

Eficacia de un tratamiento dinámico “inspirado en adultos” para la reducción de recaídas tempranas en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda

Ramos-Peñafiel C^{1,2}, Castellanos-Sinco H¹, Olarte-Carrillo I², Santoyo-Sánchez A¹, Rozen-Fuller E¹, León-González G¹, Kassack-Ipiña JJ¹, Montaña-Figueroa E¹, Collazo-Jaloma J¹, Martínez-Tovar A²

Resumen

ANTECEDENTES: El perfeccionamiento del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto ha permitido que los pacientes jóvenes (menores de 39 años) se beneficien al ser tratados con esquemas intensivos. Desafortunadamente su implementación es difícil y requiere una curva de aprendizaje, que puede comprometer el éxito terapéutico.

OBJETIVO: Identificar la eficacia en las recaídas de un protocolo inspirado en los principales esquemas prescritos para tratar las neoplasias linfoides en comparación con el registro histórico.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, observacional, efectuado de diciembre de 2013 a septiembre de 2017 en adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital General de México acorde con un protocolo intensivo (HGMLAL13) modificable según la enfermedad mínima residual. Los resultados se compararon con la cohorte histórica (HGMLAL07).

RESULTADOS: De 340 pacientes, 75 fueron tratados de acuerdo con el protocolo intensivo (HGMLAL13) y se compararon con 265 casos correspondientes al registro histórico (57.4%). La media de edad fue de 32 años (16-79 años), en su mayoría de riesgo elevado (62.7%). La expresión del oncogén BCRABL1 se registró en 3.2% (n = 11). La frecuencia de recaídas a médula ósea fue menor en el protocolo intensivo en comparación con la cohorte histórica (21.3 vs 45.3%), la recaída aislada al sistema nervioso central fue semejante en los dos protocolos (2.7 vs 1.9%). La persistencia de una enfermedad mínima residual positiva en cualquier etapa de tratamiento (semana 12, 24 o 36) se asoció con incremento en el riesgo de recaída (OR: 2.05, 2.00 y 5.66, respectivamente). Por último, el tratamiento intensivo se comportó como factor protector contra la recaída (OR: 0.3604).

CONCLUSIÓN: La implementación de esquemas intensivos y modificables acorde con el nivel de expresión de la enfermedad mínima residual es útil para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica aguda del adulto; enfermedad mínima residual; recaída.

¹ Departamento de Hematología.

² Departamento de Biología Molecular.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: 23 de diciembre 2017

Aceptado: 21 de enero 2018

Correspondencia

Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel
leukemiachop@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Ramos-Peñafiel C, Castellanos-Sinco H, Olarte-Carrillo I, Santoyo-Sánchez A y col. Eficacia de un tratamiento dinámico “inspirado en adultos” para la reducción de recaídas tempranas en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda. Hematol Méx. 2018 ene;19(1):5-16.

Rev Hematol Mex. 2018 January;19(1):5-16.

Efficacy of a dynamic and “adult inspired” treatment for the reduction of early relapse in adult patients with acute lymphoblastic leukemia.

Ramos-Peñafiel C^{1,2}, Castellanos-Sinco H¹, Olarte-Carrillo I², Santoyo-Sánchez A¹, Rozen-Fuller E¹, León-González G¹, Kassack-Ipiña JJ¹, Montañó-Figueroa E¹, Collazo-Jaloma J¹, Martínez-Tovar A²

Abstract

BACKGROUND: The improvement of the adult acute lymphoblastic leukemia treatment has allowed identifying that young patients (under 39 years) benefit from being treated by intensive treatment protocols.

OBJECTIVE: To identify the efficacy on relapse of a protocol inspired by the main schemes used for lymphoid neoplasms, contrasting it with the historical record.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, observational study was done in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with an adult inspired intensive treatment and modifiable according to the MRD status (HGMLAL1). The results were compared with the historical record (HGML07).

RESULTS: Of the 340 patients studied, 75 were treated according to the new intensive treatment (HGMLAL13) and 265 cases with the historical record (57.4%). The average age was 32 years (16-79 years), and mostly high-risk patients (62.7%, n = 11). The expression of the BCRA1 oncogene was registered in 3.2% of the cases. The frequency of relapses to bone marrow was lower in the intensive protocol compared to the historical cohort (21.3 vs 45.3%), isolated relapse to the central nervous system was similar in the two protocols (2.7 vs 1.9%). The persistence of a positive minimal residual disease at any stage of treatment (week 12, 24 or 36) was associated with an increase in the risk of relapse (OR: 2.05, 2.00 and 5.66, respectively). Finally, intensive treatment behaved as a protective factor against relapse (OR: 0.3604).

CONCLUSION: The implementation of intensive and modifiable schemes according to the level of expression of the minimal residual disease is useful for the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia.

KEYWORDS: Adult acute lymphoblastic leukemia; Minimal residual disease; Relapse.

