

Destino a largo plazo de adolescentes y adultos jóvenes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) de novo tratados con un protocolo de tipo pediátrico

Manuel Antonio López-Hernández*, Martha Alvarado-Ibarra, José Luis Álvarez-Vera, Maricela Ortiz-Zepeda, Martha Lilia Guajardo-Leal y Xochitl Cota-Rangel

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Analizar la eficacia y tolerancia de un programa de quimioterapia (QT) para niños en pacientes de 15 a 35 años de edad con LAL de novo cromosoma Philadelphia negativo [Ph(-)]. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes atendidos de 2001 a 2013 sin infiltración inicial al sistema nervioso central (SNC). Recibieron el programa denominado LALIN. Los objetivos terminales fueron la frecuencia de remisión inicial y la probabilidad de supervivencia libre de leucemia (SLL) y libre de evento (SLE) a los cinco años. **Resultados:** Se incluyeron 101 pacientes. Hubo 29 recaídas y 19 defunciones. La remisión inicial ocurrió en el 97% de los casos, la probabilidad de SLL fue de 0.58 y la de SLE, de 0.44, sin diferencias entre los pacientes de 16 a 21 años y los de 22 a 35 ($p > 0.55$). Los factores pronósticos negativos fueron los siguientes: cariotipos anormales, salvo hiperdiploidía ($p = 0.001$); $> 5\%$ de blastos (médula ósea) en el día 14 de inducción ($p = 0.0001$), y retraso en el cumplimiento del programa de QT ($p = 0.0001$). **Conclusión:** Un programa de tipo pediátrico es aplicable a los enfermos con LAL de 16 a 35 años, sin mayor toxicidad y con mejor SLL. La cuenta de blastos $> 5\%$ y el retraso en la aplicación de las fases del programa de QT son los factores pronósticos de mayor peso negativo.

PALABRAS CLAVE: Leucemia aguda linfoblástica. Quimioterapia de leucemia linfoblástica. Leucemia linfoblástica en adolescentes. Leucemia linfoblástica en adultos jóvenes.

Abstract

Introduction: The prognosis, in the long term, of adolescents and young adults with acute de novo lymphoblastic leukemia, treated with a pediatric type protocol. **Objective:** To analyze the efficacy and tolerability of a chemotherapy regimen of pediatric type on patients 15-35 years old with de novo acute lymphoblastic leukemia, Ph(-). **Methods:** A retrospective study of patients received from 2001 to 2013, without initial infiltration of the central nervous system. They received the regimen called LALÍN. **Terminal goals:** frequency of initial remission, probability of survival free of leukemia and event-free survival for five years. **Results:** We included 101 patients; there were 29 relapses and 19 deaths. There was initial remission in 97% of the cases; survival free of leukemia of 0.58 and event-free survival 0.44. No difference in patients aged 16-21 years vs. 22-35 ($p > 0.55$). **Negative prognostic factors:** abnormal karyotypes, except hyperdiploids ($p = 0.001$); $> 5\%$ of blasts, on 14 day

Correspondencia:

*Manuel Antonio López-Hernández.
San Sebastián, 44
Col. Chimalistac
C.P. 01070, Ciudad de México, México
E-mail: heloma1910@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 13-11-2015

Fecha de aceptación: 26-11-2015

induction ($p = 0.0001$); delay in the punctuality of the courses of the chemotherapy regimen ($p = 0.0001$). Conclusion: A pediatric type regimen is applicable to patients aged from 16 to 35 years with acute lymphoblastic leukemia, without greater toxicity and a best survival free of leukemia. The count of $> 5\%$ of blasts and the delay in the execution of the stages of the chemotherapy regimen are the stronger negative prognostic factors. (Gac Med Mex. 2016;152:651-8)

Corresponding author: Manuel Antonio López-Hernández., heloma1910@gmail.com

KEY WORDS: Chemotherapy on lymphoblastic leukemia. Lymphoblastic acute leukemia. Lymphoblastic leukemia in adolescents. Lymphoblastic leukemia in young adults.

