

Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

Máximo Aguilar-Hernández,^a Gabriela Fernández-Castillo,^a Nora Nancy Núñez-Villegas,^a Ruy Xavier Pérez-Casillas,^a Juan Carlos Núñez-Enríquez^b

Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia

Background: Leukemias are the leading cause of childhood cancer. In most developed countries 1-2% of patients die during remission induction; however, in developing countries, this figure is higher and the causes of death apparently vary among the populations studied. The aim was to determine the cause of death during remission induction in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the hospital "Dr. Gaudencio González Garza" of Centro Médico Nacional La Raza from January 1, 2009, to December 31, 2014.

Methods: A retrospective cohort study was carried out and a descriptive statistical analysis was performed.

Results: During the study period, a total of 463 patients with ALL were diagnosed, out of which 5.4% died ($n = 25$). Among the patients who died, 64% ($n = 16$) were female and 60% had high-risk clinical features at diagnosis. The main causes of death were septic shock and bleeding.

Conclusions: Early mortality was five times higher than the one reported for developed countries, while the causes of death did not differ. Close monitoring is necessary to detect and promptly treat complications secondary to chemotherapy toxicity in Mexican pediatric patients with ALL.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el principal tipo de cáncer que afecta a los niños en el mundo.¹ El tratamiento comprende tres fases principales: la fase de inducción a la remisión, la intensificación (o también llamada consolidación) y la fase de mantenimiento. La mayoría de los protocolos de tratamiento tienen una duración total de dos a tres años y esto depende de algunas características clínicas, del inmunofenotipo o de la biología molecular que presentan los pacientes al momento del diagnóstico, las cuales, al estar asociadas al pronóstico de la enfermedad, requerirán de un mayor o menor tiempo de tratamiento.^{2,3}

Con la fase de inducción a la remisión (IR) se inicia la quimioterapia (QT) de los pacientes con LLA, cuyo objetivo principal es lograr la remisión completa inicial de la enfermedad, definida como la presencia de menos del 5% de blastos en médula ósea, y la restauración de la hematopoyesis normal. Esto consiste principalmente en la administración combinada en un periodo que va de cuatro a seis semanas de fármacos como la vincristina, corticosteroides (prednisona, prednisolona o dexametasona), asparaginasa y en aquellos pacientes cuya leucemia es de alto riesgo, se agrega una antraciclina (doxorrubicina o daunorrubicina).⁴

Sin embargo, la quimioterapia conlleva efectos que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes. Los más frecuentemente reportados son la toxicidad a diversos órganos, infecciones, sangrado, trombosis y el síndrome de lisis tumoral (SLT).⁵ Por tanto, además de tratar la enfermedad de manera integral, se deben vigilar los efectos adversos de la QT para corregirlos oportunamente.

México tiene una de las frecuencias de mortalidad durante la IR más elevadas del mundo e incluso si se compara con países en vías de desarrollo.^{6,7,8,9,10} A nuestro entendimiento, hasta el momento no se ha descrito de forma detallada cuáles son las causas de este desenlace en pacientes pediátricos mexicanos.

El objetivo del presente estudio fue investigar las causas principales de mortalidad durante la quimioterapia de inducción en los pacientes pediátricos mexicanos

Keywords / Palabras clave

Lymphocytic leukemia, Acute	Leucemia linfoblástica aguda
Child	Niño
Premature death	Muerte prematura
Mexico	Méjico

^aServicio de Hematología Pediátrica, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza

^bUnidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Frenk", Centro Médico Nacional Siglo XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Juan Carlos Núñez-Enríquez

Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22451

Correo electrónico: jcarlos_nu@hotmail.com

Introducción: las leucemias son la principal causa de cáncer en la infancia. En la mayoría de países desarrollados fallecen entre 1 y 2% de los pacientes durante la inducción a la remisión; sin embargo, en países en vías de desarrollo, esta cifra al parecer es superior y las causas de muerte varían entre las poblaciones estudiadas. El objetivo fue determinar la causa de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2014.

