

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

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação, acúmulo e infiltração de células imaturas linfóides, 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, já nos adultos ela representa 20% das leucemias agudas com sobrevida global prolongada em torno de 30 a 40%. Figura 1.

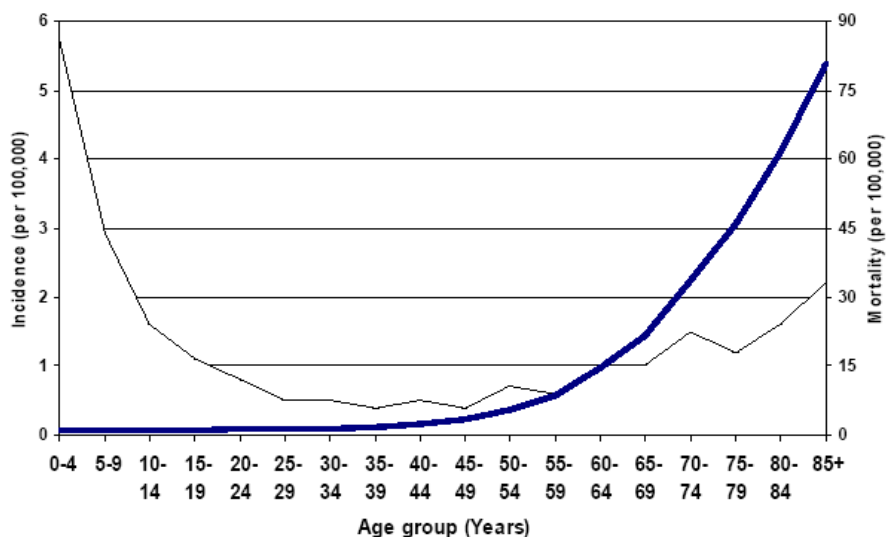


Figura 1- incidência e mortalidade da LLA por grupo de idade

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. Rowe(1)

Os fatores de prognóstico ao diagnóstico são: idade, número de leucócitos, imunofenotipagem, citogenética e genética molecular.

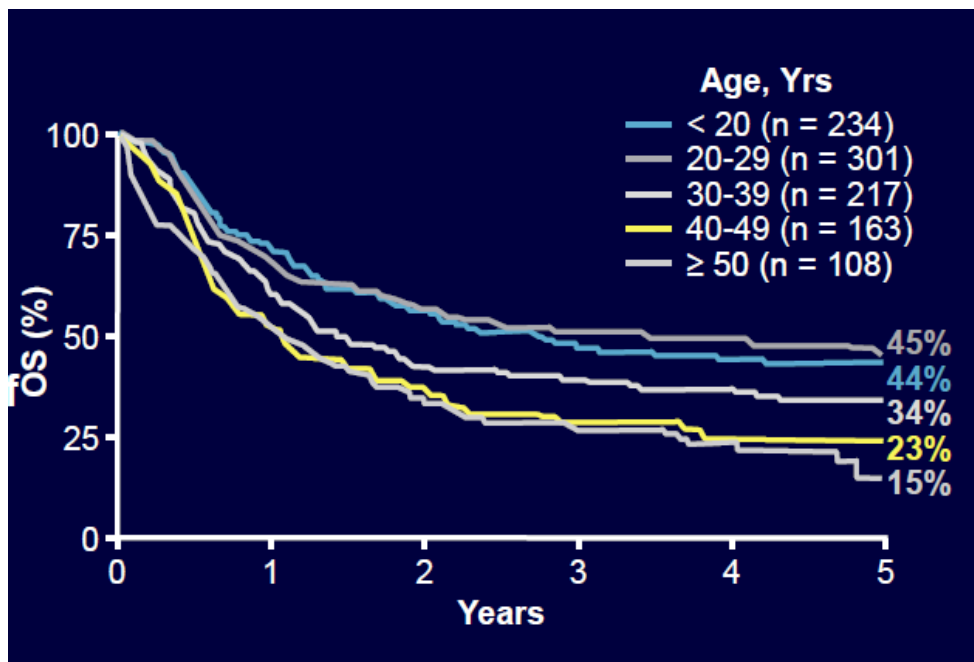
A idade ao diagnóstico é o fator prognóstico mais importante e de maneira progressiva, quanto maior a idade pior o prognóstico.

Pacientes com idade inferior a 35 anos tem prognóstico favorável e com o passar da idade o prognóstico torna-se desfavorável (> 40, > 60, > 70 anos). A taxa de mortalidade relacionada ao transplante (TRM) é alta em pacientes com idade superior a 35 anos. Rowe¹

Adultos tratados com quimioterapia atingem remissão completa ao termino da indução ao redor de 84% (74-93%). 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%.

Na grande série de pacientes (N=1521) do estudo UKALLXII/ECOG2993 a figura (2) mostra o impacto da idade no prognóstico da LLA. A sobrevida é tipicamente desfavorável em pacientes idosos com LLA quando tratados com protocolos padrão. Rowe et al.(2)

Figura 2 -A sobrevida diminui com idade de 35 anos. p< 0.001



OS (%) = Sobrevida Age(Yrs) = idade em anos Years= anos

Leucometria: o número de leucócitos que conferem prognóstico desfavorável é:

LLA- linhagem B > 30.000 / mm³

LLA- linhagem T > 100 .000 / mm³

A influência negativa no prognóstico com elevado número de leucócitos reflete altas taxas de massa tumoral e proliferação celular.

