

Seguimiento a largo plazo de dos programas terapéuticos para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica infantil de riesgo alto. Experiencia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

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

Recepción versión modificada 05/10/98; aceptación 07/10/98

Resumen

El objetivo de este trabajo es reportar la sobrevida libre de enfermedad a largo plazo, de niños con leucemia aguda linfoblástica (LAL) de riesgo alto (RA), sometidos a dos diferentes programas terapéuticos. Se clasificaron como de RA aquellos pacientes con diagnóstico de LAL, edad menor de 2 y mayor de 10 años, con o sin infiltraciones extrahematopoyéticas iniciales, con leucocitos mayores de $25 \times 10^9/L$ o con variedad L3 de la FAB. El primer grupo (LAL1), incluyó a 67 pacientes, los cuales recibieron: inducción con vincristina (VCR) y prednisona (PDN): consolidación temprana con 3 ciclos de 6-mercaptopurina (6MP), citarabina (ARA) y VCR: profilaxis (PFX) al sistema nervioso central (SNC) con quimioterapia intratecal (QIT) en la inducción, consolidación y sosten, radioterapia (RT) al término de la consolidación. Sostén con 6MP, metotrexate (MTX), VCR, adriamicina (ADR), ARA, ciclofosfamida (CFA) y PDN. El segundo grupo (LAL2), con 45 pacientes, recibió inducción con VCR, PDN, CFA, epirrubicina (EPI) y L-Asparaginasa (L-ASP): consolidación temprana y tardía con 6MP, ARA, VCR, carmustina (BCNU), CFA, EPI, MTX y tenipósido (VM26): PFX al SNC con QIT en inducción, consolidación y sostén, RT al finalizar la consolidación tardía. Sostén con 6MP, MTX, EPI, CFA, ARA, VM26 y BCNU. Al diagnóstico ambos grupos fueron comparables. La probabilidad de sobrevida libre de enfermedad en el grupo LAL1 fue de 0.41 a 14 años y en el grupo LAL2 de 0.34 a 8 años

Summary

This paper reports the long-term, disease-free survival of children with high-risk (HR) acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with two different chemotherapy regimens. HR was defined in children with ALL, younger than 2 or older than 10 years, with or without initial extrahematopoietic disease, with a leukocyte count higher than $25 \times 10^9/L$, or with L3 FAB type. The first group, LAL1, included 67 patients; they received induction with vincristine (VCR) and prednisone (PDN), early consolidation with 3 cycles of 6-mercaptopurine (6MP), citarabine (ARA) and VCR: central nervous system (CNS) prophylaxis (PFX) consisted of both chemotherapy in induction, consolidation and maintenance, radiotherapy (RT) in consolidation. Maintenance was given with 6MP, methotrexate (MTX), VCR adriamycin (ADR), ARA, cyclophosphamide (CFA) and PDN. The second group, LAL2, with 45 patients, received induction with VCR, PDN, CFA, epirubicin (EPI), L-Asparaginase (L-ASP); early and late consolidation with 6MP, ARA, VCR, carmustine (BCNU), CFA, EPI, MTX and teniposide 8VM26): CNS PFX consisted of both chemotherapy in induction, consolidation and maintenance, RT in consolidation. maintenance with 6MP, MTX, EPI, CFA, ARA VM26 and BCNU. At the time of diagnosis, both groups were comparable. Disease-free survival probability, for LAL1 group was 0.41 at 14 years and for LAL2 group 0.34 at 8 years ($p=0.45$). In the LAL1 group there were three

* Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. José de Diego Floreschapa.-Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.-Avenida Félix Cuevas 540, Colonia del Valle, C.P. 03100, México, D. F.