Métodos: se realizó un estudio de cohorte retrospectivo y se utilizó estadística descriptiva.

Resultados: se diagnosticaron un total de 463 pacientes con LLA durante el periodo de estudio, de los cuales falleció el 5.4% ($n = 25$). Entre los pacientes que fallecieron, el 64% ($n = 16$) eran del sexo femenino y el 60% tenía características clínicas de alto riesgo al momento del diagnóstico. Entre las principales causas de muerte estuvieron el choque séptico y las hemorragias.

Conclusiones: la frecuencia de mortalidad temprana en los pacientes con LLA fue cinco veces más elevada que la reportada para países desarrollados, mientras que las causas de muerte no difieren. Se requiere de una vigilancia estrecha para detectar y tratar oportunamente las complicaciones secundarias a toxicidad por quimioterapia en pacientes pediátricos mexicanos con LLA.

Resumen

con diagnóstico de LLA atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza» del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

La presente investigación fue aprobada por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502 con el número de registro R-2015-3502-79. En todo momento se mantuvo la confidencialidad y se cumplieron los derechos de los pacientes estudiados.

año o mayores de 10 años, o una cuenta de leucocitos en sangre periférica de más de $50\ 000\ \text{mm}^3$ al momento del diagnóstico; mientras que los pacientes clasificados como de riesgo estándar fueron aquellos que tenían una edad entre 1 y 9.99 años y una cuenta de leucocitos de menos de $50\ 000\ \text{mm}^3$.¹¹

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 21. Se realizó un análisis descriptivo de las variables en estudio mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes menores de 16 años de edad recién diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda durante el periodo 2009-2014 en el hospital mencionado. Se excluyeron los pacientes menores de un año de edad y los pacientes con síndrome de Down. Se hizo una búsqueda en los expedientes para determinar si el paciente había fallecido en algún momento desde su ingreso al hospital hasta la fecha en que se realizaba el aspirado de médula ósea, al finalizar la quimioterapia de IR. Posteriormente, en aquellos pacientes que murieron durante este periodo (mortalidad temprana) se registraron las siguientes variables: sexo, edad al momento del diagnóstico, clasificación del grupo cooperativo franco-americano-británico (FAB, por sus siglas en inglés), tipo de riesgo (estándar/alto), las principales causas de muerte registradas en el expediente y también si el paciente había presentado alguna complicación durante la IR (evento de fiebre y neutropenia, infección y tipo de infección en su caso, hemorragia y sitio de la hemorragia o reacción a la L-asparaginasa).

El tipo de riesgo de la LLA fue clasificado de acuerdo con los criterios del National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos. Los pacientes de alto riesgo eran pacientes con una edad de menos de un

Resultados

Población total

Durante el periodo de estudio (2009-2014), se diagnosticaron un total de 463 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, de los cuales el 59.6% ($n = 276$) eran del sexo masculino. La frecuencia observada de mortalidad durante la quimioterapia de inducción fue del 5.4% ($n = 25$).

Características de pacientes que fallecieron durante la IR

Entre los pacientes que fallecieron, el 64% ($n = 16$) eran del sexo femenino. Solo el 28% de los pacientes tenían una edad de más de 10 años (cuadro I). De acuerdo con la clasificación de la FAB, 23 pacientes (92%) correspondían a una LLA L1 y dos pacientes (8%), tenían una LLA tipo L2.

Complicaciones asociadas a muerte temprana de pacientes con LLA

En casi todos los pacientes que murieron se encontró que habían cursado al menos con un episodio de

Cuadro I Características clínicas al momento del diagnóstico de los pacientes pediátricos con LLA que fallecieron durante la inducción a la remisión.