Antecedentes

La LAL tiene un pronóstico claramente relacionado con la edad: en los niños es una enfermedad relativamente controlable y en los adolescentes el pronóstico es mejor que en los adultos y viejos. La enfermedad es biológicamente distinta en diferentes edades, como se reconoce desde hace muchos años, lo que explica su diferente respuesta al tratamiento. Así, los inmunofenotipos de peor pronóstico son más frecuentes conforme aumenta la edad: en los adultos predominan los linajes T y B maduro¹. Las alteraciones citogenéticas consideradas de buen pronóstico (hiperdiploidías) son más frecuentes en los niños y las de mal pronóstico Ph(+), en los adultos².

En los últimos años se ha enfatizado la necesidad de emplear protocolos de QT intensiva, de «tipo pediátrico», en adolescentes y adultos jóvenes³⁻⁶, en vistas de los mejores resultados obtenidos que con los clásicos protocolos de QT no intensiva, de «tipo adulto».

En el año 2001, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se inició un estudio prospectivo y comparativo en el que se incluyeron enfermos con LAL de 16 a 21 años y se usaron dos programas: el LALA para adultos (en esa época, los mayores de 15 años) y el LALIN, entonces empleado exclusivamente para los menores de 16 años. Los resultados fueron ventajosos para quienes recibieron el segundo programa⁷. En el año 2007 se decidió utilizar el programa LALIN en enfermos de 15 a 35 años, con apoyo en nuestros resultados y en los informados en otras partes⁷⁻¹¹.

El propósito de este documento es informar sobre nuestra experiencia con el protocolo LALIN en pacientes de 15 a 35 años de edad. Los objetivos terminales son su eficacia, medida según la frecuencia de remisión inicial completa, SLL y SLE, y su seguridad de acuerdo al número de defunciones ocurridas durante el programa de QT.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y longitudinal en el que se incluyeron pacientes de 16 a 35 años de edad atendidos en el Servicio de Hematología de enero de 2007 a diciembre de 2013 con diagnóstico de LAL *de novo* de acuerdo a los criterios convencionales, incluyendo más del 20% de linfoblastos en la médula ósea. Se tomaron los datos de los expedientes clínicos y de la base de datos del Servicio de Hematología. No se incluyeron a los pacientes con un expediente incompleto o infiltración inicial al SNC o Ph(+). Las variables estudiadas fueron las siguientes: edad, sexo, tiempo de evolución inicial, visceromegalias, adenopatías; hematocrito, leucocitos totales, plaquetas, porcentaje de blastos en la médula ósea; clasificación citomorfológica según el grupo franco-americano-británico; inmunofenotipo y citogenética. Todos los pacientes recibieron un tratamiento con el protocolo llamado LALIN. Se registró la puntualidad con la que se cumplió el programa de QT. Se consignaron los eventos finales: falla, recaída, defunción (y su causa) o eliminación (y su causa). La meta final fue conocer la SLL y la SLE.

El programa de QT LALIN está diseñado para pacientes de 15 a 35 años y ha sido publicado en detalle⁷. Tiene fases de inducción, intensificación, consolidación y mantenimiento (Tabla 1). Cuando los leucocitos iniciales fueron superiores a $50 \times 10^9/l$, se agregó radioterapia profiláctica. Se cuantificaron los blastos en la médula ósea en el día 14 de la fase de inducción. La remisión inicial se buscó en el día 28. La suspensión electiva tuvo lugar a los dos años y medio, en remisión completa continua.

Definición de términos

- Remisión completa: desaparición de todas las manifestaciones clínicas atribuidas a la enfermedad. Normalización de la biometría hemática.

