



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE
NOVIEMBRE".



**“INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA
CROMOSOMA PHILADELPHIA POSITIVO. SEGUIMIENTO DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS DEL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

**PRESENTA:
DRA. CRISTINA SERRANO HERNÁNDEZ**

TUTORA: DRA. MARÍA RAQUEL MIRANDA MADRAZO
MB HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

CIUDAD DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE.

Resumen	3
Introducción	4
Antecedentes	5
Marco Teórico	6
Planteamiento del problema	14
Justificación	14
Hipótesis	15
Objetivo General	15
Objetivos Específicos	15
Metodología de la investigación	16
Resultado	18
Discusión	21
Conclusión	21
Referencias bibliográficas	23

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+), es un subtipo agresivo de leucemia linfoblástica aguda caracterizado por la presencia del gen de fusión BCR-ABL1. Previo a la introducción de los inhibidores de tirosina cinasa la mejor opción de cura para pacientes con LLA Ph+ era recibir trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la primera remisión. Con la incorporación de los ITK a los regímenes de quimioterapia los pacientes con LLA Ph+, han alcanzado una tasa de supervivencia a largo plazo de 30 a 80%, sin embargo, no se cuenta con mucha información respecto a la respuesta de dichos medicamentos en población pediátrica.

Pregunta de Investigación: ¿Cuál es la respuesta al uso de inhibidores de tirosina cinasa en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia positivo, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

Metodología: Se realizará un estudio observacional, de cohorte dinámica, retrospectivo, longitudinal, en el que se propone el seguimiento de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia +, atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del periodo enero 2004 hasta julio 2016.

Objetivo: Describir la respuesta al tratamiento con quimioterapia más inhibidores de tirosina quinasa, en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia +.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+), es un subtipo agresivo de leucemia linfoblástica aguda caracterizado por la presencia del gen de fusión BCR-ABL1. La translocación t(9;22)(q34;q11) o cromosoma Philadelphia crea un gen de fusión BCR-ABL1, el cual codifica para la proteína quimérica BCR-ABL1. Este se presenta en 3 a 4% de las leucemias linfoblásticas agudas pediátricas y cerca del 25% de los casos de leucemia linfoblástica aguda en adultos.¹

Previo al advenimiento de los inhibidores de tirosina quinasa, la LLA Ph+ era asociada a un muy mal pronóstico a pesar del uso de quimioterapia intensiva y frecuentemente trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la primera remisión¹. Esto debido en parte a la menor tasa de respuesta con combinación de quimioterapia comparada con la alcanzada en leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia negativo. Sin embargo, el resultado permanece pobre aun en el paciente que alcanza remisión completa principalmente debido a altas tasas de recaída. Por ejemplo, utilizando el régimen HiperCVAD se alcanzó una tasa de remisión completa de 91% pero la recaída fue casi universal, llevando a una tasa de sobrevida global a 5 años de solo 7%.²

Previo a la introducción de los inhibidores de tirosina cinasa la mejor opción de cura para pacientes con LLA Ph+ era recibir trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la primera remisión. Con la incorporación de los ITK a los regímenes de quimioterapia los pacientes con LLA Ph+, han alcanzado una tasa de sobrevida a largo plazo de 30 a 80%.³

La adición de imatinib (inhibidor de tirosina cinasa clase ABL1 de primera generación) a quimioterapia intensiva ha incrementado dramáticamente la sobrevida de niños con LLA Ph+ y ha establecido que varios pacientes pueden ser curados sin trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Ni la duración óptima de la terapia o el esqueleto de quimioterapia óptimo ha sido definida actualmente. El rol de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en primera remisión y la terapia con inhibidores de tirosina quinasa post-trasplante también requiere estudios adicionales.

La inhibición farmacológica de la actividad tirosina quinasa de BCR-ABL1 es el modelo en niños de terapia molecular dirigida en contra el cáncer. La inhibición de tirosina quinasa como monoterapia no produce una respuesta sostenida en LLA Ph+, pero en combinación con quimioterapia estándar ha revolucionado el tratamiento y el resultado para esta población de pacientes.¹

ANTECEDENTES

La edad es uno de los factores pronósticos más importantes en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA). En niños la tasa de supervivencia a largo plazo es aproximadamente del 80%, sin embargo, esta tasa disminuye a menos del 30% en adultos. La diferencia en la supervivencia puede ser atribuible en parte al incremento dependiente de la edad de anomalías citogenéticas desfavorables. La Leucemia Linfoblástica Aguda cromosoma Philadelphia positivo en niños y adolescentes ha sido considerada uno de los subgrupos de peor riesgo de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda. 4

- Bases Moleculares

LLA Ph+ es un subtipo agresivo de LLA caracterizado por la presencia del gen de fusión BCR-ABL1. La t(9;22)(q34;q11) o cromosoma Philadelphia, el cual crea un gen de fusión en el cromosoma 22, llamado "breakpoint cluster region-Abelson leukemia virus", el cual codifica para la proteína quimérica BCR-ABL1. Las translocaciones BCR-ABL1 son asociadas con dos neoplasias hematológicas distintas, leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda. La mayoría de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda expresan una proteína de 190 kDa, mientras los otros expresan una oncoproteína de 210 kDa, la cual es comúnmente encontrada en leucemia mieloide crónica.

La consecuencia molecular de todas las proteínas de fusión BCR-ABL1 es una hiperactividad del dominio quinasa ABL1 y fosforilación aberrante de una variedad de blancos. La activación resulta de una falta de autoinhibición debido a pérdida del dominio regulatorio N-terminal de ABL1, y homodimerización y autofosforilación de la proteína de fusión. La actividad quinasa de BCR-ABL1 genera activación directa e indirecta de múltiples vías, incluyendo PI3K, AKT, MTOR, RAS, EGFR, quinasa MAP, JNK/SAPK, JAK1-3, la familia de quinasa SRC (LYN, HCK y FGR), PTPN11, NF- κ B, Fosfolipasa C, y, como un efector común cascada abajo de varias de estas vías, STAT5.

Parecen ser de particular importancia las proteínas de adaptación GRB-2 y GAB2, las cuales interactúan y participan en la activación de casi todas las vías de señalización citadas previamente. Se ha mostrado que GRB-2 se une a la tirosina 177-fosforilada. La inhibición del dominio SH3 de la proteína adaptador GRB-2 reduce el crecimiento e induce apoptosis en la línea celular K562 BCR-ABL1 positivo.

La activación reportada de la familia de quinasa SRC LYN, HCK, y FGR por BCR-ABL1 tiene implicaciones importantes. Se ha mostrado que BCR-ABL1 interactúa y

activa la familia de cinasas SCR y la inhibición de dicha familia de cinasas disminuye el crecimiento y la supervivencia de líneas celulares mieloides BCR-ABL1 positivo in vitro.

La falta de inhibición de la familia de quinasas SCR por Imatinib, y la inhibición dual de las quinasas SCR y BCR-ABL1 con Dasatinib fue propuesto como la causa subyacente de la mayor eficacia de Dasatinib en los modelos de leucemia linfocítica p210.