ANTECEDENTES

En la actualidad cada vez más pacientes con leucemia linfoblástica aguda son tratados con la combinación de diferentes agentes biológicos (anti-CD22, anti-CD20) en conjunto con blancos moleculares que contribuyen al bloqueo de diferentes vías de señalización, implicadas en el crecimiento y la proliferación de células leucémicas.¹⁻³ A pesar de esto, la estructura principal del tratamiento continúa siendo la quimioterapia; durante la inducción la combinación de antraciclinas y alcaloides de la vinca han permitido que más de 80% de los pacientes integren remisión completa, posterior a ésta la etapa de consolidación es de suma importancia debido a que se incorpora la profilaxis al sistema nervioso central para finalmente concluir con una etapa de mantenimiento con duración de alrededor de dos años, en los que se pueden agregar fármacos, como vincristina y esteroides para mejorar los resultados.^{4,5} Esta estrategia puede representarse mejor en esquemas como el Hyper-CVAD utilizado en el MD Anderson Cancer Center cuyas tasas de remisión completa son superiores a 96%, pero desafortunadamente mantienen supervivencia baja a largo plazo (30% a cinco años).^{6,7} Otros esquemas son inspirados en alguna estrategia pediátrica, uno de ellos es el utilizado por el grupo italiano GIMEMA en su ensayo ALL0288 que consideró el uso de una prefase basada en esteroides, semejante a los pacientes pediátricos.^{8,9} Otros utilizan no sólo un fragmento como la prefase, sino evalúan la eficacia de la administración de todo el esquema en pacientes considerados adultos jóvenes (menores de 39 años). Esto ha permitido identificar que la estrategia de quimioterapia también influye en la respuesta e incluso mejora la expectativa de vida muy cercana a la alcanzada en pacientes pediátricos.¹⁰⁻¹² Son diversas las causas que explican esto, entre las principales se encuentra la rápida capacidad de recuperación hematológica, en especial al administrar la quimioterapia

a intervalos más cortos, al igual que la administración de fármacos como L-asparaginasa.¹³⁻¹⁵ Desafortunadamente estos esquemas requieren una curva de aprendizaje porque por su complejidad es difícil implementarlos en centros oncológicos de adultos.^{16,17} Debido a esto desde 2015 en nuestro centro se realizó una modificación a nuestra estrategia terapéutica y se administraron esquemas de uso cotidiano (ICE, ESHAP, AVBD, gemcitabina) con la finalidad de acortar la curva de aprendizaje. Otra mejora fue la incorporación de la enfermedad mínima residual como herramienta de vigilancia y de decisión terapéutica. Desde la década pasada la enfermedad mínima residual, detectada principalmente mediante citometría de flujo, se ha convertido en uno de los principales factores de pronóstico dinámicos e independiente de la estratificación de riesgo inicial.^{18,19} Numerosos estudios efectuados principalmente en pacientes pediátricos han permitido identificar que su positividad ($> 0.01\%$) al final de la inducción, durante la consolidación o incluso previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos, se asocia con alta probabilidad de recaída.^{20,21} A diferencia de otros esquemas, el nuestro utilizó el nivel de enfermedad mínima residual para modificar la intensidad de tratamiento con la finalidad de reducir el porcentaje de recaídas y dar un enfoque más personalizado. Los resultados se compararon con el registro histórico del protocolo institucional HGMLAL07.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que de diciembre de 2013 a septiembre de 2017 se incluyeron pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda *de novo*, bajo los criterios morfológicos del grupo Franco-Américo-Británico (FAB) y corroborados mediante citometría de flujo, atendidos en el Hospital General de México, que alcanzaron remisión completa ($< 5\%$) posterior a las primeras cuatro semanas de tratamiento.

La profilaxis al sistema nervioso central se realizó mediante punciones lumbares al término de la inducción y posteriormente cada dos meses hasta la etapa de mantenimiento. En caso de expresar el oncogén BCR-ABL1 se adicionó al tratamiento imatinib 400 mg vía oral cada 24 horas los primeros 14 días de cada ciclo. Debido a que el principal criterio de inclusión fue que los pacientes se encontraran en remisión completa se excluyeron todos los pacientes resistentes o que alcanzaran remisión completa en un lapso mayor a cuatro semanas.

Tratamiento general

El protocolo HGMLAL13 (**Figura 1**) se comparó con el registro histórico HGMLAL07.²² A diferencia del protocolo institucional HGMLAL07 el protocolo utilizó el valor de la enfermedad mínima residual a las semanas 12 y 24 y previo al inicio del mantenimiento con la finalidad de modificar la intensidad de la quimioterapia. En caso de contar con un donador HLA compatible, se refirió al área de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Análisis estadístico