($p=0.45$). En el grupo LAL1 hubieron 3 fallas terapéuticas y 20 recaídas; en el grupo LAL2 hubieron 2 fallas y 22 recaídas. Las recaídas al SNC fueron 1 y 7 en los grupos LAL1 y LAL2 respectivamente ($p=0.04$). En el grupo LAL2 las recaídas mieloides fueron más frecuentes en los casos en que se redujo la dosis de quimioterapia por mielotoxicidad ($p=0.02$). Creemos que la mayor incidencia de recaídas al SNC del grupo LAL2 fué causada por la administración tardía de PFX. Aunque la quimioterapia intensiva puede mejorar la sobrevida a largo plazo, los ajustes en las dosis de quimioterapia por mielotoxicidad parecen afectar negativamente la sobrevida libre de recaída.

Palabras clave: Leucemia aguda infantil, alto riesgo, tratamiento

Introducción

El tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) se inició a mediados del presente siglo con drogas como el metotrexate (MTX), corticoesteroides, vincristina (VCR) y 6-mercaptopurina (6MP), inicialmente como monoterapia para después pasar a MTX y 6MP como manejo de sostén: el logro de remisiones prolongadas con estas drogas ha hecho que se continúen utilizando hasta la fecha. La aparición de nuevos medicamentos como la L-asparaginasa (L-ASP) y las antraciclinas, aunadas a las ya existentes, incrementó la sobrevida libre de enfermedad hasta 50%. En la actualidad con la adición de agentes como las epipodofilotoxinas y el MTX a dosis intermedias y altas, la sobrevida libre de enfermedad a largo plazo ha aumentado hasta el 60% y 80%, dependiendo el riesgo inicial.¹⁻⁸ La profilaxis (PFX) al sistema nervioso central (CNS) con quimioterapia intratecal (QIT) y radioterapia (RT) disminuyó la incidencia de recaídas a este nivel.⁵ La diferente sobrevida libre de enfermedad observada en los pacientes a pesar de la mejoría de los tratamientos, permitió identificar factores de riesgo de recaída. Las características de los pacientes con riesgo alto de recaída (RA) están en relación a la edad (menores de 2 o mayores de 10 años), cifras leucocitarias por arriba de $25 \times 10^9/L$, variedad morfológica L2 o L3 de la FAB o con infiltración a

órganos extrahematopoyéticos. Existen otros factores que influyen negativamente en la sobrevida libre de enfermedad como el inmunofenotipo celular donde blastos estirpe B, variedad pre B primitiva cuando no expresa el marcador CD10, sólo el CD19 y los de estirpe T. Las alteraciones cromosómicas del tipo de $t(9;22)$, $t(8,14)$ ó $t(4;11)$ son de mal pronóstico. Pacientes con éstas características iniciales deben ser manejados con programas de quimioterapia más intensivos y complejos que los indicados para pacientes con leucemias de riesgo habitual (RH) de recaída. Los trasplantes de médula ósea alogénico o autólogo no han mostrado ser superiores a la quimioterapia convencional, están indicados en pacientes con LAL variedad L3 de la FAB, inmunofenotipo y alteraciones cromosómicas del mal pronóstico.¹⁻⁸ Los objetivos de este trabajo son conocer y comparar la sobrevida libre de enfermedad, así como la frecuencia y sitios de recaída y las complicaciones de dos programas terapéuticos en niños con LAL de RA.

Key Words: Childhood Acute leukemia, high risk, treatment

órganos extrahematopoyéticos. Existen otros factores que influyen negativamente en la sobrevida libre de enfermedad como el inmunofenotipo celular donde blastos estirpe B, variedad pre B primitiva cuando no expresa el marcador CD10, sólo el CD19 y los de estirpe T. Las alteraciones cromosómicas del tipo de $t(9;22)$, $t(8,14)$ ó $t(4;11)$ son de mal pronóstico. Pacientes con éstas características iniciales deben ser manejados con programas de quimioterapia más intensivos y complejos que los indicados para pacientes con leucemias de riesgo habitual (RH) de recaída. Los trasplantes de médula ósea alogénico o autólogo no han mostrado ser superiores a la quimioterapia convencional, están indicados en pacientes con LAL variedad L3 de la FAB, inmunofenotipo y alteraciones cromosómicas del mal pronóstico.¹⁻⁸ Los objetivos de este trabajo son conocer y comparar la sobrevida libre de enfermedad, así como la frecuencia y sitios de recaída y las complicaciones de dos programas terapéuticos en niños con LAL de RA.

