

11218

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICION  
"SALVADOR ZUBIRAN"

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA AGUDA  
LINFOBLASTICA DEL ADULTO EN RECAIDA O  
RESISTENTE. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE LA NUTRICION "SALVADOR  
ZUBIRAN" DE ENERO DE 1980 A JUNIO DE 1994.

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA  
P R E S E N T A :

DRA. MYRNA GLORIA CANDELARIA HERNANDEZ

ASESOR: DR. JUAN R. LABARDINI MENDEZ

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 está 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.

*[Handwritten signature]*



**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION**  
**SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA**  
**MEXICO, D. F.**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ABR. 17 1995**  
**SECRETARIA DE SALUD**  
**SECRETARIA DE EDUCACION**

## INDICE.

	Pág.
Introducción	1
Justificación	15
Objetivos	16
Material y métodos	17
Resultados	22
Discusión	31
Figuras	39
Tablas	58
Bibliografía	65

**TRATAMIENTO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DEL ADULTO EN  
RECAIDA O RESISTENTE. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"  
DE ENERO DE 1980 A JUNIO DE 1994.**

**INTRODUCCION.**

La leucemia aguda linfoblástica (LAL), definida como una neoplasia clonal de progenitores hematopoyéticos de estirpe linfoide (1), ocupa hasta el 3 % de todos los cánceres con diagnóstico de novo en Estados Unidos (2); sin embargo, es la principal causa de muerte secundaria a cáncer en mujeres hasta de 14 años y en varones hasta de 34 años. (2) en dicho país. En México, las neoplasias ocupan el sexto lugar en mortalidad, con afección principalmente a partir de la segunda década de la vida, siendo los estados más afectados Baja California, Nuevo León, Sonora, y Tamaulipas (3).

**FACTORES DE RIESGO:**

Los aspectos etiológicos de la LAL se encuentran aún en investigación. Algunos factores predisponentes incluyen:

1) *Ateraciones genéticas:*

Los síndromes de fragilidad cromosómica, como Fanconi, Bloom y Kostman (4) se han asociado con mayor riesgo de desarrollar LAL durante la infancia.

Algunas aneuploidías cromosómicas congénitas, como síndromes de Down, Klinefelter y de Patau también se han asociado con riesgo hasta 20 veces mayor de desarrollar LAL (2,5).

## 2) *Virales:*

En Japón se realizaron los primeros estudios de trastornos linfoproliferativos de células T asociados a retrovirus que identificaron al virus de leucemia/linfoma de células T humano (HTLV-I) como causa potencial (2). Otros autores (4, 6) han demostrado secuencias del genoma de HTLV-I en células de leucemia-linfoma de tipo T del adulto. Kim SJ y cols. informaron (6) que el genoma de este retrovirus codifica para una proteína tx p40, asociada con la activación transcripcional de genes de citoquinas, tales como Il-2, Il-6, Il-9, GM-CSF, cadena alfa del receptor de Il-2 y genes del TGF- 1beta, así como del oncogene c-fos. Se han descrito por lo menos cuatro síndromes clínicos, con evolución distinta, asociados a HTLV-I, en los que se propone requieren de la coexpresión de p53 para la mutación y proliferación clonal (7).

## 3) *Drogas y químicos:*

Algunos compuestos como el benceno, óxido de etileno, pesticidas, herbicidas, se han asociado con un incremento en el riesgo relativo de presentar diferentes trastornos hematológicos, entre los que se encuentra LAL (2, 4).

El uso de algunos medicamentos como cloranfenicol o antineoplásicos se ha asociado con el desarrollo de leucemia aguda, principalmente mieloblástica pero también existen casos descritos (4,8) de LAL.

## 4) *Trastornos mieloproliferativos previos:*

Aun cuando es poco frecuente la evolución a LAL a partir de síndromes mielodisplásicos (9-11), esta evolución clonal ha sido documentada en estudios de células B transformadas en las que se ha demostrado rearrreglo para el gen de IgH (12-13).

#### **BASES MOLECULARES Y EVOLUCION CLONAL:**

La evolución clonal de este padecimiento ha sido ampliamente apoyada en estudios citogenéticos (14) y de biología molecular (7).

Las anomalías citogenéticas parecen ser una característica intrínseca de la leucemia aguda (14), están presentes en 60 a 90 % de los casos y constituyen un factor pronóstico importante, como se señalará posteriormente.

Las alteraciones citogenéticas en LAL incluyen las regiones de cromosomas que contienen el receptor de células T (TCR) o genes de inmunoglobulinas (Ig). Dentro de las primeras se encuentran: inv14 (q11;q32), t(14;14) (q11;32), t(8;14) (q24;q11), t(19;14) (q23;q11), t(11;14) (p15;q11), t(7;9) (q34;q32) y 7q35 (15).

Algunas alteraciones cromosómicas asociadas con leucemias B son: 14q32, 22q11, inv 14 (q11;q32) (7, 15, 16). Estas traslocaciones surgen por error de la recombinasa V-D-J y se llevan a cabo en etapas tempranas de diferenciación celular (7,15-17).

Se han clasificado los genes potencialmente leucemogénicos en células hematopoyéticas, en cinco familias: la primera comprende genes que modifican las señales de estimulación de crecimiento de la membrana celular al núcleo. La segunda está compuesta de genes que activan la transcripción

y producen proteínas que se unen a blancos específicos en la secuencia del DNA e interfieren con la síntesis de RNA. La tercera familia incluye genes involucrados en la diferenciación tisular; en la cuarta familia hay genes involucrados en la muerte celular programada y la quinta familia abarca anti-oncogenes que normalmente funcionan como supresores del desarrollo tumoral (7).

Se ha informado que las células comunes pre-B y T tienen 10 a 25 % de alteraciones en el gen N-ras, involucrado en la proliferación y diferenciación celulares (7).

Las anomalías en p53, poco frecuentes en la leucemia linfoblástica de células T y en la célula pre-B, son frecuentes en la fase leucémica del linfoma de Burkitt (7). La fusión genética, como parte de un mecanismo oncogénico, se demostró inicialmente en células B de linfoma de Burkitt, en el cual el protooncogen c-myc del cromosoma 8 se fusionó con el gen de cadenas pesadas de inmunoglobulinas en el cromosoma 14 (18,19).

El gen RB1 puede estar involucrado en 10 a 25 % de los casos de leucemia linfoblástica de células T y pre-B común (20-24).

En la leucemia linfoblástica de células T se ha descrito que el 20 a 25 % tiene fusión del gen tal-1 y con menor frecuencia rearrreglos en los genes tal-2, Tig-1, Tig-2, HOX-11, lyl-1 (7). Se ha demostrado (7, 25) que la expresión de los genes Tig-1 y HOX-11 condiciona la producción de factores de transcripción anormales para el receptor de células T. Boehm y cols. demostraron que las neoplasias que se originan en células T tempranas se asocian con alteraciones en el locus de la cadena delta del receptor, mientras que los tumores procedentes de células T tardías muestran alteraciones en el gen de la cadena alfa (15).



## CLASIFICACION Y DIAGNOSTICO:

La clasificación de LAL debe reflejar de manera objetiva las características biológicas y clínicas de diferentes trastornos manifestados como proliferación de precursores hematopoyéticos o blastos (6).

Esta entidad se ha clasificado en función de parámetros morfológicos, citoquímicos, de inmunofenotipo y por alteraciones citogenéticas presentes (1, 26-28).

La clasificación morfológica, determinada por el grupo de la FAB, está basada en los siguientes parámetros: relación núcleo- citoplasma, presencia o prominencia de nucléolos, regularidad en el contorno de la membrana nuclear y tamaño celular (1, 27). La divide en tres grupos:

- 1) L1: Linfoblastos pequeños, con alta relación núcleo-citoplasma, núcleo regular, nucléolo pequeño o poco aparente.
- 2) L2: Blastos grandes con membrana nuclear irregular, uno o más nucléolos prominentes y abundancia relativa de citoplasma.
- 3) L3: Los blastos son morfológicamente idénticos a los observados en el linfoma de Burkitt: son grandes, con núcleo oval o redondo, nucléolos prominentes y citoplasma intensamente basófilo y con vacuolas.

La citoquímica también ha mostrado utilidad en LAL (29, 30). La tinción de PAS, que reacciona con glucógeno celular, ha mostrado gránulos prominentes en blastos de tipo linfóide. Se ha mostrado actividad de fosfatasa ácida en diferentes líneas celulares; en secciones tisulares de

ganglios linfáticos y bazo, los linfocitos positivos para fosfatasa ácida están limitados a áreas dependientes del timo, lo cual sugiere corresponden a células T.

Otras tinciones, como mieloperoxidasa y esterasas, se han asociado con otras líneas celulares, como granulocitos y monocitos (29).

El estudio de marcadores de superficie con anticuerpos monoclonales en progenitores hematopoyéticos ha permitido clasificar las leucemias agudas en diferentes subtipos, con importancia pronóstica y evolución diferentes (1, 28).

La clasificación inmunológica divide a esta entidad en leucemia de estirpes B y T. Los subgrupos de las mismas son:

a) Células B:

1) Precursores tempranos de células B: CD 10-, CD 19 +, TdT +, Ig citoplasmática -, Ig de superficie -.

2) LAL común: CD 10 +, CD 19 +, TdT +, Ig citoplasmática -, Ig de superficie -.

3) LAL pre-B: CD 10 +, CD 19 +, TdT +, Ig citoplasmática +, Ig de superficie -.

4) LAL de células B: CD10 +/-, CD19 +, TdT -, Ig citoplasmática +/-, Ig de superficie +.

b) Leucemias de células T: representan del 15 al 25 % de casos de LAL. Estas células se identificaron inicialmente como formadoras de rosetas con eritrocitos de carnero y el marcador más sensible es probablemente el antígeno pan-t (CD7).

(28). Se subdividen en dos grupos:

1) LAL de precursores tempranos de células T: CD7 +, CD2 -.

2) LAL de células T: CD 7 +, CD2 +.

Las leucemias de estirpe T se asocian frecuentemente con cuenta de blastos alta, con masa mediastinal y predominan en hombres mayores (28).

Los estudios con anticuerpos monoclonales y análisis de DNA han introducido el concepto de promiscuidad de linaje (31), linaje mixto (32) o leucemia bifenotípica (33). Estas no serán tratadas aquí, por considerarse entidades independientes.

#### **FACTORES PRONOSTICOS:**

La supervivencia (SV) en LAL ha mejorado en los últimos años; con programas de tratamiento efectivos, (34) más del 90 % de los niños alcanza remisión completa y aproximadamente la mitad de ellos continuará sin enfermedad, post-cese electivo de tratamiento. Sin embargo, en adultos la respuesta observada es menor y en ello se han implicado diferentes factores pronósticos que permiten definir grupos de riesgo bajo, intermedio y alto (4,8,35).

##### **1) Variables al diagnóstico:**

- Edad: el incremento en la edad al diagnóstico es el factor pronóstico adverso más importante para lograr remisión completa (35). La tasa de remisión completa es de 80 a 90% en niños y adolescentes; disminuye a 35-55 % en pacientes mayores de 60 años. La edad avanzada es también un factor pronóstico adverso en la duración de remisión y SV en la mayoría de series informadas (35-38).

- Baccharani (32) demostró en una serie de 293 pacientes que la remisión fue menor en pacientes masculinos que en femeninos (73 vs 81 %), con diferencia estadísticamente significativa y esto se asoció a mayor mortalidad masculina durante el tratamiento de inducción.

- Otros factores pronósticos adversos son: la infiltración temprana a SNC, niveles de DHL (> 300), hepato-esplenomegalia, subtipo de la FAB (L3, L2 vs L1), cuenta elevada de leucocitos y alto porcentaje de blastos en sangre periférica (36-40).

Un estudio realizado en Nueva York (33) demostró que además de los factores antes señalados, la hipoalbuminemia (< 3.5 g/dL), pobre desempeño físico y pérdida de peso mayor del 5 % se asocian con aumento de mortalidad durante la inducción de remisión.

- Subtipo inmunológico: La leucemia de células T constituye 15 a 25 % de LAL del adulto y se asocia con un pronóstico pobre, especialmente en aquéllos con masa mediastinal. Además, los pacientes con inmunofenotipo pre-T (CD7 +, CD2 -) tienen un pronóstico inferior y menor duración de remisión y SV (17 vs 34 meses) (35).

El pronóstico de pacientes con LAL-B y linfomas de tipo Burkitt ha mejorado y actualmente la tasa de remisión completa es de 81 a 96 %, con supervivencia libre de enfermedad (SVLE) hasta del 75 % (35). Por otra parte, el fenotipo pre-B tiene un pronóstico pobre y riesgo hasta 1.8 veces de recaída hematológica o en sistema nervioso central durante su evolución, cuando se compara con otras leucemias de linaje B (38).

En leucemias linfoides B, Kato y cols (41) sugieren que el número de receptores para

glucocorticoides en blastos es un factor determinante en la respuesta a tratamiento de inducción, reflejado en la supervivencia a 5 años de 61 % (> 8 000 receptores/célula) vs 47.3 % (< 8 000 receptores/célula).

- Citogenética: El subgrupo de LAL con Ph+ /bcr-abl es el de peor pronóstico en niños y adultos (35). La frecuencia de esta entidad incrementa con la edad, desde 2 a 5 % en niños hasta 45 % en pacientes mayores de 50 años (35). Las mutaciones en el gen N-Ras también se han considerado un factor predictivo adverso (42,43).

