

Leucemia linfoblástica aguda estirpe B Philadelphia negativa en adolescentes y adultos jóvenes. Resultados del Protocolo Terapéutico LLA 15-30, Programa Nacional de Cáncer del Adulto (PANDA), Ministerio de Salud, Chile

BÁRBARA PUGA¹, CAROLINA GUERRA¹, JAVIERA MOLINA²,
MARÍA ELENA CABRERA³, LILIAN PILLEUX⁴, SUSANA CALDERÓN⁴
CHRISTINE ROJAS⁵, CARMEN GLORIA VERGARA⁶,
HERNÁN ROJAS⁷, LINA MUÑOZ⁸, VIVIANNE LOIS⁸,
AUGUSTO ASPILLAGA⁹, ÁLVARO PIZARRO¹⁰

Adolescent and young adult Philadelphia negative B cell acute lymphoblastic leukemia. Results of the Chilean protocol LLA 15-30

Background: Intensified treatment of Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia (Ph(-)ALL) in adolescents by pediatric teams, with five years disease free survival (DFS) rate of 65%, encouraged the use of intensified protocols in patients between 15 and 30 years, improving the DFS from 45% to 60-80%. The protocol LLA 15-30 for patients between 15 and 30 years with Ph(-)ALL, based on the Children's Oncology Group (COG) protocol AALL0232 resulting in a five years DFS of 78%, was started in 2007 by the PANDA national program. **Aim:** To report the results of the prospective cohort study evaluating the results of this protocol four years after its implementation. **Patients and Methods:** Between January 2007 and December 2010, 68 Ph(-) ALL patients, aged between 15-30 years (75% males) were incorporated. Survival was evaluated using Kaplan-Meier and log-rank tests. **Results:** Fifty percent of patients were of high risk. A complete response was achieved in 91%, early death occurred in 6% and induction failure in 3%. Median follow-up was 23 months. Overall survival, disease free survival and relapse rates at 35 months were 61.8, 67.5% and 31% respectively. **Conclusions:** LLA 15-30 protocol significantly improved three-year overall survival from 31 to 62%. The 20% difference observed with AALL0232 protocol is explained by the high rate of relapse. Improving provider and patient compliance with protocols may eliminate this gap.

(Rev Med Chile 2014; 142: 707-715)

Key words: Adolescent; Adult; Antineoplastic protocols; Precursor cell lymphoblastic Leukemia-Lymphoma.

¹Encargado de Protocolo LLA 15-30.

²Hematóloga Unidad de Hematología Intensiva, Hospital del Salvador.

³Hematóloga PANDA Hospital del Salvador.

⁴Hematóloga PANDA Hospital Valdivia.

⁵Hematóloga PANDA Hospital Gustavo Fricke.

⁶Hematóloga PANDA Hospital San Juan de Dios.

⁷Hematólogo PANDA Hospital Sótero del Río.

⁸Hematólogo PANDA Hospital Barros Luco Trudeau.

⁹Hematólogo PANDA Hospital de Talca.

¹⁰Hematólogo PANDA Hospital San Borja Arriarán.

Recibido el 31 de agosto de 2013, aceptado el 9 de junio de 2014.

Correspondencia a:

Dra. Bárbara Puga
Área Médica, Sección Hematología
Av. Salvador 364, Providencia, Santiago, Chile.
Fax: (56) (02) 25753520
barbarapuga@gmail.com