Pacientes y métodos

De 1981 a 1994 se trataron 170 pacientes menores de 15 años de edad con diagnóstico de LAL de novo, de los cuáles 58 correspondieron a LAL de RH y 112 de RA, éstos últimos se manejaron con dos programas terapéuticos diferentes. El diag-

nóstico se realizó de acuerdo a los criterios de la FAB,^{9,10} con más de 30% de blastos en médula ósea. Se clasificaron como RA aquellos pacientes que tuvieron alguno o mas de los siguientes criterios: menor de 2 o mayor de 10 años de edad, infiltración inicial a mediastino, testículo o SNC, leucocitos iniciales mayores de $25 \times 10^9/L$ o con variedad L3 de la FAB. La infiltración inicial a SNC se investigó tanto clínicamente como por citología de líquido cefalorraquídeo (LCR),¹¹ considerándose positivo para infiltración con más de 5% de blastos o incremento de células mononucleares. La infiltración mediastinal, por ensanchamiento de la sombra mediastinal en la radiografía de tórax y la infiltración testicular mediante biopsia abierta en pacientes con testículo crecido. No se tomaron en cuenta como características de inclusión de RA el diagnóstico inmunológico y el estudio citogenético ya que el primero se realiza en nuestro Servicio a partir de 1994 y sólo en algunos pacientes se realizó el estudio cromosómico. Los esquemas terapéuticos utilizados en cada grupo se encuen-

tran anotados en los cuadros I y II. Para el grupo LAL1 la duración de la quimioterapia fué de 36 meses: para el grupo LAL2 fué de 30 meses. Los pacientes del grupo LAL1 con infiltración inicial a mediastino recibieron al inicio de la inducción una dosis de ciclofosfamida (CFA) a 1 000 mg/msc. En caso de infiltración testicular se indicó radioterapia (RT), 5 sesiones de 1 000 cgy y en caso de infiltración a SNC, quimioterapia intratecal (QIT) dos veces por semana hasta negativizar el líquido cefalorraquídeo por 2 ocasiones. Se consideró remisión completa a la desaparición de manifestaciones clínicas y de laboratorio de leucemia, con cifras de neutrófilos mayores de $1 \times 10^9/L$ y de plaquetas mayores de $100 \times 10^9/L$ y menos de 5% de blastos en la médula ósea a los 35 días de iniciada la inducción a la remisión. Recaída mieloide se consideró con mas de 5% de blastos en la médula ósea: en SNC por aparición de blastos o incremento de células mononucleares en el LCR y de testículo por biopsia abierta en caso de suspensión electiva de quimioterapia o en los pacientes que

