

112184



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"



"TRATAMIENTO DE INDUCCION A LA REMISION  
CON VINCRISTINA, PREDNISONA,  
DAUNORRUBICINA Y L-ASPARAGINASA (OPAL)  
PARA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE  
RIESGO HABITUAL Y QUIMIOTERAPIA  
BIMENSUAL ROTATORIA COMO  
CONSOLIDACION".

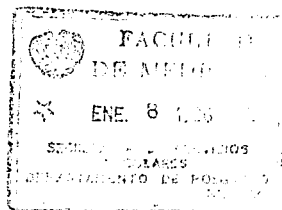
## TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:  
HEMATOLOGIA

AUTOR: DR. GERMAN FRANCISCO MORON GUTIERREZ

Asesor de Tesis: Dra. Cecilia Guillén Mariscal

MEXICO, D. F.



1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

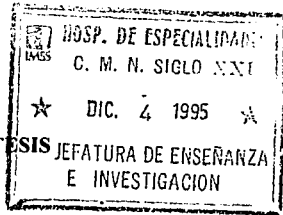


## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

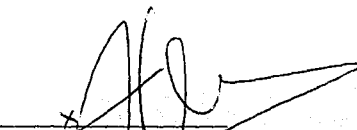
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.




**APROBACION DE TESIS**

**"TRATAMIENTO DE INDUCCION A LA REMISION CON  
VINCRISTINA, PREDNISONA, DAUNORRUBICINA Y  
L-ASPARAGINASA (OPAL) PARA LEUCEMIA LINFOBLASTICA  
AGUDA DE RIESGO HABITUAL Y QUIMIOTERAPIA BIMENSUAL  
ROTATORIA COMO CONSOLIDACION"**



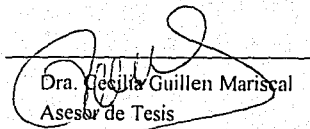
---

**Dr. Javier Pizzuto Ch.**  
Titular del Curso de  
Hematología



---

**Dr. Niels Wachter Rodarte**  
Jefe de Enseñanza del Hospital  
de Especialidades Centro Médico  
Nacional Siglo XXI,  
"Dr. Bernardo Sepúlveda". IMSS.



---

**Dra. Gesjlla Guillen Mariscal**  
Asesor de Tesis  
Médico Adscrito al Servicio  
de Hematología

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi Esposa e Hija, por ser el motor que me impulsó siempre a seguir adelante;  
Gracias por su comprensión.

A mi Padre German y mi Tío César Emilio, desde el cielo guiaron mis pasos.  
Siempre mantendré en mi mente su memoria inmarcesible.

A mi Madre y Hermanos, por su amor y apoyo incondicional

A mis Suegros, no tengo palabras para agradecer todo lo que han hecho por  
mi... Gracias.

A Gladys, mis primas Margarita, Elicena, Adriana, Gladys M. y mi Abuela  
Delfina, por ser siempre tan especiales conmigo; Gracias por su amistad y  
cariño.

A Dios... por haberme dado la oportunidad de la vida y haberme dejado  
alcanzar hasta el momento las metas propuestas.

## **AGRADECIMIENTOS**

**Dr. Javier Pizzuto Chávez**

**Jefe del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Siglo XXI, "Dr. Bernardo Sepúlveda", IMSS.**

**Dra. Cecilia Guillen Mariscal**

**Médico Adscrito del Servicio de Hematología.**

**Dr. Manuel Morales Polanco**

**Médico Adscrito del Servicio de Hematología.**

**Dr. Luis Antonio Meillón García**

**Médico Adscrito del Servicio de Hematología.**

**Dra. Laura Gutiérrez Alamillo**

**Médico Adscrito del Servicio de Hematología.**

**Dr. Gabriel Chávez**

**Médico Adscrito del Servicio de Hematología.**

**QFB. María de la Paz Reyna**

**Exjefe del Laboratorio de Coagulación, Hematología.**

**A un Ausente: Gumercindo (Q.E.P.D.)**

# **"TRATAMIENTO DE INDUCCION A LA REMISION CON VINCRISTINA, PREDNISONA, DAUNORRUBICINA Y L-ASPARAGINASA (OPAL) PARA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE RIESGO HABITUAL Y QUIMIOTERAPIA BIMENSUAL ROTATORIA COMO CONSOLIDACION".**

## **I. INTRODUCCION**

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LAL), definida como neoplasia clonal de progenitores hematopoyéticos de estirpe linfoide (1), caracterizada por la proliferación descontrolada y la acumulación de linfocitos inmaduros y sus progenitores (2), ocupa hasta el 3% de todos los cánceres con diagnósticos de novo en Estados Unidos (2,3); sin embargo, es la principal causa de muerte secundaria a cáncer en mujeres hasta de 14 años y en varones hasta de 34 años, (2,3) 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).

La enfermedad es heterogénea, dado que las células malignas expresan diversos fenotipos y existe respuesta variable a la quimioterapia. La identificación de factores pronósticos han llevado a clasificar a la enfermedad en dos grupos: Riesgo habitual y alto riesgo. Cada grupo requiere de tratamiento diferente. Los factores pronósticos reconocidos son variables e incluyen: Edad, sexo, tiempo para alcanzar la remisión completa, cuenta inicial

de leucocitos, nivel de hemoglobina, recuento plaquetario, nivel de DHL, subtipo inmunológico (ver Anexo No. 1), citogenética, subtipo de la FAB (ver Anexo No. 2), grado de involucro medular, porcentaje de blastos circulantes, masa mediastinal, hepatoesplenomegalia, localización a SNC u otros sitios extramedulares. Todos estos factores se han relacionado con la duración de la remisión y sobrevida libre de enfermedad (SLE) (4).

El incremento en la edad al diagnóstico es el factor pronóstico adverso más importante para lograr la remisión completa (5). 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 SLE en la mayoría de las series informadas (5,6).

Baccarani (7) 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.

Un estudio realizado en Nueva York (8) demostró que además de la infiltración temprana a SNC, niveles de DHL (mayor a 300) hepato-esplenomegalia, subtipo de la FAB (L3, L2 vs L1), cuenta elevada de leucocitos y alto porcentaje de blastos en sangre periférica (9,10), la hipoalbuminemia (menor a 3.5 g/dl), pobre desempeño físico y la pérdida de peso mayor al 5% se asocian con aumento de mortalidad durante la inducción a la remisión.

