

Evolución de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica en 29 años (1972-2000)

B. Vergara Domínguez, T. Cedré Hernández, L. Martínez Cárdenas, C. López García, F. González Seivane, V. Pichs León, M. Alegret Martínez, S. Pérez García, G. Courell Martín y M.E. Castro Martínez

Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda de Santa Clara. Villa Clara. Hospitales Pediátricos Provinciales de Cienfuegos y Sancti Spiritus. Cuba.

Objetivo

Analizar los progresos obtenidos en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en nuestro centro.

Material y métodos

Se incluyen en este estudio un total de 235 pacientes diagnosticados de LLA en la región central de Cuba de 1972 a 2000. Se consideraron 4 grupos según el período de diagnóstico y protocolo de tratamiento. El grupo 1 está constituido por 20 pacientes que no recibieron un esquema de tratamiento uniforme. Los restantes grupos fueron tratados con distintos protocolos del Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (Glatthem). El grupo 2 fue tratado con esquemas clásicos poco agresivos, de la década de 1970 y los grupos 3 y 4 recibieron esquemas más agresivos, tipo BFM. En el grupo 4 se utilizó metotrexato intravenoso en dosis elevadas, pero no en el grupo 3. La clasificación por grupos pronósticos se hizo según a la edad y la cifra de leucocitos.

Resultados

De 215 pacientes incluidos en los protocolos del Glatthem hicieron remisión 197 (91,6%). El análisis de la supervivencia global en los distintos grupos de tratamiento muestra un incremento progresivo en el período analizado, desde el 15% de supervivencia a los 5 años en el grupo 1 hasta el 72% en el grupo 4. La supervivencia libre de eventos en los pacientes incluidos en los protocolos del Glatthem se elevó de 42% en el grupo 2 (protocolos clásicos) al 68,7% en los protocolos BFM (grupos 3 y 4). Existen diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamiento y los distintos grupos pronósticos considerados.

Conclusiones

Durante el período analizado se ha producido un incremento progresivo de la supervivencia de niños diagnosti-

cados de LLA a medida que se han ido perfeccionando los esquemas terapéuticos. Esto demuestra la importancia de una poliquimioterapia bien programada para obtener supervivencias prolongadas y un elevado porcentaje de curación en esta enfermedad.

Palabras clave:

Leucemia linfoblástica aguda. Supervivencia. Factores pronósticos.

OUTCOME OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN THE PEDIATRIC AGE GROUP OVER A 29-YEAR PERIOD (1972-2000)

Objective

To evaluate the progress achieved in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in our hospital.

Material and methods

A total of 235 patients diagnosed with ALL in the central region of Cuba from 1972 to 2000 were included. Four groups were considered according to the diagnostic period and treatment protocol. Group 1 was composed of 20 patients who did not receive a uniform treatment regimen. The remaining groups were treated with different protocols of the Latin American Group for Malignant Hemopathy Therapy (Glatthem). Group 2 was treated with less aggressive classical regimens from the 1970s, and groups 3 and 4 received more aggressive regimens, type Berlin-Frankfurt-Munster (BFM). Intravenous high-dose methotrexate was used in group 4 but not in group 3. Classification by prognostic groups was based on age and leukocyte count.

Results

Of 215 patients included in the Glatthem protocols, remission occurred in 197 (91.6%). Overall survival in the

Correspondencia: Dra. B. Vergara Domínguez.
Leoncio Vidal, 61, entre Maceo y Unión.
50100 Santa Clara. Cuba.
Correo electrónico: bvergara@capiro.vcl.sld.cu

Recibido en mayo de 2005.
Aceptado para su publicación en octubre de 2005.

distinct treatment groups progressively increased during the study period, from a 5-year survival of 15 % in group 1 to 72 % in group 4. Event-free survival in patients included in the Glathem protocols increased from 42 % in group 2 (classical protocols) to 68.7 % in the BFM protocols (groups 3 and 4). Significant differences were found among the different treatment and prognostic groups considered.

Conclusions

During the period analyzed, survival in children with ALL progressively increased in parallel with improved treatment regimens. These results demonstrate the importance of well-programmed polychemotherapy to achieve prolonged survival and a high percentage of cure in this disease.

Key words:

Acute lymphoblastic leukemia. Survival. Prognostic factors.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) de la infancia se consideraba una enfermedad uniformemente fatal hace 50 años, con una supervivencia de 3-4 meses para la mayoría de los pacientes que la padecían. En los últimos años se ha logrado un aumento en el porcentaje de supervivencias prolongadas y curaciones en esta enfermedad que alcanza del 60 al 80 % en varios grupos internacionales¹⁻³. Los protocolos de tratamiento del grupo alemán BFM³, que han sido adaptados por varios países han contribuido evidentemente a los resultados obtenidos en los últimos años.