Tabla 1. Programa de QT LALIN. El metotrexato IT y la dexametasona IT durante la inducción se repiten el día 15. La asparaginasa se proporciona a 4,000,000 U/m², tres veces por semana, desde 1.0 hasta 4.8. El mantenimiento subsecuente (5.1-5.8) se aplica hasta completar dos años en remisión completa continua

Fase	Medicamento	mg/m ² /día	Días
1.0	Dexametasona	10	-4 a 0
	Metotrexato IT	12.5	1
	Dexametasona IT	5	1
	Vincristina	2	1, 8, 15, 22
	Daunorubicina	60	0 y 1
	Ciclofosfamida	750	2
	Prednisona	100	1-7 y 15-22
	Asparaginasa	4,000,000 U	8, 15, 21, 28
2.0	Citarabina	3,000	1 a 4
3.1	Metotrexato	1,000	1
	Vincristina	2	1
3.2	Prednisona	180	1 a 7
	Vincristina	2	1
4.1	Metotrexato 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	Metotrexato	650	1
4.7	Daunorubicina	40	1
4.8	Citarabina	200	3
	Mercaptopurina	100	3
5.1	Metotrexato 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	Metotrexato	650	1
5.7	Daunorubicina	40	1
5.8	Citarabina	200	3
	Mercaptopurina	100	3

Médula ósea: 0-5% de blastos, con hematopoyesis normal.

- Falla: más del 5% de blastos en la médula ósea al concluir la inducción.
- Recaída mieloide: más del 5% de blastos en la médula ósea con alteraciones en la proporción de

las células normales, después de alcanzada la remisión completa.

- Recaída en el SNC: blastos en el líquido cefalorraquídeo, en el estudio citológico, después de alcanzada la remisión de la enfermedad.

Tabla 2. Características iniciales de los pacientes incluidos

Variable	Resultado
Sexo (F/M)	30/71
Edad en años, media (límites)	21 (15-35)
Hepatomegalia (n =)	36
Esplenomegalia (n =)	34
Semanas de evolución previa, media (límites)	4 (1-25)
Hematocrito %, media (límites)	25 (10-45)
Leucocitos × 10 ⁹ /l, media (límites)	61 (0.1-550)
Plaquetas × 10 ⁹ /l, media (límites)	7 (3-810)
Deshidrogenasa láctica U/l, media (límites)	877 (112-5,950)
Inmunofenotipo (B/T)	90/11

Tabla 3. Resultados generales

Resultado	n =	%
Remisión inicial*	97	97
Sin evento	46	46
Falla	4	4
Recaída	29	29
Defunción	19	19
Eliminados [†]	3	3

*Completa.

†Abandono.

- Recaída extramieloide: infiltración a otros órganos, distintos al SNC, demostrada por histopatología.
- Retraso en la quimioterapia: la finalización del programa, por eliminación, defunción, recaída o suspensión electiva, sucede luego del 20% del tiempo proyectado.

Análisis estadístico

Las comparaciones fueron hechas con χ^2 (Fisher o Pearson) para las variables nominales; para las escalares se usaron Anova o Kruskal Wallis con $p < 0.05$ para la significancia. Las tablas de supervivencia se

calcularon con el método de Kaplan. Los intervalos de confianza se calcularon al 95%.

Resultados

Se incluyó a 101 pacientes. La frecuencia del sexo masculino duplicó la del femenino. En la tabla 2 se detallan las variables iniciales. Menos de la mitad de los pacientes mostraron esplenomegalia o hepatomegalia; en 21 enfermos la magnitud de una u otra rebasó los 5 cm, y se acompañó de adenomegalias, en 2-3 regiones, en 15 pacientes. Al ingresar, se encontraron tres infiltraciones en el mediastino (con estirpe T) y una en la retina. La cuenta media de blastos en la sangre fue del 46% (0-100%) y en la médula ósea, del 83% (30-100%). Los tipos citomorfológicos L1, L2 y L3 fueron del 38, el 59 y el 4%, respectivamente. La estirpe, según el inmunofenotipo, fue de los tipos B (90%) y T (11%). En 63 enfermos el cariotipo mostró resultados: 11 con hiperdiploidía y 9 con hipodiploidía; 5 con translocaciones distintas a t (9:22) y una inversión en 9q; los demás fueron normales, y en 38 no se practicó.