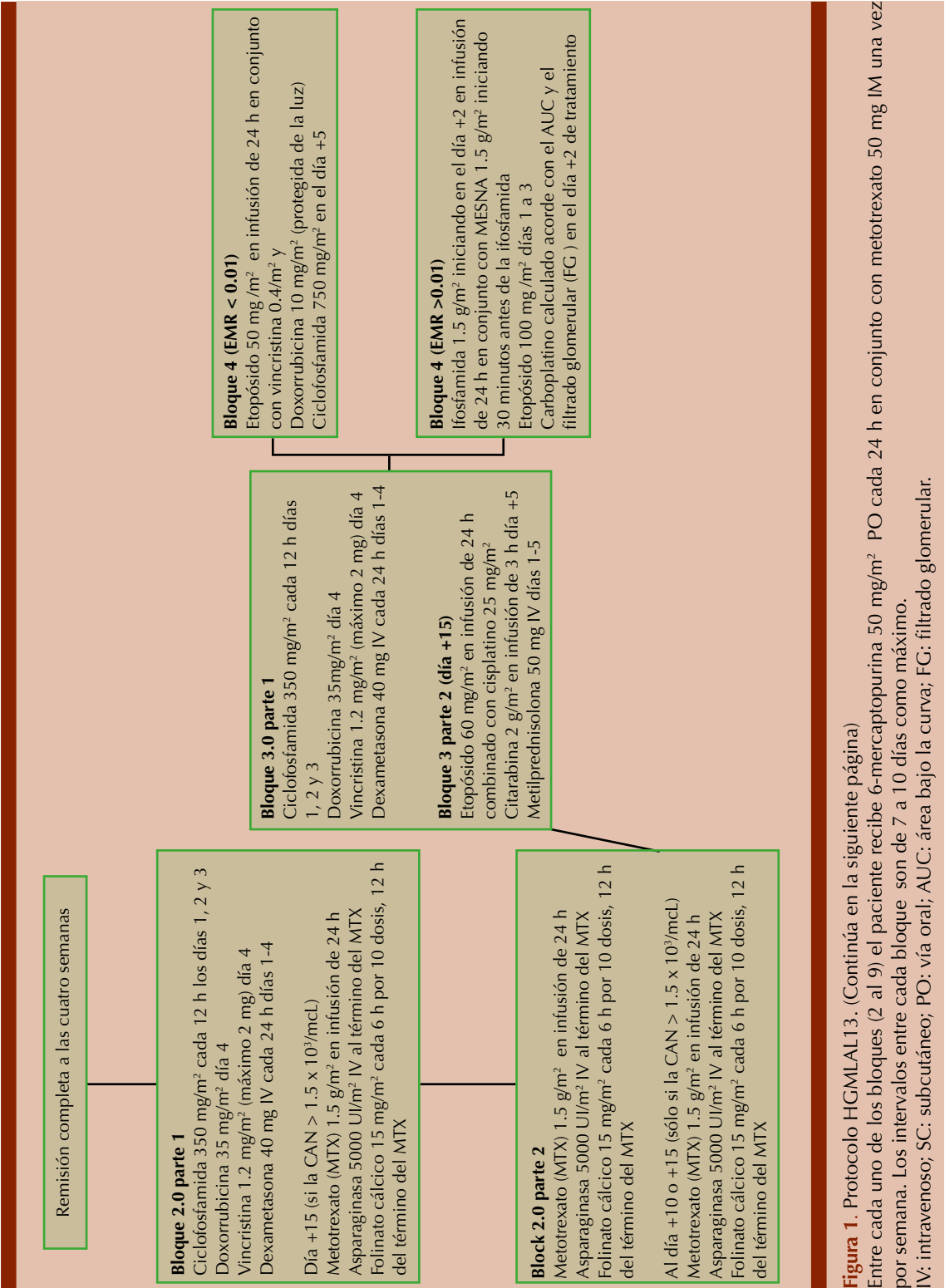
Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0. La diferencia de medias entre edad y cuenta de leucocitos se estimó mediante la prueba t de Student. Para la prueba de contraste de hipótesis se utilizó la prueba χ^2 ; se consideró significativo un valor $p < 0.05$ (IC95%). El análisis de supervivencia se realizó mediante la prueba de Kaplan-Meier, para la comparación de grupos en cuanto a la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad se utilizó la prueba log-rank 2. Para la estimación del riesgo de recaída en los dos grupos de tratamiento como la utilidad de la enfermedad mínima residual se utilizó el cálculo de la razón de momios.

RESULTADOS

De los 340 pacientes registrados con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda *de novo*, 265 pacientes (57.4%) correspondieron a la cohorte histórica tratada con un protocolo conservador (esquema HGMLAL07) y 75 pacientes al protocolo institucional HGMLAL13 inspirado en quimioterapia de adultos (22.1%). En cuanto al género los grupos fueron homogéneos, en su mayoría del género masculino ($n = 189$, 55.6%). La media de edad fue de 32 años (intervalo: 16-79 años), fue ligeramente menor para el protocolo HGMLAL13 (28 *versus* 33 años). En cuanto a los factores de riesgo de recaída, la media de leucocitos al diagnóstico fue de $54.83 \times 10^9/L$, ésta fue semejante en las dos cohortes (56.2 vs $54.4 \times 10^3/\mu L$, $p = 0.366$, IC95%). En cuanto a la expresión del oncogén BCRABL1, sólo 3.2% de los casos lo expresaron al diagnóstico ($n = 11$). Al conjuntar los diferentes factores de riesgo, la mayor parte de los casos correspondió a un riesgo alto ($n = 211$, 62.1%); éste comportamiento fue semejante entre los dos protocolos (61.9 vs 62.7%). Las características generales de los pacientes se describen en el **Cuadro 1**.

