

Consenso Brasileiro de Transplante de Células-Tronco

Hematopoiéticas (TCTH)

**Indicações de Transplante de Células-Tronco
Hematopoiéticas (TCTH) em LLA de adultos**

Autores: Dra Maria Aparecida Zanichelli; Dr Vergillio Antonio Rensi Colturato; Dra Belinda Pinto Simões; Dr. Jairo Sobrinho; Dra Maura Rosana Valério Ikoma; Dra Andreza Ribeiro

Sumário

Indicações de Transplante de Células Tronco Hematopoéticas, (TCTH) em LLA de adultos.	2
Introdução	2
Citogenética e análise Molecular	4
Doença Residual Mínima (DRM)	5
Transplante Alogênico de Células Tronco-Hematopoéticas (alo-TCTH)	9
TMO em primeira remissão LLA Ph negativa	9
TCTH em segunda ou remissões posteriores em LLA Ph negativa.....	12
TCTH na LLA Filadélfia positiva (LLA Ph)	13
A escolha do doador de CTH	16
Perspectivas Futuras	17
Resumo das recomendações para Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) em pacientes adultos com Leucemia Linfóide Aguda	17
Testes diagnósticos ao diagnóstico.....	17
Propostas para a DRM.....	17
Referências Bibliográficas	19

Indicações de Transplante de Células Tronco Hematopoéticas, (TCTH) em LLA de adultos.

Introdução

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação, acúmulo e infiltração de células imaturas linfoides, associada a vários rearranjos moleculares, relacionados a alterações citogenéticas, conferindo diversidade clínica e biológica e a existência de grupos de pacientes com prognósticos diferentes. Na infância a LLA representa 80% das leucemias agudas, tendo perspectiva de cura em 80%, com tratamento quimioterápico intensivo. Nos adultos ela representa 20% das leucemias agudas com sobrevida global prolongada em torno de 30 a 40%. (Faderl et al.)(Bassan and Hoelzer).

Em adultos existe mudança progressiva e significativa desfavorável no comportamento biológico nos pacientes portadores de LLA. Contribui de maneira expressiva para este cenário, a grande concentração de fatores prognósticos negativos verificados na população adulta.

Atualmente valorizamos os fatores de prognóstico em 2 momentos: ao diagnóstico e após a indução. (Ganzel and Rowe)(Spinelli et al.) Os fatores prognósticos ao diagnóstico mais importantes, já descritos em 1988 por Hoelzer e colaboradores são: idade, número de leucócitos, imunofenotipagem, citogenética e genética molecular.(D Hoelzer et al.) A influência negativa no prognóstico com elevado número de leucócitos reflete altas taxas de massa tumoral e proliferação celular.(N. Gökbüget et al.) A idade ao diagnóstico é o fator prognóstico mais importante e de maneira progressiva, quanto maior a idade pior o prognóstico.

Em adultos existe mudança progressiva e significativa desfavorável no comportamento biológico nos pacientes portadores de LLA. Contribui de maneira expressiva para este cenário, a grande concentração de fatores prognósticos negativos verificados na população adulta.(Charles G Mullighan)

Mais recentemente o grupo de adolescentes e adultos jovens (AAJ) foi considerado um subgrupo especial para o tratamento da LLA. A definição do grupo AAJ varia de acordo com diferentes grupos. O National Cancer Institute (NCI) SEER database define pacientes AAJ com idade entre 15 a 29 anos, enquanto o NCI's AAJ Oncology Progress Review Group inclui pacientes com idade entre 15 e 39 anos. Este último grupo foi adotado pelo National Cancer Network. (Barr et al.)

A abordagem terapêutica neste grupo foi modificada para aproximar-se de protocolos terapêuticos pediátricos. Ribera et. al. fizeram uma revisão levando-se em consideração os conceitos atuais no tratamento da leucemia linfoblástica aguda LLA em AAJ.(J M Ribera et al.) Nesta revisão os autores apresentam considerações a respeito das características epidemiológicas e clinicobiológicas da LLA na população de AAJ. Enfatiza que vários estudos comparativos retrospectivos indicam a superioridade dos protocolos pediátricos sobre adultos. Os estudos prospectivos mais importantes em adultos jovens que utilizam protocolos semelhante aos pediátricos ou pediátricos não modificados também foram revisados, enfatizando sua viabilidade em pacientes de até pelo menos 40 anos de idade. Com esta abordagem pediátrica as taxas de sobrevida livre de eventos chegam a 60-65% ou mais. (DeAngelo et al.) (Boissel and Sender)(DeAngelo et al.) Stock e colaboradores, em estudo prospectivo de pacientes AAJ (16 a 39 anos), utilizando esquemas pediátricos intensivos, evidenciam a melhora significativa (em comparação com controles históricos) em AAJ com sobrevida livre de eventos e sobrevida global superior nesses pacientes. (Stock et al.)(Curran and Stock). A maioria dos adolescentes mais velhos com LLA pode ser curada com quimioterapia intensiva dependendo do risco ao diagnóstico e com a evolução da DRM durante o tratamento.

Se considerarmos todos os adultos com LLA tratados com quimioterapia ao redor de 84% (74-93%) atingem remissão completa ao término da indução A sobrevida livre de eventos (SLE) em diversos relatos, em 5 anos, em pacientes com idade inferior a 60 anos variou de 15 a 50%. Nos pacientes de 60 a 70 anos a SLE variou de 10 a 15%. (Tabela 1).

Tabela 1. Dados de remissão completa (RC)mortalidade relacionada ao tratamento (MRT) e Sobrevida livre de doença (SLD) em adultos submetidos a diversos esquemas quimioterápicos.

Estudo	n	Idade (anos)		Resposta		
		mediana	faixa	RC	MRT	SLD
CALGB19802	163	41	16-82	78	11	35% em 3 anos
GIMEMA ALL0288	778	27,5	12-60	82	7	29% em 9 anos
GMALL 05/93	1163	35	15-65	83	6	35-40% em 5 anos
GOELAMS 02	198	33	15-59	86	3	41% em 6 anos
Hyper CVAD	288	40	15-92	92	5	38% em 5 anos
JALSG ALL93	263	31	15-59	78	6	30% em 6 anos
LALA-94	922	33	15-55	84	5	36% em 5 anos
UCSF8707	84	27	16-59	93	1	53% em 5 anos

Na grande série de pacientes (N=1521) do estudo UKALLXII/ECOG2993 ficou muito claro o impacto da idade no prognóstico da LLA. A sobrevida é tipicamente desfavorável em pacientes idosos com LLA quando tratados com protocolos padrão. (Sive et al.)

Citogenética e análise Molecular

A citogenética é um dos fatores prognósticos mais importantes na LLA do adulto. A t(9;22), t(4;11), t(8;14), hipoploidia/triploidia e o cariótipo complexo (mais de 3 a 5 anormalidades cromossômicas) associadas a marcadores moleculares conferem um prognóstico desfavorável para a LLA. A mais importante anormalidade citogenética no adulto com LLA é o cromossomo Ph, com uma incidência de 15 a 30% que é definido como t(9;22)(q34;q11.2) como resultado da fusão do BCR-ABL1. (Jabbour, O'Brien, et al.) A introdução dos inibidores de tirosino-quinase mudaram a história natural dessa doença. (Soverini et al.)

