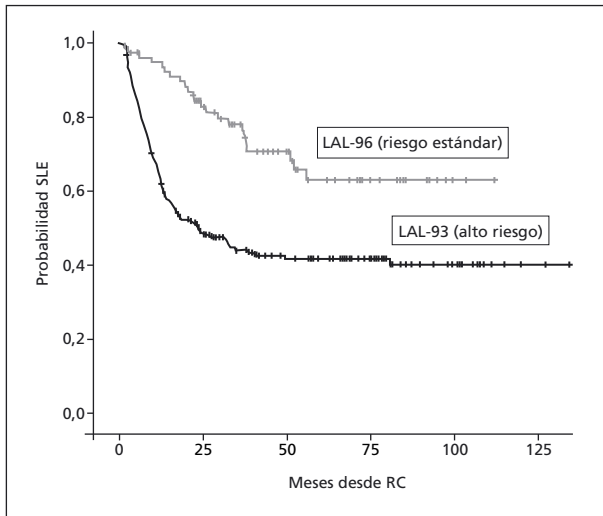


Figura 1. Resultados del grupo PETHEMA en el tratamiento adaptado al riesgo en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) del adulto.

miento basada en características específicas, tanto de la propia LAL como del paciente, constituye la base del éxito del tratamiento actual de los niños con LAL, y la aplicación de estos principios al tratamiento de la LAL en pacientes adultos está empezando a tener un impacto favorable.

### Agradecimientos

A todos los hematólogos que participan en los protocolos del Grupo PETHEMA por su continuada dedicación y por la participación activa en los estudios.

### Bibliografía

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results program (SEER) stat fact sheets: acute lymphocytic leukemia. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>. Visitado en abril de 2009.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results program (SEER) data, 1975-2004. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/). Visitado en marzo de 2009.
- Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 166-78.
- Rowe JM, Goldstone AH. How I treat acute lymphocytic leukemia in adults. *Blood* 2007; 110: 2268-75.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results program (SEER) fast stats results. Available at: <http://seer.cancer.gov/faststats>. Visitada en abril de 2009.
- Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21<sup>st</sup> century. *Blood* 2009; 113: 1408-11.
- Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Büchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71: 123-31.

- Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6306-15.
- Dave SS, Fu K, Wright GW, Lam LT, Kluin P, Boerma EJ, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2006; 354: 2431-42.
- Vey N, Thomas X, Picard C, Kovascovicz T, Charin C, Cayuela JM, et al. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/E2APBX1 and t(4;11)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. *Leukemia* 2006; 20: 2155-61.
- Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (LAL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKLALXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007; 109: 3189-97.
- Baak U, Gökbuğet N, Orawa H, Schwartz S, Hoelzer D, Thiel E, et al. Thymic adult T-cell acute lymphoblastic leukemia stratified in standard- and high-risk group by aberrant HOX11L2 expression: experience of the German multicenter ALL study group. *Leukemia* 2008; 22: 1154-60.
- Bergeron J, Clappier E, Radford I, Buzyn A, Millien C, Soler G, et al. Prognostic and oncogenic relevance of TLX1/HOX11 expression level in T-ALLs. *Blood* 2007; 110: 2324-30.
- Asnafi V, Buzyn A, Le Noir S, Baleyrier F, Simon A, Beldjord K, et al. NOTCH1/FBXW7 mutation identifies a large subgroup with favorable outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): a Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) study. *Blood* 2009; 113: 3918-24.
- Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuğet N, Nakao M, Drosese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107: 1116-23.
- Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009; 113: 4153-62.
- Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, Bornhäuser M, Bug G, Scheuring UJ, et al. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2005; 106: 458-63.
- Lee S, Kim YJ, Chung NG, Lim J, Lee DG, Kim HJ, et al. The extent of minimal residual disease reduction after the first 4-week imatinib therapy determines outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2009; 115: 561-70.
- Raff T, Gökbuğet N, Lüschen S, Reutzel R, Ritgen M, Imer S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* 2007; 109: 910-5.
- Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3009-20.
- Cortes J. Central nervous system involvement in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 145-62.
- Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 640-9.
- Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, Hernandez-Rivas JM, Rivas C, Bethencourt C, et al. Central nervous system recur-

