



## Supervivencia de pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica en el Hospital de la Niñez Oaxaqueña

Armando Quero-Hernández,<sup>1</sup> Alma Delia Montes-Jiménez,<sup>1</sup> Rubén M Álvarez-Solís,<sup>2</sup>  
Ulises Reyes-Gómez,<sup>3</sup> Julio César Ballesteros-del Olmo,<sup>4</sup> Alejandro Quero-Estrada<sup>5,\*</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital de la Niñez Oaxaqueña, Oaxaca; <sup>2</sup> Hospital del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padró”, Villahermosa, Tabasco; <sup>3</sup> Unidad de Investigación de la Clínica Diana, Oaxaca, Oaxaca; <sup>4</sup> M en Epidemiología Clínica; <sup>5</sup> Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, México.

### RESUMEN

**Introducción:** La leucemia aguda linfoblástica (LAL) representa la principal neoplasia en pediatría; en nuestro país se estima una incidencia de 75.3 casos/un millón. El objetivo del presente estudio es describir la supervivencia global de niños con LAL que fueron tratados en el Hospital de la Niñez Oaxaqueña con el protocolo propuesto por el Consejo Nacional para la Prevención y Tratamiento del Cáncer en la Infancia y Adolescencia (CENSIA). **Material y métodos:** De enero de 2010 a diciembre de 2014 se trataron 79 pacientes con LAL con el protocolo propuesto por el CENSIA. La clasificación del riesgo se basó en la edad y cifra de leucocitos al momento del diagnóstico. El análisis estimó las medidas de tendencia central y curvas de supervivencia global (SG). **Resultados:** De los 79 pacientes, fueron de riesgo habitual 27.8%, 55 fueron de alto riesgo (69.6%) y dos casos, de muy alto riesgo. La supervivencia global a tres años para el grupo de riesgo estándar fue de 81.8% y para el grupo de riesgo alto, 78.3% ( $p = 0.18$ ). **Conclusiones:** La supervivencia global de niños con LAL tratados en este hospital es un tanto menor a lo reportado, lo cual parece relacionarse con mayor número de casos de alto riesgo.

**Palabras clave:** Leucemia aguda linfoblástica, niños, tratamiento, supervivencia.

### ABSTRACT

**Introduction:** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) represents the main malignancy in pediatrics; in our country, an incidence of 75.3 cases/one million is estimated. The aim of the present study is to estimate the overall survival in a group of children with ALL who were treated at the Oaxaca Children's Hospital with the protocol proposed by the National Council for Prevention and Treatment in Childhood and Adolescence (CENSIA). **Material and methods:** During the period from January 2010 to December 2014, 79 patients with ALL were treated with a method proposed by the CENSIA. Risk classification was based on age and white blood cell count at diagnosis. The analysis estimated the measures of central tendency and overall survival curves. **Results:** Of the 79 patients, 27.8% were at habitual risk, 55 at high risk (69.6%), and two cases were very high risk. The overall survival at three years for the standard risk group was 81.8%, and for the high risk group, 78.3% ( $p = 0.18$ ). **Conclusions:** The overall survival of children with ALL treated in this hospital is somewhat lower than reported, which seems to be related to a higher number of high-risk patients.

**Key words:** Acute lymphoblastic leukemia, children, treatment, survival.

\* Correspondencia: AQH, hqquero95@yahoo.com.mx

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Quero-Hernández A, Montes-Jiménez AD, Álvarez-Solís RM, Reyes-Gómez U, Ballesteros-del Olmo JC, Quero-Estrada A. Supervivencia de pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica en el Hospital de la Niñez Oaxaqueña. Rev Mex Pediatr 2017; 84(6):230-236.

[Survival of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia at the Hospital de la Niñez Oaxaqueña]

### INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) representa la principal neoplasia hematológica en pediatría. La incidencia registrada en el contexto mundial es de 20 a 35 casos anuales por cada millón de habitantes, en menores de 18 años; sin embargo, hay diferencias

cuando se analizan variaciones étnicas y geográficas. Así, en EUA la incidencia para la población blanca fue de 43.68/millón de menores de 18 años; en los hispanos se registró la mayor incidencia, con 53.71 casos.<sup>1</sup> En nuestro país se estima la incidencia nacional en 75.3 casos,<sup>2</sup> mientras que en el estado de Oaxaca, en el año 2013, reportamos una incidencia de 17.3 casos anuales en menores de 18 años. Estos casos representaron el 50% de todas las neoplasias malignas observadas por nosotros.<sup>3</sup>