En tres pacientes no hubo una remisión inicial completa (3%). En la tabla 3 se muestran los resultados generales del tratamiento. Los sitios de recaída fueron los siguientes: mieloide en 26 casos (90%) y en el SNC en 3 (7%); en un paciente fue en la piel, que precedió tres semanas a la recaída mieloide. Las causas de muerte fueron infección en 14 pacientes (74%) y hemorragia en 5 (26%). La distribución de defunciones entre pacientes con menos de 22 o más de 21 años fue semejante ($p = 0.55$). Los enfermos eliminados lo fueron por abandono. Sólo un paciente pasó a trasplante alogénico.

Se registró la puntualidad con que se aplicaron los ciclos de QT. La suma, en todos los pacientes, fue de 871 ciclos. La administración fue puntual en el 68.3% de los casos, y en el 31.7% hubo retraso debido a las siguientes causas: toxicidad mieloide (con o sin infección) en 23 pacientes, toxicidad hepática en 5 y por razones administrativas en 3.

La probabilidad de SLE a los 60 meses fue de 0.44 (mediana de 40 meses con un intervalo de confianza de 0.17-0.49). La probabilidad de SLL a los 60 meses fue de 0.58. En las figuras 1 y 2 se muestran las tablas de supervivencia. No se encontraron diferencias, en estos resultados, al comparar a los pacientes de 16 a 21 años con los de 22 a 35 ($p = 0.98$).

Se analizaron todas las variables en busca de hechos con significado predictivo. Se comportaron como

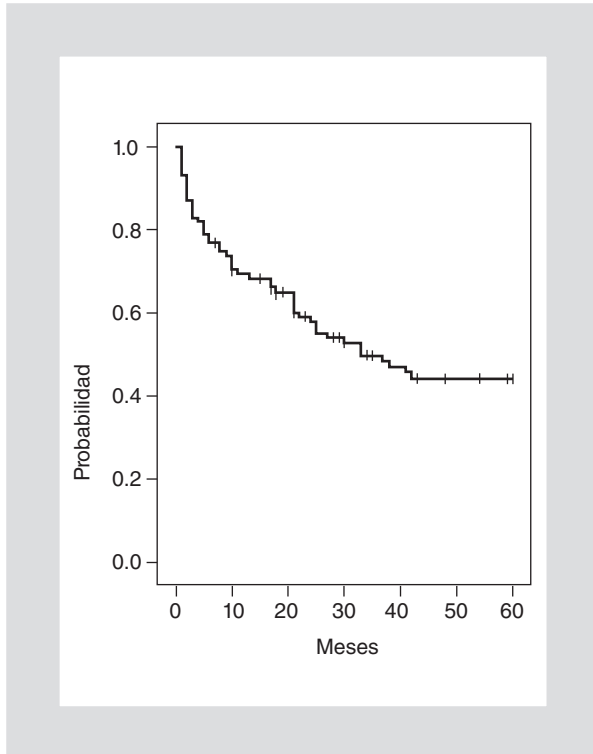


Figura 1. Probabilidad de SLE a los cinco años.

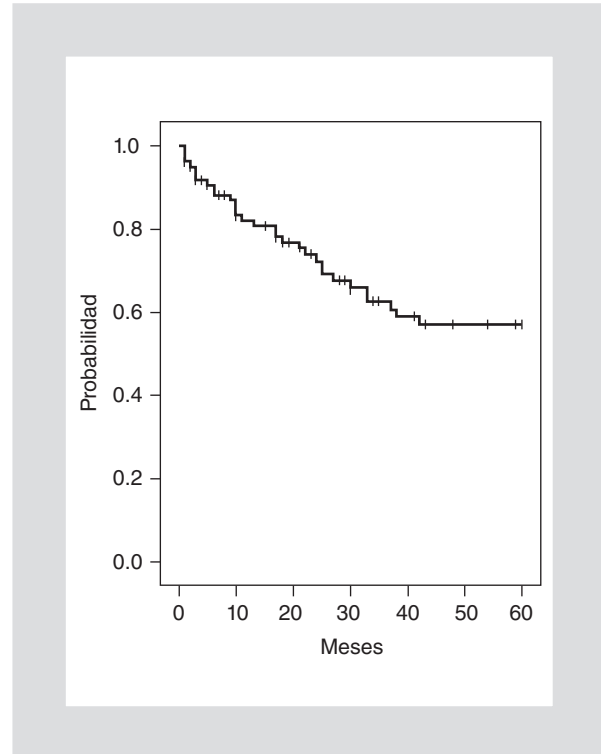


Figura 2. Probabilidad de SLL a los cinco años.

datos con pronóstico negativo los cariotipos con hipodiploidía, translocación o inversión ($p = 0.001$), la existencia de más del 5% de blastos en la médula ósea en el día 14 durante el esquema de inducción ($p = 0.0001$) y el retraso en el cumplimiento del programa de QT ($p = 0.0001$). El resto de variables no tuvieron significado pronóstico.

