

Consenso Delphi de las recomendaciones para el manejo clínico de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia

Delphi consensus on recommendations for the clinical management of Ph+ acute lymphoblastic leukemia patients

Josep M. Ribera^{1,2,3*}, María T. Gómez-Casares⁴, Rosa Ayala-Díaz⁵, Margarida Coucelo⁶, Pau Montesinos⁷, Dolors Colomer⁸, Mayte Olave⁹, Pere Barba^{10,11,12}, Mi Kwon^{13,14}, Fernanda M. Trigo¹⁵, Jordi Esteve¹⁶, Arancha Bermúdez¹⁷, Natalia Alonso¹⁸, Josefina Serrano^{19,20}, José González-Campos²¹ y Ramón García-Sanz²²

¹Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España; ²Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España; ³Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Barcelona, España; ⁴Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España; ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; ⁶Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; ⁷Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España; ⁸Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España; ⁹Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España; ¹⁰Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España; ¹¹Vall Hebron Institut Oncològic, Barcelona, España; ¹²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España; ¹³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ¹⁴Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España; ¹⁵Centro Hospitalar Universitario de São João, Porto, Portugal; ¹⁶Hospital Clínic, Barcelona, España; ¹⁷Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; ¹⁸Hospital Clínico Universitario de Santiago, A Coruña, España; ¹⁹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España; ²⁰Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Córdoba, España; ²¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; ²²Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia (LLA Ph+) es una enfermedad con particularidades que le confieren un pronóstico adverso. El desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio de aplicación diagnóstica o terapéutica y la aparición de varias generaciones de inhibidores de la tirosina cinasa han moldeado de manera notable el abordaje de esta enfermedad y han repercutido positivamente en su pronóstico. Para conocer el papel de estos nuevos avances se realizó una revisión exhaustiva de la evidencia publicada, y a continuación se elaboró un listado de recomendaciones aplicables al diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con LLA Ph+. Las recomendaciones emitidas por los autores se sometieron a valoración por parte de un panel más amplio de expertos. Este documento recoge una breve actualización del conocimiento disponible en LLA Ph+. Asimismo, se ofrece una selección de las recomendaciones consensuadas por expertos de España y Portugal, consideradas especialmente relevantes en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes adultos con LLA Ph+ de acuerdo con los avances tecnológicos en esta área y las terapias disponibles.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda. Cromosoma Filadelfia. Enfermedad residual medible. Análisis mutacional. Inhibidores de la tirosina cinasa. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Abstract

Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a disease with special features that confer an adverse prognosis. The recent development of new laboratory techniques with diagnostic or therapeutic implications and

*Correspondencia:

Josep M. Ribera
E-mail: jribera@iconcologia.net

Fecha de recepción: 05-01-2023
Fecha de aceptación: 17-05-2023
DOI: 10.24875/SANGRE.23000001

Disponible en internet: 13-07-2023
Sangre. 2023;42(1):39-47
www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2023 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

the appearance of different generations of tyrosine kinase inhibitors have significantly improved the approach to this disease and have had a positive impact on its prognosis. To conveniently analyze this transformation, a comprehensive review of the published evidence was conducted to establish the body of scientific knowledge in this area. Next, a list of recommendations applicable to diagnosis, treatment and follow-up of Ph+ ALL patients were defined. The recommendations issued by the authors were evaluated by a large panel of experts. The present document contains a brief update of the knowledge on Ph+ ALL, as well as a selection of recommendations agreed by experts from Spain and Portugal. These were considered especially relevant in the clinical management of adult patients with Ph+ ALL based on the technological advances in this area and the available therapies.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia. Philadelphia chromosome. Measurable residual disease. Mutational analysis. Tyrosine kinase inhibitors. Allogeneic stem cell transplant.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia (Ph+) se caracteriza por el producto de fusión *BCR: ABL1*, que resulta de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t (9; 22) (q34; q11.2)]. Esta afección representa el 25% de los casos de LLA en adultos y se ha asociado tradicionalmente a un pronóstico desfavorable¹.

En los últimos años se ha asistido al desarrollo de técnicas de laboratorio que condicionan la aproximación a la biología de la LLA Ph+ y, a su vez, influyen en su abordaje clínico. Por otro lado, la irrupción de los inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) ha supuesto un hito terapéutico muy relevante por sus resultados favorables y ha influido en la indicación del trasplante alógeno de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) dentro de la secuencia terapéutica².

Este entorno nuevo obliga a examinar el diagnóstico y el tratamiento actual de los pacientes con LLA Ph+ para tratar de aprovechar al máximo el potencial de las innovaciones disponibles. El presente documento pretende revisar brevemente los datos relativos a aspectos biológicos y clínicos de la LLA Ph+ y, a partir de ese conocimiento, ofrecer pautas consensuadas por un grupo de expertos para su abordaje. Las recomendaciones de los expertos participantes en el consenso Delphi relativas a cada uno de los bloques temáticos se recogen en las **tablas 1 a 4**.

Método

La revisión de la evidencia disponible tuvo en cuenta publicaciones relevantes indexadas en PubMed hasta enero de 2022 y se dividió en cuatro áreas temáticas: 1) monitorización y relevancia clínica de la enfermedad residual medible (ERM), 2) análisis mutacional, 3) elección de ITK e indicación de alo-TPH, y 4) seguridad y manejo de los ITK.

Las recomendaciones se consensuaron utilizando una metodología Delphi a partir de un listado de aseveraciones definidas por los autores. La primera versión del cuestionario contenía 61 aseveraciones, cuya validez se evaluó mediante una escala Likert de 9 puntos. Se asumió el consenso, y por tanto se aceptó la aseveración como recomendación de los expertos, si el 66,7% de las respuestas se encontraban en acuerdo o en desacuerdo con la cuestión planteada. Aquellas en las que no hubo consenso o resultaron indeterminadas se reformularon en su planteamiento para eliminar ambigüedades.