A pesar de los avances obtenidos, esta enfermedad sigue siendo una causa importante de mortalidad en el niño mayor de un año. Se han identificado numerosos factores al inicio de la enfermedad que pueden contribuir a predecir la evolución y el pronóstico⁴⁻⁶. De las alteraciones clínicas y hematológicas, la edad y la cifra de leucocitos se consideran los más importantes para la mayoría de los autores^{6,7}. Los progresos obtenidos en los últimos años con relación a la inmunología, la citogenética y la biología molecular han permitido definir con más exactitud distintos grupos de riesgo; también es muy importante la respuesta temprana al tratamiento analizada por distintos parámetros⁸⁻¹¹.

Muchas de las características antes mencionadas sirven para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo que pueden requerir modificaciones en el tratamiento¹².

Un factor que ha contribuido indudablemente a los logros obtenidos en el tratamiento de la LLA es la creación de grupos cooperativos que utilizan protocolos comunes en varias instituciones del país o de varios países, lo que permite sintetizar los esquemas terapéuticos y obtener resultados confiables. Cuba forma parte desde 1973 del Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (Glathem)^{13,14}.

El Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, de Santa Clara, inició los estudios del Glathem en 1973, conjuntamente con el Instituto Cubano de Hematología e In-

munología. En éste se trataban a los pacientes procedentes de las provincias centrales (Villa Clara, Cienfuegos y Sancti Spíritus). Desde su incorporación al Glathem, nuestro centro ha participado en 8 protocolos sucesivos de tratamiento en los que se habían incluido hasta 2000 un total de 189 pacientes. A partir del año 1984 se comenzaron a incorporar centros hospitalarios de otras provincias a los estudios del Glathem, por lo que 26 pacientes fueron tratados en las 2 provincias centrales vecinas. Se incluyen además 20 pacientes de nuestro centro tratados en los años 1971 y 1972, previos a los estudios del Glathem.

Los protocolos de tratamiento del Glathem de la década de 1970 eran poco agresivos en correspondencia con los protocolos internacionales de esa época. A partir de la década de 1980 el Glathem adoptó los protocolos del grupo BFM.

En este trabajo nos proponemos analizar los resultados obtenidos en el tratamiento de la LLA en las tres provincias centrales del país a lo largo de estos 29 años y correlacionar la evolución con los factores pronósticos considerados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en este estudio un total de 235 pacientes pediátricos diagnosticados de LLA en la región central de Cuba (provincias de Villa Clara, Cienfuegos y Sancti Spíritus) en un período de 29 años (1972-2000).

La mayoría de los pacientes (n = 209) fueron tratados en el Hospital Pediátrico Universitario de Santa Clara (Villa Clara) y los restantes en los hospitales pediátricos de las demás provincias. Se consideraron 4 grupos de pacientes según período de diagnóstico y protocolo de tratamiento incluido en ellos. El grupo 1, constituido por 20 pacientes diagnosticados antes de comenzarse en nuestro centro los protocolos del Glathem, sin un esquema de tratamiento uniforme, representa un grupo histórico del cual sólo se analiza la supervivencia; los restantes pacientes están incluidos en distintos protocolos del grupo cooperativo a partir de 1973. El grupo 2 comprende 96 pacientes tratados con los protocolos de la década de 1970 (10-LLA-72, 1-LLA-76 y 1-LLA-79), los cuales eran, en general, poco agresivos y similares a los esquemas clásicos preconizados por Pinkel¹³⁻¹⁵. Los grupos 3 y 4 fueron tratados con protocolos modernos más agresivos similares a los propuestos por grupo alemán BFM¹⁶⁻¹⁸. El grupo 3 incluye 44 pacientes tratados con protocolos de principios de la década de 1980 (1-LLA-82 y 3-LLA-84), en los cuales la poli-quimioterapia recibida no tenía en cuenta el uso del método del metotrexato intravenoso en dosis altas. El grupo 4, que incluye los protocolos 7-LLA-87, 1-LLA-90 y 1-LLA-96, está constituido por 75 pacientes, que fueron tratados por protocolos tipo BFM y que incluyen el uso del metotrexato intravenoso a 1 a 2 g/m² con rescate folínico.

Todos los pacientes recibieron profilaxis del sistema nervioso con quimioterapia intratecal; sólo se utilizó radioterapia craneal profiláctica en el primer protocolo del Glathem (10-LLA-72).

La clasificación por grupos pronósticos ha variado en los distintos grupos. En los grupos 2 y 3 se hizo fundamentalmente en función de la edad y la cifra de leucocitos, mientras que en el grupo 4, han existido variaciones en los distintos protocolos. Así, en 1987 y 1990 se tuvieron en cuenta variables tales como la carga tumoral, la respuesta al esteroide y a la poliquimioterapia, mientras que en el protocolo 96 se realizaron estudios moleculares, citogenéticos e inmunológicos en un número limitado de pacientes.