Vários estudos demonstraram que a detecção de **Doença residual mínima** (DRM) em adultos e crianças com LLA se correlaciona significativamente com a evolução clínica. A identificação do risco de recidiva permitindo estratificação terapêutica e melhor conduta clínica

da LLA, incluindo pacientes que necessitam terapêutica menos intensiva e aqueles elegíveis para TCTH em primeira remissão. (3,4)

O nível de DRM em pacientes pediátricos antes do condicionamento do TCTH alogênico tem impacto significativo na evolução pós- transplante e é o fator preditivo de recidiva mais importante pós TCTH.

Pacientes com níveis de DRM maior que 10^{-3} ou 0.1% de células leucêmicas no momento do transplante têm um prognóstico significativamente pior que aqueles com DRM negativa ou $< 10^{-3}$ (5).

O protocolo ALL-BFM-SCT 2003 realizou DRM por PCR (*Ig/TCR*) em medula óssea dos pacientes nos dias +30, +60,+90,+180 e +365 pós TCTH. O nível de DRM pré TCTH está inversamente relacionado à sobrevida livre de eventos, e positivamente co-relacionado com a incidência cumulativa de mortalidade não relacionada à recidiva, mas não co-relacionada com incidência cumulativa de recidiva.(6) Cada *time point* que mostrou DRM $\geq 10^{-4}$ células leucêmicas foi inversamente correlacionado com a sobrevida livre de eventos e positivamente co-relacionado com incidência cumulativa de recidiva (6).

Há duas técnicas disponíveis para monitoramento da remissão da doença pós transplante: a detecção específica de DRM e a caracterização do quimerismo pós transplante.(5)

Pacientes com níveis baixos de DRM pós TCTH ($<10^{-3}$), podem converter o quimerismo misto em quimerismo completo pela imunoterapia pré-emptiva (5,7,8), 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. (7)

O grupo GMALL 07/03 divide, para fins de monitoramento de DRM, em LLA Ph1+ e negativo (9), pacientes LLA Ph1 negativos, 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.(9). A persistência de DRM após 6 a 10 semanas após o início do Imatinib está relacionado à recidiva.(9)

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 $> 5 \times 10^{-4}$ após a 1ª consolidação.

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. É um fator de prognóstico desfavorável independente. Gokbuget et.al (10). As figuras (3 e 4) mostram a sobrevida total dos pacientes com base no encontro da DRM na 16ª semana de tratamento Figuras a,b

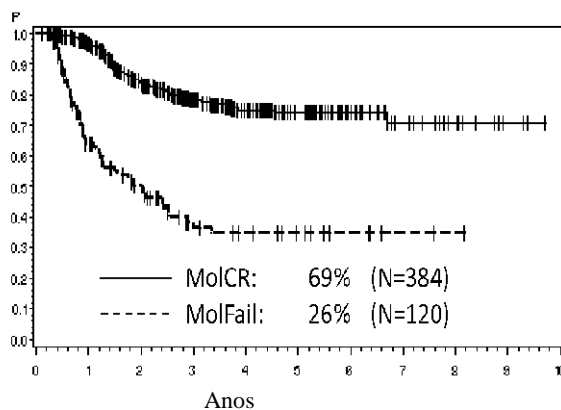


Figura 3 - DRM [-] na 16ª semana com TCTH

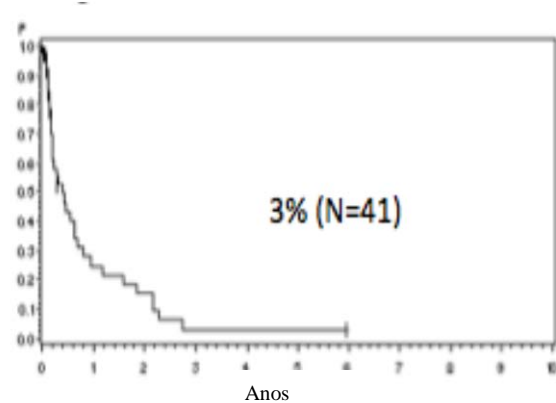


Figura 4 - DRM+ na 16ª semana sem TCTH

Citogenética: A citogenética é um dos fatores de prognósticos mais importantes.

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.

