

Ingrés d'Acadèmics corresponents

LEUCÈMIA AGUDA LIMFOBLÀSTICA DE L'ADULT. QUÈ HEM FET DES DEL GRUP COOPERATIU PETHEMA?

Josep-Maria RIBERA SANTASUSANA

Servei d'Hematologia Clínica. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Universitat Autònoma de Barcelona

RESUM: La leucèmia aguda limfoblàstica (LAL) és una neoplàsia altament curable en l'edat infantil, però amb resultats molt millorables en els adults. Els grups cooperatius, com el grup PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología), han contribuït significativament en els avenços del tractament de la LAL. En la present revisió es descriu l'activitat del grup PETHEMA en el desenvolupament de protocols i assaigs clínics en la LAL de l'adult, amb especial èmfasi en els protocols adaptats a l'edat, al subtipus de LAL i a la participació de l'esmentat grup en els estudis biològics i en el desenvolupament de nous fàrmacs que estan canviant substancialment els resultats del tractament de la LAL.

PARAULES CLAU: leucèmia aguda limfoblàstica, adults, subtipus, tractament, pronòstic.

INTRODUCCIÓ

La leucèmia aguda limfoblàstica (LAL) és una neoplàsia de progenitors limfoides de la medulla òssia. Afecta fonamentalment a nens, entre els quals és el càncer més freqüent, mentre que en el cas dels adults es pot considerar una neoplàsia rara (incidència d'un cas per cada 100.000 persones i any). És un prototip de càncer curable, i de fet va ser el primer càncer al qual es va administrar quimioteràpia.¹ La taxa actual de curació entre els nens és del 90%, mentre que entre els adults se situa en el 40%-50%. Aquestes diferències es deuen a dos fets fonamentals: la major freqüència en els adults de formes de LAL amb genètica de mal pronòstic i la pitjor tolerància a la quimioteràpia i al trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) conforme avança l'edat.²

Un dels avenços més grans en el tractament del càncer ha estat el resultat de la creació de grups

cooperatius. Aquest fet ha portat a desenvolupar ràpidament protocols de tractament i assaigs clínics, i aplicar-los simultàniament a un gran nombre de malalts, la qual cosa ha permès accelerar els progressos en el tractament i beneficiar un nombre més gran de malalts. El 27 de novembre de 1973 es va crear a Espanya el grup PETHEMA (actualment anomenat Programa Español de Tratamientos en Hematología).³ La LAL va ser una de les primeres malalties de les quals es va disposar de protocols de tractament en el si de PETHEMA, però aquests estaven limitats en principi als nens, mentre que en els adults s'efectuaven adaptacions personals dels protocols infantils. Més endavant, es van desenvolupar dins del grup PETHEMA protocols terapèutics específics per als malalts adults (Figura 1), l'anàlisi dels quals constitueix l'objectiu d'aquest treball.

PROTOCOLS ADAPTATS A L'EDAT

L'edat constitueix un dels principals factors pronòstics en la LAL, i això és especialment aplicable als malalts adults, entre els quals cal distingir 3 grups: adults joves, adults d'edat intermèdia i adults d'edat avançada. Els límits entre els grups són arbitraris, però s'accepta que els primers inclouen malalts entre 18 i 40 anys, els segons entre 40 i 60 anys i els tercers a partir dels 60 anys.

Tractaments en adolescents i adults joves

Un dels avenços més importants en el tractament d'aquest grup d'edat ha estat l'aplicació de protocols pediàtrics o d'inspiració pediàtrica, un cop es va constatar en estudis retrospectius que

el pronòstic era millor que si s'aplicaven protocols administrats a adults d'edat intermèdia.⁴ El grup PETHEMA va ser un dels primers grups al món en aplicar aquesta estratègia, i ho va fer en dos protocols successius: el LAL-96 i el LAL-RE08 (Taula 1 i Figura 1A).^{5,6} La taxa de remissions completes (RC) es va situar entre el 95% i el 100% i la probabilitat de supervivència global (SG) a llarg termini en el 70%. Això es va aconseguir amb una toxicitat baixa i amb una mortalitat relacionada amb el tractament (MRT) clarament inferior al 5%.