- rence in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis. *Cancer* 2006; 106: 2540-6.
25. Sancho JM, Ribera JM, Romero MJ, Martín-Reina V, Giraldo P, Ruiz E. Compassionate use of intrathecal depot liposomal cytarabine as treatment of central nervous system involvement in acute leukemia: report of 6 cases. *Haematologica* 2006; 91 (3): ECR02.
  26. Douer D. Is asparaginase a critical component in the treatment of acute lymphoblastic leukemia? *Best Practice Res Clin Haematol* 2008; 21: 647-58.
  27. Wetzler M, Sanford BL, Kurtzberg J, DeOliveira D, Frankel SR, Powell BL, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. *Blood*. 2007;109:4164-4167.
  28. Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, et al. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1780-6.
  29. Douer D, Yampolsky H, Cohen LJ, Watkins K, Levine AM, Periclou AP, et al. Pharmacodynamics and safety of intravenous pegaspargase during remission induction in adults 55 years old or younger with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 109: 2744-50.
  30. Hahn T, Wall D, Camitta B, Davies S, Dillon H, Gaynon P, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1-30.
  31. Hunault M, Harousseau JL, Delain M, Truchan-Graczyk M, Cahn JY, Witz F, et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genotypical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* 2004; 104: 3028-37.
  32. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernández-Rivas JM, Moreno MJ, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2005; 90: 1346-56.
  33. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in LAL patients: final results of the International LAL Trial (MRC UKLAL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111: 1827-33.
  34. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 2657-63.
  35. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008; 112: 1646-54.
  36. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRLALE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 774-80.
  37. De Bont JM, Holt B, Dekker AW, Van der Does-van den Berg A, Sonneveld P, Pieters R, et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004; 18: 2032-5.
  38. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, SoderhLAL S, Heyman M. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006; 107: 1551-61.
  39. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, Goldstone A, Mitchell C, Vora A, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (LAL97) and adult (UK-LALXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 254-61.
  40. Schiffer CA. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol* 2003; 21: 760-1.
  41. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Tormo M, Fernández-Abellán P, Del Potro E, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1843-9.
  42. Hugué F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 911-8. Erratum in: *J Clin Oncol* 2009; 27: 2574.
  43. Goekbuget N, Baumann A, Beck J, et al. PEG-asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia (LAL): efficacy and feasibility analysis with increasing dose levels. Program and abstracts of the 50<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 6-9, 2008; San Francisco, California. Abstract 302.
  44. DeAngelo DJ, Dahlberg S, Silverman LB, et al. A multicenter phase II study using a dose intensified pediatric regimen in adults with untreated acute lymphoblastic leukemia. Program and abstracts of the 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 8-11, 2007; Atlanta, Georgia. Abstract 587.
  45. Douer D, Watkins K, Mark L, et al. Sustained and prolonged asparagine depletion by multiple doses of intravenous pegylated asparaginase in the treatment of adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Program and abstracts of the 50<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 6-9, 2008; San Francisco, California. Abstract 1928.
  46. ClinicalTrials.gov. An intergroup phase II clinical trial for adolescents and young adults with untreated acute lymphoblastic leukemia (LAL). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00558519>. Consultado en marzo de 2009.
  47. ClinicalTrials.gov. Dexamethasone compared with prednisone during induction therapy and methotrexate with or without leucovorin during maintenance therapy in treating patients with newly diagnosed high-risk adult lymphoblastic leukemia. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00075725>. Consultado en marzo de 2009.
  48. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, Gassmann W, Löffler H, Fonatsch C, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87: 495-508.
  49. Magrath I, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996; 14: 925-34.
  50. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Pescosta N, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002; 13: 1264-74.
  51. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, Delmer A, Rigal-Hugué F, Cambier N, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leu-

- kemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* 1995; 85: 664-74.
52. Oriol A, Ribera JM, Esteve J, Sanz MA, Brunet S, Garcia-Boyer R, et al. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica* 2003; 88: 445-53.
  53. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 106: 1569-80.
  54. Oriol A, Ribera JM, Bergua J, Giménez Mesa E, Grande C, Esteve J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer* 2008; 113: 117-25.
  55. Hoelzer D, Hiddemann W, Baumann A, et al. High survival rate in adults Burkitt's lymphoma/leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with mediastinal involvement. *Blood* 2007; 110: 159a.
  56. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Moorman AV, Durrant IJ, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* 2009; 113: 4489-96.
  57. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and 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: 460-6.
  58. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Kornblau SM, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103: 4396-407.
  59. Lee S, Kim YJ, Min CK, Kim HJ, Eom KS, Kim DW, et al. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of LALogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105: 3449-57.
  60. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, Beelen DW, Beck J, Stelljes M, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+LAL). *Blood* 2006; 108: 1469-77.
  61. De Labarthe A, Rousselot P, Hugué-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007; 109: 1408-13.
  62. Ribera JM, Oriol A, González M, Vidriales MB, Xicoy B, Grau J, et al. Treatment of Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) with Concurrent Chemotherapy and Imatinib Mesylate. *Blood* 2004; 104: 11: 303b.
  63. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, Giagounidis A, Stelljes M, Dührsen U, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+LAL). *Cancer* 2007; 109: 2068-76.
  64. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Di Raimondo F, Ferrara F, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007; 109: 3676-8.
  65. Delannoy A, Delabesse E, Lhéritier V, Castaigne S, Rigal-Huguet F, Raffoux E, et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia* 2006; 20: 1526-32.
  66. Foa R, Vitale A, Guarini A, et al. Dasatinib monotherapy effective and feasible as first-line treatment of adult Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: Final results of the GIMEMA LAL1205 study. Program and abstracts of the 50th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 6-9, 2008; San Francisco, California. Abstract 305.
  67. Rousselot P, Cayuela JM, Hayette S, Recher C, Leguay T, Salanoubat C, et al. Dasatinib and chemotherapy for first-line therapy in elderly patients with de novo Philadelphia-positive ALL (EWALL-Ph-01: analysis of response and resistance. *Haematologica* 2009; 94 (s2): 195-6.
  68. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive LAL. *N Engl J Med* 2006; 354: 2542-51.
  69. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA, 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: 2309-15.
  70. Larson R, Ottmann O, Shah N, Lilly M, Reiffers J, Charbonnier A, et al. Dasatinib 140 Mg Once Daily (QD) Has Equivalent Efficacy and Improved Safety Compared with 70 Mg Twice Daily (BID) in Patients with Imatinib-Resistant or -Intolerant Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL): 2-Year Data from CA180-035. *Blood* 2008; 112: Abstract 2926.
  71. Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B, Morgades M, Oriol A, Tormo M, et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2007; 78: 102-10.
  72. Goekbuget N, Leguay T, Hunault, Al-Nawakil C, Chevallerier P, Dombret H, et al. First European Chemotherapy Schedule for Elderly Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: promising remission rate and feasible moderate dose intensity consolidation. *Blood* 2008; 112: 304.
  73. Martino R, Giral S, Caballero MD, Mackinnon S, Corradini P, Fernández-Avilés F, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute lymphoblastic leukemia: a feasibility study. *Haematologica* 2003; 88: 555-60.
  74. Hamaki T, Kami M, Kanda Y, Yuji K, Inamoto Y, Kishi Y, et al. Reduced-intensity stem-cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study of 33 patients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 549-56.
  75. Mohty M, Labopin M, Tabrizzi R, Theorin N, Fauser AA, Rambaldi A, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008; 93: 303-6.
  76. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109: 944-50.
  - 76a. Tavernier E, Boiron JM, Hugué F, Bradstock K, Vey N, Kovacovics T, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007; 21: 1907-14.

