

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda

Meta-analysis of prognostic factors related to mortality in children with acute lymphoblastic leukemia

Miguel Angel Villasís Kever, ¹ Jesús Arias Gómez, ² Alberto Escamilla Núñez, ¹ Jesús Bonilla Rojas ³

RESUMEN

Introducción. La leucemia linfoblástica aguda es una de las enfermedades oncológicas más frecuentes en la edad pediátrica. El estudio del pronóstico de estos pacientes ha llevado a identificar variables que se asocian con diferentes desenlaces. Con el propósito de disponer de un panorama de los factores relacionados con el pronóstico —en cuanto a la mortalidad— en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis.

Métodos. La selección de los estudios se basó en la búsqueda en Medline. Mediante un proceso de revisión por pares, se identificaron dos grupos de publicaciones: estudios de cohortes de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en los que se analizaron factores pronóstico relacionados con la sobrevida a cinco años o más y artículos de revisión u originales donde se definieran los factores o escalas de pronóstico relacionados con la mortalidad de estos niños. Los datos compilados se presentaron de manera descriptiva. Para determinar la magnitud de la asociación con la mortalidad de los factores identificados, se realizaron diferentes meta-análisis.

Resultados. Se seleccionaron 29 publicaciones en las que se pudieron determinar los factores, al momento del diagnóstico, que se relacionan con una mejor sobrevida del paciente. Estos son la edad (de 1 a 9 años), el sexo (femenino) y la infiltración a sistema nervioso central (ausente). Los relacionados con las células leucémicas son el número de leucocitos (<50,000 células/μL), el inmunofenotipo de células (tipo B), el índice de ADN (1.16–1.60) y la ausencia de traslocaciones t(9; 22), t(1; 19) y t(4; 11).

Conclusiones. El estudio de los factores pronóstico de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda ha contribuido a disminuir su mortalidad. Sin embargo, aún se requiere mayor investigación en esta área.

Palabras clave: pronóstico, sobrevida, mortalidad, leucemia linfoblástica aguda, niños.

ABSTRACT

Background. Acute lymphoblastic leukemia is one of the most common oncological diseases of the pediatric age. The study of the prognosis of these patients has led to identify variables that are associated with different endpoints. We conducted a systematic literature review and meta-analysis in order to have an overview of the factors associated with the prognosis, in terms of mortality, in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Methods. The study selection was based on Medline. Using a peer-review process we identified the following group of publications: cohort studies of pediatric patients with ALL that were analyzed for prognostic factors associated with 5-year survival. In addition, we also included original or review articles in which prognostic factors or scales were related to mortality in ALL pediatric patients. Data collected are presented descriptively. In order to determine the magnitude of the factors identified associated with mortality, different meta-analyses were performed.

Results. We selected 29 publications. It was determined that the following patient characteristics at diagnosis are associated with more favorable survival: ages 1 to 9 years, female gender and without CNS infiltration. Favorable characteristics related to leukemic cells are white blood cell count <50,000 cell/μL, B-cell immunophenotype, DNA index 1.16–1.60 and absence of translocations t(9; 22), t(1; 19) and t(4, 11).

Conclusions. The study of prognostic factors of pediatric patients with ALL has contributed to reduced mortality; however, further research is required in this area.

Key words: prognosis, survival, mortality, acute lymphoblastic leukemia, children.

¹ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica,
² Jefatura Consulta Externa,
³ Servicio de Escolares y Adolescentes,
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional Siglo XXI,

Instituto Mexicano del Seguro Social
México D.F., México

Fecha de recepción: 03-05-12
Fecha de aceptación: 11-05-12

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una de las enfermedades oncológicas más frecuentes en la edad pediátrica. Se calcula que este padecimiento se presenta en alrededor del 25% de todos los pacientes con cáncer en Estados Unidos de América (EUA). En las últimas décadas, la LLA se ha transformado: de ser un padecimiento mortal a lograrse una sobrevida de 80% o más. Se ha considerado que estos avances en la supervivencia se deben, en gran medida, a que el tratamiento que se otorga se basa tanto en las características propias de los pacientes al momento del diagnóstico, como en el tipo de las células leucémicas, es decir, su inmunofenotipo y la presencia de mutaciones genéticas.^{1,2}

En este contexto, se han identificado variables que se asocian con diferentes desenlaces (como la probabilidad de sobrevivir, el obtener una buena respuesta o las recaídas). Sin embargo, la mortalidad ha sido el tipo de desenlace más estudiado. En la actualidad, la elección del tratamiento —esquema de quimioterapia (QT), radioterapia (RT) o trasplante— se basa en el tipo de riesgo de cada paciente con LLA (comúnmente, bajo o alto) que indica la menor o mayor probabilidad de morir.^{2,3}

Aunque la investigación sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en pacientes pediátricos con LLA se ha realizado ya por varias décadas, la mortalidad continúa siendo más alta en países en vías de desarrollo que en países desarrollados. Por este motivo, se han realizado estudios para identificar qué otros factores influyen en la respuesta al tratamiento, como pudieran ser la desnutrición o el retraso del inicio del tratamiento.^{4,5} Sin embargo, como pareciera que estos factores son particulares de los países en vías de desarrollo, en general, no se incluyen para definir los tipos de riesgo de los pacientes en los países desarrollados. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis, para identificar los factores o características de los pacientes y de las células leucémicas que han sido estudiados y utilizados para definir el pronóstico en cuanto a la mortalidad en pacientes pediátricos con LLA.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda a través de Medline. Se incluyeron los estudios realizados hasta el mes de agosto del 2010.

Se utilizaron los siguientes términos MeSH (*Medical Subject Headings*): *precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma, acute lymphoblastic leukemia, child, adolescent, mortality, survival, survival analysis, survival rate, outcome assessment (health care), prognosis*. De los resúmenes obtenidos, se consiguieron las publicaciones en extenso para verificar si cumplían con los criterios de selección. De esta forma, se incluyeron tres tipos de artículos: 1) estudios de cohortes de pacientes pediátricos con LLA que mostraran el análisis de los posibles factores pronóstico relacionados con la sobrevida a cinco años o más, a partir del inicio del seguimiento; 2) artículos de revisión que definieran los factores pronóstico relacionados con la sobrevida o mortalidad en niños con LLA; y 3) artículos originales o de revisión que describieran las diferentes escalas o grupos de variables que se hubieran utilizado para establecer el tipo de tratamiento para niños con LLA.

Para su selección, cada grupo de artículos debía reunir ciertos criterios de inclusión. En el caso de los estudios de cohorte, debían reportar, por lo menos, el porcentaje de sobrevida global a cinco años, desglosado por factor, por ejemplo sexo (masculino o femenino), edad de los pacientes (menores o mayores de 10 años), tipo celular de la leucemia (linfoblastos tipo B o T), entre otros. Para los artículos de revisión, se seleccionaron aquellos que describieran con precisión uno o más factores que se hubieran establecido, considerando el sentido del pronóstico; es decir, si predecían baja o alta probabilidad de morir. Para integrar el mayor número de factores o escalas, también se consultaron los principales libros de Oncología Pediátrica. Por último, para el tercer grupo de artículos, se identificaron aquellos que describieran con detalle los criterios que deberían reunir los pacientes —definidos, al menos, como de riesgo bajo o alto— para considerar su inclusión a un determinado tipo de tratamiento antineoplásico.

La selección de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión se llevó a cabo por pares, es decir, cada resumen y artículo en extenso fue revisado por dos autores, de manera independiente. Ambos autores debieron coincidir en el veredicto de cada artículo, para incluirlo; en los casos de discrepancia, se llegó a un acuerdo entre ambos para la decisión final.

