

# Adolescentes con leucemia aguda linfoblástica de novo: eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico versus uno de adultos

Manuel Antonio López-Hernández,\* Martha Alvarado-Ibarra, Rosa María Jiménez-Alvarado, José Enrique De Diego-Flores y Crescencio Mauricio González-Avante

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 06 de junio de 2008

Aceptado: 06 de junio de 2008

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer la eficacia y tolerancia de programas de quimioterapia diseñados para niños o adultos en pacientes de 15 a 25 años de edad con leucemia aguda linfoblástica de novo.

**Material y métodos:** Pacientes de 15 a 25 años con leucemia aguda linfoblástica de novo, Phi- y sin infiltración inicial al sistema nervioso, atendidos de 2001 a 2006. Veinte pacientes recibieron un esquema diseñado para niños con riesgo alto (LALIN) y 20 el diseñado para adultos (LALA). Ambos son intensivos e incluyen dexametasona, daunorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, citarabina, metotrexate, mercaptopurina y profilaxis al sistema nervioso. La suspensión electiva es a dos y tres años, respectivamente, en remisión completa continua.

**Resultados:** Los pacientes fueron similares en edad, sexo, hepatosplenomegalia, adenomegalia, cifra de leucocitos y plaquetas. La citomorfología y el inmunofenotipo predominantes fueron L2 y B CD10+. Resultados LALIN/LALA, fallas 2/0 (p=0.49), recaídas 0/4 (p=0.05), defunciones 4/7 (p=0.48). Sobrevida libre de evento a 70 meses, 70 y 40% (p=0.12).

**Conclusiones:** En pacientes de 15 a 25 años el esquema de quimioterapia diseñado para niños es más eficaz, con menor frecuencia de recaídas que el de adultos. La toxicidad no se incrementa.

### Palabras clave:

Leucemia aguda linfoblástica, quimioterapia, adolescentes

## SUMMARY

**Objective:** To ascertain efficacy and safety of two chemotherapy regimens, one designed for adults and the other one for children, in adolescent patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

**Methods:** Between 2001-2006, we included patients aged 15-25, with de novo, Phi(-) ALL, without initial central nervous system (CNS) infiltration. Twenty patients received a chemotherapy regimen designed for children with high-risk ALL (LALIN) and twenty a regimen for adults (LALA). Both were intensive and included dexamethasone, daunorubicin, cyclophosphamide, vincristine, cytarabine, methotrexate and mercaptopurine as well as CNS prophylaxis. Elective suspension of chemotherapy occurred at two and three years respectively, in patients with continued complete remission.

**Results:** Patients in both groups were comparable in age, sex, presence and size of hepatosplenomegaly, initial leukocytes and platelet counts. Predominant in both groups was L2 morphology and B-cell CD10(+) immunophenotype. Results for the LALIN/LALA groups were: failures 2/0 (p=0.49); relapses 0/4 (p=0.05); therapy associated deaths 4/7 (p=0.48); and event free survival at 70 months follow-up was 70% and 40% (p=0.12).

**Conclusions:** In patients aged 15-25, with de novo ALL, a chemotherapy regimen designed for children had significantly less relapses, than adult regimen. We saw no increase in toxicity in the LALIN versus the LALA group.

### Key words:

Lymphoblastic acute leukemia, chemotherapy, adolescents

## Introducción

La leucemia aguda linfoblástica en los adolescentes tiene mal pronóstico si se compara con el observado en los niños. La diferencia biológica entre la leucemia aguda linfoblástica en diferentes edades se ha reconocido desde hace muchos años y explica la diferente respuesta al tratamiento. Así, los inmunofenotipos de peor pronóstico son

más frecuentes conforme la edad aumenta: en adultos predominan los linajes T y B maduro.<sup>1</sup> Las alteraciones citogenéticas consideradas de buen pronóstico (hiperdiploidias) son más frecuentes en niños y las de mal pronóstico (Phi+) en adultos.<sup>2</sup>