- Hiperdiploidia e inv (16) son marcadores de pronóstico favorable, mientras que la presencia de cromosoma Ph u otras traslocaciones predicen SV corta (14).

## 2) Variables dependientes de tratamiento:

- Hoelzer (35) ha señalado que la duración de remisión varía en función inversa del tiempo requerido para obtener la primera remisión: la SVLE a 5 años es del 46 % en pacientes cuya remisión se obtuvo durante las primeras cuatro semanas de tratamiento, comparada con 25 % en quienes la remisión se logró en un tiempo mayor. También ha informado que la respuesta inicial a esteroides o antraciclenos es un factor determinante en la SV de estos pacientes.

- Algunos estudios realizados con técnica de reacción en cadena de polimerasa (44- 46) han demostrado que la presencia de enfermedad residual es un factor predictivo de recaída: la SVLE fue de 50 % para pacientes con alta enfermedad residual, comparada con 91.9 % en aquéllos con mínima enfermedad residual.

Musto P. y cols. sugieren que la expresión de glucoproteína P en pacientes en remisión está asociada con recaídas tempranas (47).

#### **DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD RESIDUAL.**

Los estudios de biología molecular por ser altamente sensibles han permitido el diagnóstico de enfermedad residual (7, 24, 48).

Nizzet (49) ha demostrado la presencia de enfermedad residual en pacientes con LAL en remisión mediante la amplificación de rearrreglos genéticos del gen de cadena pesada de inmunoglobulinas.

La sensibilidad de esta técnica fue de  $1:10^4$  a  $1:10^5$  células, dependiendo del rearrreglo individual de cada paciente. Este hallazgo mostró una tendencia a disminuir hasta desaparecer por períodos de tiempo variable. Por otra parte, Olafur (50) apoyó estos hallazgos y agregó que la presencia de rearrreglos en la región variable 3 de la cadena pesada de inmunoglobulina era altamente específica de actividad tumoral.

En pacientes con leucemia de células T, Geoffrey (51) también informó que la detección temprana de enfermedad residual mediante búsqueda de rearrreglos para las cadenas beta y delta del receptor de células T (con reacción en cadena de polimerasa) puede ser útil en el manejo de estos pacientes, ya que precede a la recaída clínica hasta por tres meses. Hansen-Hagge y cols. (52) demostraron que el uso de esta técnica tiene mayor sensibilidad que el Southern Blot en la detección de enfermedad mínima residual.

#### **MECANISMOS DE RESISTENCIA A QUIMIOTERAPIA:**

Se han descrito clonas leucémicas resistentes a diferentes esquemas con agentes quimioterapéuticos combinados, tanto durante la fase inicial de tratamiento, como al tiempo de la recaída. Los mecanismos de este proceso se han estudiado *in vitro* (47,53-56,) y pueden resumirse en los siguientes:

- Gene de la glucoproteína P (MDR 1): esta glucoproteína de transporte permite la entrada de diferentes sustratos, incluyendo péptidos, iones inorgánicos, esteroides y drogas citotóxicas (54,55). Está expresada normalmente en diferentes tejidos como el túbulo proximal renal, corteza adrenal y canaliculos biliares (57). Se ha involucrado principalmente en el desarrollo de resistencia a antraciclina e inhibidores de topoisomerasa II (53), al disminuir la concentración intracelular de los mismos.

La modulación de la actividad de glucoproteína P por diferentes agentes quimiosensibilizadores (bloqueadores de calcio, inhibidores de calmodulina, inmunosupresores, hormonas esteroideas y antiestrógenos) apoya el papel etiológico de esta proteína en el desarrollo de multi-resistencia a drogas (55, 58).

- Cambios en actividad enzimática que condicionan disminución de glutatión (55).
- Aumento en la reparación de DNA por incremento de la enzima O-6metil guanina metil transferasa (55).
- Cambios en la composición de la membrana que condicionan disminución de la entrada del fármaco (55).
- Modificaciones en la expresión de topoisomerasa II inducidas por factores de crecimiento. En condiciones normales esta enzima requiere fosforilarse en diferentes sitios, sobre residuos de serina

para estimular su actividad catalítica y se ha sugerido que en las células leucémicas se encuentra en la forma defosforilada (55,59)

## TRATAMIENTO:

Nuevos regímenes de tratamiento han mostrado mejoría en los resultados en LAL del adulto. El tratamiento reconocido de esta entidad se divide en fases: inducción, consolidación, profilaxis a sistema nervioso central y mantenimiento (60).

### Inducción de remisión.

Las drogas más frecuentemente usadas son prednisona, vicristina, antracienos y L-asparaginasa. La combinación de los primeros dos medicamentos produce remisión completa en aproximadamente 36 a 70 % de los pacientes pero la mediana de duración de la remisión es de apenas 3 a 7 meses; la frecuencia se incrementa hasta 72-92 % cuando se añade una antraciclina (61). Actualmente se considera (8) que la tasa de remisión completa es del 75 al 90 %. La duración promedio de la misma es de 11 a 29 meses y la SV de 17 a 36 meses (8, 62-64).

Algunos estudios (60, 65, 66) han demostrado que un tratamiento de inducción más intenso prolonga la remisión e incrementa la SVLE; esto apoya el uso de epipodofilotoxinas, mitoxantrona (MXN) e idarrubicina (IDA) en combinación con dosis altas de arabinósido-citosina (Ara-C) o dosis altas de metotrexate (MTX).

Otros autores (60) apoyan el uso de esquemas cortos, similares a los utilizados para el tratamiento de leucemia aguda mieloblástica. Sin embargo, en un estudio piloto (67) la combinación de dosis



altas de Ara-C y MXN con o sin vincristina y prednisona no tuvo impacto en la frecuencia de inducción de remisión ni en la SVLE.

La mortalidad durante esta fase de tratamiento es de aproximadamente 10 %. Algunos factores asociados con este evento son: edad ( > 50 años), hipalbuminemia, morfología indiferenciada, pobre desempeño físico y pérdida de peso mayor al 5 % (60).

Los primeros protocolos de consolidación iniciados en el Hospital Memorial Sloan-Kettering hace más de 20 años incluyeron dosis altas de Ara-C y 6 tioguanina (6TG); demostraron incremento en la mediana de SVLE (33 meses) y probabilidad de SV de 33 % a 18 años (68). Posteriormente, un estudio cooperativo del grupo de oncología del suroeste (SWOG) confirmó estos hallazgos (60).

El uso de dosis altas de Ara-C (2 a 3 g/m<sup>2</sup>/cada 12 horas) como agente único durante la consolidación ha logrado SVLE en un promedio de 38 % (69). Diferentes estudios (69-71) compararon dosis variables de Ara-C, sin poder demostrar que dosis de 1 g/m<sup>2</sup> ó mayores tienen mejor efecto terapéutico. Sin embargo, la adición de MXN o un antraciclino incrementó la SV a largo plazo hasta 60 % (69).

El tratamiento de mantenimiento disminuye la frecuencia de recaída en niños con LAL; sin embargo, en los adultos este tratamiento es aún controversial (71).

Un objetivo importante durante el tratamiento de esta enfermedad es la prevención de diseminación extramedular, ya que ésta se asocia con incremento en la morbilidad y frecuentemente precede a una recaída hematológica (72).

Los adultos con LAL sin tratamiento profiláctico a SNC recaen en 21 a 75 % (60, 72). Las meninges se afectan inicialmente y en estadios avanzados existe invasión al parénquima cerebral. Las manifestaciones clínicas incluyen cefalea, náusea, vómito, irritabilidad, rigidez de nuca, letargo, visión borrosa, diplopia y papiledema (72). El uso de radioterapia profiláctica con quimioterapia intratecal disminuye la frecuencia de recaída hasta 10 a 15 %.

En LAL del adulto más del 50 % de los pacientes tendrá una recaída durante el curso de su enfermedad y la mayoría de regímenes de tratamiento, posiblemente con excepción del trasplante alogénico de médula ósea, es inefectiva (4). En esta etapa de la enfermedad también el uso de dosis altas de Ara-C en 82 adultos con LAL produjo remisión completa en 38% de los casos; la adición de amsacrina, MXN o antraciclenos incrementó la tasa de remisión hasta 60, 54 y 63 %, respectivamente (60,69,70). Sin embargo, la mediana de duración de remisión fue de apenas 3 a 4 meses, similar a la obtenida con otros esquemas de tratamiento.

Los trasplantes autólogo o alogénico de médula ósea están indicados en LAL en segunda remisión completa; este tratamiento también se aplica para pacientes de alto riesgo de acuerdo con los factores pronósticos antes señalados (69).

## **JUSTIFICACION.**

La SV en leucemia aguda linfoblástica del adulto ha mejorado; sin embargo hasta la mitad de los pacientes recaen durante alguna etapa de su evolución. El pronóstico en estos casos es sombrío y la SV disminuye en forma importante con cada recaída.

Basados en esto, consideramos de interés investigar la influencia de factores pronósticos en la duración de la primera remisión completa, respuesta a tratamiento de reinducción de remisión (en función del número de recaídas y esquema de quimioterapia utilizado), toxicidad por quimioterapia y SV de pacientes con LAL en recaída y resistente en esta Institución.

## OBJETIVOS:

Determinar en un estudio retroactivo de 14 años:

- 1) Características clínicas de pacientes con LAL en recaída al momento del diagnóstico y manejo inicial.
- 2) Sitios de recaída.
- 3) Influencia de recaída en sistema nervioso central y/o testicular sobre recaída hematológica.
- 4) La influencia de factores pronósticos al momento del diagnóstico en la duración de remisiones posteriores y SV global.
- 5) La influencia de la duración de la primera remisión en la duración de remisiones posteriores.
- 6) Tasa de respuestas completa o parcial en segunda o tercera remisión, valorada por los esquemas de quimioterapia utilizados como tratamiento de salvamento.
- 7) Toxicidad de los esquemas de tratamiento.
- 8) SVLE y global en segunda remisión y remisiones posteriores.
- 9) SVLE en relación con los esquemas de tratamiento.
- 10) Causas de defunción.

## **MATERIAL Y METODOS.**

Se realizó un estudio retroactivo en el Departamento de Hemato-oncología del Instituto Nacional de la Nutrición (INNSZ) en el período comprendido de enero de 1980 a diciembre de 1993. Los pacientes seleccionados se siguieron hasta el 30 de junio de 1994.

Se revisaron los archivos propios del Departamento y se seleccionaron inicialmente todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica establecido en el período antes señalado.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron:

### *1) Criterios de inclusión:*

- Hombres y mujeres con edad igual o mayor de 15 años al momento del diagnóstico.
- Pacientes tratados desde el inicio de su enfermedad en el INNSZ.
- En recaídas hematológica, en sistema nervioso central o testicular.

### *2) Criterios de exclusión:*

- Pacientes que rechazaron quimioterapia de salvamento.
- Seguimiento menor a 2 meses, después de establecido el diagnóstico de recaída, siempre y cuando la pérdida de seguimiento no fuese debida a defunción.

## VARIABLES INVESTIGADAS:

1) *Tipo de leucemia linfoblástica, de acuerdo con la clasificación de la FAB.*

2) *Presencia de factores pronósticos adversos al diagnóstico:*

- Sexo masculino.
- Edad mayor de 15 años.
- Tipo de leucemia aguda linfoblástica (FAB: L3,L2).
- Leucocitos en sangre periférica > 25,000.
- Hemoglobina < 8 g/dl.
- Blastos en médula ósea > 50 %.
- Niveles de DHL > 300.
- Enfermedad mediastinal > 10 cm.
- Infiltración testicular y/o a sistema nervioso central al diagnóstico.
- Persistencia de infiltración en médula ósea a la cuarta semana de tratamiento.

3) *Esquema de tratamiento inicial y durante la reinducción de remisión.*

4) *Respuesta al esquema de tratamiento utilizado.*

Remisión completa: Establecida en un aspirado de médula ósea normocelular con < 5 % de blastos; hemoglobina > 10g/dL, leucocitos > 3000 (con diferencial normal) y plaquetas en límites normales en sangre periférica.

Leucemia resistente: Persistencia de infiltración a médula ósea (>5 % de blastos) después de

administrar por lo menos dos ciclos de quimioterapia.

5) *Duración de cada remisión: medida en meses a partir de la fecha en que se logró la remisión a la fecha de la próxima recaída.*

6) *Toxicidad durante la etapa de reinducción: las toxicidades hemiológica, gastrointestinal, renal, hepática, neurológica e infecciosa se evaluaron de acuerdo con los criterios establecidos por el grupo de ECOG (73).*

7) *Supervivencia total (SVT), supervivencia global (SVG) y supervivencia libre de enfermedad (SVLE).*

La SVLE se estableció en meses, a partir de la fecha en que se logró la segunda remisión hasta la fecha del evento más próximo: siguiente recaída, pérdida de seguimiento o defunción. En segunda y tercera recaídas, la SVLE se estableció en meses, a partir de la fecha en que se logró la tercera o cuarta remisión, respectivamente, hasta la fecha de los eventos antes señalados.

La SVG se estableció en meses, a partir de la fecha de la recaída hasta la fecha de última consulta, pérdida de seguimiento y/o defunción, independientemente del número de recaídas.

La SVT se estableció en meses, a partir de la fecha en que se estableció el diagnóstico hasta la fecha de última consulta, pérdida de seguimiento y/o defunción.