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una patología infrecuente, con una incidencia aproximada de 1,2 x 100.000 hbt/año. Constituye 20-30% de las leucemias agudas del adulto. La edad es el factor pronóstico más importante, con sobrevida a largo plazo cercana a 80% en niños, 40% en adultos y 10% en mayores de 60 años. Los avances en la comprensión de la patogénesis muestran una importante heterogeneidad en las características inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares, que explicarían parte de esta diferencia pronóstica¹⁻⁵. En la última década se ha demostrado que otro factor pronóstico relevante está dado por la menor intensidad de la quimioterapia y la menor rigurosidad y adherencia a los protocolos, de parte de los hemato-oncólogos de adultos. Así, los adolescentes y adultos jóvenes con LLA obtienen mejores resultados si son tratados por grupos pediátricos, en comparación con aquellos tratados por grupos de hemato-oncólogos de adultos, con sobrevida libre de eventos (SLE) a 5 años de 65% y 45%, respectivamente. Este grupo de pacientes es clasificado de alto riesgo en grupos pediátricos, recibiendo esquemas de quimioterapia intensificados, con un mayor cumplimiento y adherencia. Más recientemente el uso de esquemas intensificados utilizados en pacientes adultos entre 15 y 45 años muestran una mejoría en la sobrevida global (SG), 62% a 5 años⁶⁻¹¹. El Programa Nacional de Cáncer del Adulto (PANDA) ha incorporado diferentes protocolos para el tratamiento de la LLA, desde su inicio en 1988. El Protocolo **PANDA 88**, correspondió a una adaptación del protocolo BFM infantil y alcanzó una tasa de remisión completa de 62%, mortalidad precoz 24% y SLE y SG a 5 años de 18% y 25% respectivamente. Estos magros resultados se debieron a las bajas dosis recomendadas en el protocolo, falta de unidades de aislamiento en la mayoría de los centros del país y falta de normas para el tratamiento de infecciones en inmunosuprimidos. En el año 2000, se cambió al Protocolo **BFM modificado**, que intensificó la quimioterapia e introdujo dexametasona, en reemplazo de prednisona. Se incorporó además, un protocolo de neutropenia febril de alto riesgo¹². La evaluación de este protocolo en 2006, mostró mejoría de la tasa de remisión completa (RC) a 73%, reducción de la mortalidad precoz a 12% y SLE y SG a 5 años de 23% y 36% respectivamente. Estos resultados, inferiores en 10%-20% respecto a estudios internacionales en la década de los no-

venta, resultaban inaceptables considerando que la LLA en nuestro país afecta a adultos jóvenes, mediana de edad de 34 años. La sobrevida de este grupo etario en la literatura, llega a 50-60% con protocolos de adultos y 70-80% con protocolos pediátricos intensificados⁶⁻¹¹.

En el año 2007 se inició un protocolo para pacientes entre 15 y 30 años, basado en el protocolo del Children's Oncology Group (COG): AALL0232, con SLE a 5 años de 78% en pacientes pediátricos de alto riesgo. El protocolo **LLA 15-30** considera aumento de dosis de drogas no mielosupresoras, intensifican la profilaxis de sistema nervioso central y la mantención^{13,14}. El objetivo de este trabajo, fue evaluar los resultados del protocolo **LLA 15-30**, y realizar una comparación histórica con el protocolo previo, BFM modificado y validarlo midiendo el impacto observado en la sobrevida.

Pacientes y Método

Entre el 1º de enero de 2007 y diciembre de 2010 se registraron 228 casos de LLA entre 15 y 60 años en 11 centros de cáncer de adultos del sistema público de Chile. De ellos, 98 correspondieron a pacientes con LLA Ph (-), entre 15 y 30 años, de los cuales 68, recibieron el protocolo LLA 15-30 dado que la implementación del protocolo fue paulatina. Los datos fueron recolectados en una base de datos Excel, preestablecida. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado. La distribución de los casos por centro hospitalario fue la siguiente: Del Salvador 19 casos, Gustavo Fricke 9, Valdivia 9, San Juan de Dios 8, Sótero del Río 8, Barros Luco Trudeau 6, Talca 5 y San Borja Arriarán 4. La morfología, inmunofenotipo, biología molecular y citogenética, se realizaron en forma centralizada (Hospital del Salvador) y se muestra en la Tabla 1. Ningún caso presentaba infiltración de sistema nervioso central al diagnóstico. El estudio de biología molecular fue realizado en un laboratorio externo de referencia.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de LLA Ph (-), se consideró la presencia de > 20% de blastos linfoides en el mielograma. La presencia del gen de fusión BCR/Abl fue descartado por citogenética y/o biología molecular en todos los casos.