Análisis estadístico

Para el propósito de este estudio, la primera parte de la información se presentó de manera descriptiva, por medio

de tablas que muestran los diferentes factores pronóstico que se habían estudiado hasta la fecha, así como los diferentes criterios que se han utilizado, a nivel internacional, para definir el riesgo de los pacientes con LLA.

Con respecto al análisis de los factores pronóstico, se integraron los datos de dos o más estudios del porcentaje de supervivencia alcanzado a cinco años por cada factor, para llevar a cabo un metaanálisis a fin de determinar su posible impacto en la mortalidad. Cada metaanálisis realizado fue de efectos fijos. Como estimador se utilizó la diferencia de medias ponderada (DMP) de los porcentajes de supervivencia en cada estudio, con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Los diferentes metaanálisis se realizaron con el paquete estadístico RevMan, versión 5.01.

RESULTADOS

Factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con LLA

En 12 artículos de revisión y en algunos libros se describen los diferentes factores pronóstico que, en los últimos años, se ha considerado que se asocian con la mortalidad de los niños con LLA (Cuadro 1).¹⁻¹² En general, se observan dos factores que se relacionan con el pronóstico y son consistentes para los diferentes autores: la edad en el momento de la presentación de la enfermedad y el sexo. Así, los pacientes con edades entre 1 y 9 años y de sexo femenino tienen menor probabilidad de fallecer. Cabe mencionar que la edad es el factor que con mayor frecuencia se ha estudiado.

Otros factores relevantes para países como el nuestro, pero que se mencionan con mucho menos frecuencia, son el estado de nutrición, la raza y el nivel socioeconómico. En este contexto, la desnutrición, los pacientes hispanos, negros e indios americanos, así como el bajo nivel socioeconómico parecen tener algún efecto sobre la mortalidad. Sin embargo, la mayor parte de los autores coincide en que se requiere estudiar más estos factores. Es interesante mencionar que solamente uno de los autores ha considerado que la carga de la enfermedad, es decir, la infiltración a hígado o bazo al momento del diagnóstico (hepatoesplenomegalia) pueda asociarse con el pronóstico.¹²

En contraste con lo anterior, las características de la enfermedad leucémica y de las células son lo que, actual-

mente, posee mayor peso para determinar el pronóstico de los niños con LLA. Es claro que, para prácticamente todos los autores, la cuenta de leucocitos al momento del diagnóstico es muy importante: entre menor número, mejor pronóstico. El punto de corte que se utiliza con mayor frecuencia es el de 50,000 células/ μ L. El inmunofenotipo es otro elemento que parece no tener discusión, ya que las leucemias de células tipo B tienen mejor pronóstico, en comparación con las de tipo T. Sin embargo, se han estudiado otras características de las células, como el número de cromosomas y la identificación de traslocaciones o rearrreglos genéticos. Estos últimos, si están presentes, generalmente se asocian con un mal pronóstico. Tal es el caso de la hipodiploidia (< 44 cromosomas) o la presencia de la traslocación t(9; 22), mejor conocida como el cromosoma Filadelfia.

Otros elementos que se relacionan con un mal pronóstico, aunque pocos autores los mencionan, son la infiltración leucémica en el sistema nervioso central (SNC), la falta de respuesta al tratamiento de inducción a la remisión con QT y, recientemente, la identificación de enfermedad leucémica mínima residual después del tratamiento (> 1%) en médula ósea (identificada por técnicas de biología molecular).

Definición del tratamiento con base en los factores pronóstico

Hace, aproximadamente, 30 años se inició con la clasificación de los niños con LLA para brindar un tipo específico de tratamiento ante la evidencia de que no todos los pacientes respondían de la misma forma. A partir de entonces, se han establecido dos o tres grandes grupos: los pacientes de bajo, intermedio o alto riesgo de fallecer después de recibir el tratamiento basado en QT sistémica. Sin embargo, se han publicado diversas escalas o grupos de características para definir el pronóstico de estos pacientes (Cuadro 2). En los años más recientes, los criterios se han modificado conforme se ha analizado el impacto de los diferentes esquemas terapéuticos. También se ha observado que, conforme avanzan los conocimientos del tema, son más precisos los elementos que integran las escalas, lo que las hace más complejas.¹³⁻²⁶

En términos generales, estos criterios integran varios datos, tanto aspectos clínicos que presentan los pacientes al momento de la primera evaluación como características de las células leucémicas. En los primeros destaca

Cuadro 1. Factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda (continúa en la siguiente página)

<i>Autor/Año</i>	<i>Factor</i>	<i>Indicador</i>	<i>Pronóstico (relacionado con la mortalidad)</i>
Pui/2000 ⁶	Edad al diagnóstico	1 a 9 años (LLA tipo B)	Bueno
	Cuenta inicial de leucocitos	< 50,000/μL	Bueno
	Sexo	Masculino	Malo
	Cromosoma Filadelfia [t(9;22)]	Presencia	Malo
	Hiperdiploidia	Presencia	Bueno
	MLL-ENL	Presencia	Bueno
	TEL-AML1(fusión gen ETV6-CBFA2)	Presencia	Bueno
Arya/2000 ⁵	Edad al diagnóstico	1 a 9 años (LLA tipo B)	Bueno
	Cuenta inicial de leucocitos	> 50,000/μL	Malo
	Hiperdiploidia (> 50 cromosomas)	Presencia	Malo
	Cromosoma Filadelfia [t(9;22)]	Presencia	Malo
	Traslocación t(4;11)	Presencia	Malo
	Respuesta a esteroides en inducción	> 1,000 blastos/μL sangre periférica a 7 días de uso esteroides.	Malo
Viana, et al./2001 ⁷	Nivel socioeconómico	Bajo	Malo
	Estado de nutrición	Desnutrición	Malo
Lobato-Mendizábal, et al./2003 ⁴	Estado de nutrición	Desnutrición	Malo
Bathia/2004 ⁸	Raza	Hispanos (vs. caucásicos)	Malo
	Lugar de origen	Países en vías de desarrollo	Malo
Pui, et al./2004 ⁹	Edad al diagnóstico	1 a 9 años (LLA tipo B)	Bueno
	Cuenta inicial de leucocitos	> 50,000/μL en LLA B	Malo
	Sexo	Masculino	Bueno
	Inmunofenotipo	Células preB CALLA (+)	Bueno
	Hiperdiploidia (> 50 cromosomas)	Presencia	Malo
	Cromosoma Filadelfia [t(9;22)]	Presencia	Malo
	Traslocación t(4;11)	Presencia	Malo
	Enfermedad leucémica residual	> 1% en MO a 6 semanas de inducción	Malo
	Respuesta a QT en inducción	Persistencia de blastos en sangre periférica a 7-14 días de inicio QT	Malo
Pieters/2006 ¹⁰	Edad al diagnóstico	1 a 9 años (LLA tipo B)	Bueno
	Sexo	Femenino	Bueno
	Cuenta inicial de leucocitos	> 50,000/μL	Malo
	Hiperdiploidia (> 50 cromosomas)	Presencia	Bueno
	Traslocación t(9;22)	Presencia	Malo
	Traslocación t(4;11)	Presencia	Malo
	Traslocación t(12;21)	Presencia	Bueno
	Tipo celular por inmunofenotipo	Células T o prob-B	Malo
Rogers/2006 ¹¹	Estado de nutrición	Desnutrición	Malo
		Obesidad	Malo
Margolin, et al./2006 ¹²	Edad al diagnóstico	2 a 9 años	Bueno
	Sexo	Femenino	Bueno
	Cuenta inicial de leucocitos	> 50,000/μL	Malo
	Raza	Hispanos, negros, indios americanos	Malo
	Hiperdiploidia (> 50 cromosomas)	Presencia	Bueno
	Hepatoesplenomegalia	Presencia	Malo
	Nivel sérico de inmunoglobulinas	Bajo	Malo
	Estado de nutrición	Desnutrición	Malo
	Rapidez en obtener respuesta QT	4 a 6 semanas inducción	Bueno

