

Historia y desarrollo del tratamiento de LAL en los niños

Rogelio Paredes-Aguilera*

Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría, SSA, México D. F., México

RESUMEN

La historia del tratamiento de la LAL es una historia de ideas y de su demostración en la práctica clínica. El inicio de la terapia específica para la leucemia empezó en 1948 cuando Sydney Farber y sus colaboradores publicaron casos de leucemia aguda con respuestas transitorias a la aminopterina.

Un fenómeno interesante que se ha observado a partir de la década de 1990 con la utilización de tratamientos más intensivos, es que si bien el peligro de recidiva es menor actualmente que en épocas precedentes, el intervalo entre el cese electivo del tratamiento y la recaída se ha extendido, lo que ha generado cierta preocupación para aceptar el criterio de curación enunciado en años previos para todos los pacientes que alcanzan este objetivo. También a consecuencia de las terapias más agresivas y la incorporación de mayor número de agentes antileucémicos, se ha observado mayor número de eventos adversos a mediano y largo plazo.

Palabras clave:

Leucemia linfoblástica en niños, tratamiento, LAL evolución

SUMMARY

Treatment for acute lymphoblastic leukemia is based on a history of ideas and their demonstration in clinical practice. The onset of specific therapy for leukemia began in 1948 when Sydney Farber and colleagues published cases of acute leukemia with transient responses to aminopterin. An interesting phenomenon has been observed from the 1990s with the use of more intensive treatments. Whereas the danger of relapse is lower now than in previous years, the interval between cessation of elective treatment and relapse has spread, generating some concern in accepting the criterion of recovery as established in previous years for all patients who reach this goal. Also as a result of more aggressive therapies and with the addition of more antileukemic agents, there have been more adverse events in the medium- and long-term.

Key words:

Lymphoblastic leukemia in children, treatment, acute lymphoblastic leukemia evolution

Bases conceptuales del tratamiento

Dos enfoques que han tenido un impacto considerable en el pensamiento clínico y que han ejercido una tremenda influencia conceptual en el diseño de protocolos de tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (LAL), han sido la creación de los sistemas de leucemias trasplantables en roedores y las hipótesis de Goldie-Colman y Norton-Simon. Los abundantes datos obtenidos por Skipper Schabel y Wilcox en sistemas de tumores trasplantables en roedores, contribuyeron inmensamente a construir un modelo de la historia natural, modelo que los autores utilizaron para cuantificar el número de células leucémicas supervivientes después de la terapia citotóxica, para comparar la citotoxicidad selectiva, la efectividad de las dosis y la programación del régimen de las sustancias anticancerosas. El potencial de la quimioterapia para controlar y curar la leucemia se basa en una serie de estudios experimentales, donde se exploró la eficacia de los agentes

antileucémicos en estos sistemas y donde se demostró una relación inversamente proporcional invariable entre el número de células implantadas y la curabilidad.^{1,2}

Goldie-Colman crearon un modelo matemático simple basado en la probabilidad de aparición espontánea de clones resistentes y que relacionaba la curación de los tumores con el momento de aparición de las clones resistentes de una estirpe celular. Según la hipótesis de estos autores las células tumorales pueden sufrir mutación espontánea en estados tempranos o avanzados de la enfermedad, volviéndose resistentes aun a fármacos a los cuales no han sido previamente expuestos. El número de células con fenotipo resistente depende, por una parte, de la velocidad de mutación hacia resistencia a las sustancias antitumorales (tasa de mutación) y por la otra, del momento en que por azar tiene lugar la primera mutación, si se presenta en una etapa temprana de la expansión clonal durante el crecimiento del tumor, dando origen a gran número de progenitores resistentes, y si se presenta en

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Rogelio Paredes-Aguilera. Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Hematología, Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, 04530 México, D. F. México, Tel: (55) 1084 0900, Ext. 1329/1483. Correo electrónico. rapa3852@yahoo.com

una etapa tardía, dando origen a cantidad pequeña de progenitores resistentes. El permitir que subpoblaciones resistentes proliferen de manera ininterrumpida por periodos prolongados, aumenta la probabilidad de que dichas clonas experimenten nuevas mutaciones a múltiples drogas y desarrollen grados más altos de resistencia. Por ende, el tratamiento precoz con quimioterapia con dos combinaciones de sustancias igualmente eficaces y sin resistencia cruzada o con quimioterapia múltiple combinada, puede disminuir el riesgo de aparición de estirpes celulares resistentes a fármacos y lograr un porcentaje de curaciones en circunstancias en las cuales la monoterapia, incluso a dosis máximas, ha fracasado. La teoría indica que es posible evitar la resistencia a múltiples fármacos por una estrategia terapéutica de primera línea "de carga frontal" con todos los agentes eficaces que estén disponibles y a las dosis máximas permisibles.^{3,4}