De acuerdo al subtipo inmunológico la leucemia de células T constituye del 15-25% de LAL del adulto y se asocia con un pronóstico pobre, especialmente en aquellos con masa mediastinal. Además, los pacientes con inmunofenotipo pre-T (CD 7 +, CD2 -) tienen un pronóstico inferior y menor duración de remisión con una SLE menor a 17 meses (5).

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 SLE hasta del 75% (5). Por otra parte, el fenotipo pre-B tiene un pronóstico pobre y riesgo hasta de 1.8 veces de recaída hematológica o en sistema nervioso central durante su evolución, cuando se compara con otras leucemias de linaje B (6).

En leucemias linfoides B, Kate y cols (11) sugieren que el número de receptores para glucocorticoides es un factor determinante en la respuesta a tratamiento de inducción, reflejado en la supervivencia a 5 años de 61% (mayor 8,000 receptores x célula) vs 47.3% (menor 8,000 receptores / célula).

Según los estudios citogenéticos el subgrupo de LAL con cromosoma Ph +/- bcr-abl es el de peor pronóstico en niños y adultos (5). La frecuencia de esta entidad incrementa con la edad, desde 2 a 5% en niños hasta 45% en pacientes mayores de 50 años (5,6,7). Las mutaciones en el gen N-Ras también se han considerado un factor predictivo adverso (12, 13).

Otras translocaciones como la (4;11) y la (8;14) han sido identificadas como de mal pronóstico, pero pueden responder con tratamientos intensos con poliquimioterapia (4).



La Hiperdiploidia e inv (16), son marcadores de pronósticos favorable, mientras que la presencia de cromosoma Ph u otras translocaciones predicen sobrevidas cortas (14).

Existen variables dependientes del tratamiento; Hoelzer (5) ha señalado que la duración de remisión varía en función inversa del tiempo requerido para obtener la primera remisión: La SLE a 5 años es del 46% en pacientes cuya remisión se obtuvo durante las primeras 4 semanas de tratamiento, comparada con un 25% en quienes la remisión se logró en un tiempo mayor. También ha informado que la respuesta inicial a esteroides o antraciclínicos es un factor determinantes en la sobrevida de estos pacientes.

Algunos estudios realizados con técnica de reacción de polimerasa (15,16) han demostrado que la presencia de enfermedad mínima residual es un factor predictivo de recaída: La SLE fue de un 50% para pacientes con alta enfermedad residual, comparada con 91.9% en aquellos con mínima enfermedad residual.

Musto P, y cols, sugieren que la expresión de glucoproteína P en pacientes en remisión está relacionada con recaídas tempranas (17).

## **TRATAMIENTO**

Los pacientes con leucemia de riesgo habitual, alcanzan remisión completa aproximadamente de un 68 al 91% y curación del 25 a 41%, con los esquemas habituales de quimioterapia (18).

La terapia de inducción en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LAL) de riesgo habitual es a base de prednisona, vincristina, un antraciclínico con o sin L-asparaginasa. La combinación de vincristina y prednisona sola, produce remisión completa en 36-67%, pero la remisión completa sólo se mantiene por 3 a 7 meses. La adición de antraciclínicos incrementa el porcentaje de SLE, siendo de 25% a 5 años y el porcentaje de remisión de 72 a 92% (2).

Hay evidencia que la inducción intensiva prolonga la remisión e incrementa la SLE. Las drogas reportadas como útiles incluyen: Etóposido, amsacrina, mitoxantrona, idarrubicina y dosis intermedias de arabinósido de citosina (19).

El tratamiento puede ser dividido en dos fases: Inducción a la remisión y terapia post remisión. La quimioterapia de inducción está diseñada para alcanzar la remisión y es definida, como la reducción de menos del 5% de blastos en médula ósea, sin evidencia de infiltración a sitios extramedulares y la normalización de la hematopoyesis. La quimioterapia post-remisión está designada para erradicar clínicamente la enfermedad residual. La consolidación e intensificación se refiere al tratamiento temprano con combinación de drogas de intensidad comparable a la terapia de inducción, generalmente administrada en cursos repetidos de varios meses; la quimioterapia de mantenimiento se refiere a las dosis bajas de tratamiento que se da en forma continua por varios años. En recientes estudios, se ha demostrado que la quimioterapia post-remisión incluye ciclos de quimioterapia por 2 a 3 años, con buenos resultados, de SLE (18).

La ventaja de terapia post-inducción fue demostrada en estudios en controlados a principios del año 1970, con el estudio del Centro de Cáncer "Sloan Kettering". En dicho estudio la fase de consolidación incluía dosis convencionales de arabinósido de citosina y 6-thioguanina y en otro grupo de tratamiento se agregaba el uso de metotrexate; se obtuvo con terapia de mantenimiento, 28 meses de remisión completa y probabilidad de sobrevida de 33% a 18 años (20,21). En otro estudio cooperativo del Grupo de Oncología del Suroeste (SWOG), con un protocolo similar obtuvo también 23 meses de sobrevida y 30% de sobrevida a 7 años (22). Sin embargo, la Organización Europea para Búsqueda y Tratamiento del Cáncer (EORT), aleatorizó dos grupos de pacientes, uno de los cuales recibió consolidación con metotrexate, arabinósido de citosina y 6-thioguanina por tres meses, mientras que otro grupo no recibía consolidación, encontrando la misma sobrevida libre de enfermedad en ambos grupos (23). Ha sido difícil establecer los elementos más eficaces para la terapia post-inducción. El grupo germano realizó un estudio multicéntrico para el tratamiento de la LAL, usando diferentes esquemas de consolidación, muy parecidos a los esquemas de inducción por tres meses; estos esquemas incluían: dexametasona, adriamicina, arabinósido de citosina y 6-thioguanina, obteniéndose una sobrevida a 10 años de 35% y 24 meses de media de sobrevida (24).

El tratamiento de mantenimiento disminuye la frecuencia de recaída en niños con LAL; sin embargo, en los adultos es controversial aún este tratamiento (25).

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 (26).

Los adultos con LAL sin tratamiento profiláctico a SNC recaen en 21 a 75% (26,27). 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 (26). El uso de radioterapia profiláctica con quimioterapia intratecal disminuye la frecuencia de recaída hasta 10 a 15% (26,27).