Um novo subtipo de LLA foi recentemente identificado pela expressão dos genes que se agrupam com BCR-ABL1. Esta nova entidade é chamada de "Ph-like" e representa 15 a 20% dos adolescentes e adultos jovens. Esses pacientes apresentam resultados desfavoráveis e com sobrevida livre de doença de 25,8% em 5 anos.

Este grupo de pacientes com "Ph-like" tem ativação das quinases favorecendo uma proliferação aumentada de linfoblastos. As quebras na LLA "Ph-like" atingem somente o ABL com outros genes diferentes do BCR. Algumas dessas fusões são sensíveis aos inibidores da tirosino quinase in vitro,

principalmente o dasatinibe.(Charles G Mullighan)(Roberts et al.) Estudos prospectivos estão em andamento para avaliar o impacto do uso de drogas alvo no tratamento deste subtipo de LLA.

O encontro dos marcadores moleculares com a fusão de genes BCR/ABL e MLL-AF4 e os genes BAALC e IKAROS sinalizam o controle da proliferação, sobrevivência e auto-renovação das células progenitoras hematopoéticas, tendo significado prognóstico desfavorável.(Charles G. Mullighan).

Não se pretende nesse artigo detalhamento do cenário genético da LLA do adulto, tendo em vista publicações recentes extensas sobre esse assunto.(Charles G. Mullighan)(Roberts)

Doença Residual Mínima (DRM)

O fator prognóstico mais importante após a indução da remissão é a presença de doença residual mínima (DRM). Doença residual mínima é definida como o nível de doença não detectável por métodos convencionais de morfologia e que não é acompanhada de manifestações clínicas. Métodos mais sensíveis do que a avaliação morfológica, são fundamentais para avaliar a redução da massa tumoral pós quimioterapia. A informação da doença residual mínima pode assim ser utilizada como ferramenta mais sensível de obtenção de remissão como pode ser utilizada também para estratificação de risco dos pacientes e das decisões terapêuticas pós indução de remissão. Desde os primeiros trabalhos em crianças que evidenciavam o papel fundamental da doença residual mínima em termos de sobrevivência global e sobrevivência livre de doenças(Cave et al.), análises retrospectivas e uma grande meta-análise recente evidenciaram também em adultos o papel fundamental da DRM na manutenção da remissão. (Nicola Gökbuget, Kneba, et al.) (Berry et al.) (Nicola Gökbuget, Dombret, et al.) Berry e colaboradores realizaram uma meta-análise baseada em dados clínicos publicados com o objetivo de entender a associação da DRM com desfechos clínicos, como sobrevivência livre de eventos e sobrevivência global. Foram incluídos na análise 39 publicações com 13.637 pacientes no total. Foram incluídos 16 estudos com adultos (2076 pacientes), 20 estudos pediátricos (11.249 crianças) e 3 estudos (312 pacientes) com crianças e adultos. Para a população pediátrica a sobrevivência livre de eventos (SLE) foi de 77% versus 32% aos 10 anos nos pacientes com DRM negativa e positiva respectivamente. De forma similar nos adultos a sobrevivência livre de eventos era de 64% vs 21% na dependência da ausência ou presença da DRM respectivamente. Em ambos

os grupos o benefício de ter atingido a DRM negativa era evidente (HR 0,23; 95% IC 0,18-0,28). Em termos de sobrevida global (SG) o benefício era similar em ambos os grupos etários (HR 0,28; 95% IC 0,19-0,41). Apenas 15% dos pacientes com DRM positiva estavam vivos aos 10 anos quando comparados com 60% com DRM negativa. Também na análise de subgrupos, como método de detecção da DRM (PCR vs imunofenotipagem), momento da análise (pós indução ou pós consolidação), fenótipo (célula B ou célula T), Filadélfia positivo o impacto sobre a SLE e a SG era mantido. Os autores concluíram que a presença de doença residual significa a doença em si e que deve ser alvo de abordagens terapêuticas adicionais ou distintas.

A DRM passou a ser considerada por alguns autores inclusive mais importante do que a classificação genética da doença.(Brüggemann, Raff, and Kneba). Apesar de os métodos moleculares terem sido inicialmente mais utilizados na detecção da DRM atualmente a citometria de fluxo tem ganhado força pelo acesso ser mais fácil. Apesar do método de detecção e do protocolo de quimioterapia utilizados a DRM é um dos fatores prognósticos de maior impacto na atualidade na LLA de adultos e crianças. Existem alguns momentos em que a DRM ganha maior significado como ao final da indução. Neste momento a DRM tem valor prognóstico maior que os fatores clínicos e biológicos inicialmente usados para classificação de risco. A avaliação de DRM em momentos mais tardios, como no final da consolidação, é importante para os pacientes com DRM alta (> 0,01%) ao final da indução e para os portadores de LLA de linhagem T.(Athale et al.) A identificação do risco de recidiva permite estratificação e melhor decisão terapêutica em LLA, ou seja, pacientes com DRM >0,01% têm maior risco de recidiva e se beneficiarão com a intensificação terapêutica, inclusive identificando os pacientes elegíveis para TCTH em primeira remissão.(Campana). O grupo GMALL 07/03 considera pacientes LLA Ph1 negativo, com DRM > 10⁻⁴ após a indução (D71) e/ou após a 1ª consolidação (semana 16) no grupo de alto risco de DRM (MRD-HR) e qualificados para TCTH alogênico.(N. Gökbuget et al.)(Nicola Gökbuget, Kneba, et al.)

Concluindo, os fatores prognósticos desfavoráveis pós-indução são: o período superior a 3 a 4 semanas para a obtenção da remissão (falha indutória) e a presença de doença residual mínima. Também em relação ao transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) a DRM tem impacto prognóstico.

O nível de DRM em pacientes pediátricos e adultos antes do condicionamento do TCTH alogênico também tem impacto significativo na evolução pós- transplante e é o fator preditivo de recidiva mais importante pós TCTH. Pacientes com níveis de DRM maiores que 10^{-3} ou 0.1% de células leucêmicas no momento do transplante têm um prognóstico significativamente pior que aqueles com DRM negativa ou $< 10^{-3}$ (Nicola Gökbuget, Dombret, et al.) O grupo francês GRALL demonstrou que os únicos fatores prognósticos negativos incluíam DRM $\geq 10^{-4}$ após a consolidação e características genéticas desfavoráveis como presença de rearranjo do gene *MLL* e deleção gênica focal do *IKZF1* nas LLA de células precursoras B Ph1 negativo, na avaliação dos pacientes que utilizaram protocolos de tratamento intensivo pediátricos. (Dhedin et al.) Os outros fatores de risco tradicionais como leucometria, imunofenótipo e demais alterações genético-moleculares não foram significantes. Pacientes com resposta inicial pobre (DRM $>10^{-3}$) se beneficiaram com o TCTH.

O nível de DRM também mostrou impacto prognóstico na avaliação de TCTH para pacientes adultos com LLA, tratados com protocolos não baseados nos pediátricos, em uma coorte de Seattle: pacientes em CR1 e DRM negativa apresentaram as mesmas SG e SLE, com ou sem TCTH, enquanto os pacientes em CR2 e DRM negativa alcançaram maior sobrevida com o TCTH. (Cassaday et al.)