Recaídas

Al analizar las dos cohortes, 40% ($n = 136$) tuvo recaída, el principal sitio fue la médula ósea, seguido de la infiltración al sistema nervioso central. En cuanto a la frecuencia de recaída, entre los grupos de tratamiento, ésta fue menos frecuente en el grupo de HGMLAL13 ($n = 16$, 21.3%) en comparación con el protocolo HGMLAL07 ($n = 120$, 45.3%). La recaída aislada a sistema nervioso central se registró en dos casos en el protocolo HGMLAL13 (2.7%) y en 5 casos en el protocolo HGMLAL07 (1.9%).



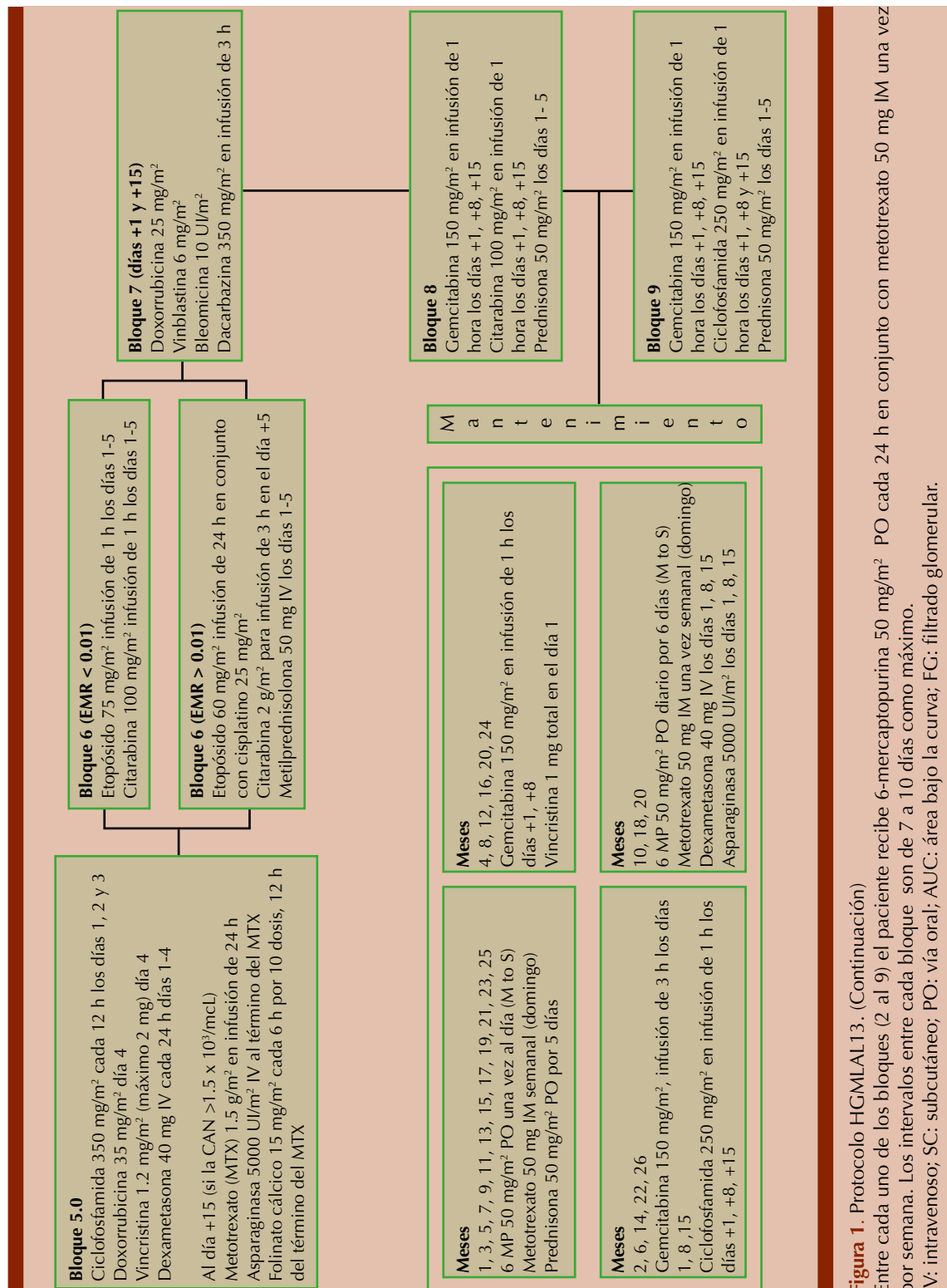


Figura 1. Protocolo HGMLAL13. (Continuación)