77. Vives S, Oriol A, Tormo M, Brunet S, Del Potro E, Bueno J, et al. Outcome of 198 adults after relapsed of acute lymphoblastic leukemia (ALL) included in four consecutive first-line PETHEMA trials. *Haematologica* 2008; 93 (s1): 5.
78. Ribera JM, Feliu E. Nuevos fármacos en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *Med Clín (Barc)* 2007 (extraordinario 1): 68-74.
79. Dinndorf PA, Gootenberg J, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: pegaspargase (oncaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Oncologist* 2007; 12: 991-8.
80. Thomas DA, Sarris AH, Cortes J, Faderl S, O'Brien S, Giles FJ, et al. Phase II study of sphingosine methyl ester in patients with recurrent or refractory adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2006; 106: 120-7.
81. Hunault-Berger M, Leguay T, Thomas X, Legrand O, Huguot F, Witz F, et al. A Randomised Phase II Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin in Elderly Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): The GRAALL-SA1 Study. *Blood*; 112: 918 (abstract).
82. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, Coutre SE, Stone RM, Stopeck AT, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood* 2007; 109: 5136-42.
83. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1917-32.
84. Quintás-Cardama A, Tong W, Manshoury T, Vega F, Lennon PA, Cools J, et al. Activity of tyrosine kinase inhibitors against human NUP214-ABL1-positive T cell malignancies. *Leukemia* 2008; 22: 1117-24.
85. Real PJ, Tosello V, Palomero T, Castillo M, Hernando E, De Stanchina E, et al. Gamma-secretase inhibitors reverse glucocorticoid resistance in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med* 2009; 15: 50-8.
86. Brown P, Levis M, Shurtleff S, Campana D, Downing J, Small D. FLT3 inhibition selectively kills childhood acute lymphoblastic leukemia cells with high levels of FLT3 expression. *Blood* 2005; 105: 812-20.
87. Paietta E, Li X, Richards S, Racevskis S, Dewald GW, Rowe JM, et al. Implications for the Use of Monoclonal Antibodies in Future Adult ALL Trials: Analysis of Antigen Expression in 505 B-Lineage (B-Lin) ALL Patients (pts) on the MRC UKALLXII/ECOG2993 Intergroup Trial. *Blood* 2008; 112: 1907 (abstract).
88. Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2008; doi:10.1182/blood-2008-04-151860.
89. Topp MS, Goekbuget N, Kufer P, Zugmaier G, Klinger M, Degenhard E, et al. Blinatumomab (anti CD19 bite) for targeted therapy of minimal residual disease (MRD) in patients with B precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): update of an ongoing Phase II study. *Haematologica* 2009; 94 (s2): 195 (abstract)
90. Raetz EA, Cairo MS, Borowitz MJ, Blaney SM, Krailo MD, Leil TA, et al. Chemoimmunotherapy reinduction with epratuzumab in children with acute lymphoblastic leukemia in marrow relapse: a Children's Oncology Group Pilot Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3756-62.
91. Stock W, Yu D, Sanford B, et al. Incorporation of alemtuzumab into front-line therapy of adult acute lymphoblastic leukemia (LAL) is feasible: a phase I/II study from the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 10102). Program and abstracts of the 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 10-13, 2005; Atlanta, Georgia. Abstract 145.