Tratamiento

El protocolo LLA 15-30 reemplaza la prednisona por dexametasona, aumenta la dosis de vincristina y asparaginasa, utiliza metotrexato 2 g/m², aumenta el número de quimioterapias intratecales de 8 a 15, intensifica la mantención adicionando vincristina y dexametasona y prolongándose a tres años en el varón (Tabla 1). El tratamiento de sopor-

te en inducción, consistió en medidas de protección renal, manteniendo diuresis superiores a 160 cc/h, alopurinol 300 mg VO/día hasta el día +12 de quimioterapia, apoyo transfusional para mantener recuentos de plaquetas superiores a 10.000 x mm³ y hemoglobina sobre 7 g/l. Las complicaciones infecciosas fueron tratadas según el protocolo nacional de neutropenia febril de alto riesgo.

Tabla 1. Protocolo Terapéutico LLA 15-30

<p>Inducción Quimioterapia intratecal triple (Metotrexato 15 mg, Citarabina 50 mg, Betametasona 4 mg) día 8 y 29 Dexametasona 10 mg/m²/día, IV, días 1 al 14 Vincristina 1,5 mg/m²/día, IV, (dosis máx 2 mg), días 1, 8, 15, 22 Daunorrubicina 25 mg/m²/día, IV, días 1, 8, 15, 22 L-asparaginasa **6.000 U/m², IM, días 15, 17, 19, 22, 24, 26 y 29</p>
<p>Reinducción Dexametasona 10 mg/m²/día, IV, días 1 al 7 Vincristina 1,5 mg/m²/día, IV (dosis máx 2 mg), días 1 y 8 Daunorrubicina 25 mg/m²/día, IV, día 1 L-asparaginasa **6.000U/m², IM, días 1, 3 y 5</p>
<p>Consolidación Quimioterapia intratecal triple (Metotrexato 15 mg, Citarabina 50 mg, Betametasona 4 mg) días 1, 8, 15 y 22 6-Mercaptopurina 60 mg/m²/día, VO, días 1-14 y 29-42 Ciclofosfamida **1.000 mg/m²/día, IV, días 1 y 29 Citarabina *75 mg/m²/día IV, por 4 días cada vez, días 1-4, 8-11, 29-32, 36-39 Vincristina 1,5 mg/m²/día, IV (dosis máx 2 mg), días 15, 22, 43 y 50 L-asparaginasa **6.000U/m², IM, días 15, 17, 19 y 43, 45, 47</p>
<p>Mantención interina I Quimioterapia intratecal triple (Metotrexato 15 mg, Citarabina 50 mg, Betametasona 4 mg) día 1 y 29 6-Mercaptopurina 25 mg/m²/día, VO días 1 AL 56 Metotrexato**2.000 mg/m², IV días 1, 15, 29, 43 Vincristina 1,5 mg/m²/día IV (dosis máx 2 mg), días 1, 15, 29 y 43</p>
<p>Intensificación tardía I Quimioterapia intratecal triple (Metotrexato 15 mg, Citarabina 50 mg, Betametasona 4 mg) día 1, 29 y 36 Dexametasona 10 mg/m², VO, días 1 al 7 y 15 al 21 Vincristina 1,5 mg/m²/día, IV, (dosis máx 2 mg) días 1, 8, 15, 43, 50 Doxorubicina *25 mg/m²/día, IV, días 1, 8 y 15 L-asparaginasa 6.000 U/m², IM, días 4, 6, 8, 43, 45 y 47 Ciclofosfamida 1.000 mg/m²/día, IV, día 29 Citarabina 75 g/m²/día, IV, por 4 días cada vez, días 29 al 32 y 36 al 39 Tioguanina 60 mg/m²/día, VO, días 29 al 42</p>
<p>Mantención interina II Quimioterapia intratecal triple (Metotrexato 15 mg, Citarabina 50 mg, Betametasona 4 mg) día 1 y 31 Vincristina 1,5 mg/m²/día, IV, (dosis máx 2 mg) días 1, 11, 21, 31 y 41 Metotrexato 100 mg/m², IV días 1, 11, 21, 31 y 41 L-asparaginasa 6.000 U/m², IM, días 1, 3, 5, y 21, 23, 25</p>
<p>Mantención (2 años mujeres, 3 años varones) Mercaptopurina 75 mg/m²/día, vo, Todos los días Methotrexato 20 mg/m²/día, vo, 1 día a la semana Vincristina 1,5 mg/m²/día, IV, (dosis máx 2 mg), 1 mensual Dexametasona 6 mg/m²; VO, Mensual, días 1 al 5 Quimioterapia intratecal triple (Metotrexato 15 mg, Citarabina 50 mg, Betametasona 4 mg) trimestral x 4 veces</p>

