



ARTÍCULO ESPECIAL

Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes



Martha Vizcaíno^{a,*}, John Edgar Lopera^b, Leila Martínez^c, Iliana De los Reyes^a, Adriana Linares^d y Participantes GPC Linfomas en Niños, Niñas y Adolescentes – ALIANZA CINETS¹

^a Grupo de Pediatría, Centro Javeriano de Oncología, Bogotá D.C., Colombia

^b Grupo de Pediatría, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

^c Grupo de Pediatría, Clínica Colsubsidio, Bogotá D.C., Colombia

^d Grupo de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

PALABRAS CLAVE

Guía de práctica clínica;
Garantía de la calidad de atención de salud;
Leucemia linfocítica aguda;
Niños;
Pediatría;
Colombia

Resumen La leucemia linfocítica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en niños. A nivel mundial se estima que cerca del 30% corresponde a la totalidad de las neoplasias malignas que se presentan en niños y, de estas, más del 75% son LLA.

En Colombia no existe aún un registro nacional de cáncer que nos permita evaluar exactamente la carga de la enfermedad por esta patología; sin embargo, se estima que se presentan aproximadamente 2.080 casos nuevos por año de cáncer en pacientes pediátricos y de estos 500 corresponden a LLA. Con el objetivo de disminuir la mortalidad y mejorar la oportunidad en el diagnóstico y en el tratamiento de los niños afectados por esta patología, se desarrolló esta Guía de práctica clínica (GPC) como producto del trabajo durante meses de un grupo organizado y motivado de médicos especialistas en el área (epidemiólogos, economistas, entre otros), quienes elaboraron recomendaciones para las diferentes etapas tanto para la prevención, sospecha, diagnóstico, tratamiento, seguimiento de los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA.

© 2015 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: loperamarin@yahoo.es, marthaligiapina@yahoo.com (M. Vizcaíno).

¹ Participantes de esta GPC: Líder General: Adriana Linares B; Coordinador Metodológico: Marcela Torres A; Investigador Cualitativo: Helvert Felipe Molina L; Líder Guía de LLA: Martha Vizcaíno V; Colaboradores: Leila Martínez, John Lopera, Iliana de los Reyes, Pablo Vásquez, Fernando Peralta Pizza, Winston Torres, Diana Duarte; Coordinador Epidemiológico: Jhon Feliciano; Director General: Rodrigo Pardo T; Coordinadora Académica: Paola Andrea Mosquera; Coordinador de Guías: Edgar Cortés R; Gerente Administrativo: Ricardo Losada S; Documentalista: Sara Julieta Romero; Equipo De Evaluaciones Económicas: Mario García, Liliana Alejandra Chicaiza, Jorge Augusto Díaz, Carlos Javier Rincón, Giancarlo Romano, José Ricardo Urrego, Jairo Alexander Moreno, Nelly Astrid Moreno, Mabel Juliet Moreno, Sandra Paola Oviedo, Víctor Alfonso Prieto, Hoover Quitian; Equipo de Comunicaciones: Carlos Hernán Caicedo Escobar, Vivian Marcela Molano Soto.

KEYWORDS

Clinical pPractice guideline;
Quality assurance;
Health care;
Acute lymphoid leukemia/leukaemia;
Children;
Paediatric/Paediatric;
Colombia

Comprehensive guide for early detection, diagnosis, treatment and monitoring of acute leukemia lymphocytic leukaemia in children and teens

Abstract Acute lymphocytic leukaemia (ALL) is the most common cancer in children. Globally, it is estimated that nearly 30% correspond to the total of malignant tumours in children, and 75% of them are ALL.

There is no national cancer registry in Colombia that would allow us to precisely assess the burden of the disease for this condition; however, calculations have shown that there are 2,080 new paediatric cancer cases every year, and of those 500 correspond to ALL. With the goal of reducing mortality and improving the chances for a diagnosis and treatment of children affected by this condition, the present clinical practice guide (CPG) was developed after a work of months carried out by an organised and motivated group of physicians specialised in the field (epidemiologists and economists, among others), who formulated recommendations for the different stages: prevention, suspicion, diagnosis, treatment and follow-up of children and teens diagnosed with ALL.

