

Resultados a largo plazo de dos protocolos terapéuticos, en niños con leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual. Experiencia en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

Manuel Antonio López-Hernández,* José de Diego Flores-Chapa,* José Rafael Borbolla-Escoboza,* Elvira Trueba-Christy,* Teresa Carrillo-Rosales.* Mauricio González-Avante*

Resumen

El objetivo de este trabajo es conocer la sobrevida libre de enfermedad, a largo plazo, en niños con leucemia aguda linfoblástica (LAL), sometidos a dos diferentes programas terapéuticos. Se definió riesgo habitual a pacientes mayores de 2 años y menores de 10, sin infiltraciones neurológica, mediastinal o testicular, con cifra de leucocitos inferior a $25 \times 10^9/l$ y con variedad citomorfológica distinta a L3. En el primer grupo (LAL81) se incluyeron 30 pacientes, de 1981 a 1986 y recibieron inducción con vincristina (VCR) y prednisona (PDN), consolidación con mercaptopurina (MP), citarabina (ARA) y doxorubicina (DOX), profilaxis al sistema nervioso central (SNC) con radioterapia y metotrexate (MTX)-ARA hidrocortisona (HDR) intratecales; sostén con MP y MTX. En el segundo grupo (LAL87) se incluyeron 28 enfermos de 1987 a 1993. Se manejaron inducción con VCR, PDN y L-asparaginasa (ASP); consolidación temprana y tardía con MP, ARA, DOX, carmustina (BCNU) y ciclofosfamida (CFA), profilaxis al SNC con MTX-ARA-HDR y sostén con MP y MTX. Solo hubo una falla. Se observaron 11 recaídas en el grupo LAL81 y 9 en el otro ($p=0.71$). De ellas, dos en cada grupo, fueron al SNC. La sobrevida libre de enfermedad en el LAL81 fue de 0.39 a 14 años. En el LAL87 de 0.53 a los 8 años ($p=0.62$).

Summary

The purpose of this study is to know the disease-free survival in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), submitted to two therapeutic programs. Habitual risk was defined as age older than 2 and younger than 10 years without neurological, mediastinal or testicular infiltrations, leukocytes $<25 \times 10^9/l$ and morphologic cell type distinct of L-3. The first group (LAL81) included 30 patients, from 1981 to 1986, and they received induction with vincristine (VCR) and prednisone (PDN), consolidation with mercaptopurine (MP), cytosine arabinoside (ARA) and doxorubicin (DOX), prophylaxis to the central nervous system (CNS) with radiotherapy and methotrexate (MTX)-ARA-hydrocortisone (HDR) intrathecal, and maintenance with MP and MTX. In the second group (LAL87), 28 patients were included from 1987 to 1993. They received induction with VCR, PDN and lasparaginase (ASP); consolidation with MP, ARA, DOX, carmustine (BCNU) and cyclophosphamide (CFA); prophylaxis to the CNS with intrathecal MTX-ARA-HDR, and maintenance with MP and MTX. There was just one therapeutic failure. In the LAL81, protocol 11 relapses and 9 in LAL87 ($p=0.71$) were observed. Of these, two in each group went to the CNS. The disease-free survival in LAL81 was 0.39 at 14 years, in LAL87, was 0.53 at 8 years ($p=0.62$).

*Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D.F.
Correspondencia y solicitudes de sobres: Dr. Manuel Antonio López Hernández, San Sebastián 44, Colonia Chimalistac, CP 01070 México, D.F.

Introducción

La naturaleza invariablemente fatal de la Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL), en los niños, comenzó a cambiar a partir de 1948 al encontrarse remisiones temporales con aminopterina.¹ La introducción de otras drogas, centralmente vincristina, prednisona y mercaptopurina (la aminopterina fue sustituida con metotrexate), permitió remisiones mas frecuentes y de mayor duración.² La adición deciclofosfamida y la combinación de medicamentos, con diferente mecanismo de acción antineoplásica, hicieron posible los primeros casos de remisión completa continua a mas de diez años de observación, con suspensión electiva del tratamiento.³ Las frecuentes recaídas neurológicas motivaron la introducción, como rutina, de la profilaxis al sistema nervioso central (SNC); al principio la radiación craneoespinal fue habitual. Después se encontró que la quimioterapia con metotrexate y prednisona, era también útil, con menor mielosupresión.^{4,5}

Los avances en el tratamiento de LAL se han debido sobre todo a la introducción de nuevas drogas, uso de metotrexate a dosis altas y el empleo de diversas combinaciones en forma cíclica. La consolidación se definió como útil desde hace varios años,⁶ y alcanzó su mejor expresión y efectividad en los protocolos alemanes.⁷

El presente estudio tiene el propósito de informar los resultados, a largo plazo, de dos protocolos instrumentados en 1981 y en 1987, para pacientes clasificados como de riesgo habitual. Los objetivos son los siguientes: a) conocer si el uso de quimioterapia intratecal, sin radiación craneal, es también útil para impedir recaídas al SNC; b) conocer si el uso de consolidación, más ciclos de quimioterapia intensiva durante el sostén, prolonga la sobrevida libre de enfermedad.