Al comparar la SVLE por esquemas de quimioterapia, se establecieron grupos de acuerdo con la

similitud de los agentes contenidos en cada esquema, con la finalidad de tener grupos con mayor número de pacientes que fuesen comparables.

#### 8) Causas de mortalidad:

- Se investigaron en todos los casos separando a los pacientes en tres grupos:
  - Los que fallecieron como complicación del tratamiento de rescate.
  - Los que murieron por progresión de la enfermedad.
  - Otras.



## MANEJO DE DATOS.

La información antes señalada se obtuvo en la hoja de recolección de datos, desarrollada exprofeso. Los datos obtenidos se ordenaron en base de datos, de acuerdo con el programa de Fox-Profan. Las características generales de la población estudiada se compararon con el programa Stata y se realizaron pruebas paramétricas y no paramétricas; se expresan como promedio  $\pm$  desviación estándar. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa, cuando  $p$  fue  $<0.05$ .

Se hicieron curvas de SVLE y SVG de acuerdo con el método de Kaplan-Meier y la comparación entre las mismas fue con la prueba de Log-rank.

## RESULTADOS.

Durante el período comprendido de enero de 1980 a diciembre de 1993 se atendieron 125 pacientes (62 mujeres y 63 varones) con leucemia aguda linfoblástica (9.6 pacientes/año) y se logró remisión completa en 102 casos. (81 %). Durante el curso de su enfermedad se documentó recaída en 45 casos (41 %), mismos que son analizados a continuación.

### 1) *Pacientes en primera recaída.*

Este grupo incluyó a 45 pacientes con edad promedio de  $25.28 \pm 12.33$  años (intervalo: 15-65); 25 fueron del sexo masculino y 20 del femenino. En cuatro casos se estableció el diagnóstico de leucemia linfoblástica tipo L1 y los 41 restantes correspondieron al tipo L2.

La mitad de los pacientes de este grupo tenía más de tres factores pronósticos adversos, la distribución de los mismos fue similar en pacientes con LAL-1 y LAL-2, como puede observarse en la tabla 1.

Todos los esquemas utilizados como tratamiento inicial de inducción de remisión incluyeron un antraciclino y prednisona y fueron los siguientes:

1) HOP 1: Se administró en 17 casos. Consistió en doxorubicina 20 mg/semana/6 semanas, vincristina 2 mg/semana/6 semanas y prednisona 100 mg /día durante 6 semanas.

2) HOP 2: Se administró en 11 casos; incluyó doxorubicina o daunorrubicina 25 mg/m<sup>2</sup>/día/días 1, 2 y 3 del ciclo y una cuarta dosis del mismo en la cuarta semana si la médula ósea se encontraba con < 5 % de blastos; en caso de obtener una proporción de blastos mayor se administraron

nuevamente tres dosis del antraciclino. Además, recibieron vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup>/semana/ 6 semanas (dosis máxima 2mg/semana) y prednisona 100 mg/día/6 semanas.

3) CECY: Seis pacientes recibieron este tratamiento inicialmente. El esquema de inducción fue igual al descrito como HOP 2, pero recibieron además consolidación intensiva con VP-16 1.3 g/m<sup>2</sup>/día/días 1,2 y CFM 25 mg/Kg/día/días 3 a 6 del ciclo; también se les apoyó a partir del día 7 del ciclo con GM-CSF 5 ug/Kg hasta lograr cuenta absoluta de neutrófilos > 1000.

4) COP: La asociación de CFM 500 mg/m<sup>2</sup>/semana/6 semanas, vincristina 2 mg/semana/6 semanas y prednisona 100 mg/día/ 6 semanas se administró en 9 pacientes.

5) TAD: En un paciente se administró 6 thioguanina 200 mg/m<sup>2</sup>/día, los días 1 a 5, Ara-C 100mg/m<sup>2</sup>/cada 12 horas durante los días 1 al 5 del ciclo y doxorubicina 40 mg/m<sup>2</sup>/día, los días 3,4 y 5 del ciclo.

6) MAOP: Otro caso recibió MTX 90 mg y Ara-C 100 mg, (ambos/m<sup>2</sup>/día/5días), vincristina 2 mg/semana/6 semanas y prednisona 100 mg/día/6 semanas.

Después de este manejo inicial todos los pacientes recibieron profilaxis a sistema nervioso central con radioterapia y/o quimioterapia; esta última se dio en seis sesiones con MTX con o sin Ara-C intratecal (12.5 mg y 40 mg, respectivamente, por sesión).

El manejo posterior consistió en tratamiento de mantenimiento con quimioterapia oral con 6 MP 50 mg/m<sup>2</sup>/diario, MTX 20 mg/m<sup>2</sup>/semana y CFM 200 mg/m<sup>2</sup>/semana. Además, recibieron quimioterapia parenteral cada 12 semanas, por 15 días, con esquemas similares al utilizado durante la etapa de inducción de remisión. El cese electivo del tratamiento se hizo a los 3 años.

Se documentaron en total 63 recaídas en 45 pacientes. Los sitios de actividad tumoral durante la primera recaída fueron, en orden de frecuencia: médula ósea en 32 pacientes (71 %), sistema nervioso central (SNC) en 6 (13 %), médula ósea y SNC en 4 (9 %) y testicular en tres pacientes (7 %). La frecuencia por número de recaída y sitio de la misma se señalan en la tabla 2.

## *2) Pacientes en segunda y tercera recaída.*

Se logró segunda remisión en 29 de 45 pacientes (64 %); de ellos, 10 (34 %) presentaron segunda recaída durante la evolución de su padecimiento y en tres casos se documentó tercera recaída hematológica. Sin embargo, dos de estos últimos abandonaron tratamiento y no pudieron ser evaluados en este estudio.

El sitio de la segunda recaída fue: médula ósea (8 pacientes), sistema nervioso central (uno) y sistema nervioso central + médula ósea (uno). Todos los pacientes cuya primera recaída fue en sistema nervioso central recayeron posteriormente en médula ósea en un período de 2 a 6 meses; una paciente tuvo primera recaída en SNC y posteriormente tres recaídas hematológicas, acompañadas de actividad leucémica en sistema nervioso central. Los tres pacientes con recaída testicular no presentaron recaída posterior en médula ósea o en SNC.

Los pacientes en segunda recaída habían recibido, como tratamiento de primera reinducción los siguientes esquemas: en cinco casos HOP 2 y en uno de cada uno: dosis intermedias de Ara-C con L-asparaginasa, TADOP, Ara-C y 6 TG, Ara-C y MTX y finalmente Ara-C con VP-16.

### 3) *Pacientes con leucemia resistente.*

En este grupo se incluyeron 8 pacientes: cuatro con leucemia de novo resistente (2 a HOP y 2 a TADOP) y 4 con leucemia en primera recaída resistente a Ara-C con VP-16 en dos casos y Ara-C con MTX en otros dos pacientes.

### 4) *Esquemas de reinducción de remisión.*

Todos los pacientes con recaída a nivel de sistema nervioso central se manejaron principalmente con MTX y en algunos casos asociado con Ara-C intratecal durante 6 punciones. Recibieron, además, quimioterapia sistémica con la intención de disminuir la frecuencia de recaída hematológica posterior.

Los pacientes con recaída testicular se manejaron con radioterapia local, además, de quimioterapia sistémica.

Los esquemas de quimioterapia utilizados como tratamiento de rescate se describen a continuación:

a) HOP 2: es igual al antes referido para inducción de remisión. Se administró en 12 pacientes en primera recaída (incluye a los pacientes con recaída en SNC y a dos con recaída testicular) y en uno en segunda recaída (fig 1).

b) HOP-L asparaginasa: Incluyó doxorubicina, vincristina y prednisona en dosis y forma de administración igual a HOP 2, pero se agregó L-asparaginasa 10,000 U/m<sup>2</sup>/día/días 14 al 18 del ciclo. Se dio en 2 casos en primera recaída (uno con recaída testicular y otro con recaída hematológica) y en otro en segunda recaída (fig 2).

c) TADOP: Consistió en 6 TG 90 mg/m<sup>2</sup>/día/5 días, Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>/día/5 días, doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/día/días 3-5, vincristina 2mg/día 1 y prednisona 100 mg/día, durante 5 días. Lo recibieron 12 pacientes en primera recaída y uno en segunda recaída (fig 3).

d) Dosis intermedias de Ara-C y VP-16 1g/m<sup>2</sup>/cada 12 horas durante los días 1 a 3 del primer medicamento y 100 mg/m<sup>2</sup>/día/días 1-3 del segundo. Se administró en tres pacientes en primera recaída, en tres en segunda recaída y en dos pacientes con LAL de novo resistentes a HOP (fig 4).

e) Ara-C con L asparaginasa: Ara-C 1 g/m<sup>2</sup>/cada 12 horas, durante los días 1 a 3 del ciclo y L-asparaginasa 10,000 U/día, durante los días 1 a 5 del ciclo. Se aplicó en 5 pacientes en primera recaída y en uno en segunda recaída (fig 5).

f) Ara-C-MTX: Ara-C 100mg /m<sup>2</sup>/cada 12 horas, durante los días 1 a 4 y MTX 150 mg/m<sup>2</sup>/día, durante 4 días. Se utilizó en 4 pacientes en primera recaída, en uno en segunda recaída y en uno en primera recaída con leucemia resistente (fig 6).

g) COP: con dosis y forma de administración como fue descrito para inducción de remisión. Se dio en 3 pacientes en primera recaída y en otro con LAL resistente en primera recaída (fig 7).

h) Ara-C y 6 TG o 6 MP: 200 mg/m<sup>2</sup>/semana/6 semanas de Ara-C y 200 mg/m<sup>2</sup>/semana/6 semanas de 6 TG. Se dio en dos pacientes en primera recaída, en uno en segunda recaída y en un paciente en primera recaída resistente. (Fig 8).

i) CHOP: CFM 600 mg/m<sup>2</sup>/semana/ 6 semanas; doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup>/semana/6 semanas; vincristina 2 mg semana/6 semanas y prednisona 100 mg/día/ 6 semanas. Se dio en un paciente en segunda recaída (Fig 9).

j) VP-16 y MTX: En dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>/día/ 4 días y 150 mg/m<sup>2</sup>/día, durante 4 días, respectivamente. Se dio en un paciente en primera recaída y en otro con LAL resistente en primera recaída (fig 10).

k) Ara-C e IDA: en dosis de 1 g/m<sup>2</sup>/cada 12 horas por 6 dosis y 10 mg/m<sup>2</sup>/día durante 3 días, respectivamente. Se dio a un paciente en primera recaída testicular y a una paciente en tercera recaída hematológica y cuarta recaída en sistema nervioso central (fig 11).

l) MOP: Mitoxantrona 20 mg/día/días 1 a 3 del ciclo, vincristina 2 mg/semana/6 semanas y prednisona 100 mg/día/6 semanas. Se utilizó en dos pacientes con LAL de novo, resistente a quimioterapia (fig 12).

La tasa de remisión completa para los pacientes en primera y segunda recaída fue de 64.4 % y 50 %, respectivamente. La remisión en tercera recaída no fue valorable por haberse tratado solamente una paciente (Fig 13). La respuesta a los diferentes esquemas de quimioterapia se resume en la tabla

3.

### 5) Toxicidad por quimioterapia.

La toxicidad más frecuente fue la hematológica y se presentó en 53 de 65 ciclos de reinducción (81 %), fue de grado I en tres pacientes; grado II en tres casos; grado III en 19 y grado IV en 28 pacientes. La frecuencia de este tipo de toxicidad por esquemas se señala en la tabla 4.

La segunda en frecuencia fue la infecciosa, en 42 (67.7 %), se consideró grado I en dos, II en seis, III en 27 y grado IV en siete pacientes (tabla 5).

Se observó toxicidad gastrointestinal en 23 pacientes (35 %), fue grado I en siete, II en cuatro, III en seis y grado IV en seis casos (tabla 6).

Se documentó toxicidad hepática grado I en dos pacientes que recibieron TADOP y dosis intermedias de Ara-C con VP-16, respectivamente; este último paciente también tuvo toxicidad renal grado I:

La frecuencia de defunción durante la reinducción de remisión fue de 20 % y 30 % para los pacientes en primera y segunda recaída, respectivamente; en forma global fue de 28 % (fig 14).

Las principales causas de defunción durante el tratamiento de reinducción de remisión fueron infección 13 casos (29 %), hemorragia 8 casos (18 %), hemorragia más infección 7 casos (16%) y el resto, causas diversas. La paciente que recibió tratamiento de reinducción en tercera recaída hematológica (con cuarta en SNC) falleció durante el período de mielosupresión, sin documentarse infiltración a médula ósea y/o a sistema nervioso central (tabla 7).



## 6) SVLE y SVT.

La mediana de SVT (del diagnóstico al último seguimiento) y global (de la recaída al último seguimiento) fue de 18 y 5 meses, respectivamente para todos los pacientes (figs 15 y 16) y no hubo diferencia estadísticamente significativa en los pacientes que tuvieron 1, 2 ó más recaídas o fueron resistentes a quimioterapia.

Al ajustar la SVLE (considerada desde la primera recaída a la siguiente o fecha de último seguimiento) por el número de factores pronósticos adversos al momento del diagnóstico se demostró que la mediana de SVLE para pacientes con 1 a 3 factores pronósticos adversos fue de 22 meses, comparada con 10 meses en pacientes con más de 5 factores pronósticos adversos ( $p = 0.05$ ) (fig 17).