Discusión

Existen varias observaciones indicativas de mejores resultados terapéuticos con los programas de QT intensiva de tipo pediátrico en adolescentes y adultos jóvenes que con los de adultos. Además de los conocidos factores biológicos adversos, se han descrito menores oportunidades de ingresar a protocolos subvencionados, aspectos psicosociales desfavorables, carencias económicas y otros. Esto motiva que se insista en crear un conjunto específico, denominado *Adolescent and Young Adult*^{12,13}, que atienda sus diferentes características. Hay que considerar las particularidades propias de los pacientes de estas edades, y no manejarlos como niños o adultos mayores.

Los adolescentes y adultos jóvenes tienen, en efecto, ciertas peculiaridades biológicas¹⁴. Una de ellas,

desde el punto de vista epidemiológico, es el evidente predominio del sexo masculino, un hecho advertido desde hace mucho tiempo¹⁵ y que no parece corresponder a un sesgo del presente estudio. Desde 1986 hasta 2014, en nuestro servicio, se han atendido 931 casos nuevos de LAL, incluyendo 286 niños. En menores de 15 años, el porcentaje en los sexos femenino y masculino es del 49 y el 51%; en los pacientes de 16 a 35 años, del 40 y el 60%; y en los pacientes con más de 35 años, del 53 y el 47%. Según nuestra experiencia, después de los 15 años y hasta los 35 hay un predominio significativo del sexo masculino ($p = 0.0005$).

En México se han probado en adultos esquemas de QT originalmente diseñados para niños¹⁶, con un seguimiento de hasta 144 meses, y la probabilidad de SLL ha sido del 35%, pero se incluyeron casos de Ph(+) y algunos no recibieron inhibidores de la tirosin cinasa porque no estaban disponibles.

En este informe, los resultados terapéuticos a los cinco años, evaluados por la frecuencia de remisión inicial completa, SLL y SLE, sin diferencias entre los menores de 22 años y los mayores de 21, resultan comparables con los informados en otros estudios¹⁷⁻¹⁹. Son mejores que los de un control histórico

de 53 pacientes atendidos en nuestro servicio, en donde se empleó un protocolo para adultos, con una SLL del 34% a los cinco años ($p = 0.03$). La elevada frecuencia de remisión inicial no es un hecho sorprendente, y sí una observación común en casi todos los protocolos vigentes. Los esquemas de QT intensiva y pocos periodos de reposo, de tipo pediátrico, han comenzado a utilizarse en el curso de este siglo y hay varias evidencias en favor de su eficacia. Existe un minucioso metaanálisis²⁰ que así lo demuestra, con estudios en diferentes partes. Inicialmente, estos protocolos se aplicaban a adolescentes, por lo general pacientes de hasta 21 años de edad, pero progresivamente el límite se ha ido extendiendo hasta la vecindad de los 35 años, y la eficacia se ha conservado.

La toxicidad asociada a estos programas intensivos no ha mostrado ser inaceptable en los pacientes mayores de 21 años. En nuestro estudio, la toxicidad, evaluada por el mismo número de muertes, fue la misma en mayores y menores de 21 años. Otros estudios ya citados también la consignan semejante.