En LAL del adulto más del 50% de los pacientes tendrá una recaída durante el curso de su enfermedad y la mayoría de los regímenes de tratamiento, posiblemente con excepción del trasplante de médula ósea, es inefectivo (28); en esta etapa de la enfermedad también el uso de dosis altas de Ara-C en 82 adultos con LAL produjo remisión completa en un 38% de los casos; la adición de amsacrina, MXN o antraciclenos incrementó la tasa de remisión hasta 60, 54 y 63% respectivamente (29,30,31). Sin embargo, la media de duración de remisión fue de apenas 3 a 4 meses, similar a la obtenida con otros esquemas de tratamiento.

Los trasplantes autólogos o alogénicos de médula ósea en LAL en segunda remisión han demostrado mejores resultados contra quimioterapia intensa, con posibilidades de alcanzar una SLE a 5 años del 18-45%, contra un 5-10% que ofrecería la QT. La indicación de trasplante en primera remisión

queda para aquel grupo de alto riesgo con cromosoma Ph + ó t (4;11) y t (8;14) (30,31).

## **II. JUSTIFICACION**

La remisión completa obtenida en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda en adultos, es de 68 a 91% y el porcentaje de duración es de un 25 a 41% (2,4). La SLE ha mejorado en los pacientes con los esquemas de Quimioterapia actuales; sin embargo hasta la mitad de los pacientes recaen durante alguna etapa de su evolución.

El conocer si los pacientes con LAL de riesgo habitual en nuestro medio hospitalario y tratados con el esquema OPAL obtienen las mismas tasas de remisión y alcance de SLE a 5 años es el motivo de interés del presente trabajo; además el de investigar factores pronósticos en la duración de la primera remisión completa, respuestas a tratamientos de reinducción, toxicidad a quimioterapia y otros factores que la modifiquen.

## **III. OBJETIVOS**

### **I. OBJETIVO PRINCIPAL**

Evaluar el porcentaje de remisión completa obtenido con la combinación de Vincristina, Prednisona, daunorrubicina y L-asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual.

## **2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Evaluar la sobrevida libre de enfermedad con la administración de quimioterapia post-remisión a base de esquemas de quimioterapia bimensual rotatoria. La quimioterapia post-remisión incluye la profilaxis a SNC temprana, con radioterapia y quimioterapia intratecal con cada ciclo bimensual rotatoria de quimioterapia.

Dentro del trabajo, se evalúa también el promedio de remisión completa obtenido con el esquema de inducción a la remisión y de consolidación rotatorio. Además de evaluar la influencia de la duración de la primera remisión en la duración de remisiones posteriores.

Por último, evaluar la influencia de factores pronóstico al momento del diagnóstico en la duración de remisiones posteriores.

## **IV. MATERIAL, METODOS Y PACIENTES**

Se estudiaron treinta y cinco pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual, sin tratamiento previo, con un diagnóstico previo establecido entre el primero de enero de 1991 y el 30 de octubre de 1995. (ver hoja de concentrado de datos).

Después de establecer el diagnóstico, los pacientes recibieron el esquema de quimioterapia, como se describe a continuación:

### **INDUCCION A LA REMISION (Ver Anexo No. 3)**

- O ONCOVIN (VINCRISTINA): 1.4 mg/m<sup>2</sup>SC I.V. (máximo 2 mgs. dosis)  
Días 1-7-14-21-28-35 y 42 del ciclo.
- P PREDNISONA: 60 mgs/m<sup>2</sup>SC V.O. Días 1 al 42 del ciclo.  
Reducción gradual al terminar.
- A DAUNORRUBICINA: 45 mgs/m<sup>2</sup>SC I.V. en infusión de una hora.  
Los días 1-21 y 42 del ciclo.
- L L-ASPARAGINASA: 7,000 U/m<sup>2</sup>SC IM, los días 1-2-3-4-5-6-7.  
Evitando sobrepasar 10,000 unidades por dosis y sólo aplicable a  
pacientes menores de 35 años.

Se tomó aspirado de médula ósea los días 21-28 y 42 del ciclo si el paciente al día +28 no mostraba remisión, se excluía del tratamiento y de forma inmediata pasaba a tratamiento de pacientes refractarios.

### **PROFILAXIS AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

La quimioterapia intratecal se aplicó el día 1 del ciclo y el día 42, al documentar por parámetros de biometría hemática y por aspirado de médula ósea remisión completa. Posteriormente su aplicación será bimensual, con cada ciclo de quimioterapia bimensual rotatoria.

La dosis de quimioterapia intratecal aplicada fue:

A. METHOTREXATE INTRATECAL: 10 mg/m<sup>2</sup>SC (sin rebasar 15 mgs)

B. HIDROCORTISONA: 100 mgs dosis total intratecal.

Con cada aplicación de quimioterapia intratecal, previamente se tomaba muestra del líquido cefalorraquídeo, para citoquímico, citológico y frotis para observación directa al microscopio, y así demostrar que no hubiera infiltración a este nivel.

Cabe señalar, que todos los pacientes recibieron radioterapia profiláctica a encéfalo, por 12 sesiones con un total de 24 Gy.

## **CONSOLIDACIONES BIMENSUALES ROTATORIAS**

(Ver Anexo No. 3)

Después de haber concluido la inducción a la remisión y haber realizado la profilaxis al sistema nervioso central, demostrando previamente el que el paciente se encontrará en remisión completa, se procedía a la aplicación de consolidaciones bimensuales rotatorias. Como sigue:

E-1 ONCOVIN: 1.4 mg/m<sup>2</sup>SC IV el día 1 y 7.  
PREDNISONA: 60 mg/m<sup>2</sup>SC VO días 1 a 14.  
DAUNORRUBICINA: 45 mg/m<sup>2</sup>SC día 1.

E-2 MITOXANTRONA 6 mg/m<sup>2</sup>SC día 1. IV para 1 hora.  
ARABINOSIDO DE CITOSINA: 75 mg/m<sup>2</sup>SC IV ó SC cada 24 hrs.  
días 1 al 5.



PREDNISONA: 60 mg/m<sup>2</sup>SC VO. Días 1 al 14.

- E-3 L-ASPARAGINASA: 7,000 U/m<sup>2</sup>SC IM días 1 al día 7.  
ETOPOSIDO: 100 mgs/m<sup>2</sup>SC día 1 y 14.  
CICLOFOSFAMIDA: 100 mg/m<sup>2</sup>SC VO, cada 24 hrs. día 1 al 14.  
PREDNISONA: 60 mg/m<sup>2</sup>SC VO día 1 al 14.