Cuadro I. Programa Terapéutico LALA1

Fase	Droga	Dosis	Vía	Días/semana
Inducción Semanas 1 a 5	VCR	2 mg/msc/semana	IV	1 a 5
	PDN	60 mg/msc/día	VO	1 a 28
	HDR	25 mg/semana	IT	1,3,5
Consolidación Semanas 5 a 12 Tres ciclos	MTX	12.5 mg/msc/semana	IT	1,3,5
	VCR	2 mg/msc/día	IV	1
	ARA	200 mg/msc/día	IM	1 a 5
	6MP	100 mg/msc/día	VO	1 a 5
	MTX	12.5 mg/msc/semana	IT	5
Profilaxis SNC Semanas 13 a17	ARA	40 mg/msc/semana	IT	5
	HDR	25 mg/msc/semana	IT	5
	RT	2 400 rads		1 a 3
	HDR/MTX/ARA	igual a consolidación	IT	1,3,5
	PDN	60 mg/msc/día	VO	21 a 34
Sostén c/4 semanas Semanas 20 a 155	VCR	2 mg/msc/semana	IV	4 a 5
	ADR	30 mg/msc/día	IV	21
	VCR	1.5 mg/msc/día	IV	1
	PDN	100 mg/msc/día	VO	1 a 5
	ADR	30 mg/msc/día	IV	1
	MTX	7.5 mg/msc/día	VO	1 a 5
	VCR	1.5 mg/msc/día	IV	1
	PDN	100 mg/msc/día	VO	1 a 5
	ARA	200 mg/msc/día	IM	1 a 5
	CFA	100 mg/msc/día	VO	1 a 5
	VCR	1.5 mg/msc/día	IV	1
	PDN	100 mg/msc/día	VO	1 a 5
	MTX	7.5 mg/msc/día	VO	1 a 5
	6MP	250 mg/msc/día	VO	1 a 5
	PDN	100 mg/msc/día	VO	1 a 5
ARA	200 mg/msc/día	IM	1 a 5	
6MP	100 mg/msc/día	VO	1 a 5	
ADR	30 mg/msc/día	IV	1	
HDR/MTX/ARA	igual a consolidación	IT	c/12 semanas	

VCR= vincristina, PDN= prednisona, HDR= hidrocortisona, MTX= metrotexate, ARA= citarabina, 6MP= 6-mercaptopurina, ADR= adriamicina, CFA= ciclofosfamida, SNC= sistema nervioso central y RT= radioterapia.

Cuadro II. Programa Terapéutico LAL2

Fase	Droga	Dosis	Vía	Días/semana
Inducción Semanas 1 a 6	VCR	2 mg/msc/semana	IV	1 a 5
	PDN	60 mg/msc/día	VO	1 a 28
	CFA	600 mg/msc/día	IV	1 y 21
	EPI	45 mg/msc/día	IV	7 y 28
	L-ASP	10 000 U/msc/día	IM	35,37,39,41,43
	HDR	25 mg/semana	IT	1,3,5
	MTX	12.5 mg/msc/semana	IT	1,3,5
Consolidación Semanas 6 a 64	ARA	30 mg/msc/semana	IT	1,3,5
	VCR	2 mg/msc/día 1	IV	semanas 6,15,21,52
	MTX	500 mg/msc/día 1	IV	semanas 6,15,21,52
	HDR/MTX	misma dosis inducción	IT	semanas 6,15,21,52
	ARA	300 mg/msc/día 2	IV	semanas 8,9,23,54
	VM26	150 mg/msc/día 2	IV	semanas 8,9,23,54
	ARA	100 mg/msc/día 5	IV	semanas 11,13,56,58
	CFA	100 mg/msc/día 5	IV	semanas 11,13,56,58
	HDR/MTX/ARA	misma dosis inducción	IT	semanas 11,13,56,58
	ARA	200 mg/msc/día 5	IV	semanas 17 y 60
	EPI	45 mg/msc/día 1	IV	semanas 17 y 60
	6MP	100 mg/msc/día 5	VO	semanas 17 y 60
	BCNU	50 mg/msc/día 1	IV	semanas 19 y 62
	CFA	600 mg/msc/día 1	IV	semanas 19 y 62
	EPI	45 mg/msc/día 1	IV	semanas 19 y 62
	MTX/HDR	misma dosis inducción	IT	semanas 17,18,19,60,61,62
	6MP	50 mg/msc/día	VO	semanas 25 a 36 y 40 a 51
	NTX	30 mg/msc/semana	VO	semanas 25 a 36 y 40 a 51
	HDR/MTX/ARA	misma dosis inducción	IT	c/4 semanas
	VCR	2 mg/msc/semana	IV	semanas 37 a 39 y 66 a 68
PDN	60 mg/msc/día 21	VO	semanas 37 a 39 y 66 a 68	
EPI	45 mg/msc/semana	IV	semanas 37 y 66	
L-ASP	10 000 U/msc/semana	IM	semanas 37 a 39	
Profilaxis SNC Semanas 65 a 69	RT	2 400 rads		semanas 65 a 67
	HDR/MTX/ARA	dosis igual inducción	IT	semanas 64 a 67
Sostén c/3 semanas Semanas 70 a 130	6MP	300 mg/msc/día	VO	Día 1 a 4
	CFA	600 mg/msc/día	IV	día 1
	ARA	100 mg/msc/día	IM	día 1 a 4
	EPI	30 mg/msc/día	IV	día 1
	MTX	10 mg/msc/día	VO	día 1 a 5
	BCNU	60 mg/msc/día	IV	día 1
	ARA	300 mg/msc/día	IV	día 1
	VM26	150 mg/msc/día	IV	día 1
	HDR/MTX/ARA	dosis igual inducción	IT	día 1