Pacientes y métodos

Se incluyeron niños con LAL de novo, clasificados como de riesgo habitual, y atendidos en el Hospital "20 de Noviembre" de 1981 a 1993. La LAL se diagnosticó con base en datos clínicos y hemáticos convencionales con más de 30% de linfoblastos en la médula ósea, identificados de

acuerdo a los criterios de la FAB. Fueron clasificados como riesgo habitual a pacientes con edad superior a 2 años y menor de 10; sin infiltraciones iniciales en el SNC, mediastino o testículos, investigadas mediante citología del líquido cefalorraquídeo, telerradiografía de tórax y ultrasonido, de manera respectiva; sin masa abdominal; esplenomegalia no mayor de la línea umbilical; leucocitos inferiores a $25 \times 10^9/l$; variedad citomotológica distinta a L-3.

Los pacientes ingresados de 1981 a 1986 recibieron el tratamiento indicado en el protocolo LAL81. Quienes ingresaron a partir de 1987 fueron incluidos en el protocolo LAL87. Fueron considerados en riesgo a partir del día en que comenzó la quimioterapia.

El protocolo LAL81 es el siguiente: inducción con Vincristina (VCR) 2 mg/m² sc/semana vía endovenosa, cuatro dosis, Prednisona (PON) 60 mg/m² sc/día vía oral, por cuatro semanas. *Consolidación* con Citosin arabinósido (ARA) 100 mg/m² sc/día vía endovenosa (en infusión continua), por cinco días; Mercaptopurina (MP) 100 mg/m² sc/día vía oral, por cinco días; Doxorubicina (DOX) 45 mg/m² /día vía endovenosa, sólo día 5. Profilaxis al SNC (PFX) con Metotrexate (MTX) 12.5 mg/día vía intratecal, dos días a la semana hasta cinco dosis; Hidrocortisona R (HDR) 25 mg/día mezclada con el MTX; radiación craneal, 2,400 rads en 10 días. *Sostén*: MP 75 mg/m² sc/día, vía oral, por 12 semanas; MTX 15 mg/m² sc/día, vía oral, dos días de cada semana, por 12 semanas; cada doce semanas se interrumpían estos medicamentos y se aplicaba VCR y PDN, en la misma forma que en la inducción, sólo por dos semanas; en esta época se administraba una dosis intratecal de MTX e HDR en la dosis señalada. El sostén se continuó hasta completar 36 meses a partir de la remisión inicial.

El protocolo LAL87 se resume en el cuadro I. En los dos protocolos, las dosis de quimioterapia se redujeron a 50% si la cifra de neutrófilos era de 0.5 a $0.9 \times 10^9/l$. Se interrumpió cuando la neutropenia fue inferior.

Los controles de médula ósea se hicieron al final de la inducción y cada tres meses. Se efectuó citología de LCR antes de cada aplicación de quimioterapia IT. Después de suspendido el tratamiento, los controles de médula ósea y LCR se efectuaron cada 3 meses, en el primer año, y cada 6 meses en los siguientes.