La SVT, ajustada por factores pronósticos adversos, fue de 23 meses para pacientes con 1-5 factores pronósticos adversos, comparada con 15 meses para aquéllos con más de cinco factores adversos ( $p = 0.007$ ) (fig 18).

Para el análisis de SVLE por esquemas de quimioterapia los pacientes se dividieron en 3 grupos:

- el primero incluyó a pacientes que recibieron HOP-2, HOP-L asparaginasa y MOP.
- el segundo estuvo integrado por aquéllos tratados con dosis intermedias de Ara-C con VP-16, dosis intermedias de Ara-C con L-Asp y dosis intermedias de Ara-C con IDA.
- Al tercer grupo se le administró TADOP.

Los pacientes que recibieron CHOP, Ara-C con 6 TG o 6MP, COP, MTX con Ara-C no se compararon en curva de supervivencia, por ser un grupo muy pequeño.

Al analizar la SVLE para los grupos de quimioterapia antes señalados se incluyeron sólo los tratamientos en primera recaída; en este apartado no se incluyeron a pacientes en segunda o más recaídas, por considerarlos no comparables estadísticamente. La mediana de SVLE para estos 3 grupos fue de 22, 14 y 10 meses, respectivamente; se observó una tendencia de mejor SV en los primeros dos grupos pero ésta no fue estadísticamente significativa (fig 19).

## DISCUSION.

Los primeros informes de remisión completa en LAL en la década de los 60s prometían remisión prolongada. Sin embargo, fue hasta aproximadamente diez años después cuando se definieron los primeros subgrupos de pacientes, de acuerdo con factores pronósticos que se señalarán posteriormente. (74).

La edad promedio en LAL del adulto en estudios europeos (75,76) es de 26- 27 años (15 a 73), similar a lo observado en nuestra serie que fue de  $25.3 \pm 12.3$  años (15-65). Sin embargo, algunos autores (77) señalan edades mayores , en promedio, 32 a 37 años.

La edad es un factor pronóstico con decremento progresivo en la SVLE (78). Sin embargo, algunos autores (74) consideran que la diferencia de respuesta en diferentes grupos etáreos está condicionada por la presencia de factores pronósticos adversos: cifras de leucocitos mayor a  $100 \times 10^9 /l$ , tipo de leucemia según clasificación de la FAB (mayor frecuencia de LAL tipos L2, L3), menor frecuencia de hiperdiploidía y mayor frecuencia de leucemia de células B en el adulto, comparado con la población infantil.

Estudios recientes (79-81) en niños con LAL con factores de pobre pronóstico han demostrado la importancia de la edad como factor pronóstico independiente en esta entidad, con SVLE hasta de 30 % en mayores de 50 años, cuando se compara con 63 %, a 7 años, en la población infantil.

Otros autores (82) señalan que la posibilidad de remisión disminuye hasta 35 % en pacientes mayores de 50 años.

Hoelzer (82) reconoce otros factores de riesgo: sexo, cuenta de leucocitos e inmunofenotipo. Otros estudios realizados por el SWOG (83) reconocen otros factores: porcentaje de blastos en médula ósea, tipo de leucemia de acuerdo con la clasificación de la FAB y tiempo en lograr la remisión.

Nosotros también observamos la influencia de estos factores pronósticos: los pacientes con 1 a 5 factores adversos tuvieron una mediana de SVT de 23 meses, comparado con apenas 15 meses en pacientes con más de 5 factores pronósticos adversos, con diferencia estadísticamente significativa.

Actualmente el tratamiento administrado continúa siendo el factor pronóstico más importante (74). A pesar de lo anterior, la SV no se ha incrementado en los últimos años y la tasa de remisión varía de 68 a 91%, con posibilidades de curación de 25 a 41% (60,84-86).

Las fases de tratamiento en LAL del adulto incluyen la inducción de remisión, consolidación, profilaxis a sistema nervioso central y mantenimiento (60). Sin embargo, algunos autores (77) consideran que la profilaxis a sistema nervioso central en LAL del adulto es controversial y de menor importancia, comparada con los niños; en esta fase se administran tradicionalmente 2400 cGy de radiación craneal y MTX intratecal, como se realizó en nuestros pacientes.

Por otra parte, Wernli (87) informó recientemente que la fase de mantenimiento puede sustituirse por una fase de inducción/consolidación intensiva, con mediana de SVLE de 21 meses.

Los agentes quimioterapéuticos utilizados en nuestros esquemas de inducción de remisión fueron similares a los descritos en la literatura (8,60,62-64,77,88-89).

En LAL del adulto más del 50 % de los pacientes tendrá una recaída durante el curso de su enfermedad (64) y la enfermedad mínima residual es la principal razón de falla a tratamiento en leucemia aguda, por ello, se han utilizado diferentes métodos para detección de la misma, entre los que se encuentran la reacción de cadena de polimerasa (75) para el estudio de los dominios V y J del gen de inmunoglobulinas, con sensibilidad hasta de  $10^4$  células leucémicas y estudios citogenéticos y Southern-Blot.

El sitio de recaída más frecuente es el hematológico, sin embargo hasta 20 % (75) tienen afección extramedular. La mitad de ellos con infiltración a sistema nervioso central. En nuestra población la infiltración extramedular fue mayor (29%) y se documentó recaída en SNC en 75 % de los pacientes con afección extramedular. Independientemente del número de recaídas, el sitio más frecuente fue recaída hematológica.

La actividad leucémica en SNC va seguida invariablemente de recaída hematológica (72) y la mayoría de estos pacientes finalmente fallece por la subsecuente recaída en médula ósea (90, 91), por ello, se recomienda el uso de quimioterapia sistémica en la fase de reinducción (90). En todos nuestros pacientes con recaída inicial en SNC se observó posteriormente recaída hematológica a pesar del uso de quimioterapias sistémica e intratecal para reinducción.

El diagnóstico de leucemia en SNC requiere de confirmación citológica (72, 92) de células leucémicas en líquido cefalorraquídeo. Se ha señalado que en estos pacientes pueden encontrarse presión elevada, incremento en el contenido de proteínas e hipoglicorraquia.

Se han considerado factores de riesgo alto para recaída leucémica en SNC: cuenta elevada de leucocitos al diagnóstico, edad joven, trombocitopenia, adenopatía, hepatomegalia o esplenomegalia (72, 93,94). Los tratamientos convencionales incluyen quimioterapia intratecal, radioterapia craneoespinal o la combinación de éstos (91,94-97).

La leucemia subclínica en SNC es más fácil de erradicar (72); todos nuestros pacientes asintomáticos entraron en remisión y una paciente con manifestaciones secundarias a esta infiltración (diplopia) tuvo recaídas repetidas, tanto en SNC como en médula ósea.

El manejo de recaída testicular en pacientes asintomáticos (98-101), detectada por biopsia después de tres años de remisión completa incluye la administración de radioterapia testicular y quimioterapia sistémica de reinducción. Algunos autores han señalado (98) que hasta el 40 % de los pacientes presenta recaída posterior. En nuestra serie, los pacientes con recaída testicular estaban asintomáticos y en ninguno se observó recaída posterior hematológica y/o a SNC.

Algunos autores (99) señalan que el uso de dosis altas de MTX disminuye el riesgo de recaída a nivel testicular. Otros (100) han demostrado la utilidad del uso de VM-26 y doxorubicina, como agentes de intensificación en la duración de la segunda remisión; señalan también (100-101) que el tiempo de la recaída testicular tiene influencia directa en la supervivencia; los pacientes con recaída tardía tienen SVLE a 10 años de 84 %, comparada con 53 % en aquéllos con recaída temprana.

El desarrollo de análogos de agentes quimioterapéuticos con diferente perfil de toxicidad y ventajas terapéuticas ha permitido el uso de nuevos esquemas de quimioterapia en pacientes con leucemias en recaída o resistentes (102).

Se ha señalado (103) que la tasa de remisión completa en LAL en recaída o refractaria es de 20 a 80 %; en este estudio se encontró que la frecuencia de remisión completa en reinducción de segunda y tercera remisión fue de 64.4 y 50%, respectivamente.

Diferentes autores (104, 105) han demostrado que la asociación de Ara-C e IDA induce remisión completa en el 66 a 77 % de los pacientes con LAL en recaída. En todos nuestros pacientes tratados con este esquema se obtuvo respuesta completa.

El uso del esquema HOP con L-asparaginasa, en reinducción de remisión ha logrado remisión completa en 69 % de los pacientes (106); otras combinaciones con dosis variables de estos medicamentos (106) muestran respuesta similar. Sin embargo en nuestros pacientes la respuesta obtenida fue menor (33 %) pero el número de casos tratados fue pequeño. Por otra parte, los pacientes tratados con el esquema HOP-2 tuvieron remisión completa en 92 % de los casos.

La respuesta a diferentes regímenes de tratamiento que incluyen Ara-C es de 20 a 60 % (103). En nuestra serie, la respuesta fue similar a lo reportado con TADOP (61 %), dosis intermedias de Ara-C y L-asp (50 %), Ara-C y MTX (50 %), COP (50%), así como dosis intermedias de Ara-C y VP-16 (37 %) (103,108-111). Rivera y cols (115) informaron respuesta completa en 80 % de pacientes en primera recaída tratados con VP-16 y Ara-C, con probabilidad de SV de 29 % a dos años. La adición de prednisona y MXN a los medicamentos antes señalados (112) no demostró incremento en la respuesta completa ni en SV a largo plazo.

La respuesta fue prácticamente nula con Ara-C y 6 TG (25%), CHOP, VP16 con MTX, MOP. En todos los esquemas la toxicidad más frecuente y grave fue la hematológica, seguida de la infecciosa.

Se ha señalado que la combinación de dosis intermedias o altas de Ara-C con antraciclenos condiciona toxicidad hematológica grave (101,105,111) y generalmente se acompaña de infección agregada, como se observó en nuestros pacientes.

Se ha descrito (106) que el uso de L asparaginasa puede condicionar toxicidad en páncreas, con desarrollo de hiperglucemia; en nuestros pacientes se documentó pancreatitis en un paciente y dos casos tuvieron dolor abdominal que se resolvió con tratamiento conservador.

En un estudio realizado en la Universidad de Oxford (81) en niños con LAL en primera recaída, se encontró que la duración de la segunda remisión era mayor si se incrementaba la intensidad del tratamiento. Sin embargo, deben considerarse efectos a largo plazo en este tipo de pacientes, como son neoplasias secundarias.

El único factor pronóstico demostrado que influye en la duración de la segunda remisión es la duración de la primera remisión (19 meses, para pacientes con primera remisión < 4 años y de 62 meses cuando la duración de la primera remisión es mayor a 4 años) (81). Otros estudios (8,62-64) señalan que la duración promedio en el adulto es de 11 a 29 meses, con SVG promedio de 17 a 36 meses. En nuestra serie, la duración de remisiones subsecuentes fue menor, en promedio de 6 y 4 meses para la segunda y tercera remisión, respectivamente y la SVG fue de 27 meses. No se demostró diferencia estadísticamente significativa cuando se ajustó por el número de recaídas.

Las principales causas de defunción en estos pacientes continúan siendo la infección y hemorragia (103, 107-109), como se observó también en este estudio. En total 17 fallecieron durante las fases



de reinducción de remisión: la tasa de mortalidad en segunda y tercera reinducciones fue de 20 y 30 %, respectivamente.

Las complicaciones cardiovasculares condicionan menos del 1 % de muertes en casos tratados con TMO autólogo o alogénico (75); en nuestra serie solamente un paciente falleció por arritmias posterior al uso de antraciclenos.

Otras alternativas de tratamiento en este tipo de pacientes incluyen el uso de alfa interferón previo a la administración de quimioterapia estándar (113), con resultados promisorios.

El trasplante de médula ósea es un tratamiento aceptado (114-121) en grupos específicos de pacientes. El trasplante alogénico de donador relacionado fue el inicialmente utilizado en estos pacientes. La carencia de donador relacionado permitió el desarrollo de nuevos programas de tratamiento, como el trasplante autólogo y de donador no relacionado; el primero tiene el riesgo de contaminación de la médula por células leucémicas, por ello se han usado médulas purgadas con anticuerpos monoclonales (122) o diferentes agentes quimioterapéuticos; tiene menor morbilidad y mayor tasa de recaída, cuando se compara con trasplantes alogénicos. La SVLE es de 20 - 25% a 3 años (115).

Debido al pobre pronóstico de los adultos con LAL en primera recaída, se les ha considerado candidatos para trasplante alogénico o autólogo de médula ósea (115); los grupos de alto riesgo en primera remisión se han considerado también candidatos a este tratamiento. Sin embargo, a pesar de diferentes regímenes de condicionamiento mielosupresor y para prevención de enfermedad de injerto contra huésped, la SV no ha demostrado ser mayor que cuando se comparan con nuevos

esquemas de quimioterapia (116, 117,119, 120).