Cuadro 1. Factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda

<i>Autor/Año</i>	<i>Factor</i>	<i>Indicador</i>	<i>Pronóstico (relacionado con la mortalidad)</i>
Conter, et al./ 2006 ¹	Edad al diagnóstico	1 a 10 años	Bueno
	Sexo	Femenino	Bueno
	Cuenta inicial de leucocitos	> 50,000/μL	Malo
	Inmunofenotipo	Cel B CALLA (+)	Bueno
	Raza	Hispanos, negros	Malo
	Hiperdiploidia (> 50 cromosomas)	Presencia	Bueno
	Traslocación t(9;22)	Presencia	Malo
	Traslocación t(4;11)	Presencia	Malo
	Traslocación t(12;21)	Presencia	Bueno
	Estado de nutrición	Desnutrición	Malo
Margolin, et al./ 2008 ²	Edad al diagnóstico	1 a 10 años	Bueno
	Cuenta inicial de leucocitos	> 50,000/μL	Malo
	Hiperdiploidia (> 50 cromosomas)	Presencia	Bueno
	Traslocación t(9;22)	Presencia	Malo
	Traslocación t(12;21)	Presencia	Bueno
	Enfermedad leucémica en SNC	Presencia	Malo
	Rapidez en obtener respuesta QT	4 a 6 semanas inducción	Malo
Seibel/2008 ³	Edad al diagnóstico	1 a 9 años	Bueno
	Hiperdiploidia (> 50 cromosomas)	Presencia	Bueno

LLA: leucemia linfoblástica aguda; MLL: *mixed-lineage leukemia*; ENL: *eleven-nineteen leukemia*; TEL: *translocation ETS leukemia*; AML: *acute myeloid leukemia*-1; ETV6: *ets variant gene 6*; CBF: *core-binding factor*; CALLA: *common lymphoblastic leukemia antigen*; MO: médula ósea; QT: quimioterapia; SNC: sistema nervioso central.

Cuadro 2. Diferentes escalas de riesgo que se utilizan para clasificar a los niños con leucemia linfoblástica aguda y factores pronóstico que las integran (continúa en la siguiente página)

<i>Grupo que propuso la escala (año en el que se propuso)</i>	<i>Tipo de riesgo</i>	<i>Factores pronóstico de la escala</i>
<i>Children's Cancer Study Group</i> (1986) ¹³	Riesgo bajo	• < 10,000 leucocitos/μL • 2 a 9 años de edad • Sexo femenino • Sexo masculino ≥ 100,000 plaquetas/μL • ≤ 10% de células L2 • Pacientes sin hepatomegalia, esplenomegalia o adenopatías masivas
	Riesgo alto	• ≥ 50,000 leucocitos/μL • > 10% de células L2
	Riesgo intermedio	• 10,000 a 49,999 leucocitos/μL • ≤ 10% de células L2
	Riesgo estándar	• Sexo masculino < 100,000 plaquetas/μL • 2 a 9 años de edad
<i>Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology</i> (1992) ¹⁴	Riesgo intermedio	• < 10,000 leucocitos/μL • 1 a 1.9 o ≥ 10 años de edad • 10,000 a 49,999 leucocitos/μL
	Riesgo alto	• ≥ 50,000 leucocitos/μL y cualquiera de los siguientes: • Inmunofenotipo células tipo T • Infiltración a SNC • Enfermedad testicular • Presencia de traslocaciones t(9; 22) o t(4; 11) • Masa mediastinal • Pobre respuesta al tratamiento al día 15 o 29 (análisis en médula ósea)
	Riesgo muy alto	• > 5 años de edad e inmunofenotipo células T e infiltración a SNC o leucemia linfomatosa o riesgo alto al diagnóstico con pobre respuesta al tratamiento al día 15 o 19

Cuadro 2. Diferentes escalas de riesgo que se utilizan para clasificar a los niños con leucemia linfoblástica aguda y factores pronóstico que las integran (continúa en la siguiente página)

<i>Grupo que propuso la escala (año en el que se propuso)</i>	<i>Tipo de riesgo</i>	<i>Factores pronóstico de la escala</i>
<i>German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group (1990)¹⁵</i>	Riesgo estándar	• < 1,000 blastos/μL en sangre periférica al día 8 de inicio de tratamiento (buena respuesta a prednisona) • Masa celular leucémica < 0.79 (índice de hepato-esplenomegalia y número de blastos en sangre) • Ausencia de infiltración a SNC • Inmunofenitpo ausencia de tipo T • Ausencia de masa mediastinal
	Riesgo intermedio	• < 1,000 blastos/μL en sangre al día 8 de tratamiento • Masa celular leucémica > 0.8 o • Masa celular leucémica < 0.8 con enfermedad leucémica en SNC o con inmunofenotipo de células T o masa mediastinal
	Riesgo alto	• > 1,000 blastos/μL en sangre periférica al día 8 de inicio de tratamiento o • < 1,000 blastos/μL en sangre periférica al día 8 de inicio tratamiento pero con ≥ 5% blastos en médula ósea (M2/M3) al día 33 o • Presencia de cromosoma Filadelfia
<i>Pediatric Oncology Group (1992)^{16,17}</i>	Riesgo bajo	• 1 a 10 años de edad y < 10,000 leucocitos/μL o • 3 a 5 años de edad y < 100,000 leucocitos/μL o • Cualquier cuenta de leucocitos si el índice ADN > 1.6
<i>Children's Cancer Group (1992)¹⁸</i>	Riesgo bajo	• Niñas: 2 a 9 años de edad y 10,000 leucocitos/μL • Niños: 2 a 9 años de edad y < 10,000 leucocitos/μL y • < 100,000 plaquetas/μL
<i>Saint Jude Children's Research Hospital (1992)¹⁶</i>	Riesgo bajo	• 1 a 10 años de edad • < 25,000 leucocitos/μL • Ausencia de enfermedad en SNC • Ausencia de traslocación t(9; 22) • Ausencia de traslocación t(1; 19) • Índice ADN ≥ 1.16 y ≤ 1.60
<i>Dana Farber Cancer Institute (1992)¹⁹</i>	Riesgo bajo	• 2 a 9 años de edad • < 20,000 leucocitos/μL • Remisión al día 31 después de inducción • Ausencia de enfermedad en SNC • Ausencia de inmunofenotipo T • Ausencia de traslocación t(9; 22)
<i>German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group (1995)¹⁵</i>	Riesgo estándar	• ≥ 1 y < 6 años de edad • < 20,000 leucocitos/μL • Sin inmunofenotipo de células T o alguna característica de riesgo alto
	Riesgo intermedio	• < 1 o ≥ 6 años de edad • ≥ 20,000 leucocitos/μL o • Inmunofenotipo células T sin alguna característica de riesgo alto
	Riesgo alto	• > 1,000 blastos en sangre periférica al día 8 de inicio de tratamiento (pobre respuesta a prednisona) • Ausencia de remisión completa al día 33 (> 5% blastos en médula ósea) • Presencia de traslocación t(9; 22) o t(4; 11)
<i>National Cancer Institute (1996)²⁰</i>	Riesgo estándar	• 1 a 9.99 años de edad y • < 50,000 leucocitos/μL
	Riesgo alto	• ≥ 10 años de edad o • ≥ 50,000 leucocitos/μL
<i>Cooperative Study Group for Childhood Acute Leukemia (COALL) de la Sociedad Alemana de Oncología y Hematología Pediátrica (1997)²¹</i>	Riesgo bajo	• 1 a < 10 años de edad • < 25,000 leucocitos/μL • Inmunofenotipo células pre-B • Ausencia de traslocación t(4; 11) o t(9; 22) • Remisión completa después del tratamiento de inducción y • Análisis de resistencia a drogas: prednisolona, vincristina y asparaginasa