Tractament en adults d'edat intermèdia

En aquest grup de malalts (de la mateixa manera que en tot pacient amb LAL) és molt important considerar els factors pronòstics, tant els derivats de la pròpia malaltia (sobre tot la xifra de leucòcits, l'immunofenotip, la citogenètica y la biologia molecular) com els derivats de la resposta al tractament, que es monitoritza actualment amb l'estudi de la malaltia residual (MR).⁷ L'estratègia del grup PETHEMA ha estat administrar una quimioteràpia d'inducció i consolidació comunes, i estratificar el tractament posterior en funció de la rapidesa de la resposta a la inducció i al nivell de MR (protocols LAL-AR-03 i LAL-AR-11, Taula 1).^{8,9} Les estratègies post consolidació consisteixen en quimioteràpia o en TPH al·logènica (en totes les seves modalitats i habitualment amb condicionament mieloablatiu), i la selecció de l'estratègia en funció del nivell de MR és emprada per part de tots els grups cooperatius en el moment actual. Amb aquests tractaments s'obtenen taxes de RC del 85-95%, amb probabilitat de SG al voltant del 50%, amb MRT que oscil·la entre el 10-20%, tant a la LAL de precursors B com a la LAL-T (Figura 1B).

Tractament en adults d'edat avançada

En aquest grup d'edat el tractament ha d'adaptar-se a l'estat general del malalt i a les comorbiditats freqüents en aquesta etapa de la vida.¹⁰ Un primer intent del grup PETHEMA d'aplicar un tractament d'inducció intensiu, incloent-hi L-asparaginasa, va resultar en un fracàs, per la seva elevada toxicitat (sobretot hepàtica) i alta mortalitat en inducció.¹¹ Això va portar a desenvolupar tres pro-

ocols paral·lels per als malalts sense cromosoma Filadèlfia (LALOLD07), amb cromosoma Filadèlfia (LALOPH07, veure més endavant) i per a malalts amb fragilitat (LALOLDFRA) (Taula 1), que tenien en comú l'atenuació de la quimioteràpia i la seva adaptació a l'estat general dels malalts. Això va permetre augmentar la taxa de RC (70%) i disminuir la mortalitat relacionada amb el tractament (20-30%), però la recaiguda va ser el problema més important (incidència acumulada del 70%), sent la mediana de SG de 12 mesos (LALOLD07) i de 7 mesos (LALOLDFRA), respectivament.¹² En definitiva, es va demostrar que el tractament dels malalts d'edat avançada basat només en quimioteràpia atenuada disminuïa la toxicitat però era poc eficaç. Les possibilitats de millorar el tractament en aquests malalts es comentaran més endavant.

PROTOCOLS ADAPTATS AL SUBTIPUS DE LEUCÈMIA AGUDA LIMFOBLÀSTICA

Actualment hi ha dos subtipus de LAL per als quals es disposa de tractament eficaç: la LAL B madura i la LAL amb cromosoma Filadèlfia (Ph+). Això es deu a la combinació de la quimioteràpia amb fàrmacs amb activitat específica, com el rituximab per a les LAL B madures i els inhibidors de tirosinquinasa d'*ABL* (*tyrosine kinase inhibitors* -TKI- en la bibliografia anglosaxona) per a la LAL Ph+.

Leucèmia aguda limfoblàstica B madura

Aquest tipus de LAL es considera la contrapartida leucèmica del limfoma de Burkitt. Les mateixes pautes de quimioteràpia emprades en les LAL de precursors B són poc eficaces i per això tradicionalment aquestes neoplàsies es tractaven amb quimioteràpies específiques basades en blocs d'intensitat alta i durada curta, sense tractament de manteniment. Això permetia curar un 50% de malalts amb LAL B madura, com es va constatar en el protocol LAL3-97 (Taula 2).¹³ El gran pas endavant s'ha donat amb la incorporació del rituximab a aquestes pautes de tractament, la qual cosa ha permès augmentar la probabilitat de SG, que se situa en el 70-80%, com s'ha constatat en el protocol BURKIMAB08 (Figura 1D).^{14,15} La supervivència no ha estat significativament diferent en el grup de

malalts amb leucèmia/limfoma de Burkitt i infecció pel VIH que en la resta de malalts.¹⁶ El problema més important d'aquests protocols és la seva toxicitat, sobre tot a les mucoses, així com l'alta taxa d'infeccions, la qual cosa ha comportat una MRT massa alta en malalts en RC, malalts que d'altra banda probablement estarien curats. Això ha portat a dissenyar un nou protocol (BURKIMAB14), en el qual es redueix la intensitat de la quimioteràpia quan el malalt ha assolit la RC, on s'ha evidenciat una disminució de la toxicitat, sense comprometre la SG.¹⁷

