



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO INSTITUTO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

“TRATAMIENTO PARA RECAÍDA EN
PACIENTES CON LAL Y LAM A BASE DEL
ESQUEMA 4 + 3 (DOSIS ALTAS DE
CITARABINA Y DAUNORRUBICINA)”

TESIS PROPUESTA PARA OBTENER LA
ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA:
DR. GUILLERMO DÍAZ VARGAS

ASESOR
DR. JUAN RAFAEL LABARDINI MÉNDEZ

FEBRERO 2009
MEXICO DF.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIDADES

DR. EDUARDO EMIR CERVERA CEBALLOS

DIRECCIÓN DE DOCENCIA

DR JUAN RAFAEL LABARDINI MÉNDEZ

ASESOR

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A mi madre que me ha dado todo.

A mi esposa por su amor, compañía, confianza y paciencia.

A mi maestro el Dr. Juan R Labardini Méndez.

ÍNDICE

AUTORIDADES.....	I
AGRADECIMIENTOS.....	II
INTRODUCCIÓN.....	1
Clasificación de leucemias agudas.....	1
Diagnóstico.....	3
Grupos de riesgo.....	3
Tratamiento de primera línea.....	5
Tratamiento de segunda línea.....	7
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
Tipo de estudio.....	9
Universo de trabajo.....	10
Metodología.....	10
Variables.....	10
RESULTADOS.....	11
Características de los pacientes.....	11
Respuesta al tratamiento.....	15
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda es una enfermedad neoplásica progresiva del sistema hematopoyético, caracterizada por la proliferación no regulada de las células progenitoras no asignadas o parcialmente asignadas ⁽¹⁾.

Clasificación

Se divide en dos grandes grupo: leucemia aguda linfoblástica (LAL) y leucemia aguda mieloblástica (LAM) y cada una de ellas se subclasifica de acuerdo a su morfología (FAB) ⁽²⁾ o con los trastornos cromosómicos más comunes (OMS) ⁽³⁾.

Tablas 1 – 2.

Tabla 1. Clasificación de leucemia aguda linfoide
1. Leucemia aguda linfoblástica de precursores B (subgrupos citogenéticos) t(9;22)(q34;q11); BCR/ABL t(v;11q23); arreglos en MLL t(1;19)(q23;p13)E2A/PBX1 t(12;21)(p12;q22) ETV/CBF-alfa
2. Leucemia aguda linfoblástica de precursores T.
3. Leucemia tipo Burkitt

Tabla 2. Clasificación de leucemia aguda mieloide

1. Leucemia aguda mieloide con translocaciones citogenéticas recurrentes.

LAM con t(8;21)(q22;q22), LAM1(CBF-alfa)/ETO
Leucemia aguda promielocítica (LAM con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/RAR-alfa)
LAM con eosinofilia (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFbeta/MYH11x

2. Leucemia aguda mieloide con displasia multilineal

Previo síndrome mielodisplásico.
Sin previo síndrome mielodisplásico.

3. Leucemia aguda mieloide relacionada a tratamiento.

Relacionada a agentes alquilantes
Relacionada a epipodofilotoxina
Otros tipos.

4. Leucemia aguda mieloide (No entran en otra categoría)

LAM con diferenciación mínima.
LAM sin maduración
LAM con maduración
LA mielomonoblástica
LA monoblástica
LA eritroide
LA megacarioblástica
Leucemia aguda basofílica
Panmielosis con mielofibrosis aguda

5. Leucemia aguda bifenotípica

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante el aspirado de médula ósea (AMO), apoyado con la citoquímica, inmunofenotipo (IFT), citogenética, FISH y estudios moleculares (4).

Grupos de riesgo

Al realizar la historia clínica completa, estudios de laboratorio y el diagnóstico, la leucemia aguda puede agruparse en grupos de riesgo para la LAL (5) y para la LAM (6): bajo, intermedio y alto. Tablas 3 - 4.