Cuadro I. Programa terapéutico LAL87

Fase	Droga	Dosis	Via	Frecuencia
Indicación	VCR	2 mg/m ² sc/semana	IV	1,2,3,4
Semanas 1 a 4	PDN	60 mg/m ² sc/día	PO	1 a 28
	ASP	10 ³ u/m ² sc /día	IM	2/semana hasta 6 dosis
Consolidación Semanas 5 a 7	HDR	25 mg/dosis	IT	1,3,5
	MTX	12.5 mg/dosis	IT	1,3,5
	ARA	200 mg/m ² sc/día	IV	1,2,3,4,5
	DOX	30 mg/m ² sc/día	IV	5
	MP	100 mg/m ² sc/día	PO	1,2,3,4,5
	BCNU	50 mg/m ² sc/día	IV	16
	CFA	600 mg/m ² sc/día	IV	16
	DOX	30 mg/m ² sc/día	IV	17
	HDR	25 mg/dosis	IT	3/semana (5,6,7)
	MTX	12.5 mg/dosis	IT	3/semana (5,6,7)
Sostén Semanas 9 a 120	ARA	30 mg/m ² sc/dosis	IT	3/semana (5,6,7)
	MP	50 mg/m ² sc/día	PO	Semanas 9 a 21
	MTX	30 mg/m ² sc/ semana	PO	Semanas 9 a 21
	VCR	2 mg/m ² sc/ semana	IV	Semanas 22,23
	PDN	60 mg/m ² sc/día	PO	Semanas 22,23
	HDR	25 mg/dosis	IT	Semana 22
	MTX	12.5 mg/dosis	IT	Semana 22
	ARA	30 mg/m ² sc/ semana	IT	Semana 22
	MP+MTX	—	PO	Semana 23 a 35
	ARA,DOX, BCNU, CFA	—	—	Semana 36 a 38

VCR: vincristina. PDN: prednisona. ASP: L-asparaginasa. HDR: hidrocortisona

MTX: metotrexate. ARA: citosin arabinosido. DOX: doxonubicina. MP: 6 mercaptopurina. BCNU: carmustina. CFA: ciclofosfamida.

Los medicamentos se administran en forma cíclica hasta la semana 120

+ Igual dosis que al iniciar Sostén.

Igual dosis y vía que en Consolidación

Se consideraron los siguientes sucesos:

Remisión: desaparición de todas las alteraciones clínicas atribuidas a la LAL, neutrófilos $>0.5 \times 10^9/l$, plaquetas $>50 \times 10^9/l$ y menos de 5% de blastos en la médula ósea.

Falla: ausencia de remisión al concluir la fase de inducción.

Recaída: más de 5% de blastos, en la médula ósea, a pesar de seguimiento adecuado del programa terapéutico.

Recaída al SNC: blastos en el LCR, y/o datos neurológicos de infiltración, sin evidencia de actividad en otros órganos, a pesar de seguimiento adecuado del programa terapéutico.

Análisis estadístico. Se usaron: ANOVA, prueba de Wilcoxon para dos grupos, Mantel-Haenzel y χ^2 con corrección de Yates o Fisher. Fueron ejecutadas con el programa EPI6. El cuadro de sobrevida se elaboró con el procedimiento de Kaplan-Meier y la comparación de las poblaciones con logrank (Peto y Peto).

Resultados

Se incluyeron 30 pacientes evaluables en el protocolo LAL81 y 28 en el LAL87. Las características generales se anotan en el cuadro II. En 26

Cuadro II. Características generales de la población

Dato	Rango	LAL81 (n=30)	LAL87 (n=28)	p=
Edad (medidaños)	2-14	6	6	0.65
Sexo (Femenino/Masculino)	15/15	16112	0.58	
Esplenomegalia(sí/no)	18112	7121	0.015	
Esplenomegalia(medídcn)	2	2	0.27	
Leucocitos (media/109/L)	0.9-24.2	11	8	0.91
L-1 (n=)		26	19	0.16
L-2 (n=)		4	9	0.16

enfermos, incluidos en el protocolo LAL87, se realizó cariotipo; veintitres fueron normales y en tres se informó poliploidia.

La quimioterapia se redujo, a causa de neutropenia, en diez pacientes del protocolo LAL87, durante la consolidación o en el sostén. No hubo reducciones en el LAL81.

Se consiguió remisión inicial, durante las primeras cuatro semanas, en 98% de todos los casos. Los resultados generales se encuentran en el cuadro III. Las causas de muerte fueron infección (cuatro casos) y hemorragia en una ocasión.

En el LAL81, un paciente falleció en sostén, dos en consolidación y, un caso considerado como muerte temprana, antes de cumplir la primera semana de inducción. En el protocolo LAL87 la defunción sucedió durante el sostén..