Leucèmia aguda limfoblàstica amb cromosoma Filadèlfia

La LAL Ph+ es el subtipus de LAL més freqüent en els adults (25% en els adults d'edat intermèdia i 40-50% en els d'edat avançada). La quimioteràpia estàndard seguida de TPH al·logènica només curava un 10-20% de malalts. La incorporació dels TKI, primer l'imatinib i més endavant el dasatinib i el ponatinib, a l'estratègia anterior han suposat una revolució en el tractament d'aquest subgrup de LAL. Emprant imatinib s'ha aconseguit una taxa de RC propera al 100% i de SG del 50% en adults joves i d'edat intermèdia, tal com s'ha demostrat en el protocol LAL Ph08 (Taula 2 i Figura 1C).¹⁸⁻²⁰ Els resultats són similars si s'utilitza dasatinib. L'addició de TKI ha permès reduir la intensitat de la quimioteràpia, sense tenir impacte negatiu en la SG. De fet, en l'experiència de PETHEMA, l'augment de la dosi d'imatinib i la disminució de la intensitat de la quimioteràpia han comportat un augment de la SG.^{18,21} D'altra banda, la incorporació de ponatinib al tractament de primera línia ha augmentat la SG fins al 70% en estudis fase II²², i actualment aquesta opció s'està avaluant dins del grup PETHEMA en l'assaig clínic PONALFIL, on la probabilitat de supervivència lliure d'event a 2 anys se situa en el 91% (Taula2).²³

Els resultats en malalts d'edat avançada són pitjors, tot i que la taxa de RC és igualment molt elevada, com es va constatar al protocol LAL Ph08 (Taula 2)^{12, 24} i en l'assaig EWALLPh01²⁵, en el qual va participar el grup PETHEMA. La utilització del

TPH al·logènica amb condicionament d'intensitat reduïda pot mitigar en part aquests resultats, però l'alta freqüència de recaigudes constitueix el problema fonamental. L'addició d'immunoteràpia podria contribuir a mitigar aquest problema (veure més endavant).

LESIONS GENÈTIQUES I NOUS SUBTIPUS DE LEUCÈMIA AGUDA LIMFOBLÀSTICA

La incorporació de noves tècniques d'estudi de la LAL ha permès constatar que en realitat es tracta d'una neoplàsia enormement heterogènia des del punt de vista genètic. Això ha permès caracteritzar millor el subtipus de LAL i conèixer l'impacte de determinades lesions genètiques en el pronòstic. Només recentment el grup PETHEMA ha incorporat aquests estudis en el diagnòstic de la LAL de l'adult.

Nous subtipus de LAL

A la nova classificació de l'OMS²⁶ es reconeixen dues entitats provisionals a la LAL, com són la LAL *early Pre T* dins de les LAL-T, i la LAL *BCR-ABL like* (també coneguda com *Ph-like*), dins de les LAL de precursors B. En el grup PETHEMA s'ha efectuat una anàlisi de les LAL-T i emprant un estudi immunofenotípic acurat s'ha constatat que un 20% corresponen al grup d'*early pre-T* i que tenen un pronòstic desfavorable, tant pel que fa a una menor probabilitat d'obtenir la RC com pel fet de constatar una major freqüència de recaigudes.²⁷ Aquests resultats són comparables als obtinguts per altres grups.

No hi ha una metodologia diagnòstica de les LAL *BCR-ABL like* acceptada universalment, per la qual cosa cada grup ha desenvolupat la seva pròpia. Dins del grup PETHEMA s'ha creat un panell de seqüenciació que ha permès identificar el fenotip *BCR-ABL like* en un 20% de les LAL de precursors B sense altres lesions genètiques clàssiques. Aquesta freqüència és similar a la descrita per altres grups.²⁸ També s'ha comprovat que el pronòstic d'aquests malalts és més dolent que el de la resta de LAL de precursors B, tal com està descrit a la bibliografia.