Después de tres rondas de valoración del cuestionario se alcanzó el consenso para 59 aseveraciones. En este documento se recoge una selección de aquellas consideradas más relevantes por los autores, tras prescindir de recomendaciones redundantes o sobradamente asumidas entre los especialistas.

Revisión de la evidencia

Monitorización y relevancia clínica de la ERM

La ERM, definida como la presencia de células leucémicas por debajo del límite de detección de los métodos morfológicos convencionales³, se ha correlacionado de forma consistente con el riesgo de recaída, motivo por el cual su cuantificación durante el curso del tratamiento de los pacientes con LLA está ampliamente incorporada en los protocolos clínicos^{4,5}.

La sensibilidad para la valoración de la ERM en la LLA se ha establecido⁵ en al menos 10^{-4} . Por su relación sensibilidad-especificidad, su coste y su nivel de estandarización, el método de referencia actualmente es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real con transcriptasa inversa (qRT-PCR), que mide la cantidad del producto de fusión de *BCR: ABL1* en muestras de médula ósea, si bien

Tabla 1. Recomendaciones relativas a la monitorización y la relevancia clínica de la enfermedad residual medible consensuadas por el panel de expertos

- El método de elección para el seguimiento de la ERM en la LLA Ph+ es la qRT-PCR del transcrito *BCR::ABL1*.
- La muestra a estudiar debe ser médula ósea recogida en EDTA como anticoagulante y se debe insistir en que la muestra para la evaluación de la ERM sean los primeros 3 ml del aspirado de médula ósea.
- En la práctica clínica habitual, el punto de corte para la ERM se sitúa en un valor de transcritos $\leq 10^{-4}$.
- La respuesta molecular completa se define por la ausencia de transcritos *BCR::ABL1* detectables en un test con una sensibilidad de al menos 10^{-4} transcritos.
- La evaluación de la ERM según la proporción de transcritos *BCR::ABL1* debe realizarse al finalizar el tratamiento de inducción y de consolidación, cada 2 meses en pacientes con positividad persistente y a intervalos de 3 meses en los pacientes que lograron una respuesta molecular completa.
- La respuesta molecular completa objetivada mediante qRT-PCR (ratio $< 0,01\%$ o 10^{-4}) debe considerarse un objetivo para los pacientes con LLA Ph+.
- El momento óptimo de realización de la qRT-PCR para que contribuya a la toma de decisiones clínicas es después de la consolidación (alrededor de 3 meses tras el inicio del tratamiento).
- La determinación de la ERM mediante qRT-PCR antes del alo-TPH es muy recomendable para orientar las decisiones relativas a regímenes de acondicionamiento o profilaxis de la enfermedad del injerto contra el receptor.
- La monitorización de la ERM mediante qRT-PCR después del alo-TPH es muy recomendable para orientar las medidas preventivas farmacológicas o inmunoterapéuticas postrasplante.

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; *BCR::ABL1*: fusión de BCR (región del grupo de punto de rotura) y ABL (protooncogén de Abelson); EDTA: ácido etilendiaminotetraacético; ERM: enfermedad residual medible; LLA Ph+: leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia; qRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real con transcriptasa inversa.

Tabla 2. Recomendaciones relativas al análisis mutacional consensuadas por el panel de expertos

- La presencia de mutaciones en el dominio cinasa del gen de fusión *BCR::ABL1* debe ser considerada como potencialmente peligrosa por su posible asociación con resistencia a los ITK de primera y segunda generación.
- Se recomienda la amplificación selectiva del dominio cinasa ABL1 del alelo de fusión *BCR::ABL1* y su secuenciación mediante NGS, siempre que sea posible.
- Se deberían buscar mutaciones del dominio cinasa de *BCR::ABL1* antes de cambiar el tratamiento en todos los pacientes con pérdida de respuesta hematológica o molecular, siempre y cuando se detecte más de un transcrito *BCR::ABL1* por cada 1000 transcritos ABL1 ($> 0,1\%$).
- La mutación T315I es la mutación más relevante en la LLA Ph+ y debe analizarse con cualquiera de las técnicas disponibles.
- La detección de mutaciones compuestas en el dominio cinasa de *BCR::ABL1* es relevante para la toma de decisiones terapéuticas, ya que comportan una mayor resistencia a los ITK.
- Las mutaciones detectables mediante NGS (y no por Sanger) pueden ser clínicamente relevantes y deberían tomarse en consideración en las decisiones terapéuticas.
- El plan de tratamiento de los casos con la mutación T315I debe incluir ponatinib como ITK y alo-TPH, pero el alto riesgo de recaída hace considerar terapias puente o mantenimiento postrasplante.

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; *BCR::ABL1*: fusión de BCR (región del grupo de punto de rotura) y ABL (protooncogén de Abelson); ITK: inhibidor de la tirosina cinasa; LLA Ph+: leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia; NGS: secuenciación de nueva generación.

hay evidencia creciente de su correlación con sangre periférica^{6,7}. Otra técnica con alta sensibilidad y especificidad es la PCR digital, pero todavía no dispone de evidencia suficiente para monitorizar la ERM en la práctica clínica actual⁸. La citometría de flujo multiparamétrica es otro método razonablemente sensible, aunque su fiabilidad depende de la pericia técnica y requiere un elevado número de células⁹. Por otro lado, es preciso mencionar que algunos protocolos pediátricos internacionales recomiendan el seguimiento mediante el análisis de secuencias específicas de Ig/receptor de células T (Ig/TR) o, en su defecto, mediante citometría de flujo¹⁰. Finalmente, la secuenciación de los reordenamientos de Ig/TR puede realizarse mediante qRT-PCR basada en oligonucleóticos específicos de alelo

(ASO qRT-PCR Ig/TR) o mediante secuenciación de nueva generación (NGS). La primera es una técnica ampliamente extendida, con una sensibilidad de 10^{-5} y bastante consolidada, mientras que la NGS por ahora se considera cara y laboriosa, aunque aporta una sensibilidad de hasta 10^{-6} , presenta gran especificidad para predecir las recaídas y podría ayudar en la detección temprana de la evolución clonal^{3,11,12}.