De cara a este trabajo, se clasificaron todos los pacientes según la edad, cifra de leucocitos y algunas características clínicas que fueron las utilizadas en protocolo 3-LLA-84 del Glathem¹⁶; se consideraron 3 grupos:

- Riesgo bajo (estándar) (RE): edad comprendida entre 1 y 8 años, cifra de leucocitos inferior a $10 \times 10^9/l$, ausencia de adenopatías mediastínicas y de infiltración del sistema nervioso central (SNC).
- Riesgo alto (RA): aquéllos con cifra de leucocitos superior a $50 \times 10^9/l$.
- Riesgo intermedio (RI): los restantes.

Se utilizó el método de Kaplan Meier, implementando el sistema SPSS sobre Windows para un estimado de supervivencia y el método de *Log Rank* para establecer las comparaciones. Se le consideraron dos niveles de significación: $p < 0,05$ significativo; $p < 0,01$ muy significativo.

RESULTADOS

Del total de los pacientes, cinco eran menores de un año, 186 se encontraban entre 1 y 8 años y 44 eran mayores de esa edad. Perteneían al sexo masculino 120 y al femenino, 115. Por raza, 192 eran blancos, 34 mestizos y

9, negros. En la tabla 1 se muestran las características clínicas y hematológicas de los 215 pacientes incluidos en los protocolos del Glathem. Con relación a los grupos de riesgo de estos 215 casos, predominó el RI con 105 pacientes; 56 eran de RA y 54 fueron catalogados RE (estándar).

De los 215 pacientes incluidos en los protocolos del Glathem, 197 hicieron remisión (91,6%), 11 no hicieron remisión y siete fallecieron durante la terapia de inducción a la remisión. No existieron diferencias significativas entre los distintos grupos considerados con relación a la respuesta a la inducción.

De los 197 pacientes tratados con los protocolos del Glathem que hicieron remisión completa recayeron en la médula ósea 48 (24,4%), en el SNC 18 y en los testículos, siete. Dos casos presentaron recaída mixta con toma de médula ósea. Una paciente tuvo una recaída aislada en los ovarios y un varón presentó una infiltración ganglionar como primer sitio de recaída. Al comparar el total de recaídas en los protocolos clásicos y los modernos podemos señalar que en los primeros se produjeron 51 recaídas en 96 pacientes (50,3%), mientras que en los protocolos modernos recayeron sólo 27 de 119 pacientes (14,2%) ($p < 0,01$). Del total de pacientes que recayeron, 14 presentaron una segunda remisión prolongada y se llevan sin tratamiento varios años, probablemente curados. De estas recaídas de evolución favorable, tres ocurrieron en la médula ósea, cinco en los testículos, cuatro el SNC y uno en los ovarios. Fallecieron en remisión completa 11 pacientes en total, uno por toxicidad medicamentosa y el resto por infecciones; de ellas, tres fueron citomegalovirus, uno hepatitis B y el resto, procesos bacterianos.

La figura 1 muestra la supervivencia global (SG) estimada según el método de Kaplan Meier en los distintos grupos de tratamiento. Se observa un incremento progresivo en los porcentajes de supervivencia en estos 30 años. De los pacientes del grupo 1 tratados en 1972-1973 sólo sobrevivían el 15% a los 5 años y el 10% a los 10 años de diagnosticados, mientras que en los pacientes incluidos en los estudios del Glathem la probabilidad de supervivencia se incrementó al 42,8% en los protocolos de la década de 1970 (grupo 2) y a más del 70% en los pacientes de grupo 4. A los 10 años se alcanza una supervivencia de 38,4% en el grupo 2 y del 64,7% en el grupo 4 (fig. 1).

Comparando la SG de los pacientes del Glathem de la década de 1970 (grupo 2) con los protocolos tipo BFM (grupos 3 y 4) mediante el método de *Log Rank* (fig. 2) se observa una diferencia significativa con porcentaje de supervivencia a 5 años de 42 y 71,1%, respectivamente ($p < 0,05$).

La figura 3 muestra la supervivencia libre de eventos (SLE) a los 5 y 10 años comparando los esquemas clásicos y los de tipo BFM. La SLE a los 5 años se eleva del 42 al 68,7%, y la diferencia es muy significativa ($p < 0,01$).

La probabilidad de SG a los 5 y 10 años del grupo 2 según grupos de riesgo se muestra en la figura 4. Existe una

TABLA 1. Características clínicas y hematológicas al inicio (n = 125)

Características	Nº de pacientes	Porcentaje
Hígado (cm)		
< 5	177	82,3
≥ 5	38	17,7
Bazo (cm)		
< 5	168	78,1
≥ 5	47	21,8
Adenopatías mediastínicas	22	10,2
Infiltración del SNC	4	1,8
Leucocitos ($\times 10^9/l$)		
< 10	88	40,9
10-49	86	40,0
≥ 50	41	18,0
Hb (g/dl)		
< 10	186	86,5
≥ 10	29	13,4
Plaquetas ($\times 10^9/l$)		
< 20	86	40,0
≥ 20	129	60,0

SNC: sistema nervioso central.