Aquest panell de seqüenciació està sent validat en l'actualitat en una mostra independent de malalts.

Noves lesions genètiques i el seu impacte pronòstic

Determinades mutacions en gens que regulen el creixement, la diferenciació, l'apoptosi i la resistència a fàrmacs han demostrat tenir valor pronòstic en la LAL. Els més importants en la LAL de precursors B són l'*IKZF1* (o *Ikaros*) i el *CDKN2A/B*. En el grup PETHEMA, en línia del que s'ha descrit en altres grups, s'ha demostrat l'impacte pronòstic desfavorable de les mutacions de cadascun d'aquests gens, en especial quan es donen de manera simultània, com passa en el l'anomenat *IKZF plus*.²⁹⁻³¹ En el mateix sentit, també s'ha demostrat el valor pronòstic negatiu de les mutacions de *JAK2* i de *TP53*.³²

NOUS TRACTAMENTS EN LA LEUCÈMIA AGUDA LIMFOBLÀSTICA

El tractament de la LAL ha experimentat un gran impuls en els darrers anys, la qual cosa es deu a la utilització de teràpies dirigides a dianes i sobretot a la immunoteràpia.³³ En aquest darrer camp s'ha avançat en dos fronts: els anticossos monoclonals (AcMo) i la teràpia cel·lular.

Pel que respecta als AcMo, cal distingir els simples, els immunoconjugats i els biespecífics. Entre els primers, els més desenvolupats són el rituximab (anti-CD20) i l'epratuzumab (anti-CD22). El rituximab, administrat en primera línia en combinació amb quimioteràpia convencional, ha demostrat millorar la supervivència en casos de LAL de precursors B que expressin més del 20% de CD20 a la superfície dels blasts.³⁴ L'epratuzumab ha demostrat eficàcia en les LAL de precursors B recaigudes o refractàries (R/R), però la seva potència és escassa. Els avenços més significatius s'han donat en els AcMo immunoconjugats i els biespecífics. Entre els primers, l'inotuzumab ozogamicina (anti-CD22 conjugat amb calicheamicina) ha demostrat una eficàcia superior a la quimioteràpia convencional de rescat en les LAL de precursors B en situació de R/R, la qual cosa ha portat a la seva aprovació per a aquesta indicació. Diversos centres del grup

PETHEMA vam participar en l'assaig fase III que va donar lloc a la seva aprovació.³⁵ Entre els ACMO biespecífics, l'únic amb indicació aprovada és el blinatumomab (anti-CD19 i anti-CD3), també arran d'un estudi fase III on es va demostrar la seva superioritat respecte a la quimioteràpia de rescat en les LAL de precursors B en R/R que expressaven CD19, i on també van participar hospitals del grup PETHEMA.³⁶ Blinatumomab també ha demostrat gran eficàcia en LAL de precursors B en situació de MR positiva, ja sigui en primera línia o en segona o ulteriors RC, on també ha aconseguit indicació.³⁷ De nou, hospitals del grup PETHEMA van poder participar en aquest darrer estudi.

L'avenç més espectacular i prometedor ha vingut de la mà de la teràpia cel·lular, i dins de les diverses estratègies la més desenvolupada és la teràpia amb cèl·lules CAR T. Es tracta de limfòcits T genèticament modificats per tal que expressin a la seva superfície la part d'unió a l'antigen de la molècula d'immunoglobulina, la qual cosa els permet identificar i lisar amb gran eficiència les cèl·lules que expressen l'antigen contra el qual han estat dissenyades. Pel que fa a la LAL, les cèl·lules CAR T poden anar dirigides contra l'antigen CD19 o el CD22. De moment, l'únic CAR T aprovat per ús clínic es l'anti-CD19 tisagenlecleucel, si bé només per nens i adults fins als 25 anys d'edat amb LAL en segona o ulteriors recaigudes o en qualsevol recaiguda després d'un TPH al·logènic.³⁸ El món de la teràpia CAR T està avançant d'una manera vertiginosa, amb la participació de CAR T acadèmics (també desenvolupats en alguns centres espanyols)³⁹, CAR T humanitzats, biespecífics (anti-CD19 i anti-CD22), i al·logènics, entre d'altres. També estan en ràpida expansió els CAR a partir de cèl·lules *natural killer*, i s'estan començant a produir CAR T dirigits contra antígens dels limfoblastes T. El grup PETHEMA forma part del Grupo Español de CAR (GECAR) que canalitza tota la recerca en aquesta modalitat d'immunoteràpia.