En aproximadamente el 20% de los pacientes con LLA Ph+ se observan niveles de ERM discordantes medidos por transcrito *BCR::ABL1* (ERM+) y por seguimiento de Ig/TR (ERM-), lo que sugiere la posibilidad de un subtipo de leucemia con implicación de progenitores más inmaduros (*CML-like*) y explica la detección del transcrito *BCR::ABL1* fuera del compartimento

Tabla 3. Recomendaciones relativas a la elección de un inhibidor de la tirosina cinasa y la indicación de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos consensuadas por el panel de expertos

- El tratamiento indicado en primera línea para los pacientes con LLA Ph+ debe incluir QT de intensidad variable en combinación con un ITK.
- Los ITK de primera y segunda generación son de elección en el contexto asistencial en primera línea.
- El ponatinib debería ser el ITK de elección en los pacientes con LLA Ph+ y con mutación T315I.
- Siempre que sea posible se debería incluir a los pacientes con LLA Ph+ en protocolos multicéntricos o en ensayos clínicos.
- El alo-TPH debe ofrecerse a todo paciente *fit* en primera remisión completa, aunque para los casos con una respuesta molecular excelente tras la consolidación la decisión deberá ser individualizada.
- El mantenimiento profiláctico y el tratamiento anticipado (cuando se detecta reaparición de ERM) son dos opciones válidas para la administración de ITK postrasplante.
- En pacientes de edad avanzada con LLA Ph+ está indicado el uso de ITK con un tratamiento de inducción de baja intensidad (QT de baja intensidad o glucocorticoides solos).
- El alo-TPH con acondicionamiento de intensidad reducida se puede recomendar en los pacientes de edad avanzada con LLA Ph+ en primera remisión completa si el paciente es *fit* y tiene un donante compatible.
- La adecuada profilaxis para el sistema nervioso central es esencial en los pacientes con LLA Ph+, incluyendo aquellos de edad avanzada.
- Para los pacientes de edad avanzada con LLA Ph+ refractaria o en recaída, el beneficio con la QT convencional adicional es improbable, por lo que se debe considerar en su lugar la inmunoterapia combinada con ITK de segunda o tercera generación.
- El tratamiento de rescate en la LLA Ph+ en recaída o refractaria debe ir dirigido a la obtención de una respuesta rápida con la menor toxicidad posible, seguida de alo-TPH en aquellos pacientes candidatos al procedimiento*.
- El tratamiento de rescate basado en ITK debe incluir un agente de mayor espectro que el recibido previamente, como dasatinib o ponatinib[†] tras imatinib, o bien ponatinib[†] tras dasatinib.
- En pacientes con alto riesgo de recaída por persistencia de enfermedad molecular postrasplante, la estrategia preventiva con ITK es el tratamiento de elección.
- La monitorización estricta de la ERM debería realizarse siempre, aunque se use una estrategia profiláctica de mantenimiento y esta se inicie precozmente.

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; ERM: enfermedad residual medible; ITK: inhibidor de la tirosina cinasa; LLA Ph+: leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia; QT: quimioterapia.

*En los pacientes que han recibido un alo-TPH previo puede considerarse el tratamiento con células CAR-T (receptor de antígeno quimérico de células T).

[†]El ponatinib solo está indicado como primera línea en caso de presencia de la mutación T315I.

Tabla 4. Recomendaciones relativas a la seguridad y el manejo de los inhibidores de la tirosina cinasa consensuadas por el panel de expertos

- Los ITK son fármacos con un perfil de seguridad manejable si se tienen en mente las toxicidades asociadas más frecuentes (hematológica, gastrointestinal y cardíaca) y se actúa sobre ellas de manera precoz (descenso de dosis, manejo de medicación concomitante).
- Antes de iniciar el tratamiento con un ITK deberían evaluarse en cada paciente los factores de riesgo cardiovascular, la función renal y el estado serológico o de infección por virus de la hepatitis B.
- En relación con el tratamiento con dasatinib:
 - Ante la aparición de derrame pleural se debe valorar tratamiento con corticoides antes de la retirada del fármaco.
 - La aparición de hipertensión arterial pulmonar obliga a la suspensión del tratamiento.
 - Es preciso valorar la medicación concomitante ante la prolongación del QTc antes de la retirada del fármaco.
 - Aunque es poco frecuente, hay que tener en cuenta la posibilidad de colitis hemorrágica, sobre todo en el contexto de postrasplante.
- En relación con el tratamiento con ponatinib:
 - Antes del inicio del tratamiento hay que conocer los factores de riesgo cardiovascular del paciente y si es posible realizar una valoración por parte del equipo de cardiooncología.
 - Se debería, si es posible, realizar una valoración por parte del servicio de angiología y cirugía vascular, y permanecer especialmente atentos a aquellos signos o síntomas de posible tromboembolia arterial y venosa, y actuar precozmente sobre los factores de riesgo.
 - Se debe monitorizar la función pancreática (lipasa) de manera frecuente, en especial en los primeros 2 meses de tratamiento.
- La reducción de dosis es una estrategia eficaz en la disminución del riesgo de eventos vasculares, sobre todo de los de naturaleza arterial.
- Es aconsejable realizar un seguimiento acorde con las guías clínicas, que incluya la detección de factores de riesgo cardiovascular, la prevención y el manejo multidisciplinario de eventos cardiovasculares, y la elección del ITK más adecuado teniendo en cuenta dicho riesgo cardiovascular.
- La presencia de toxicidad hematológica cuando se combina un ITK con quimioterapia no constituye motivo de suspensión del ITK.
- La toxicidad hematológica es la causa más frecuente de modificación de la dosis.
- En los pacientes en quienes se ha interrumpido el tratamiento con ponatinib por toxicidad cardiovascular se debe evaluar muy detenidamente el balance riesgo/beneficio de reiniciar el fármaco y hacerlo siempre a las dosis recomendadas.