Variables	n	%
Sexo		
Masculino	9	36
Femenino	16	64
Edad		
1 a 9.99 años	18	72
10 a 15.99 años	7	28
Clasificación de riesgo		
Estándar	10	40
Alto	15	60
Principales causas de muerte		
Choque mixto (séptico/hemorrágico)	12	48
Choque séptico	7	28
Choque hemorrágico	5	20
Hipokalemia severa por a Anfotericina B	1	4

fiebre y neutropenia (cuadro II). El sitio de infección más frecuente (32%; $n = 8$) fue el colon, secundario a colitis neutropénica. Dicho diagnóstico estaba fundamentado en los expedientes de acuerdo con los siguientes hallazgos posteriores a la exploración física: dolor abdominal acompañado de fiebre y neutropenia, incremento en el perímetro abdominal y presencia de evacuaciones con sangre, así como el reporte de ultrasonido en el que se refería un incremento del grosor de la pared del colon. En tres pacientes (12%) se presentaron datos de sepsis nosocomial sin encontrarse el foco infeccioso inicial. Entre los microorganismos aislados, la mayoría fue por hemocultivo periférico con predominio de bacterias Gram positivas (43.7%), seguido de bacterias Gram negativas (37.5%) y, en tercer lugar, por *Candida* (spp. *famata*, *guilliermondii* y *tropicalis*).

Por otra parte, la gran mayoría de los pacientes (92%) cursaron con algún evento de hemorragia y los sitios más frecuentes de sangrado fueron a nivel de pulmón, piel y de tubo digestivo (cuadro II). Tres pacientes tuvieron hemorragia a nivel del sistema nervioso central.

En tres pacientes se documentó que se había presentado pancreatitis por L-asparaginasa. Dos de ellos correspondían a pacientes de riesgo habitual (femenino de tres años y masculino de cinco años) y un paciente masculino de 11 años tuvo riesgo alto. El diagnóstico de esta complicación se basó en la elevación de enzimas pancreáticas, concomitante con crecimiento pancreático, disminución heterogénea de la densidad del parénquima pancreático, mala definición del contorno de la glándula y líquido peripancreático,

reportados todos en la tomografía de abdomen con medio de contraste.

La principal causa de muerte temprana fue el choque mixto (séptico y hemorrágico). Casi la mitad de las defunciones ocurrieron hasta la cuarta semana posterior al diagnóstico; sin embargo, se pudo observar que algunas muertes se presentaban tan tempranamente como desde la primera semana.

Discusión

La leucemia linfoblástica aguda es la segunda causa de muerte en niños mexicanos entre cinco y 14 años de edad. México es de los pocos países en el mundo que no ha podido reducir la muerte por esta enfermedad; incluso entre países latinoamericanos representa el país con mayor mortalidad, el cual, además, presenta un incremento significativo en sus tasas de mortalidad en los últimos diez años.^{12,13}

Entre las posibles causas de la elevada mortalidad

Cuadro II Complicaciones en la evolución de los pacientes estudiados posterior a la confirmación del diagnóstico de leucemia hasta la defunción

Evento de complicación	n	%
Evento de neutropenia y fiebre		
Sí	24	96
No	1	4
Evento de infección		
Sí	23	92
No	2	8
Sitio identificado de infección		
Colon	8	32
Pulmón	7	28
Colon y pulmón	6	24
Piel (celulitis)	1	4
No identificado	3	12
Evento de hemorragia		
Sí	23	92
No	2	8
Sitio de hemorragia		
Pulmón	7	28
Piel	5	20
Digestiva	4	16
Sistema nervioso central	3	12
Múltiples sitios	3	12
Sitio de inserción de catéter	1	4
Reacción a L-asparaginasa		
Sí	3	12
No	2	88

por LLA observada en niños mexicanos se encuentran las muertes relacionadas con el tratamiento, que, al parecer, según estudios previos, ocurren desde la fase de inducción a la remisión. Rivera-Luna *et al.* reportaron una mortalidad durante la inducción del 15%,⁶ que contrasta con el 1.1% de muertes tempranas en un estudio multicéntrico recientemente realizado en los Estados Unidos.¹⁴ Con los resultados del presente estudio, en el cual observamos una mortalidad temprana del 5.4%, confirmamos la alta frecuencia de mortalidad temprana en niños mexicanos con LLA.