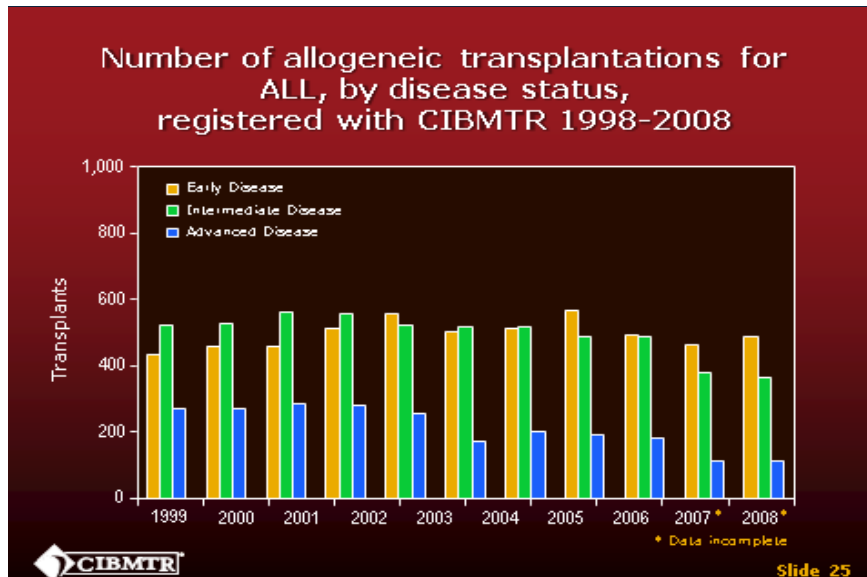
O encontro dos marcadores moleculares com a fusão de genes BCR/ABL e MLL-AF4 e os genes BAALC e IKAROS sinalizam o controle da proliferação, sobrevida e auto-renovação das células progenitoras hematopoiéticas tem significado de prognóstico desfavorável.

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.

Pacientes com fatores prognósticos desfavoráveis são frequentemente candidatos ao transplante de células tronco hematopoiéticas

Considerações a respeito da alta morbidade e mortalidade relacionadas ao transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) tem gerado controvérsias quanto à indicação desta modalidade terapêutica, nos pacientes adultos, com LLA em 1ª remissão (1ª RC). De uma maneira geral os resultados da terapia convencional com quimioterapia, diante dos diferentes grupos de risco em pacientes com LLA, têm sido utilizados para a indicação de TCTH.

No início da década, os transplantes para LLA em 2ª RCC ou com doença avançada foram realizados com mais frequência, entretanto, atualmente, existe uma tendência para se realizar transplantes mais precocemente do que na década passada. O aumento na identificação de doadores alternativos em adultos é responsável por essa mudança de abordagem com é demonstrado na publicação do CIBMTR (figura 5)

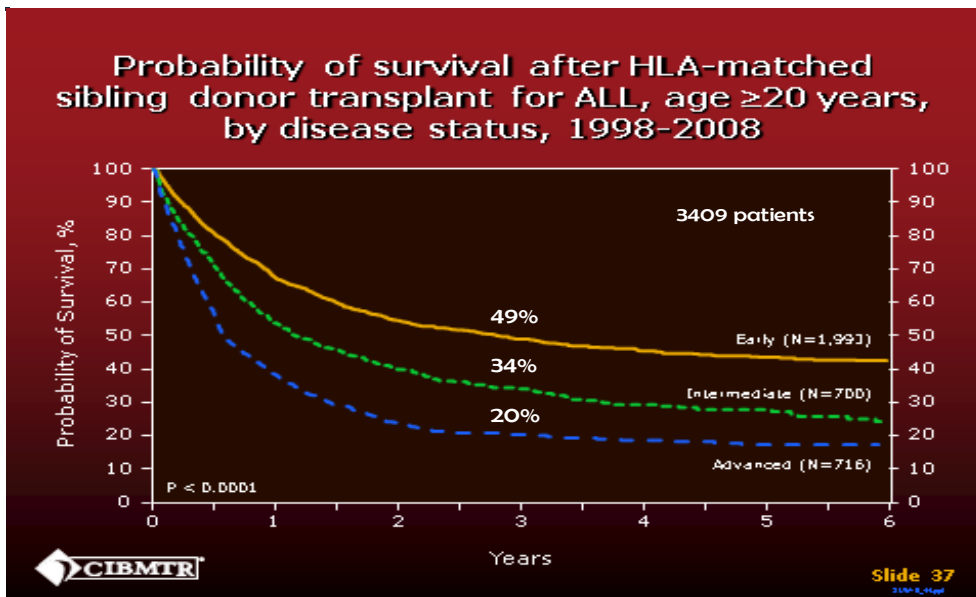


O transplante em pacientes com LLA em 1ª RC revelam resultados de sobrevida estatisticamente superiores (CIBMTR).