BCR-ABL1 p190 tiene una actividad transformadora más fuerte que BCR-ABL1 p210. Una posible razón puede ser una actividad cinasa más específica y posiblemente un rango de sustratos más amplio de la proteína de fusión BCR-ABL p190. En animales transgénicos, BCR-ABL1 p190 induce leucemia linfoblástica B exclusivamente con un periodo de latencia corto, mientras que BCR-ABL1 p210 desarrolla leucemia linfocítica y mieloide con una mayor latencia.

La presentación clínica es indistinguible de LLA con otras anomalías citogenéticas y el diagnóstico recae en la presencia de la translocación BCR-ABL1 (citogenética y FISH) y/o PCR.¹

MARCO TEORICO

Los resultados de LLA Ph+ fueron excepcionalmente malos cuando fueron tratados con quimioterapia y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en primera remisión fue considerado usualmente la mejor terapia. Presentando una tasa de curación con quimioterapia únicamente de solo el 20 a 30%. Mientras que con trasplante de células hematopoyéticas alogénico de donador compatible en primera remisión es de 60% de los pacientes.⁴

Esto debido en parte a la menor tasa de respuesta con combinación de quimioterapia comparada con la alcanzada en Leucemia Linfoblástica Aguda cromosoma Philadelphia negativo. Sin embargo, el resultado permanece pobre aun en el paciente que alcanza remisión completa principalmente debido a altas tasas de recaída. Por ejemplo, utilizando el régimen HiperCVAD se alcanzó una tasa de remisión completa de 91% pero la recaída fue casi universal, llevando a una tasa de supervivencia global a 5 años de solo 7%.²

Previo a la introducción de los inhibidores de tirosina quinasa la mejor opción de cura para pacientes con LLA Ph+ era recibir trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la primera remisión. Con la incorporación de los inhibidores de

tirosina quinasa a los regímenes de quimioterapia los pacientes han alcanzado una tasa de supervivencia a largo plazo de 30 a 80%.³

La adición de imatinib (inhibidor de tirosina quinasa clase ABL1 de primera generación) a quimioterapia intensiva ha incrementado dramáticamente la supervivencia de niños con LLA Ph+ y ha establecido que varios pacientes pueden ser curados sin trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

La inhibición farmacológica de la actividad tirosina quinasa de BCR-ABL1 es el modelo en niños de terapia molecular dirigida en contra el cáncer. Como monoterapia no produce una respuesta sostenida en LLA Ph+, pero en combinación con quimioterapia estándar ha revolucionado el tratamiento y el resultado para esta población de pacientes.

Estudios que utilizaron una proteína mutante de BCR-ABL1 con un dominio tirosina quinasa inactivado definió que la actividad de tirosina quinasa de ABL1 es absolutamente necesario para la transformación. Esto sugirió que la inhibición del dominio tirosina quinasa puede ser una estrategia terapéutica efectiva en neoplasias hematológicas derivadas de BCR-ABL1. El trabajo pionero de Brian Druker encabezó el desarrollo clínico del primer inhibidor de tirosina quinasa, Imatinib. Imatinib fue autorizado por la FDA en el año 2000.⁵ Han sido creados inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib) y tercera generación (Ponatinib) los cuales son activos contra múltiples mutaciones de BCR-ABL1 resistentes a Imatinib.

Estudios que utilizaron monoterapia con Imatinib en LLA Ph+ fueron decepcionantes, con respuesta inicial rápidamente progresando a enfermedad resistente a inhibidores de tirosina quinasa. Sin embargo, la integración de inhibidores de tirosina quinasa a la quimioterapia de alto riesgo de LLA cambió nuestra aproximación a la LLA Ph+.⁶

Previo al uso de Inhibidores de tirosina quinasa, la supervivencia de pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados con quimioterapia con o sin trasplante de células progenitoras hematopoyéticas era extremadamente pobre. El International Ponte di Lengo Childhood ALL Consortium reportó una tasa de supervivencia libre de evento y supervivencia global a 7 años de 25 y 36% para 326 pacientes diagnosticados con LLA Ph+ entre 1985 y 1996, y 32 y 45% para 610 pacientes diagnosticados entre 1995 y 2005 y tratados sin ITK en primera remisión.⁷

En la era pre-ITK, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en primera remisión era generalmente considerada la mejor opción terapéutica disponible. Fue común la recaída aun posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico. En 1995 – 2005 la supervivencia libre de evento y la

sobrevida global a 5 años para pacientes quienes alcanzaron primera remisión (89%) y fueron trasplantados fue únicamente 34.2 y 48.3%.⁸

- Imatinib como ITK

Imatinib fue el primer inhibidor de tirosina quinasa evaluado en LLA Ph+. En el estudio inicial de Imatinib como agente único en pacientes Leucemia mieloide crónica en fase blástica o LLA Ph+, la tasa de remisión completa alcanzada fue de 20-29%, debido a que se desarrolló resistencia rápidamente.⁹

Sin embargo, debido a la actividad clínica observada en esos estudios iniciales, fue posteriormente evaluado en combinación con quimioterapia como primera línea. La adición de Imatinib a quimioterapia intensiva llevo a tasas de remisión completa >90%. Reportando un beneficio significativo en la sobrevida con los regímenes que contienen imatinib comparado con las cohortes históricas tratados con el mismo esquema de quimioterapia solo.¹⁰

Las tasas de sobrevida a largo plazo de 30-50% aproximadamente han sido alcanzadas con regímenes basados en imatinib. En la mayor parte de estos estudios, la mayoría de los pacientes fueron sometidos a trasplante de células hematopoyéticas alogénico en primera remisión, con la notable excepción del reporte de MD Anderson en el cual únicamente 30% fueron sometidos a trasplante de células hematopoyéticas alogénico. A pesar de esta baja tasa, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global a 5 años fue de 43% y 43%, lo cual es comparable con otros estudios con mayor tasa de trasplante de células hematopoyéticas alogénico.

El estudio UKALLXII/ECOG299 evaluó prospectivamente la adición de imatinib a la combinación de quimioterapia estándar. La adición de imatinib fue asociada con tasas de remisión completa significativamente más altas comparada con la cohorte pre-imatinib (92% y 82% respectivamente) con traducción en mejoría en la sobrevida global a 4 años (38% y 22% respectivamente). La mejor sobrevida observada en el grupo de imatinib puede ser explicada en parte por la tasa mayor de trasplante de células hematopoyéticas alogénico en este grupo (46% vs 31%), el cual fue probablemente facilitado por la adición de imatinib. Este estudio también sugiere que la incorporación temprana de imatinib (durante la inducción) lleva a una remisión más durable que la incorporación tardía (durante la consolidación), lo cual es un principio importante en todos los regímenes basados en inihidores de tirosina quinasa en LLA Ph+.¹¹

En 2002 el Children´s Oncology Group (COG) comenzó el ensayo AALL0031 el cual fue diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de combinar Imatinib (340

mg/m²/día) con un régimen de quimioterapia muy intensivo. Imatinib fue introducido posterior a completar cuatro semanas de inducción. Recibiendo terapia continua con Imatinib la cual inicio el día 1 de la terapia de consolidación, con dosificación intermitente durante el último año de mantenimiento (14 días si, 14 días no). El estudio inicial reporto una sobrevida libre de evento a 3 años del 80%, comparado con el 35% en el grupo control histórico tratados en la era pre-ITK.⁶

AALL0031 también explora el uso de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, ningún trasplante, ya sea compatible relacionado o no relacionado ofreció algún beneficio adicional. La inhibición de tirosina quinasa es una parte integral del tratamiento de LLA Ph+ y ahora incorporado durante la terapia de inducción. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en primera remisión no es más recomendado de manera rutinaria para todos los pacientes, aunque aún será un tratamiento importante para pacientes que responden pobremente a quimioterapia más inhibidores de tirosina quinasa.

