

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Frecuencia de abandono del tratamiento en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

Treatment abandonment in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia

Miguel Klünder-Klünder,¹ América Liliana Miranda-Lora,² Elisa Dorantes-Acosta,³ Marta Zapata-Tarrés,³ Tania Carranco-Hernández,² Alberto Escamilla-Núñez,⁴ Gabriel Cortés-Gallo,⁵ Onofre Muñoz-Hernández,² Juan Garduño-Espinosa,² Miguel Ángel Villasís-Keever⁴

RESUMEN

Introducción. El abandono constituye el extremo del espectro de incumplimiento del tratamiento. En niños con cáncer, cualquiera que sea la causa que lleve a interrumpir el tratamiento, conduce a la progresión de la enfermedad, a recaídas o a la muerte. Por lo anterior, el propósito de este estudio fue conocer la frecuencia de abandono del tratamiento en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda a nivel internacional, y antes y después de la implementación del Seguro Popular en México.

Métodos. Se llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura sobre la frecuencia de abandono y un estudio de cohorte retrospectiva de expedientes de pacientes diagnosticados durante dos periodos de tiempo (2001-2003 y 2007-2009) en siete entidades de la República Mexicana.

Resultados. La revisión de la literatura mostró que el abandono del tratamiento en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda se circunscribe a los países en vías de desarrollo, con una tasa promedio de abandono de 24% —que puede llegar a ser hasta de 64%— con tendencia a disminuir con el tiempo. La frecuencia de abandono previa al Seguro Popular fue de 21.4%, en contraste con el 13.3% posterior a su implementación. Durante las fases tempranas de tratamiento y en los estados de Hidalgo y Puebla se registró el mayor porcentaje de abandono del tratamiento.

Conclusiones. Es posible que, en comparación con lo que sucede en otras partes del mundo, la menor tasa de abandono al tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular se deba a los apoyos sociales y económicos relacionados con el programa. Sin embargo, la frecuencia de abandono continúa siendo alta por lo que se requiere de otras acciones para mejorar este problema.

Palabras clave: abandono del tratamiento, leucemia linfoblástica aguda, niños y adolescentes.

ABSTRACT

Background. Abandonment is at the end of the spectrum of noncompliance. In children with cancer, whatever the cause that leads to treatment abandonment results in disease progression, recurrence and death. Therefore, the purpose of this study was to determine the frequency of treatment abandonment in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) affiliated with the Seguro Popular insurance program.

Methods. We conducted a systematic review of the literature on the frequency of abandonment and a retrospective cohort study of clinical files of patients diagnosed during 2001 to 2003 and 2007 to 2009 in seven Mexican states.

Results. A review of the literature shows that, among pediatric patients with ALL, treatment abandonment is seen almost only in developing countries and the documented rates may be as high as 64%, but with a diminishing tendency. The abandonment rate for children affiliated with the Seguro Popular insurance program was 13.3% during 2007 to 2009. In contrast, there was a rate of 21.4% of patients who abandoned before their implementation. The highest rates of treatment abandonment were observed during early treatment stages and were seen in hospitals from the states of Hidalgo and Puebla.

Conclusions. In comparison to other countries, a lower rate of treatment abandonment has been seen in pediatric patients with ALL affiliated with the Seguro Popular insurance program. This observation would be related to the social and economic support provided by this program; however, the rate of abandonment is still high, making it necessary to introduce additional actions in order to improve this issue.

Key words: treatment abandonment, acute lymphoblastic leukemia, children and adolescents.

¹ Departamento de Investigación en Salud Comunitaria,
² Dirección de Investigación,
³ Departamento de Oncología,
Hospital Infantil de México Federico Gómez.
⁴ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica,
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Cen-

tro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social
⁵ Comisión Nacional de Protección Social en Salud
México D.F., México

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

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye el tipo de cáncer más frecuente, ya que representa la tercera parte de todos los tipos de cáncer pediátrico.¹ En las últimas cuatro décadas, gracias a la mejoría en el diagnóstico y el tratamiento en países desarrollados, la LLA ha pasado de ser una enfermedad mortal a ser una enfermedad en la cual cuatro de cada cinco pacientes tienen esperanza de curarse.^{2,3} Sin embargo, en países en vías de desarrollo, esta tasa apenas alcanza el 35%, considerando que una de las principales causas es el abandono del tratamiento.^{4,5}