En ensayos clínicos sobre el tratamiento de la LAL en las últimas décadas han demostrado una evolución exitosa del tratamiento; los protocolos han sido desarrollados en los siguientes principios: terapia dirigida al riesgo de recaída, características farmacogenómicas e individualizadas, medición de la enfermedad mínima residual y procurar un esquema de combinación que reduzca la toxicidad aguda y tardía. En dichos estudios se observa, en general, un incremento en la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos a largo plazo, reportándose alrededor del 90% en los países desarrollados.<sup>4-6</sup> Las recaídas a largo plazo con los esquemas actuales de tratamiento también ha mejorado; así, la recaída al sistema nervioso central (SNC) pasó del 6.5% al 3%. Con los esquemas del tratamiento descritos se ha tratado de reducir la toxicidad sin modificar los resultados obtenidos; muestra de ello es que existe la tendencia de disminuir la dosis de radioterapia en la leucemia de célula T y en omitirla en la de precursores de células B. Asimismo, podemos apreciar que ha ido disminuyendo la dosis de antracicínicos (doxorubicina y daunorubicina) en pacientes de riesgo habitual y ajustándose las dosis con base en la tolerancia genética de la 6-mercaptopurina, L-asparaginasa y metotrexate.<sup>7,8</sup>

En países en vías de desarrollo, las curvas de supervivencia oscilan entre el 60 y 70%, aun cuando se reproducen los mismos protocolos originales que aplican en los centros oncológicos de países desarrollados. Se atribuyen a estos resultados disminuidos las condiciones socioeconómicas y nutricionales y la mayor frecuencia de infecciones, así como la infraestructura de las instituciones que atienden a niños con cáncer.<sup>9-11</sup>

El objetivo del presente estudio fue describir la supervivencia global a tres años de pacientes de ambos géneros, con edades entre dos y 18 años, con diagnóstico citomorfológico e inmunofenotípico de LAL, quienes fueron tratados en el Hospital de la Niñez Oaxaqueña con el protocolo propuesto por el Consejo Nacional para la Prevención y Tratamiento del Cáncer en la Infancia y Adolescencia (CENSIA).<sup>12</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el periodo de 2010 a diciembre del 2014, se registraron 174 casos de pacientes menores de 18 años con neoplasia maligna, tanto hematológica como de tumores sólidos. De este grupo, 79 fueron diagnosticados por criterios citomorfológicos (criterios franco-americanos y británicos) e inmunofenotípicos de LAL, precursores de células B y de células T; además, los pacientes deberían tener un mínimo de seguimiento de tres años. Para la asignación de riesgo de recaída, se tomaron los criterios del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés), que lo estratifican con base en la edad y cuenta de leucocitos/mm<sup>3</sup> al momento del diagnóstico. Así integramos tres grupos. a) Riesgo estándar, con una edad entre uno y 10 años, cuenta leucocitaria mayor de 10,000/mm<sup>3</sup> y menos de 50,000/mm<sup>3</sup>, por inmunofenotipo a todos los precursores de células B; con buena respuesta a prednisona (cifra de linfoblastos en sangre periférica es de menos de 1,000/mm<sup>3</sup> en el día ocho) y, para el día 28, con enfermedad mínima residual menor del 0.01%. b) Riesgo alto: comprende a los pacientes menores de un año o mayores de 10 años, cifra de leucocitos mayores de 50,000/mm<sup>3</sup>, inmunofenotipo de células B o precursores de células T; la respuesta a la prednisona en el día ocho de tratamiento cuantifica una cifra de más de 1,000 blastos/mm<sup>3</sup> en sangre periférica y en la evaluación del final de la inducción a la remisión, la medición de la enfermedad mínima residual es mayor del 0.01%. c) Los pacientes de muy alto riesgo son aquéllos que presentan la determinación positiva al cromosoma Filadelfia, independientemente de su edad, cuenta de leucocitos y subtipo celular.<sup>13</sup> Se consideró remisión completa cuando el paciente tuvo ausencia de signos y síntomas de actividad leucémica y hubo recuperación hematológica, y en médula ósea la medición de enfermedad mínima residual fue menor del 0.01%. Recaída fue definida cuando se presentó enfermedad extramedular después de haber alcanzado la remisión completa; la cual puede ser sistémica (infiltración blástica mayor del 25%), a SNC, a testicular, o mixta.