ITK: inhibidor de la tirosina cinasa.

linfoides¹³. En este sentido, la clasificación internacional vigente contempla este subtipo de pacientes con BCR: *ABL1* y afectación multilínea, y aunque aún no

se dispone de evidencia suficiente para respaldar esta estrategia, algunos grupos abogan por el estudio de la ERM combinando ambos métodos^{14,15}.

En los últimos años, la estandarización analítica de la ERM usando el transcrito de la proteína de fusión p210 ha permitido mejorar los resultados y su interpretación, y también normalizar los valores para el ajuste a escala internacional¹⁴. Aunque no se ha alcanzado el mismo nivel de estandarización, existen algunas recomendaciones europeas relativas a la proteína de fusión p190 en la LLA⁶.

La ERM es una variable dependiente del tiempo y tiene un valor pronóstico distinto según el momento. En este sentido, la mayoría de los estudios concuerdan en que debe evaluarse al final de la inducción y de la consolidación, independientemente del protocolo de tratamiento. Durante el seguimiento se ha recomendado una monitorización de la ERM cada 3 meses o más frecuente en los pacientes en recaída o con escasa respuesta⁵. En los pacientes candidatos a alo-TPH se ha propuesto que la ERM debería evaluarse antes de la intervención y después cada 2 meses durante el primer año, cada 4 meses durante el segundo y el tercer años, y cada 6 meses durante el cuarto y el quinto años¹⁶.

Más allá de facilitar la estratificación del riesgo, la cuantificación de la ERM puede ayudar a definir la idoneidad de los tratamientos¹⁷. La positividad persistente de la ERM o un aumento mantenido ≥ 1 log del nivel de transcritos de *BCR: ABL1* o su reaparición pueden ser indicativos de la presencia de mutaciones de resistencia a los ITK⁵. Por su parte, los pacientes con LLA Ph+ que logran una respuesta molecular completa (definida como la ausencia de un transcrito de *BCR: ABL1* detectable mediante qRT-PCR con sensibilidad de 10^{-4} o superior para la muestra) a los 3 meses de iniciar el tratamiento con cualquier ITK (después de la consolidación) presentan mayor supervivencia en comparación con aquellos con respuestas moleculares menores, y tienen excelentes resultados a largo plazo incluso sin TPH. Así pues, la respuesta molecular completa debe considerarse un objetivo para estos pacientes tras el primer trimestre de tratamiento, mientras que una ERM positiva al final de la inducción no sería tan decisoria como en los pacientes con LLA sin cromosoma Ph¹⁸. En los pacientes con LLA Ph+ receptores de trasplante, aquellos con una ERM negativa pretrasplante en la segunda remisión completa tienen el mismo pronóstico que los que reciben el trasplante en la primera remisión completa con una ERM positiva¹⁹.

Análisis mutacional

Para el diagnóstico completo de la LLA Ph+ se requiere una correcta caracterización citogenética y

molecular. En el momento del diagnóstico pueden identificarse afecciones de mayor riesgo, como anomalías cromosómicas adicionales al cromosoma Ph y alteraciones genéticas adicionales al reordenamiento *BCR: ABL1*. Las deleciones *IKZF1*, *PAX5* y *CDKN2A/B* son las alteraciones genéticas más frecuentes, y si se presentan simultáneamente pueden condicionar una peor supervivencia libre de enfermedad, lo que hace muy recomendable el alo-TPH en la primera remisión completa para estos casos²⁰. Entre las anomalías cromosómicas adicionales cabe destacar +der(22) y -9/9p, que confieren un pronóstico adverso en los pacientes tratados con imatinib o dasatinib²¹.

Por otro lado, la LLA Ph+ es una enfermedad con una alta inestabilidad genética y durante su evolución pueden aparecer una o más mutaciones en el dominio cinasa *BCR: ABL1*, con repercusión pronóstica. En caso de detectarse más de una mutación en un mismo alelo se denominan mutaciones compuestas, y si ocurren en alelos separados (es decir, células o clones *BCR: ABL1* diferentes) se designan como mutaciones policlonales²². Asimismo, la pérdida de respuesta a los ITK se asocia hasta en el 80% de los casos con mutaciones puntuales en el dominio cinasa *BCR: ABL1*²³. La mutación T315I, presente en el 75% de los pacientes en recaída o refractarios (R/R) al tratamiento con ITK, es la más relevante desde el punto de vista clínico. Los pacientes con mutación T315I, incluso cuando presentan ERM negativa al recibir el alo-TPH, tienen una alta frecuencia de recaídas precoces postrasplante. Por este motivo, se ha propuesto una clasificación clínica en MutT315I y no T315I para definir un riesgo independiente del aclaramiento de la ERM que debe contemplarse en el abordaje clínico²⁴. La adquisición de mutaciones compuestas representa un problema clínico y su asociación es crítica con el uso secuencial de ITK²⁵.