© 2015 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En Colombia la situación de las leucemias en niños constituye un problema que debe ser considerado como una enfermedad de interés en salud pública, la tasa de curación es cercana al 56% de acuerdo a datos aún no publicados por el INC, cifra aún distante a la descrita a nivel mundial. Las explicaciones para este resultado pobre son múltiples y van desde las precarias condiciones socioculturales de la mayoría de nuestros pacientes y las barreras de acceso al diagnóstico y tratamiento oportuno.

La presente Guía, basada en la mejor evidencia disponible, está dirigida a los profesionales de salud para facilitar la atención integral de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cuyo diagnóstico, tratamiento y seguimiento corresponde a los centros de tercer o cuarto nivel que cuenten con especialistas en hematología pediátrica. El objetivo general de la guía es disminuir la mortalidad y mejorar la oportunidad en el diagnóstico y en el tratamiento de los niños afectados por leucemia linfoblástica aguda.

Luego de plantear preguntas sobre factores de riesgo asociados con la enfermedad, exámenes para el diagnóstico, aspectos relacionados con el tratamiento y seguimiento, se realizó una revisión exhaustiva de la literatura, y después, a partir de lo anterior, se dieron recomendaciones.

La metodología con el texto completo de la Guía, y una Guía para pacientes, padres y cuidadores, están disponibles para consulta y descarga libre, en el sitio: <http://gpc.minsalud.gov.co>. Para el desarrollo de la guía en general, se siguió la metodología del manual para el desarrollo de guías del Ministerio de Salud y Protección Social, se llevó a cabo la definición de preguntas clínicas, búsqueda sistemática de literatura, evaluación crítica de la evidencia y formulación de recomendaciones. El equipo de trabajo identificó los aspectos específicos que la GPC debería abordar (diagnóstico, factores de riesgo, tratamiento, factores pronóstico y seguimiento) y sobre estos se formularon una serie de preguntas clínicas como punto de partida. De esta

manera, se creó un mapa de decisiones de manejo clínico de la enfermedad a partir del cual se generaron las preguntas preliminares de cada patología. Luego se efectuó una búsqueda de los múltiples desenlaces para las actividades, procedimientos e intervenciones de diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico, los cuales fueron calificados basados en la magnitud del efecto reportado, el nivel de evidencia y la factibilidad de la medición.

Adicionalmente, se tuvieron en cuenta las metas de gestión y de resultado en salud establecidas, es decir se identificaron los desenlaces más importantes asociados a morbilidad, mortalidad, características operativas de pruebas diagnósticas o costos, así como los resultados esperados del proceso de difusión, diseminación y adherencia de la GPC.

Posteriormente, se realizó un primer filtro de los desenlaces listados y se seleccionaron los más importantes de acuerdo a su pertinencia y utilidad para medir los resultados esperados del proceso de implementación de las recomendaciones de la GPC. Una vez fueron identificados se incluyeron dentro de las preguntas aprobadas y estas a su vez fueron estructuradas en el formato PICOT/PECOT.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo que se han asociado con el desarrollo de las leucemias en niños están: la radiación ionizante; exposición prenatal y postnatal a rayos x o dosis altas de radiación^{1,2}; contacto con pesticidas e hidrocarburos durante la concepción; el uso de alcohol y de sustancias psicoactivas en la madre gestante^{3,4}. En un metaanálisis se analizó la relación entre peso al nacer y riesgo de leucemia en niños. Incluyó en su revisión 32 estudios y 16.501 casos de todos los tipos de leucemia (90% LLA). El OR para la asociación de alto peso al nacer para todas las leucemias fue de 1,35 (IC 95%:1,24-1,48) para LLA: 1,23 (IC 95%: 1,15-1,32)^{5,6}. Una historia familiar de tumor sólido en los

familiares en primer o segundo grado se asoció con mayor probabilidad de LLA⁷.