No Consenso de 2009 apresentamos os resultados do grupo francês LALA-Sebban et al(11) de 1994 em que concluiu que pacientes com LLA de alto risco transplantados em 1ª RCC se beneficiavam do transplante realizado precocemente. Conclusão semelhante foi também verificada por Gökbuget e Hoelzer et al.(10) em 2006

No período de 1998-2008 dados do CIBMTR apresentam a probabilidade de sobrevida após transplante com doador HLA idêntico para pacientes com LLA com idade superior a 20 anos de acordo com os diversos estágios da doença. Pacientes transplantados precocemente os melhores resultados. Figura 6

Figura 6 – Probabilidade de sobrevida em LLA



Storb et al (12) em uma avaliação de 182 pacientes adultos submetidos a transplante alogênico em diversos estádios da doença revelou que a sobrevida livre de eventos em 5 anos após o transplante foi de 43% para pacientes em 1ª RC, 23% para 2ª RC ou subseqüentes remissões e apenas 9% para pacientes em recidiva. Figura 7

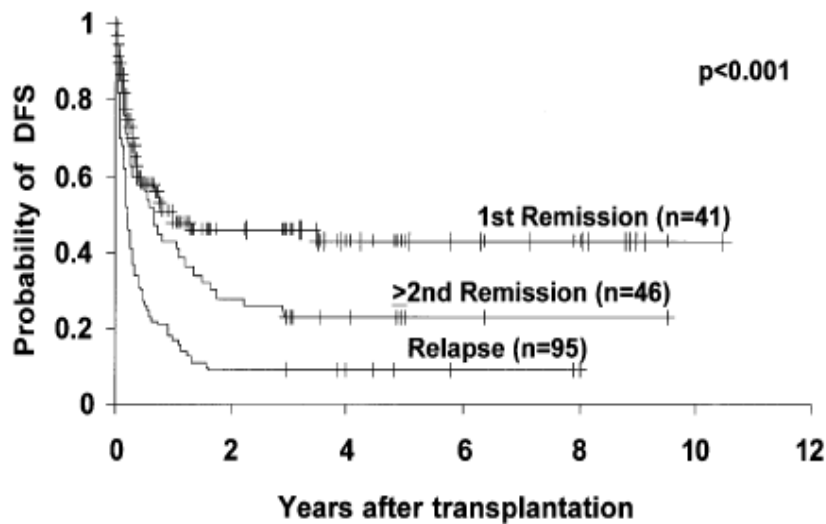


Figura 7 – probabilidade de sobrevida livre de doença dependendo da situação pré TCTH.

Estudos de meta-análise demonstram vantagem, em 1274 pacientes de alto risco, transplantados 1ª RC e que apresentaram menor taxa de recidiva e mortalidade relacionada ao transplante (MRT) do que os pacientes transplantados em 2ª RC. Figura 8

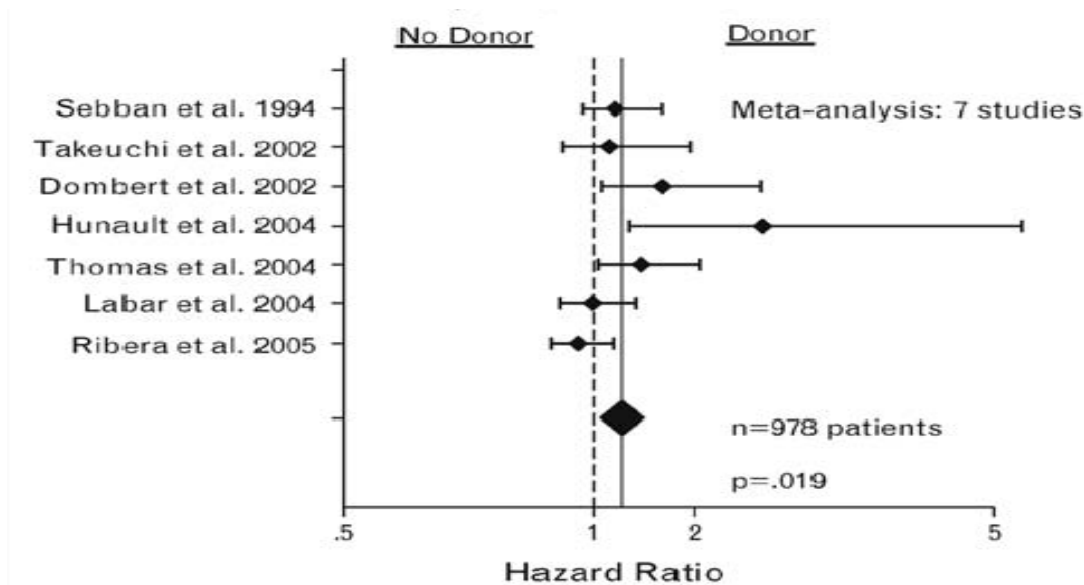


Figura 8 – Estudo de meta análise

O estudo abaixo foi apresentado também no consenso de 2009, mas devido a sua grande relevância novamente fica novamente relatado.

O estudo internacional MRC/ECOG publicou em 2008 (Goldstone) et al.(13) os resultados, comparando a evolução de pacientes adultos portadores de LLA, que dispunham de doadores familiares, compatíveis, com aqueles que não dispunham de doadores, entre os últimos, comparando aqueles que realizaram TCTH autólogo, contra os que fizeram quimioterapia. Durante o período entre 1993 a 2006 foram incluídos 1929 pacientes. Excluindo os pacientes com LLA Ph1+, os que não remitiram, e aqueles que não foram testados para a disponibilidade de doadores familiares, restaram 1150 pacientes. A análise de sobrevida global entre os pacientes de baixo risco foi significativamente melhor no grupo de pacientes que dispunha de doadores aparentados idênticos (Figura 9), já no grupo de alto risco, com disponibilidade de doadores, a sobrevida, embora melhor, não foi estatisticamente significativa, de que aqueles que não dispunham de doador (Figura 10). É interessante comentar que a alta taxa de MRT, verificada no grupo de alto risco, submetido a TCTH, familiar idêntico anulou o benefício de baixa recaída, diferentemente do que aconteceu com os pacientes do grupo de baixo risco, que também transplantaram (Figura 11). 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 (Figura 12).