La técnica de referencia para el análisis mutacional del dominio cinasa de ABL es la secuenciación Sanger, que revela mutaciones presentes en más del 20% de los transcritos de *BCR: ABL1*. Permite detectar mutaciones en más del 50% de los casos con LLA Ph+ en recaída o con ERM positiva ($\geq 0,1\%$)²⁶. Por su parte, la NGS revela mutaciones de baja frecuencia alélica ($< 20\%$) indetectables por secuenciación Sanger. Mediante NGS se detectan mutaciones en más del 70% de los casos; además, es posible cuantificarlas y determinar si son compuestas o policlonales²⁷. La NGS dúplex tiene alta sensibilidad y un límite de detección del 0,005%, y su uso ha permitido determinar que el 75% de los pacientes con LLA Ph+ presentan

mutaciones subclonales en el momento del diagnóstico asociadas a la edad²⁸. Finalmente, la PCR digital es un refinamiento de la PCR convencional que permite detectar mutaciones a partir de ADN genómico, evitando así los artefactos asociados a la retrotranscripción, aunque con el inconveniente de ser una técnica dirigida a mutaciones individuales (a diferencia de la secuenciación Sanger y la NGS)²⁹.

Elección de ITK e indicación de alo-TPH

La LLA Ph+ se ha considerado tradicionalmente una enfermedad de mal pronóstico. La administración de quimioterapia (QT) intensiva seguida de alo-TPH constituía la base del tratamiento de esta enfermedad, aunque la probabilidad de supervivencia a largo plazo era inferior al 20%. En los pacientes no candidatos a trasplante, los resultados eran aún más desfavorables. Con el advenimiento de los ITK, el pronóstico de los pacientes con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico cambió radicalmente³⁰. Los estudios con imatinib y QT de baja intensidad mostraron una supervivencia libre de eventos a largo plazo del 60%³¹. Esta combinación también mejoró el pronóstico de los pacientes no candidatos a alo-TPH, superando incluso las expectativas de aquellos sin reordenamiento³². Posteriormente se emplearon ITK de segunda y tercera generación, que ofrecen altas tasas remisión en combinación con QT^{33,34}. En la actualidad se estudian aproximaciones libres de QT, en especial si se incorpora inmunoterapia al tratamiento de primera línea³⁵.

Los ITK también pueden ser útiles como tratamiento de rescate para los pacientes con LLA Ph+ R/R o aquellos con un aclaramiento subóptimo de la ERM tras la primera línea de tratamiento^{36,37}. La estrategia de rescate requiere un análisis de diversas variables; entre ellas, el tratamiento recibido en primera línea y la emergencia de mutaciones que confieren resistencia³⁸. El tratamiento puede consistir en dasatinib³⁹ (en pacientes sin mutación T315I tratados con imatinib en primera línea, con una tasa de respuesta esperable en torno al 38%) o ponatinib⁴⁰ (en caso de haber recibido dasatinib previamente o bien en presencia de la mutación T315I). La tasa de respuesta obtenida con ponatinib en monoterapia en pacientes con LLA Ph+ R/R en el estudio de registro PACE fue del 41%, si bien se trataba de una población muy pretratada⁴⁰. En combinación con QT, el ponatinib ha mostrado tasas de respuesta y una supervivencia a largo plazo más favorables, lo que apunta al potencial de esta combinación como «puente» al trasplante^{41,42}. Por su parte,

los agentes inmunoterapéuticos son una estrategia en desarrollo esperanzadora para los pacientes no candidatos a recibir ITK^{43,44}.

En la era de los ITK, el alo-TPH en la primera remisión completa se sigue considerando la estrategia estándar para prevenir la recaída en pacientes con LLA Ph+ y lograr la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo⁴⁵. Cabe mencionar que los pacientes jóvenes con un donante adecuado y sin comorbilidad obtienen un claro beneficio de esta estrategia. Por otro lado, el alo-TPH es un procedimiento complejo que no ofrece garantías de curación a largo plazo en todos los pacientes, y puede conllevar efectos adversos y complicaciones, como la enfermedad del injerto contra el receptor, que aumenta la morbilidad y compromete la calidad de vida⁴⁶. Por estos motivos, se ha sugerido que el alo-TPH debería limitarse a los pacientes con enfermedad de alto riesgo en función del aclaramiento de la ERM y la presencia de delecciones *IKZF1* aisladas o en combinación con otras mutaciones (*CDKN2A/B*, *PAX5*) en el momento del diagnóstico⁴⁷.

Al considerar la indicación del alo-TPH también es preciso tener en cuenta los resultados poco satisfactorios de la QT convencional combinada con ITK en los pacientes de edad avanzada. La incidencia de LLA Ph+ aumenta con la edad y puede representar hasta el 50% de los casos entre los pacientes mayores de 60 años con LLA⁴⁵. El alo-TPH se ha recomendado tradicionalmente en los pacientes mayores con LLA de alto riesgo en la primera recaída si el paciente es *fit* y tiene un donante compatible, con acondicionamiento de intensidad reducida. Incorporar un ITK en la inducción permite utilizar QT de baja intensidad y mejorar las tasas de respuesta completa con menor mortalidad relacionada con el tratamiento³². El dasatinib y, sobre todo, el ponatinib pueden lograr una respuesta molecular completa temprana y reducir la probabilidad de recaída. No obstante, la estrategia de consolidación en los pacientes mayores no está bien definida, ya que el uso de ITK en monoterapia se ha vinculado con el crecimiento de clones resistentes⁴⁸⁻⁵⁰. Cabe destacar los resultados de los ensayos clínicos que incorporan dasatinib o imatinib e inmunoterapia (blinatumomab), con mínima QT o incluso sin ella, que han proporcionado resultados similares a cualquier edad, sin necesidad de efectuar alo-TPH a todos los pacientes³⁵.