VCR= vincristina, PDN= prednisona, CFA= ciclofosfamida, EPI= epirubicina, L-ASP= L-asparaginasa, HDR= hidrocortisona, MTX= metotrexate, ARA= citarabina, VM26= tenipósido, 6MP= 6-mercaptopurina, BCNU= carmustina, SNC= sistema nervioso central y RT= radioterapia.

presentaron aumento de tamaño testicular. Para la comparación estadística de los datos clínicos iniciales, se utilizaron las pruebas T de Student y chi cuadrada. La curva de supervivencia se realizó con el método de Kaplan y Meier. Para comparar las tablas de supervivencia se utilizó la prueba de logrank.

Resultados

El primer grupo (LAL1), tratado entre 1981 y 1986, incluyó a 67 pacientes, el segundo grupo (LAL2), manejado entre 1986 y 1994, incluyó a 45 pacientes, la distribución por edad y sexo fué simi-

lar para ambos grupos y relación hombre/mujer de 1 a 1 (Cuadro III). Se encontró mayor incidencia de la variedad L2 de la FAB en el grupo LAL2 (p=0.002). En el grupo LAL1 se encontró mayor número de infiltración a órganos extrahematopoyéticos sin existir diferencia estadística con el grupo LAL2 (Cuadro III). Tres pacientes con infiltración a SNC presentaron cefalea. Sin otras manifestaciones clínicas neurológicas. La remisión inicial fué de 95.5% para ambos grupos. No se obtuvo remisión después del día 35 de inducción. Las defunciones se presentaron durante la inducción y los esquemas de consolidación, fueron secundarias a hemorragia a SNC o infección: en el grupo LAL1 de

10.4% y en el grupo LAL2 de 4.4% ($p=0.3$) (Cuadro IV). El abandono durante tratamiento fue mas frecuente en el grupo LAL1 ($p=0.003$). Las recaídas en el grupo LAL1 fueron de 29.8% y en el grupo LAL2 de 48.8% ($p=0.6$). La incidencia de recaída a médula ósea en los dos grupos fué la misma, pero en el grupo LAL2 la presentación fué mayor en los pacientes en que se redujo la dosis o se retrasaron los ciclos de quimioterapia por mielotoxicidad ($p=0.02$) tabla V. La recaída testicular fué similar, pero la recaída a SNC fué significativamente mayor para el grupo LAL2 ($p=0.04$) (Cuadro IV). Las recaídas después de la suspensión electiva de quimioterapia

Cuadro III. Datos iniciales por grupo terapéutico

	LAL1	LAL2	p
Número de pacientes	67	45	
Masculino/femenino	32/35	26/19	0.39
Edad (media:años)	8	7	0.27
1 a 2 años	7	9	0.25
igual o > 10 años	29	28	0.07
Variedad L1/L2/L3	44/21/2	17/26/2	0.002
Infiltración mediastino	6	1	0.23
infiltración testículo	2	0	0.51
Infiltración SNC	8	1	0.08
Leucocitos (media:E9/L)	86	62	0.84
igual o > 25E9/L	28	25	0.21

SNC: sistema nervioso central

Cuadro IV. Destino de los pacientes por grupo terapéutico

	LAL1 No. / %	LAL2 No. / %	p
Falla terapéutica	3/4	2/4	0.43
Defunciones	7/10	2/4	0.30
Abandonos	21/31	3/6	0.003
Recaídas	20/29	22/48	0.60
Médula ósea	18/26	12/26	0.42
Médula ósea y SNC	0	2/4	0.52
SNC	1/1	7/15	0.04
Testículo	1/1	1/2	0.55

SNC= Sistema nervioso central.