Cuadro 2. Diferentes escalas de riesgo que se utilizan para clasificar a los niños con leucemia linfoblástica aguda y factores pronóstico que las integran (continúa en la siguiente página)

Grupo que propuso la escala (año en el que se propuso)	Tipo de riesgo	Factores pronóstico de la escala
<i>United Kingdom Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia</i> (1999) ²²	Riesgo estándar	• < 10 años de edad • < 50,000 leucocitos/μL
	Riesgo alto	• $\geq$ 10 años de edad • $\geq$ 50,000 leucocitos/μL
<i>Pediatric Oncology Group</i> (1999) ^{16,17}	Riesgo estándar	• 1 a 9 años de edad • $\leq$ 50,000 leucocitos/μL y • Índice ADN > 1.16 o • Presencia trisomía 4 y 10
	Riesgo alto	• $\geq$ 10 años de edad • $\geq$ 50,000 leucocitos/μL y • Índice ADN $\leq$ 1.16 o • Ausencia de trisomía 4 y 10 o • Enfermedad leucémica en SNC (SNC 3) • Presencia de traslocación t(1; 19) • Presencia de traslocación t(4; 11) • Presencia de traslocación t(9; 22)
<i>Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology</i> (2000) ¹⁴	Riesgo estándar	• 1 a 9 años de edad • < 10,000 leucocitos/μL • Sin alguna de las características de riesgo alto
	Riesgo intermedio	• 1 a 1.9 o $\geq$ 10 años de edad • 10,000 a 49,999 leucocitos/μL
	Riesgo alto	• $\geq$ 50,000 leucocitos/μL y cualquiera de los siguientes: • Inmunofenotipo células tipo T • Infiltración a SNC • Enfermedad testicular • Presencia de traslocaciones t(9; 22), t(4; 11) ó t(1; 19) • Hipodiploidia (< 45 cromosomas) • Presencia de rearrreglos MLL • Masa mediastinal • Pobre respuesta al tratamiento al día 15 o 29 (análisis en médula ósea)
	Riesgo muy alto	• > 5 años de edad • 100,000 a 199,999 leucocitos/μL • Inmunofenotipo células T e • Infiltración a SNC o masa mediastinal
	Riesgo alto EXTRA	• $\geq$ 200,000 leucocitos/μL • Presencia de rearrreglos MLL • > 10 años de edad • Hipodiploidia < 34 cromosomas • Presencia de traslocación t(9; 22) • Pobre respuesta al tratamiento (M3) al día 29
<i>National Cancer Institute</i> modificado (El Salvador) (2001) ³¹	Riesgo estándar	• Inmunofenotipo células tipo B y • 1 a 10 años de edad y • < 50,000 leucocitos/μL o • Índice ADN $\geq$ 1.16 y $\leq$ 1.60
	Riesgo alto	• Enfermedad leucémica en SNC al diagnóstico • Persistencia de linfoblastos al día 15 o 23 de iniciado el tratamiento
<i>Saint Jude Children's Research Hospital</i> (2001) ¹⁶	Riesgo estándar	• Inmunofenotipo: células tipo B • Índice ADN $\geq$ 1.16 • Edad > 1 año • < 50,000 leucocitos/μL • Ausencia de masa mediastinal • Ausencia de enfermedad en SNC al diagnóstico • Ausencia de traslocaciones t(4; 11), t(1; 19) y t(9; 22)

Cuadro 2. Diferentes escalas de riesgo que se utilizan para clasificar a los niños con leucemia linfoblástica aguda y factores pronóstico que las integran (continúa en la siguiente página)

Grupo que propuso la escala (año en el que se propuso)	Tipo de riesgo	Factores pronóstico de la escala
<i>Taiwan Pediatric Oncology Group</i> (2002) ²³	Riesgo estándar	• 1 a 6.9 años de edad y $\leq 49,999$ leucocitos/μL o • 7 a 9.9 años de edad y $< 10,000$ leucocitos/μL
	Riesgo alto	• ≥ 10 años de edad • $> 50,000$ leucocitos/μL • Infiltración a SNC • Presencia de traslocación t(1; 19)
	Riesgo muy alto	• < 1 año de edad • $> 100,000$ leucocitos/μL • Inmunofenotipo células T • Presencia de traslocación t(9; 22) o t(4; 11) • Infiltración testicular • Hipodiploidia (< 44 cromosomas) • Ausencia de respuesta al tratamiento en caso de riesgo bajo o alto
<i>Dana Farber Cancer Institute</i> (2003) ¹⁹	Riesgo estándar	• 2 a 9 años de edad • $< 20,000$ leucocitos/μL • Inmunofenotipo células tipo B • Ausencia de masa mediastinal • Ausencia de cromosoma Filadelfia • Ausencia de enfermedad en SNC al diagnóstico
	Riesgo alto	• Inmunofenotipo T o • Inmunofenotipo B y • < 2 o ≥ 10 años o • $\geq 20,000$ leucocitos/μL o • Presencia de masa mediastinal o • Presencia de cromosoma Filadelfia o • Enfermedad en SNC al diagnóstico
	Riesgo muy alto	• < 1 año de edad • $> 100,000$ leucocitos/μL
<i>Children's Hospital Shanghai</i> (2003)	Riesgo bajo	• No cumplir con alguna característica de riesgo alto
	Riesgo alto	• Cumplir con uno o más de los siguientes: • < 1 año de edad • $\geq 50,000$ leucocitos/μL • Infiltración al SNC o a testículo • Presencia de traslocación t(9; 22) o t(4; 11) • Hipodiploidia (< 45 cromosomas) • Pobre respuesta a prednisona • Falla al tratamiento al día 42
<i>Dutch Childhood Oncology Group</i> (2004) ²⁴	Sin riesgo alto	• $< 50,000$ leucocitos/μL • Ausencia de masa mediastinal • Ausencia de enfermedad en SNC al diagnóstico • Sin enfermedad testicular • Inmunofenotipo que no sea de células T • Ausencia de traslocación t(9; 22) o rearreglo BCR-ABL • Ausencia de anormalidades en 11q23

Cuadro 2. Diferentes escalas de riesgo que se utilizan para clasificar a los niños con leucemia linfoblástica aguda y factores pronóstico que las integran