La recaída después del alo-TPH todavía ocurre en una proporción significativa de pacientes. Son necesarias intervenciones que permitan controlar la enfermedad molecular y, en este sentido, los ITK se posicionan como la mejor terapia de mantenimiento (como

Tabla 5. Medidas de prevención de eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con inhibidores de la tirosina cinasa de segunda o tercera generación**Antes de iniciar el tratamiento:**

- Realizar una anamnesis detallada que incluya los antecedentes personales y familiares, con especial atención a las enfermedades cardiovasculares, los hábitos tóxicos, los tratamientos crónicos y los datos antropométricos.
- Medir la presión arterial y determinar los perfiles lipídico y glucémico completos para definir el riesgo cardiovascular. Considerar a los pacientes > 65 años y los pacientes con diabetes *mellitus*, hipertensión arterial o enfermedad coronaria preexistente como los de riesgo más alto.
- Realizar un electrocardiograma a todos los pacientes y monitorizar el intervalo QTc en aquellos candidatos a tratamiento con un ITK de segunda generación.
- En la elección del ITK, contemplar el balance riesgo-beneficio en función del riesgo cardiovascular de manera individualizada y dinámica.
- Establecer siempre objetivos terapéuticos cardiovasculares en los pacientes candidatos a recibir un ITK (presión arterial, cifras de cLDL, control glucémico).
- No usar profilaxis sistemática con anticoagulantes en ausencia de factores de riesgo protrombótico.

Durante el tratamiento:

- Realizar una evaluación cardiovascular cada 3 meses durante el primer año y cada 6-12 meses posteriormente.
- Realizar una ecocardiografía a los pacientes con riesgo alto o muy alto en tratamiento con dasatinib o ponatinib cada 3 meses durante el primer año. Repetir esta prueba cada 6-12 meses a los pacientes que requieren tratamiento a largo plazo (> 12 meses) con dasatinib o ponatinib.
- Considerar la evaluación seriada del índice tobillo-brazo para detectar enfermedad vascular periférica subclínica.
- Facilitar la valoración y el seguimiento por un angiólogo/cirujano vascular y un cardiólogo (o cardiooncólogo) de todos los pacientes susceptibles de sufrir eventos cardiovasculares.

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ITK: inhibidor de la tirosina cinasa.

profilaxis o tratamiento preventivo precoz)⁵¹. Los ITK de segunda y tercera generación han demostrado un control sobre la recaída molecular o hematológica tras el trasplante y una supervivencia a 2 años en aproximadamente un tercio de los pacientes⁵². En todo caso, es preciso equilibrar la toxicidad y la tolerabilidad del fármaco con respecto al riesgo de recaídas tardías para determinar la duración adecuada de la profilaxis. La profilaxis frente a la recaída en el sistema nervioso central es particularmente importante en la LLA Ph+. Es preciso tener en cuenta que el imatinib no atraviesa la barrera hematoencefálica, mientras que el dasatinib se detecta en el líquido cefalorraquídeo a concentraciones terapéuticas. En la actualidad se recomienda la QT intratecal tradicional, idealmente con un mínimo de 12 dosis⁴⁸⁻⁵⁰.

Seguridad y manejo de los ITK

Tal como recogen sus fichas técnicas, cada ITK presenta un perfil de seguridad vinculado a la inhibición de los diferentes receptores diana y causa toxicidades específicas, por lo que es preciso monitorizar adecuadamente los factores de riesgo asociados. En el caso del imatinib, se deben monitorizar las funciones renal y hepática mediante control analítico, administrar tratamiento antihipertensivo y diurético si el paciente lo precisa, y prestar atención a los eventos de microangiopatía trombótica⁵³⁻⁵⁵. Durante el tratamiento con

dasatinib se debe vigilar la aparición de derrame pleural y de hipertensión pulmonar arterial, especialmente en los pacientes de edad avanzada, y prescribir tratamiento diurético (con o sin glucocorticoides) si es necesario. Además, es importante diferenciar la colitis hemorrágica de una posible enfermedad del injerto contra el receptor, controlar la aparición de síndrome nefrótico y comprobar la medicación concomitante para evitar la prolongación del intervalo QTc^{54,56-58}. La administración de ponatinib requiere prestar atención a la posible aparición de pancreatitis y de oclusión arterial o tromboembolia venosa. Asimismo, es conveniente controlar la hipertensión arterial añadida a otros factores de riesgo cardiovascular^{59,60}.

En referencia a la cardiotoxicidad asociada a los ITK de segunda y tercera generación, las variables con mayor potencia predictiva de aparición de eventos vasculares son los antecedentes cardiovasculares del paciente y la intensidad de la dosis de ITK administrada. Las guías internacionales proporcionan instrucciones para el manejo clínico de la toxicidad cardiovascular antes y durante el tratamiento con ITK (Tabla 5)⁶¹⁻⁶³.

Conclusiones

La incorporación de técnicas de biología molecular en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con LLA Ph+, así como el empleo de las diversas generaciones de ITK, junto a la QT y el alo-TPH, han

cambiado sustancialmente el pronóstico de esta hemopatía. La reciente incorporación de la inmunoterapia al tratamiento puede suponer un nuevo paso adelante en esta dirección.

Esta revisión y las recomendaciones aportadas pretenden servir como una puesta al día y un marco de referencia para ayudar en la toma de decisiones a los especialistas que tratan pacientes con LLA Ph+.

Financiación

Este trabajo ha contado con una ayuda no restringida de Incyte Biosciences.