Há duas técnicas disponíveis para monitoramento da remissão da doença pós transplante: a detecção específica de DRM e a caracterização do quimerismo pós transplante. Os métodos mais sensíveis utilizados para avaliação de DRM são o rearranjo Ig/TCR por PCR e a citometria de fluxo (CF). Embora a primeira seja mais sensível, a citometria de fluxo é mais acessível no país, porém sendo imprescindível que os laboratórios ofereçam uma sensibilidade mínima de 10^{-4} para ter aplicabilidade clínica.

Pacientes com níveis baixos de DRM pós TCTH ($<10^{-3}$), podem converter o quimerismo misto em quimerismo completo pela imunoterapia pré-emptiva. (Sanchez et al.) (Schilham et al.), que demonstra a importância do monitoramento da DRM após TCTH. Embora não haja um protocolo para manejo clínico desses casos, o status da DRM permite uma perspectiva real para intervenção terapêutica racional após TCTH para prevenir recidiva da doença. (Sanchez et al.)

O grupo GMALL 07/03 divide, para fins de monitoramento de DRM, em LLA Ph1+ e negativo, pacientes LLA Ph1 negativo, com DRM > 10⁻⁴ após a indução (D71) e/ou após a 1ª consolidação (semana 16), foram colocados no grupo de alto risco de DRM (MRD-HR) e qualificados para TCTH alogênico. Nos casos de LLA Ph1+ o monitoramento é principalmente utilizado para definir tratamento após o TCTH, com uso de Imatinib para diminuir probabilidade de recidiva nos casos de reaparecimento de DRM + pós TCTH.(Nicola Gökbüget, Kneba, et al.) A persistência de DRM após 6 a 10 semanas após o início do Imatinib está relacionado à recidiva.(Nicola Gökbüget, Kneba, et al.) Também o protocolo PETHEMA ALL AR-03 tem como indicação de TCTH alogênico em 1ª remissão os pacientes Ph1 negativo de alto risco que apresentaram resposta com blastos >10% em MO no D14 ou DRM > 5x 10⁻⁴ após a 1ª consolidação.(Josep Maria Ribera, Oriol, Morgades, et al.) Ambos os protocolos utilizam PCR e CFM para detecção de DRM, não sendo as técnicas intercambiáveis pelas suas diferenças, devendo ser escolhida em protocolos clínicos de acordo com a disponibilidade e expertise do laboratório em cada serviço, a logística e a intenção de alteração do protocolo terapêutico.

Doença residual mínima positiva após a indução é indicativo de recidiva. O risco de recidiva é geralmente proporcional ao nível de doença residual mínima, principalmente no final da indução como descrito no do estudo GMALL. A DRM nesse estudo é um fator de prognóstico desfavorável independente.(Nicola Gökbüget, Kneba, et al.) A tabela 2 mostra a diferença em termos de sobrevida global dos pacientes com base no encontro da DRM na 16ª semana de tratamento tabela 2. Assim os fatores prognósticos desfavoráveis pós-indução são: o período superior a 3 a 4 semanas para a obtenção da remissão (falha indutória) e a presença de doença residual mínima positiva.

Tabela II. Impacto da doença residual mínima no protocolo GMALL 2003 (Nicola Gökbüget, Kneba, et al.)

Remissão Completa Contínua		Sobrevida Global		Sobrevida Global	
CCR					
	Resposta Molecular (%)	Falha Molecular (%)	Resposta Molecular (%)	Falha Molecular (%)	
Risco Standart					
Dia 71	69 +/- 3	42 +/- 6			

Semana 16	74 +/- 3	37 +/- 6	81 +/- 3	43 +/- 6 (com alo TMO) 31 +/- 7 (Sem alo TMO)
Alto Risco				
Dia 71	78 +/- 8	41 +/- 7		
Semana 16	75 +/- 8	29 +/- 12		
Dia 71 sem TMO	36 +/- 26	21 +/- 10		
Semana 16 sem TMO	50 +/- 35	19 +/- 17%		

Transplante Alogênico de Células Tronco-Hematopoéticas (alo-TCTH)

TMO em primeira remissão LLA Ph negativa

Os estudos prospectivos relativos ao papel do alo-TCTH em LLA do adulto foram todos baseados em randomizações genéticas, ter ou não ter doador.(Attal et al.)(Hunault et al.)(Cornelisson et al.)(Sebban et al.)(Huguet et al.) Todos esses estudos demonstravam que ter doador alogênico era superior a manter apenas quimioterapia ou transplante autólogo em termos de sobrevida livre de doença e o transplante autólogo não mostrava qualquer benefício em relação à quimioterapia isoladamente. Esses estudos mais antigos incluíram também pacientes com LLA Filadélfia positiva (LLA Ph).

O maior estudo prospectivo foi realizado pelo grupo inglês e publicado em 2008.(Goldstone et al.) Novamente era um estudo com randomização genética e a possibilidade de realização de transplante autólogo em pacientes sem doador identificado. Durante o período entre 1993 a 2006 foram incluídos 1929 pacientes. Pacientes com LLA Ph1 e os que não obtiveram remissão com quimioterapia inicial foram excluídos, ficando a análise restrita a 1150 pacientes. A análise de sobrevida global geral mostrou uma vantagem para os que dispunham de doador (53% versus 45% aos 5 anos, p=0,01). O benefício era restrito apenas aos pacientes de risco standard e não aos de alto risco. É interessante comentar que a alta taxa de MRT (36% aos 2 anos), verificada no grupo de alto risco, submetido a TCTH, familiar idêntico anulou o benefício da baixa recaída, diferentemente do que aconteceu com os pacientes do grupo de baixo risco, que também transplantaram. O grupo que fez quimioterapia e não dispunha de doador familiar, apresentou sobrevida estatisticamente melhor do que aqueles que realizaram TCTH autólogo, mostrando a falta de benefício dessa última opção. Revendo seus dados

os autores notaram que a MRT elevada nos pacientes de alto risco restringia-se aos que eram considerados de alto risco apenas pela idade. Quando separaram o grupo de alto risco por idade, a vantagem do alo-TCTH naqueles com menos de 35 anos era evidente.(Goldstone and Rowe).

Esses trabalhos demonstraram que o alo-TCTH era eficaz em termos de reduzir a recidiva e que o transplante autólogo não trazia benefícios nesse cenário.

Todos esses estudos foram realizados sem considerar a doença residual mínima hoje considerado fator prognóstico mais importante. Adicionalmente a definição de risco não foi a mesma em todos os grupos citados acima. Na era da monitorização da doença residual mínima, questiona-se especificamente a indicação de alo-TCTH nos pacientes classificados ao diagnóstico como de alto risco pelas características genéticas, número de glóbulos brancos e idade e que tenham resposta molecular precoce e sustentada. Não há estudos prospectivos randomizados ainda que possam nos guiar nesse sentido. O grupo alemão (GMALL) vem conduzindo um estudo prospectivo para responder exatamente a esse questionamento.

Alguns estudos prospectivos incluíram em seu desenho a análise da DRM, mesmo que a mesma não tenha sido utilizada para definir a estratégia terapêutica, esses estudos podem nos auxiliar diante de uma decisão clínica.(Josep Maria Ribera, Oriol, Morgades, et al.)(Dhédin et al.)