Las tasas de abandono del tratamiento en los países en desarrollo varían desde 0.5 hasta 50%. Los factores que se han asociado a este problema son el nivel educativo y socioeconómico bajo de los padres, la mayor distancia al hospital y la falta de accesibilidad al tratamiento, entre otros. Se considera que el abandono del tratamiento está presente en todos los países en vías de desarrollo e involucra a todos los tipos de cáncer infantil, pero la información disponible es escasa y proviene de estudios con un número limitado de pacientes, además de heterogéneos en la metodología. Por esto, es impreciso establecer la magnitud real del fenómeno, que afecta el pronóstico de la enfermedad.⁵ A pesar de lo anterior, se ha establecido que el abandono continúa siendo un problema que impacta en el pronóstico de los pacientes y que representa un área de oportunidad para mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad. Por ejemplo, se estima que para el tumor de Wilms y el linfoma de Hodgkin, las tasas de abandono oscilan entre 5 y 10%. En contraparte, las mayores tasas de abandono se presentan en la LLA, las cuales pueden llegar a ser del 50%.⁶ Lo anterior sucede probablemente porque el tratamiento de la LLA suele ser más largo. Existen algunos informes donde la implementación de programas para apoyar social y económicamente a las familias disminuye la altas tasas de abandono.^{6,7} Estos programas son similares al Seguro Popular (SP) en México. Es posible, dada la implementación del SP, que también en nuestro país se haya reducido la frecuencia de abandono del tratamiento en niños con LLA. Sin embargo, la cifra actual de este problema se desconoce. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar la tasa de abandono del tratamiento tanto en otros países como en México, antes y en la era del Seguro Popular, para tener un punto de referencia que podrá servir como base para evaluaciones futuras.

MÉTODOS

El presente estudio se realizó en dos etapas. En la primera, se realizó una revisión sistemática de la literatura para estimar la frecuencia de abandono a nivel mundial de pacientes pediátricos con LLA. La segunda etapa consistió en evaluar la frecuencia de abandono en los hospitales afiliados al SP.

Revisión de la literatura

La revisión sistemática se llevó a cabo mediante la búsqueda electrónica de estudios publicados en Medline hasta junio del 2011. Los términos MeSH (*Medical SubHeading*) utilizados fueron *precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma, neoplasm children, adolescent, non-compliance, prognosis, mortality, refusal to treat*. Con esta búsqueda se identificaron los resúmenes de los estudios publicados en revistas del área de la salud que tuvieran información sobre la frecuencia de abandono en pacientes pediátricos con LLA. También se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos que se identificaron con la información necesaria, para identificar un mayor número de estudios.

De los resúmenes obtenidos, se obtuvieron las publicaciones en extenso para identificar si cumplían con los criterios de selección.^{4,7-24} Los artículos que se incluyeron fueron aquellos que tuvieron las siguientes características: 1) estudios exclusivos de niños o adolescentes con LLA, independientemente del riesgo (alto o bajo); 2) estudios que indicaran el seguimiento de los pacientes, desde el diagnóstico y durante las diferentes etapas de tratamiento (inducción, consolidación, mantenimiento); y 3) estudios en los que se describiera la frecuencia de abandono o rechazo al tratamiento (es decir, pacientes que no aceptaron iniciar el tratamiento antineoplásico) en algún momento del proceso diagnóstico-terapéutico.

Análisis de cohortes

La segunda etapa consistió en el análisis de dos cohortes retrospectivas. En esta etapa se incluyeron pacientes menores de 18 años con diagnóstico de LLA afiliados al SP y atendidos en hospitales acreditados para la atención de pacientes pediátricos con LLA. Se seleccionaron ocho hospitales de siete estados de la República Mexicana, de acuerdo con el tiempo que tienen de acreditación para atender niños afiliados al SP con diagnóstico de LLA. Debido