- E-4 CICLOFOSFAMIDA: 650 mg/m<sup>2</sup>SC IV bolo, día 1.  
METHOTREXATE: 300 mg/m<sup>2</sup>SC día 1 y 14 con rescate con ácido folínico, 24 hrs después de su aplicación, 21 mgs iniciales IV y posteriormente 6 mgs VO cada 6 hrs, por 6 dosis.

Cuando el paciente no es candidato a recibir L-asparaginasa se pasará al esquema E-4.

### **MANTENIMIENTO** (Ver Anexo No. 3)

Se administrará al finalizar la inducción de remisión y entre cada consolidación, con cifra mayor de 2,000 leucocitos totales, con la finalidad de mantener éstos entre 3,000 y 4,000.

El mantenimiento se realizó a base de:

- A. 6-MERCAPTOPYRINA: 60 mg/m<sup>2</sup>SC VO diarios.  
B. METHOTREXATE: 15 mg/m<sup>2</sup>SC VO por dosis, los días martes y viernes

REFUERZO 5a y 8a.

FASE A: CICLOFOSFAMIDA: 650 mgs/m<sup>2</sup>SC IV bolo día 1.  
ARABINOSIDO DE CITOSINA: 75 mgs/m<sup>2</sup>SC ó SC días 1 al 5.  
DAUNORRUBICINA: 40 mgs/m<sup>2</sup>SC IV día 1.  
PREDNISONA: 60 mgs/m<sup>2</sup>SC día 1 al 10.

FASE B: Día 21 del ciclo  
METHOTREXATE: 200 mgs/m<sup>2</sup>SC IV día 1 y 14.  
(con rescate con ácido folínico a las 24 hrs. con 21 mgs. iniciales  
y posteriormente 6 mgs cada 6 hrs, por 6 dosis.  
ARABINOSIDO DE CITOSINA: 75 mgs/m<sup>2</sup>SC SC Bolo ó  
subcutáneo, días 1 al 5.  
PREDNISONA: 60 mgs/m<sup>2</sup>SC, día 1 al 10.

Se efectuó médula ósea previamente a cada quimioterapia de consolidación o refuerzo, con administración de quimioterapia intratecal profiláctica y si se demostraba la remisión continuará el esquema de tratamiento.

Se ajustaron los medicamentos mielodepresores al 75%, cuando los neutrofilos se encontraban por debajo de 1,500. Se difirió, por 1 semana, o hasta la recuperación cuando éstos se encontraban por debajo de 500/dl.

La vincristina se difirió en caso de ileo paralítico o en caso de neurotoxicidad por la misma grave. Se redujo al 50% en caso que el paciente presentará datos en relación a neuropatía periférica.

Cuando hubo necesidad de diferir un tratamiento, se citaba al paciente a una semana, y se evaluaba nuevamente si podía recibir el tratamiento.

Antes de iniciar cada ciclo de quimioterapia, se tomaron exámenes de control que incluían: biometría hemática completa, con diferencial y cuantificación de plaquetas, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático y examen general de orina.

La evaluación de toxicidad se realizó con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

## **V. CRITERIOS DE SELECCION**

- Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de riesgo habitual de novo.
- Edad: entre 16 y 50 años.
- Cuenta de leucocitos al diagnóstico menor de 25,000 / dl.
- DHL normal.
- Sin evidencia de alta masa tumoral o de infiltración extramedular, incluyendo SNC.
- Cariotipo normal o hiperdiploidia.
- Estirpe histológica L1 o L2, según los criterios morfológicos de la FAB.
- Fenotipo LAL pre, pre-B (LAL común) / Progenit-B (LAL-nula).

## **VI. CRITERIOS DE NO INCLUSION**

- Leucemias Linfoblástica de alto riesgo.
- Pacientes mayores de 50 años de edad.
- Estirpe histológica L3, según los criterios morfológicos de la FAB.
- Alteraciones citogenéticas de mal pronóstico (hipodiploidia, cromosoma Filadelfia (Ph) positivo, t (4;11) ó t (8;14).
- Embarazo.
- Infiltración extramedular al diagnóstico.
- DHL elevada.
- Leucocitos arriba de 25,000.
- Enfermedades preexistentes que contraindiquen el uso de los medicamentos contemplados de quimioterapia rotatoria.
- Fenotipo: LAL pre B, LAL-B.

## **VII. CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes que no alcancen parámetros de remisión completa con la médula ósea de la cuarta semana.
- Defunción ajena al tratamiento.
- Abandono al tratamiento.

## **VIII. MANEJO DE DATOS Y ANALISIS ESTADISTICO**

La información antes señalada se obtuvo en una hoja de recolección de datos, desarrollada exprofeso. Los resultados obtenidos se ordenaron en base de datos, de acuerdo al programa Excel. Se hicieron curvas de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SVG). Se utilizó la curva de Kaplan-Meier para evaluar la SLE. Análisis multivariado de Cox.

## **IX. RESULTADOS**

Durante el periodo comprendido del 1 de enero de 1991, al 30 de octubre de 1995, se estudiaron en el Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional, Siglo XXI, en la Unidad de Hematología, 35 pacientes, con un promedio de 7.77 casos por año con una edad media de 26.314 años, 17 del sexo femenino (48.57%) y 18 masculinos (51.32%), con Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda: L1 6 pacientes (17.14%) y L2 y 29 pacientes (82.85%) de la FAB (Ver anexo No. 1), de riesgo habitual.

De estos 35 pacientes, se excluyeron del estudio 2 pacientes; el primero por abandono del tratamiento y el segundo que no alcanzó la remisión completa, durante la inducción a la remisión, además de ser de alto riesgo. Todos los demás pacientes, 33 en total, alcanzaron la remisión completa (94.28%), durante la Inducción a la Remisión con Vincristina, Prednisona, Daunorrubicina y L-Asparaginasa (OPAL). Se estableció una sobrevida libre de

enfermedad de 21.21 meses en forma global con un promedio de 8.84 Consolidaciones Bimensuales Rotatorias recibidas.

De los 33 pacientes que entraron en remisión completa durante la fase de Inducción, 8 (ocho) recayeron (24.24%) y ameritaron recibir tratamiento de reinducción con esquemas variados de poli quimioterapia agresiva.

Veinticinco pacientes (25), mantuvieron la remisión (75.75%). El promedio de remisión fue de 21.21 meses en forma global y para los pacientes que mantuvieron la remisión fue de 23.68 meses.