Cuadro V. Factores pronósticos en relación a recaída

	SIN	CON	p
Edad (media:años)	7	8	0.26
Sexo femenino (No.)	21	18	0.49
Leucocitos (media:25x10 ⁹ /L)	63	104	0.10
Infiltración mediastinal	2	1	0.91
Infiltración al SNC	3	4	0.86
Reducción o retraso QT	11	17	0.02

SNC= sistema nervioso central. QT= quimioterapia.

se presentaron durante el primer año en los dos grupos. Las complicaciones observadas fueron: cardiopatía miocárdica dilatada, en una paciente, que se manifestó después de suspendida la quimioterapia; dos pacientes presentaron pancreatitis durante el empleo de L-ASP, uno de ellos falleció y el otro desarrolló diabetes mellitus insulino-dependiente. Un paciente en quien se detectó infiltración testicular al tiempo de la suspensión electiva de quimioterapia y que recibió radiación a esta zona, presentó talla baja. Edad, sexo, cifra inicial de leucocitos e infiltración inicial a órganos extrahematopoyéticos, no fueron factores pronósticos de recaída. De los 4 pacientes con LAL variedad L3 de la FAB, dos presentaron falla terapéutica en la inducción y los otros recayeron en el primer año de tratamiento. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad para el grupo LAL1 fué de 0.41 a 14 años y en el grupo LAL2 de 0.34 a 8 años ($p=0.45$) (Figura 1).

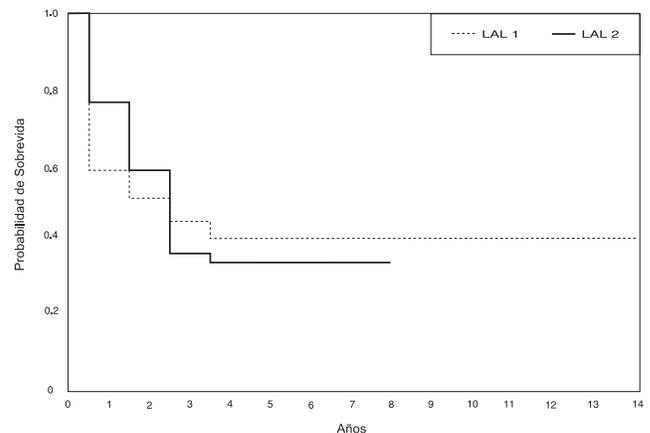


Figura 1. Tabla de supervivencia. Kaplan

Discusión

La distribución de LAL de acuerdo al sexo es similar en nuestro estudio a lo reportado por la literatura. Existe un incremento significativo en el número de casos de LAL variedad L2 de la FAB en el grupo LAL2. La disminución en el número de defunciones del segundo grupo se relacionó a la utilización de mejores esquemas de antibioticoterapia para el manejo de los episodios de fiebre y neutropenia, además de la profilaxis y tratamiento de las complicaciones de la trombocitopenia con plaquetas obtenidas por aféresis, medios que no se contaban durante la ejecución del programa