- **Otros Inhibidores de Tirosina Quinasa**

Los inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación son inhibidores más potentes de BCR-ABL1 in vitro, y lleva una reducción más temprana y profunda de la carga de la clona leucémica en LMC.¹²

El sistema nervioso central (SNC) es bien conocido como un sitio santuario en LLA y la penetración de Imatinib a SNC es pobre. Mientras hay pocos datos disponibles sobre la penetración de Nilotinib en SNC, la administración oral de Dasatinib produce niveles terapéuticos en líquido cefalorraquídeo.¹³

Las mutaciones en el dominio de tirosina quinasa resistentes a Imatinib reportas en pacientes con LLA Ph+ en quien ocurrió recaída responden típicamente a Nilotinib o Dasatinib, con la excepción importante de la mutación T315I, la cual es resistente a los tres agentes.

Debido a que Dasatinib actúa sobre las quinasas BCR-ABL1 y la familia –SCR, en un agente particularmente atractivo para investigación en LLA Ph+, ya que puede suprimir la cascada de señalización BCR-ABL1 a múltiples niveles. Esto puede resultar en una inhibición más profunda, reducción de la emergencia de resistencia y mejora en los resultados clínicos. Dasatinib fue aprobado por la FDA en el año 2006.

En estudios iniciales de Dasatinib como agente único en paciente con leucemia mieloide crónica en fase blástica o leucemia linfoblástica aguda Ph+ resistente a imatinib, se observó una tasa de respuesta hematológica mayor de 42-80% y respuesta citogenética completa de 30-58%. En un estudio fase II de MD Anderson

de hiper-CVAD más Dasatinib para pacientes con reciente diagnóstico de LLA Ph+, 72 pacientes fueron tratados, presentaron una tasa de sobrevida libre de recaída y sobrevida global de 44% y 46% respectivamente, a pesar de una tasa baja de trasplante de células hematopoyéticas alogénico de solo el 17%. La remisión molecular completa fue alcanzada en 65% de los pacientes en algún punto durante el tratamiento, lo cual contribuyó probablemente a la remisión durable observada.³

En el estudio GIMEMA LAL1205, 55 pacientes recibieron inducción con Dasatinib + esteroide + metotrexate intratecal, mientras la consolidación post-inducción fue a consideración del centro tratante. Dos pacientes no recibieron más terapia y 19 continuaron con ITK únicamente (69.6% con recaída a 20 meses), 14 pacientes recibieron quimioterapia intensiva + ITK (21.7% recaída), en 18 pacientes se realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico (11.1% recaída). Demostrando tasas impresionantes de remisión con Dasatinib + esteroide únicamente, pero al mismo tiempo enfatizando la importancia de añadir quimioterapia intensiva y/o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para mantener una remisión durable.¹⁴

La incorporación de pulsos de Dasatinib dos veces al día con hiper-CVAD, seguido de continuación con Dasatinib durante el mantenimiento e indefinidamente después de completar la quimioterapia resulta en tasas de remisión completa de 94% y una sobrevida estimada a 2 años de 64%.

Dos ensayos fase I/II pediátricos han mostrado que la monoterapia con Dasatinib es segura y bien tolerada en niños. El ensayo COG AALL0622 probó Dasatinib (60 mg/m²/día) en combinación con la misma quimioterapia usada con Imatinib en COG AALL0031. AALL0622 inicio Dasatinib en el día 15 de la inducción. La remisión completa y la enfermedad mínima residual negativa al final del bloque 2 de consolidación fueron 98 y 89% en AALL0622, comparado con 89 y 71% en AALL0031.¹⁵

Estudios publicados sobre terapia con Nilotinib en LLA Ph+ de reciente diagnóstico son escasos, pero un estudio piloto reciente de cuatro pacientes con LLA Ph+ quienes recibieron una combinación de Nilotinib con quimioterapia intensiva reportan remisión completa en todos los pacientes. Resultados tempranos de combinación de Nilotinib con quimioterapia intensiva en el reciente ensayo South Korean cooperative ha mostrado excelente actividad. Nilotinib fue administrado de forma continua desde la inducción hasta completar quimioterapia (2 años). 59 de los 91 pacientes se sometieron a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en primera remisión. La tasa de remisión completa fue de 90% y la sobrevida global a dos años fue 70%.

En un estudio de 90 adultos con LLA Ph+ la combinación de Nilotinib con quimioterapia intensiva resulto en tasas de remisión molecular completa de 77% y sobrevida libre de recaída de 72%. Notablemente la tasa de trasplante de células hematopoyéticas en este estudio fue del 63%, la cual es la mayor que cualquier otro estudio con inhibidores de tirosina quinasa de segunda o tercera generación.

Posatinib es un pan-inhibidor BCR-ABL de tercera generación el cual es activo contra la mutación T315I que confiere resistencia a todos los inhibidores de tirosina quinasa de primera y segunda generación. El desarrollo de mutaciones en el dominio quinasa de BCR-ABL, particularmente T315I, parece ser el mecanismo dominante de resistencia a inhibidores de tirosina quinasa encontrados en leucemias Ph+. En un estudio retrospectivo de pacientes con LLA Ph+ tratados con regímenes que contienen Imatinib o Dasatinib, fueron detectadas mutaciones en el dominio quinasa en 15 de 17 pacientes con recaída (88%). La gran proporción de pacientes tratados con inhibidores de tirosina quinasa de primera y segunda generación quienes tienen mutaciones en el dominio quinasa resistentes identificado al presentar recaída proporciona una razón fundamental fuerte para el uso de inhibidores BCR-ABL de amplio espectro en la primera línea.

En el estudio PACE de Posatinib en LLA Ph+ en recaída o refractaria, Posatinib tiene actividad como agente único en pacientes con LLA Ph+ y resulto en respuesta hematológica mayor y respuesta citogenética mayor en 41% y 47% de los pacientes, respectivamente, incluyendo aquellos con mutación T315I. Sin embargo, así como los otros inhibidores de tirosina quinasa utilizados como agentes únicos el LLa Ph+, las respuestas fueron casi universalmente de corta duración. El promedio de duración de la remisión fue 3 meses, con una tasa estimada de respuesta sostenida >12 meses de solo el 8%. La tasa de sobrevida libre de progresión y sobrevida global a un año fue de 7% y 40% respectivamente.

Solo un estudio ha evaluado la combinación de quimioterapia y Posatinib en pacientes con LLA Ph+. En este estudio fase II, 37 pacientes con reciente diagnóstico de LLA Ph+ recibieron Hiper-CVAD más Posatinib. La tasa de respuesta molecular completa fue de 78%, lo cual se tradujo a tasas de sobrevida libre de evento y sobrevida global a dos años de 78% y 80% respectivamente. En 24% de los pacientes se realizó trasplante de células hematopoyéticas alogénico en primera remisión. No se observó diferencia en los resultados entre pacientes en quienes se realizó trasplante de células hematopoyéticas alogénico y en aquellos en quien no se realizó.³

- **Mecanismos de Resistencia en Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia +**

- **Mutaciones En BCR-ABL1**

Uno de los principales mecanismos de resistencia y falla al tratamiento en LMC es la adquisición de mutaciones en BCR-ABL1, las cuales hacen a la proteína de fusión relativa o completamente insensible a los inhibidores de tirosina quinasa. Han sido descritas diferentes mutaciones que median resistencia a Imatinib. La mayoría de estas proteínas BCR-ABL1 mutantes son aún sensibles a los inhibidores de quinasa ABL de segunda generación Dasatinib y Nilotinib. En adición, Posatinib es activo contra la mutación más común que causa resistencia a inhibidores de tirosina quinasa de primera y segunda generación, la mutación T315I.