Grupo que propuso la escala (año en el que se propuso)	Tipo de riesgo	Factores pronóstico de la escala
<i>Children Oncology Group</i> (2007) ¹⁸	Riesgo estándar bajo	• 1 a 9.9 años de edad • < 50,000 leucocitos/μL • Inmunofenotipo solamente precursor B y • Presencia triple trisomía y • Médula ósea M1 al día 8 y 15 y • Médula ósea M1 al día 29 y • Enfermedad mínima residual < 0.1% y • Sin actividad en SNC (SNC 2 o 3) o a nivel testicular
	Riesgo estándar pro-medio	• 1 a 9.9 años de edad • < 50,000 leucocitos/μL • Inmunofenotipo solamente precursor B y • Ausencia de triple trisomía y • Médula ósea M1 al día 8 o 15 y • Médula ósea M1 al día 29
	Riesgo estándar alto	• 1 a 9.9 años de edad • < 50,000 leucocitos/μL • Inmunofenotipo solamente precursor B y • Actividad en SNC (SNC 3) o a nivel testicular o • Médula ósea M2/M3 al día 15 o • Enfermedad mínima residual $\geq$ 0.1% a 1% o • Presencia de traslocación MLL
	Riesgo alto I	• $\geq$ 10 años de edad • $\geq$ 50,000 leucocitos/μL • Inmunofenotipo solamente precursor B y • Médula ósea M1 al día 8 o 15 y • Médula ósea M1 al día 29 y • Enfermedad residual mínima al día 29 < 0.1% y • Sin enfermedad SNC (SNC 3) o a nivel testicular
	Riesgo alto II	• $\geq$ 10 años de edad • $\geq$ 50,000 leucocitos/μL • Inmunofenotipo solamente precursor B y • Médula ósea M2/M3 al día 15 o • Enfermedad mínima residual $\geq$ 0.1% a 1% o • Actividad en SNC (SNC 3) o a nivel testicular o • Presencia de traslocación MLL
	Riesgo muy alto	• Médula ósea M2 al día 29 o 43 o • Enfermedad mínima residual al día 29 o 43 $\geq$ 1% o • Presencia de traslocación t(9; 22) o fusión BCR/ABL o • Índice de ADN < 0.81 o > 44 cromosomas o • Presencia de traslocación MLL o • Falla a la inducción a la remisión (médula ósea M3 al día 29)
<i>Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group</i> (2009) ^{25,26}	Riesgo bajo	• 1 a 5 años de edad • $\leq$ 10,000 leucocitos/μL
	Riesgo estándar	• 1 a 9 años de edad • $\leq$ 50,000 leucocitos/μL
	Riesgo intermedio	• 6 a 9 años de edad y $\leq$ 5,000 leucocitos/μL o • 4 a 5 años de edad y > 5,000 a $\leq$ 10,000 leucocitos/μL o • 1 a 5 años de edad y > 10,000 a $\leq$ 50,000 leucocitos/μL
	Riesgo alto	• $\geq$ 10 años de edad (independientemente del número de leucocitos) o • > 6 años de edad y > 5,000 a $\leq$ 50,000 leucocitos/μL o • > 50,000 leucocitos/μL (independientemente de la edad)
	Riesgo muy alto	• > 100,000 leucocitos/μL (independientemente de la edad)

SNC: sistema nervioso central; MLL: *mixed-lineage leukemia*; BCR: *breakpoint cluster region*; ABL: *Abelson leukemia*.

la edad de presentación: los niños mayores de 10 años o menores de 1 año se clasifican como de alto riesgo. Otro punto, que no es constante, es la carga de la enfermedad. Algunos grupos consideran que al identificar infiltraciones importantes, a órganos como hígado, bazo, SNC o a nivel testicular, se presenta mayor riesgo. Conviene aclarar en este punto, que la carga de la enfermedad también puede estar representada por el número de leucocitos al momento del diagnóstico. De ahí que la cuenta de leucocitos $> 50,000$ células/ μL es un factor que generalmente define a los sujetos de riesgo alto.

En cuanto al tipo celular, el inmunofenotipo de las células leucémicas es lo que determina el riesgo, principalmente. Cuando es tipo B se clasifica como de riesgo bajo o estándar, mientras que cuando es tipo T, de alto riesgo. En diversos estudios se ha observado que existe una correlación muy estrecha entre el inmunofenotipo, la edad de presentación y el número de leucocitos.

Se han identificado otras características genéticas que también determinan una mala respuesta al tratamiento, como la hipodiploidia (< 44 cromosomas) y las traslocaciones $t(9; 22)$, $t(4; 11)$ o $t(1; 19)$ (Cuadro 2). Sin embargo, se debe tener en cuenta que la frecuencia de cualquiera de estas alteraciones, por lo general, es menor al 10% del total de las LLA. Es posible que la presencia de estas alteraciones no sea tan relevante, como los aspectos antes comentados, cuando se evalúa por primera vez a un paciente con sospecha de la enfermedad. Por este motivo, algunos autores proponen iniciar la inducción a la remisión de acuerdo con el riesgo del paciente, considerando la edad, el número de leucocitos y el inmunofenotipo y, si se tiene la disponibilidad, realizar posteriormente la identificación del resto de las alteraciones en las células leucémicas.

Otra característica que se debe mencionar es la respuesta al tratamiento. En general, se considera que los pacientes que tienen un mejor pronóstico son los que responden favorablemente al tratamiento, en particular, en las fases iniciales. Por eso, un elemento más a considerar son las escalas que pueden definir el riesgo. Por ejemplo, se ha estudiado el efecto temprano de la prednisona a nivel de sangre periférica, medido como el número de blastos al séptimo día de iniciado el tratamiento, o bien, el número de blastos en médula ósea al día 15 o 29. De esta forma, la clasificación “correcta” del riesgo se realiza hasta conocer el efecto del tratamiento.

De manera más reciente, se ha determinado que otra posible forma de evaluar el riesgo es por la detección de la enfermedad leucémica residual, aunque este criterio no se utiliza en todas las publicaciones consultadas.

Finalmente, se debe tener en cuenta que, a partir de 1996, se ha reunido un grupo de expertos en EUA para tratar de conformar una escala que ayude a establecer ciertos patrones de referencia, con el propósito de hacer comparables los resultados de los diferentes esquemas terapéuticos. A partir del análisis de miles de pacientes, se llegó al siguiente consenso: el *riesgo estándar* es cuando la edad del paciente es de 1 a 9 años y se asocia con una cuenta de leucocitos $< 50,000$ células/ μL ; el *riesgo alto* lo conforman los pacientes con edad ≥ 10 años o cuenta leucocitaria $\geq 50,000$ células/ μL . Esta clasificación, que se denomina NCI (por sus siglas en inglés del *National Cancer Institute*), se ha utilizado en múltiples estudios y diversos países.²⁰

Metaanálisis sobre los factores pronóstico asociados a la mortalidad

Para determinar, con mayor exactitud, la magnitud de los diferentes factores que se han asociado con el pronóstico de los pacientes pediátricos con LLA, se realizaron diferentes metaanálisis con la frecuencia de supervivencia global (o total) a 5 años a partir de los estudios de cohorte seleccionados.

Se identificaron 15 estudios de cohorte en los que se describe la reacción de los niños bajo diferentes esquemas de tratamiento.^{14-16,18,19,21-30} En algunos, se describe la supervivencia con diferentes protocolos de tratamiento, por lo que se seleccionó el más reciente, a fin de hacer los resultados más comparables entre sí. Como se observa, se incluyó un total de más 20,000 pacientes. Estos estudios son de diferentes grupos de trabajo de EUA, Europa y Asia.

Con respecto al sexo, se determinó que los pacientes de sexo femenino presentan menor mortalidad que los de sexo masculino (Figura 1). Aun cuando la diferencia es poco menor de 3% (DMP -2.64; IC95% -2.66 – -2.62), fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). En cuanto a la edad, se comprobó que, en comparación con los pacientes de 1 a 9 años de edad, los niños mayores de 10 años presentan más mortalidad (DMP 13.86; IC95% 13.81 – 13.91) (Figura 2).