Se evaluó la respuesta de la leucemia en sangre periférica el día 8 de la inducción y aspirado medular el día 15 y día 29. En base a estos resultados, se definió el número de inducciones, mantención interina e intensificación tardía (Figura 1).

Durante la mantención intensificada el seguimiento consistió en controles clínicos y de hemograma mensuales para ajustar las dosis de mercaptopurina. Finalizada la mantención, se realizó un seguimiento trimestral, clínico y hematológico, hasta completar 5 años de RC.

Definición de Criterios de Evaluación

Se definió buena respuesta a corticoides (BRC) el recuento de blastos en sangre periférica inferior a $1.000 \times \text{mm}^3$ el día 8 de la inducción. Se definió como respondedor rápido (RR) a aquellos pacientes con mielograma M1 (menos de 5% de blastos en día 15 de inducción) y respondedor lento (RL) aquellos con médula M2 ó M3 (> 5% blastos). Se definió RC a la presencia de un hemograma normal y un aspirado medular con menos de 5% de blastos; remisión parcial (RP)

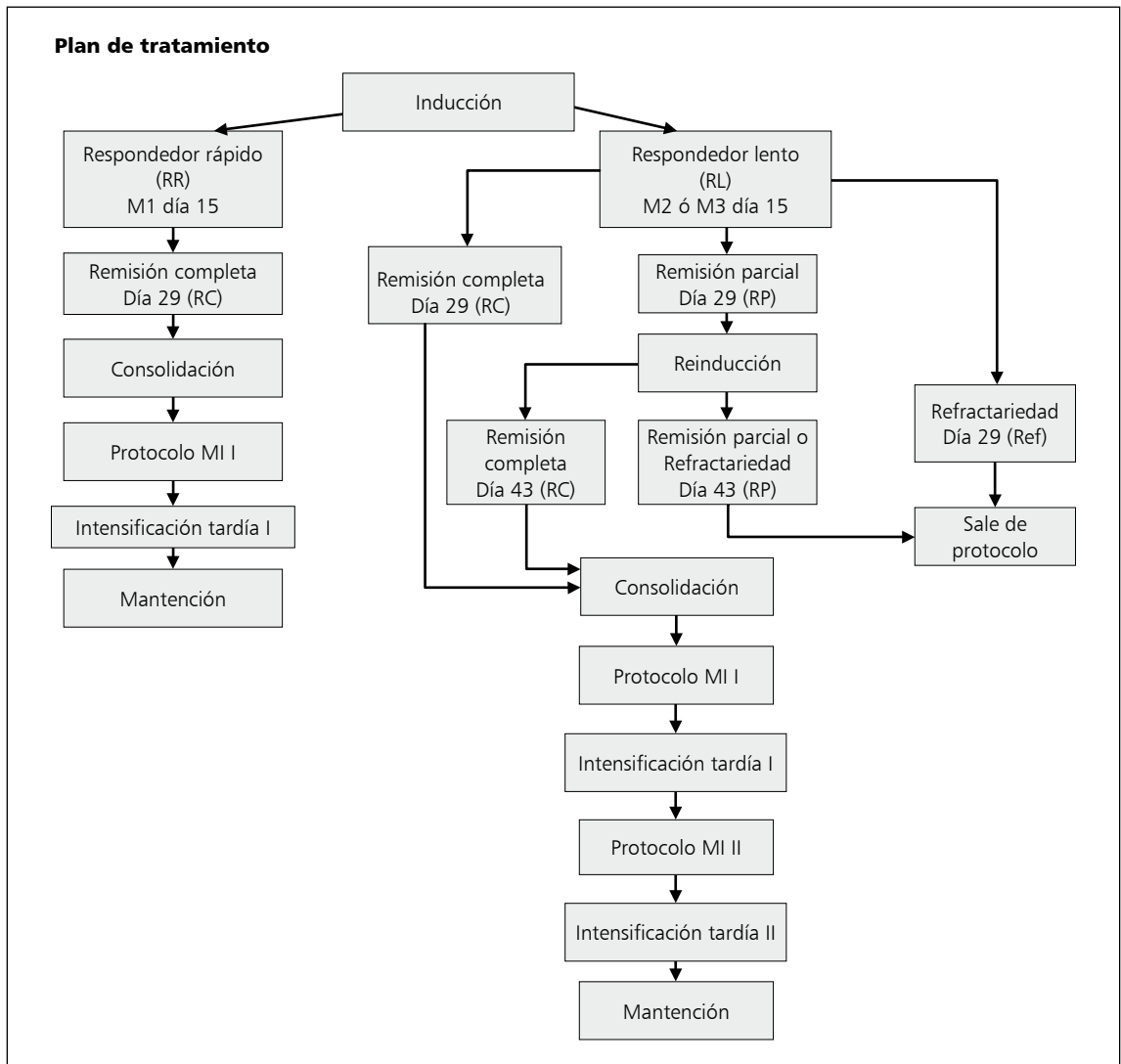


Figura 1. Protocolo LLA 15-30, de acuerdo a evaluación morfológica de mielograma en día 15 y 29.

aspirado medular con blastos entre 5 y 24% y fracaso a la presencia de > 25% blastos en el día 29 de la inducción; *mortalidad precoz* (MP), al fallecimiento ocurrido en el primer mes de tratamiento y después de 48 h de iniciada la inducción; *recaída* (Rec) presencia de > 5% de blastos en médula ósea o compromiso de sistema nervioso central u otro órgano después de haber alcanzado la remisión completa. *Sobrevida libre de recaída* (SLR) se midió desde la RC hasta la fecha