La mutación en el dominio quinasa es más frecuente en LLA Ph+ tratado con inhibidores de tirosina quinasa en monoterapia a pesar de la sensibilidad inicial. Ha sido reportada una tasa de mutación en el dominio quinasa de BCR-ABL1 mayor al 80% en pacientes adultos con LLA Ph+ en recaída, siendo las mutaciones más comunes T315I, Y253H y E255K/V. Hay un debate considerable en el hecho de si las mutaciones ocurren durante el tratamiento o si los inhibidores de tirosina quinasa seleccionan subclones resistentes preexistentes. Varios estudios sugieren que un porcentaje sustancial de pacientes albergan subclones con mutaciones en el dominio tirosina quinasa (TKD) previo al inicio de tratamiento. Mutaciones conocidas en BCR-ABL1 que causan resistencia han sido identificadas en un grupo menor de subclones en 40% de pacientes con Ph+ al diagnóstico inicial. Las mutaciones en el dominio de tirosina quinasa son menos comunes en pacientes tratados con una combinación de quimioterapia intensiva e inhibidores de tirosina quinasa. El seguimiento de 10 pacientes pediátricos tratados con Imatinib y quimioterapia intensiva en AALL0031 revelo dos mutaciones conocidas en BCR-ABL1 causando resistencia y recaída, ninguna de las cuales fue detectado en la muestra del diagnóstico inicial. Ambas mutaciones responden a Nilotinib o Dasatinib (M244V y H396P).

En contraste en el estudio GIMEMA LAL1205, la mutación T315I fue descubierta en cuatro de siete pacientes quienes presentaron recaída posterior a inducción con Dasatinib + Esteroide, seguido por consolidación intensiva (quimioterapia intensiva + ITK + trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogo o alogénico). es posible que la combinación de ITK con un esqueleto de quimioterapia intensivo inicial sirva para reducir la presión selectiva de subclones resistentes a ITK's. Debido a que los pacientes pueden responder a la parte de quimioterapia, signos tempranos de falla a los inhibidores de tirosina quinasa pueden ser omitidos. Los pacientes pueden recibir meses o años de ITK inefectivo hasta que se finalmente presenta recaída, cuando con una detección temprana de un clon

mutante emergente puede realizarse un cambio temprano a otro agente activo contra el BCR-ABL1 mutante.

Ni la duración óptima de la terapia o el esqueleto de quimioterapia óptimo ha sido definido actualmente. El rol de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en primera remisión y la terapia con inhibidores de tirosina quinasa post-trasplante también requiere estudios adicionales.

Varios protocolos en pacientes adultos proponen inhibición de tirosina quinasa de forma indefinida después de completar la terapia de mantenimiento. En contraste, los protocolos pediátricos recientes de LLA Ph+ típicamente suspenden la terapia con ITK cuando suspenden quimioterapia a los 2 a 2.5 años post diagnóstico.

Varios estudios sugieren que los inhibidores de tirosina quinasa post-trasplante son benéficos y reducen la tasa de recaída. Sin embargo, la duración de la terapia con ITK post-trasplante varía ampliamente entre estudios y han sido reportadas altas tasas de reducción y suspensión debido a citopenias y otros efectos secundarios.¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia positivo, es un subtipo agresivo de leucemia linfoblástica aguda caracterizado por la presencia del gen de fusión BCR-ABL1. Previo a la introducción de los inhibidores de tirosina cinasa la mejor opción de cura para pacientes con LLA Ph+ era recibir trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la primera remisión. Con la incorporación de los ITK a los regímenes de quimioterapia los pacientes con LLA Ph+, han alcanzado una tasa de sobrevida a largo plazo de 30 a 80%, sin embargo, no se cuenta con mucha información respecto a la respuesta de dichos medicamentos en población pediátrica.

JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la patología hematológica maligna más frecuente en los pacientes valorados en el servicio de hematología pediatría del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Dentro de esta patología se encuentra un subgrupo caracterizado por la presencia de una alteración cromosómica, la t(9;22)(q34;q11), denominado Cromosoma Philadelphia.

La leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia positivo representa el 3 a 4% de las leucemias linfoblásticas agudas en la infancia. Las cuales previo al advenimientos de los inhibidores de tirosina quinasa eran asociadas con muy mal pronóstico a pesar del tratamiento con quimioterapia intensiva y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el International Ponte di Lengo Childhood ALL Consortium reporto una tasa de sobrevida libre de evento y sobrevida global a 7 años de 25 y 36% para 326 pacientes diagnosticados con LLA Ph+ entre 1985 y 1996, y 32 y 45% para 610 pacientes diagnosticados entre 1995 y 2005 tratados sin ITK en primera remisión.

En 1995 – 2005 la sobrevida libre de evento y la sobrevida global a 5 años para pacientes quienes alcanzaron primera remisión (89%) y fueron trasplantados fue únicamente 34.2 y 48.3%. Tras la introducción de los inhibidores de tirosina quinasa a los regímenes de quimioterapia se ha incrementado la supervivencia a largo plazo, sin embargo, no se cuenta con mucha información respecto a la respuesta de dichos medicamentos en población pediátrica.

Nosotros al ser una unidad de referencia nacional, contamos con múltiples esquemas de tratamiento, incluidos el empleo de inhibidores de tirosina quinasa; no contamos con un registro de la respuesta de los pacientes que fueron atendidos en nuestra unidad con dicho esquema, que corroboré lo descrito a la literatura. Existen distintos factores que modifican la respuesta de tratamiento en una población; identificar y reportar la respuesta de tratamiento nos permitirá establecer si existen otros factores que modifiquen la respuesta a lo previamente descrito por la literatura.

HIPÓTESIS

Alternativa: Existe una respuesta significativa al empleo de tratamiento combinado de quimioterapia más inhibidores de tirosina quinasa en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia +.

Nula: No existe una respuesta significativa al empleo de tratamiento combinado de quimioterapia más inhibidores de tirosina quinasa en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia +.

OBJETIVO GENERAL

Describir la respuesta al tratamiento con quimioterapia más inhibidores de tirosina quinasa, en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia positivo, atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo de enero 2004 hasta julio 2016.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer el perfil demográfico de la población de estudio.
2. Describir las manifestaciones clínicas al diagnóstico de la patología de interés.
3. Conocer la frecuencia y prevalencia de la Leucemia Linfoblástica Aguda cromosoma Philadelphia positivo en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
4. Identificar la respuesta al tratamiento con inhibidor de tirosina quinasa: hematológica, citogenética y molecular y el momento de su presentación.
5. Verificar la tasa de remisión completa, el tiempo de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global a 1 y 3 años.
6. Señalar el momento de inicio y duración del tratamiento.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio observacional, unicéntrico, de cohorte dinámica, retrospectivo longitudinal con los pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda Cromosoma Philadelphia positivo en tratamiento con quimioterapia más inhibidores de tirosina quinasa, atendidas del periodo de enero 2004 hasta julio 2016, en el departamento de Hematología pediátrica del CMN 20 de Noviembre.