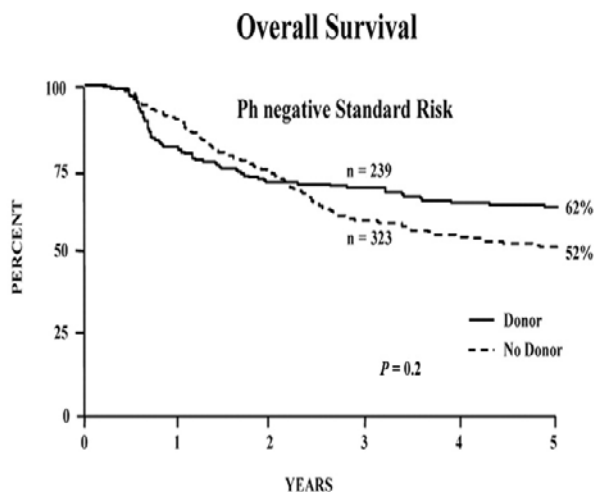


Figura 9

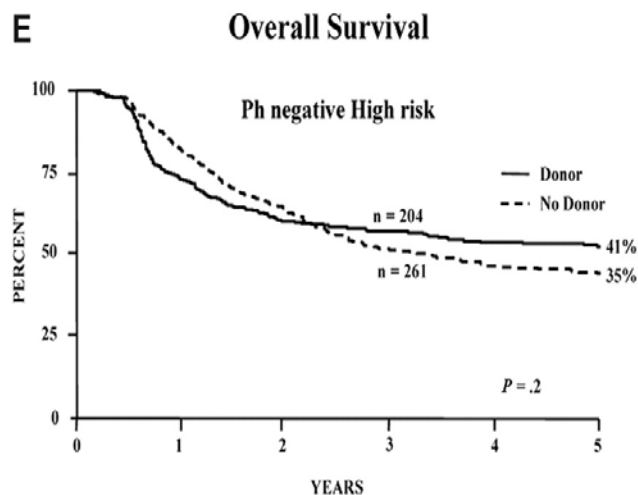


Figura 10

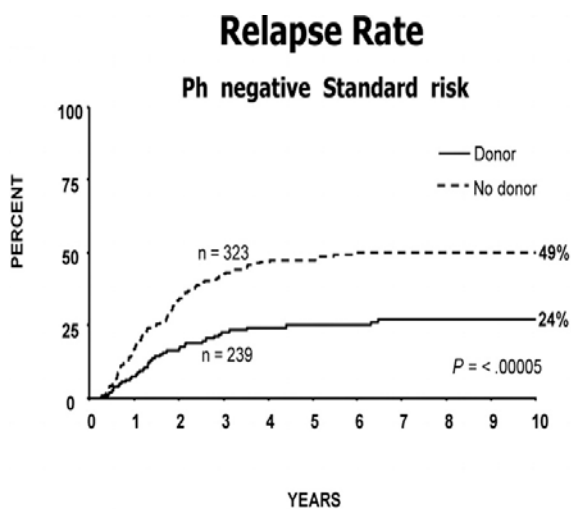


Figura 11

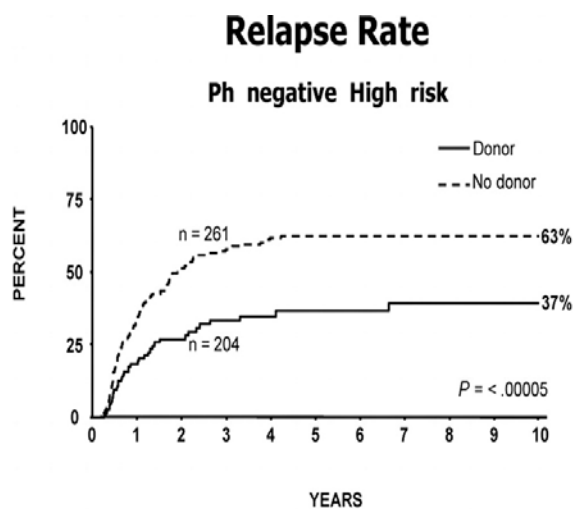


Figura 12

Em 2009, Larson (14), conclui que o TCTH não deve ser feito de maneira indiscriminada, para os pacientes adultos jovens, valorizando o resultado de quimioterapia intensiva nessa população, sugerindo que o TCTH em primeira remissão, seja realizado nos pacientes, mesmo que jovens, de alto risco, e que aqueles com baixo risco que forem direcionados para a quimioterapia, sejam monitorados quanto à DRM, para possível redirecionamento de conduta. Goldstone (13), também em 2009, valorizou a indicação de TCTH, em adultos em primeira remissão, principalmente para aqueles com mais de 25 anos, uma vez que na atualidade, existe a possibilidade de sobrevida livre de doença adequada, para os pacientes adultos mais jovens, utilizando-se protocolos terapêuticos intensivos pediátricos.