En un análisis realizado por Hamre *et al.* (2000), se reportó que la mortalidad temprana (durante el primer mes de tratamiento) de los pacientes que padecen LLA en los Estados Unidos ha ido disminuyendo conforme han pasado los años. Para el periodo de 1973-1977 la mortalidad temprana era del 5%, aproximadamente, y de los años ochenta en adelante, dicha frecuencia de mortalidad ha disminuido incluso a menos de un 2%. Lo anterior se ha atribuido a las mejoras en el manejo integral y sistemático de los pacientes con LLA, como la terapia de soporte adecuada basada en guías clínicas (transfusiones, tratamiento para las infecciones por hongos o por agentes bacterianos, etcétera), esquemas de quimioterapia basados en una estratificación según el riesgo de recaída o muerte, así como un soporte nutricional adecuado.¹⁵ Por lo tanto, es en estas áreas en las que se sugiere incidir para mejorar la calidad de atención y con ello poder disminuir la mortalidad por esta enfermedad en los niños mexicanos con LLA.

Entre los pacientes que fallecieron, observamos que la mayoría eran del sexo femenino y tenían una leucemia de alto riesgo según los criterios del NCI. Esto es consistente con lo reportado en un estudio realizado por Prucker *et al.* en el 2009, en el que se incluyeron 896 niños con LLA.¹⁶ Lo anterior puede deberse a que los pacientes clasificados como “de alto riesgo” son candidatos para recibir una quimioterapia más intensiva, con un mayor número de fármacos antineoplásicos en comparación con los pacientes de riesgo estándar y esto, por lo tanto, los coloca en un mayor riesgo de presentar los efectos tóxicos de la quimioterapia. Asimismo, como se ha reportado recientemente, los pacientes con hiperleucocitosis (leucocitos en sangre periférica $> 100\,000\text{ }x\text{mm}^3$) tienen también un mayor riesgo de morir tempranamente.^{17,18}

Entre las causas de mortalidad que encontramos en nuestro estudio, se encuentran principalmente las de tipo infeccioso y hemorrágico, lo cual ha sido reportado también en estudios realizados en países desarrollados.¹⁹ Por ejemplo, en el estudio de Hamre *et al.*,¹⁶ del grupo BFM, el cual reportó las causas de mortalidad en un periodo de 20 años (1981-1999, con 896 niños) en pacientes con LLA, se refirió que de 31 defunciones durante el periodo de inducción, las

causas infecciosas se presentaron en el 68%, es decir, en 21 de 31 casos. En ese mismo estudio se reportó que del total de infecciones que ocasionaron la muerte de los pacientes, el 35% fueron respiratorias, 11% gastrointestinales, 11% del sistema nervioso central y 29% fueron infecciones asociadas a catéter y fue posible aislar al microorganismo causante en 75% de los casos; de estas infecciones, fueron bacterianas 68%, 20% eran hongos y el 12% eran virales. Los microorganismos Gram negativos representaron el tipo más frecuente de bacterias (64%). Dichos hallazgos fueron similares a los que encontramos en el presente estudio, con una mayoría de infecciones causadas por infecciones bacterianas, aunque ambos estudios difieren en que en nuestros pacientes solo fue posible aislar el microorganismo causante en el 52% de los casos, de los cuales se trataba de bacterias Gram positivas en 43.75%, bacterias Gram negativas en 37.5% y en tercer lugar los causantes fueron hongos (18.75%). A este respecto, se ha referido que el aislamiento del microorganismo causante en pacientes con LLA tiene implicaciones muy importantes con respecto a poder dirigir específicamente el tratamiento contra dichos microorganismos, esto con la finalidad de favorecer un mejor pronóstico en los pacientes.²⁰