La hipótesis de Norton-Simon se basa principalmente en consideraciones teóricas y modelos matemáticos, y propone que en los tumores con crecimiento gompertziano, la sensibilidad a la terapéutica (en términos de velocidad de regresión), disminuye a medida que se reducen las dimensiones de la neoplasia y es mínima en tumores muy pequeños o muy voluminosos y es máxima en un punto de "inflexión", cuando el tumor tiene una dimensión de aproximadamente 37% de su tamaño máximo. Según el modelo, se requiere tratamiento intensivo en el momento del diagnóstico y de nuevo cuando la neoplasia es muy pequeña. La aplicación de la hipótesis de Norton-Simon sugiere que la terapia de reinducción-reconsolidación (intensificación tardía) administrada cinco a seis meses después del inicio de la terapia es capaz de erradicar la leucemia residual y aumenta la proporción de curación de pacientes con LAL más eficazmente que con la administración de quimioterapia estándar.⁵

Durante las últimas cuatro décadas el tratamiento de la LAL, ha servido al propósito de probar ideas, métodos y estrategias para lograr un solo objetivo, la curación, misma que ha estimulado innumerables iniciativas terapéuticas.

La historia del tratamiento de la LAL es una historia de ideas y de su demostración en la práctica clínica. El inicio de la terapia específica para la leucemia empezó en 1948 cuando Sydney Farber y sus colaboradores publicaron casos de leucemia aguda con respuestas transitorias a la aminopterina. El descubrimiento de que la leucemia podía ser tratada con quimioterapia, estimuló el desarrollo de nuevos compuestos químicos como la vincristina, la prednisona y la 6-mercaptopurina en la década de 1950, agentes antileucémicos que continúan siendo, hasta la fecha, componentes importantes de los protocolos de tratamiento actuales. Dos de los fundamentos en que se basan la mayoría de los regímenes terapéuticos de hoy en día, surgieron de las enseñanzas recabadas en aquella década: primero, que la combinación de fármacos inducía remisión más eficazmente que cuando se usaba un solo agente; y segundo, que una vez obtenida la remisión, era necesario administrar tratamiento de sostén, de preferencia con sustancias que no se hubieran utilizado para inducir la remisión.

- Las estrategias para el tratamiento de la LAL se desarrollaron rápidamente en la década de 1960. A principios de la década, la estrategia dominante era el tratamiento

paliativo, porque se pensaba que la enfermedad era incurable, por lo que se utilizaba tratamiento con una sola sustancia durante la fase de mantenimiento, para asegurarse que hubiera fármacos efectivos disponibles para mantener una segunda y posiblemente una tercera remisión. La segunda estrategia postulaba que la leucemia era una enfermedad curable, que debería ser tratada inicialmente con todos los agentes antileucémicos disponibles, a fin de proporcionarle al paciente la mejor oportunidad para la erradicación de toda la población celular leucémica.

A pesar de las mejoras discretas en el mantenimiento de la remisión hematológica, la recaída al SNC se convirtió en el principal obstáculo para extender los periodos libres de la enfermedad y la supervivencia. Una vez detectadas en el SNC, las células leucémicas prácticamente eran invulnerables a la quimioterapia sistémica. Por primera vez en la historia, la introducción de un método eficaz de prevención de recaída de la leucemia al SNC por este grupo de investigadores, proporcionó a 50% de los niños con LAL, la probabilidad de estar vivos sin evidencia de la enfermedad, cinco años después del diagnóstico. Por lo tanto, a finales de la década de 1960, el enfoque de todos los grupos dedicados al tratamiento de la enfermedad, era lograr la curación. Tres de las aportaciones individuales del Grupo de St Jude para el control de la enfermedad a principios de la década de 1960 fueron: una fase de inducción de la remisión, un método para profilaxis al SNC y una fase de mantenimiento, pautas que contribuyeron inmensamente para el desarrollo y diseño de las estrategias de los programas de tratamiento más exitosos de la época.^{6,7}

Los estudios e investigaciones desarrollados en el Saint Jude Children's Research Hospital de Memphis, Tennessee liderados por Donald Pinkel y un grupo selecto de investigadores, contribuyeron inmensamente a construir las bases conceptuales del tratamiento de las LAL en niños. Los hallazgos de sus estudios ejercieron una profunda influencia sobre la práctica médica pasada y presente y sus protocolos de tratamiento tuvieron gran aceptación a escala mundial y fueron utilizados en muchos países para tratar a los niños con LAL.