Aquesta ràpida expansió dels nous procediments terapèutics obligarà a redefinir el tractament de la LAL. De fet, en el moment actual hi ha molts assaigs

clínic que estan avaluant l'administració d'immunoteràpia en fases més inicials de la LAL, com a part del tractament de primera línia, per aprofitar la seva gran potència antileucèmica. Un dels reptes actuals és com seleccionar i combinar les diverses opcions d'immunoteràpia i teràpia dirigida a dianes moleculars per tal d'aprofitar les sinèrgies que presentin i augmentar la taxa de curació de la LAL amb el menor cost tòxic possible. Les primeres experiències s'estan donant en la LAL Ph+, en la qual els resultats de la combinació de TKI i blinatumomab, pràcticament sense quimioteràpia, són prometedors.⁴⁰ Definitivament, s'ha entrat en una nova era en el tractament de la LAL, de la qual s'espera que permeti la curació de la gran majoria de malalts, tant nens com adults, amb aquesta neoplàsia. Des del grup PETHEMA esperem continuar contribuint a aconseguir aquesta fita.

BIBLIOGRAFIA

1. JM Ribera. Leucemia aguda linfoblàstica: de la aminopterina a las células CAR T. *Med Clin (Barc)*. 2020; 154: 269-274.
2. Teachey DT, Pui CH. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2019; 20:e142-e154.
3. Estapé J. Historia del grupo PETHEMA. A: Rutllant M, Navarro JL, Sierra J, Feliu E, eds. *Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, 50 años de historia*. Barcelona, Acción Medica 2009; 72-75.
4. Dombret H, Boissel N. Should young adults with ALL be treated as children? *Blood*. 2019;133:1519-1520.
5. JM Ribera, A Oriol, MA Sanz, M Tormo, P Fernández-Abellán, E del Potro, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the pediatric-based protocol PETHEMA ALL-96. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1843-1849.
6. Ribera JM, Morgades M, Montesinos P, Tormo M, Martínez-Carballeira D, González-Campos J, et al. A pediatric regimen for adolescents and young adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: Results of the ALLRE08 PETHEMA trial. *Cancer Med*. 2020; 9:2317-2329.
7. Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe HS, Hartfield E, Kreuzbauer G, Wetten S. A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019;104:2028-2039.
8. JM Ribera, A Oriol, M Morgades, P Montesinos, J Sara, J González-Campos, 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 ALL-AR-03 Trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32:1595-1604.
9. JM Ribera, M Morgades, J Ciudad, P Montesinos, P Barba, I García-Cadenas, et al. Post-Remission Treatment with Chemotherapy or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (alloHSCT) in Adult Patients with High-Risk (HR) Philadelphia Chromosome-Negative (Ph-neg) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) According to Their Minimal Residual Disease (MRD). Final Results of the Pethema ALL-HR-11 Trial. *Blood*. 2020 (en premsa)
10. Gökbuget N. Treatment of older patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016:573-579.
11. JM Sancho, JM Ribera, B Xicoy, M Morgades, A Oriol, M Tormo, et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2007; 78: 102-110.
12. Ribera JM, García O, Oriol A, Gil C, Montesinos P, Bernal T, et al. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leuk Res*. 2016; 41:12-20.
13. A Oriol, JM Ribera, J Esteve, MA Sanz, S Brunet, R García-Boyeró, 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: 445-453.
14. A Oriol, JM Ribera, J Bergua, E Giménez-Mesa, C Grande, J Esteve, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt's lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and non-infected patients. *Cancer*. 2008; 113: 117-125.
15. Ribera JM, García O, Grande C, Esteve J, Oriol A, Bergua J, et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of human immunodeficiency virus infection status: Final results of a phase 2 study (Burkimab). *Cancer*.