Hubo 8 pacientes con recaída (24.24%), de éstos 5 tuvieron recaída mixta: Medular y sitio santuario (15.15%), 2 sólo con recaída medular (6.06%) y 1 con recaída testicular (3.03%). Cinco pacientes de recaída, fallecieron durante el esquema de rescate por Mielodepresión y sepsis, mientras que los otros tres lograron nuevamente remisión completa y actualmente se encuentran en CBR para Leucemia Linfoblástica.

La toxicidad por medicamentos más frecuentemente registrada fueron: Neurotoxicidad 13 pacientes (39.39%), pancreatitis 2 (6.06%), Hepatotoxicidad demostrada por Biopsia hepática 7 (21.2%) alergias 1 (3.03%), anomalías de la coagulación (fibrinólisis anormal / Hemorragia a órgano blanco) 3 (9.09%), toxicidad medular, leve a grave, con recuperación completa 12 (36.36%) a excepción de 1 paciente, con toxicidad grave, quedando con baja reserva medular y que en un principio fue etiquetado como LLA-Oligoblástica; Infecciones (principalmente a tracto respiratorio alto y

bajo, dermatitis y cuadros intestinales) 5 (15.15%) y por último hiperglicemia 4 (12.12%) finalmente controlados. Los medicamentos que se pensaron o se demostraron fueran los causantes de dichas toxicidades fueron ajustados según los criterios de toxicidad de la O.M.S.

Durante el estudio fallecieron 6 pacientes (18.18%) en recaída y 1 paciente (3.03%) que se encontraba en remisión completa y en C.B.R. avanzadas (a punto de entrar a vigilancia). Cinco (5) pacientes fallecieron por sepsis (15.15%) y 2 por hemorragia a S.N.C. (6.06%).

Cuatro (4) pacientes se encuentran actualmente en vigilancia (12.12%), sin evidencia clínica ni bioquímica de enfermedad y con adecuada reserva medular.

Las alteraciones en el inmunofenotipo y citogenéticas se detectaron después de haber iniciado el tratamiento. Estas alteraciones se detectaron solamente en 7 pacientes, y entre otras incluían: t (7;11) en dos pacientes, Pre-B Calla (+), LLA-B tardía CALLA (-), 46 XX del (14) (q 32), LLA-Pre-B CALLA (+) y 46 XX 7 q-

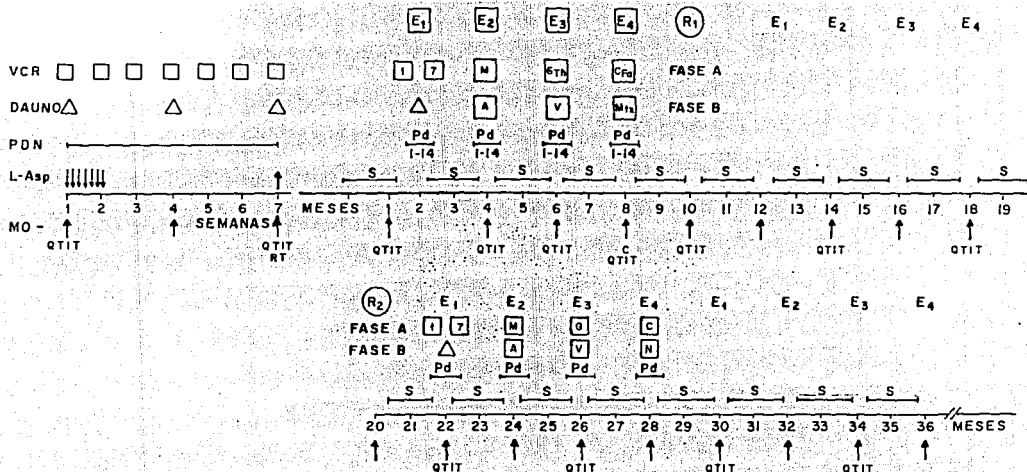
En este estudio retrospectivo, se estudiaron a 35 pacientes con LLA- de riesgo habitual en un periodo de tiempo de 4 años y medio (54 meses), más sin embargo, el número de diagnósticos en estas fechas fue superior al reportado en este estudio.



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, C.M.N. SIGLO XXI  
SERVICIO DE HEMATOLOGIA

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA RIESGO HABITUAL - PROTOCOLO OPAL

NOMBRE \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_ MORFOLOGIA FAB: \_\_\_\_\_ S.C.: \_\_\_\_\_  
CEDULA \_\_\_\_\_ FECHA Dx: \_\_\_\_\_ CARIOTIPO: \_\_\_\_\_ FENOTIPO: \_\_\_\_\_



C = CARIOTIPO  
S = SOSTEN  
E = ESQUEMA  
R = REFUERZO

QTIT = QUIMIOTERAPIA  
INTRATECAL  
Arac = CITOSIN  
ARABINOSIDO

C<sub>1</sub> = CICLOFOSFAMIDA  
M = METOTREXATE  
N = NOVANTRON

E<sub>1</sub> = OPA E<sub>2</sub> = NAP E<sub>3</sub> = LvCHP E<sub>4</sub> = C<sub>1</sub>MP  
MO: MEDULA OSEA ANTES DE CADA CONSOLIDACION

FALLA DE ORIGEN

OPAL MC. 1



### **ANEXO NO. 3**

#### **CLASIFICACION MORFOLOGICA DE LA FAB**

- A. LAL - L1: Linfoblastos pequeños, con alta relación núcleo citoplasma, núcleo regular, nucleolo pequeño o poco aparente.
- B. LAL - L2: Blastos grandes con membrana nuclear irregular uno o más nucleolos prominentes y abundancia relativa de citoplasma.
- C. LAL - L3: Blastos morfológicamente idénticos a los observados en el linfoma de Burkitt; grandes, con núcleo oval o redondo, nucleolos prominentes y citoplasma intensamente basófilo con vacuolas.

### **ANEXO NO. 2**

#### **CLASIFICACION INMUNOFENOTIPICA**

##### **A. CELULAS B**

- 1. PRECURSORES TEMPRANOS DE CELULAS B: CD 10 -, CD 19+, TdT +, Ig Ctioplasmática -, Ig de superficie -.
- 2. LAL COMUN: CD 10+, CD19+, TdT +, Ig Citoplasmática -, Ig de superficie -.
- 3. LAL pre-B: CD 10+, CD 19+, TdT +, Ig Citoplasmática +, Ig de superficie -.
- 4. LAL DE CELULAS B: CD 10+, CD 19+, TdT -, Ig Citoplasmática +/-, Ig de superficie +.

##### **B. CELULAS T**

- 1. LAL de Precursores Tempranos de Células T: CD 7 +, CD 2-.
- 2. LAL de Células T: CD 7+, CD 2+.