de Rec. *Sobrevida global* (SG) se midió desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa o último control. *Se consideró alto riesgo aquellos pacientes que contaran con al menos uno de los siguientes criterios: leucocitos $\geq 30.000 \times \text{mm}^3$ al diagnóstico, inmunofenotipo Pro B, t (4;11), 11q23, RL, RC tardía superior a 4 semanas.*

Estadística

Las curvas de supervivencia SLR y SG se estimaron por el método de Kaplan-Meier y la comparación de ellas fue hecha a través del test de Log-Rank. La comparación de variables dicotómicas se realizó mediante la prueba de independencia de χ^2 o prueba de Fisher. La significación fue de 5%.

Resultados

Fueron considerados para el análisis, los 68 casos de LLA Ph (-) con edades entre 15 y 30 años que recibieron tratamiento según protocolo LLA 15-30. La mediana de edad fue 20 años, con 68% de pacientes menores de 21, predominio de varones (relación 3/1). El inmunofenotipo, por citometría de flujo, demostró 75% de LLA de línea B común. La clasificación de riesgo mostró 50% de riesgo estándar (Tabla 2).

La RC se alcanzó en 62 pacientes (91%). Cuatro pacientes (6%) fallecieron durante la quimioterapia de inducción debido a causa infecciosa. Dos pacientes presentaron fracaso a la inducción, siendo retirados del protocolo. De los 62 pacientes que alcanzaron RC, 16 recayeron: cinco de alto riesgo, Cuatro por leucocitosis $> 30.000 \times \text{mm}^3$, uno por citogenética con 11q23. La mediana de seguimiento fue 23 meses. La SG a 36 meses de los 68 pacientes tratados fue 61,8% (Figura 2). La SLR a 36 meses del grupo de pacientes que alcanzó RC fue 67,5% (Figura 3).