Al estudiarse las menores supervivencias libres de recaídas en pacientes con leucemia aguda linfoblástica de edad superior a la niñez, además de las referidas desventajas

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Manuel Antonio López-Hernández. San Sebastián 44, Col. Chimalistac, 01070 México D.F., México. Correo electrónico: lopema@prodigy.net.mx

biológicas en los adolescentes, también se han observado diferencias de índole social que inciden en el destino final. En un estudio del *Children's Cancer Grau* (Arcadia, California, USA), se encontró que los grupos cooperativos pediátricos para el tratamiento del cáncer reclutan preferentemente a pacientes menores de 15 años, y más de 75% de los adolescentes de 15 a 19 años no tiene acceso a estos grupos multicéntricos.<sup>3</sup> En la mayoría de los hospitales, por lo menos en México, si los pacientes tienen más de 15 años se consideran adultos y, si cursan con leucemia aguda linfoblástica son tratados con protocolos de adultos. De tener edades inferiores son considerados niños y manejados con protocolos pediátricos. Algo parecido sucede en otras partes del mundo. Los datos anteriores señalan el menor interés en el diseño de esquemas de quimioterapia para los adolescentes. Sin embargo, en los últimos años se han iniciado estudios tendientes a mejorar los esquemas de quimioterapia para ellos.

El uso de protocolos con quimioterapia intensiva para adultos se asocia con mayor eficacia en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica. Con uno de ellos, del grupo CALGB, usado en los últimos cinco años de la década pasada,<sup>4</sup> se obtuvo una remisión inicial de 86%, con sobrevida libre de evento a tres años de 46%; la edad media fue de 32 años; al analizar el destino de los enfermos menores de 30 años, los resultados fueron claramente superiores en ellos, con remisiones iniciales de 94% y sobrevida libre de evento a tres años de 51%. Resultados semejantes fueron observados con el protocolo de hiper-CVAD.<sup>5</sup> Estos datos y otros similares indican que la quimioterapia intensiva tiene impacto más favorable en pacientes jóvenes, comparada con lo observado en adultos o viejos.

En el año 2000 se comunicaron los resultados de comparar los protocolos CCG 1882 (pediátrico) y CALGB 8811-9511 (adultos) en adolescentes.<sup>6</sup> Las remisiones iniciales fueron de 96 y 93%, y la sobrevida libre de evento de 64 y 38%. En un estudio mexicano se trató a un grupo de 33 adolescentes con el protocolo pediátrico *St Jude's Total XI*; la remisión inicial fue de 76% y la mediana de sobrevida libre de leucemia fue de 29 meses; y al compararse con un grupo histórico de niños (11 a 14 años) las diferencias no fueron significativas.<sup>7</sup>

Estos informes inducen a suponer que los jóvenes mayores de 15 años pueden tener mejor pronóstico si se tratan con protocolos intensivos de tipo pediátrico. En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, la edad límite entre niños y adultos es la de 15 años. Los menores se han tratado como leucemia aguda linfoblástica infantil y los mayores, como leucemia aguda linfoblástica de adultos. El propósito de este trabajo es comparar la eficacia y seguridad de un protocolo diseñado para niños *versus* el diseñado para adultos, en pacientes de 15 a 25 años con leucemia aguda linfoblástica de *novo*.

## Material y métodos

Pacientes de 15 a 25 años con leucemia aguda linfoblástica de *novo*, atendidos en el Servicio de Hematología de 2001 a 2006.