**Protocolo de tratamiento.** Todos los pacientes recibieron siete días de prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>/día) previamente a la fase de inducción. La fase de inducción para el grupo de riesgo habitual consistió en 28 días de prednisona, daunorubicina (30 mg/m<sup>2</sup>/día) en dos dosis, L-asparaginasa (10,000 U/m<sup>2</sup>/dosis) seis dosis, vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup>/semanal por cuatro y terapia intratecal en tres ocasiones. Para los del grupo de riesgo alto se adicionaron en las semanas cinco y seis

etopósido y arabinósido de citocina, ambos a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup>/día.

La consolidación para los pacientes de riesgo habitual fue de tres cursos de metotrexate (2 g/m<sup>2</sup>/día), además de ciclofosfamida (1,000 mg/m<sup>2</sup>/día), catarabina (80 mg/m<sup>2</sup>/día) y 6-mercaptopurina (50 mg/m<sup>2</sup>/día), mientras que al grupo de riesgo alto se le aplicaron dos cursos de metotrexate de dosis altas, rescate con ácido folínico y 6-mercaptopurina. Ambos grupos de riesgo recibieron reinducciones alrededor de las semanas 16 a 25.

La terapia de mantenimiento para el grupo de riesgo habitual consistió en 6-mercaptopurina (75/m<sup>2</sup>/día) diariamente y metotrexate semanal hasta completar 30 meses de tratamiento, con bolos mensuales de vincristina y cinco días de prednisona. El mantenimiento para el grupo de riesgo alto consistió en esquemas semanales de drogas pareadas (ciclofosfamida-citarabina, 6-mercaptopurina-metotrexate, metotrexate-citarabina y vincristina-dexametazona) hasta completar 120 semanas de tratamiento.

#### Análisis estadístico

Los valores cuantitativos fueron estimados con medidas de tendencia central. La supervivencia global fue calculada desde el momento de alcanzar remisión completa hasta la presentación de algún evento (fracaso del tratamiento, recaída sistémica, infiltración a sistema nervioso central, testicular, o bien, mixta) o bien, hasta la fecha de la última valoración del paciente. Las curvas de supervivencia global fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier, con intervalos de confianza del 95%. La comparación entre los diversos grupos de riesgo y aquellos con adecuada respuesta versus respuesta inadecuada a la prednisona se realizó con la prueba de Long-Rank; para ello se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 21.

#### RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes se encuentran resumidas en el *cuadro 1*. Se trataron y evaluaron 79 pacientes, con una media de edad al momento del diagnóstico de 7.5 años (rango: 1 a 17 años); el 50.6% fueron mujeres (40 casos). En dos terceras partes de los pacientes, la edad comprendió entre los dos y 10 años. En cuanto a los datos de infiltración extramedular (adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia,) la frecuencia fue del 45 al 55% para todos los grupos de riesgo. La infiltración al SNC al momento del diagnós-

tico ocurrió en tres casos (3.8%). Dos pacientes presentaron cromosoma Filadelfia positivo (2.5%), quienes fueron considerados de muy alto riesgo, por lo que al esquema de quimioterapia se adicionó, desde la fase de inducción a la remisión, el mesilato de imatinib. La cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico presentó un rango de 1,300 a 436,000 leucocitos x mm<sup>3</sup>, con una media de 41,050/mm<sup>3</sup>. La morfología predominante fue la del subtipo L1 84.8% (67 casos) y la característica inmunofenotípica más frecuente fue la de pre-B común, con 73 casos (92.4%). De los 79 pacientes, el 27.8% fue categorizado como de riesgo habitual o estándar, 55 (69.6%) como de alto riesgo y dos casos como de muy alto riesgo (2.5%).

La frecuencia de adecuada respuesta a prednisona fue del 89.9%, mientras que se logró remisión completa en el 91.1% (72 casos), tras la quimioterapia de inducción; también hubo cuatro casos con enfermedad progresiva (5.1%).