O grupo espanhol PETHEMA estudou 326 pacientes entre 15 a 60 anos classificados como alto risco (idade entre 30 a 60 anos, número de glóbulos brancos $> 30 \times 10^9/L$, t(4;11) ou outros rearranjos envolvendo MLL) e definiram o tratamento pós indução baseados na resposta citológica precoce (medula óssea no dia 14) e nível de DRM após primeira consolidação. Apenas pacientes com resposta citológica pobre e DRM positivas eram submetidos a alo-TCTH. Os demais, mesmo de alto risco, eram mantidos em tratamento quimioterápico apenas. A taxa de remissão completa (RC) foi de 87% e 71 pacientes foram alocados para alo-TCTH e 108 para quimioterapia. Mediana sobrevida livre de doença foi de 19 meses, com probabilidade de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos de 37%. A presença de DRM após primeira consolidação foi o único fator que em análise multivariada se manteve estatisticamente relacionado a menor SLD.(Josep Maria Ribera, Oriol, Morgades, et al.) Com uma probabilidade de SLD em 5 anos de 32% e 55% e sobrevida global (SG) aos 5 anos de 37% e 59% para pacientes submetidos a alo-TCTH e quimioterapia apenas respectivamente, os

autores concluíram, que pacientes que obtêm resposta molecular precoce, mesmo sendo de alto risco, apresentam resultados satisfatórios sem alo-TCTH.

O grupo francês em abordagem diferente, analisou os dados de DRM após término do estudo, sendo que todos os pacientes eram candidatos a alo-TCTH independente do risco, caso tivessem doador HLA idêntico relacionado ou não relacionado.(Dhédin et al.) Foram incluídos 522 pacientes com idades entre 19 e 55 anos classificados como de alto risco definidos de forma mais extensa. Eram considerados de alto risco nesse estudo todos os pacientes com (1) envolvimento em SNC, (2) hipodiploides/índice DNA, (3) resistência precoce a corticoesteróides, (4) resposta medular precoce pobre (>5% blastos após primeira semana indução), (5) remissão tardia, necessitando de ciclo adicional de quimioterapia para obtenção de RC, (6) DRM > 10^{-2} por PCR após primeiro curso de indução, (7) número de glóbulos brancos > $10^9/L$, (8) rearranjo MLL, t[4;11 e t(1;19) e/ou gene E2A-PBX, (9) cariótipo complexo, (10) CD10 negativo. Dos 955 pacientes entre 15 e 60 anos incluídos no estudo (GRAAL-2003 e GRAALL 2005), 880 (92%) obtiveram remissão completa, dos quais 522 foram classificados como alto risco e foram objeto da presente análise. A SG em 5 anos foi de 75% para o risco standard e 58% para os de alto risco. Dos 522 pacientes de alto risco candidatos a alo-TCTH em primeira remissão 282 (54%) foram submetidos ao procedimento enquanto os outros 240 sem doador mantiveram-se apenas e tratamento quimioterápico. Nesse estudo apenas pacientes com DRM > 10^{-3} pós indução tiveram benefício do alo-TCTH. Alo-TCTH foi relacionado nesse grupo com DRM elevada com melhora significativa de sobrevida livre de doença (HR 0,40, p=0,001). Pacientes com DRM inferior a esse valor não tiveram benefício do transplante. A MRT foi de 15,5% aos 3 anos com uma sobrevida global de 70% aos 3 anos pós TMO. A MRT foi especialmente elevada em pacientes com idade superior a 45 anos, sendo que os autores argumentam que pensam em utilizar regimes de condicionamento de intensidade reduzida nesse subgrupo em estudos futuros. Os autores concluem que a DRM passará a ser o fator decisivo na indicação de alo-TCTH em pacientes em primeira remissão.(Dhedin et al.)

TCTH em segunda ou remissões posteriores em LLA Ph negativa

Pacientes que recidivam após ou durante tratamento quimioterápico tem resposta terapêutica muito pobre. Em análise retrospectiva onde foram analisados os dados de vários grupos de estudo (1990 – 2013) dos EUA e da Europa, com 1706 pacientes adultos com LLA recidivada ou refratária. A mediana de idade do grupo todo foi de 34 anos (15-83 anos) e aproximadamente dois terços tinham idades entre 35 e 54 anos. A maioria dos pacientes (80%) tinham recidivado sem receber alo-TCTH, apenas 13% haviam recidivado pós alo-TCTH. Em 30% dos pacientes a recidiva ocorreu nos primeiros 6 meses e apenas 21% após os dois anos de tratamento. Dos pacientes que recidivaram pós TMO em 69% dos casos a recidiva ocorreu no primeiro ano pós TMO. A taxa de remissão completa declinou com o número de recidivas: 40% em primeiro resgate, 21% com segundo resgate e 11% a partir da terceira terapia de resgate. De mesma forma a SG diminui com cada nova recidiva ou tentativa de resgate (com um e três anos foi de 26% e 11%, 18% e 6% e 15% e 4%, respectivamente). Os fatores relacionados com obtenção de resposta completa à primeira tentativa de resgate foram idade ($p=0,0008$) e tempo até recidiva ($p<0,001$) tanto para os tratados apenas com quimioterapia quanto aos submetidos a alo-TCTH. O dado mais interessante foi a taxa inferior de remissão completa em pacientes com número de glóbulos brancos ao diagnóstico $> 30 \times 10^9/L$ (34% vs 45%, $p=0,011$).

A taxa de alo-TCTH pós-recidiva foi de 28%, variando entre 15% a 54%. Dos pacientes, porém que obtiveram uma segunda remissão 51% foram submetidos a alo-TCTH. Nesse cenário fazer alo-TCTH teve impacto significativo sobre a sobrevida global (Mantel-Byar, $P<0.001$). Apesar de outros trabalhos terem confirmado o papel do alo-TCTH pós obtenção de remissão, idade (<35 anos) e tempo até recidiva também como os fatores prognósticos mais importantes para sobrevida global, não sendo estudo prospectivo, podem ter sido submetidos ao alo-TCTH pacientes em melhores condições clínicas e com menos comorbidades.(Fielding et al.)(Oriol et al.)

TCTH na LLA Filadélfia positiva (LLA Ph)

Aproximadamente 25% dos adultos com LLA apresentam a expressão da proteína oncogênica BCR-ABL que é resultante da translocação t(9;22) conhecida como cromossomo Filadélfia (LLA Ph). (Maino et al.)

A LLA Ph tem prognóstico desfavorável e tratamento convencional leva a resultados desanimadores e com uma mediana de sobrevida de apenas 8 meses. (Schaffel and Simões) (Dieter Hoelzer et al.)