- 2013; 119:1660-1668.
16. Xicoy B, Ribera JM, Müller M, García O; Hoffmann C, Oriol A, et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab is highly effective in HIV-infected patients with Burkitt's lymphoma/leukemia: Parallel cohort study of 81 patients. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:2341-2348.
 17. JM Ribera, O García, M Cervera, C Rodríguez, M Sirvent, F Vall-Llovera, et al. Rituximab and Specific Therapy for Patients with Burkitt's Leukemia and Lymphoma. Results of the BURKIMAB14 Trial from the Spanish Pethema and Geltamo Groups in 80 Patients. *Blood*. 2019; 134 (Supplement 1): 2584.
 18. Ribera JM, García O, Montesinos P, Brunet S, Abella E, Barrios M, et al. Treatment of young patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia using increased dose of imatinib and deintensified chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2012; 159: 78-81.
 19. Motlló C, Ribera JM, Morgades M, Granada I, Montesinos P, Mercadal S, et al.. Frequency and prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities to the Philadelphia chromosome in young and older adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:146-154.
 20. Ribera JM, García O, Moreno MJ, Barba P, García-Cadenas I, Mercadal S, et al. Incidence and outcome after first molecular versus overt recurrence in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia included in the ALL Ph08 trial from the Spanish PETHEMA Group. *Cancer*. 2019; 125:2810-2817.
 21. JM Ribera, A Oriol, M González, B Vidriales, S Brunet, J Esteve, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010; 95. 87-95.
 22. Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, Huang X, Daver N, DiNardo CD, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2018; 5:e618-e627.
 23. JM Ribera, O García, P Martínez, P Montesinos, B Boluda, J Esteve, et al. Ponatinib and Chemotherapy in Young Adults with De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Preliminary Results of Ponafil Clinical Trial. *Blood*. 2019; 134 (Supplement 1): 3874.
 24. Ribera JM, García O, Fernández-Abellán P, Lavilla E, Bernal MT, González-Campos J, et al. Lack of negative impact of Philadelphia chromosome in older patients with acute lymphoblastic leukaemia in the tyrosine kinase inhibitor era: comparison of two prospective parallel protocols. *Br J Haematol*. 2012; 159: 485-488.
 25. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, Gambacorti Passerini C, Hayette S, Cayuela JM, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*. 2016;128:774-82.
 26. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.
 27. Genescà E, Morgades M, Montesinos P, Barba P, Gil C, Guàrdia R, et al. Unique clinico-biological, genetic and prognostic features of adult early T cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019. doi: 10.3324/haematol.2019.225078.
 28. R Sánchez, J Ribera, M Morgades, R Ayala, E Oneccha, Y Ruiz-Heredia, et al. A novel targeted RNA-Seq panel identifies a subset of adult patients with acute lymphoblastic leukemia with BCR-ABL1-like characteristics and confirms their poor prognosis. *Blood Cancer J*. 2020 (in press).
 29. Ribera J, Morgades M, Zamora L, Montesinos P, Gómez-Seguí I, Pratcorona M, et al. Prognostic significance of copy number alterations in adolescent and adult patients with precursor B acute lymphoblastic leukemia enrolled in PETHEMA protocols. *Cancer*. 2015; 121: 3809-3817.
 30. Ribera J, Zamora L, Morgades M, Mallo M, Solanes N, Batlle M, et al.. Copy number profiling of adult relapsed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia reveals potential leukemia progression mechanisms. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017;56:810-820.
 31. Ribera J, Zamora L, Morgades M, Vives S, Granada I, Montesinos P, et al. Molecular profiling refines MRD-based prognostic assessment in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019; 58:815-819.
 32. Forero-Castro M, Robledo C, Benito R, Bodega-Mayor I, Rapado I, Hernández-Sánchez M, et al. Mutations in TP53 and JAK2 are independent prognostic bio-

- markers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 2017;117:256-265
33. Bassan R, Bourquin JP, DeAngelo DJ, Chiaretti S. New Approaches to the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018; JCO2017773648. doi: 10.1200/JCO.2017.77.3648.
34. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Hugué F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 375:1044-1053.
35. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:740-753.
36. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:836-847.
37. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for Minimal Residual Disease in Adults With B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2018; 131: 1522-1533.
38. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults With B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378: 439-448.
39. Ortíz-Maldonado V, Rives S, Castellà M, Alonso-Saladríguez A, Benítez-Ribas D, Caballero-Baños M, et al. CART19-BE-01: A Multicenter Trial of ARI-0001 Cell Therapy in Patients with CD19+ Relapsed/Refractory Malignancies. *Molecular Therapy* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.09.027>.
40. Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Picicocchi A, Puzzo-LoMC, et al. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med* 2020; 383: 1613-1623.