El riesgo de recaída acumulado a 36 meses fue

31%. El recuento de leucocitos, inmunofenotipo, t (4; 11) no constituyen variables de riesgo independientes, si el efecto centro.

Tabla 2. Características epidemiológicas y de laboratorio de 68 casos de LLA Ph (-)

Distribución por sexo	
Masculino	51 (75%)
Femenino	17 (25%)
Mediana de edad (rango)	
	19 (15-32)
Hemograma	
Leucocitos $\times 10^9/\text{L}$	
< 29,9	41 (60%)
> 30,0	16 (24%)
Sin dato	11 (16%)
Inmunofenotipo	
Pro-B	2 (3%)
B común	54 (79%)
Pre-B	12 (18%)
Citogenética	
Normal	16 (24%)
Hiperdiploide $> 50 \text{ cr}$	4 (6%)
11q23	4 (6%)
Alt complejas	3 (4%)
Otras	9 (13%)
No analizable	8 (12%)
No realizada	4 (6%)
Sin dato	20 (29%)
Respuesta a la prednisona día 8	
Buen respondedor ($< 1.000 \times \text{mm}^3$)	34 (50%)
Mal respondedor	4 (6%)
No evaluado por mortalidad día 13	1 (2%)
Sin dato	29 (42%)
Aspirado medular en día 15 inducción	
< 5% blastos	43 (63%)
Entre 5 y 19% blastos	2 (3%)
Superior a 19% de blastos	1 (2%)
Sin datos	22 (32%)
Aspirado medular en día 29 de inducción	
Remisión completa	62 (97%)
Fracaso	2 (3%)

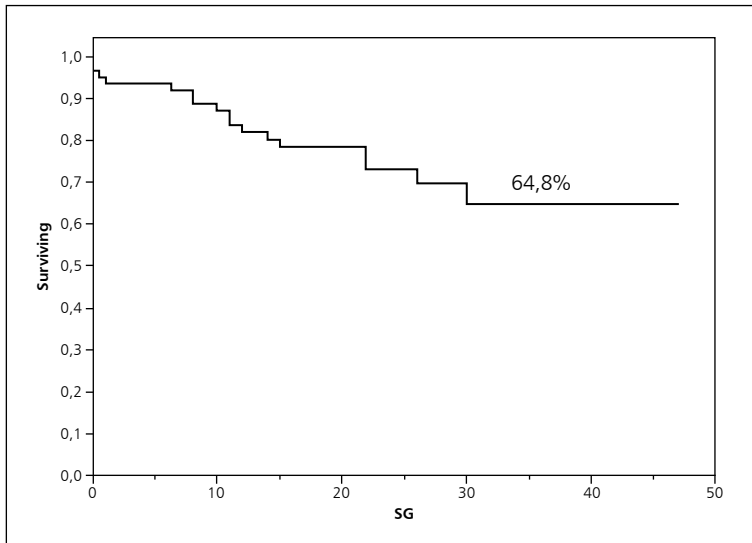


Figura 2. Sobrevida global protocolo LLA 15-30. n = 68. Mediana de seguimiento 23 meses.