Com o advento dos inibidores específicos da tirosina quinase (ITQ) e a sua utilização desde o início do tratamento quimioterápico, o TCTH e o uso destas medicações após o TCTH apontam para um futuro mais promissor para estes pacientes. (Josep Maria Ribera, Oriol, González, et al.) (Wassmann et al.). A administração do imatinibe na dose de 400-600 mg com a quimioterapia aumentou a taxa de RC (~95%) e da negatividade do BCR-ABL (50%) (MDACC, PETHEMA, JALSG, GMALL), e não aumentou significativamente a toxicidade da quimioterapia (PETHEMA). A associação de uma tirosina quinase à quimioterapia convencional atinge taxas de remissão ao redor de 90% e podendo chegar a 100% em estudos que preconizam esquemas de quimioterapia com menor toxicidade. (Tanguy-Schmidt et al.) Com base nesses dados, não há justificativa para a omissão de um ITQ no tratamento de indução, porém, não existem estudos randomizados para a escolha do ITQ (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) sendo porém a maior experiência com imatinibe. A sobrevida livre de eventos foi observada em 75% dos pacientes em 20 meses para o imatinibe e de 64% aos 24 meses com o dasatinibe. (Foa et al.) (Rousselot et al.) (Farhad Ravandi et al.). Dados mais recentes com Ponatinibe, apesar de tempo de seguimento ainda muito curto, apontam para uma resposta superior ao que se via com o Imatinibe ou Dasatinibe. (Jabbour, Kantarjian, et al.) (Sasaki et al.) (Jabbour, Short, et al.).

Em relação ao papel do transplante de CTH o grupo francês comparou dois esquemas de quimioterapia (intensa versus leve) associado a Imatinibe em um grupo de 268 pacientes adultos (mediana idade 47 anos) com LLA Ph. A taxa de obtenção de remissão completa foi superior nos pacientes que receberam esquema quimioterápico menos intenso (98% vs 91%, p=0,006) enquanto a taxa de obtenção de resposta molecular maior (3 logs) foi semelhante nos dois grupos (66% vs 64%). Com uma mediana de seguimento de 4,8 anos a sobrevida livre de eventos e sobrevida global aos 5 anos foi estimada em 37,1% e 45,6% respectivamente. Pacientes que receberam transplante

alo-TCTH em primeira remissão tiveram um benefício claro em termos de sobrevida livre de recidiva (HR 0,69, $p=0,036$) e sobrevida global (HR 0,64, $p=0,02$). Aos pacientes que obtinham resposta molecular maior e não possuíam doador HLA idêntico era oferecido o transplante autólogo. Interessante que na situação da resposta molecular maior não houve diferença em termos de sobrevida global ou livre de eventos entre os submetidos a transplante autólogo ou alo-TCTH. Novamente o número de glóbulos brancos ao diagnóstico correlacionava-se inversamente com desfecho pós TMO.

O Intergroup dos EUA (F. Ravandi et al.) obteve dados semelhantes quando utilizando hyper-CVAD com Dasatinibe como tratamento de primeira linha. Os autores avaliaram 94 pacientes com idade mediana de 44 anos, dos quais 88% obtiveram remissão completa. Pacientes que eram submetidos a alo-TCTH em primeira remissão mostravam uma vantagem em termos de sobrevida livre de recidiva e sobrevida global. Quando, porém, analisado separadamente o grupo que havia obtido resposta molecular maior (N=76) não havia diferença em termos de sobrevida livre de recidiva aos dois anos entre pacientes submetidos a alo-TCTH e pacientes que haviam recebido apenas quimioterapia e Dasatinibe (65% vs 53%, $p=0,783$) respectivamente.

Os pacientes com LLA Ph+ têm sido transplantados rotineiramente com doadores familiares ou não aparentados, em primeira remissão. Em alguns estudos, é oferecido aos pacientes transplante alogênico mieloablativo até a idade de 55 anos, entretanto a TRM aumenta com a idade.

O transplante com condicionamento de intensidade reduzida (RIC) está começando a ser utilizado de uma forma mais ampla englobando pacientes com idade mais avançada e com comorbidades. (Ram et al.)

O transplante autólogo em LLA, que nunca mostrou benefício na LLA Ph negativa e na LLA Ph positiva na era pré ITQ, com os dados de que pacientes que tenham obtido resposta molecular maior não parecem ter um benefício claro com alo TCTH, tem sido rediscutido. Em análise retrospectiva o grupo europeu de TMO avaliou os pacientes com LLA Ph+ submetidos a alo-TCTH aparentado e não aparentado e compararam com os resultados obtidos com os pacientes submetidos a transplante autólogo entre os anos de 2007 e 2014. Foram avaliados 569 transplantes com mediana de idade de 46 anos (autólogo) e 40 anos (alo-TCTH). A sobrevida global e livre de doença em dois

anos não diferiu entre os pacientes submetidos a alo-TCTH (aparentado ou não aparentado ou transplante autólogo (55% vs 60% vs 53% respectivamente, $p=0,68$), assim como a sobrevida global aos 2 anos (70% vs 69% vs 70%). A recidiva, apesar de significativamente mais elevada após transplante autólogo (47% vs 28% aparentado vs 19% não aparentado) foi compensada com a MRT mais elevada pós alo-TCTH especialmente não aparentado (0% auto vs 14,1% alo aparentado vs 19% alo não aparentado, $p<0,0001$). Apesar da taxa maior de recidiva, a mortalidade relacionada ao procedimento consideravelmente mais alta nesse grupo levou os autores a considerarem que o transplante autólogo e alogênico têm benefício semelhante nessa patologia em adultos em pacientes em primeira remissão, com resposta molecular maior. Outros dois grupos confirmaram esses dados ((Wetzler et al.)(Chalandon et al.)

Dois aspectos são críticos na decisão da escolha do tipo de transplante: apenas pacientes que fizeram uso de ITQ desde o início do tratamento e pacientes em remissão e com resposta molecular de pelo menos 3 logs podem beneficiar-se do transplante autólogo na LLA Ph+. O uso de ITQ pós transplante autólogo, assim como no caso do TMO alogênico deve ser sempre mantido. Existe atualmente esse consenso que os ITQs devam ser administrados após TCTH alogênico, apesar de um único estudo randomizado não ter demonstrado diferenças quando se comparou utilização profilática versus baseada em DRM. (Pfeifer et al.). A terapêutica com ITQ deverá ser iniciada assim que possível pós – transplante, em geral ao redor do dia 30-45. O tempo de manutenção do ITQ pós TMO não está bem estabelecido, mas na maioria dos estudos se mantém por 24 meses. Como não há estudos randomizados com a estratégia de manutenção do ITQ pós TMO, não é claro se esta abordagem aumenta a sobrevida livre de recidiva. Mas a recomendação tem sido manter o ITQ pós TMO tendo em vista da alta taxa de recidiva em dados históricos.

O papel do monitoramento da BCR-ABL é importante no primeiro ano pós-transplante, mas a normatização para a quantificação para o P190 requer metodologia mais apurada e a interpretação dos resultados não é clara como na identificação da P210 da LMC. De qualquer maneira recomenda-se fazer o monitoramento em medula óssea e não sangue periférico como é o caso na LMC. (Maino et al.)

Com a melhora de sobrevida com inibidores de segunda e terceira geração o papel do alo-TCTH em primeira remissão, ainda indicado, poderá no futuro ser rediscutido. Os dados, porém até o momento ainda indicam que pacientes que obtenham remissão completa com quimioterapia e inibidor de tirosino-quinase devem ser submetidos a alo-TCTH em primeira remissão.