LAL1: estas medidas de apoyo son reconocidas en observaciones a largo plazo.^{7,8} Aunque el abandono al tratamiento de pacientes con LAL no es frecuente, es notable la disminución en el número de pacientes que lo hicieron en el grupo LAL2. Este hecho coincidió con la formación del Grupo de Autoayuda para Familiares y Enfermos de Leucemia, creemos que la formación de los grupos de autoayuda para familiares y pacientes con leucemia mejora el pronóstico de manera importante. El tipo y número de recaídas es parecido a las encontradas en otras series, sin embargo existe diferencia en los dos grupos, ya que en el grupo LAL2 se presentaron más recaídas mieloides relacionadas a la disminución o el retraso en la aplicación de quimioterapia por mielotoxicidad, a diferencia del grupo LAL1 donde se presentó mejor apego al programa terapéutico por ser menos agresivo. La incidencia de recaída a SNC en el grupo LAL2 es mayor que en el grupo LAL1 aparentemente en relación a la PFX a SNC que se administró tardíamente. El número y tipo de complicaciones tempranas y tardías de la quimioterapia son similares a las reportadas por otros autores.^{7,8,13} No existió influencia de los factores pronósticos para la supervivencia de los pacientes, en relación al tipo de quimioterapia intensiva recibida a excepción de la variedad L3 de la FAB, pero se deberá tomar en cuenta que no se realizó estudio citogenético e inmunológico, que pudiese haber informado mayor riesgo de recaída. La supervivencia libre de enfermedad a largo plazo de los dos grupos de tratamiento es similar a la observada por otros grupos.^{2,7} Concluimos que es necesario en el estudio inicial del paciente con LAL incluir los estudios citogenético e inmunológico para determinar en forma adecuada el pronóstico de recaída: la LAL de RA es curable en un alto porcentaje a través de la instrumentación de programas de quimioterapia intensiva más sencillos en su ejecución donde la utilización de citoquinas ayudará a disminuir los retardos en la administración de la quimioterapia por mielotoxicidad.

Referencias

1. **Cassano WF, Eskenazi AE, Frantz CN.** Therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol* 1993;5:42-51.
2. **Chessells JM.** Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: present issues and future prospects. *Blood Rev* 1992;4:193-203.
3. **Niemeyer CM, Gelber D.** Low dose versus high dose methotrexate during remission induction in childhood acute lymphoblastic leukemia. (Protocol 81-01 update). *Blood* 1991;78:2514-2519.
4. **Rivera GK, Pui Ch, Hancock ML, Mahoud H, Santana V, Sandlund JT, Hurwitz C, et al.** Update of St. Jude Study XI for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1992;6 (suppl) 2:153-156.
5. **Pavlosky S, Sackman M, Santanelli MS.** An update of the results of intensive therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1992;(suppl) 2:167-170.
6. **Niemeyer CM, Reiter A, Riehm H, Donnely M, gelber RD, Sallan SE.** Comparative results of two intensive treatment programs for childhood acute lymphoblastic leukemia: the Berlin-Frankfurt-Munster and Dana-Farber Cancer Institute Protocols. *Ann Oncol* 1991;2(10):745-749.
7. **Pinkel D.** Lessons from 20 years of curative therapy of childhood acute leukemia. *Br J Cancer*; 1992;65(2):148-153.
8. **Rivera GK, Pinkel D, Simone J, Hancock M, Crist W.** Treatment of acute lymphoblastic leukemia. 20 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med* 1993;329:1289-1295.
9. **Bennet J, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton D, Gralnick H, Sultan C.** Proposals for the classification of the acute leukemia. *Br J Hem* 1976;33:451-459.
10. **Bennet J, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton D, Gralnick H, Sultan C.** The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia. Concordance among observers and clinical correlations. *Br J Hem* 1981;47:553-561.
11. **Bleyer W.** Biology and pathogenesis of CNS leukemia. *Am J Ped Hem Onc* 1989;11(1):57-63.
12. **Kim P, Eto J, Fujimoto T, Sasaki Y, Hiyoshi Y, Yokoyama T, et al.** Effect of L-asparaginase of small dosage on advanced leukemia in children. *Rinsho Ketsueki* 1980;21(2):136-143.
13. **Richards S, Gray R, Peto R, Gaynon P, Masers G.** Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia: overview of 42 trials involving 12000 randomised children. *Lancet* 1996;347:1783-1788.