Los estudios del grupo de Memphis pueden dividirse en cuatro etapas. La primera representada por los estudios 1-4 (1962-1966) se caracterizó por los intentos para prolongar la duración de la remisión hematológica con la utilización de quimioterapia múltiple combinada. El tratamiento profiláctico a SNC aún no se había desarrollado. La segunda etapa, que comprende los estudios 5-9 (1967-1979), se caracterizó por la administración de 2400 cGy. de radiación al SNC y el uso de metotrexate intratecal, para prevenir la recaída al SNC y la utilización de diversos agentes antileucémicos durante la etapa de mantenimiento para tratar de disminuir el riesgo de surgimiento de clonas resistentes. El estudio 10 en la tercera etapa (1979-1983) exploró la relación entre la exposición sistémica al metotrexate y el pronóstico, e introdujo una nueva clase de agentes antileucémicos, las epipodofilotoxinas, para eliminar las clonas resistentes a los agentes convencionales. El estudio 11 en la cuarta etapa (1984-1988) se caracterizó por la intensificación de la terapia temprana a todos los pacientes, una selección más extensa de agentes citotóxicos y el empleo de quimioterapia alternante con pares de drogas sin resistencia cruzada, durante la terapia de citorreducción progresiva

(tratamiento de mantenimiento), de acuerdo a los principios de Goldie-Coldman.⁸

Durante los últimos años, el estudio de la farmacocinética del metotrexate a dosis altas permitió establecer una correlación entre la concentración sérica media y la respuesta terapéutica, e identificar un subgrupo de sujetos con concentraciones séricas $<16\mu\text{mol/L}$ como de riesgo alto en cuanto a recurrencia de la enfermedad e incorporar la concentración sérica de metotrexate como un indicador individual de valor pronóstico.

En 1970 un grupo de investigadores alemanes liderados por Hansjorg Riehm, formó el grupo multicéntrico Berlin-Frankfurt-Munich (BFM), el cual fue uno de los primeros en explorar a profundidad, desde un punto de vista estratégico, las hipótesis de Goldie-Coldman y Norton Simon. La contribución fundamental al tratamiento de la LAL del grupo BFM fue la de introducir el concepto de reinducción/reconsolidación (intensificación tardía) en un punto estratégico en el curso de la terapéutica (aproximadamente a las 20 semanas) con lo que obtuvo también resultados espectaculares, logrando convertir una leucemia avanzada en los pacientes del grupo de riesgo alto, en una leucemia reciente, ofreciéndoles tiempos de supervivencia tan prolongados como los obtenidos en los pacientes de riesgo bajo. Vale la pena destacar dos aspectos importantes desde el punto de vista estratégico de los protocolos del BFM, los cuales han contribuido en gran parte a su éxito; en primer lugar el apego estricto a las especificaciones del protocolo para respetar los principios del diseño del modelo, uno de los cuales consiste en administrar el número de medicamentos estipulado y las dosis programadas por unidad de tiempo, lo cual se realizó en ocasiones aun durante los periodos de mielosupresión grave, cuando las condiciones del paciente así lo permitían, y en segundo lugar, la elección de un régimen de tratamiento "profiláctico" para el SNC basado en radioterapia y quimioterapia intratecal de eficacia ya reconocida cuando se iniciaron los estudios del grupo alemán.⁹ Los estudios y las investigaciones del BFM lograron gran aceptación en toda Europa y durante el decenio de 1980, se convirtieron en uno de los protocolos más utilizados para el tratamiento de la LAL en la niñez.

Los objetivos del protocolo LAL-BFM 90 fueron intentar reducir la morbilidad asociada con el tratamiento, reduciendo la dosis de antraciclinas y eliminando prácticamente la radiación profiláctica al SNC, conservando la intensificación de la terapia en inducción, con lo cual se obtuvo mejoría en la supervivencia libre de evento y global en los pacientes de menor riesgo, mientras que en los pacientes de riesgo alto los resultados fueron malos.¹⁰ La estrategia subsecuente para los pacientes de riesgo alto en el protocolo LAL-BFM 95, fue la incorporación de un esquema de quimioterapia modificado y TCPH alogénico, con lo cual mejoraron los resultados en relación al protocolo previo.¹¹