No grupo de alto risco a indicação de TCTH está mantida, embora no resultado do MRC/ECOG, a melhor sobrevida verificada nos pacientes que dispunham de doador familiar, não tenha atingido significância estatística, provavelmente devido a melhor sobrevida constatada nos estudos de meta-análise e diante de reconhecida menor recaída. Como a MRT na população maior que 35-40 anos

é alta, estudos prospectivos controlados têm sido propostos, utilizando condicionamentos de intensidade reduzida

Transplante de células tronco hematopoéticas em LLA Ph +

Aproximadamente 25% dos adultos com LLA expressão a proteína oncogênica *BCR-ABL* que resulta na translocação t(9;22) conhecida como cromossomo Philadelphia (Ph). (14) A LLA Ph+ tem prognóstico desfavorável e tratamento convencional leva a resultados desanimadores e com uma mediana de sobrevida de apenas 8 meses.

Com o advento dos inibidores específicos da tirosina quinase (TKI) 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.

Os principais desafios no tratamento da LLA-Ph+ dependem da seleção adequada da terapia pré-transplante, o tipo de transplante a ser utilizado, o manejo da toxicidade relacionada as TKI e o monitoramento molecular adequado do BCR-ABL. Tabela 1

Tabela 1- mostra os diversos estudos de LLA – Ph+ tratados com TKI (14) no pré TCTH.

Estudos publicados	Grupo de estudo	Droga dose/mg	N	RC%	Taxa de TMO %	ST
Thomas ¹⁵ Yamada ¹⁶ Wassmann ¹⁷	MD Anderson JALSG GMALL	Im 400 Im 600 Im 400-600	20 80 92	93 96 95	50 61 77	75% - 20meses 75%-1ano 36% esquema alternativo 43% atual esquema
DeLabarthe ¹⁸ Vignetti ¹⁹ Ottman ²⁰	GRAALL GIMEMA GMALL	Im 600 Im 800 Im 600	45 30 55	96 100 96 Im 50 Qt	48 N/A N/A	65% - 18 meses 74% - 12 meses 42% - 24 meses
Ribera ²¹ Bossan ²² Schutz ²³ Ravandi ²⁴	PETHEMA NILG COG MD Anderson	Im 400 Im Im 340/m ² Das 50 2x ou 100	30 59 92 35	90 92 92 94	70 63 N/A	30% - 4 anos 38% - 5 anos 80% SLE - 3 anos 64% - 24 meses
Estudos não publicados Fielding ²⁵ Chalandon ²⁶	NCRI/ECOG GRAALL	Im 600 Im 800	145 188	95 100 (ImDIV) 96 (Im hiper CVAD)	44 62	
Foa ²⁷ Rousselot ²⁸	GIMEMA EWALL	Das 70 2x 12 sem Das 140 (100>70a)	48 71	100 90	N/S N/S	80,7% - 10 meses Mediana - 27,1 meses

JASG Japanese Adult Leukemia Study Group; NILG Northern Italian Leukemia Group; COG Children's Oncology Group, NCRI/ECOG, UK National Cancer Research Institute /Eastern Cooperative Oncology Group; Im, imatinib; and Das, dasatinib **Fielding²⁵ – ASH 2011**

A associação de uma tirosina quinase a terapia convencional quimioterápica de indução da LLA – Ph+ atinge taxas de remissão ao redor de 90% e podendo chegar a 100% em estudos que preconizam esquemas de quimioterapia com menor toxicidade.

Com base nesses dados, não há justificativa para a omissão de uma TKI no tratamento de indução, porém, não existem estudos randomizados para a escolha da TKI (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) e cada centro tem a sua experiência. 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.

Os pacientes com LLA Ph+ têm sido transplantados rotineiramente com doadores familiares ou não aparentados, em primeira remissão. Em alguns estudos, aos pacientes é oferecido 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.

Um resumo dos estudos com RIC para o tratamento de LLA Ph+ é apresentada na tabela 2 abaixo:

Tabela 2 - Estudos de regimes de RIC (Regime de condicionamento de intensidade reduzida) em pacientes com LLA do adulto

Estudo	Mediana Idade	Ph+	Ph+ 1º RCC	Regime	TKI pós ALOTMO	TRM %	GVHDc %	Sobrevida Ph+
Arnold ²⁹	38	11	3	FLU/BU+ATG	No	45	46	N/S
Martino ³⁰	50	11	3	Vários	N/S	23	72	N/S
Mohity ³¹	38	37	N/S	Vários	N/S	28	37	N/S
Stein ³⁷	47,5	9	6	FLU/Mel	Vários	21,5	86	N/A
Bachanova ³³	49	14	10	FLU/Cy/TBI 2Gy	Morfologia e Recidiva	27	45	N/A
Ram ³⁴	57	25	19	FLU/TBI 2GY	4 -600mg após recuperação 1 ano	28	44	62% 3 anos

N/A indica número muito pequeno ; N/S não especificado; TBI, irradiação corporal total; FLU, Fludara; BU, bussulfano; Cy, ciclofosfamida; ATG, globulina anti-timocito; **Fielding²⁵ – ASH 2011**

Existe atualmente um consenso geral que os inibidores das tirosino quinases (TKI) devam ser administrados após TCTH alogênico . A terapêutica com TKI deverá ser iniciada aproximadamente no dia +70 pós – transplante, devendo ser mantida por 12 meses, com o objetivo de prevenir recaída.