a que el tratamiento de los pacientes con LLA tiene una duración aproximada de entre 2.5 y 3 años, se consideraron aquellos hospitales acreditados entre el 2005 y 2006 que atendieran a este tipo de pacientes al menos durante los siguientes 3 años. Lo anterior, con el objetivo de analizar pacientes que cumplieran con el tiempo suficiente de tratamiento que cubriera todas las etapas. Se revisaron todos los expedientes de casos diagnosticados con LLA durante los años 2001, 2002 y 2003 (previo a la implementación del SP) y 2007, 2008 y 2009 (posterior a su implementación), de cada una de estas unidades médicas. Enfermeras capacitadas previamente obtuvieron la información mediante un cuestionario diseñado específicamente para el estudio. Como fuente de información se utilizó la base de datos con que cuenta el SP y los registros del archivo de cada hospital. La calidad de la información fue supervisada por oncólogos pediatras durante el periodo de recolección.

El análisis de la información de las dos etapas fue de tipo descriptivo, para mostrar la variabilidad de la frecuencia de abandono y el momento o etapa del tratamiento en que ocurre.

RESULTADOS

Abandono del tratamiento en pacientes pediátricos con LLA a escala mundial

En cuanto a los resultados de la revisión sistemática de la literatura, los datos de cada estudio se presentan de manera independiente —tomando en cuenta el año de la publicación—, así como por la etapa del tratamiento (Cuadro 1). Como puede observarse, las publicaciones iniciaron en el año 1992 y, aún en el 2011, continua informándose al respecto. Nótese que los 19 estudios identificados provienen de países en vías de desarrollo, la mayoría de Asia ($n = 11$), seguido de estudios de América ($n = 7$) y solo uno de Europa ($n = 1$). La mayor parte de estas publicaciones se refiere a la experiencia de hospitales ($n = 14$). Cinco publicaciones reportan lo que sucede en el país o en una región del país, como Chile, India, México, Turquía y El Salvador. Con el propósito de identificar intencionalmente la frecuencia de abandono en países desarrollados, también se revisaron múltiples estudios publicados, pero no se encontraron muchos. Solamente una publicación del año 2006 describe seis casos de niños con cáncer (de los cuales cuatro tenían LLA) en Estados Unidos de Norteamérica; parecería que el abandono del tratamiento

no ocurre en estos países.

Con relación a la frecuencia de abandono, en los 19 estudios incluidos se pudieron documentar 23 periodos de tiempo en que se realizaron los análisis. En tres estudios se informó el pronóstico de dos o tres cohortes de pacientes analizadas en diferentes periodos.⁷⁻¹⁷ Si bien en la mayoría de los estudios se establece con precisión el número de casos de abandono en función del total de pacientes atendidos en un periodo de tiempo, hubo tres donde la información que reportan no resultó útil para estimar la frecuencia de abandono porque no se especificó el número de pacientes que abandonaron el tratamiento o el total de pacientes que fueron atendidos.^{16,18,20} En síntesis, la frecuencia de abandono del tratamiento pudo ocurrir hasta en el 64%,²³ aunque en un estudio no hubo abandono.¹² El promedio del porcentaje de abandono fue de aproximadamente 24% (Cuadro 1). En los estudios más recientes existe cierta tendencia a la disminución del abandono, lo cual se corroboró desde el punto de vista estadístico (r de Pearson = - 0.30). Es conveniente mencionar que, en buena medida, esta tendencia a la disminución se debe a que en las publicaciones de Brasil,⁷ El Salvador^{9,10} e Indonesia¹⁷ se aplican estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento (Cuadro 1).

Abandono al tratamiento en pacientes con LLA atendidos en hospitales del SP

En el cuadro 2 se muestran las características de los pacientes estudiados en los siete estados seleccionados. Se incluyeron 1467 niños con diagnóstico de LLA, 570 durante el periodo 2001-2003 y 897 durante el periodo 2007-2009. El 43.6% correspondió al sexo femenino, con una media de edad al diagnóstico de LLA de 7.3 años. En cuanto a la fase del tratamiento en la que se encontraban los niños al momento de la revisión del expediente, se observó que para el periodo 2007-2009 el 22.1% se encontraba en inducción a la remisión, 6.0% en fase de consolidación, 29.4% en mantenimiento y 36.9% en vigilancia. También se observa el número de niños incluidos por entidad federativa. El Distrito Federal mostró el mayor porcentaje de niños incluidos. Asimismo, en los estados de Hidalgo y Querétaro se observó que no había registros de atención a niños con LLA antes de la implementación del SP.