**Cuadro I.** Programa de quimioterapia LALA

| Fase | Drogas          | mg/m <sup>2</sup> /día | Días/fase     |
|------|-----------------|------------------------|---------------|
| 1.0  | Dexametasona    | 10                     | -4 a 0        |
|      | Metotrexate IT  | 12.5                   | 1             |
|      | Dexametasona IT | 5                      | 1             |
|      | Vincristina     | 2                      | 1, 8, 15, 22  |
|      | Daunorrubicina  | 60                     | 0 y 1         |
|      | Ciclofosfamida  | 750                    | 2             |
|      | Prednisona      | 100                    | 1-7 y 15-22   |
|      | Asparaginasa    | 6'000'000 u            | 8, 15, 21, 28 |
| 2.0  | Citarabina      | 3'000                  | 1 a 4         |
| 3.1  | Dexametasona IT | 10                     | 1             |
|      | Metotrexate IT  | 12.5                   | 1             |
|      | Metotrexate     | 1'000                  | 1             |
|      | Vincristina     | 2                      | 1             |
| 3.2  | Ciclofosfamida  | 750                    | 1             |
|      | Daunorrubicina  | 50                     | 1             |
|      | Vincristina     | 2                      | 1             |
|      | Prednisona      | 100                    | 1 a 5         |
| 3.3  | Etopósido       | 150                    | 1 a 3         |
|      | Citarabina      | 300                    | 1 a 3         |
| 4.0  | Metotrexate     | 12.5 IT                | 1, 4, 8, 12   |
|      | Dexametasona    | 5.0 IT                 | 1, 4, 8, 12   |
| 5.0  | Mercaptopurina  | 100                    | 1 a 28        |
|      | Metotrexate     | 12.5                   | 1 a 8         |
| 6.0  | Metotrexate IT  | 12.5                   | 1             |
|      | Dexametasona    | 5                      | 1             |
|      | Ciclofosfamida  | 600                    | 1             |
|      | Citarabina      | 200                    | 1 a 4         |

La asparaginasa se repite en cada 3.2, y 3.3 hasta llegar a 4.0. A partir de 6.0, los ciclos son rotativos: 3.1, 3.2, 3.3, 5.0, 6.0, etc., hasta completar tres años en remisión completa continua. Entre cada ciclo hay 14 días de descanso.

El estudio fue experimental, prospectivo, comparativo, aleatorio y abierto. Se incluyeron enfermos con 15 a 25 años, leucemia aguda linfoblástica *de novo* clasificada mediante citomorfología (FAB) e inmunofenotipo, de uno y otro sexo, fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI) >50%, Karnofsky >60%, y aceptación del paciente y familiares mediante carta de consentimiento con información.

El inmunofenotipo incluyó TdT, CD34, DR y CD45. Para la identificación del linaje *B* se usaron el CD10, CD19, CD20, CD22, CD79 e inmunoglobulinas citoplasmáticas y de superficie. Para el tipo *T*, CD2, CD3 (citoplasmática y de superficie), CD4, CD8, CD5 y CD7. Se clasificaron según criterios conocidos.<sup>8</sup>

No fueron incluidos pacientes con infiltración inicial al sistema nervioso central, cromosoma Phi+, positividad a VIH, sepsis, diabetes mellitus, insuficiencias orgánicas no hematológicas o embarazo. La translocación BCR/ABL se identificó con cariotipo y reacción en cadena de la polimerasa.

Se eliminaron quienes se negaron a continuar en el estudio y los que recibieron dosis incompletas de quimioterapia.