No se pudo determinar si el número de leucocitos es un factor pronóstico, ya que la información no es clara entre los estudios. Pero se pudo analizar la clasificación

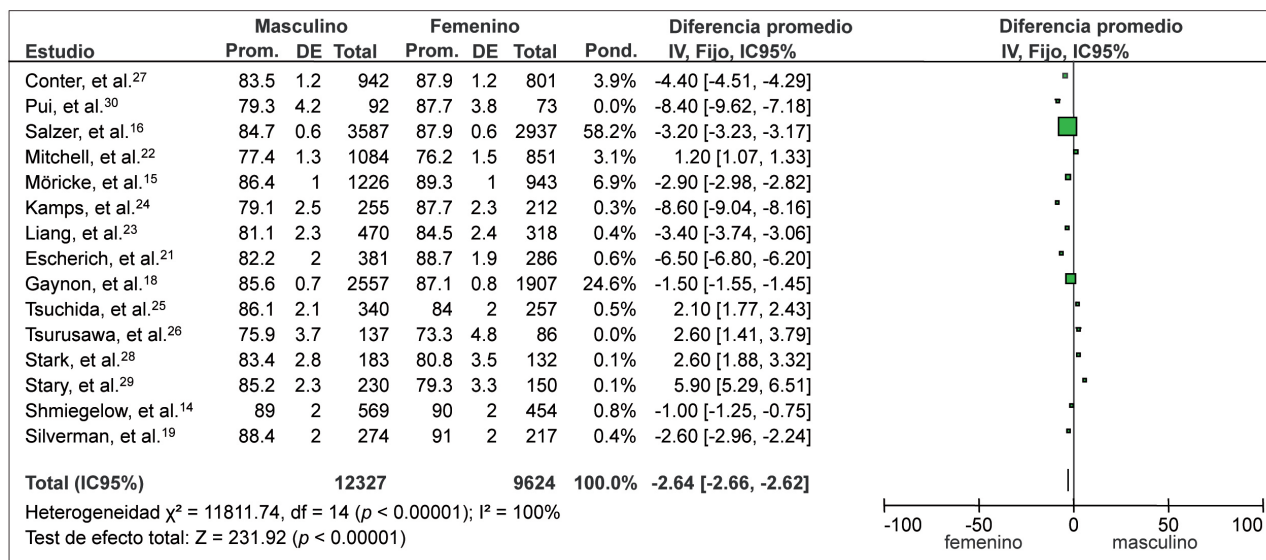


Figura 1. Metaanálisis de los estudios de cohorte de la relación entre el sexo y la mortalidad global a 5 años, en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

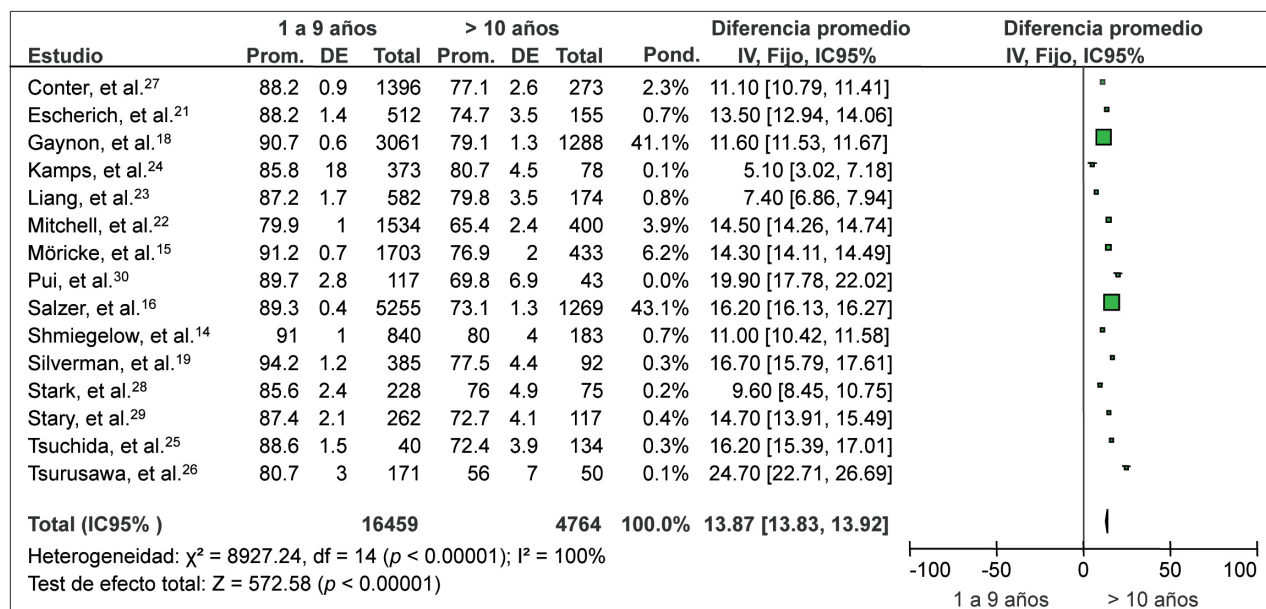
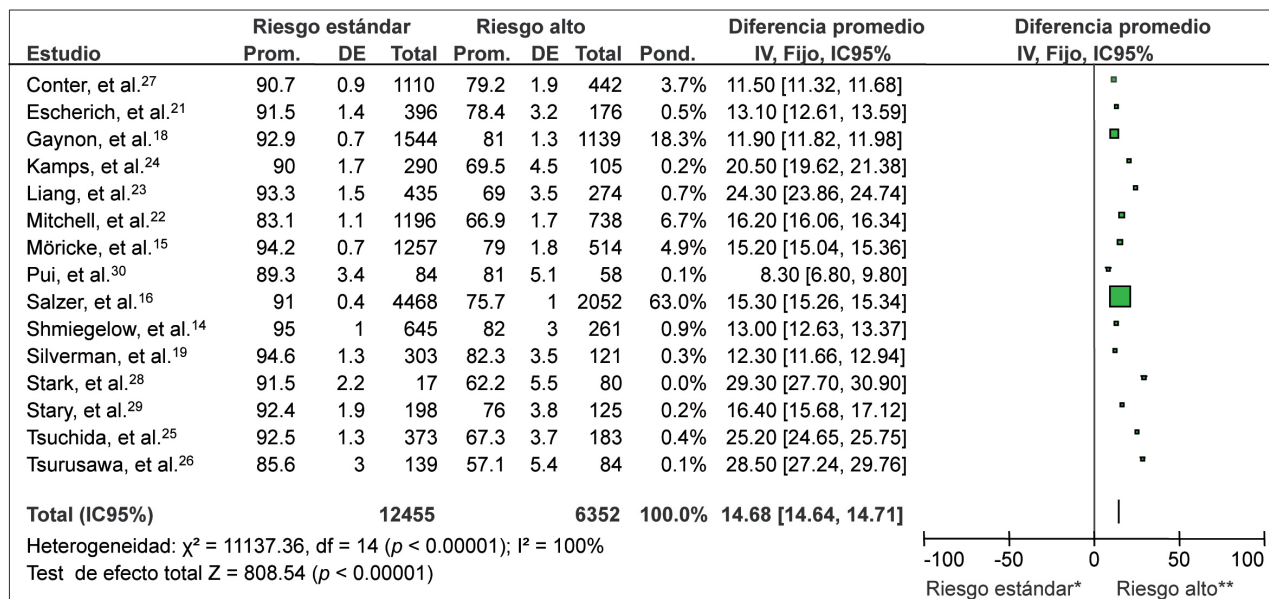


Figura 2. Metaanálisis de los estudios de cohorte de la relación entre la edad y la mortalidad global a 5 años, en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

del NCI (que, como se comentó anteriormente, incluye la edad y cuenta de leucocitos) entre los pacientes que tenían LLA con inmunofenotipo tipo B. Los resultados mostraron que esta clasificación permite predecir que los niños

considerados de alto riesgo presentan mayor mortalidad que los de riesgo bajo (DMP 14.69; IC95% 14.65 – 14.72) (Figura 3). Otra de las características importantes fue el inmunofenotipo (Figura 4). El metaanálisis realizado con



*Riesgo estándar: <50,000 leucocitos/ μ L y edad de 1 a 9.99 años.