La supervivencia global (SG) observada a tres años fue del 72.2% (*Figura 1*). Para aquellos que tuvieron una adecuada respuesta con prednisona, se alcanzó una SG del 80.3%, mientras que para aquellos con respuesta parcial fue del 50% ( $p = 0.45$ ) (*Figura 2*). Se observó diferencia estadísticamente significativa de la SG, de acuerdo al riesgo: para riesgo habitual fue de 81.8%, para alto riesgo de 78.3% y para el grupo de muy alto riesgo del 60% ( $p = 0.018$ ) (*Figura 3*). En cuanto al sexo, la SG para masculinos fue del 71.8% y para femeninos, de 82.5% ( $p = 0.245$ ).

#### DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el tratamiento de la LAL en nuestro grupo de estudio con el protocolo nacional inicial propuesto por el CENSIA (2010) son similares a lo reportado con el protocolo Terapia Total XIIIa del Ste. Jude ( $80.2\% \pm 9.2\%$ ).<sup>14</sup> Este trabajo es, al parecer, el primer reporte de resultados con dicho protocolo en nuestro país.

Algunas características clínicas de nuestros pacientes fueron diferentes en algunos aspectos en relación con lo reportado en otros estudios, tales como la edad media al momento del diagnóstico, que fue de ocho años (que es mayor al promedio de tres a cuatro años en otras series); igualmente, la cifra media de leucocitos fue alta (41,000/mm<sup>3</sup>) hasta en el 64% de nuestros casos, mientras que grupos de estudio semejantes al nuestro registraron un promedio de 10,500 leucocitos x mm<sup>3</sup>. La frecuencia de pacientes de riesgo alto en nuestro trabajo fue mayor a lo reportado por

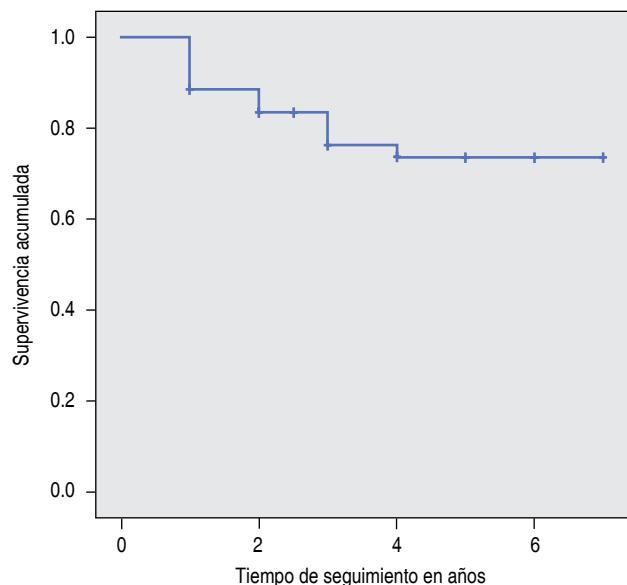
**Cuadro 1. Características clínicas de 79 pacientes con leucemia aguda linfoblástica atendidos en el periodo 2009-2014**

Variable	Número (%)	Supervivencia global a 6 años (%)
Total	79 (100)	72.2
Género		
Masculino	39 (49.4)	71.8
Femenino	40 (50.6)	82.5
Grupos de edad en años		
1 a 4	29 (36.7)	79.3
5 a 9	24 (30.4)	79.2
10 a 14	18 (22.8)	83.3
15 a 18	8 (10.1)	50.0
Enfermedad extramedular		
Adenopatía	45 (57%)	70.8
Hepatomegalia	39 (49.4)	74.4
Esplenomegalia	63 (44.4)	78.1
Situación del SNC al diagnóstico		
Sin infiltración al SNC	76 (96.2)	76.3
Infiltración SNC	3 (3.8)	100
Cromosoma Philadelfia	4 (5.1)	50
Leucocitos $\times 10^3$	41.05 $\times 10^3$ (1.3 a 436 $\times 10^3$ )	
Morfología		
L1	67 (84.8)	76.1
L2	11 (13.9)	81.8
L3	1 (1.3)	100
Inmunofenotipo		
Precursor B	73 (92.4)	78.6
Células T	6 (7.6)	83.3
Categorías de riesgo de recaída		
Riesgo habitual	22 (27.8)	81.8
Riesgo alto	55 (69.6)	78.2
Muy alto riesgo	2 (2.5)	0
Respuesta a ventana con prednisona		
Buena	71 (89.9)	80.3
Mala	8 (10.1)	50
Inducción a la remisión		
Completa	72 (91.1)	83.3
Parcial	3 (3.8)	0
Enfermedad progresiva	4 (5.1)	25