Conflicto de intereses

J.M. Ribera-Santasusana ha colaborado con Incyte, Pzifer, Amgene, Takeda, Ariat y Novartis. M.T. Gómez-Casares ha colaborado con Incyte, Novartis, Bristol-Myers-Squibb, Pfizer y Astellas. R. García-Sanz ha colaborado con Incyte, Amgene, Takeda, Janssen, Astellas, BeiGene, AstraZeneca y Gilead. D. Colomer ha colaborado con Incyte, Novartis, AstraZeneca y Abbie. J. Serrano-López ha colaborado con Incyte, Bristol-Myers-Squibb, Pfizer, Astellas y Abbie.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017;130:2064-72.
2. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20:4.
3. Brüggemann M, Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Blood Adv*. 2017;1:2456-66.
4. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, de Lima M, Gore L, Jorgensen J, et al. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: a consensus of North American experts. *Am J Hematol*. 2019;94:257-65.
5. Brown PA, Shah B, Advani A, Aoun P, Boyer MW, Burke PW, et al. Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:1079-109.
6. Pfeifer H, Cazzaniga G, van der Velden VHJ, Cayuela JM, Schäfer B, Spinelli O, et al. Standardisation and consensus guidelines for minimal residual disease assessment in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) by real-time quantitative reverse transcriptase PCR of e1a2 BCR-ABL1. *Leukemia*. 2019;33:1910-22.
7. Muffly L, Sundaram V, Chen C, Yurkiewicz I, Kuo E, Burnash S, et al. Concordance of peripheral blood and bone marrow measurable residual disease in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2021;5:3147-51.
8. Guan Y, Zhang M, Zhang W, Wang J, Shen K, Zhang K, et al. Clinical utility of droplet digital PCR to monitor BCR-ABL1 transcripts of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia post-chimeric antigen receptor 19/22 T-cell cocktail therapy. *Front Oncol*. 2021;11:646499.
9. Theunissen P, Mejsstrikova E, Sedek L, van der Sluijs-Gelling AJ, Gaipa G, Bartels M, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017;129:347-57.
10. Slayton WB, Schultz KR, Silverman LB, Hunger SP. How we approach Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28543.
11. Della Starza I, De Novi LA, Elia L, Bellomario V, Beldinanzi M, Soscia R, et al. Optimizing molecular minimal residual disease analysis in adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancers (Basel)*. 2023;15:374.
12. Kotrova M, Muzikova K, Mejsstrikova E, Novakova M, Bakardjieva-Mihaylova V, Fiser K, et al. The predictive strength of next-generation sequencing MRD detection for relapse compared with current methods in childhood ALL. *Blood*. 2015;126:1045-7.
13. Hovorkova L, Zaliava M, Venn NC, Bleckmann K, Trkova M, Potuckova E, et al. Monitoring of childhood ALL using BCR-ABL1 genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology. *Blood*. 2017;129:2771-81.
14. Tierens A, Stockley TL, Campbell C, Fulcher J, Leber B, McCready E, et al. Consensus recommendations for MRD testing in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in Ontario. *Curr Oncol*. 2021;28:1376-87.
15. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140:1200-28.
16. Chiaretti S, Ansuinelli M, Vitale A, Fulcher J, Leber B, McCready E, et al. A multicenter total therapy strategy for de novo adult Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients: final results of the GIMEMA LAL1509 protocol. *Haematologica*. 2021;106:1828-38.
17. 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;104:2028-39.
18. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, Patel K, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016;128:504-7.
19. Nishiwaki S, Akahoshi Y, Mizuta S, Shinohara A, Hirabayashi S, Noguchi Y, et al. Measurable residual disease affects allogeneic hematopoietic cell transplantation in Ph+ ALL during both CR1 and CR2. *Blood Adv*. 2021;5:584-92.
20. Fedullo AL, Messina M, Elia L, Piciocchi A, Gianfelici V, Lauretti A, et al. Prognostic implications of additional genomic lesions in adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019;104:312-8.
21. Short NJ, Kantarjian HM, Sasaki K, Ravandi F, Ko H, Cameron Yin C, et al. Poor outcomes associated with +der(22)t(9;22) and -9/9p in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy plus a tyrosine kinase inhibitor. *Am J Hematol*. 2017;92:238-43.
22. Khorashad JS, Kelley TW, Szankasi P, Mason CC, Soverini S, Adrian LT, et al. BCR-ABL1 compound mutations in tyrosine kinase inhibitor-resistant CML: frequency and clonal relationships. *Blood*. 2013;121:489-98.
23. Soverini S, Bassan R, Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *J Hematol Oncol*. 2019;12:39.
24. Tachibana T, Najima Y, Akahoshi Y, Hirabayashi S, Harada K, Doki N, et al. Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The impacts of BCR-ABL1 mutations in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol*. 2020;99:2393-404.
25. Soverini S, Martelli M, Bavaro L, De Benedittis C, Sica S, Sorà F, et al. BCR-ABL1 compound mutants: prevalence, spectrum and correlation with tyrosine kinase inhibitor resistance in a consecutive series of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients analyzed by NGS. *Leukemia*. 2021;35:2102-7.
26. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011;118:1208-15.
27. Soverini S, Martelli M, Bavaro L, De Benedittis C, Papayannidis C, Sartor C, et al. Next-generation sequencing improves BCR-ABL1 mutation detection in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2021;193:271-9.