Factor pronóstico	Riesgo bajo	Riesgo estándar	Riesgo alto
Edad del diagnóstico. Leucocitos iniciales. Tiempo de RC ¹	< 30 años < 30 mil/uL < 2 – 4 semanas	30 – 60 años < 30 mil/uL < 2 – 4 semanas	> 60 años >30 mil/uL >2 – 4 semanas
Inmunofenotipo	Pro-B T temprana	Precursor B	Tipo B Madura Tipo Burkitt y tipo T
Molecular/citogenética	Hiperdiploidia TEL-AML1 t(1;19)(q23;p13)	Cariotipo normal	t(9;22)/BCR/ABL t(4;11)/MLL-AF4 t(8;14), t(2;8), o t(8;22)

1. RC: Remisión Completa.

Tabla 4. Factores pronósticos en pacientes con LAM		
Factor de riesgo	Factores pronósticos favorables	Factores pronósticos desfavorables
Edad	<50 años	>60 años
Leucemia	De novo	Secundaria
Leucocitos iniciales	< 25 mil/ uL	> 100 000/ uL
Tipo FAB	M3, M4Eo	M0, M5a, M5b, M6 y M7
Citogenética	t(15;17), inv 16, t(8;21)	Alteraciones del 5, 7, 8 y Ph.
Enfermedad extramedular	Ausente	Presente
Cuerpos de Auer	Ausente	Presente
Inmunofenotipo	CD34 negativo	CD34 positivo
MDR 1	Ausente	Presente
Fibrosis en biopsia de hueso	Ausente	Presente
Citorreducción	Rápida	Lenta

Tratamiento de primera línea

En el tratamiento de la LAL inmunofenotipo B, las respuestas completas (RC) de primera línea pueden variar en los diferentes esquemas de tratamiento, de tal forma que en el esquema CALGB 8811 se obtiene una RC de 85% en los pacientes con LAL L1 ó L2 ⁽⁷⁾, hyper-CVAD para LAL L3 ó B maduras con RC de 81% ⁽⁸⁾, grupo GIMEMA ALL 0288 con RC 82% ⁽⁹⁾ y el grupo francés con LALA 94 con RC de 84% ⁽¹⁰⁾ entre otros. Estos pacientes presentan persistencia de la enfermedad de 3 - 11%.

Con el advenimiento de blancos moleculares han cambiado los esquemas de tratamiento ⁽¹¹⁾. Uno de los mejores ejemplos es el rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico producido por tecnología recombinante, se une específicamente al CD20 que es expresado por los linfocitos B ⁽¹²⁾, al agregar este nuevo medicamento al esquema de hyper-CVAD y comparándolo sin la administración de rituximab no hubo diferencia con las respuestas completas pero el porcentaje de recaída fue de 7% con rituximab y 34% sin el anti-CD20 ⁽¹³⁾. Otro ejemplo de blancos moleculares es el mesilato de imatinib que es un inhibidor de tirosina cinasa ⁽¹⁴⁾, y es un buen tratamiento que se agrega en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo. Este se presenta en LAL en un 25% en adultos y menos de 5% en niños ⁽⁵⁾. En otro estudio se añadió mesilato de imatinib en el Hyper-CVAD y también en el estudio Japanese Adult Leukemia Study Group con buenos resultados ⁽¹⁵⁾.

En los pacientes con LAL inmunofenotipo T, son escasos los esquemas de tratamiento, el esquema LSA₂-L₂S que se realizó en pacientes con Linfoma No Hodgkin (LNH) estadio clínico (EC) IV en un brazo y se comparó con pacientes que cursaban con masa mediastinal, infiltración de la médula ósea (MO) en más de 25% y tener IFT “ T ”, la supervivencia fue de 64% a 37 meses ⁽¹⁶⁾. El protocolo ALLVR589 en donde incluyeron 42% de los pacientes con LAL IFT “ T ” la RC después del primer ciclo fue de 78.5% ⁽¹⁷⁾. Esquema SWOG 7615 que es una modificación del esquema LSA₂-L₂S en pacientes seleccionados con LAL IFT “T” la RC fue de 86% ⁽¹⁸⁾. Otro estudio compara los diferentes esquemas de tratamiento, el Berlin-Frankfurt-Munster (BFM), LSA₂-L₂S con o sin irradiación a cráneo, y el esquema de Nueva York (NY), en donde se encontró que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en el esquema de NY 67% +/- 7%, BFM 67% +/- 6%, LSA₂-L₂S 53% +/- 8% y sin irradiación a cráneo de 42% +/- 11% con mayor recaída a sistema nervioso central (SNC) en este último ⁽¹⁹⁾.

En la LAM M3, el esquema 7 + 3 es el tratamiento estándar en donde se obtienen RC de un 60 a 70% ^(20, 21). La LAM M3 con tratamiento a base de ácido transretinoico (ATRA) más antracíclico se obtienen RC de 75 - 80% ⁽²²⁾.

Tratamiento de segunda línea

Los pacientes que presentan recaída o tienen persistencia de la enfermedad son candidatos a un esquema de segunda línea, en donde las RC son menores. Si entran en RC, se llevan a un trasplante de médula ósea alogénico. Es necesario tener en cuenta que la histocompatibilidad en familiares es solamente de un 25%.