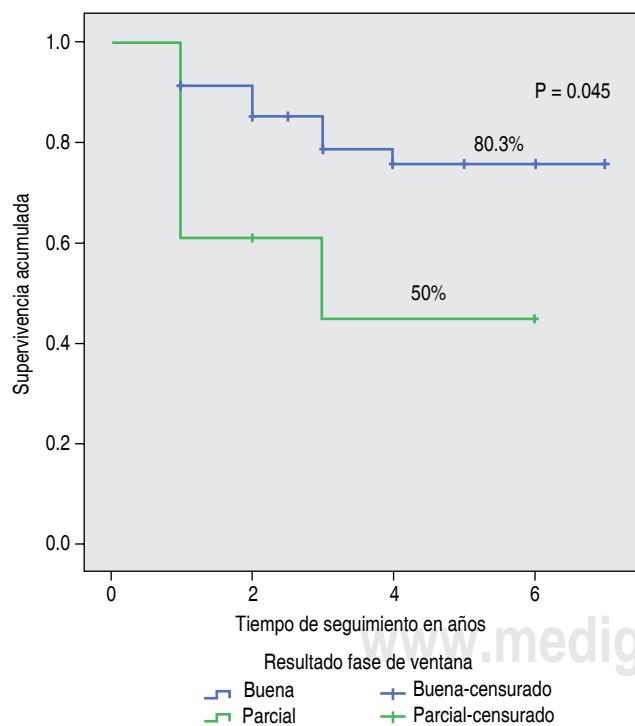
otros autores, cuya frecuencia tiene un rango del 12% al 35%.<sup>8,9</sup> La diferencia fue porque casi dos tercios de nuestros casos fueron categorizados de riesgo alto debido a la hiperleucocitosis. La cuenta leucocitaria continua siendo un factor pronóstico independiente.<sup>9,14-16</sup>

La respuesta a la inducción a la remisión, si bien fue de 91.1%, es inferior a los resultados alcanzados

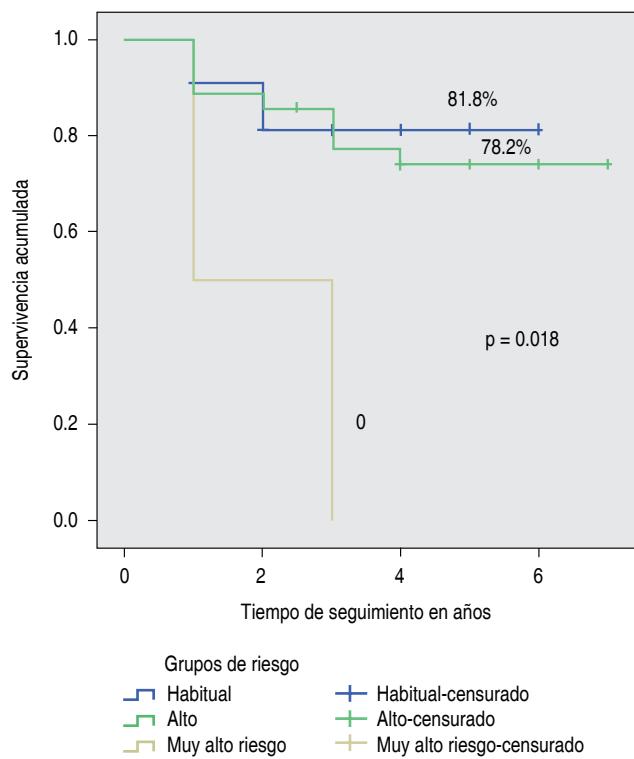
en centros internacionales, que logran un 98% de remisión completa,<sup>14-16</sup> pero sí muy semejante a lo reportado en otras instituciones de nuestro país.<sup>9,10</sup> Es probable que estas diferencias sean debido a las características biológicas de nuestro grupo de estudio, particularmente quienes presentaron una respuesta parcial a prednisona; estos pacientes sólo alcanzaron un 50% de supervivencia a tres años. Esto representó al



**Figura 1.** Curva de supervivencia global a seis años, estimada a través del método de Kaplan-Meier, 79 pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica.