**A pesar del avance en el tratamiento de esta entidad, se requieren nuevos estudios prospectivos que evalúen y comparen otras alternativas de tratamiento.**

# FIGURA 1. HOP-2

**Doxo**  
25mg/m<sup>2</sup>



**VCR**  
2mg



**Pdn**

100 mg/día

1

2

3


4

5

6

S e m a n a s

## FIGURA 2. HOP-L ASPARAGINASA.

**Doxo**   
25 mg/m<sup>2</sup>



**L-asp**  
10,000 U/m<sup>2</sup>



**VCR**  
2 mg



**Pdn**

100 mg/día

1

2

3

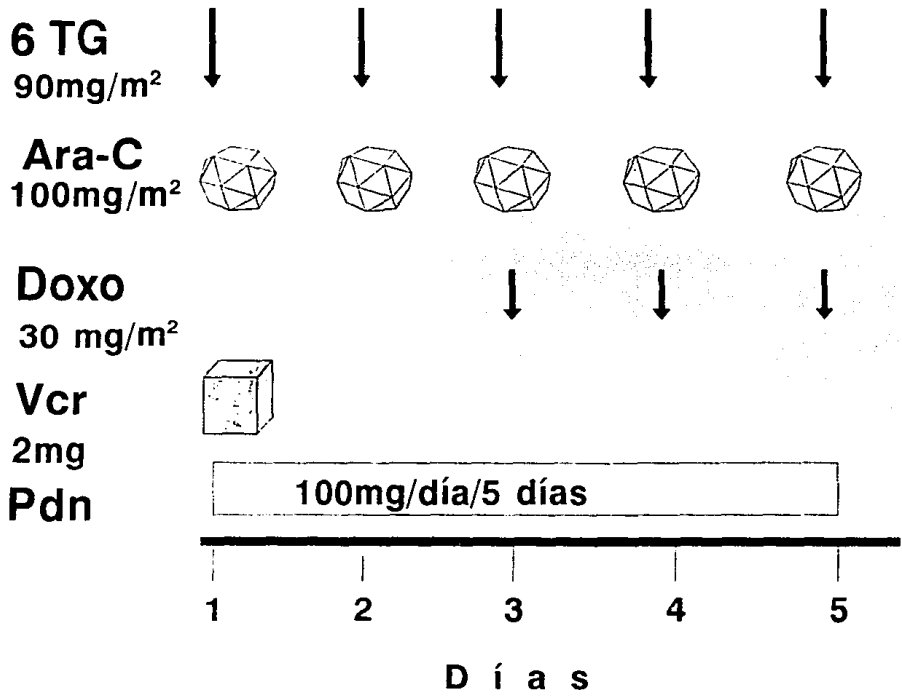
4

5

6

S e m a n a s

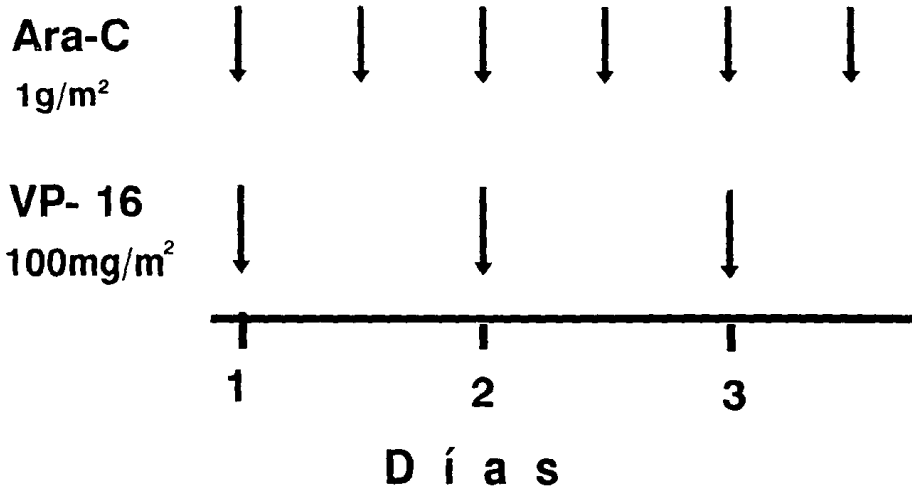
# FIGURA 3: TADOP



41

**FIGURA 4: Ara-C con VP 16**

42



**FIGURA 5: Ara-C con L-asparaginasa**

**Ara-C**

**1g/m<sup>2</sup>**



**L-asp**

**10,000 U**

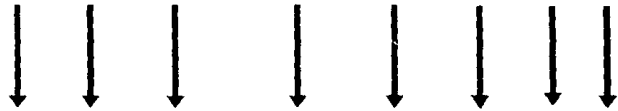


**1 2 3 4 5**

**D í a s**

**FIGURA 6: Ara-C con MTX**

**Ara-C**  
100 mg/m<sup>2</sup>



**MTX**  
150 mg/m<sup>2</sup>



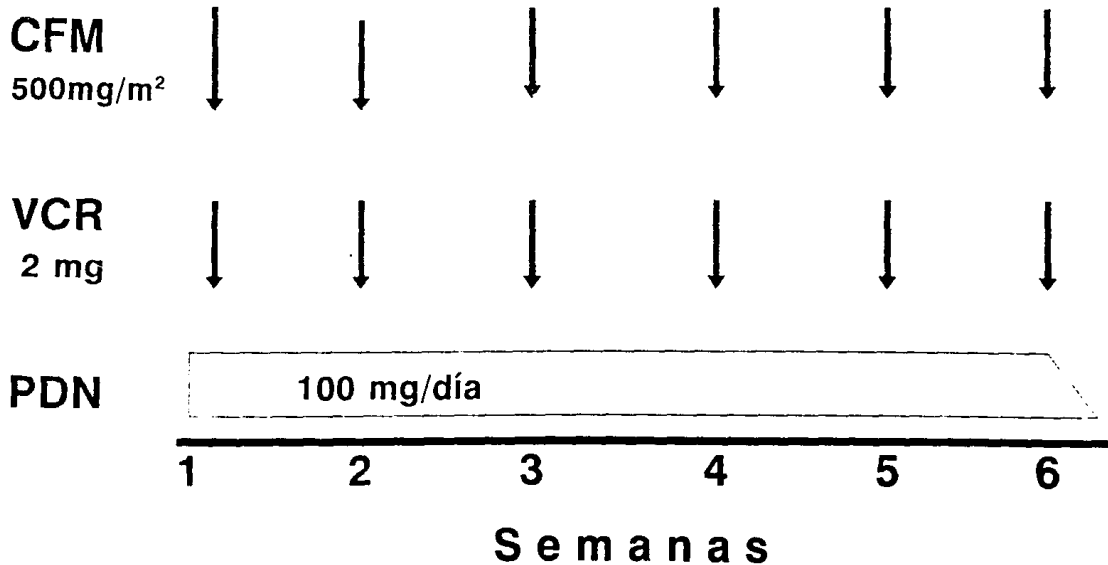
---

1                      2                      3                      4

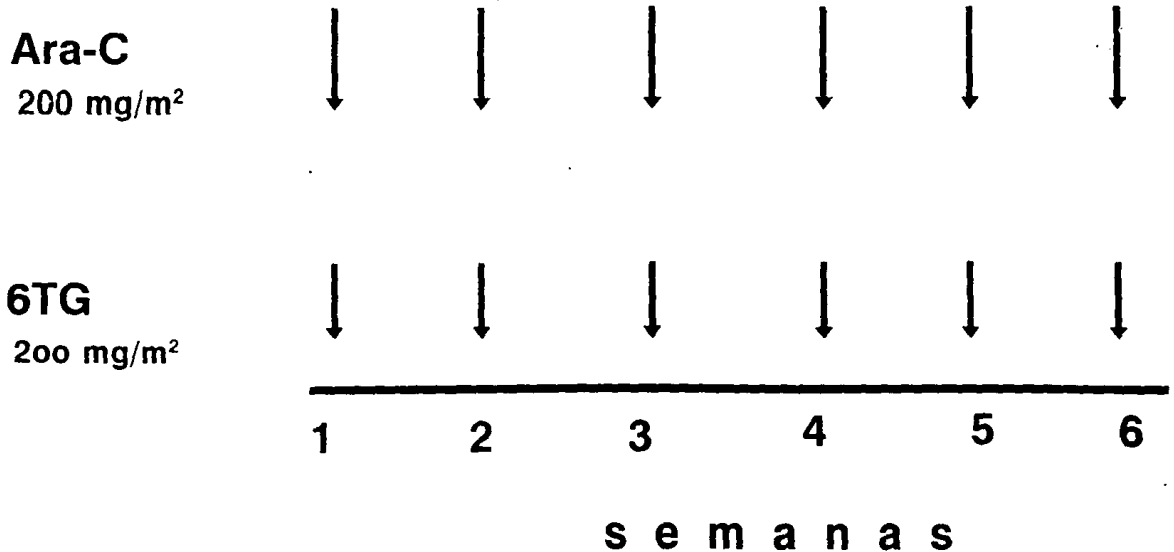
**D í a s**



**FIGURA 7: COP**

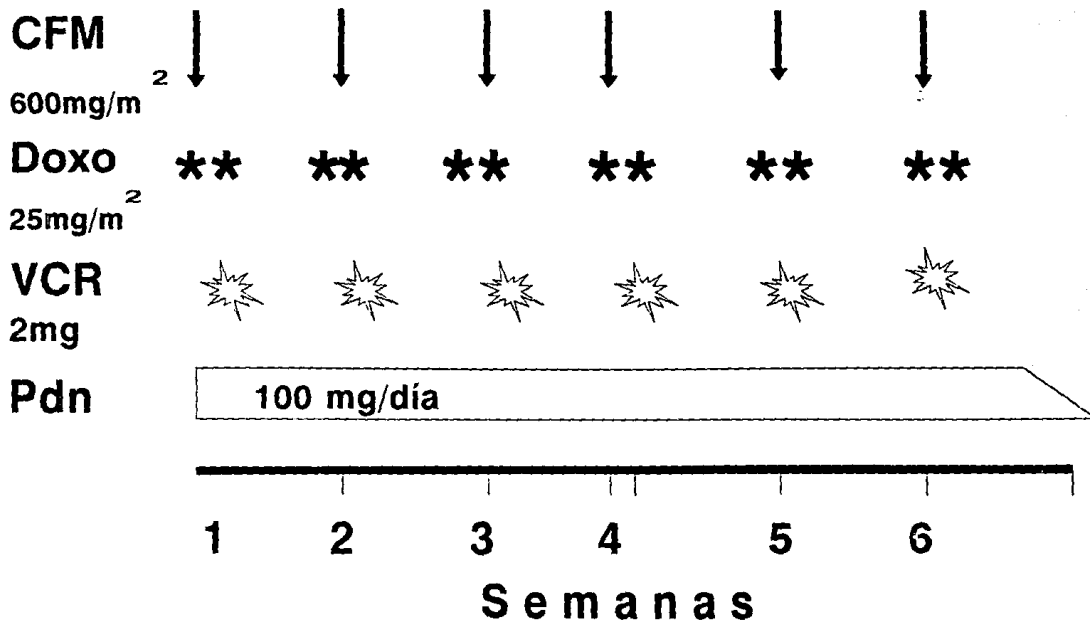


**FIGURA 8: Ara-C con 6TG**



# FIGURA 9: CHOP

47



**FIGURA 10: VP-16 con MTX**

**VP-16**  
100 mg/m<sup>2</sup>



**MTX**  
150 mg/m<sup>2</sup>



---