A partir de la base de datos del servicio de hematología pediátrica se identificaron los casos de los pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda cromosoma philadelphia positivo. Se tomarán los pacientes desde el periodo de enero 2004 hasta julio 2016, dando seguimiento de estos, a 1 y 3 años; se planea continuar como línea de investigación por parte de la Dra. Jessica Milagros Herrera Hurtado como parte de su tesis de titulación del periodo 2020.

Se utilizó el Expediente electrónico SIAH para obtener la información correspondiente a las variables a investigar y así crear una base de datos.

Posteriormente se realizó un análisis estadístico de dicha información obtenida y se presentan avances de los resultados de la investigación, se pretende continuar presentando avances de manera anual, ya que la investigación se mantendrá abierta para dar un seguimiento a la evolución de los dichos pacientes.

Los datos fueron procesados y analizados en el software SPSS versión 22.0. El análisis descriptivo se realizará a través de números absolutos, razones y porcentajes. Las variables numéricas analizadas a través de medidas tendencia central y de dispersión.

Se estudiaron las siguientes variables:

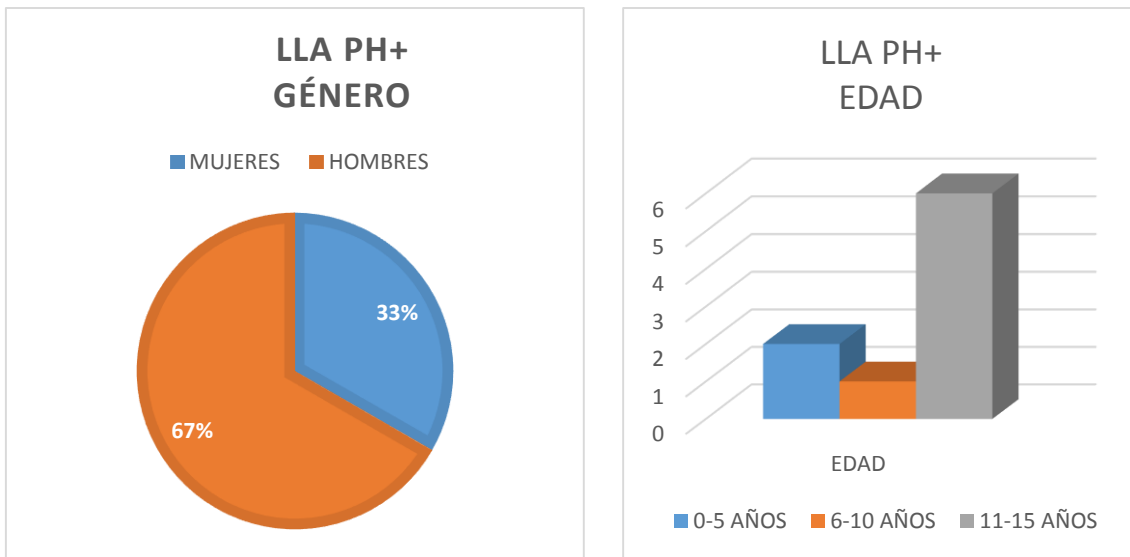
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Genero	Características biológicas de hombre y mujer	Femenino y Masculino	Cualitativa, independiente, nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento en que se realizó el diagnóstico de LLA PH+	Númerica 0 a 17	Cuantitativa, independiente, discreta
Fecha De Diagnóstico Periodo de tiempo en el cual se diagnosticó la presencia de Cromosoma Philadelphia	Cuantitativa	Continua	Año de 2004 - 2016
Hiperleucocitosis al momento de Diagnóstico: Presencia de leucocitos $\geq 100,000/mm^3$ en la biometría hemática inicial.	cualitativa	Binominal	Presente /Ausente
Infiltración a sistema nervioso central al momento de Diagnóstico: Presencia primera punción lumbar con líquido cefalorraquídeo clasificado como SNC 3 (SNC 1: No se encuentran blastos, en Líquido Cefalorraquídeo (LCR) SNC 2: Blastos con < 5 de	Cualitativa	Binominal	Presente / Ausente

leucocitos/ μ L o líquido traumático. SNC 3: Cuenta de leucocitos $\geq 5 \mu$ L y citológico con blastos en LCR)			
Infiltración testicular al momento de diagnóstico: Presencia de datos ultrasonográficos compatibles con infiltración a nivel testicular (nódulos hipoeoicos múltiples y bilaterales)	Cualitativa	Binominal	Presente / Ausente
Inducción a la remisión: Respuesta hematológica: < 5% de blastos en medula ósea, corrección de citopenia, remisión de sintomatología (hepatoesplenomegalia, adenomegalias), EMR menor a 0.1%	Cualitativa	Binominal	Completa / Parcial
Fase de Tratamiento de inicio de Inhibidores de Tirosina Cinasa Etapa de tratamiento en el cual se inició esquema con ITK, considerándose como inicio temprano en quimioterapia de inducción a la remisión y tardío en fase de consolidación o reinducción	Cualitativa	Dicotómica	Temprana / Tardía
Respuesta al inicio de ITK + QT Con menos de 5% de blastos en medula ósea y/o EMR negativa menos del 0.1%	Cualitativa	Dicotómica	Si / No
Respuesta citogenética: Respuesta citogenética completa: Panel de translocaciones cromosómicas no detectado para translocación 9:22	Cualitativa	Binominal	Presente/ Ausente
Respuesta molecular: Respuesta molecular completa: con la prueba PCR no detecta el gen BCR-ABL en sangre. <0.01% 0 > 4 log Respuesta molecular mayor: la cantidad del gen BCR-ABL en su sangre es 1/1000 (o menos).<0.1%- 0.01 o > 3 log Respuesta molecular menor: la cantidad del gen BCR-ABL en su sangre es 1:100 o <1% - 0.1 o > 2 log Respuesta molecular mínima: la cantidad del gen BCR-ABL en su sangre es 1:10 o <10% - 1 o > 1 log Respuesta molecular nula: la cantidad del gen BCR-ABL en su sangre es >10% o < 1 log	Cualitativa	Ordinal	Completa Mayor Menor Mínima Nula
Mortalidad Reporte De defunción posterior al inicio de esquema de tratamiento a base de ITK + QT	Cualitativa	Nominal	SI / No
Actividad de Enfermedad al Momento de Defunción Presencia de blastos >5% en MO y/o Infiltración a Sistema Nervioso Central	Cualitativa	Dicotómica	Si / No
Sobrevida libre de enfermedad: tasa de pacientes vivos sin enfermedad al año, tres años y cinco años a partir del momento del diagnóstico.	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Sobrevida global: número de pacientes vivos con enfermedad o sin ella, al año, tres años y cinco años a partir del momento del diagnóstico.	Cuantitativa	Continua	Porcentaje