**Figura 2.** Curva de supervivencia global a seis años con el método de Kaplan-Meier en pacientes con LAL; de acuerdo con respuesta a la fase de ventana con prednisona. Comparación con prueba de Long Rank.



**Figura 3.** Curva de supervivencia global a seis años con el método de Kaplan-Meier en pacientes con LAL, de acuerdo con el riesgo. Comparación con la prueba de Long Rank.

final un factor importante en la declinación de la curva de supervivencia general de nuestro grupo de estudio ( $p = 0.019$ ). Los pacientes que no tuvieron adecuada respuesta a la prednisona y que, además, presentaron progresión de la enfermedad después de la inducción a la remisión, sólo alcanzaron una supervivencia del 25% entre uno y dos años. Un factor adicional que debemos considerar son los problemas infecciosos que condicionaron el diferimiento de las dosis respectivas de quimioterápicos, así como estancias intrahospitalarias prolongadas, lo cual hipotéticamente, podría corresponder a las propias características de nuestra población. Se ha señalado en el análisis de supervivencia en grupos étnicos diferentes a la población anglosajona, que parece existir variabilidad racial tanto en la respuesta al tratamiento antineoplásico como en la frecuencia e intensidad de las complicaciones, y consideran que podría ser de origen multifactorial, incluyendo influencias geográficas, socioeconómicas y, sobre todo, la variabilidad genética, como es el genotipo ARID5B polimorfismo de un solo nucleótido rs6479778, que al parecer es responsable de un aumento en el riesgo

de recaída; y este polimorfismo es más común en la población hispana que en los blancos.<sup>17,18</sup>

La SG en nuestro grupo de estudio fue de 72.2%. Para el grupo de riesgo habitual se alcanzó una supervivencia de 81% y para los de grupo de riesgo alto, de 78%. Estos hallazgos fueron posibles por el tratamiento diferenciado aplicado a ambos grupos: en la fase de inducción a la remisión, sólo se administraron dos dosis de antraciclinas, sin etopósido, menos dosis de citarabina para el grupo de riesgo habitual, mientras que para el grupo de riesgo alto fueron cuatro dosis de antraciclinas, adicionado en una intensificación temprana con citarabina y etopósido, y sin el empleo de radioterapia profiláctica en los grupos de riesgo habitual y alto. Es decir, con un esquema de quimioterapia menos intenso para el grupo de riesgo habitual, se tiene ya una adecuada supervivencia, la cual es comparable a los resultados que se tienen para el grupo de riesgo alto, quienes reciben esquemas de quimioterapia de combinación más intensos. Para ambos grupos de riesgo, las dosis de terapia dirigida de manera presintomática al SNC fueron alrededor de 25 a 28 dosis en total, de manera que la frecuencia de recaídas al SNC fue tan sólo del 2.5%, que es una frecuencia similar a lo registrado por otros autores.<sup>19,20</sup> La tendencia que actualmente se está implementado en diversos protocolos es la disminución de dosis de antraciclinas a fin de reducir la cardiotoxicidad a largo plazo, sin menoscabo en la curva de supervivencia; además de la omisión de radioterapia profiláctica.<sup>21-23</sup>

El tipo de recaída más frecuentemente observada fue la sistémica (88%), que afectó en dos terceras partes al sexo masculino y en el 72% de los casos ocurrió en menores de 10 años; el único factor adverso identificado fue la hiperleucocitosis. De los 25 casos que presentaron alguna recaída, el 35% ocurrió en forma muy temprana y 41% de manera temprana, y se observaron en la fase de consolidación y de mantenimiento, respectivamente; atribuimos estas recaídas tempranas a la falta de intensidad en la consolidación con el metotrexate. Por ello, una conducta razonable para prevenir el riesgo de recaída es incrementar las dosis de metotrexate en la fase de consolidación, tal como se ha estado realizando en diversos protocolos actuales.<sup>21-24</sup>

La frecuencia de recaída aislada al SNC fue de 2.5% (dos casos), y ambos pacientes obtuvieron una segunda remisión completa de la enfermedad; actualmente, su supervivencia ha sido mayor a cuatro años. En aquellos con recaída sistémica o mixta (sistémica y al SNC), una segunda remisión prolongada sólo se alcanzó en 36.4%. Aquellos protocolos de tratamiento que han logrado una

supervivencia global y a largo plazo en más del 90% utilizan como estrategia la medición de la enfermedad mínima residual, las características farmacogenéticas y farmacodinámicas individuales, que les permiten seleccionar a quiénes incrementar dosis de metotrexate, 6-mercaptopurina y L-asparaginasa, así como la administración hasta en dos ocasiones de esquemas de reinducción y la intensificación de la terapia intratecal en aquellos con riesgo de recaída al SNC.<sup>13,19,24</sup>