La mejor eficacia y la comparable toxicidad han estimulado la aplicación de estos protocolos en pacientes mayores de 35 años. En una revisión sistemática²¹ se encontró una SLL semejante, del 57%, a los tres años en dos grupos de enfermos: 14-30 y 31-60 años, y la toxicidad fue la misma. En un estudio italiano con pacientes de 18 a 50 años de edad y un protocolo pediátrico, la SLL a los cuatro años fue del 69%. Hay opiniones optimistas según las cuales puede llegar a ser innecesario trasplantar a la mayoría de adolescentes y adultos jóvenes con esta nueva estrategia²². Tales hechos señalan la conveniencia de aplicar los protocolos de tipo pediátrico a pacientes mayores de 35 años, fenómeno que seguramente será cada vez más común. Con todo, parece difícil que con los fármacos hasta ahora usados en QT se alcancen los resultados obtenidos en menores de 15 años. Resulta necesario contar con nuevos compuestos que tengan mecanismos de acción diferentes. En este sentido, el blinatumomab, un anticuerpo que se enlaza a las células positivas a CD19 y CD3, e inicia la activación de las células T y la destrucción de blastos (CD19 positivos) mediante perforina, ha mostrado muy buenos resultados en las fases I y II. A finales del año pasado la *Food and Drug Administration* (EE.UU.) aprobó su empleo²³.

El propósito inmediato de identificar indicadores pronósticos es estratificar a los pacientes en grupos

de riesgo bajo o alto. Los primeros tienen buenas posibilidades de curación con la QT y los segundos tienen posibilidades razonables de curarse con un trasplante en la primera remisión completa²². Se pueden identificar algunos factores pronósticos desde antes de que el tratamiento se inicie: edad, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo y citogenética, entre otros. En un informe reciente de 353 enfermos Ph(-) de 18 a 65 años de edad el análisis multivariado identificó, como factores de mal pronóstico antes de evaluar respuesta al tratamiento²⁴, la infiltración inicial al SNC, la cuenta leucocitaria superior a $30 \times 10^9/l$ y el linaje T. Luego de recibir QT se agregaron la falta de asparaginasa en la inducción y la obtención de la remisión inicial en más de cuatro semanas. Antes de iniciar el tratamiento nosotros sólo encontramos influencia negativa en el cariotipo y después de iniciada la QT hallamos, como factores adversos, la existencia de más del 5% de blastos en la médula ósea el día 14 de la inducción y el retraso en la puntualidad para aplicar el esquema de QT.

Hay diversos informes que señalan datos pronósticos similares a los anteriores. No obstante, el dato actualmente más apreciado es la determinación de enfermedad mínima residual (EMR)²². Los métodos para determinarla se apoyan en la determinación de inmunofenotipos, la de secuencias de inmunoglobulinas o la investigación de genes de fusión asociados con alteraciones cromosómicas. La sensibilidad de estos métodos es de 10^{-3} a 10^{-5} (del 0.1 al 0.001%). La eficacia de la determinación de la EMR se advierte al comparar el 54-74% de SLL, si es negativa, con el 17-40%, si es positiva. Se advierte que, desafortunadamente, el 26% o más de pacientes adultos van a recaer, a pesar de la EMR negativa²². Se usa mucho la determinación mediante inmunofenotipo y hay informes según los cuales, si se evalúa al final de la inducción y consolidación, es el único factor pronóstico confiable para la SLL^{25,26}. La estrategia más utilizada es continuar con la QT, si hay una buena respuesta según la EMR; si no, es preferible pasar al trasplante²⁷.

En nuestro estudio no se determinó la EMR por carecer de la tecnología adecuada. Se reemplazó con la cuenta de blastos en el día 14. Esta manera de averiguar la remisión citológica se usa desde hace varios años. Encontramos un valor pronóstico negativo, y muy significativo, si la cuenta era superior al 5%. Es un método impreciso e inexacto, si se compara con la determinación molecular o por inmunofenotipo, pero útil una vez que las cuentas elevadas invariablemente