Cuadro 1. Características generales de los pacientes

	Corte histórica, n = 265	HGMLAL13, n = 75	Valor de p
Edad (años)	33 (16-79)	28 (16-68)	0.067
Género			
Masculino, núm. (%)	140 (52.8)	49 (65.3)	
Femenino, núm. (%)	125 (47.2)	26 (34.7)	
Riesgo			
Habitual, núm. (%)	101 (38.1)	28 (37.3)	
Alto, núm. (%)	164 (61.9)	47 (62.7)	
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	50.6 (0.1-850)	56.2 (0-865)	0.366
Infiltración al sistema nervioso, núm. (%)	5 (1.9)	2 (2.7)	
BCRABL1, núm. (%)	9 (3.4)	2 (2.7)	
Recaídas, núm. (%)	120 (45.3)	16 (21.3)	
Tiempo medio para la recaída (días)	360 (45-2930)	435 (22-1432)	
Recaída aislada al sistema nervioso, núm. (%)	15 (5.7)	2 (2.7)	

Factores de pronóstico asociados con la supervivencia

La media de seguimiento para el protocolo institucional fue de 487 días (intervalo: 32-1420 días) y 440 días (intervalo: 33-1834 días) para el registro histórico. A 1000 días de seguimiento la supervivencia global de las dos cohortes fue de 38%, pero al analizar de manera individual los dos esquemas de tratamiento la supervivencia fue de 40% para el protocolo HGMLAL07 y de 48% para el esquema HGMLAL13, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.003$, IC95%). Semejante a esto, la supervivencia libre de enfermedad también favoreció al esquema intensivo sobre el registro histórico (48 vs 32%, $p = 0.000$, IC95%). La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad se describen en las **Figuras 2 y 3**.

Al analizar de manera individual cada uno de los factores de riesgo, la cuenta de leucocitos mayor de $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ fue un factor de riesgo constante, pero al analizar el tipo de tratamiento como factor de riesgo, los pacientes tratados mediante

un protocolo más conservador mostraron mayor riesgo de recaída en comparación con una estrategia intensiva ($p = 0.004$, IC95%). El efecto de los diferentes factores de riesgo en el porcentaje de recaídas se describe en el **Cuadro 2**.

Factores de pronóstico identificados en la cohorte HGMLAL13

De los pacientes tratados con el protocolo HGMLAL13 la mayoría correspondió a un riesgo elevado al diagnóstico (62.7%). El 26.7% ($n = 20$) tenía más de 35 años al diagnóstico y 38.7% ($n = 29$) más de $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ leucocitos. Al analizar las diferentes variables de riesgo, sólo la edad menor de 35 años se consideró estadísticamente significativa ($p = 0.009$, IC95%).

La enfermedad mínima residual a la semana 12 de tratamiento se encontró positiva en 73.3% de los casos, el grupo de pacientes con más de $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ leucocitos mostraron mayor frecuencia de enfermedad mínima residual positiva (66.7%). Al analizar los valores de pronóstico para esta cohorte, la edad mayor a 35 años se

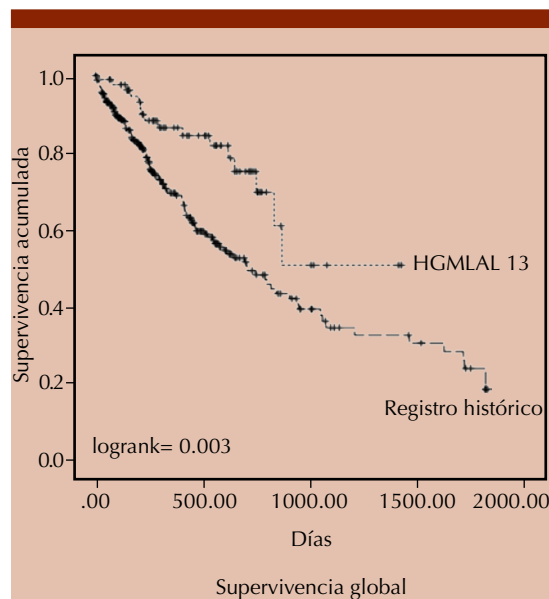


Figura 2. Supervivencia global.