**Cuadro II.** Programa de quimioterapia LALIN

| Fase | Drogas          | mg/m <sup>2</sup> /día | Días        |
|------|-----------------|------------------------|-------------|
| 1.0  | Igual a LALA    |                        |             |
| 2.0  | Igual a LALA    | 3'000                  | 1 a 4       |
| 3.1  | Metotrexate     | 1'000                  | 1           |
|      | Vincristina     | 2                      | 1           |
| 3.2  | Prednisona      | 180                    | 1 a 7       |
|      | Vincristina     | 2                      | 1           |
| 4.1  | Metotrexate IT  | 12.5                   | 1, 4, 8, 12 |
|      | Dexametasona IT | 5                      | 1, 4, 8, 12 |
| 4.2  | Mercaptopurina  | 300                    | 1 a 4       |
| 4.3  | Ciclofosfamida  | 600                    | 1           |
| 4.4  | Vincristina     | 1.5                    | 3           |
| 4.5  | Prednisona      | 180                    | 1 a 7       |
| 4.6  | Metotrexate     | 650                    | 1           |
| 4.7  | Daunorrubicina  | 40                     | 1           |
| 4.8  | Citarabina      | 200                    | 3           |
|      | Mercaptopurina  | 100                    | 3           |
| 5.1  | Metotrexate IT  | 12.5                   | 1           |
|      | Dexametasona IT | 5                      | 1           |
| 5.2  | Mercaptopurina  | 300                    | 1 a 4       |
| 5.3  | Ciclofosfamida  | 600                    | 1           |
| 5.4  | Vincristina     | 1.5                    | 3           |
| 5.5  | Prednisona      | 180                    | 1 a 7       |
| 5.6  | Metotrexate     | 650                    | 1           |
| 5.7  | Daunorrubicina  | 40                     | 1           |
| 5.8  | Citarabina      | 200                    | 3           |
|      | Mercaptopurina  | 100                    | 3           |

El metotrexate IT y la dexametasona IT durante la inducción se repiten el día 15 de la fase. La asparaginasa se proporciona a 4 millones U/m<sup>2</sup>, tres por semana desde 1.0 hasta 4.8. El mantenimiento subsecuente (5.1 a 5.8) se aplica hasta completar dos años en remisión completa continua.

Un grupo recibió quimioterapia según el protocolo LALA, originalmente diseñado para todos los pacientes con leucemia aguda linfoblástica de 15 a 60 años. Este programa tiene fases de inducción (1.0), intensificación (2.0) y consolidación (3.1, 3.2 y 3.3), repetidas tres veces, para pasar a ciclos alternos de mantenimiento con 5.0, 6.0, 3.1, 3.2 y 3.3, repetidos en esa secuencia, hasta completar tres años de tratamiento continuo (Cuadro I). Cuando se alcanzó la dosis acumulativa de 550 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en daunorrubicina, se sustituyó por ciclofosfamida (750 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal). La profilaxis al sistema nervioso central se aplicó en todas las fases según se anota en el mismo cuadro.

El otro grupo recibió quimioterapia según el protocolo LALIN, originalmente diseñado para menores de 15 años, con riesgo intermedio o alto. Este programa tiene fases de inducción (1.0), intensificación (2.0), consolidación (3.1 y 3.2), mantenimiento inicial (4.2 a 4.7) y mantenimiento subsecuente (5.2 a 5.7). Cuando se alcanzó la dosis acumulativa de 550

mg/M<sup>2</sup> SC en daunorrubicina, se sustituyó por ciclofosfamida (750 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal). La profilaxis al sistema nervioso central se proporcionó de acuerdo con lo señalado en el cuadro II. Si los leucocitos iniciales fueron superiores a 50 × 10<sup>9</sup>/l, se agregó radioterapia profiláctica en 4.1.

En ambos protocolos la remisión inicial se buscó en el día 28, con los criterios conocidos de desaparición de todas las alteraciones clínicas atribuidas a la leucemia, normalización de la sangre y médula ósea (con <5% de blastos).

### Análisis estadístico

Se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando se aplicó la  $\chi^2$ . Las comparaciones entre promedios se realizaron con Anova o Kruskal-Wallis con  $p < 0.05$  para significancia. Se obtuvo la reducción del riesgo absoluto y relación de momios. La tabla de sobrevida libre de evento se calculó con el método de Kaplan.