En el presente trabajo, se tuvieron como limitantes el pequeño número de pacientes y la dificultad de integrar en el diagnóstico el análisis citogenético necesario para una adecuada estratificación de los grupos de riesgo que permitiera ajustar los esquemas de quimioterapia con base en dichas categorías.

## CONCLUSIONES

En resumen, nuestro grupo de estudio alcanzó de manera global 72.2% de supervivencia a tres años en niños con LAL; posiblemente este valor inferior al reportado en otras series se deba a las características clínicas, hematológicas y de respuesta al tratamiento propias de nuestra población étnica, sociodemográfica y de infraestructura. Esto obliga a replantear el protocolo de tratamiento, a fin de mejorar la SG en futuros pacientes.

## REFERENCIAS

1. Li J, Thompson TD, Miller JW, Pollack LA, Stewart SL. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003. *Pediatrics*. 2008; 121(6): e1470-e1477.
2. Rivera-Luna R, Correa-González C, Altamirano-Alvarez E, Sánchez-Zubieto F, Cárdenas-Cardós R, Escamilla-Asian G et al. Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. *Int J Cancer*. 2013; 132(7): 1646-1650.
3. Quero-Hernández A, Rosas-Sumano B, Álvarez-Solís R, Vargas-Vallejo M. Neoplasias malignas en los niños del Hospital General de Oaxaca, entre 1999-2011. *Rev Mex Pediatr*. 2013; 80(4): 136-141.
4. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 2010; 115(16): 3206-3214.
5. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008; 111(12): 5477-5485.
6. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M, Davies S et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003: 102-131.

7. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009; 360(26): 2730-2741.
8. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC et al. Long-term results of St. Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2010; 24(2): 371-382.
9. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, García-Jiménez X, Tiznado-García HM, Dueñas-González MT et al. Survival of Mexican Children with acute lymphoblastic leukaemia under treatment with the protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 576950.
10. López-Hernández MA, Alvarado-Ibarra M, Jiménez-Alvarado RM, De Diego-Flores JE, González-Avante CM. Adolescentes con leucemia aguda linfoblástica de novo: eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico versus uno de adultos. *Gac Méd Méx.* 2008; 144(6): 485-489.
11. Reyes-López A, Miranda-Lora L, Ruíz-Cano J, Lee M, Dorantes-Acosta E, Zapata-Tarrés M et al. Factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al seguro popular. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012; 69(3): 197-204.
12. Autores del LAL. Leucemia aguda linfoblástica. En: Rivera-Luna R, editor. *Protocolos técnicos. Cáncer en niños.* México: Editores de Textos Mexicanos; 2010. pp. 9-60.
13. 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(1): 18-24.
14. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St. Jude Children's Research Hospital. *Blood.* 2004; 104(9): 2690-2696.
15. 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(2): 309-319.
16. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2007; 109(3): 896-904.
17. Xu H, Cheng C, Devidas M, Pei D, Fan Y, Yang W et al. ARID5B genetic polymorphisms contribute to racial disparities in the incidence and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2012; 30(7): 751-757.
18. Sims RP. The effect of race on the CYP3A-mediated metabolism of vincristine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Oncol Pharm Pract.* 2016; 22(1): 76-81.
19. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(14): 1663-1669.
20. Escherich G, Horstmann MA, Zimmermann M, Janka-Schaub GE; COALL study group. Cooperative Study Group for Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia (COALL): long-term results of trials 82,85,89,92 and 97. *Leukemia.* 2010; 24(2): 298-308.
21. Möröcke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood.* 2008; 111(9): 4477-4489.
22. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood.* 2000; 95(11): 3310-3322.
23. Kamps WA, Bökkink JP, Hakvoort-Cammel FG, Veerman AJ, Weening RS, van Wering ER et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). *Leukemia.* 2002; 16(6): 1099-1111.
24. Möröcke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood.* 2008; 111(9): 4477-4489.