

Leucemia linfoblástica aguda. ¿Y ahora qué?

Dr. Eduardo Dibar



CONFERENCIA

Servicio de Onco-Hematología Pediátrica,
Hospital Italiano, Buenos Aires

HEMATOLOGÍA, Vol. 1 N° 3: 129-134
Setiembre - Diciembre, 1997

La experiencia terapéutica en la LLA es uno de los mayores sucesos en la historia de la oncología clínica moderna.

Los avances fueron continuos en el éxito terapéutico en un período de 50 años, durante el cual la LLA, una enfermedad uniformemente fatal se convirtió en una enfermedad con un promedio de curación del 65-75 %.

Este extraordinario progreso terapéutico resultó de los avances que comenzaron con la identificación de un agente quimioterapéutico por Sidney Farber en 1948, seguidos del desarrollo de quimioterapia combinada y de mantenimiento en los 50 y 60 tempranos y la introducción de la profilaxis del SNC a fines de los 60 por Pinkel y col.¹

Los 70 fueron caracterizados por la introducción de programas terapéuticos con intento curativo, mientras que la década del 80, vio la rápida expansión de información sobre la biología de los procesos linfoides malignos, que permitió conocer la diversidad biológica de diversos grupos de LLA, desde el punto de vista molecular, cariotipo e inmunofenotipo con implicancias terapéuticas, ya que permitieron clasificar en diversos grupos de riesgos, y así adecuar los tratamientos según los mismos.

La intensificación de la quimioterapia sistémica luego de las experiencias del grupo alemán BFM a fines de los 70 y comienzos de los 80, duplicó la sobrevivencia libre de eventos.

Los estudios de este grupo BFM representan un escalón mayor en la evolución de la terapéutica específica de la LLA pediátrica (Riehm y col. en 1983)². Estimulado por los resultados de los trabajos pioneros del Memorial Sloan Kettering Cancer Center

(Hagbin y col. en 1974)³ y el St. Jude Children's Research Hospital (Pinkel 1971) Riehm y col. comenzaron en 1970 una serie de investigaciones basadas en la intensificación temprana del tratamiento.

Los pacientes no sólo recibían una inducción de diversos agentes y consolidación (Protocolo I), sino que eran reforzados con un tratamiento que repetía el protocolo I, aunque sustituyendo la prednisona por dexametasona y la daunorrubicina por doxorubicina (Protocolo II).

La gran contribución del grupo alemán fue introducir el concepto de reinducción en un punto estratégico del tratamiento, con el intento de continuar reduciendo la masa leucémica. Los pacientes recibían quimioterapia intensa durante los períodos de severa inmunosupresión.

El segundo estudio BFM protocolo 1976-1979 (Henze y col. 1981)⁴ reportó una SLE a 5 años del 65% con mejoría notable entre los grupos de pacientes con mal pronóstico en el pasado.

Los subsiguientes protocolos de la serie alemana consistentemente confirmaron los resultados del estudio 1976, aunque el promedio de curación no excedió las dos terceras partes de los pacientes, aparentemente debido a la limitada muerte celular alcanzada con dosis máximas toleradas de quimioterapia (Henze 1991)⁵.

La estrategia BFM encontró gran aceptación y durante los 80, se convirtió en uno de los tratamientos más empleados en niños con LLA.

En los EEUU, una serie de estudios controlados de primera línea, la serie 100 del Children Cancer Group, identificó el valor de la quimioterapia de intensificación (Protocolo II) como componente crítico del modelo alemán (Tubergen 1993)⁶.