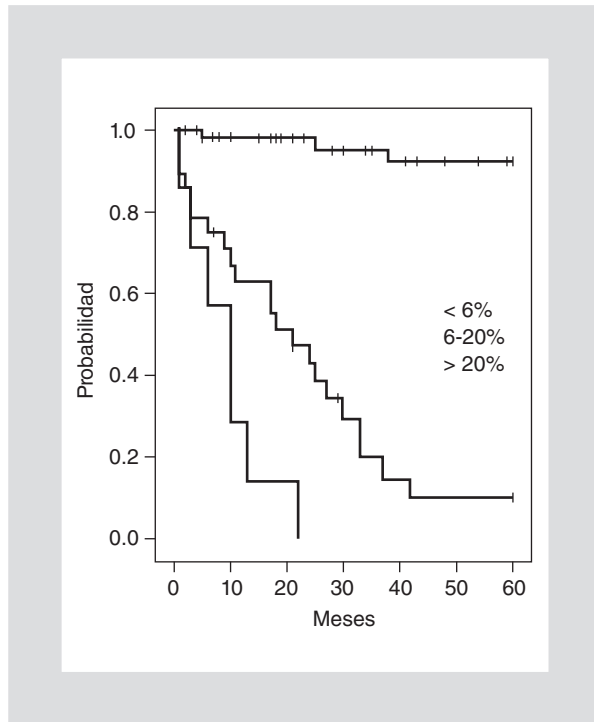


Figura 3. Probabilidad de SLL a los cinco años: influencia de la cantidad de blastos en la médula ósea el día 14 de la inducción ($p = 0.0001$).

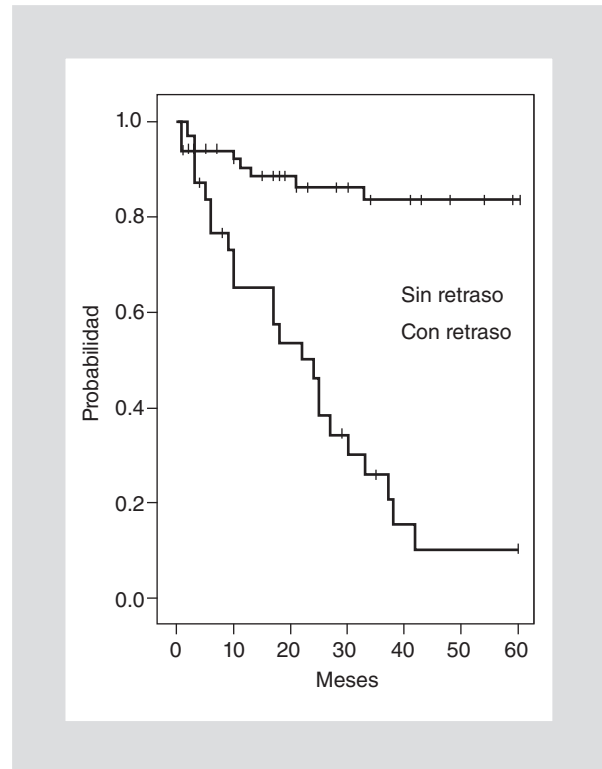


Figura 4. Probabilidad de SLL a los cinco años: influencia del retraso en la puntualidad del programa terapéutico ($p = 0.0001$).

se asocian con fallas o recaídas. En cambio, entre los pacientes con cuentas menores al 6%, sólo cuatro recayeron (5%).

Encontramos que tuvo valor pronóstico, y un gran peso estadístico, la falta de puntualidad en el cumplimiento del programa de QT. Debe tenerse en cuenta que la aplicación de un protocolo de tipo pediátrico no sólo implica cambios en la QT, sino que también requiere puntualidad pediátrica. En nuestros casos encontramos retraso en casi la tercera parte de los ciclos, y la impuntualidad se debió, la mayoría de las veces, a un retraso en la recuperación mieloide, a pesar del uso de factor estimulante de colonias de granulocitos. De los 66 enfermos que tuvieron menos del 6% de blastos en el día 14 de la inducción sólo el 15% llegaron a cursar con retraso. De los 35 casos con más del 5% de blastos el 63% llegaron a cursar con retraso ($p = 0.0001$) (Figs. 3 y 4). Esto indica que la velocidad de la recuperación mieloide durante el tratamiento está influenciada por la respuesta inicial a la QT.