A escolha do doador de CTH

Classicamente os estudos em LLA Ph negativa foram realizados com randomização genética, ter ou não doador. A melhora dos registros internacionais de doadores e especialmente o transplante haploidentico com ciclofosfamida pós TMO ampliou o número de doadores disponíveis. O registro norte americano de TMO (CIBMTR) evidenciou em análise retrospectiva de 1458 pacientes com transplantados nos EUA entre 2000 e 2011.(Segal et al.) Idade mediana foi de 37 anos (18-169 anos). A comparação entre pacientes com compatibilidade 8/8 e doadores relacionados HLA identicos não mostraram qualquer diferença em termos de sobrevida global e mortalidade relacionada ao procedimento. Já quando foram analisados transplantes com doadores com compatibilidade de 7/8 a mortalidade geral e relacionada ao procedimento era consideravelmente mais alta em relação a doadores familiares (HR 1,92) e também superior a doadores não aparentados com compatibilidade 8/8. A incidência de DECH aguda e crônica era superior nos transplantes com doadores não aparentados em relação ao de irmãos mas com inferior taxa de recidiva. Concluíram os autores que na ausência de um doador HLA idêntico familiar o uso de doadores não aparentados com compatibilidade de pelo menos 8/8 resultava em resultado similar.

Com a introdução do transplante com doador familiar haploidentico utilizando a plataforma com ciclofosfamida pós TMO introduzida pelo grupo da John Hopkins, hoje considera-se que todo paciente tem um doador para alo-TCTH. (Kanakry et al.) O uso de doadores familiares haploidenticos tem sido empregados para transplantes de doenças malignas e não malignas. No caso da LLA do adulto o transplante com doador haploidentico tem demonstrado resultados semelhantes ao de doadores não aparentados (N. et al.)(Nishiwaki et al.)(McCurdy et al.)(Symons et al.). O mais importante atualmente é ter a disposição o doador de forma mais ágil e menos cara possível.

Perspectivas Futuras

Após muitos anos sem novidades no tratamento da LLA do adulto, exceto pelo advento dos ITQs para o tratamento da LLA Ph, nos últimos anos vimos o cenário modificar de forma radical. Começamos a desvendar melhor a biologia da doença(Charles G. Mullighan)(Roberts), novas entidades foram descritas como a LLA-Ph like(Jain et al.) compreendemos que deveríamos tratar adultos como crianças(Siegel et al.). Novas terapias mais inteligentes surgiram como os anticorpos bi-específicos(Jabbour, Pui, et al.) como o Blinatumomabe e a terapia celular com as células T geneticamente modificadas(June et al.)(Brentjens et al.). Nesse cenário o tratamento da LLA deverá ser reescrito nos próximos anos desde o tratamento inicial. Ainda não temos estudos prospectivos avaliando abordagens terapêuticas específicas para os sub-grupos descritos (Ph-like, grupo de adolescentes e adultos jovens) e também não temos estudos prospectivos com a inclusão das novas drogas e da imunoterapia já no início do tratamento da LLA. Enquanto, porém todas essas inovações ainda não estiverem disponíveis no Brasil e de forma ampla para todos, acreditamos que resumimos nesse texto as melhores recomendações possíveis disponíveis até o momento.

Resumo das recomendações para Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) em pacientes adultos com Leucemia Linfóide Aguda

Testes diagnósticos ao diagnóstico

Imunofenotipagem completa na busca de marcadores para definição diagnóstica, monitoramento da DRM e possíveis alvos terapêuticos

Cariótipo e análise molecular para pesquisa especialmente do BCR-ABL, rearranjos MLL e outros possíveis alvos terapêuticos

Propostas para a DRM

Metodologias: disponíveis e com expertise do laboratório da instituição: Imunofenotipagem (CF), PCR (transcritos de fusão e rearranjo gênico *Ig/TCR*).

Para DRM por Citometria de Fluxo sugerimos protocolo de consenso do grupo de DRM da SBTMO para 4 fluorescências (Ikoma et al.) e do Grupo Euroflow para 8 fluorescências (Theunissen et al.)

Recomenda-se efetuar a pesquisa de DRM: (como proposto pelo estudo ALL-BFM SCT 2003) (Brüggemann, Raff, Flohr, et al.)

Pré- TCTH (<15 dias)

Pós TCTH: D+ 30±15 (menor fator preditivo),

D+ 60 ± 15

D+ 90 ± 30

D+ 180 ± 30

D+ 365 ± 60

Tipo de TCTH	Indicação	Grau	Evidência
Alogênico em 1ª RC	Em todos os subgrupos de risco (TRM alta em pacientes > 35 anos)	A	1++
Alogênico ≥ 2ª RC	Sim	B	2++
Autólogo	Não indicado em substituição ao alogênico (TCTH autólogo similar a quimioterapia) em LLA Ph negativa Poderá ser indicado em LLA Ph+ com DRM negativa	B	2++
Com doença ativa	Não indicado		
Alogênico Aparentado <i>versus</i> Não aparentado (10/10)	Similar em sobrevida (complicações diferentes)	B	2++
Cordão umbilical <i>versus</i> medula óssea	Similar	B	2++
Haploidentico <i>versus</i> não aparentado e cordão umbilical	Similar	B	2++
	Tipo de condicionamento		
Mieloablativo	Aparente superioridade da TBI sem significancia comprovada	B	2++
Não Mieloablativo	Indicação possível (dados insuficientes para indicação universal) Indicado para pacientes em Remissão e com restrições ao condicionamento mieloablativo	-	-
	Detecção de DRM		

	Uso estabelecido para definição prognóstica pré e pós TMO, além de orientar medidas terapêuticas pré-emptivas ou alternativas	-	-
	LLA – Ph+		
Imatinib (ou outra TKI) Pré e Pós TCTH alogênico em LLA Ph+	Sim Diferentes esquemas de administração Tratamento profilático aparentemente superior ao pré-emptivo Início ao redor do D+40 pós TCTH Período – 24 meses Controle com BCR-ABL por PCR-RT	B	2++

RC= remissão completa; TBI= *Total body irradiation*; DRM= Doença residual mínima

Referências Bibliográficas

- Athale, Uma H., et al. "Minimal Residual Disease and Childhood Leukemia: Standard of Care Recommendations From the Pediatric Oncology Group of Ontario MRD Working Group." *Pediatric Blood and Cancer*, 2016, doi:10.1002/pbc.25939.
- Attal, M., et al. "Consolidation Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective, Randomized Trial Comparing Allogeneic versus Autologous Bone Marrow Transplantation and Testing the Impact of Recombinant Interleukin-2 after Autologous Bone Marrow Tran." *Blood Journal*, vol. 86, no. 4, 1995, pp. 1619–28.
- Barr, Ronald D., et al. "Incidence and Incidence Trends of the Most Frequent Cancers in Adolescent and Young Adult Americans, Including 'Nonmalignant/Noninvasive' Tumors." *Cancer*, 2016, doi:10.1002/cncr.29867.
- Bassan, Renato, and Dieter Hoelzer. "Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 29, no. 5, 2011, pp. 532–43, doi:10.1200/JCO.2010.30.1382.
- Berry, Donald A., et al. "Association of Minimal Residual Disease with Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-Analysis." *JAMA Oncology*, 2017, doi:10.1001/jamaoncol.2017.0580.
- Boissel, Nicolas, and Leonard S. Sender. "Best Practices in Adolescent and Young Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Focus on Asparaginase." *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, vol. 4, no. 3, 2015, pp. 118–28, doi:10.1089/jayao.2015.0014.
- Brentjens, Renier J., et al. "CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia." *Science Translational Medicine*,

2013, doi:10.1126/scitranslmed.3005930.