El GATLA desde 1982⁷ desarrolló los siguientes protocolos tipo BFM: 82 (piloto) 84, 87 y 90. Los protocolos LLA 82 y 84 consistieron en fase I II y mantenimiento con reinducciones. Ambos administrados durante 36 meses. Desde 1984 se agregó radioterapia craneal a los pacientes de alto riesgo. El GATLA LLA 87 introdujo la fase M que incluía altas dosis de Metotrexate y randomizó el mantenimiento de los alto riesgo en dos ramas 1) 6-MP y MTX 2) Uso rotativo de pares de drogas sin resistencia cruzada. El protocolo LLA90 incluyó dosis incrementadas de MTX (2G/M2) y 9 bloques de poli quimioterapia en el alto riesgo, omitiendo la reinducción durante el mantenimiento. La duración total del LLA 87 y 90 fue de 24 meses.

La implementación de estos protocolos mejoró la sobrevida libre de eventos y la sobrevida total en la LLA pediátrica en la Argentina.

Sin embargo, la LLA continúa siendo un desafío para el oncohematólogo pediatra. A pesar del dramático avance terapéutico obtenido en los últimos 40 años, aproximadamente del 25 al 30% de los niños con LLA eventualmente morirá de su enfermedad.

Los estudios de laboratorio y pruebas clínicas futuros deben focalizarse en los siguientes aspectos críticos:

- A) Mejorar conocimientos de las causas biológicas de la LLA:
 - Etiología
 - Biología molecular
- B) Identificar pacientes con riesgo de recaer:
 - Factores pronósticos
 - Determinar la importancia de la enfermedad residual mínima
- C) Encontrar tratamientos más efectivos para pacientes que recaen
 - Definir el rol del Transplante de Médula Osea
- D) Disminuir toxicidad aguda y crónica de los tratamientos actuales.
 - Me referiré a los adelantos en cada uno de estos ítems.

A) Mejor conocimiento de las causas biológicas de la LLA.

Etiología

Desde el punto de vista epidemiológico diversos factores se han asociado con la leucemia pediátrica⁸.

Se conoce que diversos síndromes genéticos están asociados con un riesgo mayor de presentar leucemia pediátrica, como Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, neurofibromatosis, Síndrome de Schwachman, ataxia telangiectásica, Síndrome de Klinefelter, Anemia de Fanconi, Neutropenia congénita de Kostman.

Otros factores estudiados incluyen radiaciones ionizantes y no ionizantes, consumo de alcohol, marihuana y tabaco durante el embarazo, exposición a agentes químicos.

Hay dos teorías recientes que tratan de explicar el pico de incidencia de la LLA de los 2 a 5 años y la etiología de la leucemia en menores de 1 año.

Pico de 2 a 5 años.

Greaves y Kinlen han propuesto teorías similares pero distintas para explicar el pico de los 2 a 5 años: ambos sugieren una respuesta inusual a una infección. Kinlen especula que un agente infeccioso o viral todavía no identificado es el responsable⁹. Basado en sus propios trabajos Kinlen propone que la afluencia de individuos a una comunidad aislada para la cual no existe inmunidad para ese agente puede producir miniepidemias de leucemia.

Por otro lado, Greaves¹⁰ sugiere que la LLA común puede ocurrir por 2 mutaciones espontáneas. El especula que la primera mutación podría ocurrir intraútero, cuando las células fetales B inmaduras están dividiéndose rápidamente. La segunda mutación ocurre más tarde en la infancia, como el resultado de exposición a virus comunes. Si la exposición a agentes infecciosos es tardía, dentro del segundo o tercer año de vida, Greaves teoriza que la respuesta inmune puede ser mayor y que aquellas células B pueden ir a un "stress proliferativo", aumentando así la posibilidad de una segunda mutación. Sin embargo, él sugiere que los niños expuestos a enfermedades en forma temprana en la vida, podrían haber desarrollado una inmunidad parcial y así las células B no entrarían en el mismo stress proliferativo cuando son expuestas a agentes infecciosos más tarde.

Actualmente, hay 2 estudios epidemiológicos en los Estados Unidos y Gran Bretaña para tratar de testear estas ideas con respecto a la edad pico en LLA.