El sitio más frecuente de recaída fue la médula ósea, ocho en el LAL81 y siete en el LAL87. En el SNC hubo una recaída en cada protocolo. En dos casos, uno en cada protocolo, la recaída fue simultánea en la médula ósea y el SNC. Una recaída, en el LAL81 fue en testículo. Las recaídas se observaron, en promedio, a 29 y 24 meses, para LAL81 y LAL87 respectivamente ($p=0.34$). La distribución de los sitios de recaída no fue estadísticamente

distinta. La probabilidad de sobrevida libre de enfermedad, a más de ocho años, se muestra en la figura 1. No hay diferencia significativa ($p=0.62$), al comparar ambos grupos a ocho años. Se buscó influencia pronóstica en los siguientes datos: edad, sexo, frecuencia de la esplenomegalia, tamaño inicial del bazo, cuenta de leucocitos, apego a la dosis completa de quimioterapia y, en el grupo LAL87, alteraciones cromosómicas. Tuvieron valor pronóstico adverso la edad menor de cinco años ($p<0.01$) y la reducción de las dosis de quimioterapia ($p<0.03$). Los indicadores restantes no mostraron valor pronóstico.

Discusión

Los grupos son comparables en cuanto a los hallazgos clínicos y hematológicos iniciales. Estos datos, que permitieron la clasificación en un grupo de bajo riesgo, aquí llamado riesgo habitual, se consideran de valor pronóstico.⁸ Sin embargo, este riesgo habitual incluye pacientes que otros autores clasifican como de riesgo intermedio o alto por tener más de 8 años y leucocitos de 10^9 a $25^9/L$.⁹⁻¹²

En la actualidad, los datos de valor pronóstico que permiten clasificar la LAL infantil en diferentes tipos de riesgo, son numerosos. Los que mayor trascendencia poseen, como hallazgos aislados, son la cuenta leucocitaria, edad y $t(9;22)$.¹³ En tiempos recientes se ha insistido en una observación añeja: la disminución de blastos (en las primeras dos semanas de iniciada la quimioterapia de inducción) a $<6\%$ confiere buen pronóstico.^{14,15} Otros datos cuyo significado pronóstico es menor, si se consideran aisladamente, son alteraciones cariotípicas del tipo hipodiploidias, $t(4;11)$, $t(1;19)$,

Cuadro III. Resultados generales

Dato	LAL81 (n=30)	LAL87 (n=28)	p=
Falla	0	1	0.48
Recaída	11	9	0.71
Defunción	4	1	0.19
Abandono	8	4	0.40

raza negra1 sexo masculino, estirpe T y existencia de antígenos mieloides.¹³ El estado nutricional, la infiltración inicial al SNC, la magnitud de las visceromegalias y masa mediastinal también se han tenido en cuenta. La rapidez de la proliferación celular, medida antes de iniciar tratamiento, ha mostrado ser un indicador pronóstico, por sí mismo.¹⁶ Otro hallazgo que promete información decisiva, es el diagnóstico de enfermedad residual mínima, identificada al final de la inducción mediante técnicas de análisis molecular.¹⁷ Es difícil ubicar poblaciones clasificadas como LAL de riesgo habitual debido a los múltiples indicadores existentes, la falta de criterios universalmente aplicados en el tipo y número de indicadores empleados y al hecho de que se imbriquen factores de riesgo diferentes. Por esto, los resultados, en cuanto a sobrevida libre de enfermedad, son discutiblemente comparables.

El protocolo LAL81 es de tipo clásico, con cinco drogas antineoplásicas y radioterapia profiláctica al SNC, comparable a muchos usados hace 15-20 años, cuando se dio gran importancia al control de la leucemia meníngea. El segundo protocolo incluye nueve fármacos en ciclos rotatorios y eliminación, en la profilaxis de infiltración al SNC, de radioterapia. La frecuencia de las recaídas al SNC fueron estadísticamente iguales. Esto indica la poca utilidad de la radioterapia, en este grupo de riesgo, en relación con quimioterapia intratecal exclusivamente, para prevenir recaídas neurológicas. Actualmente éste concepto es generalmente aceptado. Más recientemente, la quimioterapia intratecal se ha combinado con el empleo de MTX a dosis intermedias; en seguimiento a 10 años, se ha demostrado que esta estrategia ofrece mayor protección para recaídas mieloides y testiculares, aunque no supera a la radioterapia para prevenir leucemia meníngea. Sin embargo, la toxicidad de la radioterapia es un factor en contra de su empleo rutinario; se han descrito, además de la mielosupresión intensa, complicaciones a largo plazo - disminución del coeficiente intelectual, baja estatura, alteraciones neurofisiológicas y calcificaciones intracraneales.¹⁹⁻²¹ En los pacientes aquí presentados no se observaron efectos indeseables graves, atribuibles a la radioterapia, pero el estudio no contempló la búsqueda adecuada de complicaciones a largo plazo.