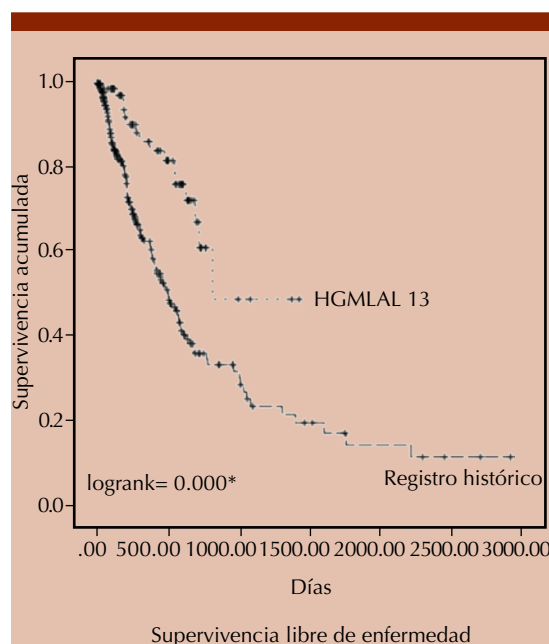


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad.

asoció con recaída temprana ($p = 0.009$, IC95%), pero la positividad de la enfermedad mínima residual a las semanas 12, 24 y 36 se comportó como factor de riesgo de recaída, los pacientes que se mantuvieron con positividad de la enfermedad mínima residual a la semana 36 tuvieron mayor riesgo (OR 5.6, IC95%). **Cuadro 3**

Toxicidad y tratamiento de soporte

Todos los pacientes se mantuvieron con dosis de factor estimulante de colonias independientemente de la etapa terapéutica. La principal toxicidad fue hematológica (neutropenia, 43.4%), ocurrió principalmente en el bloque 3, 8 y 9. La mucositis se reportó en 16.7% de los casos, exclusivamente se registró en los bloques 2 y 5 que contenían dosis altas de metotrexato. La toxicidad pulmonar (patrón restrictivo respiratorio) se registró en un solo caso. Al momento no se ha registrado trombosis o pancreatitis asociada con la administración de asparaginasa. El soporte transfusional plaquetario sólo se indicó en los casos con menos de $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas o con hemorragia.

DISCUSIÓN

La búsqueda de mejores resultados para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto exige cada vez más la personalización de los diferentes tratamientos, basados no sólo en la edad, sino en el perfil molecular de la enfermedad. Debido a esto, en nuestra institución se diseñó un régimen “inspirado en adultos” que combina en la etapa de consolidación diferentes estrategias terapéuticas de primera y de segunda línea en linfomas (ABVD, ICE, ESHAP)^{17,23-25} en conjunto con fragmentos de diferentes esquemas, como el Hyper-CVAD, y finalmente durante la etapa de mantenimiento (26 meses) la intensificación se basó principalmente en fármacos, como gemcitabina y L-asparaginasa en lugar exclusivamente de vincristina,²⁶⁻²⁹ esto con la

Cuadro 2. Efecto de las diferentes variables en el pronóstico

Variables clínicas	OR (IC95%)	Valor de p (IC95%)
Leucocitos > 30 x 10 ³ /μL	0.8913 (0.5663-1.4027)	0.443
Edad > 35 años	0.6792 (0.4254-1.0844)	0.128
Riesgo alto	0.7326 (0.4695-1.1433)	0.403
Tratamiento intensivo (HGMLAL13)	0.3604 (0.2269-0.5724)	0.005
BCRABL1	1.8137 (0.5424-6.0653)	0.032

Cuadro 3. Efecto de las diferentes variables clínicas y la positividad de la enfermedad mínima residual (EMR) en la frecuencia de recaída

Variables clínicas	OR (IC95%)	Valor de p (IC95%)
Leucocitos > 30 x 10 ³ /μL	0.7619 (0.3523-1.6475)	0.203
Edad > 35 años	0.5756 (0.2592-1.2784)	0.009
Riesgo alto	0.8229 (0.3848-1.7597)	0.519
BCRABL1	5.6757 (0.4999-64.4417)	0.988
EMR semana 12	2.0588 (0.2022-0.9603)	0.610
EMR semana 24	2.0000 (0.3177-12.5885)	0.460
EMR semana 36	5.6667 (0.8177-39.2689)	0.079

EMR: enfermedad mínima residual.

finalidad de compensar el escaso apego a los fármacos orales, como 6-mercaptopurina, en especial en la población hispana.^{30,31} Al analizar los resultados, el principal objetivo fue la reducción en el porcentaje de recaídas, en especial durante el primer año del tratamiento. Respecto a esto y comparando con nuestro registro histórico, el porcentaje de recaídas fue menor (20 vs 49.3%). Otro de los resultados significativos fue acerca de la seguridad porque la mortalidad asociada con el tratamiento también disminuyó. Esto es uno de los principales aspectos al momento de evaluar una nueva combinación terapéutica porque, por ejemplo, esquemas como el Hyper-CVAD se han asociado con elevada mortalidad, en especial en pacientes que están en remisión.³²⁻³⁷ En gran medida, la reducción de la mortalidad se justifica debido a las mejoras en la terapia de soporte (principalmente con la administración continua de estimulantes de colonias de granulocitos) y, en

segundo lugar, a la cotidianeidad de los bloques de consolidación porque al reducir la curva de aprendizaje la identificación de los diferentes eventos adversos de cada tratamiento fue más sencilla. El segundo objetivo fue validar a la enfermedad mínima residual como herramienta de decisión terapéutica para ajustar la intensidad del tratamiento, reducir la toxicidad y principalmente prevenir las recaídas tempranas. Hasta el momento la persistencia de la enfermedad mínima residual se ha asociado con mayor riesgo de recaída durante cualquier etapa de tratamiento, los principales momentos al final de la inducción a la remisión e incluso previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos.^{19,37,38} En nuestra serie se realizaron tres puntos de corte para la detección de la enfermedad mínima residual (semanas 12 y 24 y previo a mantenimiento o semana 36). La persistencia de una enfermedad mínima residual positiva definida por un valor

superior a 0.01% del total de las células detectadas en cualquiera de estas etapas se asoció con mayor riesgo de recaída, en especial en la etapa previa al inicio del mantenimiento.