En el cuadro 3 se muestra la frecuencia de abandono del tratamiento de LLA, según la fase de tratamiento en la que se encontraban los pacientes y el periodo en el que

Cuadro 1. Revisión sistemática de la frecuencia de abandono y rechazo al tratamiento en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en diversos países en vías de desarrollo

<i>Autor/año publicación</i>	<i>Ciudad/País</i>	<i>Periodo de análisis (años)</i>	<i>Pacientes analizados N</i>	<i>Rechazo al tratamiento n (%)</i>	<i>Abandono tratamiento n (%)</i>	<i>Total rechazo/abandono n (%)</i>
Kirubakaran C y Rajasekur S/1992 ¹³	Vellore, India	1982–1991	51	NR	25 (49)	25 (49)
Rajajee, et al./1999 ¹⁹	Chennai, India	1991–1995	135	NR	43 (31.8)	43 (31.8)
Campbell, et al./1999 ¹¹	Chile	1987–1992	425	NR	20 (4.7)	20 (4.7)
Metzger, et al./2003 ⁴	Tegucigalpa, Honduras	1994–1996	153	0	38 (22.6)	38 (22.6)
Dabbous, et al./2003 ¹²	Beirut, Líbano	1990–1999	83	0	0	0
Pacheco, et al./2004 ¹⁸	Managua, Nicaragua	antes de 1988	NR	NR	> 20% *	> 20%
		1988–2003	≈ 1,000 *	NR	≈ 7% *	≈ 7%
Howard, et al./2004 ⁷	Recife, Brasil	1980–1989	83	0	13 (15.6)	13 (15.6)
		1994–1997	78	0	1 (1.3)	1 (1.3)
		1997–2002	214	0	1 (0.5)	1 (0.5)
Magrath, et al./2005 ¹⁶	India	1990–1997	1,048	NR	< 4% *	< 4%
Tang, et al./2005 ²¹	Shangai, China	1998–2003	224	38 (16.9)	6 (2.6)	44 (19.6)
Rivera-Luna, et al./2006 ²⁰	México	2005–2006	879	0	< 1% *	< 1%
Yuksel-Soycan, et al/ 2006 ²⁴	Turquía	2000–2005	994	0	63 (6.3)	63 (6.3)
Bajel, et al./2008 ⁸	Vellore, India	1985–2003	307	0	39 (12.7)	39 (12.7)
Tang, et al./2008 ²²	Hanszhou, China	1998–2004	346	62 (19.3)	105 (30.3)	167 (48.2)
Kulkarni, et al./ 2009 ¹⁴	Chandigarh, India	1990–2006	762	230 (30.2)	111 (23.9)	341 (44.7)
Luo, et al./2009 ¹⁵	Guangzhou, China	1999–2007	91	No es claro	22 (24.1)	22 (24.1)
Mostert, et al./2010 ¹⁷	Yogyakarta, Indonesia	1997–2002	164	18 (10.9)	39 (23.7)	57 (34.7)
		2004–2006	119	5 (4.2)	28 (23.5)	33 (27.7)
Bonilla, et al./2000 ¹⁰	El Salvador	1994–1996	153	0	33 (22)	33 (22)
Bonilla, et al./2010 ⁹	El Salvador	2000–2007	443	NR	50 (11.2)	50 (11.2)
Wang, et al./2011 ²³	Wuhan, China	1997–2007	323	173 (53.6)	35 (10.8)	208 (64.3)

*Cifra reportadas en el estudio; NR: no reportado.

fueron diagnosticados. Se observó que, en todas las fases del tratamiento, existe una disminución de la frecuencia de abandono al comparar el periodo 2001-2003 vs el periodo 2007-2009. Resalta la disminución que se observó en la fase de mantenimiento. Asimismo, en ambos periodos de estudio se observó una mayor frecuencia de abandono durante la fase de consolidación.

En la Figura 1 se muestra la frecuencia de abandono de pacientes pediátricos con LLA por año de diagnóstico. En los años previos a la implementación del SP (2001-2003), la frecuencia de abandono fue mayor en comparación con

los porcentajes observados después de su implementación (2007-2009), de 21.4% vs 13.3%, respectivamente. Esto se traduce como la disminución del abandono de 8.1 puntos porcentuales (PP), posterior a la implementación del SP.