Los esquemas de segunda línea son pocos, en LAM el esquema IDA-FLAG tiene una RC de 74% con una media de duración de 13.5 meses ⁽²³⁾, el esquema de ADE tiene una RC de 63% ⁽²⁴⁾. Posteriormente se comparó el esquema de ADE vs IDA-FLAG en donde se concluye que las RC son similares pero la supervivencia fue mejor en el brazo de ADE 27% en comparación con 16% en el brazo de IDA-FLAG ⁽²⁴⁾.

En el tratamiento a base de dosis altas de citarabina se encontró RC de 30% ⁽²⁵⁾, siendo éste la base de diferentes esquemas de tratamiento con diferentes combinaciones, L-asparginasa ⁽²⁶⁾, idarrubicina ⁽²⁷⁾, mitoxantrona ⁽²⁸⁾, con RC de hasta 76% ⁽²⁹⁾.

No hay esquemas de tercera línea para este grupo de pacientes, son pacientes que tienen factores de mal pronóstico ^(5, 6).

Este estudio, que es retrospectivo, tiene como objetivo analizar la RC, duración de la RC y la mortalidad asociada al esquema 4 + 3, en pacientes con leucemias agudas linfoblástica y mieloblástica. El esquema 4 + 3 es a base de: Citarabina $3\text{g}/\text{m}^2$ de superficie corporal, infusión en 3h cada 12h los días 1 al 4 y daunorrubicina $60\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, infusión en 3h cada 24h los días 1 al 3.

OBJETIVOS

Analizar la respuesta completa, duración y mortalidad del esquema 4+ 3 en pacientes con leucemias agudas linfoblástica y mieloblástica en el Instituto Nacional de Cancerología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio.

Retrospectivo

Observacional

Descriptivo

Universo de trabajo.

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda

Metodología.

Revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que ingresaron a Instituto Nacional de Cancerología de México durante el periodo comprendido de enero 2005 a marzo 2008

Variables.

Variables analizadas. Tabla 5.

Tabla 5. Variables
Edad
Género
Diagnóstico
Número de líneas de tratamiento
Presentó respuesta completa
Duración de la respuesta completa
Mortalidad asociada con tratamiento

RESULTADOS

Se revisaron 54 expedientes con diagnóstico de leucemia aguda, 34 con leucemia aguda linfoblástica y 20 con leucemia aguda mieloblástica. Sólo se administró el esquema 4 + 3 a 13 pacientes, que corresponde a un 24%.

Características de los pacientes

El esquema de quimioterapia 4 + 3 se utilizó en un 84.6% en leucemia aguda linfoblástica y 15.4% en leucemia aguda mieloblástica (Tabla 6). La distribución de los pacientes por grupo de riesgo alto fue de 76.9%, presentando leucocitosis inicial 5 pacientes (38.5%), persistencia de la enfermedad 2 pacientes (15.4%) (Tabla 7) y cariotipo desfavorable 3 pacientes (28%) Tabla 8.

Variable	Leucemia aguda No. (%)	LAM No. (%)	LAL No. (%)
Número	13 (100)	2 (15.4)	11 (84.6)
Edad			
Rango	18 – 45	44 – 45	18 – 42
Mediana	28	44.5	28
Genero			
Masculino	8 (61.5)	1 (7.7)	7 (53.8)
Femenino	5 (38.5)	1 (7.7)	4 (30.8)

Tabla 7. Distribución de pacientes con leucemia aguda según grupo de riesgo			
Tipo de leucemia aguda	Riesgo alto	Riesgo bajo	No determinado
LAM	2	0	0
LAL	8	2	1

Tabla 8. Presencia de cromosoma Filadelfia en pacientes con leucemia aguda linfoblástica		
Total de LAL	Presencia de Ph	Porcentaje con Ph
11	3	27.27

El subtipo de leucemia más frecuente que recibió el esquema 4+3 fue LAL L2, (tabla 9). En éstos el esquema de primera línea CALGB8811 representó el 72.7% (tabla 10), el tratamiento hiperCVAD se utilizó en un 72.7% como segunda línea (tabla 11). El tratamiento 4+3 se usó como segunda línea en 4 pacientes y tercera línea 9 pacientes.