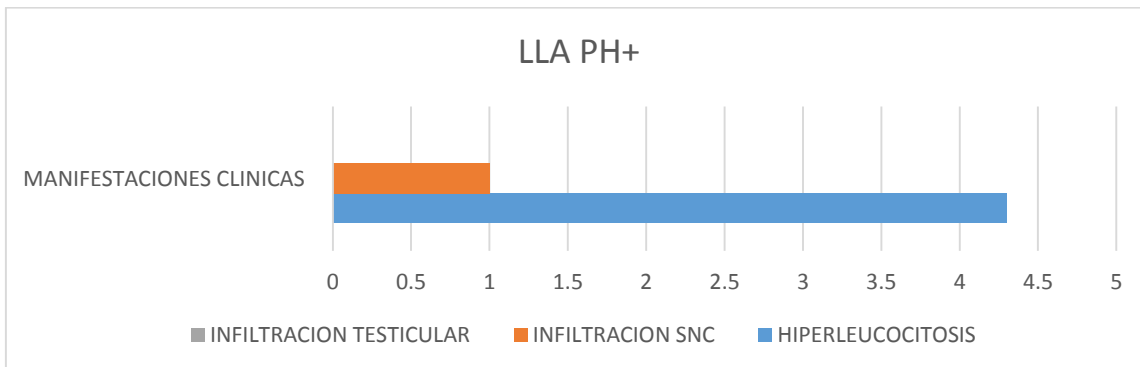
RESULTADOS

Del periodo comprendido de enero de 2004 a julio de 2016 se diagnosticaron en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre 10 pacientes con leucemia linfoblástica aguda cromosoma philadelphia positivo, excluyendo a uno de ellos ya que falleció previo al inicio de tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa.

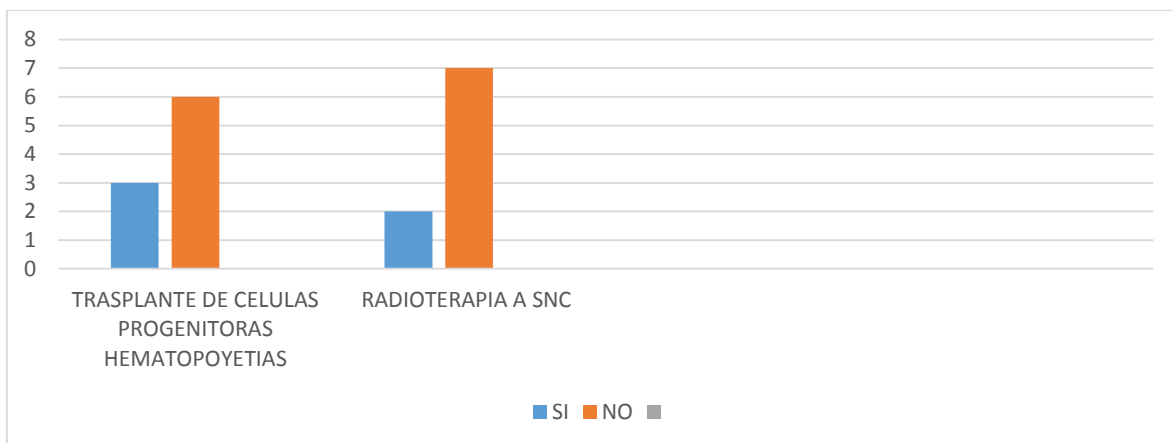
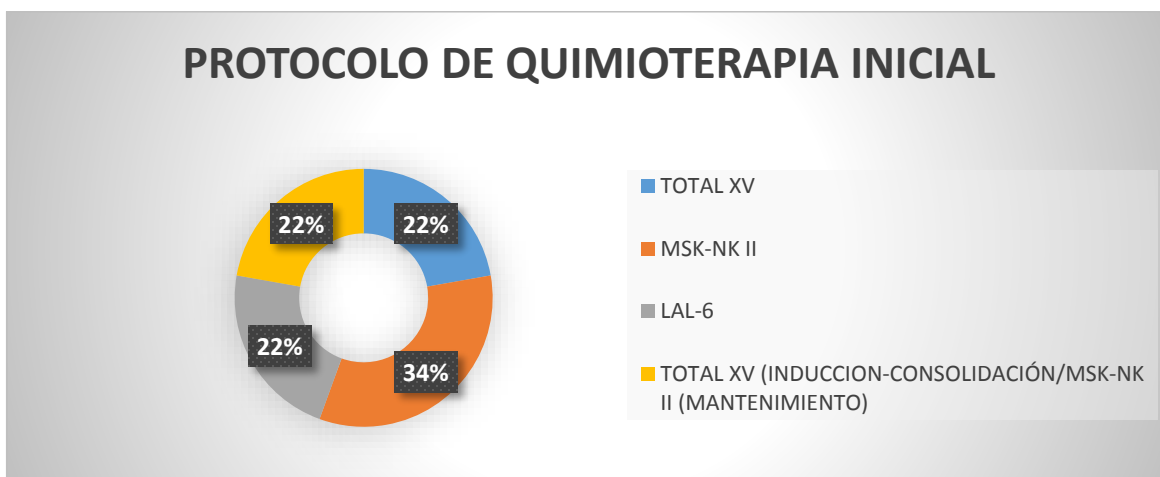
De la población estudiada 3 pacientes (33.33%) corresponde al sexo femenino y 6 pacientes (66.66%) masculino. Por rangos de edad, la minina de edad fue de 4 años con un máximo de 15 años, una media de edad 10.3 años, +/- 4.06 DE.



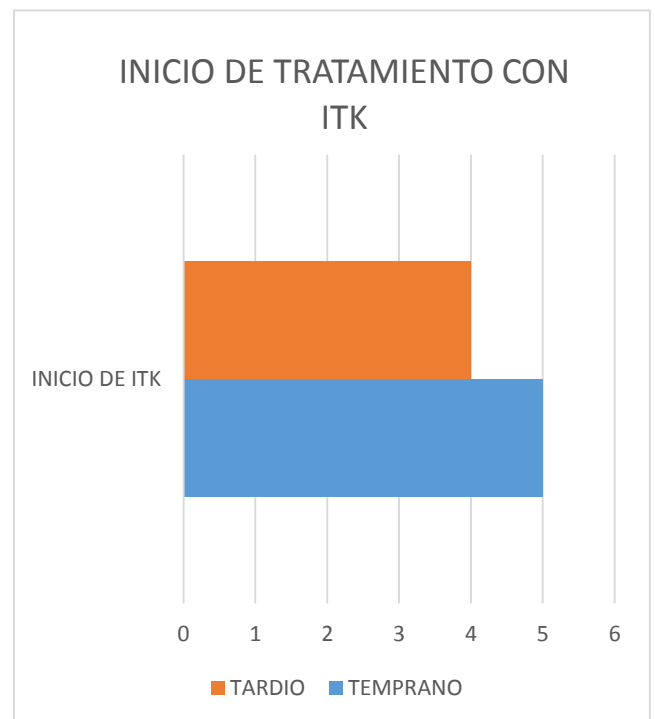
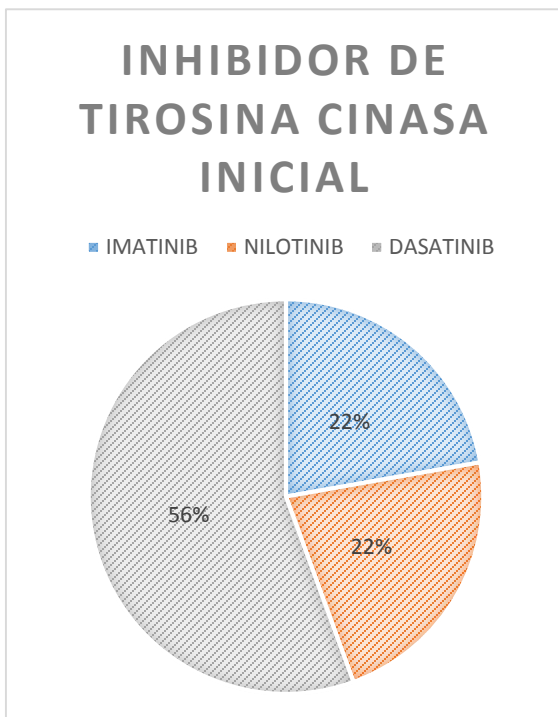
Con respecto al tipo de leucemia el 100% de nuestra población corresponde a leucemia linfoblástica aguda de estirpe B, no se registró ningún caso LLA estirpe T. Al momento del diagnóstico 4 pacientes (44.44%) presentaron hiperleucocitosis, uno de ellos presento infiltración a sistema nervioso central (11.11%) y en ninguno de los casos se reportó infiltración a nivel testicular.