Protocolo	Pacientes	RC%	MI%	Rec MO%	Rec.SNC%	SLE% a 54 meses	SV% a 54 meses
82	212	197(93)	13(6)	23	9	51	64
84	702	625(89)	62(9)	22	10	46	60
87	590	625(89)	32(5)	17	5	51	61
90	685	642(94)	28(4)	9	3.4	60	74
p.value		0.013	0.003	0.001	0.001	0.001	0.003

Leucemia en infantes

El 80% de los infantes con leucemia demuestran una anormalidad del gen MLL en la banda 11 q 23 y este evento es posible que ocurra intraútero. Las anomalías del gen MLL también han sido observadas en las leucemias secundarias a tratamientos quimioterápicos¹¹.

Esta forma de Leucemia mieloblástica secundaria está asociada con inhibidores de la topoisómeros II incluyendo las epipodofilotoxinas, etopósido y tenopósido¹². Basado en estos hallazgos en leucemias relacionadas al tratamiento, se ha hipotetizado recientemente que la exposición materna durante el embarazo a inhibidores de la topoisomerasa II del ambiente puede estar asociada con un riesgo mayor de leucemia durante el primer año de vida.

Biología de la Leucemia

La leucemia aguda resulta de la transformación y expansión clonal de una célula progenitora en médula ósea o timo.

A diferencia de la leucemia mielóide crónica, en la cual la transformación ocurre al nivel de una célula progenitora multipotente con producción de clones de células eritroides, granulocitos, plaquetas y células linfoides B, la célula de origen de la transformación leucémica en otro tipo de leucemia es controversial. En la LLA hay evidencia que la mayoría de las leucemias de linaje B y T provienen de células ya compartimentalizadas antes que en una célula progenitora multipotente¹³. Cuando las células de las LLA de linaje B son cultivadas en medio libre de suero, ellas sufren rápidamente la apoptosis. Esta sensibilidad a la apoptosis es de relevancia porque una de las razones sugeridas para el alto grado de respuesta de la mayoría de las LLA pediátricas a la quimioterapia es que la célula progenitora leucémica retiene la sensibilidad de los progenitores B y T normales a la apoptosis inducida por drogas citotóxicas e irradiación¹³. El corolario de esta hipótesis es que la presencia de alteraciones genéticas que interfieran con la apoptosis inducida por drogas podría disminuir esta respuesta terapéutica. El gen de fusión BCR-ABL, característico de la LLA Ph+, de pronóstico pobre, ha sido reportado como inhibidor de la apoptosis.

Han sido identificados otros mecanismos que alteran la respuesta apoptótica de las células leucémicas a la quimioterapia. Las mutaciones en p 53 confieren una selectiva ventaja a las células leucémicas haciéndolas más resistentes a la apoptosis inducida por la quimioterapia^{16, 17}.

Otros factores pronósticos adversos que han sido implicados en LLA incluyen la MDR 1 que ha sido asociada con un alto grado de recaída¹⁸.

B) Identificar pacientes con riesgo de recaer

Factores Pronósticos

La identificación de factores o marcadores de evolución de la enfermedad es esencial para el desarrollo de tratamientos adaptados al riesgo. Los tratamientos contemporáneos curan actualmente el 70% de los niños con LLA. Este adelanto terapéutico ha sido obtenido en parte gracias al mejor conocimiento de la biología de esta enfermedad. Con el reconocimiento de múltiples subtipos de LLA, cada una con características biológicas y pronósticas distintas, ya no es apropiado tratar pacientes con un único protocolo, sino que debe ser enfatizado el tratamiento dirigido o adaptado a factores de riesgo.

Para facilitar comparaciones de protocolos clínicos de diversos grupos, el National Cancer Institute, efectuó una reunión de consenso con representantes del Children Cancer Group, Pediatric Oncology Group, St. Jude Research Cancer Center y el Dana Farber Cancer Institute para desarrollar una clasificación de riesgo uniforme para pacientes con LLA de linaje B. Se consideran pacientes de alto riesgo a menores de 1 año o mayores de 10 años o aquellos con un recuento de leucocitos al inicio mayor de 50.000 por mm³, y el resto es considerado de riesgo standard. Se deben reportar además el índice de ADN, respuesta al tratamiento, citogenética, inmunofenotipo y la presencia o no de infiltración inicial de SNC¹⁹.