**1                      2                      3                      4**

**D í a s**

**FIGURA 11: Ara-C con IDA**

**Ara-C**  
**1g/m<sup>2</sup>**



**IDA**  
**10 mg/m<sup>2</sup>**



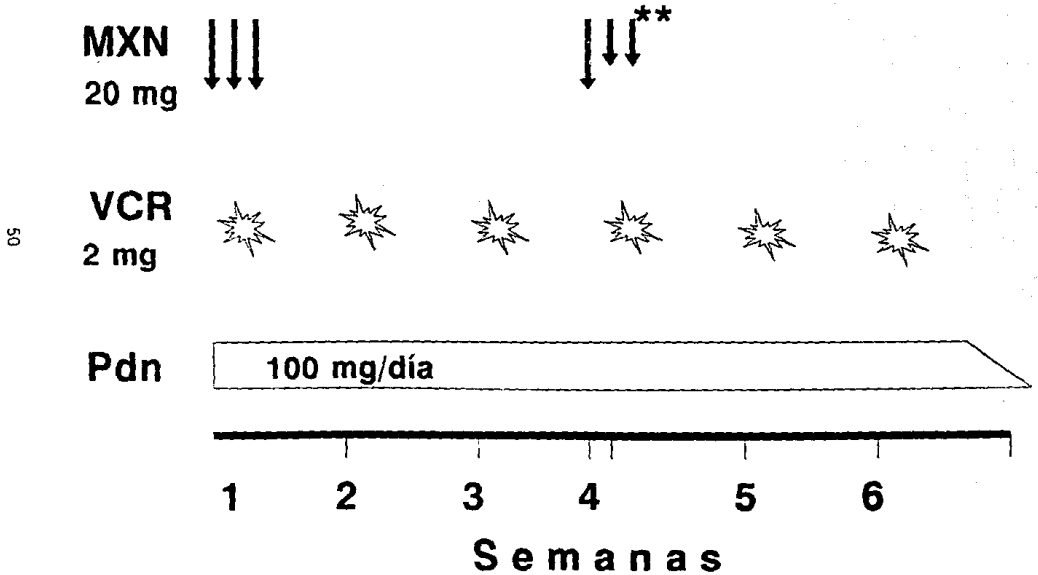
**1**

**2**

**3**

**D í a s**

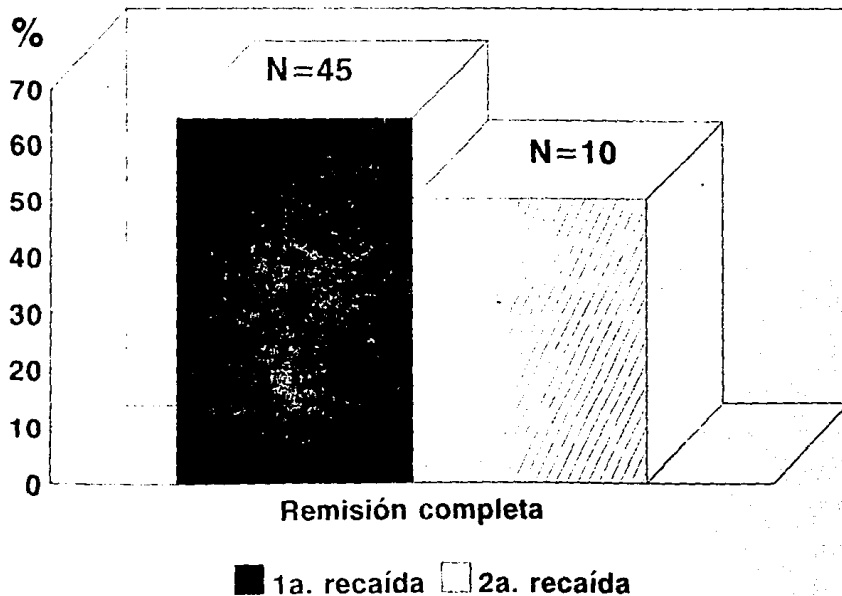
**FIGURA 12. MOP**



**\*\* Si MO > 5 % blastos**

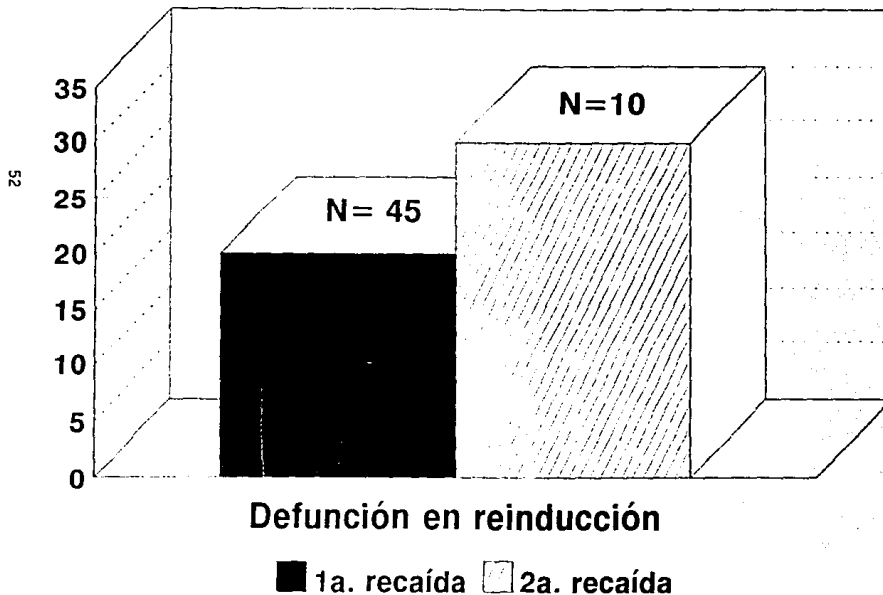
# FIGURA 13.

## REINDUCCION DE REMISION COMPLETA



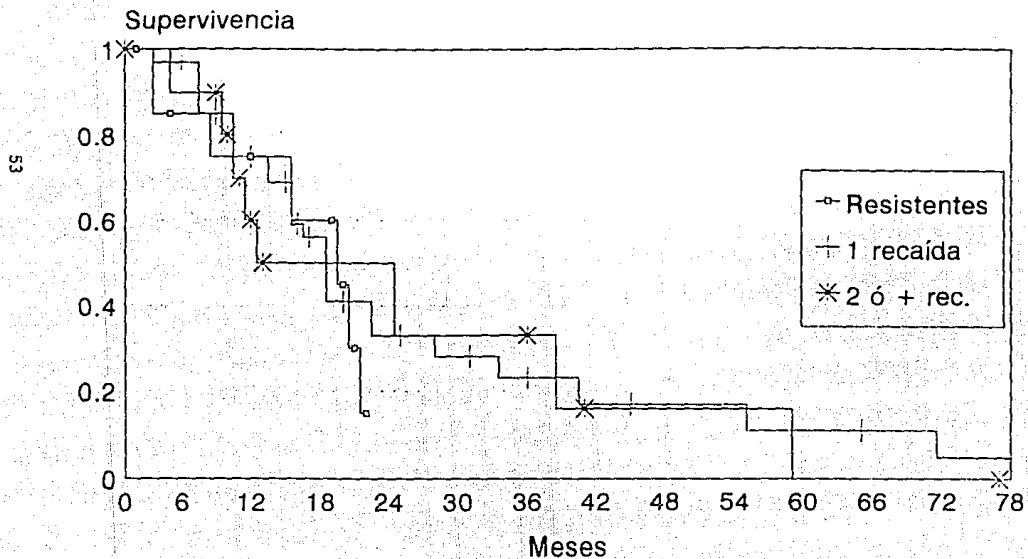
# FIGURA 14. REINDUCCION DE REMISION.

%

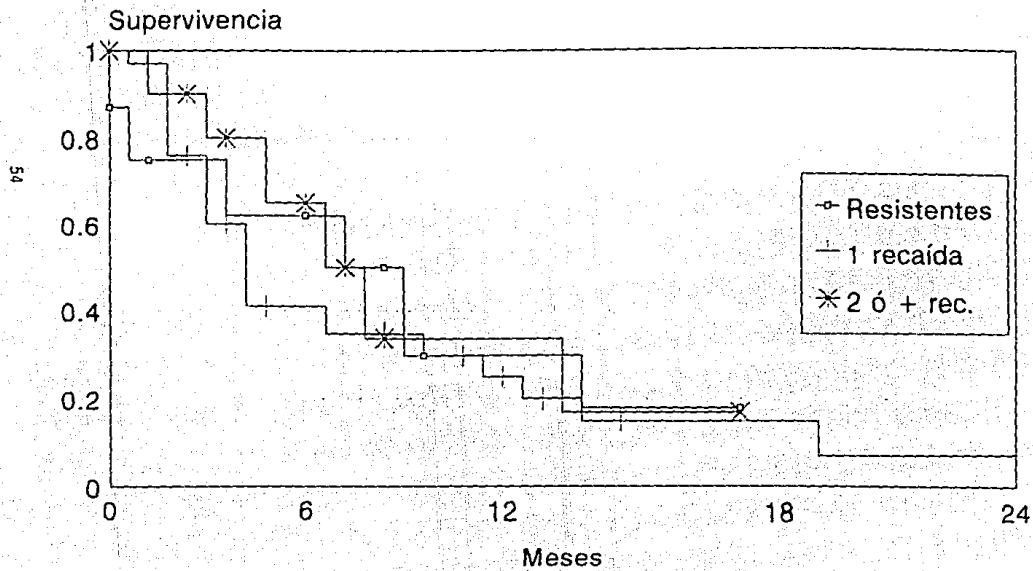




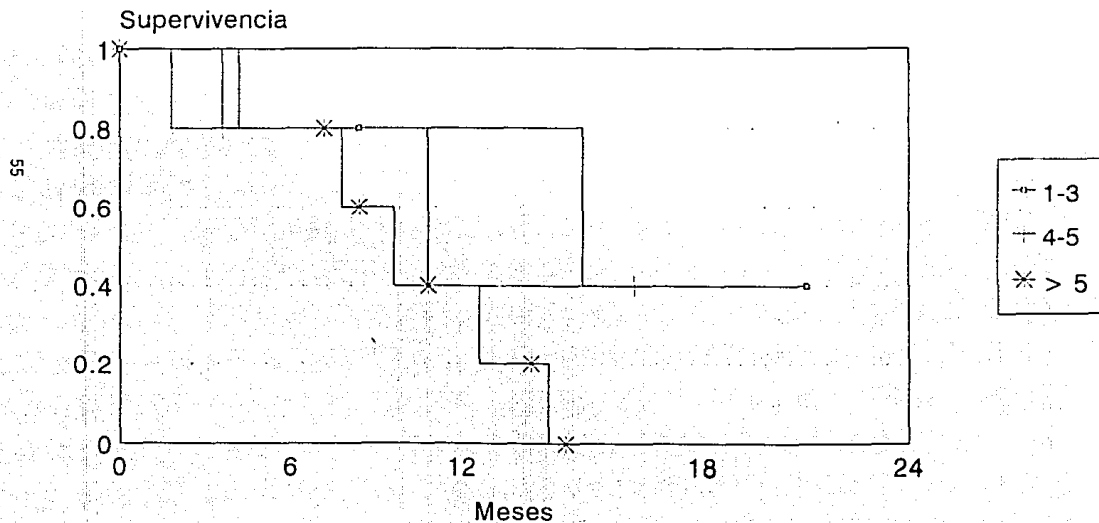
**FIGURA 15. SVT  
POR NUMERO DE RECAIDAS.**



# FIGURA 16. SVG POR NUMERO DE RECAIDAS.

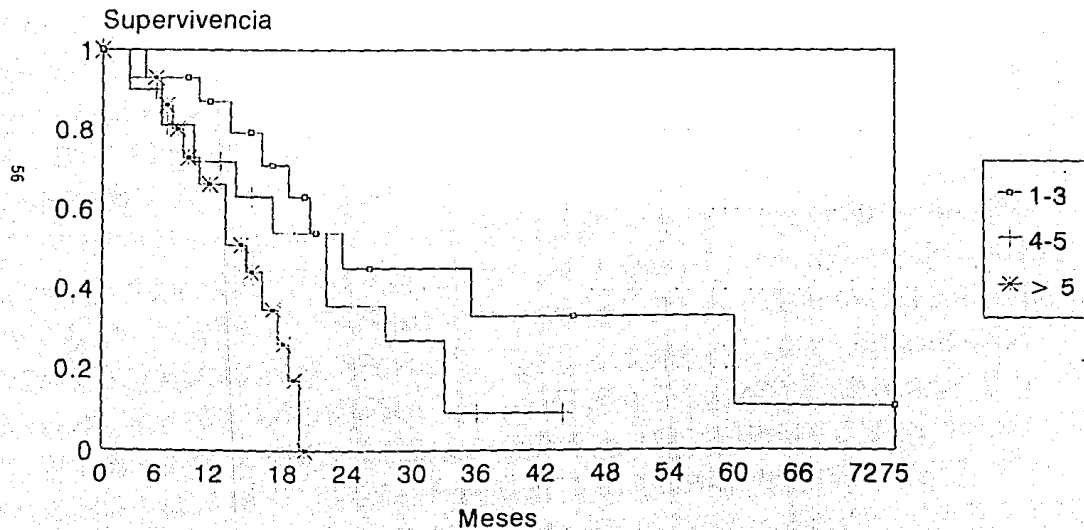


# FIGURA 17. DURACION DE SEGUNDA REMISION POR FACTORES PRONOSTICOS



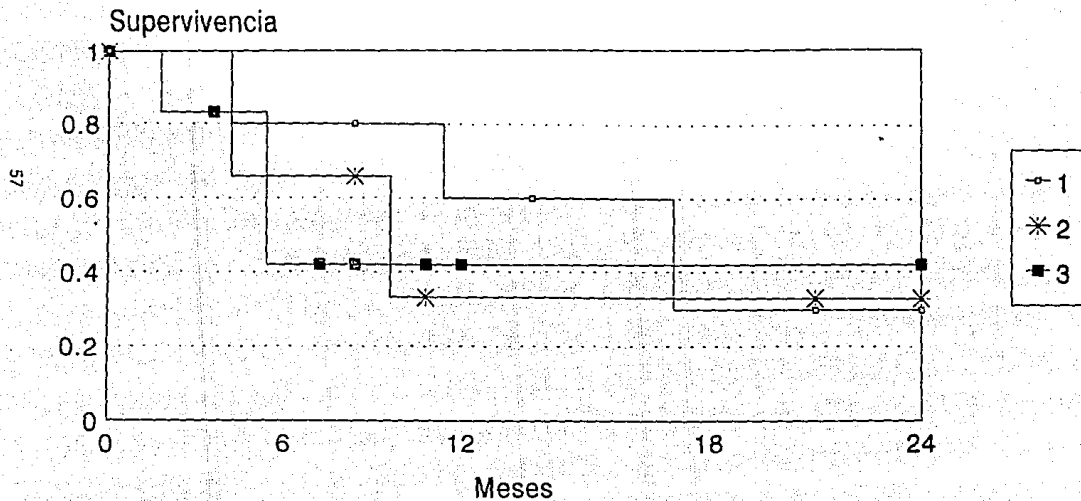
P=0.05

# FIGURA 18. SVT POR FACTORES PRONOSTICOS



P=0.007

**FIGURA 19. SVLE  
POR GRUPOS DE TRATAMIENTO.**



P=0.15

Para grupos de quimioterapia, ver texto.

**TABLA 1****CARACTERISTICAS CLINICAS AL  
DIAGNOSTICO**

Característica	LAL - L1	LAL- L2
Número	4	41
Edad $\pm$ SD	28.5 $\pm$ 10.7	24.9 $\pm$ 12.5
F : M	2:2	18:23
Factores pronósticos :		
1 - 3	2	18
4 - 5	1	10
> 5	1	13

**TABLA 2**

**SITIOS DE RECAIDA**

Número de recaída.