Como esquema de quimioterapia inicial dos de los pacientes recibieron el protocolo de quimioterapia Total Xv St Jude (22.2%), dos el protocolo LAL-6 (22.2%) tres el protocolo Memorial-Sloan-Kettering-New York II (MSK-NY-II) (33.3%) y dos más recibieron inducción a la remisión y consolidación correspondiente el protocolo de quimioterapia Total XV y posteriormente recibieron quimioterapia de mantenimiento de acuerdo al protocolo MSK-NY-II (22.2%). Dos de los pacientes presentaron recaída aislada a SNC por lo cual recibieron esquema de quimioterapia POG, uno de ellos presento posteriormente recaída a médula ósea por lo que se aplicó protocolo de quimioterapia Total XVII. Tres pacientes presentaron recaída a médula ósea, recibiendo dos de ello el protocolo Total XVII y el tercer paciente recibió esquema de quimioterapia de Hiper-CVAD. A dos de los pacientes se les realizo radioterapia a SNC, uno de manera profiláctica y el otro posterior a recaída a SNC. Tres de los pacientes fueron sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.



Respecto al tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa el 5 (55.5%) de los pacientes inicio el tratamiento de manera temprana durante la quimioterapia de inducción a la remisión, los 4 (44.4%) pacientes restantes lo iniciaron de manera tardía durante la quimioterapia de consolidación o de mantenimiento. Dos pacientes recibieron tratamiento con ITK de primera generación (22.2%), uno de ellos se cambió a ITK de segunda generación (Dasatinib). De los inhibidores de segunda generación Nilotinib se utilizó de manera inicial en dos pacientes (22.2%), sin embargo posteriormente se cambió a Dasatinib. En cinco pacientes (55.5%) se inició tratamiento con Dasatinib y en uno de los pacientes se cambió posteriormente a Nilotinib.



Posterior al tratamiento con ITK se reportaron 5 defunciones (55.55%). Se reporta la sobrevida global posterior al inicio de tratamiento de inhibidores de tirosina cinasa, con técnica de Kaplan-Meier. Observamos que se reporta una sobrevida global al año de 100%, y de 40% a los 3 años.

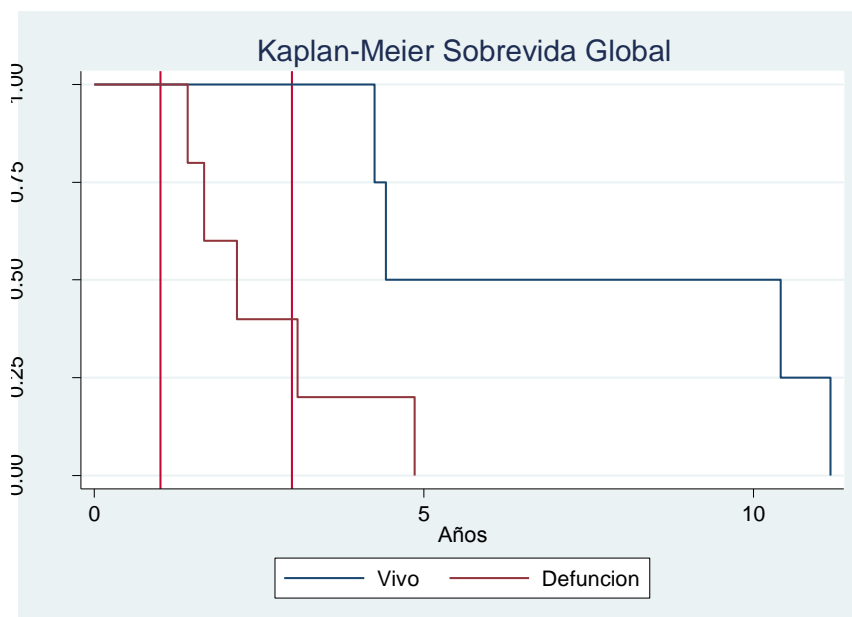
DISCUSION

En los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda cromosoma philadelphia positivo se ha reportado una tasa de sobrevida global a 5 años que va del 30 hasta el 80%, en nuestro estudio encontramos que los pacientes atendidos en el CMN 20 de Noviembre presentan una tasa de sobrevida global a 3 años de 40%, similar a lo reportado en la literatura.

No hay información concluyente en la literatura acerca de la necesidad de realizar trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en los pacientes con LLa Ph+ en la era de los ITK, en nuestro estudio se reporta que tres de los pacientes fueron sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, los cuales presentaron una sobrevida global y libre de enfermedad a 3 años del 100%, de los 6 pacientes que no fueron sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas 5 fallecieron, presentando una sobrevida global y libre de enfermedad a 3 años de 16.6% en este grupo de pacientes, sin embargo no fue estadísticamente significativo.