En 1981 el Grupo de Cáncer Infantil (CCG) de los EUA inició una exploración de 25 años sobre la intensificación tardía en el pronóstico. El protocolo CCG 105 mostró una mejoría en la supervivencia libre de evento (SLE) en los pacientes de riesgo estándar de acuerdo a la clasificación de riesgo del NCI/Roma que recibieron un ciclo de intensificación tardía al sexto mes de evolución, resultados que fueron similares a la de los pacientes que recibieron además una

intensificación temprana en los primeros dos meses de evolución.¹² El protocolo CCG-1891 mostró una mejoría en la SLE para los pacientes de riesgo estándar que recibieron doble intensificación tardía (intensificación post-inducción) cuando se les comparó con los que recibieron sólo una (cuatro meses vs dos meses).¹³

El protocolo CCG-1882 introdujo el régimen BFM aumentado, que consiste en una intensificación post-inducción más enérgica y prolongada para los pacientes de riesgo alto con una mala respuesta a la prednisona al día 7, que habían tenido en estudios previos una tasa de fracasos terapéuticos más alta. La intensificación post-inducción se obtuvo agregando vincristina y L-asparaginasa durante los periodos de mielosupresión en la fase consolidación (meses 2 y 3 de la terapia) y una fase de intensificación tardía (meses 6 y 7 de la terapia) y sustituyendo la 6-mercaptopurina y metotrexate orales del tratamiento de mantenimiento interim, por una fase con vincristina, metotrexate intravenoso y L-asparaginasa (esquema de Capizzi). La duración de la intensificación post-inducción se incrementó agregando una segunda fase de tratamiento interim y una segunda fase de intensificación tardía. Este régimen dio como resultado una mejoría en la SLE y supervivencia global. Sin embargo, el programa no se probó en pacientes de riesgo alto con buena respuesta a la prednisona al día 7, cuyo pronóstico fue un poco mejor que en los pacientes con mala respuesta a la prednisona.¹⁴

Desde 1973 en el Servicio de Hematología del INP hemos conducido varios protocolos clínicos inicialmente de acuerdo a los protocolos de Memphis y en los últimos años siguiendo las hipótesis de Goldie-Colman y Norton-Simon. Las estrategias terapéuticas en el protocolo 9104 y 9705 incluían tratamiento intensivo con quimioterapia múltiple combinada durante la inducción de la remisión, intensificación temprana con dosis intermedias de metotrexate y esquema de intensificación BFM modificado propuesto por el CCG, una fase de reinducción-consolidación al sexto o séptimo mes de evolución y tratamiento de mantenimiento con antimetabolitos y ciclos periódicos de reinducción con cuatro agentes hasta completar 30 meses de tratamiento. El tratamiento profiláctico a SNC se llevó a cabo con triple droga intratecal (TIT) durante la inducción, consolidación y mantenimiento.

A la fecha más de 600 niños del Servicio de Hematología del INP tratados bajo seis protocolos diferentes han alcanzado la etapa de cese electivo de la quimioterapia; el porcentaje de pacientes que han logrado completar el tratamiento sin ningún evento adverso, ha aumentado paulatinamente en los últimos años, al mismo tiempo que ha disminuido el porcentaje de pacientes que han presentado recidiva después de la suspensión del tratamiento. Aproximadamente 20-25% han recaído siendo el sitio más frecuente de recidiva la médula ósea (70%), siguiéndole en orden de frecuencia el SNC (18%) y el testículo (10%) y sólo en forma excepcional otros sitios extramedulares como el ovario, cámara anterior del ojo, etc. De las recaídas, 76% se observó en el primer año de vigilancia, 12% en el segundo año, 4% en el tercero y 8% al cuarto año de cese. Con respecto a las recaídas a la médula ósea, se observó 76% en el primer año post-cese, 16% durante el segundo año, siendo posteriormente muy raras. En las recaídas al SNC 86% se presentó durante el primer año post-cese, siendo muy raras posteriormente.¹⁵

La proporción de pacientes que permanecen en remisión completa ininterrumpida después del cese electivo de la quimioterapia, es tal vez el mejor indicador de la eficacia del tratamiento antileucémico utilizado. Los niños que después de terminar un tratamiento completo recaen en algún momento mientras ya no reciben quimioterapia, tienen mayores probabilidades de lograr una segunda remisión completa que si su recaída hubiera ocurrido mientras estaban sometidos a quimioterapia. El mejor pronóstico en general suele observarse en pacientes cuya primera recidiva ocurre en un plazo mayor de 12 meses después del cese electivo de la quimioterapia y sobre todo en aquellos pacientes que presentan recaída extramedular aislada.¹⁶⁻²³