Cabe resaltar que un paciente presentó mucormicosis y falleció por choque séptico. Este tipo de infección es poco frecuente pero fatal en pacientes con LLA durante la inducción a la remisión; sin embargo, existen algunos casos en los que se reporta el éxito del tratamiento para esta infección durante la etapa de inducción a la remisión. Respecto a esto, en un estudio realizado por Gupta *et al.* en el 2013, los autores reportaron dos casos de mucormicosis en niños con LLA: uno de ellos inició con mucormicosis cutánea que posteriormente progresó a osteomielitis y el otro paciente tuvo diseminación a nivel pulmonar. El tratamiento incluyó anfotericina B intravenosa y cirugía de la región afectada.²¹ Ambos pacientes sobrevivieron a la infección. Sin embargo, además se ha referido que para el diagnóstico y el tratamiento exitoso de dicha infección se requiere de un alto índice de sospecha, dado que las manifestaciones clínicas son poco específicas.²²

Por otra parte, observamos que una proporción importante de pacientes (20%) falleció a causa de hemorragia, de la cual la pulmonar fue la que tuvo una mayor frecuencia, lo cual concuerda con lo publicado en 2005 por Slats *et al.*, quienes incluyeron a 875 pacientes con LLA, de los cuales el 40% falleció por hemorragia.²³ Una de las consideraciones a tomar en cuenta al respecto de las hemorragias e infecciones como causa de muerte temprana tiene que ver con el hecho de que estas se encuentran relacionadas con los efectos tóxicos de la quimioterapia, los cuales incluyen neutropenia severa y trombocitopenia severa. Es

durante esta fase inicial de la quimioterapia cuando los pacientes con leucemia reciben las dosis más altas de quimioterápicos. Por lo tanto, vigilar los efectos tóxicos desde iniciada la quimioterapia en los pacientes con LLA se vuelve imprescindible.^{24,25,26,27}

Por otra parte, existen medicamentos de quimioterapia que ocasionan toxicidad en órganos específicos, como, por ejemplo, la pancreatitis ocasionada por L-asparaginasa durante la inducción a la remisión.²⁸ En nuestro estudio, tres pacientes presentaron dicha complicación, que, aunque no fue la causa directa de la defunción, pudo ocasionar que los pacientes interrumpieran el tratamiento, lo cual favoreció la progresión de la enfermedad, infecciones secundarias y subsecuentemente la muerte por choque séptico.

Las muertes que ocurrieron en nuestros pacientes se presentaron tan pronto a partir de la primera semana de tratamiento; sin embargo, fue después de la segunda semana que la mayoría de los pacientes fallecieron. Lo anterior también es consistente con otros estudios, en los que se ha relacionado el nadir de los fármacos de quimioterapia con la disminución de neutrófilos y plaquetas en niños con leucemia, lo cual a su vez se correlaciona con la mayor frecuencia de eventos infecciosos y de hemorragia.²⁹