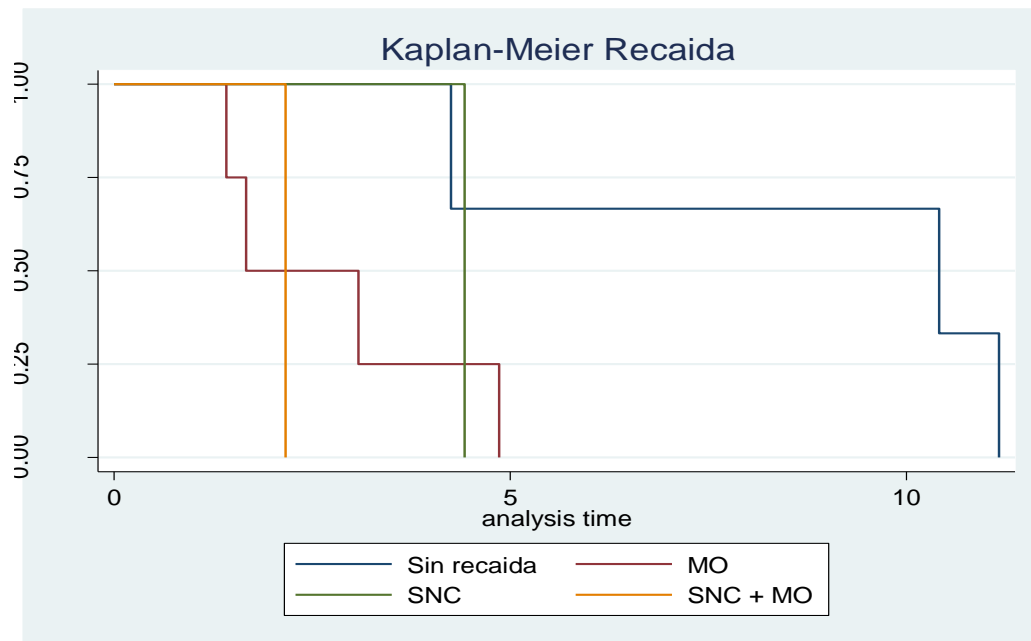
CONCLUSIONES

Se reporta la sobrevida global posterior al inicio de tratamiento de inhibidores de tirosina cinasa, con técnica de Kaplan-Meier. Observamos que se reporta una sobrevida global al año de 100%, y de 40% a los 3 años.



Independientemente del tipo de inhibidor de tirosina cinasa, ya sea primera o segunda generación, no muestra significancia estadística para sobrevida global ($p = 0.130$), sin embargo, la respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa reporta una significancia estadística de $p=0.030$, una respuesta citogenética $p=0.012$ y respuesta molecular $p=0.036$; por lo cual se infiere que la respuesta al tratamiento influye en la disminución del riesgo de fallecimiento.

Así mismo la presencia de recaída, ya sea a medula ósea, sistema nervioso central y/o ambos, genera un impacto negativo en la sobrevida global, lo cual se representa con un valor significativo de $p=0.010$.



La población estudiada actualmente es mínima comparada a lo descrito en la literatura, a pesar de haber reportado valores significativos existe margen de error por el tamaño de población, por lo que sugerimos continuar con línea de estudio a futuro. Esto debido a la tendencia actual del empleo de ITK por su adecuada respuesta en el incremento de la sobrevida global de los pacientes con LLA Ph+.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KATHRIN M. BERNT AND STEPHEN P. HUNGER. CURRENT CONCEPTS IN PEDIATRIC PHILADELPHIA CHROMOSOME-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. FRONTIERS IN ONCOLOGY. PEDIATRIC ONCOLOGY. MARCH 2014. VOLUME 4. ARTICLE.
2. KANTARJIAN HM, O'BRIEN S, SMITH TL, CORTES J, GILES FJ, BERAM M, ET AL. RESULTS OF TREATMENT WITH HIPER-CVAD, A DOSE INTENSIVE REGIMEN, IN ADULT ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. J CLIN ONCOL OFF J AM SOC CLIN ONCOL 2000;18:547-61.
3. SHORT EN AL. WHICH TYROSINE KINASE INHIBITOR SHOULD WE USE TO TREAT PHILADELPHIA CROMOSOME-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA?. /BEST PRACTICE E RESEARCH CLINICAL HEMATOLOGY 30 (2017) 193-200.
4. HONG HOE KOO. M.D. PHILADELPHIA CHROMOSOME-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILHOOD. REVIEW ARTICLE, KOREAN J PEDIATR 2011;54(3)106-110.
5. DRUKER BJ, TAMURA S, BUCHDUNGER E, OHNO S, SEGAL GM, FANNING S, ET AL. EFFECTS OF A SELECTIVE INHIBIDOR OF THE ABL TYROSINE KINASA ON THE GROWTH OF BCR—ABL POSITIVE CELLS. NAT MED (1996) 2 (5): 561-6. DOI:10.1038/NM0596-561.
6. SCHULTZ KR, BOWMAN WP, ALEDO A, SLAYTON WB, SATHER H, DEVIDAS M, 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):5175–81. DOI:10.1200/JCO.2008.21.2514
7. ARICO M, VALSECCHI MG, CAMITTA B, SCHRAPPE M, CHESSELL J, BARUCHEL A, ET AL. OUTCOME OF TREATMENT IN CHILDREN WITH PHILADELPHIA CHROMOSOME-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. N ENGL J MED (2000) 342(14):998-1006. DOI 10.1056/NEJM200004063421402.
8. ARICO M. SCHRAPPE M, HUNGER SP, CARROLL WL, CONTER V, GALIMBERTI S, ET AL. CLINICAL OUTCOME OF CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED PHILADELPHIA CHROMOSOME POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA TREATED BETWEEN 1995 AND 2005 . J CLIN ONCOL (2010) 28(31):4755-61.
9. DRUKER BJ. SAWYER CL, KANTARJIANH, RESTA DJ, REESE SF, FORD JM, ET AL. ACTIVIT OF A SPECIFIC INHIBIDOR OF THE BCR-ABL TYROSINE KINASE IN THE BLAST CRISIS OF CHRONIC MELIID LEUKEMIA AND ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WHIT THE PHILADELPHIA CHROMOSOME. N ENGL J MED 2001:344:1038-42.
10. THOMAS DA, FADERL S, CORTES J, O'BRIEN S, GILES FJ, KORNBLAU SM, ET AL. TREATMENT OF PHILADELPHIA CHROMOSOME-POSITIVE ACUTE LMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH HIER-CVAD AND IMATINIB MESYLATE. BLOOD 2004; 103:4396-407.
11. FIELDING AK, ROWE JM, BUCK G, FORONI L, GERRARD G, LITZOW MR, ET AL. UKALLXII/ECOG2993: ADDITION OF IMATINIB TO A STANDAR TREATMENT REGIMEN ENHANCES LONG-TERM OUTCOMES IN PHILADELPHIA CHROMOSOME-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. BLOOD 2014; 123:843-50.

12. KANTARJIAN H, SHAH NP, HOCHHAUS A, CORTES J, SHAH S, AYALA M, ET AL. DASATINIB VERSUS IMATINIB IN NEWLY DIAGNOSED CHRONIC-PHASE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA. N ENGL J MED (2010) 362(24):2260-70.

13. PORKKA K, KOSKENVESA P, LUNDAN T, RIMPILAINEN J, MUSTJOKI S, SMYKLA R, ET AL. DASATINIB CROSSES THE BLOOD-BRAIN BARRIER AND IS AN EFFICIENT THERAPY FOR CENTRAL NERVOUS SYSTEM PHILADELPHIA CHROMOSOME POSITIVE LEUKEMIA. BLOOD (2008) 112 (4):1005-12-. DOI 10.1182/BLOOD-2009-02-140665.

14. FOA R, VITALE A, VIGNETTI M, MELONI G, GUARINI A, DE PROPRIS MS, ET AL. DASATINIB AS FIRST-LINE TREATMENT FOR ADULT PATIENTS WITH PHILADELPHIA CHROMOSOME POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. BLOOD (2011) 118(25):6521–8. DOI:10. 1182/BLOOD-2011-05-351403

15. SLAYTON WB, SCHULTZ KR, JONES T. CONTINUOUS DOSE DASATINIB IS SAFE AND FEASIBLE IN COMBINATION WITH INTENSIVE CHEMOTHERAPY IN PEDIATRIC PHILADELPHIA CHROMOSOME POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (PH+ ALL): CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP (COG) TRIAL AALL0622. BLOOD (2012) 120:137