- Brüggemann, Monika, Thorsten Raff, Thomas Flohr, et al. "Clinical Significance of Minimal Residual Disease Quantification in Adult Patients with Standard-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia." *Blood*, 2006, doi:10.1182/blood-2005-07-2708.
- Brüggemann, Monika, Thorsten Raff, and Michael Kneba. "Has MRD Monitoring Superseded Other Prognostic Factors in Adult ALL?" *Blood*, 2012, doi:10.1182/blood-2012-06-379040.
- Campana, Dario. "Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia." *Hematology*, vol. 2010, no. 1, 2010, pp. 7–12, doi:10.1182/asheducation-2010.1.7.
- Cassaday, Ryan D., et al. "Evaluation of Allogeneic Transplantation in First or Later Minimal Residual Disease – Negative Remission Following Adult-Inspired Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia." *Leukemia and Lymphoma*, 2016, doi:10.3109/10428194.2016.1160080.
- Cave, H., et al. "Clinical Significance of Minimal Residual Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer--Childhood Leukemia Cooperative Group." *N Engl J Med*, 1998, doi:10.1056/nejm199808273390904.
- Chalandon, Yves, et al. "Randomized Study of Reduced-Intensity Chemotherapy Combined with Imatinib in Adults with Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia." *Blood*, vol. 125, no. 24, 2015, pp. 3711–19, doi:10.1182/blood-2015-02-627935.
- Cornelisson, J. J., et al. "Myeloablative Allogeneic versus Autologous Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in First Remission: A Prospective Sibling Donor versus No-Donor Comparison." *Blood*, 2009, doi:10.1182/blood-2008-07-168625.
- Curran, Emily, and Wendy Stock. "How I Treat Acute Lymphoblastic Leukemia in Older Adolescents and Young Adults." *Blood*, vol. 125, no. 24, 2015, pp. 3702–10, doi:10.1182/blood-2014-11-551481.
- DeAngelo, D. J., et al. "Long-Term Outcome of a Pediatric-Inspired Regimen Used for Adults Aged 18–50 Years with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia." *Leukemia*, vol. 29, no. 3, 2015, pp. 526–34, doi:10.1038/leu.2014.229.
- Dhedin, N., et al. "Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia." *Blood*, 2015, doi:10.1182/blood-2014-09-599894.
- Dhédin, Nathalie, et al. "Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia." *Blood*, 2015, doi:10.1182/blood-2014-09-599894.
- Faderl, Stefan, et al. "Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Concepts and Strategies." *Cancer*, vol. 116, no. 5, 2010, pp. 1165–76, doi:10.1002/cncr.24862.
- Fielding, Adele K., et al. "Outcome of 609 Adults after Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 Study." *Blood*, 2007, doi:10.1182/blood-2006-05-018192.
- Foa, Robin, et al. "Dasatinib as First-Line Treatment for Adult Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia." *Blood*, vol. 118, no. 25, 2011, pp. 6521–28, doi:10.1182/blood-2011-05-351403.

- Ganzel, Chezi, and Jacob M. Rowe. "Prognostic Factors in Adult Acute Leukemia." *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 25, no. 6, 2011, pp. 1163–87, doi:10.1016/j.hoc.2011.09.017.
- Gökbuget, N., et al. "Risk/MRD Adapted GMALL Trials in Adult ALL." *Annals of Hematology*, vol. 83 Suppl 1, 2004, pp. 129–31, doi:10.1007/s00277-004-0850-2.
- Gökbuget, Nicola, Michael Kneba, et al. "Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia and Molecular Failure Display a Poor Prognosis and Are Candidates for Stem Cell Transplantation and Targeted Therapies." *Blood*, 2012, doi:10.1182/blood-2011-09-377713.
- Gökbuget, Nicola, Hervé Dombret, et al. "Minimal Residual Disease Level Predicts Outcome in Adults with Ph-Negative B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia." *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, 2019, doi:10.1080/16078454.2019.1567654.
- Goldstone, Anthony H., 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/." *Blood*, 2008, doi:10.1182/blood-2007-10-116582.
- Goldstone, Anthony H., and Jacob M. Rowe. "Transplantation in Adult ALL." *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2009, doi:10.1182/asheducation-2009.1.593.
- Hoelzer, D, et al. "Prognostic Factors in a Multicenter Study for Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults." *Blood*, vol. 71, no. 1, 1988, pp. 123–31, doi:10.1016/S0733-8635(02)00027-X.
- Hoelzer, Dieter, et al. "Acute Lymphoblastic Leukemia." *ASH Education Program Book*, vol. 2002, no. 1, 2002, pp. 162–92, doi:10.1182/asheducation-2002.1.162.
- Huguet, Françoise, et al. "Pediatric-Inspired Therapy in Adults with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 6, 2009, pp. 911–18, doi:10.1200/JCO.2008.18.6916.
- Hunault, Mathilde, et al. "Better Outcome of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia after Early Genoidentical Allogeneic Bone Marrow Transplantation (BMT) than after Late High-Dose Therapy and Autologous BMT: A GOELAMS Trial." *Blood*, vol. 104, no. 10, 2004, pp. 3028–37, doi:10.1182/blood-2003-10-3560.
- Ikoma, Maura Rosane Valério, et al. "Proposal for the Standardization of Flow Cytometry Protocols to Detect Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia." *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, vol. 37, no. 6, 2015, pp. 406–13, doi:10.1016/j.bjhh.2015.07.012.
- Jabbour, Elias, Hagop Kantarjian, et al. "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." *The Lancet Oncology*, vol. 16, no. 15, 2015, pp. 1547–55, doi:10.1016/S1470-2045(15)00207-7.

- Jabbour, Elias, Nicholas J. Short, 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." *The Lancet Haematology*, 2018, doi:10.1016/S2352-3026(18)30176-5.
- Jabbour, Elias, Susan O'Brien, et al. "New Insights into the Pathophysiology and Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia." *Cancer*, 2015, doi:10.1002/cncr.29383.
- Jabbour, Elias, Ching Hon Pui, et al. "Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia." *JAMA Oncology*, 2018, doi:10.1001/jamaoncol.2018.1915.
- Jain, Nitin, et al. "Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia: A High-Risk Subtype in Adults." *Blood*, 2017, doi:10.1182/blood-2016-07-726588.
- June, Carl H., et al. "CAR T Cell Immunotherapy for Human Cancer." *Science*, 2018, doi:10.1126/science.aar6711.
- Kanakry, Christopher G., et al. "Modern Approaches to HLA-Haploidentical Blood or Marrow Transplantation." *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2016, doi:10.1038/nrclinonc.2015.128.
- Maino, Elena, et al. "Current and Future Management of Ph/BCR-ABL Positive ALL." *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2014, doi:10.1586/14737140.2014.895669.
- McCurdy, S. R., et al. "Nonmyeloablative Hla-Haploidentical (NMA Haplo) Bmt with High-Dose Posttransplantation Cyclophosphamide (PTCY) Is Associated with Similar Outcomes to Matched Bmt When Stratified by Disease Risk Index (DRI)." *Blood*, 2014.
- Mullighan, Charles G. "The Genomic Landscape of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Young Adults." *Hematology*, 2014, doi:10.1182/asheducation-2014.1.174.
- Mullighan, Charles G. "The Molecular Genetic Makeup of Acute Lymphoblastic Leukemia." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, doi:10.1182/asheducation-2012.1.389.
- N., Claude Gorin, et al. "T Repleted Haploidentical Mismatch Allogeneic versus Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Acute Leukemia in Complete Remission: A Pair-Matched Analysis from the Alwp." *Bone Marrow Transplantation*, 2014, doi:http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2014.45.
- Nishiwaki, S., et al. "Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation from Alternative Sources for Adult Philadelphia Chromosome-Negative ALL: What Should We Choose When No HLA-Matched Related Donor Is Available." *Bone Marrow Transplantation*, 2013, doi:10.1038/bmt.2013.20.
- Oriol, Albert, et al. "Outcome after Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult Patients Included in Four Consecutive Risk-Adapted Trials by the PETHEMA Study Group." *Haematologica*, vol. 95, no. 4, 2010, pp. 589–96, doi:10.3324/haematol.2009.014274.
- Pfeifer, H., et al. "Randomized Comparison of Prophylactic and Minimal Residual Disease-Triggered Imatinib after Allogeneic Stem Cell Transplantation for BCR-ABL1-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia." *Leukemia*, vol. 27, no. 6, 2013, pp. 1254–62, doi:10.1038/leu.2012.352.
- Ram, Ron, et al. "Non-Myeloablative Conditioning with Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