**Riesgo alto: $\geq 50,000$ leucocitos/ μ L o ≥ 10 años de edad.

Figura 3. Metaanálisis de los estudios de cohorte de la relación entre la clasificación del *National Cancer Institute* (NCI) y la mortalidad global a 5 años, en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

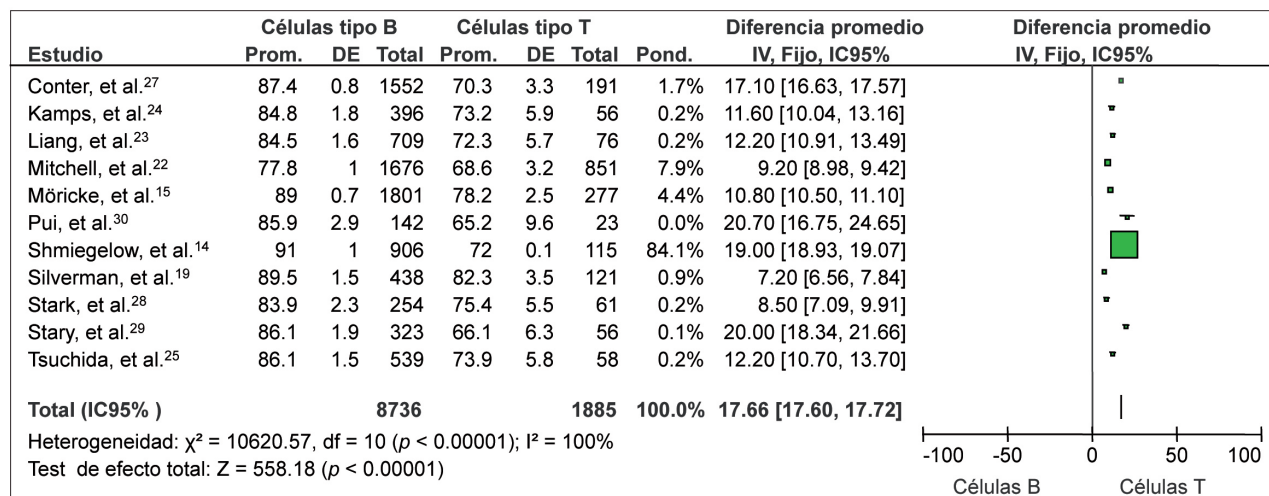
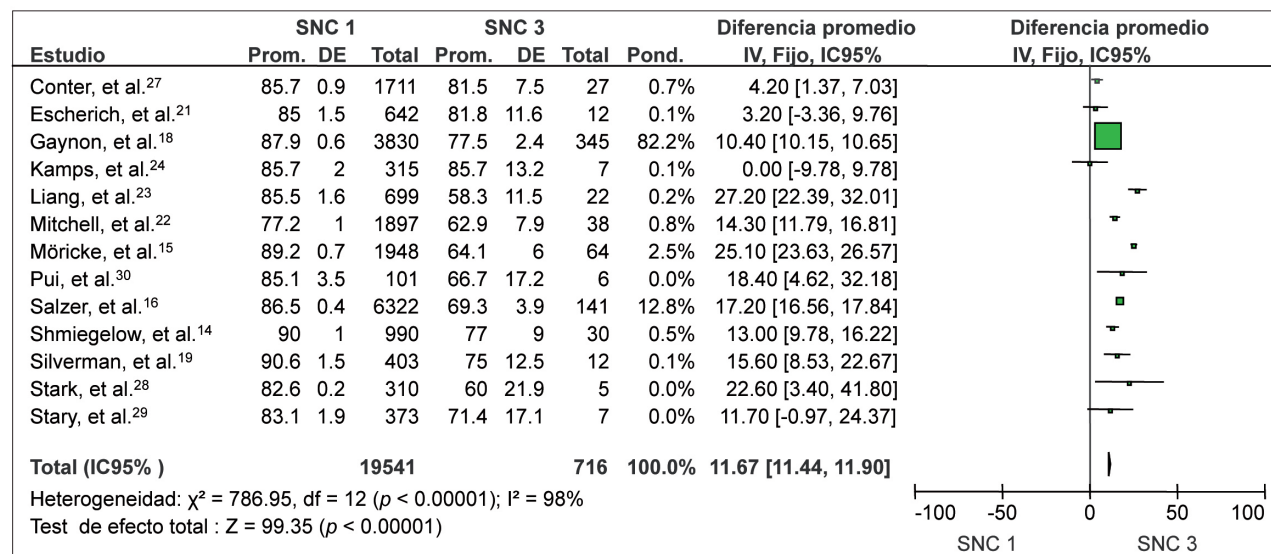


Figura 4. Metaanálisis de los estudios de cohorte de la relación entre el inmunofenotipo de las células leucémicas y la mortalidad global a 5 años, en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

11 estudios, que incluyeron 8,736 pacientes con LLA tipo B y 1,885 con celularidad tipo T, demostró que este último grupo presenta una mayor probabilidad de morir (DMP 17.74; IC95% 17.68 – 17.80). Con respecto a la presencia

de enfermedad leucémica en SNC, se determinó que los pacientes con infiltración al momento del diagnóstico tienen una mayor mortalidad (DMP 11.67; IC95% 11.44 – 11.90) (Figura 5).



SNC 1: sin blastos en líquido cefalorraquídeo (LCR); SNC 3: ≥ 5 blastos/ μ L en LCR.

Figura 5. Metaanálisis de los estudios de cohorte de la relación entre la infiltración al sistema nervioso central (SNC) y la mortalidad global a 5 años, en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

Asimismo, se pudieron realizar metaanálisis de algunas de las características citogenéticas de las células leucémicas. El índice ADN se mostró como un factor protector, ya que al tener un índice de 1.16 – 1.60 aumenta la probabilidad de sobrevivir (DMP 11.66; IC95% 11.32 – 11.69). Mientras tanto, con respecto a las tres traslocaciones analizadas, se determinó que su presencia disminuye la sobrevivencia. La más importante resultó la t(9; 22) o cromosoma Filadelfia (DMP -48.43; IC95% -49.03 – -47.82), seguida de la t(4; 11) (DMP -26.99; IC95% -28.06 – -25.93) y de la t(1; 19) (DMP -1.27; IC95% -1.53 – -1.01).

Por último, conviene mencionar que no fue posible realizar metaanálisis de los factores que se presentan en países en vías de desarrollo, como la desnutrición o el nivel socioeconómico, debido a que no se identificaron estudios apropiados para llevarlo a cabo.

DISCUSIÓN

El estudio de los factores pronóstico ha permitido, entre otras cosas, determinar el impacto de la terapéutica basada en las diferentes características de los pacientes y de las mismas neoplasias. De esta forma, pueden brindarse terapias diferenciadas, es decir, menos agresivas y de

menor duración, cuando así se requiera. Particularmente, los diferentes estudios y publicaciones relacionados con el pronóstico de pacientes pediátricos con LLA, tienen alrededor de tres décadas.³¹ Esto ha contribuido, de manera significativa, a que se pueda lograr la curación de hasta 80% o más niños con LLA.

El presente artículo tuvo como propósitos compilar y sintetizar los estudios que se han publicado de manera reciente sobre los factores relacionados con la mortalidad en niños con LLA. Se pudo observar que, a pesar de los avances en el conocimiento de los aspectos moleculares de las células linfoblásticas, aún algunas características clínicas (como la edad y el sexo) persisten como factores que se asocian con la mortalidad (Cuadro 1). Por eso, los diferentes grupos que tratan a estos pacientes a escala mundial, siguen considerándolos importantes para determinar el tipo de tratamiento (Cuadro 2).