Esto sugiere que semejante al modelo pronóstico basado en riesgos (estándar, alto, muy alto), la principal utilidad de la enfermedad mínima residual, más que ser una herramienta de estratificación, es ser un factor dinámico que pueda prevenir una recaída, en especial temprana.³⁹

Por último, a pesar de los avances en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto la quimioterapia es aún la principal herramienta para la erradicación de las células leucémicas. Desde el punto de vista histórico, desde la administración de esquemas de poliquimioterapia, la principal modificación del esquema de tratamiento se basaba en la edad del paciente para posteriormente adaptarlo acorde con el tipo de riesgo o anormalidad citogenética (por ejemplo, cromosoma Philadelphia). Acorde con esto, desde hace más de 10 años y gracias a diversos estudios observacionales, se logró identificar que los pacientes adultos jóvenes (actualmente considerados el grupo AYA) que son atendidos con un protocolo pediátrico tienen mejor pronóstico. Los primeros estudios acerca de esta estrategia incluyen el de Boissel y colaboradores en Francia, en el que compararon los resultados de dos cohortes, la primera tratada con un protocolo de pacientes adultos (LALA-94) y el segundo con un protocolo pediátrico (FRALLE 93); este último basado en mayor dosis de esteroides (cinco veces), alcaloides de la vinca (tres veces) y asparaginasa (20 veces). Al analizar los resultados, los pacientes tratados con un esquema pediátrico mostraron mejor tasa de remisiones completas, al igual que mejor supervivencia libre de enfermedad (remisión completa: 94 vs 83% y supervivencia libre de evento: 67 vs 41% a cinco años, respectivamente).⁴⁰ En la actualidad se ha logrado reproducir

estos resultados en diversos estudios en todo el mundo.^{12,41}

Otro punto para reflexionar fue lo descrito recientemente por Guzauskas y colaboradores al comparar el esquema Hyper-CVAD *versus* un esquema pediátrico, en donde a pesar de que el esquema pediátrico incrementó la supervivencia, redujo el puntaje de calidad de vida (QALY), en especial en las etapas de inducción e intensificación para posteriormente normalizarse hasta etapas más tardías.^{42,43}

En conclusión, la leucemia linfoblástica aguda del adulto continúa siendo un reto terapéutico que requiere vigilancia estrecha y mejora constante de los diferentes esquemas terapéuticos, en especial en adultos jóvenes. Nuestros resultados nos hacen pensar que el principal éxito terapéutico se basa en la intensidad y en la administración de los diferentes ciclos a intervalos más cortos.

Agradecimientos

Al laboratorio de Inmuno-Hematología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por el apoyo para el procesamiento y detección de la enfermedad mínima residual mediante citometría de flujo.

REFERENCIAS

1. Wei G, Wang J, Huang H, Zhao Y. Novel immunotherapies for adult patients with B lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):150.
2. Paul S, Kantarjian H, Jabbour E. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2016;91(11):1645-1666.
3. Chung C, Ma H. Driving toward precision medicine for acute leukemias: Are we there yet? *Pharmacotherapy* 2017;37(9):1052-1072.
4. Rose-Inman H, Kuehl D. Acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31(6):1011-1028.
5. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017;7(6):e577.

6. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen of adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004;101(12):2788-2801.
7. Garcia-Manero G, Kantarjian HM. The hyper-CVAD regimen in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14(6):1381-1396.
8. Burke PW, Douer D. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Acta Haematol* 2014;132(3-4):264-273.
9. Aninno L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, et al. Treatment of adult lymphoblastic leukemia (ALL): long term follow up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002;99(3):83-871.
10. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106(12):3760-3767.
11. Rytting ME, Jabbour EJ, O'Brien SM, Kanrajan. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Cancer* 2017;123(13):2398-2403.
12. Curran E, Stock W. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and Young adults. *Blood* 2015;125(24):3702-3710.
13. Boiseel N, Sender LS. Best practices in adolescent and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia. A focus on asparaginase. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2015;4(3):118-128.
14. Lanvers-Kaminsky C. Asparaginase pharmacology: challenges still. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79(3):439-450.
15. Egler RA, Ahuja SP, Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pharmacol Pharmacother* 2016;7(2):62-71.
16. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Prognostic factors and clinical advances. *Curr Hematol Malig Rep* 2016;11(5):385-394.
17. Muffly L, Lichtensztajn D, Shiraz P, Abrahão R, et al. Adoption of pediatric-inspired acute lymphoblastic leukemia regimens by adult oncologist treating adolescents and Young adults: A population-based study. *Cancer* 2017;123(1):122-130. Doi:10.1002.
18. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015;125(26):3996-4009.
19. Shaver AC, Seegmiller AC. B lymphoblastic leukemia minimal residual disease. Assessment by flow cytometric analysis. *Clin Lab Med* 2017;37(4):771-785.
20. Chen X, Wood BL. How do we measure MRD in ALL and how should measurements affect decisions. Re: ¿Treatment and prognosis? *Best Pract Res Clin Haematol* 2017;30(3):237-248.
21. Zhang M, Fu H, Lai X, Tan Y, et al. Minimal residual disease at first achievement of complete remission predicts outcome in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Plos One* 2016;11(10):e0163599 doi:10.1371
22. Appelbaum FR. Measurement of minimal residual disease before and after myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26(3):279-284.
23. Engert A, Raemaekers J. Treatment of early stage Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol* 2016;53(3):165-70.
24. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, et al. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2006;17S(4):25-30.
25. Muggia F, Diaz I, Peters GJ. Nucleoside and nucleobase analogs in cancer treatment: not only sapacitabine, but also gemcitabine. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21(4):403-408.
26. Shaw PH, Boyiadzis M, Tawbi H, Welsh A, et al. Improved clinical trial enrollment in adolescent and young adult (AYA) oncology patients after the establishment of an AYA oncology program uniting pediatric and medical oncology divisions. *Cancer* 2012;118(14):3614-3617.
27. Yang SM, Chen H, Chen YH, Zhu HH, et al. The more, the less: age and chemotherapy load are predictive of poor stem cell mobilization in patients with hematologic malignancies. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(4):593-598.
28. Piccirillo N, Vacca M, Lanti A, Ipsevich F, et al. Poor mobilizer: a retrospective study on proven and predicted incidence according to GITMO criteria. *Transfus Apher Sci* 2012;47(2):217-221.
29. Tulstrup M, Larsen HB, Castor A, Rossel P, et al. Parents' and adolescents' preferences for intensified or reduced treatment in randomized lymphoblastic leukemia trials. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(5):865-871.
30. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J. Mercaptopurine/methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36 (79):503-517.
31. Bhatia S, Landier W, Hageman L, Kim H, Chen Y, Crews KR, et al. 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2014;124(15):2345-2353.
32. Bhatia S, Landier W, Shangguan M, Hageman L, et al. Non-adherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2094-2101.
33. Ramos-Peñafiel CO, Cabrera-García Á, Rozen-Fuller E, González-León G, et al. [Comparison of the hyper-CVAD with an institutional regimen for the treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults in a hospital of Mexico]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2014;31(3):525-529.

34. Morris K, Weston H, Mollee P, Marlton P, et al. Outcome of treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with hyperfractionated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, dexamethasone/methotrexate, cytarabine: results from an Australian population. *Leuk Lymphoma* 2011;52(1):85-91.
35. Lu Q, Jeong W, Katragadda S, Seiter K, et al. High-dose cytarabine-mitoxantrone versus hyper-CVAD in adult acute lymphoblastic leukemia and Burkitt's lymphoma: a single center experience of two induction regimens. *Open Leukemia J* 2009;2:1-6.
36. Combariza JF, Casas CP, Rodriguez M, Cardona AF, et al. Adult acute lymphoid leukemia survival in patients receiving treatment with hyper-CVAD at the Instituto Nacional de Cancerología (Colombia), January 2001 to June 2005. *Rev Colom Cancerol* 2007;11(2):92-100.
37. Xu W, Li JY, Qian SX, Wu HX, Lu H, et al. Outcome of treatment with Hyper-CVAD regimen in Chinese patients with acute lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2008;32(6):930-935.
38. Sanchez J, Serrano J, Gomez P, Martinez F, et al. Clinical value of immunological monitoring of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia after allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 2002;116:686-94.
39. Hoelzer D, Arnold R, Bartram CR, Böhme A, et al. Acute lymphatic leukemia in adult. Diagnosis, risk groups and therapy. *Internist* 2002;43:1212-6;1219-22;1224-7.
40. Dworzak MN, Panzer-Grumayer ER. Flow cytometric detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk & Lymphoma* 2003;44:1445-55.
41. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, Perel Y, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 Trials. *J Clin Oncol* 2003;21:774-780.
42. Boissel N. How should we treat the AYA patients with newly diagnosed ALL? *Best Pract Res Clin Haematol* 2017;30(3):175-183.
43. Guzauskas GF, Villa KF, Vanhove GF, Fisher VL, Veenstra DL. Risk-benefit analysis of pediatric-inspired *versus* hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone protocols for acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2017;6(1):53-61.