### Resultados

El estudio se llevó a cabo de 2001 a 2006. Los enfermos evaluables fueron 40 y su distribución fue de 20 en cada rama. Todos los pacientes fueron incluidos sobre la base de intención de tratar. Fueron comparables en edad, sexo, hepatoesplenomegalia, adenomegalia, cifra de leucocitos y plaquetas. La citomorfología fue L1 y L2, igualmente distribuidos. El inmunofenotipo predominante en ambos grupos fue la estirpe B CD10 positivo. En 23 enfermos el cariotipo mostró resultados: ocho lo tuvieron normal, ocho con hiperdiploidia y siete con hipodiploidias; se distribuyeron igualmente en ambas ramas. Los detalles de estos datos iniciales se indican en el cuadro III. Ninguna variable inicial mostró diferencia estadísticamente relevante ( $p > 0.14$ ).

En ambos protocolos hay drogas y dosis parecidas. La diferencia básica es la continuidad en la quimioterapia. En LALA, después de la inducción (1.0), los ciclos se aplican cada 14 días. Esto determina que en el curso de tres años, las drogas antineoplásicas sean administradas durante 412 días con 683 de descanso repartidos entre los ciclos, de manera que solo 37% del tiempo se mantienen con quimioterapia. En el programa LALIN, después de la inducción (1.0), los antineoplásicos se administran casi continuamente con pocos intervalos de reposo. En los dos años que dura el tratamiento reciben aplicaciones por 401 días, con 357 de descanso, que representa 53% de tiempo bajo tratamiento. Al compararse la cantidad de días en que se proporciona antineoplásicos en LALA y en LALIN, se encuentra que en éste hay mayor continuidad, con diferencia estadística significativa ( $p < 0.00001$ ).

Los resultados generales y totales incluyen 11 defunciones, dos fallas terapéuticas (95% de remisiones) y cuatro recaídas. De ellas, en la rama LALA sucedieron siete defunciones y cuatro en LALIN ( $p = 0.48$ ). En la rama LALA todos entraron a remisión completa y en LALIN dos pacientes no la alcanzaron ( $p = 0.49$ ). La recaídas en LALA y LALIN fueron de cuatro y ninguna ( $p = 0.05$ ). La sobrevida libre de evento,

**Cuadro III.** Datos iniciales clínicos, hemáticos, mieloides y de inmunofenotipo

| Variable                       | Total        | LALIN        | LALA        | p    |
|--------------------------------|--------------|--------------|-------------|------|
| Edad                           | 17 (16-25)   | 17 (16-25)   | 18 (15-24)  | 0.20 |
| Sexo (F/M)                     | 10/30        | 4/16         | 6/14        | 0.70 |
| Hepatomegalia (n)              | 10           | 6            | 4           | 0.70 |
| Esplenomegalia (n)             | 10           | 5            | 5           | 1.00 |
| Adenopatías (n)                | 9            | 5            | 4           | 1.00 |
| Leucocitos ( $\times 10^9/l$ ) | 58 (0.7-512) | 92 (0.7-512) | 23 (9-143)  | 0.14 |
| Plaquetas ( $\times 10^9/l$ )  | 93 (3-650)   | 81 (3-659)   | 104 (3-315) | 0.14 |
| FAB (L1/L2)                    | 6/34         | 3/17         | 3/17        | 1.00 |
| Tipo B                         | 37           | 19           | 18          | 0.54 |
| Tipo T                         | 3            | 1            | 2           | 0.54 |

calculada a 70 meses (Figura 1), indica mejor destino para los pacientes de LALIN ( $p=0.12$ ).

La reducción del riesgo absoluto y relación de momios es de 25% y 0.35 en favor de LALIN. El número de pacientes necesario para tratar es de cuatro. No se encontró influencia pronóstica en sexo, hepatoesplenomegalia, cuenta inicial de leucocitos, cuenta inicial de plaquetas o inmunofenotipo.

## Discusión

Los pacientes aquí analizados son semejantes en cuanto a las variables estudiadas al momento del diagnóstico. Sin embargo, los resultados son diferentes y favorecen a quienes se trataron con el protocolo pediátrico en el aspecto de menor número de recaídas. La quimioterapia de inducción en ambos programas es la misma, de manera que no pueden atribuirse las fallas, observadas en LALIN, a mayor eficacia del programa LALA. La toxicidad de ambos protocolos, como se refleja en la frecuencia de defunciones, fue comparable a pesar de ser más intensivo el de tipo pediátrico.