Tabla 9. Distribución según subtipo de leucemia aguda según la FAB		
Subtipo	Número	Porcentaje
LAM	2	15.4
M0	0	0
M1	0	0
M2	1	7.7
M3	0	0
M4	1	7.7
M5	0	0
M6	0	0
M7	0	0
LAL	11	84.6
LAL L1	0	0
LAL L2	11	84.6
LAL L3	0	0

Tabla 10. Esquemas de quimioterapia utilizados como primera línea en pacientes con leucemia aguda que recibieron posteriormente 4+3		
Quimioterapia	Número	Porcentaje
Pacientes con LAL	11	100
CALGB 8811 en LAL	8	72.7
hiperCVAD en LAL	3	27.3
Pacientes con LAM	2	100
7+3	2	100

Tabla 11. Esquemas de quimioterapia utilizados como segunda línea en pacientes con leucemia aguda que recibieron 4+3

Quimioterapia	Número	Porcentaje
Pacientes con LAL	11	100
hiperCVAD	8	72.7
4+3	3	27.3
Pacientes con LAM	2	100
Dosis altas de AraC	1	50
4+3	1	50

Tabla 12. Esquemas de quimioterapia utilizados como tercera línea en pacientes con leucemia aguda que recibieron 4+3

Quimioterapia	Número	Porcentaje
Pacientes con LAL	11	100
4+3	8	72.7
Pacientes con LAM		
4+3	1	50
Paliativo	1	50

Tabla 13. Número de línea en donde se administró tratamiento 4 + 3

Tipo de leucemia	Segunda línea	Tercera línea
LAM	1	1
LAL	3	8

Respuesta al tratamiento

La remisión completa (RC) se encontró en 7 (53.8%) de los pacientes, de los cuales 4 pacientes recibieron 2 ciclos de 4 + 3 y los restantes recibieron 1 ciclo, hubo una muerte asociada con quimioterapia, fue LAL, riesgo elevado por leucocitosis y presentó persistencia de la enfermedad con CALGB8811 e hiperCVAD, toxicidad hematológica, hepática y sepsis. Todos los pacientes presentaron fiebre y neutropenia.

Tipo de leucemia	RC	No RC	Mortalidad
LAM	1	1	
LAL	6	5	1
Total	7 (53.8%)	6 (46.2%)	1 (7.6%)

La duración de la RC se encuentra en la tabla 15. Una paciente después de la administración del tratamiento adquirió IMSS y el seguimiento se realiza en dicha institución

Paciente	Duración en días	Defunción
LAL L2	215	Sí
LAM M2	118	Sí
LAL L2	7	Se desconoce
LAL L2	197	Sí
LAL L2	22	No
LAL L2	47	No
LAL L2	90	No
Media	99.5	

DISCUSIÓN

La LA sigue siendo una enfermedad mortal, por lo que es imprescindible iniciar tratamiento lo más pronto posible.

En los esquemas de segunda línea como IDA-FLAG se obtiene RC de 74% y con idarrubicina más dosis altas de citarabina una RC de 76%. No hay esquemas de tercera línea de tratamiento.

En el esquema de 4 + 3, que consiste en dosis altas de citarabina por 4 días y daunorrubicina por 3 días se dio como segunda línea en 4/13 pacientes que representa el 30% y como tercera línea en 9/13 pacientes que es un 70% de nuestro grupo. La RC fue de un 53.8%. Es necesario tener en cuenta que el 77% de este grupo se encontraba en los de alto riesgo. En comparación con los esquemas de segunda línea el 53.8% es menor que los informados con IDA-FLAG y ADE pero como tercera línea se obtuvo el 55.5% (5 de 9). La duración de la RC fue de un rango 7 – 215 días con una media de 99.5 días. El paciente que se encuentra en 7 días se trasladó al Instituto Mexicano del Seguro Social por lo que ya no se dio un seguimiento de la RC. Si se elimina a este paciente, la media es de 115 días.

Se encontraron fiebre y neutropenia en el 100% de los enfermos. Es absolutamente necesario contar con factores estimulantes de colonias para disminuir los días de neutropenia. En México sigue siendo un factor muy importante el nivel económico del paciente.

Presentaron persistencia de la enfermedad al primer esquema de tratamiento 8/13 pacientes que es un 61.5%. En un paciente se administró esquema CALGB8811, Fase B de hiperCVAD y posteriormente 4 + 3 con un intervalo del primer esquema al tercero de 61 días, este paciente fue el que murió posterior al tratamiento 4 + 3 y su corto tiempo de evolución nos indica un padecimiento muy agresivo. Es importante individualizar el intervalo de aplicación del esquema quimioterapéutico.

De acuerdo con estos datos es posible y quizás aconsejable utilizar el 4 + 3 como esquema de tercera línea. Es necesario contar con mayor número de pacientes para poder tener bases más firmes en el uso de 4 + 3 como tercera línea de tratamiento.