## CONCENTRADO DE DATOS

NUMERO DE PACIENTE	DIAGNOSTICO	EDAD	SEXO	RC-IR	SLE MESES	RECAIDA	C.B.R. NUME RO.	RECAIDA MEDULA OSEA	RECAIDA EXTRA MEDU LA OSEA	CITOGENETICA
1	LLA-L2	44	FEM	SI	10	NO	5	NO	NO	LLA-PRE-B CALLA POS.
2	LLA-L2	21	MASC	SI	7	NO	0	NO	NO	---
3	LLA-L2	18	FEM	SI	34	NO	15	NO	NO	---
4	LLA-L2	19	MASC	SI	26	NO	11	NO	NO	---
5	LLA-L2	25	MASC	SI	31	NO	13	NO	NO	---
6	LLA-L2	37	FEM	SI	37	NO	15	NO	NO	T 7.11
7	LLA-L1	19	FEM	SI	12	SI	7	SI	SI	---
8	LLA-L2	18	MASC	SI	11	NO	6	NO	NO	---
9	LLA-L2	23	FEM	SI	16	NO	7	NO	NO	---
10	LLA-L2	17	FEM	NO	0	SI	0	SI	SI	---
11	LLA-L2	32	MASC	SI	22	NO	10	NO	NO	---
12	LLA-L2	19	MASC	SI	8	SI	5	SI	SI	---
13	LLA-L2	22	MASC	SI	56	NO	15	NO	NO	---
14	LLA-L1	18	MASC	SI	27	NO	12	NO	NO	---
15	LLA-L2	43	FEM	SI	23	NO	10	NO	NO	---
16	LLA-L2	38	FEM	SI	27	SI	21	SI	SI	46XX- 7Q-
17	LLA-L2	24	MASC	SI	48	NO	15	NO	NO	---
18	LLA-L2	40	MASC	SI	11	SI	5	NO	SI	---
19	LLA-L2	25	FEM	SI	39	NO	16	NO	NO	---
20	LLA-L2	21	MASC	SI	17	SI	8	SI	SI	---
21	LLA-L2	17	MASC	SI	14	NO	7	NO	NO	---
22	LLA-L1	16	FEM	SI	12	NO	6	NO	NO	---
23	LLA-L2	22	MASC	SI	15	SI	7	SI	SI	---
24	LLA-L2	23	FEM	SI	8	NO	4	NO	NO	---
25	LLA-L1	25	MASC	SI	6	NO	3	NO	NO	---
26	LLA-L1	19	MASC	SI	9	NO	4	NO	NO	---
27	LLA-L2	32	FEM	SI	11	NO	5	NO	NO	T 7.11
28	LLA-L2	21	MASC	SI	10	NO	3	NO	NO	PRE-B CALLA POS.
29	LLA-L2	21	FEM	SI	15	NO	16	NO	NO	---
30	LLA-L2	28	FEM	SI	9	NO	3	NO	NO	LLA-B TARDIA CALLA NEG.
31	LLA-L2	39	FEM	SI	951	NO	16	NO	NO	---
32	LLA-L2	49	FEM	SI	10	NO	4	NO	NO	---
33	LLA-L1	16	MASC	SI	9	SI	4	SI	NO	---
34	LLA-L2	26	MASC	SI	29	NO	13	NO	NO	---
35	LLA-L2	44	FEM	SI	9	SI	4	SI	NO	46XX DEL. 14Q32

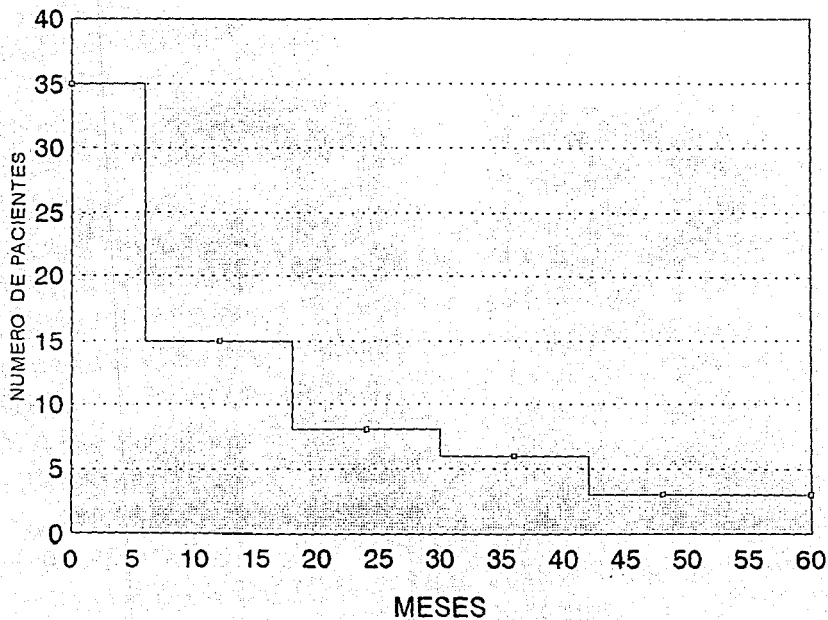
FALLA DE ORIGEN

## PRINCIPALES ESTADISTICAS DE LA POBLACION DE PACIENTES CON LLA DE RIESGO HABITUAL

	NUMERO	PROMEDIO	MEDIANA	VARIANZA	DESVIACION ESTANDAR
DX	35	1.829	2	0.146	0.382
EDAD	35	26.314	23	90.457	9.511
SLE	35	20.257	14	210.370	14.504
GBR	35	8.171	7	24.029	4.902