El genotipo puede ser el factor más importante de todos. Las características genéticas asociadas con mal pronóstico incluyen el cromosoma Filadelfia (fusión BCR-ABL) y la translocación 4:11 (fusión MLL-AF4). Estudios recientes indican que el significado pronóstico desfavorable de los rearrreglos del MLL puede extenderse fuera del grupo de los infantes²⁰.

La mutación del P53²¹ o la delección de p16²² ambos genes supresores, también se correlacionan con mal pronóstico.

Actualmente, los genotipos asociados con pronóstico favorable son los hiperdiploides de más de 50 cromosomas, la dic 16²³ y el gen de fusión TEL/AML1^{23, 24}.

Uckun²⁵ y Kumagai²⁶ mostraron que el crecimiento de células leucémicas en sistemas modelo tienen significación pronóstica.

La sensibilidad a la droga de la célula leucémica en forma temprana es otro factor pronóstico de la evolución de la enfermedad, sin depender del linaje de la enfermedad²⁷. El valor predictivo de la respuesta a la monoterapia con corticoides^{28, 29} ha sido confirmado, como también la depuración rápida de blastos circulantes después de 7 días de poliquimioterapia³⁰.

Determinación de la importancia de Enfermedad Residual Mínima (ERM)

Ninguno de los factores pronósticos identifica realmente a los pacientes que requerirán un tratamiento adicional o más intenso para prevenir la recaída.

Mientras que los tratamientos actuales inducen una remisión clínica del 98% en LLA, los modelos matemáticos predicen que algunos de esos pacientes pueden tener todavía 10 a la 10 células leucémicas³¹. Actualmente, esas variaciones en la masa leucémica no puede ser tenida en cuenta en la estrategia terapéutica. Esto es, que pacientes con mayor número de células residuales leucémicas, reciben el mismo tipo de tratamiento que aquellos con menor número de células residuales o pacientes sin células leucémicas.

Los avances recientes en técnicas inmunológicas y moleculares han permitido el estudio de ERM, definida como células leucémicas residuales no detectables por examen morfológico. En teoría, la detección temprana de leucemia residual antes de la emergencia de blastos resistentes a la quimioterapia, podría permitir un tratamiento más adecuado en tiempo e intensidad.

La mayoría de los estudios que evalúan la utilidad clínica del análisis de la ERM por PCR han sido retrospectivos y basados en rearrreglos de genes receptores de células T. La ausencia de ERM durante el tratamiento o aun al final del mismo por análisis de PCR no asegura una remisión durable^{32, 33, 34}. Sin embargo, la persistencia o aun un incremento en la positividad en análisis repetidos está en general asociada a subsiguientes y a veces tardías recaídas³⁵.

Una limitación posible a esta metodología parte del fenómeno de cambio de patrón de rearrreglo génico que ocurre durante la evolución de la enfermedad (rearrreglos continuos), lo que teóricamente puede llevar a resultados falsos negativos, porque los primeros leucemia específicos podrían no reconocer el nuevo rearrreglo génico en la leucemia persistente³⁶.

También tiene importancia, la presencia de "subclones" en LLA, esto es la evidencia de una población predominante de blastos por su arreglo único de inmunoglobulinas o de genes receptores de células T, con la identificación adicional de "un subclon" con un rearrreglo diferente. Presumiblemente, si la quimioterapia erradica el clon mayor, pero permite que el subclon exista, entonces la detección de ERM basada en el clon original dominante puede fracasar en predecir la recaída inminente del clon minoritario. Sternberg³⁷, Baruchel³⁸ y Ghali³⁹ han documentado los frecuentes rearrreglos continuos que ocurren tanto en los genes de inmunoglobulina y receptores T.