CONCLUSIÓN

La leucemia aguda es una enfermedad mortal, por lo que es importante identificar a los pacientes por grupo de riesgo.

Es necesario ofrecer esquemas de tratamiento individualizados por blancos moleculares.

El esquema 4 + 3 es adecuado como tercera línea de tratamiento.

Es importante dar un aislamiento estricto con apoyo de factores estimulantes de colonias en los pacientes que recibirán el esquema 4 + 3.

Hay que individualizar el intervalo de aplicación del esquema quimioterapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lichtman MA: Acute Myeloid Leukemia. En: Beutler E. Lichtman Marshal. Collier B. Williams Hematology. 6th Ed. Nueva York. McGraw-Hill. 2005: 1047 – 83.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. Br J Haematol. 1976; 33: 451 – 8.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999; 17:3835 - 49.
4. Haferlach T, Kern W, Schnittger S et al. Modern diagnostics in acute leukemia. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2005; 56: 223 – 34.
5. Pui CH, Evans WE, Pharm D. Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 1998; 338: 605 – 15.
6. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 1999; 341: 1051 – 62.
7. Larson RA, Dodge RK, Burns CP et al. A Five-Drug Remission Induction Regimen With Intensive Consolidation for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. Blood 1995; 85: 2025 - 37.
8. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S et al. Hyper-CVAD Program in Burkitt's-Type Adult Acute Lymphoblastic Leucemia, J Clin Oncol 1999; 17: 2461 – 70.
9. Anino L, Vegna ML, Camera A et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. Blood 2002; 99: 863 – 71.

10. Thomas X, Boiron JM, Huguet F et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of LAL-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4075 – 86.
11. Gokbuget N, Hoelzer D. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *ASH. Education Program Book*. 2006; 133 – 41.
12. Carton G, Watier H, Golay J et al. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 2004; 104: 2635 – 42.
13. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S. Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus Rituximab for the Treatment of Adult Burkitt and Burkitt-Type Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2006; 106: 1569 – 80.
14. Sawyers CL. Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1330- 8
15. Ottman OG, Wassmann. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *ASH. Education Program Book* 2005, 118 – 22.
16. Duque-Hammershaimb L, Wollner N, Denis R et al. LSA2-L2 protocol treatment of stage IV non-Hodgkin's lymphoma in Children with partial and Extensive Bone Marrow Involvement. *Cancer* 1983; 52: 39 – 43.
17. Todeschini G, Tecchio, Meneghini et al. Estimated 6-year event-free survival of 55% in 60 consecutive adult acute lymphoblastic leukemia patients treated with an intensive phase II protocol based on high induction dose of daunorubicin. *Leukemia* 1998; 12: 144 – 9.
18. Pullen DJ, Sullivan MP, Falletta JM, et al. Modified LSA2-L2 treatment in 53 children with E-rosette-positive T- cell leukemia: results and prognostic factors (a Pediatric Oncology Group Study). *Blood* 1982; 60: 1159 – 68.
19. Steiner PG, Gaynon PS, Breneman JC et al. Treatment of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia with Bulky Extramedullary Disease and T-Cell Phenotype or Other Poor Prognostic Features. *Cancer* 1998;82:600–12.

20. Jabbour EK, Estey E, Kantarjian HM. Adult Acute Myeloid Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 247 – 60.
21. Milligan, DW, Grimwade D, Cullis JO et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br. J Haematol* 2006; 135: 450 -74.
22. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008; 111: 2505 – 15.
23. Fleischhack G, Hasan C, Graf N et al. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF) an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br. J Haematol* 1998; 102: 647 -55.
24. Milligan DW, Wheatley K, Littlewood T et al. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial. *Blood* 2006; 107: 4614 – 22.
25. Kantarjian HM, Estey EH, Plunkett W et al. Phase I – II clinical and pharmacologic studies of high dose cytosine arabinoside in refractory leukemia. *Am J Med* 1986; 81: 387 - 94.
26. Capizzi RI, Poole M, Cooper MR et al. Treatment of poor risk acute leukemia with sequential high-dose Ara- C and asparaginase. *Blood* 1984; 63:694 - 700.
27. Giona F, Testi A, Amadori G et al. Idarubicin and highdose cytarabine in the treatment of refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol* 1990; 1: 51 - 55.
28. Kantarjian H, Walters R, Keating M et al. Mitoxantrone and high-dose cytosine arabinoside for the treatment of refractory acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1990; 65: 5 - 8.
29. Camera A, Annino L, Chiurazzi F et al. GIMEMA ALL – Rescue 97: a salvage strategy for primary refractory or relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2004; 89:145 – 53.