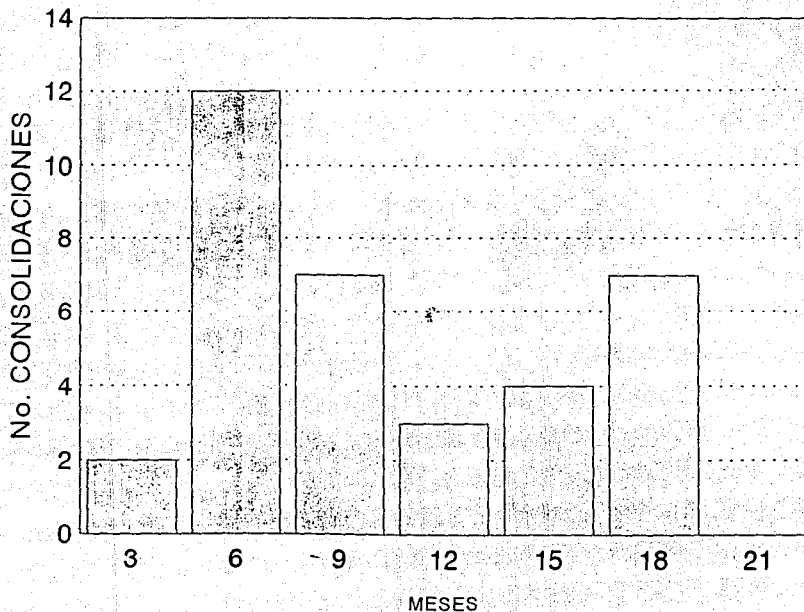
LLA Leucemia linfoblástica aguda DX. Diagnóstico. SLE Sobrevida libre de enfermedad.  
GBR Consolidación bimensual rotatoria

## CURVA DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES CON LLA DE RIESGO HABITUAL TRATADOS CON OPAL



## NUMERO DE CONSOLIDACIONES BIMENSUALES ROTATORIAS RECIBIDAS POS REMISION CON OPAL

---



## X. DISCUSION

Se ha establecido que dentro del tratamiento de Leucemia Linfoblástica agudas, es importante determinar los factores pronósticos, que le confieren a cada grupo, alto o riesgo habitual. Al determinar los factores pronósticos, podemos dar tratamiento orientado, sin exponer al paciente a riesgos innecesarios.

Los primeros informes de remisión completa en LAL en la década de los 60's 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. (32)

La edad promedio en LAL del adulto en estudios Europeos (33,34) es de 26=27 años (15 a 73). Estas cifras similares a lo observado en nuestra serie que fue de  $26.31 \pm 9.511$  años; sin embargo, algunos autores señalan edades mayores, en promedio 32 a 37 años (35).

La edad es un factor pronóstico con decremento progresivo en la SLE (36). Sin embargo, algunos autores (32) consideran que la diferencia de respuestas en diferentes grupos etéreos 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 (Ver Anexo No. 1) (mayor frecuencia de LAL tipos L2, L3), menor frecuencia de hiperdiploidia y mayor frecuencia de Leucemia de Células B en el adulto, comparado con la población infantil. Hoelzer (37), reconoce otros factores de riesgo: sexo, cuenta de

leucocitos, Inmunofenotipo. Otros estudios realizados por el SWOG (38) reconocen otros factores de riesgo: Porcentaje de blastos en médula ósea, tipo de leucemia de acuerdo con la clasificación FAB y tiempo en lograr la remisión.

Nosotros también observamos la influencia de los factores pronósticos: Los pacientes con 1 a 5 factores adversos tuvieron una SLE de 20.257 meses, comparado con 14 meses o menos en pacientes con más de 5 factores de riesgo.

El porcentaje de remisión obtenido con diferentes esquemas es de aproximadamente del 60 a 90%. Sin embargo, parece que el problema principal no es el esquema de inducción a la remisión, sino la aplicación de quimioterapia de consolidación para disminuir la enfermedad residual. Se han intentado diferentes esquemas de consolidación, que incluyen altas dosis de quimioterapia combinada con quimioterapias de mantenimiento. Los porcentajes de sobrevida a 5 años de esta forma son del 25% aproximadamente.

En los resultados de nuestro estudio, se obtuvo un 94.28% de respuestas durante la inducción a la remisión resultados similares a los reportados en la literatura. La sobrevida a 3 años, fue de un 75.5%, que es similar a los resultados obtenidos con otros tratamientos más intensos, como las dosis altas de arabinósido de citosina y methotrexate (39,40).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

El objetivo del tratamiento de quimioterapia bimensual rotatoria, combinando varios medicamentos es precisamente evitar la resistencia de la Neoplasia a la quimioterapia y evitar la enfermedad mínima residual. Este esquema de quimioterapia de consolidación, no tiene los efectos de toxicidad reportados con otros esquemas a base de quimioterapias a dosis altas. La recuperación hematológica es más corta lo cual permite que la administración de cada ciclo se realice sin complicaciones.

En nuestro estudio fueron 8 pacientes los cuales no mantuvieron la remisión (24.24%): La recaída a SNC fue de 5 pacientes (15.15%), aumentada en comparación con los reportados en la literatura, alrededor del 9% (818). Aun así, la profilaxis con radioterapia y quimioterapia intratecal, continúan siendo buen esquema de profilaxis.

La combinación del esquema OPAL y el esquema de consolidaciones bimensuales rotatorias, parece ser un esquema óptimo comparado con los resultados obtenidos con otros esquemas. Sin embargo, quedan otras opciones terapéuticas por probar, ya que si los resultados obtenidos con este esquema terapéutico son similares a los obtenidos por otros autores según la literatura, hay opciones aún en investigación, que parecen ser prometedoras como lo es el uso de factores de crecimiento, particularmente G-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos), los cuales pueden acortar el tiempo de regeneración de granulocitos después de la quimioterapia (41). En estudios comparativos se ha encontrado que dar el tratamiento con G-CSF, dos días después este último en relación a la aplicación de la quimioterapia, la cuenta de neutrófilos se



recupera en menos tiempo y el número de episodios de infecciones se reduce (42).

También se ha incluido el uso de modificadores biológicos, como alfa interferón, como terapia de mantenimiento, en pacientes con alto riesgo (43,44). La Interleucina-2 aparentemente es efectiva para la leucemia mieloblástica aguda pero se ha postulado que probablemente lo sea para las de estirpe linfóide. In vitro la interleucina 2 es capaz de inhibir linfocinas liberadas por las células leucémicas (45,46).