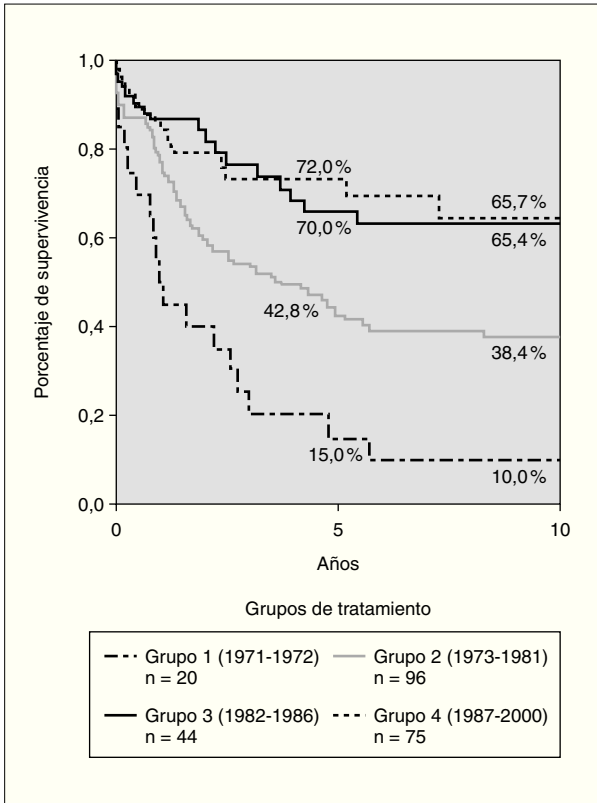


Figura 1. Kaplan-Meier. Supervivencia global según grupos de tratamiento, de 1971 a 2000 (n = 235).

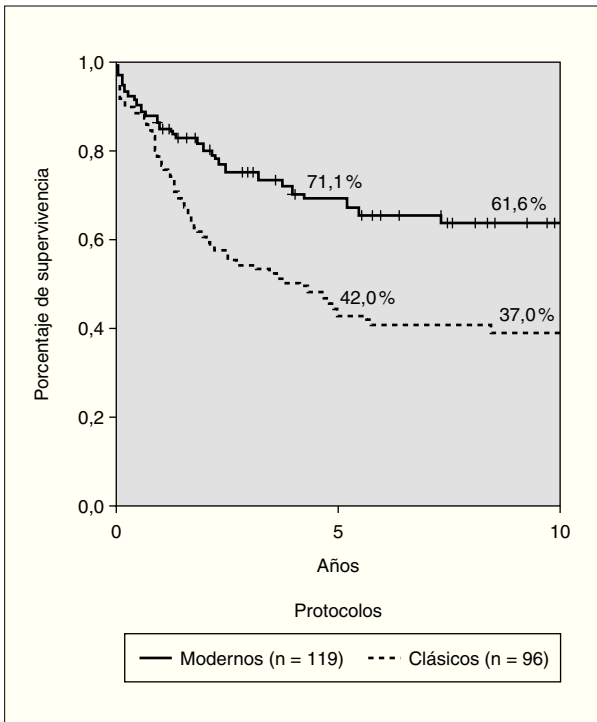


Figura 2. Kaplan-Meier. Supervivencia global en tratamientos clásicos y modernos. Glatthem 1972-2000 (n = 215). Log Rank p < 0,005.

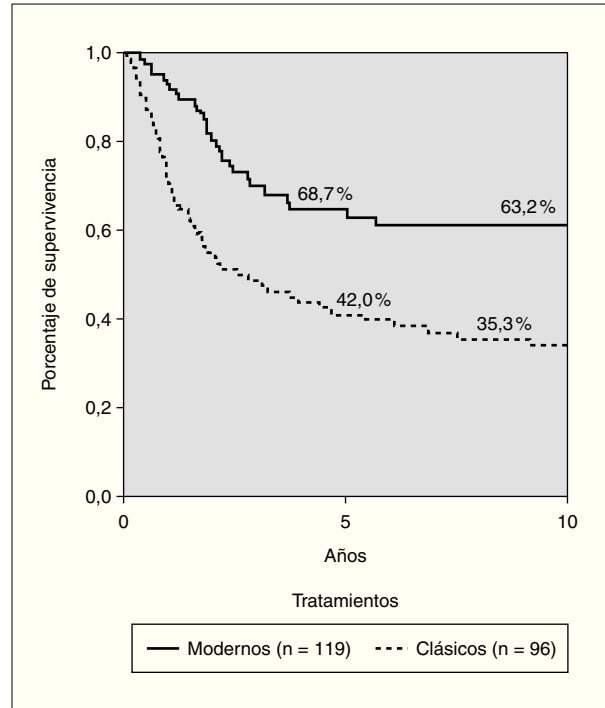


Figura 3. Kaplan-Meier. Supervivencia libre de eventos en tratamientos clásicos y modernos. Glatthem 1973-2000 (n = 215) Log Rank p < 0,01.