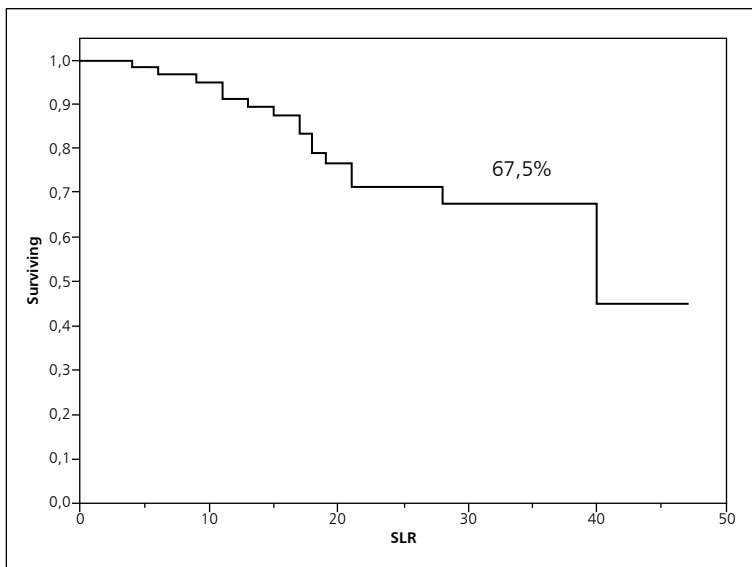


Figura 3. Sobrevida libre de recaída Protocolo LLA 15-30. n = 68. Mediana de seguimiento 23 meses.

Discusión

La mitad de los adultos con LLA ph (-) en nuestro país, son menores de 30 años. La incorporación del protocolo LLA 15-30, ha significado una mejoría significativa en la SG a 3 años, de 31 a 62% a nivel nacional (Figura 4).

La intensificación del tratamiento en pacientes AYAJ no se asoció a aumento de la mortalidad precoz en la inducción que se mantuvo en 6%.

Nuestros resultados son inferiores en 15 puntos a los resultados obtenidos por el COG, explicado por un mayor riesgo de Rec observado en nuestro estudio que varía entre los diferentes centros¹³. La mayor tasa de recaídas puede deberse a una menor adherencia de los pacientes con el equipo de hemato-oncólogos de adulto, así como a la postergación o reducción de dosis de quimioterapia en un intento por reducir la toxicidad, como se observa en diversas publicaciones internacionales⁶⁻¹¹.

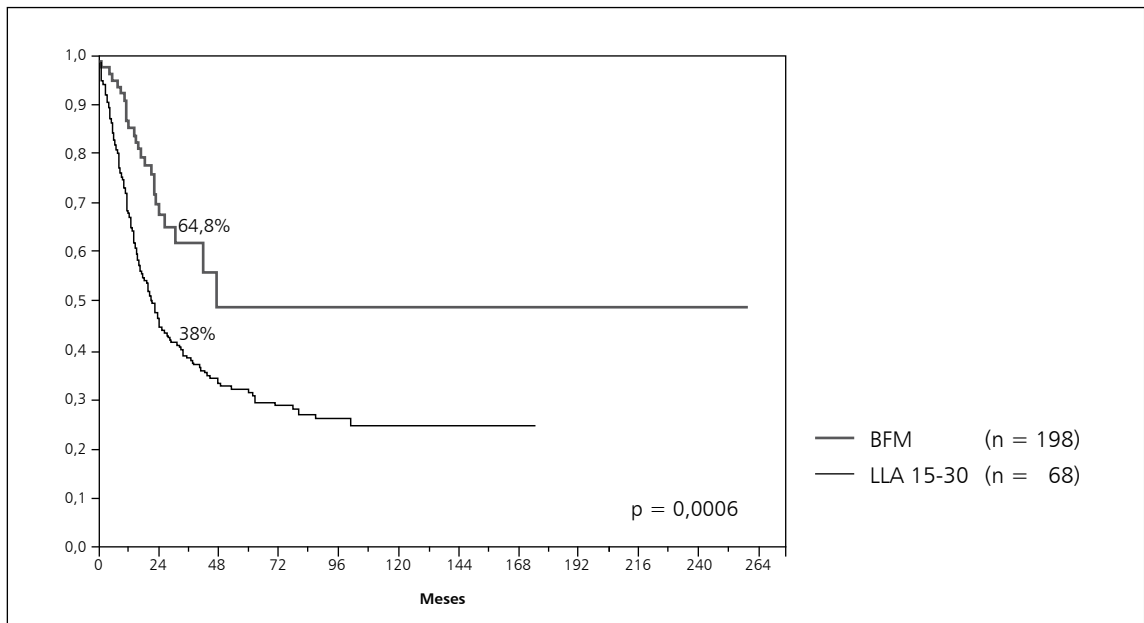


Figura 4. Sobrevida global protocolo LLA 15-30, comparación histórica con protocolo PANDA anterior (BFM modificado).