O papel do monitoramento do 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.

Com a administração do imatinibe na dose de 400-600mg ficou demonstrado que houve

aumento na taxa de RC (~95%) e da negatividade de BCR/ABL (50%) (MDACC, PETHEMA, JALSG, GMALL), não aumentou significativamente a toxicidade da quimioterapia (PETHEMA). (As figuras 11 e 12 apresentam as curvas do grupo GMALL)

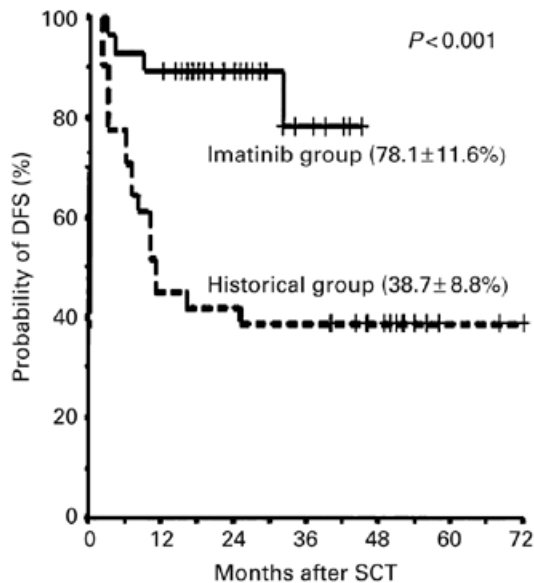


Figura 13

Sobrevida livre de doença com imatinibe

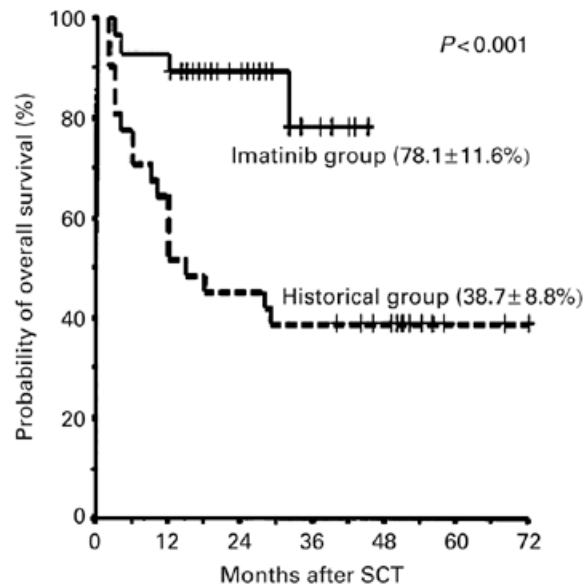


Figura 14

Sobrevida global com imatinibe

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

Avaliação de fatores de risco ao diagnóstico

Exames rotineiros

Especial atenção para a caracterização da doença e avaliação do grupo de risco

Imunofenotipagem

Cariótipo

Pesquisa do rearranjo BCR/ABL (p190)

Doença residual mínima

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 .

Recomenda-se efetuar a pesquisa de DRM: (proposta estudo ALL-BFM SCT 2003) (2)

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)	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++
	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	-	-
	Deteção 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+70 pós TCTH Período – 12 meses Controle com BCR/ABL por PCR-RT	B	2++

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

Referências:

1. Rowe, JM –“Optimal management of adults with ALL”- *Br.J. Haematol* 2009; 144:468-483.
2. Rowe, JM et al “Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MCR UKALL XII /ECOG E 2993” *Blood* 2005 106:3760-3767
3. Campana D. Role of Minimal Residual Disease Monitoring in Adult and Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009;(23):1083–1098.
4. Schrappe M. Minimal residual disease: optimal methods, timing, and clinical relevance for an individual patient. *Hematology.* 2012;137-142
5. Bader P, Willasch A, Klingebiel T. Monitoring of post-transplant remission of childhood malignancies: is there a standard? *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 Suppl: S31–S34.
6. Bader P, Kreyenberg H, von Stackelberg A, Eckert C, Salzmann-Manrique E, Meisel R, Poetschger U, Stachel D, Schrappe M, Alten J, Schrauder A, Schulz A, Lang P, Müller I, Albert MH, Willasch AM, Klingebiel TE, Peters C. Monitoring of Minimal Residual Disease After Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Allows for the Identification of Impending Relapse: Results of the ALL-BFM-SCT 2003 Trial. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 20. pii: JCO.2014.58.4631. [Epub ahead of print]
7. Sánchez J, Serrano J, Gómez P, Martínez F, Martín C, Madero L, Herrera C, García JM, Casaño J, Torres A. Clinical value of immunological monitoring of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic transplantation. *Br J Haematol.* 2002;116(3):686-694.
8. Schilham MW, Balduzzi A, Bader P. Is there a role for minimal residual disease levels in the treatment of ALL patients who receive allogeneic stem cells? *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35 Suppl: S49–S52.
9. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, Asnafi V, Baruchel A, Bassan R, Benoit Y, Biondi A, Cave´ H, Dombret H, Fielding AK, Foa R, Gökbuget N, Goldstone AH, Goulden N, Henze G, Hoelzer D, Janka-Schaub GE, Macintyre EA, Pieters R, Rambaldi A, Ribera J-M, Schmiegelow K, Spinelli O, Stary J, von Stackelberg A, Kneba M, Schrappe M, van Dongen JJM, Standardized MRD quantification in European ALL trials: Proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia.* 2010;(24):521–535
10. Nicola Gökbuget and Dieter Hoelzer “Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia” *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006 pg 133-141.
11. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N; Sebban , C. t al. “Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia”: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4075–4086.
12. Storb R. et al “Predictive Factors for outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia” *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 9: 472-481 (2003)
13. Goldstone, A. H. “Transplants in Adult ALL-? Allo for Everyone” *Biol Blood Marrow Transplantation.* vol 1, issue 1, supplement, pg 7-10 (January 2009)
14. Larson, R.A . “Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation is Not Recommended for all Adults with Standard Risk Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission“. *Biol Blood Marrow Transplantation.* vol 1, issue 1, supplement, pg 11-16 (January 2009)
15. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. “Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper- CVAD and imatinib mesylate”. *Blood.* 2004;103:4396-4407.
16. Yanada M, Sugiura I, Takeuchi J, et al. “Prospective monitoring of BCR-ABL1 transcript levels in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia undergoing imatinib-combined chemotherapy.” *Br J Haematol.* 2008; 143(4):503-510.
17. Wassmann B, Pfeifer H, Gökbuget N, et al.”Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as frontline therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph_ ALL).” *Blood.* 2006;108:1469-1477.
18. de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, 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;109:1408-1413.
19. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. “Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell’Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol.” *Blood.* 2007;109:3676-3678.

20. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. "Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph_ALL)." *Cancer* 2007;109:2068-2076.
21. Ribera JM, Oriol A, Gonzalez M, 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*. 2010;95(1):87-95.
22. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, et al. "Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00". *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3644-3652.
23. Schultz K, Bowman W, Aledo A, et al. "Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group Study". *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5175-5181.
24. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. "First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph) acute lymphoblastic leukemia". *Blood*. 2010;116(12):2070-2077.
25. Fielding AK, Buck G, Lazarus H, et al. "Imatinib significantly enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia; final results of the UKALLXII/ ECOG2993 Trial" [Abstract]. *Blood*. 2010;116:493.
26. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. "First results of the GRAAPH-2005 study in younger adult patients with de novo Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia" [Abstract]. *Blood*. 2008;112:12.
27. Foa R, Vitale A, Guarini A, et al. "Dasatinib as first line treatment of adult Ph_ acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. Final results of the GIMEMA LAL1205 study" [Abstract]. *Blood*. 2008;112:305.
28. Rousselot P, Hayette S, Recher C, et al. "Dasatinib (Sprycel®) and low intensity chemotherapy for first-line treatment in elderly patients with de novo Philadelphia positive ALL (EWALL-PH-01): kinetics of response, resistance and prognostic significance" [Abstract]. *Blood*. 2010;116:1204.
29. Arnold R, Massenkeil G, Bornhauser M, et al. "Nonmyeloablative stem cell transplantation in adults with high-risk ALL may be effective in early but not in advanced disease." *Leukemia*. 2002;16:2423-2428.
30. Martino R, Giralt S, Caballero MD, et al. "Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute lymphoblastic leukemia: a feasibility study" *Haematologica*. 2003;88:555-560.
31. Mohty M, Labopin M, Tabrizi R, 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;93:303-306.
32. Stein A, O'Donnell M, Snyder DS, et al. "Reduced-intensity stem cell transplantation for high-risk acute lymphoblastic leukaemia". *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(11):1407-1414.
33. Veronika Bachanova et al, "Prolonged survival in adults with acute lymphoblastic leukemia after reduced-intensity conditioning with cord blood or sibling donor transplantation" *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2902-5. Epub 2009 Jan 28.
34. Ram, R et al, "Non-myeloablative conditioning with allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia." *Haematologica* 2011;96(8)
35. Oliansky, D.M et al " The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: update of the 2006 . Evidence – based review". *Biol Blood Marrow Transplantation*. 1-19,2011.

2015

Dra Maria Aparecida Zanichelli

Dr Vergillio Antonio Rensi Colturato

Dra Belinda Pinto Simões

Dr. Jairo Sobrinho

Dra Maura Rosana Valério Ikoma