- for the Treatment of High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia.” *Haematologica*, 2011, doi:10.3324/haematol.2011.040261.
- Ravandi, F., et al. “US Intergroup Study of Chemotherapy plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome Positive ALL.” *Blood Advances*, 2016, doi:10.1182/bloodadvances.2016001495.
- Ravandi, Farhad, 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*, vol. 116, no. 12, 2010, pp. 2070–77, doi:10.1182/blood-2009-12-261586.
- Ribera, J M, et al. “Comparison of the Results of the Treatment of Adolescents and Young Adults with Standard-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia with the Programa Espanol de Tratamiento En Hematologia Pediatric-Based Protocol ALL-96.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 11, 2008, pp. 1843–49, doi:10.1200/JCO.2007.13.7265.
- Ribera, Josep Maria, Albert Oriol, Marcos González, et al. “Concurrent Intensive Chemotherapy and Imatinib before and after Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Final Results of the CSTIBES02 Trial.” *Haematologica*, vol. 95, no. 1, 2010, pp. 87–95, doi:10.3324/haematol.2009.011221.
- Ribera, Josep Maria, Albert Oriol, Mireia Morgades, et al. “Treatment of High-Risk Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Adults According to Early Cytologic Response and Minimal Residual Disease after Consolidation Assessed by Flow Cytometry: Final Results of the PETHEMA .” *Journal of Clinical Oncology*, 2014, doi:10.1200/JCO.2013.52.2425.
- Roberts, Kathryn G., et al. “Genetic Alterations Activating Kinase and Cytokine Receptor Signaling in High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia.” *Cancer Cell*, 2012, doi:10.1016/j.ccr.2012.06.005.
- Roberts, Kathryn G. “Genetics and Prognosis of ALL in Children vs Adults.” *Hematology*, 2019, doi:10.1182/asheducation-2018.1.137.
- Rousselot, Philippe, et al. “Dasatinib and Low-Intensity Chemotherapy in Elderly Patients with Philadelphia Chromosome-Positive ALL.” *Blood*, vol. 128, no. 6, 2016, pp. 774–82, doi:10.1182/blood-2016-02-700153.
- Sanchez, Joaquin, et al. “Clinical Value of Immunological Monitoring of Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukaemia after Allogeneic Transplantation.” *British Journal of Haematology*, 2004, doi:10.1111/j.1365-2141.2002.3311a.x.
- Sasaki, Koji, 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*, vol. 122, no. 23, 2016, pp. 3650–56, doi:10.1002/cncr.30231.
- Schaffel, R., and B. P. Simões. “Phyladelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia.” *Revista*

Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, vol. 30, no. SUPPL. 1, 2008, doi:10.1590/S1516-84842008000500013.

- Schilham, M. W., et al. "Is There a Role for Minimal Residual Disease Levels in the Treatment of ALL Patients Who Receive Allogeneic Stem Cells?" *Bone Marrow Transplantation*, 2005, doi:10.1038/sj.bmt.1704847.
- Sebban, Catherine, et al. "Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission: A Comparative Study." *Journal of Clinical Oncology*, 1994, doi:10.1200/JCO.1994.12.12.2580.
- Segal, Eric, et al. "Comparing Outcomes of Matched Related Donor and Matched Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplants in Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia." *Cancer*, 2017, doi:10.1002/cncr.30737.
- Siegel, Stuart E., et al. "Pediatric-Inspired Treatment Regimens for Adolescents and Young Adults With Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia." *JAMA Oncology*, 2018, doi:10.1001/jamaoncol.2017.5305.
- Sive, Jonathan I., et al. "Outcomes in Older Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL): Results from the International MRC UKALL XII/ECOG2993 Trial." *British Journal of Haematology*, 2012, doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09095.x.
- Soverini, Simona, et al. "Treatment and Monitoring of Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia Patients: Recent Advances and Remaining Challenges." *Journal of Hematology and Oncology*, 2019, doi:10.1186/s13045-019-0729-2.
- Spinelli, Orietta, et al. "Prognostic Significance and Treatment Implications of Minimal Residual Disease Studies in Philadelphia-Negative Adult Acute Lymphoblastic Leukemia." *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, vol. 6, no. 1, 2014, doi:10.4084/mjhid.2014.062.
- Stock, Wendy, et al. "Dose Intensification of Daunorubicin and Cytarabine during Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Cancer and Leukemia Group B Study 19802." *Cancer*, vol. 119, no. 1, 2013, pp. 90–98, doi:10.1002/cncr.27617.
- Symons, Heather J., et al. "Haploidentical BMT Using Fully Myeloablative Conditioning, T Cell Replete Bone Marrow Grafts, and Post-Transplant Cyclophosphamide (PT/Cy) Has Limited Toxicity and Promising Efficacy in Largest Reported Experience with High Risk Hematologic Malignancies." *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2015, doi:10.1016/j.bbmt.2014.11.019.
- Tanguy-Schmidt, Aline, et al. "Long-Term Follow-Up of the Imatinib GRAAPH-2003 Study in Newly Diagnosed Patients with De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A GRAALL Study." *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2013, doi:10.1016/j.bbmt.2012.08.021.
- Theunissen, Prisca, et al. "Standardized Flow Cytometry for Highly Sensitive MRD Measurements in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia." *Blood*, 2017, doi:10.1182/blood-2016-07-726307.
- Wassmann, Barbara, et al. "Alternating versus Concurrent Schedules of Imatinib and Chemotherapy

as Front-Line Therapy for Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL).” *Blood*, vol. 108, no. 5, 2006, pp. 1469–77, doi:10.1182/blood-2005-11-4386.

Wetzler, Meir, et al. “Autologous Transplantation for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Achieves Outcomes Similar to Allogeneic Transplantation: Results of CALGB Study 10001 (Alliance).” *Haematologica*, 2014, doi:10.3324/haematol.2013.085811.