En el protocolo LAL87, la adición de L-asparaginasa en la inducción, y otras fármacos en la consolidación y sostén no tuvieron influencia, estadísticamente significativa, en la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad. Esto puede deberse a escasas aplicaciones de L-asparaginasa, falta de MTX a dosis intermedia y ausencia de intensificación. Los conceptos actuales indican que una inducción agresiva, con más de tres drogas, previene recaídas,²² aunque algunos grupos emplean sólo tres y obtienen buenas sobrevidas a más de 5 años,²³ Hoy día se informa que, en el St. Jude Children's Research Hospital, la introducción de la fase de intensificación elevó la sobrevida libre de evento a 71% ($p < 0.001$), en un grupo de 358 pacientes con diferentes tipos de riesgo.²⁴ Sin embargo, el empleo de quimioterapia agresiva incrementa la morbimortalidad. En países subdesarrollados, la falta de medidas de apoyo ha conducido a modificar programas terapéuticos muy exitosos en otros medios.²⁵ Esto indica la necesidad, particularmente en niños con LAL de riesgo habitual, de encontrar un adecuado equilibrio entre la intensidad de la quimioterapia y la morbimortalidad asociada.

Un dato trascendente, en el presente estudio, fue la reducción en las dosis de quimioterapia por mielotoxicidad que, incluso, tuvo influencia pronóstica negativa. En la planeación de programas terapéuticos subsecuentes debe tenerse en cuenta este punto. El uso de factores estimulantes de granulocitos con frecuencia es necesario, en protocolos con quimioterapia intensiva, con el propósito de apearse al programa antineoplásico.

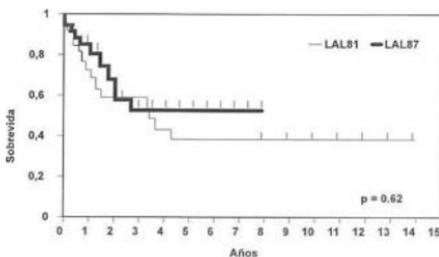


Figura 1. Tabla de cobrevida (Kaplan).

El empleo de protocolos, como los aquí informados, se ha casi abandonado. Con la estrategia de inducción con tres o más fármacos, MTX adosis intermedia se intensifican, las sobrevidas libres de enfermedad, en pacientes de bajo riesgo, superan la probabilidad de 80% a más de cinco años.^{23,26-29} La duración del tratamiento, paralelamente, se ha reducido y en los protocolos actuales se abandona la aplicación de quimioterapia por tres años; se ha encontrado que son suficientes dos a dos y medio años.^{12,18,23}

Las recaídas posteriores a tres años de remisión continua después de suspensión electiva del tratamiento son muy raras,^{22,24} lo que puede conducir a la idea de que la enfermedad está curada. Sin embargo, existe información de que esto puede no ser así; con análisis molecular se ha encontrado, en recaídas después de 14 años, reaparición de la clona leucémica supuestamente eliminada 30, lo que apoya la necesidad de seguimiento a largo plazo.