## 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. Rivera G, Mauer A. Controversies in the management of acute Lymphoblastic leukemia: treatment intensification CNS leukemia, and prognostic factors. *Semin Hematol.* 1987; 24: 12-26.
3. Bloomfield C, Foon A, Levine E. Leukemia, en Calabresi P: *Medical Oncology*. Philadelphia. Mc Graw Hill, 1993: 459-76.
4. Bloomfield C, Herzig G. Management of Acute Leukemia. *Hematol Oncol Clin NA.* 1993; 139-160.
5. Hoelzer D. Prognostic factors in acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia*, 1992; 6 (suppl 4): 49-51.
6. 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.
7. Mirro J, Zipf T, Kitchingman W, Melvin S, Murphy S. Acute Mixed Lineage Leukemia: Clinicopathologic Correlations and Prognostic significance. *Blood*, 1985; 66: 1115-23

8. Breton-Corius J, Gourdin M, Reyes F. Ultrastructure of the Leukemic Cell, en: Catovsky (ed) the Leukemic Cell. Edinburg. Churchill Livingstone. 1981: 8-128.
9. 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.
10. Lister T, Whitehouse J, Berd M, Paxton A, Brearly R, Brown L, et al. Early Central Nervous System Involvement in Adults with Acute Non-Myelogenous Leukemia. Br. J Cancer. 1977; 35: 479-83.
11. Kate G, Qudds F, Shuster J, Boyyet J, Pullen J, Borowitz M. High Glucocorticoid Receptor Content Leukemic Blasts is a Favorable Prognostic Factor in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 1993; 82: 2304-9.
12. Lübbert M, Mirro J, Miller C, Kahan J, Isaac G, Kitchingman G, Meterlsmann R et al. N-Ras Gene Point Mutations in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Correlate with a Poor Prognosis. Blood, 1990; 75: 1163-9.
13. Cohen J, Levinson A. A Point Mutation in the Last Intron responsible for Increased Expression and Transforming Activity of the C-Ha-ras Oncogenes, Nature. 1988: 334: 119.
14. Hagemeijer A. Cytogenetics and oncogenes. Leukemia 1992; 6 (suppl 4): 16-22.

15. Wasserman R, Galili N, Silber J, Reichard B, Shane S, Wemer 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.
16. Negrin R, Blume K. The Use of the Polymerase Chain Reaction for the Detection of Minimal Residual Malignant Disease. *Blood*. 1991; 78: 255-8.
17. Musto P, Melillo L, Lombardi G, Matera R, Di Giorgio G. High Risk of Early Resistant Relapse for Leukemic Patients with Presence of Multidrug Resistance Associated P-Glycoprotein Positive Cells in Complete Remission. *Br Hematol*. 1991; 77:50-3.
18. Champlin R, Peter R. Acute Lymphoblastic Leukemia: Recent advances in Biology and Therapy. *Blood*, 1990; 2051:1-066.
19. Arlin Z., Feldman E. "Quality" Remission: A New Target of Induction Therapy in Acute Leukemia and the Next Step in Developing curative Treatment. *Semin Hematol*, 1989; 28: 44-47.
20. Cassileth P, Anderson J. High Dose Cytarabine Therapy in Adult Lymphocytic Leukemia. *Leukemia*. 1990; 4: 197-200.
21. Clarkason B, Ellis L. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Semin Oncol*. 1985; 12:160-179.

22. Gaynor J, Champman DA. A Cause Specific Hazard Rate of Prognostic Factors among 199 Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: The Memorial Sloan Kettering experience Since 1969. *J Clin Oncol*. 1988; 6: 1014-1030.
23. Hussein K, Dahlberg S. Treatment of Acute Lymphoblastic in Adults with Intensive Induction, Consolidation and Maintenance Chemotherapy. *Blood*. 1989; 73: 57-63.
24. Strycman P, Witte T. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin. Hematol*. 1991; 115-130.
25. Hoelzer D, Thiel E, Lüffler H. et al. Intensified Therapy in Acute Lymphoblastic and Acute Undifferentiated Leukemia in Adults. *Blood*. 1984; 64: 38-47.
26. Bleyer A, Poplack D. Prophylaxis and treatment of Leukemia in the Central Nervous System and Other Sanctuaries. *Sem Oncol*. 1985; 12: 131-48.
27. Hoelzer D. Therapy of the Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hemato-Oncol. Clin. NA*: 1993; 7: 139-57.
28. Gulati SC, Acaba L, Maslak P, Phillips J, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia: Present and Future. *Leukemia*, 1992; 6 (suppl 4): 52-5.
29. Clarkson B, Ellis S, Little C. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Sem Oncol*. 1985; 12: 160-79.

30. Hoelzer D. Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Leukemia*. 1992; 6 (suppl 2): 132-5.
31. 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-Macropaghe Colony-Stimulating Factor in the Treatment of Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 1992; 79: 876-81.
32. Mauer A. Adult and Childhood Acute Lymphocytic Leukemia: Are They Different Diseases? *Am J Haematol*. 1993; 42:127-31.
33. 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.
34. Durrant I, Prentice G, Richards S. MRC UKALL XA. The UK Randomized Clinical Trial in Adult ALL: 1985-1992. *Br J. Haematol*. 1994; 88 (Suppl 1):17.
35. Cassileth P, Newell P, Larson R. Acute Leukemia. Proceedings from the Educational Program. American Society of Hematology. 1993; 38-48.
36. Hammond D, Sather H, Nesbit M. Analysis of Prognostic factors in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Med. Pediatr. Oncol*. 1986; 14:124-34.
37. Hoelzer D, Thiel E, Lütjefter H, Büchner T. The German Multicentre Trials for Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia*. 1992; 6:175-7.

38. Hussein K, Hahlberg 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.
39. Ellison R, Cutner J. The Effects of Post-Induction, Intensification treatment with Cytarabine and Daunorubicin in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective Randomized Clinical Trial by Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 1991; 9: 2002-2015.
40. Lee RG, Bithel TC, Foerster J. Acute Lymphoblastic Leukemia. en: Wintrobe MM, Lee RG, Bithel TC. Eds. *Clinical Hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993; 1982-1920.
41. Büchner T. Recombinant human granulocyte macrophage colony Stimulating Factor After of Chemotherapy for Acute Leukemias at Higher Age or After Relapsed. *Hematology Blood Trasf*. 1990; 33: 724-31.
42. Haas OA. Treatment of Ph-Positive Acute Lymphoblastic Acute Leukemia With Alfa-Interferon. *Leukemia*. 1988; 2: 555.
43. Ohno R. Effect of Granulocyte Colony Stimulating Factor After Intensive Induction Therapy in Relapsed or Refractory Leukemias. *N Engl. J. Med*. 1990; 323: 871-77.
44. Ohyahiky K. Treatment of Phyladelphia Chromosome Positive Leukemia Acute Lymphoblastic: A pilot Study Which Arises Important Questions. *Leukemia*. 1991; 5: 611-14.

45. Foa R. Defective Lymphokine Activated Killer Cell Generation and activation in Acute Lymphoblastic Adults wit activate disease. Blood. 1991; 78: 1041-46.
46. Neale GA. Detection of Minimal Residual Disease in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Using PCR. Blood. 1991; 78:739-47.