28. Short NJ, Kantarjian H, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K, Ravandi F, Cortes J, et al. Ultra-accurate duplex sequencing for the assessment of pretreatment ABL1 kinase domain mutations in Ph+ ALL. *Blood Cancer J*. 2020;10:61.
29. Akahoshi Y, Nakasone H, Kawamura K, Kusuda M, Kawamura S, Takeshita J, et al. Detection of T315I using digital polymerase chain reaction in allogeneic transplant recipients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in the dasatinib era. *Exp Hematol*. 2020;81:60-7.
30. de Labarthe A, Rousselot P, Huguët-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, et al.; Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007;109:1408-13.
31. 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.
32. 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.
33. Sasaki K, Kantarjian HM, Short NJ, Samra B, Khoury JD, Kanagal-Shamanna R, et al. Prognostic factors for progression in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in complete molecular response within 3 months of therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Cancer*. 2021;127:2648-56.
34. Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, Short NJ, Thomas DA, García-Manero G, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a propensity score analysis. *Cancer*. 2016;122:3650-6.
35. Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC, et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med*. 2020;383:1613-23.
36. Lee S, Kim DW, Cho BS, Yoon JH, Shin SH, Yahng SA, et al. Impact of minimal residual disease kinetics during imatinib-based treatment on transplantation outcome in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2012;26:2367-74.
37. Lussana F, Intermesoli T, Gianni F, Boschini C, Masciulli A, Spinelli O, et al. Achieving molecular remission before allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: impact on relapse and long-term outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1983-7.
38. Ting S, Mixue X, Lixia Z, Xueying L, Wanzhuo X, Xiujin Y. T315I mutation exerts a dismal prognosis on adult BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia, and salvage therapy with ponatinib or CAR-T cell and bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can improve clinical outcomes. *Ann Hematol*. 2020;99:829-34.
39. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, Larson RA, Reiffers JJ, Ehninger G, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: results from a phase 3 study. *Am J Hematol*. 2010;85:164-70.
40. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132:393-404.
41. Tavitian S, Uzunov M, Bérard E, Bouscary D, Thomas X, Raffoux E, et al. Ponatinib-based therapy in adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the real-life OPAL study. *Leuk Lymphoma*. 2020;61:2161-7.
42. Tachibana T, Koyama S, Andou T, Ishiyama Y, Tanaka M, Nakajima H, et al. Salvage and bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation with ponatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Int J Hematol*. 2019;109:162-8.
43. Stock W, Martinelli G, Stelljes M, DeAngelo DJ, Gökbüget N, Advani AS, et al. Efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome-positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2021;127:905-13.
44. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbüget N, Rambaldi A, et al. Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: final analysis of ALCANTARA study. *Eur J Cancer*. 2021;146:107-14.
45. Ribera JM, Ribera J, Genescà E. The role of stem cell transplantation in the management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2018;9:357-68.
46. Boyiadzis M, Arora M, Klein JP, Hassebroek A, Hemmer M, Urbano-Ispizua A, et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on late relapse and survival on 7,489 patients after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for leukemia. *Clin Cancer Res*. 2015;21:2020-8.
47. Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, Devidas M, Mi X, Pulsipher MA, et al. Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol*. 2018;36:2306-14.
48. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E, Ravandi F. Novel therapies for older adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13:91-9.
49. Schwartz M, Wieduwilt MJ. New approaches to the treatment of older adults with acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2020;57:122-9.
50. Wieduwilt MJ. How should we treat older adults with Ph+ adult ALL and what novel approaches are being investigated. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30:201-11.
51. Warraich Z, Tenneti P, Thai T, Hubben A, Amin H, McBride A, et al. Relapse prevention with tyrosine kinase inhibitors after allogeneic transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblast leukemia: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:e55-e64.
52. Hirschbühl K, Labopin M, Houhou M, Gabelle L, Labussière-Wallet H, Liouze B, et al. Second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors for Philadelphia-positive adult acute lymphoblastic leukemia relapsing post allogeneic stem cell transplantation—a registry study on behalf of the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:1190-9.
53. Singh AP, Umbarkar P, Toussef S, Lal H. Cardiotoxicity of the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: emphasis on ponatinib. *Int J Cardiol*. 2020;316:214-21.
54. Molica M, Scalzulli E, Colafigli G, Fegatelli DA, Massaro F, Latagliata R, et al. Changes in estimated glomerular filtration rate in chronic myeloid leukemia patients treated front line with available TKIs and correlation with cardiovascular events. *Ann Hematol*. 2018;97:1803-8.
55. Ojeda-Urbe M, Merieau S, Guillon M, Aujoulat O, Hirschberger O, Eisenmann JC, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in two patients with Philadelphia-positive hematological malignancies treated with imatinib mesylate. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22:361-70.
56. Hughes TP, Laneuville P, Rousselot P, Snyder DS, Rea D, Shah NP, et al. Incidence, outcomes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Haematologica*. 2019;104:93-101.
57. Aldoss I, Gaal K, Al Malki MM, Ali H, Nakamura R, Forman SJ, et al. Dasatinib-induced colitis after allogeneic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1900-3.
58. Muller-Hansma AHG, van der Lugt J, Zwaan CM. Nephrotic syndrome under treatment with dasatinib: be aware of a possible adverse drug reaction. *Neth J Med*. 2017;75:428-31.
59. Hamadi A, Grigg AP, Dobie G, Burbury LS, Schwarzer AP, Kwa FA, et al. Ponatinib tyrosine kinase inhibitor induces a thromboinflammatory response. *Thromb Haemost*. 2019;119:1112-23.
60. Anagnostou T, Litzow MR. Spotlight on ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: patient selection and perspectives. *Blood Lymphat Cancer*. 2017;8:1-9.
61. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18:1385-415.
62. Saussele S, Haverkamp W, Lang F, Koschmieder S, Kiani A, Jentsch-Ullrich K, et al. Ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute leukemia: recommendations of a German expert consensus panel with focus on cardiovascular management. *Acta Haematol*. 2020;143:217-31.
63. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43:4229-361.