En la Figura 2 se muestra, por entidad federativa, la frecuencia de abandono del tratamiento de pacientes con LLA. En todas las entidades donde existen datos en los periodos de estudio, existe un descenso en la frecuencia de abandono posterior a la implementación del SP. Destacan los descensos observados en los hospitales de Puebla y Jalisco, con disminuciones de 15.5 y 8.9 PP,

Cuadro 2. Características de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos antes y después de la implementación del Seguro Popular en México

Característica	Periodo de diagnóstico			
	2001-2003		2007-2009	
Sexo	n	%	n	%
Femenino	233	40.9	406	45.3
Masculino	337	59.1	491	54.7
Edad al diagnóstico (años)	7.3	± 4.3	7.3	± 4.5
	med±DE			
Fase de tratamiento				
Inducción a la remisión	162	28.4	198	22.1
Consolidación	44	7.7	54	6
Mantenimiento	52	9.1	264	29.4
Vigilancia	251	44.1	331	36.9
No especificado	61	10.7	50	5.6
Entidad federativa				
Distrito Federal	353	61.9	330	36.7
Jalisco	13	2.3	153	17.1
Puebla	169	29.7	139	15.5
Estado de México	2	0.3	95	10.6
Sinaloa	33	5.8	80	8.9
Hidalgo	—	—	58	6.5
Querétaro	—	—	42	4.7

Cuadro 3. Frecuencia de abandono del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda según la fase de tratamiento

Fase	2001-2003		2007-2009	
	n	%	n	%
Inducción a la remisión	48/162	29.6	42/198	21.2
Consolidación	18/44	40.9	18/54	33.3
Mantenimiento	16/52	30.8	29/264	11
Vigilancia	19/251	7.6	13/331	3.9

respectivamente.

DISCUSIÓN

La frecuencia de abandono del tratamiento de pacientes pediátricos con LLA no ha sido estudiada en México con precisión. Sin embargo, de la revisión de la literatura y mediante los reportes de este fenómeno para países en vías de desarrollo, se ha documentado que la frecuencia de abandono puede ser de hasta 50%. Los resultados del presente estudio muestran un efecto positivo sobre la tasa de abandono posterior a la implementación del SP. Esta disminución concuerda con lo que se ha reportado en otros

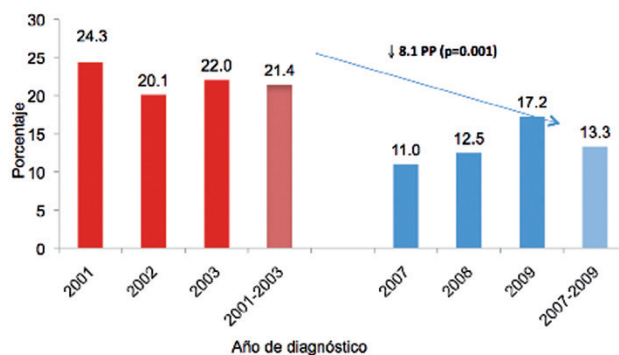
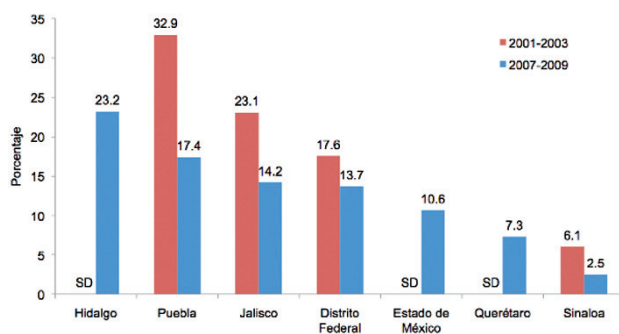


Figura 1. Frecuencia de abandono del tratamiento, según el año de diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda



SD: Sin datos

Figura 2. Frecuencia de abandono del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, según la entidad federativa y el periodo de diagnóstico

estudios donde se muestra que cuando existen programas de cobertura médica efectiva, como lo observado en México,²⁰ Brasil⁷ y Nicaragua,¹⁸ estas tasas de abandono se reducen drásticamente.