El concepto operacional de "curación" en leucemia aguda se definió a finales de la década de 1970 y principios de la década de 1980, con base en la experiencia acumulada de un número importante de supervivientes a largo plazo en los que se practicó un análisis del riesgo de recaída en función del tiempo durante el cual los pacientes estaban en remisión completa ininterrumpida después de la suspensión electiva de la quimioterapia. Se ha postulado en base a estos estudios, que la posibilidad de recaída es mínima después de cuatro años de la interrupción del tratamiento y prácticamente nula después de siete años de la suspensión del mismo.²⁴⁻³¹

Un fenómeno interesante que se ha observado a partir de la década de 1990 con la utilización de tratamientos más intensivos, es que si bien el peligro de recidiva es menor actualmente que en épocas precedentes, el intervalo entre el cese electivo del tratamiento y la recaída se ha extendido, lo que ha generado cierta preocupación para aceptar el criterio de curación enunciado en años previos para todos los pacientes que alcanzan este objetivo. También a consecuencia de las terapias más agresivas y de la incorporación de mayor número de agentes antileucémicos, se han observado mayor número de eventos adversos a mediano y largo plazo.

Pese a estos aspectos inquietantes del tratamiento de la LAL y los hallazgos del seguimiento a largo plazo, treinta pacientes registrados en nuestro primer protocolo LAL-INP 7301 cumplirán el año en curso entre 25 y 33 años de cese electivo y aproximadamente otros 120 pertenecientes a los protocolos INP 7802 y 8403 entre 15 y 25 años de interrupción de la terapia, mientras que los restantes pacientes tienen entre uno y 15 años de vigilancia a la fecha. La recaída más tardía de nuestro grupo de pacientes fue a la médula ósea, 100 meses después del cese, y recientemente hemos observado cuatro recaídas al SNC entre 5 y 6 años después de la interrupción del tratamiento.³¹⁻⁴⁰

Referencias

1. Skipper HE, Schabel FM, Wilcox WS. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia: Cancer Chemotherapy Reports 1964;35:1-111.
2. Schabel FM. Cellular kinetics and its implication in cancer chemotherapy. In Neoplasia in Childhood. The University of Texas M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute.: Year Book Medical Publishers, 1969:61-79.
3. Goldie JH. New thoughts on resistance of chemotherapy. Hosp Pract (May) 1988;165:177.
4. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationale for the use of alternating non-cross resistant chemotherapy. Cancer Treat Rep 1977;61:1307-1317.
5. Norton L, Simon R. Tumor size, sensitivity to therapy and design of treatment schedules. Cancer treat Rep 1977;61:1307-1317.