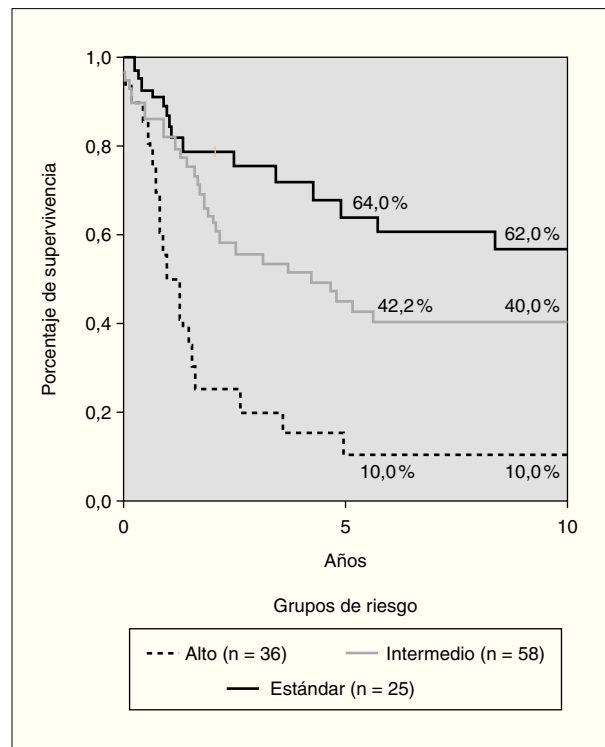


Figura 4. Kaplan-Meier. Supervivencia global en tratamientos clásicos según grupos de riesgo. Glatthem 1973-1981 (n = 96) Log Rank bajo frente a intermedio, p < 0,005, intermedio frente a alto p < 0,01.

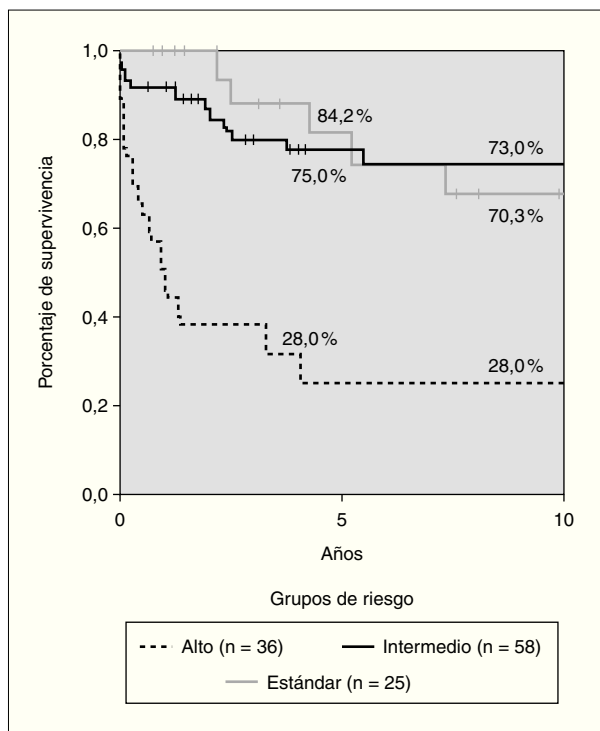


Figura 5. Kaplan-Meier. Supervivencia global en tratamientos modernos según grupos de riesgo. Glatthem 1982-2000 (n = 119) Log Rank bajo frente a intermedio n/s, intermedio frente a alto $p < 0,01$.

diferencia significativa en los pacientes de RE y RI ($p < 0,05$) y entre estos con los de RA ($p < 0,01$). Los porcentajes de supervivencia a los 5 años son del 64, 42 y 10% para los grupos RE, RI y RA, respectivamente.

En los protocolos tipo BFM (grupos 3 y 4) se elevan de forma notable, los porcentajes de supervivencia para cada uno de los grupos de riesgo: RE, 84,2%; RI, 75%, y RA, 28%. Existen diferencias significativas entre los grupos de riesgo RI y RA ($p < 0,01$), pero no entre RI y RE.

DISCUSIÓN

Los pacientes del grupo 1 (grupo histórico), tratados antes de los protocolos de Glatthem con esquemas no programados ni uniformes, sólo alcanzaron el 10% de supervivencia a los 10 años de ser diagnosticados. Esto coincide con los trabajos revisados de esa etapa del tratamiento de la LLA en todo el mundo. En un estudio realizado en Argentina se pudo determinar que antes de 1967 menos del 1% de los pacientes con LLA tenían posibilidad de sobrevivir 5 años o más¹⁹. Hay trabajos publicados en Cuba que señalan que antes de 1970 la supervivencia de los niños con LLA no pasaba del 7% a los 5 años²⁰.