En los pacientes atendidos en el SP, resulta importante observar una tendencia de incremento al abandono en los últimos años, sin que hasta el momento llegue a ser tan alta como la observada en el periodo anterior. En este mismo sentido, se observan grandes diferencias en las tasas de abandono entre las diferentes entidades federativas estudiadas. Estos fenómenos pueden explicarse, cuando menos en forma parcial, porque algunos de los hospitales incluidos, a pesar de haber sido previamente acreditados, iniciaron la atención de niños con LLA en fecha reciente. Su menor experiencia, poca infraestructura y falta de recursos humanos suficientes pueden contribuir a la elevación de las tasas. Se espera que esto se revierta o, por

lo menos, se mantengan en los próximos años. Asimismo, las entidades federativas que se encontraron con las tasas más altas de abandono, fueron las que mostraron el mayor efecto de la implementación del programa SP, sin que todavía alcancen la cifra promedio nacional.

En América y Asia, donde se han implementado estrategias, se ha demostrado que es posible disminuir el abandono y el rechazo al tratamiento. Además de garantizar el tratamiento completo de la enfermedad, como sucede con el SP, parte de estas estrategias consisten en mejorar la calidad de los servicios y dar apoyo económico, educativo y social a las familias de los pacientes pediátricos con LLA a través de programas y unidades médicas de atención especializada.⁷

En el presente estudio se muestra que existe menor abandono en las etapas avanzadas de tratamiento. Esta relación se ha demostrado en varios estudios en los que se ha reportado que las tasas de abandono de LLA son más altas durante las fases tempranas de tratamiento (inducción a la remisión).²⁵⁻²⁷ Lo anterior puede estar relacionado con múltiples factores, entre los que destacan los posibles efectos adversos al tratamiento y enfrentar por primera vez procedimientos dolorosos, que a su vez puede relacionarse con una inadecuada analgesia o sedación. También se ha asociado con la falta de comunicación por el personal de salud que, aunque es importante durante todo el tratamiento, durante las etapas iniciales puede jugar un papel fundamental en el apego y permanencia en la terapia.²⁸ Aunado a eso, el apoyo psicológico y la consejería que se ofrece a los padres son fundamentales en la percepción de la enfermedad porque resuelve, por lo menos en parte, sus miedos y creencias.²⁶

Una de las mayores limitaciones del presente estudio fue la forma de obtener la información. Como se mencionó, todos los datos se recabaron de los expedientes clínicos de los pacientes. Esta herramienta es la que se encuentra a la mano, al no disponer de la información directa de los familiares que abandonan el tratamiento. Por esta razón, no es posible determinar las causas del abandono con exactitud.

En base a los resultados de este estudio podemos concluir que los pacientes afiliados al SP muestran una tasa de abandono del tratamiento de LLA menor a lo que se ha reportado en otros países en vías de desarrollo. Asimismo, se muestra que a partir de la implementación del SP, la tasa de abandono del tratamiento se redujo de forma significativa. Sin embargo, para comprender mejor este fenómeno, es

necesario estudiar con mayor profundidad las variables que influyen para que un paciente o sus familias decidan abandonar el tratamiento, a pesar de la gratuidad del tratamiento.