6. Pinkel D. History and development of Total Therapy for acute lymphocytic leukemia. In Leukemia Research. Advances in cell biology and treatment. Elsevier Science Publishing Co. Ed. Murphy S, Gilbert JR 1983 pp 189-201.
7. Pinkel D. Current issues in the management of children with acute lymphocytic leukemia. Postgraduate Medical Journal 1985;61:93-102.
8. 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;329:1289-1295.
9. Riehm H, Gardner H, Henze G et al. Acute lymphoblastic leukemia. Treatment results in three BFM studies (1970-1981). In Leukemia Research. Advances in cell biology and treatment. Elsevier Science Publishing Co. Ed. Murphy S, Gilbert JR 1983;251-260.
10. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood ALL despite reduced use of anthracyclines and of cranial radiotherapy. Results of trial ALL-BFM 90. Blood 2000;95:3310-3322.
11. Schrauder A, Reiter A, Gardner H et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. Results from ALL-BFM 90 and 95. JCO 2006;24:5742-5749.
12. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features. A Children's Cancer Group phase III trial. JCO 1993;11:527-537.
13. Lange BJ, Bostrom BC, Cherlow JM, et al. Double-delayed intensification improves event free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia. A report from the Children's Cancer Group. Blood 2002;99:825-833.
14. Nachman JB, Sather HN, SENSEI MG et al. Augmented postinduction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. N Engl J Med 1998;338:1663-1671.
15. Paredes R. Cese electivo de la quimioterapia en LAL. Gac Méd Méx 2003;139(Supl 2):116-118.
16. Pui CH, Raimondi SC, Dodge RK, Rivera GK, Fuchs LA, Abramowitch M, et al. Prognostic importance of structural chromosomal abnormalities in children with hyperdiploid (<50 chromosomes) acute lymphoblastic leukemia. Blood 1989;73:1963-1967.
17. Pui CH, Sallan S, Relling MV, Masera G, Evans WE. International childhood acute lymphoblastic leukemia workshop: Sausalito, CA, 30 November-1 December 2000.
18. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukemia-current status and future perspectives. The Lancet Oncology 2001;2:597-607.
19. Moorman AV, Richards SM, Martineu M, Cheung KL, Robinson HM, Jalali GR, et al. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. Blood 2003;102:2756-2762.
20. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, Camitta BM, Pelen J, et al. High concordance from independent studies by Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4,10 and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. Leukemia 2005;19:734-740.
21. Gardner H, Masera G, Schrappe M, et al. The eighth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop (Ponte di Legno meeting) report: Vienna, Austria, April 27-28, 2005. Leukemia 2006;20:9-17.
22. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). Blood 2007;109:926-935.
23. Sharathkumar A, DeCamilli D, Bhambhyan K, et al. Children with hyperdiploid but not triple trisomy (+4, +10, +17) acute lymphoblastic leukemia have an increased incidence of extramedullary relapse on current therapies: A single institution experience. Am J Hematol 2008;83:34-40.
24. Miller DR, Coccia PF, Bleier WA, Lukens JN, Siegel SE, Sather HN, et al. 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. Journal of clinical Oncology 1989;7(12):1807-1815. (en texto ref. 6).
25. Nachman JB, Sather HN, SENSEI MG, Trigg MB, Cherlow JM, Lukens JN, et al. Augmented post-induction therapy for children with high risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. N Engl J Med 1998;338(23):1663-1671.
26. Griffin TC, Schuster JJ, Buchanan GR, Murphy SB, Camitta BM, Amylon MD. Slow disappearance of peripheral blood blast is an adverse prognostic factor in T-cell acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. Leukemia 2000;14:792-795.
27. Hense G, Langermann HJ, Bramswig J, et al. The BFM 76/79 acute lymphoblastic leukemia therapy study. Klin Padiatr 1981;193:145-154.
28. Reuter A, Schrappe M, Wolf-Dieter L, et al. Chemotherapy in 998 Unselected Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. Results and Conclusion of the Multicenter Trial ALL-BFM 86. Blood 1994;84:3122-3133.
29. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Children's Cancer Group phase III trial. J. Clin Oncol. 1993;11:527-537.
30. Lange BJ, Bostrom BC, Cherlow JM et al. Double-delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. Blood 2002;99:825-833.

31. **Chessells JM, Bailey C, Richards SM.** Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukaemia: results of UK Medical Research Council trial UKALL X. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Lancet* 1995;345(8943):143-148.
32. **Richards S, Burrett J, Hann I, et al.** Improved survival with early intensification: combined results from the Medical Research Council childhood ALL randomized trials, UKALL X and UKALL XI. *Leukemia* 1998;12:1031-1036.
33. **Richards S, Gray R, Peto R, et al.** On behalf of the Childhood ALL collaborative Group Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children. *The lancet* 1996;347:1783-1788.
34. **Tubergen DG, Gilchrist GS, Brien RT, et al.** Prevention of CNS Disease in Intermediate-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia : Comparison of Cranial Radiation and Intrathecal Methotrexate and the Importance of Systemic Therapy: A Childrens Cancer Group Report. *Journal of Clinical Oncology* 1993;3:520-526.
35. **Conter V, Aricó M, Valsecchi MG.** Extended Intrathecal Methotrexate May Replace Cranial Irradiation for Prevention of CNS Relapse in Children With Intermediate-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia Intensive Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13:2497-2502.
36. **Schrapppe M, Reiter A, Wolf-Dieter L.** Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000;95:3310-3322.
37. **Hill FGH, Richards S, Gibson B, et al.** Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI (ISRCTN 16757172). *British Journal of Haematology*. 2004;124:33-46.
38. **Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS.** Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood* 108:1165-1173.
39. **Ruiz A A, Rivadeneira EL, Duque RE, Orfao A.** Report on the second Latin-American consensus conference for flow cytometric immunophenotyping of hematological malignancies. *Clin Cytom* 2005;70B:39-44.
40. **Romero GLT, Paredes AR.** Inmunofenotipo de las leucemias agudas. En *Hemato-oncología Pediátrica*, Editor R Rivera Luna, Editores de Textos Mexicanos 2006:157-175.