Ortega et al²¹ obtienen también el 10% de supervivencia de 5 años en pacientes diagnosticados en el período 1967-1969. En los estudios del St. Jude Hospital se obtuvo

el 17% de supervivencia de 5 años en los pacientes diagnosticados de 1962 a 1965²².

Con relación a los pacientes de este estudio tratados con los protocolos del Glatthem, se obtuvo el 91,6% de remisiones completas como respuesta a la inducción sin diferencias significativas entre los esquemas convencionales de la década de 1970 (grupo 2), que utilizaban vincristina y prednisona solos o asociados a daunorrubicina, con los protocolos iniciados en la década de 1980, en que se usó daunorrubicina en todos los esquemas y se agregó L-asparaginasa^{15,16}. Perera et al²³ encontraron el 91% de remisiones completas con esquemas semejantes a los empleados en este trabajo en el grupo 4. Se sabe que con el empleo de vincristina y prednisona pueden obtenerse hasta el 90% de remisiones completas^{21,22}, pero el empleo de 3 a 4 fármacos produce una destrucción más rápida de las células leucémicas, lo que repercute en el aumento de la supervivencia³.

En los protocolos de la década de 1970, se obtuvo una SLE de 42% a los 5 años lo que es comparable a lo obtenido por el Glatthem en el grupo total de pacientes tratados con estos protocolos clásicos²⁴. En ninguno de estos esquemas la terapéutica fue lo suficientemente agresiva al comienzo de la enfermedad y no en todos se establecieron modificaciones del tratamiento en base a factores pronósticos.

Con el objeto de disminuir más rápidamente la carga tumoral, prevenir la emergencia de clones resistentes y elevar el porcentaje de curaciones se introdujeron en las últimas décadas nuevos esquemas de tratamiento de la LLA. Estos esquemas fueron propuestos inicialmente por el grupo alemán BFM^{3,25}.

Los resultados obtenidos en este trabajo con los esquemas tipo BFM (grupos 3 y 4) fueron muy superiores a los obtenidos con los protocolos anteriores, elevándose notablemente la SG y la SLE sobre todo en el grupo 4, en el que se alcanza una SG del 72% a los 5 años y del 65,7% a los 10 años. Matsuzoki et al²⁶, en un estudio de 187 pacientes en Japón, comunican una supervivencia a los 15 años de 68,2%; Perera y el grupo cooperativo venezolano²³ en un seguimiento de 209 niños con LLA obtienen una SLE del 68% a los 8 años. Ambos estudios obtienen resultados muy similares a los de este trabajo. Varios autores y grupos cooperativos de distintos países comunican en los últimos años el 70% o más de SLE de más de 5 años en niños tratados por LLA²⁷⁻²⁹.

El aumento de la supervivencia en nuestros pacientes está, sin duda, relacionado con la disminución de las recaídas al utilizarse una quimioterapia más intensa. Así, vemos que las recaídas disminuyeron el 50% en los protocolos de la década de 1970 (grupo 2) al 14,2% en los protocolos tipo BFM (grupos 3 y 4). En estudios recientes se plantea que el 20% de niños tratados con los protocolos actuales pueden recaer³⁰.

Con relación a la profilaxis del SNC, el Glathem fue uno de los primeros grupos que desde 1976 sustituyó la radioterapia craneal más metotrexato intratecal por metotrexato intratecal solo o combinado con otros fármacos³¹, ya que desde esa época comenzaban a observarse efectos neurocognoscitivos que luego se confirmaron³². En esta serie sólo se irradiaron en forma profiláctica los pacientes del protocolo 10-LLA-72 del grupo 2 (30 casos). De ellos, dos presentaron tumores del SNC (neurinoma del acústico y tumor cerebeloso de crecimiento lento) que aparecieron a los 15 y 20 años de ser irradiados, respectivamente. Se han comunicado distintas neoplasias del SNC en pacientes que recibieron irradiación craneal como profilaxis del SNC en la LLA³³. Se plantea que las neoplasias y otras alteraciones del SNC son más frecuentes cuando la irradiación se indica a niños menores de 5 años³². Los pacientes de este estudio que presentaron neoplasias secundarias tenían menos de 3 años cuando fueron irradiados. En los últimos años distintos grupos cooperativos han elaborado protocolos con quimioterapia agresiva sin irradiación craneal, excepto en los pacientes de RA³⁴⁻³⁶. La irradiación craneal es suprimida ahora en alrededor del 80% de los niños tratados por LLA³⁰. Con la disminución de la irradiación craneal en forma profiláctica, se ha constatado una disminución evidente de las neoplasias secundarias del SNC en niños con LLA³⁷. En este estudio a partir del protocolo 96, en que se analizaron otros parámetros además de la edad y la cifra de leucocitos para clasificar los pacientes en grupos de riesgo, se irradiaron los catalogados como de RA por translocación 9;22 o mala respuesta al tratamiento.