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

Autor de correspondencia: Dr. Miguel Angel Villasis Keever

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

REFERENCIAS

1. Rivera-Luna R, Leal-Leal C, Cárdenas-Cardós R, Martínez-Ávalos A, Meza-Coria C, Navarro-Alegría I, et al. A survey of 4,076 children with cancer. Certain epidemiological aspects from a single Institution. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:598-605.
2. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-178.
3. Lilleyman J. Simple deliverable therapy needed for childhood leukaemia. *Lancet* 2003;362:676-677.
4. Metzger ML, Howard SC, Fu LC, Peña A, Stefan R, Hancock ML, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource-poor countries. *Lancet* 2003;362:706-708.
5. Mostert S, Arora RS, Arreola M, Bagai P, Friedrich P, Gupta S, et al. Abandonment of treatment for childhood cancer: position statement of a SIOP PODC Working Group. *Lancet Oncol* 2011;12:719-720.
6. Arora RS, Eden T, Pizer B. The problem of treatment abandonment in children from developing countries with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:941-946.
7. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA* 2004;291:2471-2475.
8. Bajel A, George B, Mathews V, Viswabandya A, Kavitha ML, Srivastava A, et al. Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in India using a BFM protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:621-625.
9. Bonilla M, Gupta S, Vasquez R, Fuentes SL, deReyes G, Ribeiro R, et al. Predictors of outcome and methodological issues in children with acute lymphoblastic leukaemia in El Salvador. *Eur J Cancer* 2010;46:3280-3286.
10. Bonilla M, Moreno N, Marina N, deReyes G, Shurtleff SA, Downing JR, et al. Acute lymphoblastic leukemia in a developing country: preliminary results of a nonrandomized clinical trial in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:495-501.
11. Campbell M, Salgado C, Quintana J, Becker A, Vargas L, Cabrera ME, et al. Improved outcome for acute lymphoblastic leukemia in children of a developing country: results of the Chilean National Trial PINDA 87. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:88-94.
12. Dabbous IA, Dbouk H, Sibai AM, Bahlawan L. Childhood acute lymphoblastic leukemia managed in tertiary care center in a developing country. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:83-84.

13. Kirubakaran C, Rajasekur S. P72 Outcome for children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) at the Christian Medical College Vellore/India, with special reference to problems in a developing country (abstract). International Society of Pediatric Oncology SIOP XXIV Meeting. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:409.
14. Kulkarni KP, Marwaha RK, Trehan A, Bansal D. Survival outcome in childhood ALL: experience from a tertiary care centre in North India. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:168-173.
15. Luo XQ, Ke ZY, Huang LB, Guan XQ, Zhang YC, Zhang XL. High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in China: Factors influencing the treatment and outcome. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:191-195.
16. Magrath I, Shanta V, Advani S, Adde M, Arya LS, Banavali S, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia in countries with limited resources; lessons from use of a single protocol in India over a twenty year period. *Eur J Cancer* 2005;41:1570-1583.
17. Mostert S, Sitaresmi MN, Gundy CM, Janes V, Sutaryo, Veerman AJ. Comparing childhood leukaemia treatment before and after the introduction of a parental education programme in Indonesia. *Arch Dis Child* 2010;95:20-25.
18. Pacheco C, Flores A, Ortiz R. O084 Treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Nicaragua: a 16 years international cooperation program (abstract). International Society of Pediatric Oncology SIOP XXXVI Meeting. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:348.
19. Rajajee S, Desikulu M, Pushpa V. Survival of childhood acute lymphoblastic leukemia: experience in Chennai. *J Trop Ped* 1999;45:367-370.
20. Rivera-Luna R, Leal-Leal C, Rodríguez-Suarez R, Herrera-Basto E. A National program for acute lymphoblastic leukemia from medically uninsured Mexican children. Preliminary results (abstract). *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:428.
21. Tang JY, Xue HL, Gu LJ, Chen J, Pan C, Wang YP, et al. Failure of treatment and protocol compliance in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005;43:490-493.
22. Tang Y, Xu X, Song H, Yang S, Shi S, Wei J. Long-term outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia treated in China. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:380-386.
23. Wang YR, Jin RM, Xu JW, Zhang ZQ. A report about treatment refusal and abandonment in children with acute lymphoblastic leukemia in China, 1997-2007. *Leuk Res* 2011;35:1628-1631.
24. Yuksel-Soycan L, Aydogan G, Tanyeli A. PC013 BFM-TR ALL 2000: first Turkish multicentric study in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia (abstract). *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:426.
25. Mostert S, Sitaresmi MN, Gundy CM, Sutaryo, Veerman AJ. Influence of socioeconomic status on childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in Indonesia. *Pediatrics* 2006;118:e1600-e1606.
26. Sitaresmi MN, Mostert S, Schook RM, Sutaryo, Veerman AJ. Treatment refusal and abandonment in childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: an analysis of causes and consequences. *Psychooncology* 2010;19:361-367.
27. Yeh CH, Lin CF, Tsai JL, Lai YM, Ku HC. Determinants of parental decisions on 'drop out' from cancer treatment for childhood cancer patients. *J Adv Nurs* 1999;30:193-199.
28. Arora R, Pizer B, Eden T. Understanding refusal and abandonment in the treatment of childhood cancer. *Indian Pediatr* 2010;47:1005-1010.