En un futuro cercano, la detección de ERM podría guiar la terapéutica, redefiniendo el concepto de remisión. Además la utilización de PCR cuantitativa

podría permitir: a) Cuantificación del gen o mensaje que puede delinear mejor los pacientes con riesgo de recaer. b) Utilizar PCR cuantitativa para probar la eficacia de técnicas de purga en TAMO. c) Investigar tratamientos con nuevas drogas, usando PCR cuantitativa para monitorear mejor la muerte celular en vivo.

C) Encontrar tratamientos más efectivos para pacientes que recaen. Definir el rol del trasplante de médula ósea

El trasplante de médula ósea de un hermano histoiéntico produce una sobrevida libre de eventos del 30-60% en niños con LLA en segunda remisión.⁴⁰

El International Bone Marrow Registry y el Pediatric Oncology Group compararon la evolución de dos grandes bases de datos. Los análisis resultantes mostraron que el trasplante de médula ósea fue superior a la quimioterapia para tratar niños con LLA en segunda remisión, sin relación con la duración de la primera remisión⁴¹. La superioridad del trasplante puede reflejar un efecto injerto versus leucemia, además de un régimen condicionante más intenso.⁴²

Aunque solamente el 15 al 25% de los niños tienen un dador familiar histoiéntico, hay datos recientes que sugieren que puede lograrse una sobrevida similar utilizando un dador no relacionado⁴³.

El trasplante de médula autólogo es controversial en LLA, por la posibilidad de reinfundir células leucémicas y la ausencia de efecto injerto versus leucemia. El Dana Farber Cancer Institute publicó similares resultados entre autotrasplante y alotrasplante en pacientes recaídos seleccionados (fueron excluidos pacientes sin remisión completa, leucemias T, translocación 9:22 o con recaída extramedular)⁴⁴.

El trasplante de médula ósea puede ser también considerado para pacientes en primera remisión completa con alto riesgo de recaer, como pacientes con translocaciones 9:22 y 4:11.⁴⁵

D) Disminuir la toxicidad aguda y crónica de los tratamientos actuales

Al obtenerse una mayor sobrevida libre de eventos, también ha habido un incremento concomitante de efectos tardíos del tratamiento.

Los niños tratados por leucemia y aparentemente curados deben ser controlados, para pesquisar el desarrollo de efectos secundarios tardíos y tratarlos, como así también adecuar los protocolos de tratamiento según el riesgo, para disminuir la intensidad de la quimioterapia en los niños con riesgo standard e intensificarlo en los niños con alto riesgo de recaer.

Uno de los problemas más importantes fueron las consecuencias relacionadas con la prevención del Sis-

tema nervioso central⁴⁶. Los niños tratados con los protocolos actuales, la mayoría de ellos sin radioterapia craneana, deben ser evaluados cuidadosamente para disminuir el riesgo de recaída, con el menor efecto tóxico posible sobre el SNC.

Como en otras neoplasias, tratadas con agentes con capacidad mutagénica potencial, puede ocurrir una segunda neoplasia en los sobrevivientes de leucemia⁴⁷. Se calcula en un 5-6% el riesgo actuarial de presentar una segunda neoplasia hasta 25 años después del tratamiento.

Como vemos, la LLA continúa siendo un desafío para el oncohematólogo pediatra. Todavía hay problemas no resueltos. El objetivo final debe ser obtener el 100% de cura en los niños con LLA, minimizando los efectos secundarios y lograr que el niño y su familia superen la enfermedad pudiendo reinsertarse en la sociedad como el resto de los niños que no han padecido de leucemia.