Taula 1. Resultats del protocols de LAL del grup PETHEMA adaptats a l'edat.

Protocol (referència)	Criteris	Edat (anys)	N pacients	RC (%)	SG (%)
LAL-96 (5)	Adolescents i adults joves	15-30	81	95	69 (6a)
LAL-RI08 (6)	Adolescents i adults joves	15-30	89	95	74 (5a)
LAL-AR03 (8)	Adolescents i adults amb LAL d'alt risc	15-60	326	87	37 (5a)
LAL-AR11 (9)	Adolescents i adults amb LAL d'alt risc	15-60	307	91	48 (5a)
LAL96 (11)	Adults d'edat avançada	>55	33	58	39 (2a)
LAL07OLD (12)	Adults d'edat avançada	>55	56	74	12 m (mediana)
LAL07OPH (12)	Adults d'edat avançada amb LAL Ph+	>55	53	87	37 m (mediana)
LALOLDFRA	Adults d'edat avançada amb criteris de fragilitat	>55	72	54	7,6 m (mediana)

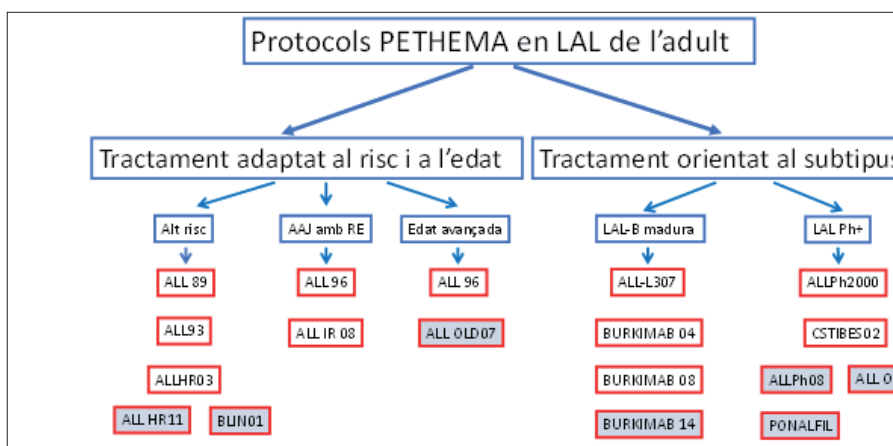
RC: remissió completa; SG: supervivència global; LAL: leucèmia aguda limfoblàstica; LAL Ph+: leucèmia aguda limfoblàstica amb cromosoma Filadèlfia; a: anys; m: mesos.

Taula 2. Resultats del protocols del grup PETHEMA adaptats al subtipus de LAL.

Protocol (referència)	Criteris	Edat (anys)	N pacients	RC (%)	SG (%)
BURKIMAB08 (15)	Leucèmia/limfoma de Burkitt	≥15	118	85	72 (3a)
BURKIMAB14 (17)	Leucèmia/limfoma de Burkitt	≥15	80	85	74 (3a)
CSTIBES02 (21)	LAL Ph+	≥15	30	90	30% (4a)
LALPh08 (18,19)	LAL Ph+	15-60	68	97	40% (5a)
LAL07OPH (12)	Adults d'edat avançada amb LAL Ph+	>55	53	87	37 m (mediana)

RC: remissió completa; SG: supervivència global; LAL: leucèmia aguda limfoblàstica; LAL Ph+: leucèmia aguda limfoblàstica amb cromosoma Filadèlfia; a: anys; m: mesos.

Figura 1. Esquema dels protocols de LAL de l'adult del grup PETHEMA. Les àrees ombrades indiquen els protocols actius.



LAL: leucèmia aguda limfoblàstica

Figura 2
Millora dels resultats del tractament en subgrups de LAL.
Experiència del grup PETHEMA.
A: adolescents i adults joves.

- B: LAL-T.
- C: LAL Ph+.
- D: LAL B madura.

LAL: leucèmia aguda limfoblàstica; LAL PH+: leucèmia aguda limfoblàstica amb cromosoma Filadèlfia