A pesar de lo anterior, en los países desarrollados se continúa con la búsqueda de otras variables que puedan resolver el 20% de los casos de niños con LLA en quienes no se logra la remisión de la enfermedad. Esto también se evidencia en este estudio, al observar cómo ciertas mutaciones (como el cromosoma Filadelfia) han permitido reclasificar a los pacientes para brindarles tratamientos di-

rigidos y agresivos ante la falta de respuesta al tratamiento, o bien, por la aparición de recaídas.^{18,24}

Por el contrario, en países en vías de desarrollo, especialmente en Asia, se ha documentado recientemente que las tasas de curación en algunos lugares distan mucho de lo que sucede en los países desarrollados.^{5,8,32} Por ejemplo, en la India se reporta una frecuencia alta de abandono al tratamiento.⁷ Esta condición, en un buen número de casos, podría relacionarse con los efectos tóxicos de la QT, en cierta medida, asociada con la desnutrición, que también se ha identificado como factor pronóstico en México y otros países.^{4,11}

En el contexto de los hallazgos de este estudio, un punto final para reflexionar es la necesidad de continuar con la investigación de los factores pronóstico, basada en las características propias de cada lugar o región, en niños con LLA en países en vías de desarrollo, para mejorar su sobrevivencia. También debemos reconocer que, en nuestro país, existen centros hospitalarios donde se alcanzan tasas de curación tan altas como en países anglosajones. Sin embargo, aun existe un grupo de pacientes que no logra la curación, por lo que la búsqueda de otros factores específicos de las células leucémicas seguramente contribuirá a disminuir la mortalidad.

De acuerdo con los hallazgos encontrados, se puede concluir lo siguiente:

El estudio de los factores pronóstico de los pacientes pediátricos con LLA determina el tipo de tratamiento, a fin de brindar una terapia más agresiva cuando se identifican características que los definen como de alto riesgo.

La modificación de los esquemas de tratamiento basada en la clasificación de los pacientes en riesgo bajo o alto de morir, ha permitido disminuir la mortalidad de los pacientes pediátricos con LLA.

Los esquemas de tratamiento, de acuerdo con la definición de riesgo del paciente, se basan principalmente en la edad, el número de leucocitos al momento del diagnóstico y el inmunofenotipo. Otras características de las células leucémicas pueden tomarse en cuenta; sin embargo, se debe considerar que la frecuencia de presentación es baja.

Los factores del paciente al momento del diagnóstico que se relacionan con una mejor sobrevivencia son la edad (de 1 a 9 años), el sexo (femenino) y no presentar infiltración a SNC.

Los factores de las células leucémicas relacionados directamente con una mejor sobrevivencia son el número de

leucocitos ($< 50,000$ células/ μL), el inmunofenotipo (células tipo B), el índice de ADN (1.16 – 1.60) y la ausencia de traslocaciones t(9; 22), t(1; 19) y t(4; 11).

Financiamiento. El presente estudio recibió financiamiento por el Sistema de Protección Social en Salud.

Autor de correspondencia: Dr. Miguel Angel Villasís Kever

Correo electrónico: miguel.villasis@imss.gob.mx

REFERENCIAS

1. Conter V, Rizari C, Sala A, Chiesa R, Cittero M. Leucemia linfoblástica aguda infantil. En: Sierrasesúmbaga L, Antillón-Klussman F, Bernaola E, Patiño A, San Julián M, eds. Tratado de Oncología Pediátrica. Madrid: Pearson Education; 2006. pp. 251-293.
2. Margolin JF, Poplack DG. Leukemia and lymphomas of childhood. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellerman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 2085-2093.
3. Seibel NL. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: peaks and pitfalls. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008;374-380.
4. Lobato-Mendizábal E, López-Martínez B, Ruiz-Argüelles GJ. A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. Rev Invest Clin 2003;55:31-35.
5. Arya LS. Acute lymphoblastic leukemia: current treatment concepts. Indian Pediatr 2000;37:397-406.
6. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia in children. Curr Opin Oncol 2000;12:3-12.
7. Viana MB, Fernandes RA, de Oliveira BM, Murao M, de Andrade Paes C, Duarte AA. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2001;86:113-120.
8. Bhatia S. Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Pediatr 2004;16:9-14.
9. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2004:118-145.
10. Pieters R. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in children and adolescents. 2007: SIOP Conference-International Society of Paediatric Oncology. Disponible en: http://www.cure4kids.org/ums/home/public_area/pubcourse/?courses_id=78; [http://www.cure4kids.org/private/courses_documents/m_259/Treatment%20of%20Acute%20Lymphoblastic%20Leukaemia%20\(ALL\)%20in%20Children%20and%20Adolescents.pdf](http://www.cure4kids.org/private/courses_documents/m_259/Treatment%20of%20Acute%20Lymphoblastic%20Leukaemia%20(ALL)%20in%20Children%20and%20Adolescents.pdf)
11. Rogers PC. Relevance of nutrition to pediatric oncology. 2006: SIOP Conference-International Society of Paediatric Oncology. Disponible en: <http://www.cure4kids.org/ums/home/>

- public_area/pubcourse/?courses_id=60; http://www.cure4kids.org/ums/home/public_area/c4k_seminar/?ppts_id=1172
12. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp 538-590.
13. Bleyer WA, Sather H, Coccia P, Lukens J, Siegel S, Hammond GD. The staging of childhood acute lymphoblastic leukemia: strategies of the Children's Cancer Study Group and a three-dimensional technic of multivariate analysis. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:271-280.
14. Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Kristinsson J, Söderhäll S, et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:345-354.
15. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24:265-284.
16. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* 2010;24:355-370.
17. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, 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.
18. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, Nachman JB, Trigg ME, Sather HN, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 2010;24:285-297.
19. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 2010;24:320-334.
20. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18-24.
21. Escherich G, Horstmann MA, Zimmermann M, Janka-Schaub GE; COALL study group. Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term results of trials 82, 85, 89, 92 and 97. *Leukemia* 2010;24:298-308.
22. Mitchell C, Richards S, Harrison CJ, Eden T. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia. 1980-2001. *Leukemia* 2010;24:406-418.
23. Liang DC, Yang CP, Lin DT, Hung IJ, Lin KH, Chen JS, et al. Long-term results of Taiwan Pediatric Oncology Group studies 1997 and 2002 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:397-405.
24. Kamps WA, van der Pal-de Bruin KM, Veerman AJ, Fiocco M, Bierings M, Pieters R. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia* 2010;24:309-319.
25. Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, Kikuchi A, et al. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia* 2010;24:383-396.
26. Tsurusawa M, Shimomura Y, Asami K, Kikuta A, Watanabe A, Horikoshi Y, et al. Long-term results of the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group studies 811, 841, 874 and 911 on childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:335-344.
27. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:255-264.
28. Stark B, Nirel R, Avrahami G, Abramov A, Attias D, Ballin A, et al. Long-term results of the Israeli National Studies in childhood acute lymphoblastic leukemia: INS 84, 89 and 98. *Leukemia* 2010;24:419-424.
29. Stary J, Jabali Y, Trka J, Hrusak O, Gajdos P, Hrstkova H, et al. Long-term results of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic. *Leukemia* 2010;24:425-428.
30. Pui CH, Pei D, Sandlund JT. Long term results of St Jude total therapy studies 11, 12, 13 A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:371-382.
31. Hammond D, Sather H, Nesbit M, Miller D, Coccia P, Bleyer A, et al. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:124-134.
32. Greenberg PL, Gordeuk V, Issaragrisil S, Siritanaratkul N, Fucharoen S, Ribeiro RC. Major hematologic diseases in the developing world –new aspects of diagnosis and management of thalassemia, malarial anemia, and acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:479-498.