Conclusión

Se puede aplicar un programa de QT de tipo pediátrico a enfermos con LAL Ph(-) con edades compen-

didadas entre los 16 y los 35 años sin que se produzca un incremento en la toxicidad y con una probabilidad de SLL a los cinco años de 0.58. La cuenta de más del 5% de blastos en la médula ósea el día 14 de la inducción y el retraso en la aplicación de las fases del programa de QT son los dos factores pronósticos de mayor peso.

Bibliografía

1. Pullen J, Schuster JJ, Borowitz M, 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;13:1696-707.
2. Radich JP. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001;15:21-36.
3. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, 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;85:2025-37.
4. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18:547-61.
5. DeAngelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. En: Berliner N, Lee SJ, Linenberger M, Vogel-sang GB, eds. *Hematology 2005*. The American Society of Hematology. 1.ª ed. Washington; 2005. p. 123-30.
6. Ruiz-Argüelles G, Apreza-Molina MG. Resultados del tratamiento de leucemias agudas en adolescentes. *Rev Invest Clin*. 1997;49:271-5.

7. López-Hernández MA, Alvarado-Ibarra M, Jiménez AR, De Diego-Flores J, González-Avante CM. Adolescentes con leucemia aguda linfoblástica de novo: eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico vs uno de adultos. *Gac Med Mex.* 2008;6(144):485-9.
8. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol.* 2003;21:774-80.
9. Ribera JM, Oriol A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:1033-42.
10. Colovic M, Bogdanovic A, Jankovic G. Long-term survival in acute lymphoblastic leukaemia in adults treated according to the LALA 87 protocol. *Chemotherapy.* 2003;49:138-45.
11. Ron R, Ofir W, Liat V, Anat GG, Ofer S, Pia R. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2012;87:472-8.
12. Shaw PH, Reed DR, Yeager N, Zebrack B, Castellino SM, Bleyer A. Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology in the United States: A Specialty in Its Late Adolescence. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015. [Epub ahead of print].
13. Rizzari C, Putti MC, Colombini A, et al. Rationale for a pediatric-inspired approach in the adolescent and young adult population with acute lymphoblastic leukemia, with a focus on asparaginase treatment. *Hematol Rep.* 2014;6(3):5554-61.
14. Sender, Zabokrtsky KB. Adolescent and young adult patients with cancer: a milieu of unique features. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015. [Epub ahead of print].
15. Heath CW. Epidemiology and hereditary aspects of acute leukemia. En: Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA. *Neoplastic diseases of the blood.* Nueva York: Churchill Livingstone; 1991. p. 157-68.
16. Ruiz-Delgado GJ, Macias-Gallardo J, Lutz-Presno J, Montes-Montiel M, Ruiz-Arguelles G. Outcome of adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired therapy: a single institution experience. *Leukemia Lymphoma.* 2011;52:314-6.
17. Puga B, Guerra C, Molina J, et al. Adolescent and young adult Philadelphia negative B cell acute lymphoblastic leukemia: results of the Chilean protocol LLA 15-30. *Rev Med Chil.* 2014;142(6):707-15.
18. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2015;29(3):526-34.
19. Díaz-Ruiz R, Aguilar-López L, Vega-Ruiz A, Garcés-Ruiz O, Nava-Zavala A, Rubio-Jurado B. Analysis of clinical-biological features of adult acute lymphoblastic leukemia. *Gac Med Mex.* 2015;151(2):150-6.
20. Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2012;87:472-8.
21. Zhao X, Wei H, Lin D, et al. Optimal treatment of adult Ph negative acute lymphoblastic leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2014;35(10):873-9.
22. Hoelzer D. Personalized medicine in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematológica.* 2015;100(7):855-8.
23. Dahl J, Mace M, Kantarjian H, Jabbour E. Blinatumomab for the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Drugs Today (Barc).* 2015;51(4):231-41.
24. Wang J, Huang X, Jiang B, et al. Prognostic factors of adult Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2015;36(1):10-5.
25. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1595-604.
26. Schrappe M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014(1):244-9.
27. Bassan R, Spinelli O. Minimal Residual Disease Monitoring in Adult ALL to Determine Therapy. *Curr Hematol Malig Rep.* 2015;10(2):86-95.