BIBLIOGRAFÍA

- Pinkel D (1971) Five year follow up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia. *JAMA* 1971; 216: 648-652.
- Riehm H, Gardner H, Henze G y col (1983) Murphy SB & Gilbert J. Leukemia Research. Advances in Cell Biology and a treatment. 251-260. NY Elsevier Biomedical.
- Hagbin M, Tan CC, Clarkson B y col (1994) Intensive chemotherapy in children with ALL. *Cancer* 33: 1491-1498.
- Henze G, Langermann H, Braemswig J y col. *Kliische padiatric* 1981; 193: 145-154.
- Henze G, Feugler R, Hartmann R y col 1991. Six year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood ALL. (ALL REZ BFM 85) A relapse study of the BFM group study. *Blood* 78: 1166-1172.
- Tubergen D, Gilchrist G, O'Brien R y col. Improved outcome with delayed intensification for children with ALL and intermediate presenting features. A CCG Phase III trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 527-537.
- Dibar E, Lastiri F, Makiya M y col. Protocolo BFM. 1982. GATLA
- Saunders D and Ross J. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Seminars in Oncology*. Vol 24 (Feb) 1997, 3-16.
- Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukemia. Comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet* 1988; 2: 1323-1327.
- Greaves M. Speculations on the cause of childhood ALL. *Leukemia* 1986; 2:120-125.
- Ford A, Ridge S, Cabrera M y col. In utero rearrangements in the trithorax related oncogene in infant leukemias. *Nature*. 1993; 363: 358-360.
- Long B. Mechanism of action of teniposide and comparison with etoposide. *Semin Oncol* 19:53-19, 1992 (Suppl)
- Greaves M. Stem cell origins of leukemia and curability. *Br J Cancer* 1993, 677: 413-423.
- Bedi A, Zelnbauer B, Barber J y col. Inhibition of apoptosis by bcr-abl in CML. *Blood* 1994; 83: 2038-44.
- Campos L, Sabido OO, Sibban C y col. Expression of bcl2 proto oncogene in adult ALL. *Leukemia* 1996; 10: 434-438.
- Manabe A, Constan Smith E, Belim F y col. Bone marrow derived stromal cells prevent apoptotic cell death in B lineage ALL. *Blood* 1992, 79: 2370-77.
- Marks D, Kurz B, Link P y col. High incidence of potential p53 inactivation in poor outcome childhood ALL at diagnosis. *Blood* 1996; 87: 1155-66.
- Goasguen J, Dorset J, Fardel O y col. Expression of the multidrug resistance associated P glycoprotein (p 170) in 59 cases of de novo ALL. *Blood* 1993; 81: 2394-98.
- Smith M, Camitta B, Carroll A y col. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with ALL. *J Clin Oncol* 1996; 14: 13-24.
- Behm F, Raimondo S, Frestedt J y col. Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood ALL, regardless of presenting age. *Blood* 1996; 87: 2870-77.
- Marks D, Kurz B, Linki M y col. High incidence of potential p 53 inactivation in poor outcome childhood ALL at diagnosis. *Blood* 1996; 87: 1155-61.
- Okuda T, Shurtleff S, Valentine M y col. Frequent deletion of p16/MMTS1 and p15/MTS2 in pediatric ALL. *Blood* 1995; 85: 2321-30.
- Behrendt H, Charrin C, Gibbons B y col. Dicentric (9;12) in ALL and other malignancies. *Leudemia* 1995; 9: 102-106.
- Shurtleff S, Bujo A, Behm F y col. TEL/AML 1 fusión resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. *Leukemia* 1996; 9: 1985-89.
- Uckun E, Reaman G, Schuster J y col. Leukemic cell growth in SCID mice as a predictor of relapse in high risk B lineage ALL. *Blood* 1995; 85: 873-878.
- Kumagai M, Manabe A, Pui CH, y col. Stroma supported culture of childhood B lineage lymphoblastic leukemia cells predicts treatment outcome. *J Clin Invest* 1996; 97: 755-760.
- Steinherz P, Gaynon P, Breneman J y col. Cytoreduction and prognosis in ALL. Importance of early marrow response. *J Clin Oncol* 1996; 14: 389-98.
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig W y col. Chemotherapy in 998 unselected childhood ALL patients. Results and conclusions of the multicenter trial BFM 86. *Blood* 1994; 84: 3122.
- Arico M, Bassi G, Mandelli F y col. Good steroid response in vivo predicts a favorable outcome in children with T cell ALL. *Cancer* 1995; 75: 1684-93.
- Gajjar A, Ribeiro D, Hancock M y col. Persistence of circulating blasts after one week of multiagent chemotherapy confers a poor prognosis in childhood ALL. *Blood* 1995; 86: 1292-1295.
- Hagenbeck A, Martens A. Minimal residual disease in acute leukemia: preclinical studies in a relevant rat model (BNML) *Baillieres Clin Haematol* 4: 6509, 1991.
- Nizet Y, Van Daele S, Levalle P y col. Long term follow up of residual disease in ALL patients in complete remission using clonogenic IgH probes and the PCR. *Blood* 1993; 82: 1618.
- Yokota S, Hansen-Hagge T, Ludwig W y col. Use of PCR to monitor minimal residual disease in ALL patients. *Blood* 1991; 77: 331.
- Ito Y, Wasserman R, Galili N y col. Molecular residual disease status at the end of chemotherapy fails to predict subsequent relapse in children with B lineage ALL. *J Clin Oncol* 1993; 11: 546.
- Cave H, Guidal C, Rohrlach P y col. Prospective monitoring and quantitation of residual blasts in childhood All by PCR study of d and y T cell receptor genes. *Blood* 1994; 83: 1892.
- Radich J. Detection of minimal residual disease in acute and chronic leukemias. *Current opinion in Hematology* 1996; 3: 310-14.
- Steenbergen E, Verhagen O, Vanleewen E y col. Frequent ongoing T cell receptor rearrangements in childhood B precur-