Conclusión

El protocolo LLA 15-30 es un tratamiento efectivo, que ha mejorado significativamente la sobrevida de la LLA Ph (-) de adultos jóvenes en Chile. La intensificación del tratamiento mantuvo una baja tasa de mortalidad por toxicidad, de 6%, similar a lo observado en la literatura¹⁵⁻¹⁶. A su vez, la reciente centralización del tratamiento de las leucemias agudas en hospitales calificados y su incorporación al programa de Garantías Explícitas en Salud (GES) en julio de 2007, así como la implementación de protocolos basados en evidencia, han permitido mejorar los resultados en patologías de alta complejidad como la LLA. Una intervención orientada a mejorar la adherencia a los protocolos intensificados por parte de los pacientes adultos jóvenes de todos los centros, pudiera acercar los resultados a los del protocolo original AALL0232.

Con la mejoría de los resultados es necesario redefinir los factores de riesgo, con el objeto de identificar qué pacientes deberían intensificar terapia con trasplante¹⁷⁻¹⁹. La incorporación de la determinación de enfermedad mínima residual en el día 15 pudiera aportar en este sentido²⁰⁻²².

Podría plantearse también la aplicación de este protocolo a pacientes hasta los 40 años, dados los beneficios demostrados por la literatura⁶.

Agradecimientos: Los siguientes centros y médicos que participaron con pacientes en este estudio: Gustavo Fricke: Drs. Ismelda Toro, Carlos Merino M, Natalia Aránguiz; Talca: Dr. Mauricio Chandía; Valdivia: Drs. Álvaro León R, Pilar Salas T, Blas Lesina B; Hospital del Salvador: Drs. M. Soledad Undurraga S, Ana María Gray H, Javiera Molina; Hospital San Borja Arriarán: Drs. Delia Pinto, Guillermo Silva; Hospital Barros Luco Trudeau: Drs. Isaac Con, M. Isabel Bustos G, Hospital Sótero del Río: Dr. Denis Suárez.

Referencias

1. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2008; 371: 1030-43. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
2. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2010; 150 (4): 389-405. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).

3. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* 2009; 113: 1408-11. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
4. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46: 64-75. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
5. Ribera JM. Advances in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Opin Oncol* 2011; 23 (6): 692-9. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
6. Stock W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 21-9. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
7. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008; 112: 1646-54. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
8. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 774-80. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
9. de Bont JM, Holt BV, Dekker AW, van der Does-van den Berg A, Sonneveld P, Pieters R. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004; 18: 2032-5. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
10. Schiffer CA. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 760-1. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
11. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, Goldstone A, Mitchell C, Vora A, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48 (3): 254-61. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
12. Puga B, Puga I, Cabrera ME, Undurraga MS, Guerra C, Urrejola G, et al. [High risk febrile neutropenia. Experience in a public hospital: National Cancer Program (PANDA) at Hospital del Salvador (1991-2001)] *Rev Med Chile* 2003; 131: 1023-30. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
13. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, Delaat C, Ettinger LJ, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008; 111 (5): 2548-55. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
14. Nachman JB, La MK, Hunger SP, Heerema NA, Gaynon PS, Hastings C, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (31): 5189-94. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
15. Barry E, De Angelo DJ, Neuberg D, Stevenson K, Loh ML, Asselin BL, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol* 2007; 25 (7): 813-9. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
16. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Tormo M, Fernández-Abellán P, del Potro E, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol* 2008; 26 (11): 1843-9. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
17. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29 (5): 532-43. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
18. Mattison RJ, Larson RA. Role of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2009; 21 (6): 601-8. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
19. Pui CH, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29 (4): 386-91. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
20. Kikuchi M, Tanaka J, Kondo T, Hashino S, Kasai M,

- Kurosawa M, et al. Clinical significance of minimal residual disease in adult acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2010; 92 (3): 481-9. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
21. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009, 46: 100-6. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).
22. Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood* 2012; 120 (23): 4470-81. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero de 2013).