Referencias

- Farber S, Diamond LK, Mercer RD. Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948;238:787-795.
- Selavvry OS, Hananian J, Wolman IJ. New treatment schedule with improved survival in childhood. Intermittent parenteral vs daily oral administration of methotrexate for maintenance of induced remission. *JAMA* 1965;194:75-81
- Holland JF, Gildewell IJ. Chemotherapy of acute lymphocytic leukemia of childhood. *Cancer* 1972;30:1480-1487.
- Aur RJ, Hustu HO, Versosa MS. Comparison of two methods of preventing central nervous system leukemia. *Blood* 1973;42:349-357.
- Hagbin M, Tan CT, Clarkson ED. Treatment of acute lymphocytic leukemia in children with "prophylactic" intrathecal methotrexate and intensive system chemotherapy. *Cancer Res* 1975;35:807-812.
- Freeman AI, Wang JJ, Sinks LF. High-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rep* 1977;61:727-732.
- Riehm H, Gadner H, Henze G. The five therapy trials ALL-BFM 1970-1386: a synopsis of results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987;6:162-183 (Abstr 636).
- Miller DR, Coccia PF, Bleyer WA. Early response to induction therapy as a predictor of disease-free survival and late recurrence of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1807-1812.
- Svach S, González A, Vergara B, Campos M, Mendez J, Fernández O, Cruz E, Fernández R, Alert J, Roque MC, García O. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en el niño. *Sangre* 1993;38:25-30.
- Vivanco JL, López PA, Meleiro MC, López PJ. Leucemia linfoblástica aguda: comparación de los resultados del tratamiento clásico con terapias intensivas. *An Españoles de Pediatría* 1993;38:241.
- Paviovsky S, Sackmann MF, Santarelli MT, Svach E, Jimenez E, Kohan R, Rosso A. Results of intensive therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1992;6 (Suppl 2):167-170.
- Barr RD, Leverett L, DeVeber K, Mohan P, Andrew M, Haiton J, Cairney E, Whitton A. Management of children with acute lymphoblastic leukemia by the Dana-Farber Cancer Institute protocols. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14:136-138.
- Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. *Leukemia*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1996.
- Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, Cherlow JM, Grossman NJ, Kersey JH, Johnstone HS, Sather HN, Trigg ME, Chapell R, Hammond D, Bleyer WA. Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia - the importance of early marrow response: report from the children's cancer group. *J Clin Oncol* 1996;2:389-98.
- Sebban C, Browman GP, Lepage E, Fiere D. Prognostic value of early response to chemotherapy assessed by the day 15 bone marrow aspiration in adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective analysis of 437 cases and its application for designing induction chemotherapy trials. *Leuk Res* 1995;19:861-8.
- Trere D, Pession A, Basso G, Rondell R, Masera G, Paolucci G, Derenzini. Prognostic relevance of pretreatment proliferative rapidity of marrow blast cells in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 1994;70:1198-2202.
- Brisco MJ, Condon J, Hughes E, Neoh SH, Sykes PJ, Seshadri R, Toogood Y, Waters K, Tauro G, Ekert H. Outcome prediction in childhood acute lymphoblastic leukaemia by molecular quantification of residual disease at the end of induction. *Lancet* 1994;343:196-200.
- Freeman AI, Boyett JM, Glicksman AS, Brecher ML, Leventhal BG, Sinks LF, Holland JF. Intermediate-dose methotrexate versus cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukemia: a ten-year follow-up. *Med Pediatr Oncol* 1997;2:98-107.
- Meadows AT, Massari DJ, Ferguson J. Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial irradiation. *Lancet* 1982;1015-1019.
- Peylan-Ramu N, Poplack DG, Pizo PA. Abnormal computed tomography scans in children with acute lymphocytic leukemia following CNS prophylaxis. *N Engl J Med* 1978;298:815-820.
- Ochs J, Mulhern R. Long-term sequelae of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Baillieres Clin Haematol* 1994;7:365-370.

22. **Vaidya** SJ, Advani **SH**, Pai SK, Nair CN, Kurkure PA, Saikia TK, Gopal R, Pai VR, Nadkarni KS, Parikh PM. Survival of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of therapy at Tata Memorial Hospital, Bombay, India. *Leuk Lymphoma* 1996;20: 311 -15.
23. Veerman AJ, Hlahlen K, Karnps WA, Van Leewen EF, De Vaan GA, **Solbu** G, Suciú S, Van Wering ER, Van der Does-Van der Berg A. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. Results of protocol ALL VI from the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14: 911-8.
24. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, Hancock ML, Crist WM. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. 30 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med* 1993;329:1289-95.
25. **Aziz** Z, Zahid M, Mahmood **R**, Maqbool S. Modified BFM protocol for childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:48-52.
26. Lauer SJ, Camitta BM, Leventhal BG, Mahoney DH, Shuster JJ, **Adair** S, **Casper** JT, **Civin** CI et al. Intensive alternating drug pairs for treatment of high risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *CANCER* 1993;71(9): 2854-2861
27. **Ching** HP, **Simone** JV, **Hancock** ML, Evans WE, **Williams** DL, Bowman PW, Dahl GV, Dodge RK *et al*. Impact of three methods of treatment intensification on acute lymphoblastic leukemia in children: long-term results of St. Jude total therapy study X. *Leukemia* 1992;6(2):150-157
28. Rivera GK, Raimondi SC, **Hancock** ML, Behm FG, Ching HP, Dahl GV, Abromowitch M, Mirro J et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991;337:61-66.
29. Steinherz PG, Redner A, Steinherz L, Meyers **P**, **Tan** C, **Heller** G. Development of a new intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia in children at increased risk of early relapse. *CANCER* 1993;72:3120-3130.
30. Levasseur M, Maung ZT, Jackson GH, Kernahan J, **Proctor** SJ, **Middleton** PG. Relapse of acute lymphoblastic leukaemia 14 years after presentation, use of molecular techniques to confirm true re-emergence. *Br J Haematol* 1994;87(2):437-438