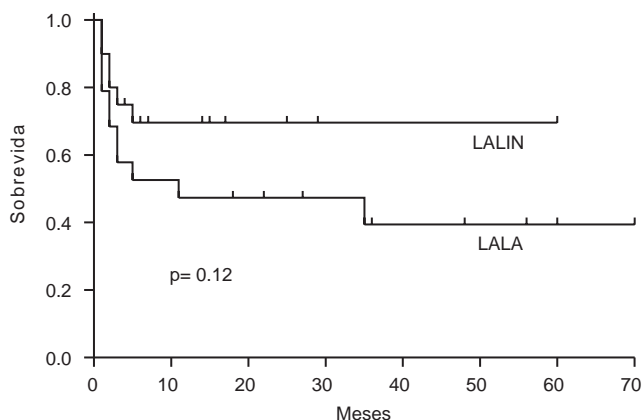
Hay numerosa información en cuanto al impacto pronóstico de algunas características biológicas de la leucemia aguda linfoblástica en diferentes edades. Al estudiarlas en

pacientes con leucemia aguda linfoblástica de uno a nueve años *versus* 10 a 21 años, se han encontrado abundantes datos de mal pronóstico en el segundo grupo: predominio de estirpe T, mayor nivel de deshidrogenasa láctica, mayor cuenta leucocitaria, índice de ADN < 1.16 (en los de menor edad) y baja frecuencia de hiperdiploidia.<sup>9</sup> En adolescentes también se refiere mayor frecuencia de Phi+ y menor de traslación TEL-AML.<sup>10,11</sup> En una revisión de 5181 menores de 18 años manejados con las versiones 86, 90 y 95 del protocolo ALL-BFM, la probabilidad de sobrevida libre de evento a cinco años fue de 0.82 para enfermos de uno a cinco años, y de 0.59 para los mayores de 15 años. Además de las desventajas biológicas conocidas, se agrega superior incidencia de CD10 negativos y de falta de respuesta a la prednisona.<sup>12</sup>

A pesar de estar bien definidas las desventajas, hay evidencia de que los enfermos con leucemia aguda linfoblástica de 15 a 25 años de edad tienen mejor pronóstico si son tratados con protocolos pediátricos. Dos protocolos franceses, el FRALLE-93 (pediátrico) y el LALA-94 (adulto),<sup>13</sup> mostraron remisión inicial de 94 y 83%, y sobrevida libre de evento de 67 y 41%; salvo la media de edad, 15.9 y 17.9 años, todas las variables restantes (clínicas, citomorfológicas, inmunológicas y citogenéticas) fueron comparables. En dos artículos consecutivos, un grupo danés informó de los resultados en 99 pacientes de 10 a 19 años tratados con protocolos pediátricos o de adultos, y comparados en forma histórica. Concluyen la conveniencia de usar protocolos pediátricos en adolescentes.<sup>14,15</sup>

En Suecia fueron atendidos enfermos con leucemia aguda linfoblástica de 10 a 40 años. Se trataron según el protocolo pediátrico NOPHO ( $n=144$ ) o uno para adultos ( $n=99$ ). El estudio fue retrospectivo.<sup>16</sup> La frecuencia de remisiones fue de 99 y 90%. La sobrevida libre de evento fue favorable al NOPHO ( $p=0.01$ ). Los pacientes con 15 a 25 años de edad tuvieron sobrevida libre de evento superior a los de 26 a 40 años ( $p=0.01$ ).