- sor ALL. Implications for monitoring MRD. **Blood** 1995; 86: 692-702.
38. Baruchel A, Cazuela J, Macintyre y col. Assessment of clonal evolution at Ig/Tcr loci in ALL by single strand conformation polymorphism studies and highly resolutive PCR derived methods: implication for a general strategy of minimal residual disease in children. **Br J Haematol** 1995; 90: 85-93.
 39. Ghali D, Panzer S, Fisher S y col. Heterogeneity of the T cell receptor delta gene indicating subclone formation in acute precursor B cell leukemias. **Blood** 1995; 85: P2795-2801.
 40. Chao N, Forman S: Allogeneic bone marrow transplantation for ALL. Forman S, Blume K, Thomas D. (eds) *Bone Marrow Transplantation*. Cambridge MA. Blackwell Scientific Publications 1994; 618-628.
 41. Barret A, Pollock B, Buchanan G y col. HLA identical sibling bone marrow transplantes versus chemotherapy for children with ALL in second remission. **N Eng J Med** 1994; 331: 1253-1258.
 42. Horowitz M, Gale R, Sondel P y col. Graft versus leukemia reactions after bone marrow transplantation. **Blood** 1990; 75: 555-562.
 43. Casper J, Camitta B, Truitt R y col. Unrelated bone marrow donor transplantation for children with leukemia or myelodisplasia. **Blood** 1995; 85: 2354-63.
 44. Parsons S, Castellino S, Lehmann L y col. Relapsed ALL: similar outcomes for autologous and allogeneic marrow transplantation in selected children. **Bone Marrow Transplantation** 17. N5 May 1996, 763-768.
 45. Casper J, Camitta B, Ash R y col. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome positive (Ph+) All using alternative donors. **Blood** 80: 65a, 1992 (abst)(Suppl).
 46. Waber D, Tarbell N, Fairclough D y col. Cognitive sequelae of treatment in childhood ALL. Cranial irradiation requires an accomplice. **J Clin Oncol** 1995; 13: 2490-96.
 47. Green D, Zevon M, Reese P y col. Second malignant tumors following treatment during childhood and adolescence for cancer. **Med Ped Oncol** 1994; 22: 1-10.