Conclusiones

La mortalidad temprana en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Centro Médico Nacional La Raza fue más elevada que la reportada para países desarrollados: 5.4 frente a 1.1%, respectivamente. Por otro lado, las causas de muerte durante la inducción en los pacientes pediátricos con leucemia de nuestro hospital no difieren de las reportadas en otros países. Lo anterior, enfatiza la importancia de llevar a cabo una vigilancia estrecha para detectar y tratar oportunamente las complicaciones secundarias a toxicidad por quimioterapia en pacientes pediátricos mexicanos con leucemia linfoblástica aguda, particularmente, en aquellos pacientes considerados de alto riesgo, quienes tienen una mayor posibilidad de presentar los efectos tóxicos de la quimioterapia al recibir un tratamiento más intenso.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Stephens FO, Aigner KR. *Basics of Oncology*. Springer; 2009. pp. 259-68.
2. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Fifth edition. Elsevier; 2011. pp. 518-66.
3. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013 Jun 1;381(9881):1943-55.
4. Silverman LB, Declerck L, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). *Leukemia*. 2000 Dec;14(12):2247-56.
5. Pizzo PA. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Sixth edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins. pp. 543-5.
6. Rivera-Luna R, Olaya-Vargas A, Velásquez-Aviña M, Frenk S, Cárdenas-Cardós R, Leal-Leal C, et al. Early death in children with acute lymphoblastic leukemia: does malnutrition play a role? *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Jan-Feb;25(1):17-26.
7. 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(9385):706-8.
8. Gupta S, Bonilla M, Fuentes SL, Caniza M, Howard SC, Barr R, et al. Incidence and predictors of treatment-related mortality in paediatric acute leukaemia in El Salvador. *Br J Cancer*. 2009;100(7):1026-31.
9. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Establishment of a pediatric oncol-
ogy program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA*. 2004 May 26;291(20):2471-5.
10. Advani S, Pai S, Venzon D, Adde M, Kurkure PK, Nair CN, et al. Acute lymphoblastic leukemia in India: an analysis of prognostic factors using a single treatment regimen. *Ann Oncol*. 1999 Feb;10(2):167-76.
11. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, Camitta BM, Pullen J, Schultz KR, et al. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. *Leukemia*. 2005 May;19(5):734-40.
12. Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi ME, Cancela Mde C. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Rev Panam Salud Pública*. 2011 Feb;29(2):96-102.
13. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011 Aug 17;11:355.
14. Seif AE, Fisher BT, Li Y, Torp K, Rheim DP, Huang YS, et al. Patient and hospital factors associated with induction mortality in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 May;61(5):846-52.
15. Hamre MR, Williams J, Chuba P, Bhamhani K, Ravindranath Y, Severson RK. Early deaths in childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2000 May;34(5):343-7.

16. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia*. 2009 Jul;23(7): 1264-9.
17. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M, Davies S, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:102-31.
18. Kong SG, Seo JH, Jun SE, Lee BK, Lim YT. Childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis at presentation. *Blood Res*. 2014 Mar;49(1):29-35.
19. Hargrave DR, Hann IJ, Richards SM, Hill FG, Lilleyman JS, Kinsey S, et al; Medical Research Council Working Party for Childhood Leukaemia. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *Br J Haematol*. 2001 Feb;112(2):293-9.
20. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Jun;25(5):385-92.
21. Gupta A, Jain S, Agrawal C, Kapoor G. Successful outcome of mucormycosis in two children on induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013 Oct;34(4):313-6.
22. He YY, Wang Y, Li M, Xue L, Li CH. [Concurrent mucormycosis in children with acute lymphoblastic leukemia at induced remission stage: two case report]. [Article in Chinese] *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014 Feb;16(2):152-4.
23. Slats AM, Egeler RM, van der Does-van den Berg A, Korbijn C, Hählen K, Kamps WA, et al. Causes of death--other than progressive leukemia--in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia*. 2005 Apr;19(4):537-44.
24. Matloub Y, Bostrom BC, Hunger SP, Stork LC, Angiolillo A, Sather H, et al. Escalating intravenous methotrexate improves event-free survival in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2011 Jul 14;118(2):243-51.
25. Gupta S, Bonilla M, Fuentes SL, Caniza M, Howard SC, Barr R, et al. Incidence and predictors of treatment-related mortality in paediatric acute leukaemia in El Salvador. *Br J Cancer*. 2009 Apr 7;100 (7):1026-31.
26. Visser JH, Wessels G, Hesseling PB, Louw I, Oberholster E, Mansveld EP. Prognostic value of day 14 blast percentage and the absolute blast index in bone marrow of children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Apr-May;18(3):187-91.
27. Uckun FM, Sensel MG, Sun L, Steinherz PG, Trigg ME, Heerema NA, et al. Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1998 Feb 1;91(3):735-46.
28. Chen Z, Li J. [Experience in diagnosis and treatment of asparaginase-associated pancreatitis in children]. [Article in Chinese] *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014 Nov;52(11):854-8.
29. Perry MC, Anderson CM, Donehower RC. Chemotherapy. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. *Clinical Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2004. pp. 483-535.