La introducción por el BFM y otros grupos del metotrexato intravenoso en dosis altas tuvo entre sus objetivos disminuir el número de recaídas del SNC y del testículo. En este estudio se comenzó a usar esta terapéutica a partir de los protocolos 87, 90 y 96 (grupo 4), y se constató una disminución de las recaídas del SNC del 11 al 5% y las testiculares del 6 al 2%, comparado con los protocolos anteriores en que no se usó. Se ha señalado que el uso de metotrexato intravenoso en dosis altas ha contribuido a disminuir la irradiación craneal³⁸.

En este trabajo se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos de riesgo en los protocolos de la década de 1970. Sin embargo, con el empleo de la quimioterapia más agresiva (protocolos del tipo BFM) se eleva de manera notable la supervivencia de cada grupo pronóstico y desaparecen las diferencias entre los grupos RE y RI. Se ha tenido en cuenta que el tratamiento en sí es un factor pronóstico importante⁵, lo cual se confirma en estos resultados. Los pacientes con leucocitos iguales o superiores a $50 \times 10^9/l$ que fue el criterio para catalogar los pacientes como RA en la mayoría de los casos de esta serie, tuvieron porcentaje de supervivencia significativamente inferiores, aún en los protocolos recientes, lo cual demuestra su importancia como factor pronóstico. El grupo BFM 90 informó de una SLE del 86% a los 6 años en

pacientes de RE²⁵; esto es comparable con el grupo de RE de este estudio tratados con los protocolos modernos (grupos 3 y 4), en los cuales se obtuvo una SG del 84,2% a los 6 años. En esta serie se demostró la presencia de translocación 9;22 en una niña de 3 años que por la edad y la cifra de leucocitos hubiera sido catalogada como RI. Esta paciente se incluyó en el protocolo de RA y pudo terminar su tratamiento con éxito. Esto demuestra la importancia de incluir los estudios citogenéticos, inmunológicos y moleculares para la clasificación de los grupos de riesgo. Se ha señalado que la edad persiste como factor de riesgo aun disponiendo de los parámetros más modernos. Así, la translocación 9;22 se asocia con un pronóstico muy desfavorable en los adolescentes pero tiene una mejor evolución en el niño de 1 a 9 años³⁹. Esto es aplicable a nuestra paciente diagnosticada a los 3 años que lleva en remisión completa 4 años y fuera de la quimioterapia, 2 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverman LB, Delclerk L, Gelber RD. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (1981-1995). *Leukemia*. 2000;14:2247-56.
2. Pui CH, Boyett JM, Rivera GK. Long-term results of therapy studies 11, 12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *Leukemia*. 2000;14:2286-94.
3. Schrappe M, Reiter A, Zimmerman M. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL-BFM study groups from 1981-1995. *Leukemia*. 2000;14:2205-22.
4. Smith BM, Arthur D, Camitta AJ, Crist W, Gayton P. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Oncol*. 1996;14:18-24.
5. Felix CA, Lange JB. Pediatric acute lymphoblastic: Challenger and controversies in 2000. In *Hematology 2000: American Society of Hematology. Educational program*. San Francisco, California: Ed AMGEM; 2000. p. 285-302.
6. González A, Vergara B. Las leucemias en pediatría. En: *Pediatría III*. La Habana: Ed Pueblo y Educación; 1997. p. 25-31.
7. Pui CH. Leucemia linfoblástica aguda. *Clin Pediatr Norteam*. 1997;4:849-64.
8. Mori T, Manabee A, Tsuchida M, Bancada R, Yabe H, Ohara A, et al. Allogenic bone marrow transplantation in first remission rescues children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Studies L 89-12 and 92-13. *Med Pediatric Oncol*. 2001;37:426-31.
9. Dordelman M, Reiter A, Borkhad A. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1999;94:1209-17.
10. Gaymon PS, Dessai AA, Bostrom BC. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia: A review. *Cancer*. 1997;80:1717-26.
11. Marshall GM, Haber M, Kwan E. Importance of minimal residual disease testing during the second year of therapy for children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Oncol*. 2003;21:704-9.