En un reciente informe del Dana-Farber Cancer Institute,<sup>17</sup> se revisa el destino de 844 enfermos con leucemia aguda linfoblástica de uno a 18 años de edad tratados con dos protocolos consecutivos. Se compara el destino de pacientes con uno a 10 años ( $n=685$ ), 10 a 15 años ( $n=108$ )



**Figura 1.** Sobrevida libre de evento (Kaplan).

y 15 a 18 años ( $n=51$ ). Con un seguimiento promedio de 6.5 años, la sobrevida libre de evento fue de 85, 77 y 78%, respectivamente. No se informa diferente toxicidad entre los tres grupos.

Existe una revisión sistemática<sup>18</sup> donde se advierte una consistente ventaja en la sobrevida de los adolescentes con leucemia aguda linfoblástica si son tratados con programas pediátricos de quimioterapia.

Por lo que se advierte, los adolescentes tienen mejor pronóstico si se tratan con protocolos más intensivos que los diseñados para adultos. Indudablemente la ventaja de los protocolos pediátricos es que son intensivos y los antineoplásicos se proporcionan en forma casi continua, con poco tiempo de reposo. En los dos protocolos aquí empleados, los agentes son los mismos, se aplican en forma rotativa, las dosis por ciclo son comparables e, incluso, el protocolo para adultos se aplica durante un año más. El cambio central es que en el programa para niños la aplicación de los antineoplásicos es casi continua, con pocos periodos de reposo. Por lo menos en el presente estudio, esta estrategia no incrementó la toxicidad del protocolo más intensivo.

## Referencias

1. Pullen J, Schuster JJ, Borowitz M, Amylon M, Carroll AJ, Land V, et al. Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG Study). *Leukemia* 1999;13:1696-1707.
2. Radich JP. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:21-36.
3. Bleyer WA, Tejada H, Murphy SB, Robison LL, Pollock BH, Severson RK, et al. National cancer clinical trials: Children have equal access; adolescents not. *J Adolesc Health* 1997;21(6):374-375.
4. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Sculman P, 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;85:2025-2037.
5. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortés J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:547-561.
6. DeAngelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. En: Berliner N, Lee SJ, Linenberger M, Vogelsang GB, editors. *Hematology* 2005. 1<sup>st</sup> edition. Washington, DC: The American Society of Hematology; 2005, pp. 123-130.
7. Ruiz-Argüelles G, Apreza-Molina MG. Resultados del tratamiento de leucemias agudas en adolescentes. *Rev Invest Clin* 1997;49:271-275.
8. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams Hematology*. 6<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 2001, pp. 1141-1161.
9. Santana VM, Crist WM, Rivera GK, Look AT, Behm FG, Raimondi SC, et al. Presenting features and treatment outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1990;4(2):87-90.
10. Nachman JB. Adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a new "age". *Rev Clin Exp Hematol* 2003;7(3):261-269.
11. Nachman JB. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2005;130(2):166-173.
12. Mörice A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J, et al. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from trials ALL-BFM 86, 90 and 95. *Klin Padiatr* 2005;217(6):310-320.
13. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier 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;21:774-780.
14. Schroder H, Kjeldstad M, Boesen AM, Nielsen OJ, Schmidt KG, Johnsen HE, et al. Acute lymphoblastic leukemia in Danish children and young people 10 to 19 years of age. Should young adults with acute lymphoblastic leukemia be treated in the same way as children? *Ugeskr Laeger* 2006;168(26-32):2554-2558.
15. Schroder H, Kjeldstad M, Boesen AM, Nielsen OJ, Schmidt KG, Johnsen HE, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents between 10 and 19 years of age in Denmark. Secondary publication. *Dan Med Bull* 2006;53(1):76-79.
16. Hallböök H, Gustafsson G, Smedmyr B, Söderhäll S, Heyman M. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006;107(7):1551-1561.
17. Barry E, DeAngelo 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):813-819.
18. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, Webb D. Adolescents with acute lymphoblastic leukemia: emerging from the shadow of pediatric and adult treatment protocols. *Pediatric Blood Cancer* 2006;47(6):748-756.