Sitio	Primera		Segunda		Tercera	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Hematológico	32	(71)	8	(80)	2	(66)
S.N.C.	6	(13)	1	(10)	---	
S.N.C + hematológico	4	(9)	1	(10)	1	(33)
Testicular	3	(7)	----		-----	

TABLA 3

RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA.

Esquema	Número de recaída			(resp/n).
	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup> , 3 <sup>a</sup>	Resist	Total %
HOP2	11/12	1/1	---	12/13 = 92
HOP-Lasp	1/2	0/1	---	1/3 = 33
TADOP	7/12	1/1	---	8/13 = 61
AraC-VP16	2/3	0/3	1/2	3/8 = 37
AraC-Lasp	3/5	0/1	---	3/6 = 50
AraC-MTX	2/4	1/1	0/1	3/6 = 50
COP	2/3	---	0/1	2/4 = 50
AraC-6TG	1/2	0/1	0/1	1/4 = 25
CHOP	---	0/1	---	0/1 = 0
AraC-IDA	1/1	1/1	---	2/2 = 100
VP16-MTX	0/1	---	0/1	0/2 = 0
MOP	---	---	0/2	0/2 = 0



**TABLA 4**

**TOXICIDAD HEMATOLOGICA**

<b>Esquema</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
HOP-2	--	2	--	5
AraC, VP-16	--	--	--	6
AraC, L asp	--	--	1	5
TADOP	1	--	9	2
CHOP	--	--	1	--
AraC, 6TG	--	--	1	1
COP	--	--	1	3
MTX, Ara-C	--	1	3	2
MTX, VP-16	--	--	1	1
AraC, IDA	--	--	--	2
MOP	1	--	--	1
HOP - Lasp	1	--	2	--
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>19</b>	<b>28</b>

**TABLA 5**  
**TOXICIDAD INFECCIOSA.**

<b>Esquema</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
HOP-2	--	1	2	1
AraC, VP-16	--	--	5	2
AraC, L asp	--	--	3	2
TADOP	1	--	9	1
HOP - L-asp	--	1	1	--
CHOP	--	--	1	--
AraC, 6TG	--	--	2	--
COP	--	1	2	1
MTX, Ara-C	1	1	2	--
AraC, IDA	--	2	--	--
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>27</b>	<b>7</b>

**TABLA 6**

**TOXICIDAD GASTROINTESTINAL.**

<b>Esquema</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
AraC, VP-16	--	2	2	2
AraC, L asp	--	1	2	--
TADOP	1	--	--	3
AraC, 6 TG	1	--	--	--
COP	--	1	1	1
MTX, Ara-C	3	--	--	--
MTX, VP-16	1	--	1	--
AraC, IDA	1	--	--	--
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>6</b>

**TABLA 7**  
**CAUSAS DE MORTALIDAD.**

<b>CAUSA</b>	<b>No.</b>	<b>(%)</b>
Infección	13	29
Hemorragia	8	18
Infección + hemorragia	7	16
Actividad LAL	2	4
Hipert. portal	1	2
Arritmias	1	2
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>71</b>

## BIBLIOGRAFIA.

1. Hirsch-Ginsberg C, Huh Y, Kagan J, Liang J, Stass S. Advances in the diagnosis of acute leukemia. *Hemato-Oncol Clin NA*. 1993; 7:1-45.
2. Bloomfield C, Foon A, Levine E. Leukemias. En Calabresi P: *Medical Oncology*. Philadelphia. Mc Graw Hill. 1993: 459-76.
3. Secretaría de Programación y Presupuesto. Cuaderno de información oportuna del Sector Salud. 1990, pág 105.
4. Gulati SC, Acaba L, Maslak P, Phillips J, Duensing S. Acute lymphoblastic leukemia: present and future. *Leukemia*. 1992; 6 (suppl 4): 52-5.
5. Kojima S., Matsuyama T., Sato T, Horibe K, Konishi S, Tsuchida M. et. al. Down's Syndrome and Acute Leukemia in Children: An Analysis of Phenotype by use of Monoclonal Antibodies and Electron Microscopic Platelet Peroxidase Reaction. *Blood*. 1990; 76:2348-52.
6. Kim SJ., Kehrl JH., Burton J. Transactivation of the transforming growth factor Beta 1 (TGF-Beta 1) gene by human T lymphotropic virus type 1 tax: a potential mechanism for the increased production of TGF-beta 1 in adult T cell leukemia. *J Exp Hematol*. 1990; 172:121-9.
7. Cline MJ. The molecular basis of Leukemia. *N Engl J Med*. 1994; 330:328-36.
8. Clarkson B., Ellis S, Little C, Gee T, Arlin Z, Mertelsmann R. et. al. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Sem Oncol*. 1985;12: 160-79.
9. Ascensao J, Kay N, Wright J, Arthur D, Fikel B, Rydell R. et. al. Lymphoblastic transformation of Myelodysplastic Syndrome. *Am J Hematol*. 1986;22: 431-4.
10. Berneman Z, Van Bockstaele D, Meyer D, Van der Planken M. Myelodysplastic syndrome preceding acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol*. 1985;60: 353-4.
11. Barton J., Conrad M., Parmley R. Acute Lymphoblastic Leukemia in Idiopathic Refractory Sideroblastic Anemia: Evidence for a Common Lymphoid and Myeloid Progenitor Cell. *Am J Hematol*. 1980;9:109-15.
12. van Kamp H, Prinze-Postema T, Kluin PM. Effect of subcutaneously administered human recombinant erythropoietin in patients with myelodysplasia. *Br J Haematol*. 1991; 78:488.
13. Negrin RS, Haeuber D, Nagler A. Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Int Med*. 1992; 110: 976-84.
14. Hagemeijer A. Cytogenetics and oncogenes. *Leukemia* 1992; 6 (suppl 4): 16-22.

15. Boehm T., Rabbits T. The human T cell receptor genes are targets for chromosomal abnormalities in T cell tumors. *Faseb J.* 1989; 3: 2344-59.
16. Tkachuk S, Kohler S, Cleary M. Involvement of a homolog of *Drosophila trithorax* by 11q23 chromosomal translocations in acute leukemias. *Cell.* 1992;71:691-700.
17. Komiyama A, Kawai H, Miyakawa Y, Akabane T. Childhood Lymphoblastic Leukemia With Natural Killer Activity: Establishment of the Leukemia Cell Lines Retaining the Activity. *Blood.* 1982; 60: 1429-36.
18. Tsujimoto Y, Gorham J, Cossman J, Jaffe E, Croce C. The t(14;18) chromosome translocations involved in B-cell neoplasms result from mistakes in VDJ joining. *Science.* 1985; 229: 1390-3.
19. Croce CM, Nowell P. Molecular basis of human B cell neoplasia. *Blood.* 1985;65:1-7.
20. Fenaux P, Jonveaux P, Quiquandon I. Mutations of the p53 gene in B-cell lymphoblastic acute leukemia: a report on 60 cases. *Leukemia.* 1992;6:42-6.
21. Jonveaux P, Berger R. Infrequent mutations in the P53 gene in primary human T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1991; 5: 839-40.
22. Gaidano , Ballerini P, Gonz J. p 53 Mutations in human lymphoid malignancies: association with Burkitt lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88 : 5413-7.
23. Ahuja H, Jat P, Foti A, Bar-Eli M, Cline M. Abnormalities of the retinoblastoma gene in the pathogenesis of acute leukemia. *Blood.* 1991; 78 : 3259-68.
24. Allieri M, Fabrega S, Ozsahin H, Donay L. Detection of BCR/ABL translocation by polymerase chain reaction in leukemic progenitor cells (ALL-CFU) from patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Exp Hematol.* 1992; 20: 312-4.
25. Hatano H, Roberts C, Minden M, Crist W, Korsmeyer S. Deregulation of a homeobox gene; HOX! 1, by the t(10;14) in T cell leukemia. *Science.* 1991; 253: 79-82.
26. Catovsky D, Matutes E, Buccheri V, Shetty V, Hanslip J, Yoshida N et. al. A classification of acute leukemia for the 1990s. *Hematology.* 1991: 16-21.
27. Bennett J, Catovsky D, Daniel M, Flandrin G, Galton D, Gralnick H. et. al. The Morphological Classification of Acute Lymphoblastic Leukaemia: Concordance among Observers and Clinical Correlations. *Br J Haematol.* 1981; 47: 553-61.
28. Foon K, Todd F. Immunologic Classification of Leukemia and Lymphoma. *Blood.* 1986; 68:1-31.
29. Lukens J. Classification and differentiation of the acute leukemias, *En Clinical Hematology.* Philadelphia. Lippincot. 1993: 1873-91.

30. Liso V. Diagnosis of acute leukemias: contributory cytochemistry. *Leukemia*. 1992;6 (Suppl 4): 10-5.
31. Greaves M, Chan L, Furler A, Watt S, Morgaard H. Lineage promiscuity in hemopoietic differentiation and leukemia. *Blood*. 1984; 67: 1-11.
32. Mirro J, Zipf T, Kitchingman W, Melvin S, Murphy S. Acute mixed lineage leukemia: clinicopathologic correlations and prognostic significance. *Blood*. 1985;66: 1115-23.
33. Brelon-Coruis J, Gourdin M, Reyes F. Ultrastructure of the leukemic cell. En: Catovsky (ed) *The leukemic cell*. Edinburg: Churchill Livingstone. 1981: 8-128.
34. George SL, Aur R, Mauer A. A long-term clinical follow-up of children with acute lymphoblastic leukemia treated with intensive chemotherapy regimens. *Cancer*. 1980; 46:241-51.
35. Hoelzer D. Prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1992;6 (suppl 4): 49-51.
36. Baccarani M, Corbelli G, Amadori S, Crenthe-Schronk. Adolescent and Adult Acute Lymphoblastic leukemia: Prognostic Features and Outcome of Therapy. A Study of 293 Patients. *Blood*. 1992;60: 677-84.
37. Gaynor J, Chapman D, Claudia L, McKenzie S, Miller W. A Cause-Specific Hazard Rate Analysis of Prognostic Factors Among 199 Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: The Memorial Hospital Experience since 1969. *J Clin Oncol*. 1988; 6:1014-30.
38. Crist W, Boyett J, Vietti J, Chauvenet A, Winick N, Ragab A. Prognostic Importance of the Pre-B-Cell Immunophenotype and Other Presenting Features in B-Lineage Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Blood*. 1989;74: 1252-60.
39. Simone J, Verzosa R. Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1975; 36:2099-108.
40. Lister T, Whitehouse J, Beard M, Paxton A, Brearley R, Brown L. et.al. Early central nervous system involvement in adults with acute non-myelogenous leukemia. *Br J Cancer*. 1977;35:479-83.
41. Karo G, Qudds F, Shuster J, Boyett J, Pullen J, Borowitz M. High Glucocorticoid Receptor Content of Leukemic Blasts Is a Favorable Prognostic Factor in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 1993; 82:2304-9.
42. Lübbert M, Mirro J, Miller C, Kahan J, Isaac G, Kitchingman G, Mertelsmann R, Herrman F, McCormick F. N-Ras Gene Point Mutations in Childhood Acute Lymphocytic Leukemia Correlate With a Poor Prognosis. *Blood*. 1990;75 :1163-9.
43. Cohen J, Levinson A: A point mutation in the last intron responsible for increased expression and transforming activity of the c-Ha-ras oncogene. *Nature*. 1988;334:119.

44. Wassermann R, Galilli N, Silber J, Reichard B, Shane S, Womer R, Lange B. Residual Disease at the End of Induction Therapy as a Predictor of Relapse During Therapy in Childhood B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 1992; 10: 1879-88.
45. Sklar J. Polymerase chain reaction: The molecular microscope of residual disease. *J Clin Oncol.* 1991; 9:1521-4.
46. Negrin R, Blume K. The use of the polymerase chain reaction for the detection of minimal residual malignant disease. *Blood.* 1991; 78: 255-8.
47. Musto P, Melillo L, Lombardi G, Matera R, Di Giorgio G. High risk of early resistant relapse for leukaemic patients with presence of multidrug resistance associated P-glycoprotein positive cells in complete remission. *Br J Haematol.* 1991; 77: 50-3.
48. Yokota S, Hansen-Hagge T, Wolf-Dieter L, Reiter A, Raghavachar A, Kleihauer E. et. al. Use of Polymerase Chain Reactions to Monitor Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Blood.* 1991;77:331-9.
49. Nizzet Y, Martiat P, Vaerman J, Philippe M, Wildmann C, Staelens O. et. al. Follow-up of residual disease (MRD) in B lineage acute leukaemias using a simplified PCR strategy: evolution of MRD rather than its detection with clinical outcome. *Br J Haematol.* 1991; 79: 205-10.
50. Jonson O, Kitchens S, Scott F, Smith G. Detection of Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia Using Immunoglobulin Hypervariable Region Specific Oligonucleotide Probes. *Blood.* 1990; 76: 2272-8.
51. Nealy G, Menarguez J, Kitchingman R, Fitzgerald T, Koehler M, Mirro J. Detection of Minimal Residual Disease in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Using Polymerase Chain Reaction Predicts Impending Relapse. *Blood.* 1991; 78: 739-47.
52. Hansen-Hagge T, Yokota S, Bartram C. Detection of Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia by In Vitro Amplification of Rearranged T-Cell Receptor Chain Sequences. *Blood.* 1989; 74: 1762-7.
53. Haber D. Multidrug Resistance (MDR 1) in Leukemia: Is it Time to Test? *Blood.* 1992; 79:295-8.
54. Plunkett W, Gandhi V. Cellular Pharmacodynamics of Anticancer Drugs. *Sem Oncol.* 1993; 20:50-63.
55. Dalton W. Drug Resistance Modulation in the Laboratory and the Clinic. *Sem Oncol.* 1993; 20:64-9.
56. Alton P. The role of DNA topoisomerases II in Drug resistance. *Br J Haematol.* 1993; 85: 214-5.



57. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H. Cellular localization of the multidrug- resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987; 84: 7735-8.
58. List A, Greer J. Biochemical modulation of anthracycline resistance (MDR) in acute leukemia with cyclosporin-A. *Am Soc Clin Oncol.* 1992; 11:264.
59. Treichel R, Olken s. The Relationship between Multi-drug Resistance and Resistance to natural Killer cell and Lymphokine activated killer-cells lysis in human leukemic cell lines. *Br J Cancer.* 1992; 50:305-10.
60. Hoelzer D. Therapy of the newly diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hemato-Oncol Clin N A.* 1993;7:139-57.
61. Stryckmans P, Debusscher. Chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukaemia. *Baillere's Clinical Haematology.* 1991;4: 115-30.
62. Radford J, Burns P, Jones M, Gingrich R, Kemp J, Edwards R. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Iowa HOP-L Protocol. *J Clin Oncol.* 1989;7:58-66.
63. Pinkel D. Lessons from 20 years of curative therapy of childhood acute leukaemia. *Br J Cancer.* 1992;65:148-53.
64. Durrant J, Richards S. Results of Medical Research Council trial UKALL IX acute lymphoblastic leukaemia in adults: report from the Medical Research Council Working Party on Adult Leukaemia. *Br J Haematol.* 1993;85:84-92.
65. Elonen E, Almqvist A, Hänninen A. Intensive treatment of acute lymphatic leukaemia in adults: ALL86 protocol. *Haematologica.* 1991; 76 (suppl 4): 133.
66. Rohatiner A, Bassan R, Battista R. High dose cytosine arabinoside in the initial treatment of adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer.* 1990; 62:454-8.
67. Arlin Z, Feldman E, Ahmed T. After 25 years with vincristine/prednisone (V/P) have we found therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL)? *Blood.* 1991; 78:447a.
68. Clarkson B, Ellis S, Little C. Acute lymphoblastic leukemia in adults. *Sem Oncol.* 1985; 12: 160-79.
69. Hoelzer D. Therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Leukemia.* 1992; 6 (Suppl 2): 132-5.
70. Kantarjian H, Estey E, O'Brien S, Anaissie E, Beran M, Rios M. et. al. Intensive Chemotherapy with Mitoxantrone and High-Dose Cytosine Arabinoside Followed by Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in the treatment of Patients With Acute Lymphocytic Leukemia. *Blood.* 1992; 79: 876-81.

71. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Bondestein H, Plaumann L, Büchner T. Intensified Therapy in Acute Lymphoblastic and Acute Undifferentiated Leukemia in Adults. *Blood*. 1984; 64:38-47.
72. Bleyer A, Poplack D. Prophylaxis and Treatment of Leukemia in the Central Nervous System and Other Sanctuaries. *Sem Oncol*. 1985; 12:131-48.
73. Appendix A. Grading of Toxicity in Wittes: Manual of Oncologic Therapeutics. Philadelphia. Lippincott. 1992:445-8.
74. Mauer A. Adult and Childhood Acute Lymphocytic Leukemia: Are They Different Diseases?. *Am. J Hematol*. 1993;42:127-31.
75. Mikraki V, Adamopoulos E, Moshovi M, MAniati M. Use of polymerase chain reaction (PCR) for the detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Br J Haematol*. 1994;88 (Suppl 1): 16.
76. Durrant I, Prentice G, Richards S. MRC UKALL XA: The UK Randomised Clinical Trial in Adult ALL: 1985-1992. *Br J Haematol*. 1994;88 (Suppl 1): 17.
77. Cassileth P, Nowell P, Larson R. Acute Leukemia. Proceedings from the Educational Program. American Society of Hematology. 1993:38-48.
78. Hammond D, Sather H, Nesbit M. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1986, 14: 124-34.
79. Gaynon P, Steinherz P, Bleyer A, Ablin A, Albo V, Finkestein F, et. al. Improved Therapy for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia and Unfavorable Presenting Features: A Follow-Up Report of the Childrens Cancer Group Study CCG-106. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 2234-42.
80. Ferster A, Bertland Y, Benoit Y, Boilletot A, Behar C, Margueritte G. Improved survival for acute lymphoblastic leukaemia in infancy: the experience of EORTC-Childhood Leukaemia Cooperative Group. *Br J Haematol*. 1994; 86: 284-90.
81. Chessells J, Leiper A, Richards S. A second course of treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up is needed to assess results. *Br J Haematol*. 1994; 86:48-54.
82. Hoelzer D, Thiel E, Loeffler H, Büchner T. The German multicentre trials for treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1992; 6: 175-7.
83. Hussein K, Dahlberg S, Head D, Waddell C, Dabich L, Weick J. Treatment of acute Lymphoblastic Leukemia in Adults With Intensive Induction, Consolidation and Maintenance Chemotherapy. *Blood*. 1989; 73:57-63.
84. Sackmann-Muriel F, Svarch E, Eppinger-Helf M, Braier J, Pavlovsky S, Guman L, et. al. Evaluation of intensification and maintenance programs in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1978;42:1730.

85. GIMEMA Cooperative Group. GIMEMA ALL 0183: a multicentre study on adult acute lymphoblastic leukaemia in Italy. *Br. J Haematol.* 1989;71: 377-86.
86. Giona F, Testi A, Annino L, Amadori S, Arcese W. Treatment of primary refractory and relapsed acute lymphoblastic leukaemia in children and adults: the GIMEMA/AIEOP experience. *Br J Haematol.* 1994; 86:55-61.
87. Wern LM, Tichelli A, von Flidner, Chapuis B. Intensive induction/consolidation therapy without maintenance in adult lymphoblastic leukaemia: a pilot assessment. *Br J Haematol.* 1994; 87:39-43.
88. Linker C, Levitt L, O'Donnell. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: A follow-up report. *Blood.* 1991; 78: 2814-22.
89. Larson R, Burns C, Dodge R. A 5-drug induction regimen with intensive consolidation for adult acute lymphoblastic leukemia: CALGB. *Proc. Am Soc Clin Oncol.* 1992;11: 263.
90. Hann I. CNS-directed Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Br J Haematol.* 1992; 82:2-5.
91. Ortega J, Nesbit M, Sather H, Robison L, D'Angio G. Long-Term Evaluation of a CNS Prophylaxis Trial- Treatment Comparisons and Outcome After CNS Relapse in Childhood ALL: A Report From the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1987;5:1646-54.
92. Tubergen D, Cullen J, Boyett J, Gilchrist , O'Brien R, Coccia P. et. al. Blasts in CSF With a Normal Cell Count Do Not Justify Alteration of Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Remission: A Childrens Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 273-8.
93. Pavlovsky S, Eppinger-Helf M, Muriel F. Factors that influence the appearance of CNS leukemia. *Blood.* 1973;39: 935-9
94. Sweetenham J, Mead G, Whitehouse J. Adult lymphoblastic lymphoma: High incidence of central nervous system relapse in patients treated with the Stanford University Protocol. *Ann Oncol.* 1992; 3:839-41.
95. Mandell L, Steinherz P, Fuks Z. Delayed Central Nervous System (CNS) Radiation in Childhood CNS Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer.* 1990; 66: 447-50.
96. Winick N, Smith S, Shuster J, Lauer S, Wharam M, Land V. et al. Treatment of CNS Relapse in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 271-8.
97. Nesbit M, Robison L, Littman P, Sather H, Ortega J, D'Angio G. Presymptomatic Central nervous System therapy in previously untreated Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia: Comparison of 1800 rad and 2400 rad. *Lancet.* 1981; 461-5.
98. Smith S, Trueworthy R, Klopovich P, Tribhawan S, Snodgrass W. Management of Children With Isolated Testicular Leukemia. *Cancer.* 1984; 54: 2854-8.

99. Brecher M, Weinberg W, Boyett J, Lucius F, Jones B, Glicksman A. et. al. Intermediate Dose Methotrexate in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Resulting in Decrease Incidence of Testicular Relapse. 1986; 58: 1024-8.
100. Wofford M, Smith S, Shuster J, Johnson W, Buchanan G, Wharam M. et. al. Treatment of Occult Testicular Relapse in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1992; 10:624-30.
101. Buchanan G, Boyett J, Pollock B, Smith S, Yanofsky A, Ghim T. et. al. Improved Treatment Results in Boys With Overt Testicular Relapse During or Shortly After Initial Therapy for acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer.* 1991; 68:48-55.
102. Grever M, Maspets L. The Discovery and development of new antileukemic drugs. *Hemato-Oncol. Clin NA.* 1993; 7:233-53.
103. Kantarjian H, Walters R, Keating M, Estey E, O'Brien S, Schochner J et. al Mitoxantrone and High-Dose Cytosine Arabinoside for the Treatment of Refractory Acute lymphocytic Leukemia. *Cancer.* 1990; 65:5-8.
104. Carella A, Santini G, Martinengo M, Giordano D, Nati S, Congiu A. 4-demethoxydaunorubicin (Idarubicin) in Refractory or Relapsed Acute Leukemias. *Cancer.* 1985; 55: 1452-4.
105. Este A, Moleti M, Giona F, Iori A, Meloni G, Miniero R. et. al. Treatment of primary refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children. *Ann Oncol.* 1992; 3: 765-7.
106. Woodruff R, Lister T, Paxton A, Whitehouse M, Malpas J. Combination Chemotherapy for Haematological Relapse in Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL). *Am J Hematol.* 1978; 4: 173-7.
107. Buchanan G, Rivera G, Boyett J, Chauvenet A, Crist W, Vietti T. Reinduction Therapy in 297 Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in First Bone Marrow Relapse: A Pediatric Oncology Group Study. *Blood.* 1988; 72: 1286-92.
108. Schiller G, Lee M, Territo M, Gajewski J, Nimer S. Phase II Study of Etoposide, Ifosfamide, and Mitoxantrone for the Treatment of Resistant Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am J Hematol.* 1993;43: 195-9.
109. Arlin Z, Feldman E, Kempin S, Ahmed T, Mittelman A, Savona S. et. al Amsacrine With High-Dose Cytarabine Is Highly Effective Therapy for Refractory And Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Blood.* 1988; 72: 433-5.
110. Culbert S, Shuster J, Land J, Wharam M, Thomas P, Nitschke R. et. al. Remission Induction and Continuation Therapy in Children With Their First Relapse of Acute Lymphoid Leukemia. *Cancer.* 1991; 67: 37-42.
111. Steinherz P, Meyers P, Wollner N, Redner A, Tan Ch. Reinduction Therapy for Advanced or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *Cancer.* 1989; 63: 1472-6.

112. Milpied N, Gisselbrecht C, Harousseau J, Sebban C, Witz F, Troussard X. et. al. Successful Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia After Relapse With Prednisone, Intermediate-Dose Cytarabine, Mitoxantrone, and Etoposide (PAMIE). *Cancer*. 1990;66: 627-31.
113. Ochs J, Brecher M, Mahoney D, Veg R, Pollock B, Buchanan G et. al. Recombinant Interferon Alfa Given Before and in Combination With Standard Chemotherapy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in First Marrow Relapse: A Pediatric Oncology Group Pilot Study. *J Clin Oncol*. 1991; 9: 777-82.
114. Herve P, Bordignon P, Plovier E. Chemotherapy versus allogenic or autologous bone marrow transplantation in second complete remission of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1992; 6 (Suppl 4): 59-61.
115. Rivera G, Buchanan G, Boyett J, Camitta B, Ochs J, Kalwinsky D. et. al. Intensive Retreatment of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in First Bone Marrow Relapse. *N Engl J Med*. 1986; 315: 273-8.
116. Ramsay N, Kersey J. Indications for Marrow Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 1990; 75: 815-8.
117. Dicke K. Role of bone marrow transplant in acute lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 1992; 6 (Suppl 4): 56-8.
118. Woods W, Nesbit M, Ramsay N, Krivit W, Kim T, Goldman A. et. al. Intensive Therapy Followed by Bone Marrow Transplantation for Patients With Acute Lymphocytic Leukemia in Second or Subsequent Remission: Determination of Prognostic Factors (A Report From the University of Minnesota Bone Marrow Transplantation Team). *Blood*. 1983; 61: 1182-9.
119. Dopfer R, Bender-Götze C, Ebell W, Ehniger G, Friedrich W, GAdner H, Klingebiel T. et. al. Allogenic Bone Marrow Transplantation for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Second Remission After Intensive Primary and Relapse Therapy According to the BFM- and CoALL- Protocols: Results of the German Cooperative Group. *Blood*. 1991; 78: 2780-8.
120. Cahn J, Flesch M, Vernant J, Fiere D. Autologous bone marrow transplantation for intensification of first remission in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1992; 6(Suppl 4): 100-5.
121. Christiansen N. Allogenic Bone Marrow Transplantation for the Treatment of adult Acute Leukemias. *Hematol-Oncol Clin NA*. 1993; 7:177-99.
122. Weisdorf D., Woods W., Nesbit M, Uckun F, Dusenbery K, Kim T. Allogenic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia: risk factors and clinical outcome. *Br J Haematol*. 1994; 86:62-9.