12. Vora A. Acute lymphoblastic leukemia: Optimising treatment strategies in children. *Paed Drug*. 2002;4:405-16.
13. Svarch E, Sackman Muriel F, González A, Vergara B, Eppinger-Helft M, Pavlovsky S. Evolución a largo plazo del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA): Prot 10-LLA-72. *Sangre*. 1982;27:370-6.
14. Svarch E, González A, Vergara B, Campos M, Méndez J, Fernández O. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) del niño. *Sangre*. 1993;38:25-30.
15. Svarch E, González A, Vergara B, Cristo E, Méndez J, Campos M, et al. Leucemia linfocítica aguda. Evolución de 205 casos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 1986;2:42-51.
16. González A, Vergara B, Svarch E, Cruz C. Resultados preliminares del tratamiento de la leucemia linfoblástica en el niño en Cuba. Prot 3-LLA-80 y 1-LLA-84 del Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 1986;2:263-71.
17. Divar E, Moyica M, Lasteri FJ, Bustelo P, Svarch E, Quesada Calvo E, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) with BFM type. The Glata/GLATHEM experience. SIOP XXIIth Meeting Montevideo. October 1995. p. 10-4.
18. Vergara B, Martirena MT, Pichs V, Svarch E, Machin S, González A, et al. Leucemia linfoblástica aguda en niños. Resultados del tratamiento en 24 años. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 1996;15:93-100.
19. Pavlovsky S, Sackman-Muriel F. Long-term survival in acute leukaemia in Argentina. A study of 78 cases. *Cancer*. 1977;40:1402-9.
20. De la Torre E, Svarch E. Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en el niño. *Rev Cubana Pediatr*. 1969;41:41-5.
21. Ortega JJ, Javier A, Saenz A. Remisiones completas y prolongadas y duración del tratamiento en las leucemias agudas linfocíticas. *Rev Esp Pediatr*. 1976;32:25-54.
22. Pinkel D, Simone J, Husto D, Aur RJA. Nine years experience with "total therapy of childhood acute lymphocitic leukaemia". *Pediatrics*. 1972;50:246-51.
23. Perera A, Navarro C, Landolfi C, Cárdenas L, Inaty J, Insausti CL, et al. Resultados del tratamiento a largo plazo de 209 niños con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Oncol*. 2003;5:450-7.
24. Garay G, Adversa LA, Svarch E, Sackman-Muriel F, Prelichman G, Santarelli MI. Progresos en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en los niños: Experiencia del GATLA/GLATHEM 1967-1987. *Sangre*. 1989;34:1936-43.
25. Schrappe M, Reiter A, Ludwing WD, Harbott J, Zimmerman M. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracycline and cranial radiotherapy: results of trial BFM-90. *Blood*. 2000;95:3310-22.
26. Matsuzaki A, Ishu E, Nagatoshi Y, Eguchi H, Koga H, Yanai F, et al. Long-term outcome of treatment with protocols AL841, AL951 and ALHR88 in children with acute lymphoblastic leukaemia: Results obtained by the Kyushu-Yamaguchi Childrens Cancer Study Group. *Intern J Hematol*. 2001;73:369-77.
27. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema MA. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukaemia: 1983-1985. *Leukemia* 2000;14:2223-33.
28. Harms DO, Janka-Schaub GE. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): Long-term follow-up of trials 82,85,89 and 92. *Leukemia*. 2000;14:2234-9.
29. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Consortium protocol 91-01. *Blood*. 2001;12:11-8.
30. Ziegler DS, Pozza LD, Waters KD, Marshall GM. Advances in childhood leukaemia: Successful clinical-trials research leads to individualised therapy. *MJA*. 2005;182:78-81.
31. Sackman-Muriel F, Svarch E, Pavlovsky S, Eppinger-Helft M, Braier J, Vergara B, et al. Comparison of Central Nervous System prophylaxis with cranial irradiation and intrathecal methotrexate versus intrathecal methotrexate alone in acute lymphoblastic leukaemia. *Blood*. 1983;62:241-50.
32. Langer T, Martus P, Ottensmeier H, Hertzberg H, Beck JD, Meier W. CNS Late-effects after ALL Therapy in childhood. Part III: Neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: Impairments of concentration, attention, and memory. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38:320-8.
33. Shah KC, Rajshekhar V. Glioblastoma multiforme in a child with acute lymphoblastic leukemia. Case report and review of literature. *Neurol India*. 2004;52:375-7.
34. Hill FG, Richards S, Gipson B. Successful treatment without radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: Results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRCUKALLXI. *Br J Haematol*. 2004;124:33-46.
35. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, Coccia PF, Sather HN, Waskerwitz, et al. Prevention of CNS disease in intermediate risk acute lymphoblastic leukemia. Comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: A Children Cancer Group report. *J Clin Oncol*. 1993;11:520-6.
36. Pui CH, Cheg C, Leug W. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349:640-9.
37. Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB. Low incidence of second neoplasm among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood*. 2002;99:4257-64.
38. Gustafsson G, Schmiegelow K, Forestier E. Improving outcome through two decades in childhood ALL in the Nordic Countries: The impact of high-dose methotrexate in the reduction of CNS irradiation. *Leukemia*. 2000;14:2267-74.
39. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;342:998-1006.