¿Cuáles son los factores de riesgo para la ocurrencia de leucemia linfocítica aguda (LLA) en los niños, niñas y adolescentes?

Se recomienda

Evitar la exposición prenatal a rayos x y cualquier exposición durante el embarazo o infancia temprana a pesticidas, fungicidas. **Grado de recomendación: B**

Que los niños con peso mayor de 4.000 gramos al nacer sean valorados y vigilados por su médico tratante. **Grado de recomendación: B**

Incluir el peso al nacer en la elaboración de la historia clínica oncológica. **Buena práctica**

Tener en cuenta la historia familiar de cáncer, esta debe poner en alerta al médico pediatra ante la consulta de un niño con signos y síntomas sospechosos de LLA. **Grado de recomendación: C**

Diagnóstico oportuno de leucemias

Una de las principales causas por las que Colombia no ha podido lograr las tasas de sobrevivencia de otros países es la falta de un diagnóstico y el tratamiento oportuno y adecuado. La demora en la remisión a un especialista ante la sospecha de cáncer y la iniciación tardía, o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte (OPS, 2011).

El módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro de AIEPI (Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia) cuenta con un formato validado por expertos del país (incluyendo miembros del GDG) que permite una adecuada identificación de la sospecha diagnóstica de esta patología. El formato permite clasificar cada caso de la siguiente forma: posible cáncer o enfermedad muy grave, algún riesgo de cáncer, poca probabilidad de cáncer. La clasificación posible cáncer o algún riesgo de cáncer se consideran sospecha diagnóstica (AIEPI, 2011)⁸.

Se recomienda

Que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI). **Grado de recomendación: D**

Que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de leucemia aguda se realice remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en oncología, hematología, oncohematología pediátrica. **Grado de recomendación: D**

El centro asistencial debe contar con interdependencia e integralidad con los servicios de atención avanzada

de soporte, atención hospitalaria y de urgencias 24 horas. **Buena práctica**

Signos y síntomas de LLA para primer nivel de atención

¿Cuáles son los signos y síntomas clínicos que indican sospecha diagnóstica de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes?

Los signos y síntomas de la leucemia linfocítica aguda en edad pediátrica pueden ser muy variados y son derivados tanto del compromiso de la médula ósea: anemia (palidez), trombocitopenia (síndrome purpúrico), neutropenia (fiebre, la mayoría de las veces por infección intercurrente), y la infiltración extramedular leucémica como son adenopatías, hepatoesplenomegalia, dolores óseos, aumento de volumen testicular, compromiso del SNC, entre otros. **Grado de recomendación: D**

¿Cuáles son los exámenes paraclínicos iniciales en un paciente menor de 18 años con sospecha diagnóstica de LLA?

Se recomienda tomar hemograma con recuento de plaquetas, extendido de sangre periférico, función hepática, renal, electrolitos (Na, K, Cl, Ca, fósforo), DHL, ácido úrico, hemoclasificación, fenotipo del Rh, pruebas de coagulación, coprológico. Descartar existencia de infecciones bacterianas, virales (CMV, VEB, hepatitis B/C y HIV). Diagnóstico de imágenes: ecografía abdomino-pélvica, radiografía de tórax. **Grado de recomendación: D**

Diagnóstico de leucemia linfocítica aguda

En algunos casos el diagnóstico de LLA no es fácil, se requiere de un grupo multidisciplinario e integral en un centro especializado donde se deberá hospitalizar al paciente para ser atendido por dicho equipo: oncohematólogos pediatras, otros especialistas (cirujano pediatra, psicólogo, nutricionista, odontólogo, trabajador social, entre otros según el caso), enfermeros oncólogos con experiencia en niños.

¿Cuáles son las pruebas diagnósticas para la confirmación diagnóstica de LLA en pacientes menores de 18 años?

Se convocó a un grupo de 20 expertos hematopatólogos, patólogos clínicos y especialistas en oncología, oncohematología o hematología pediátrica para definir las recomendaciones por consenso de expertos. A continuación las recomendaciones:

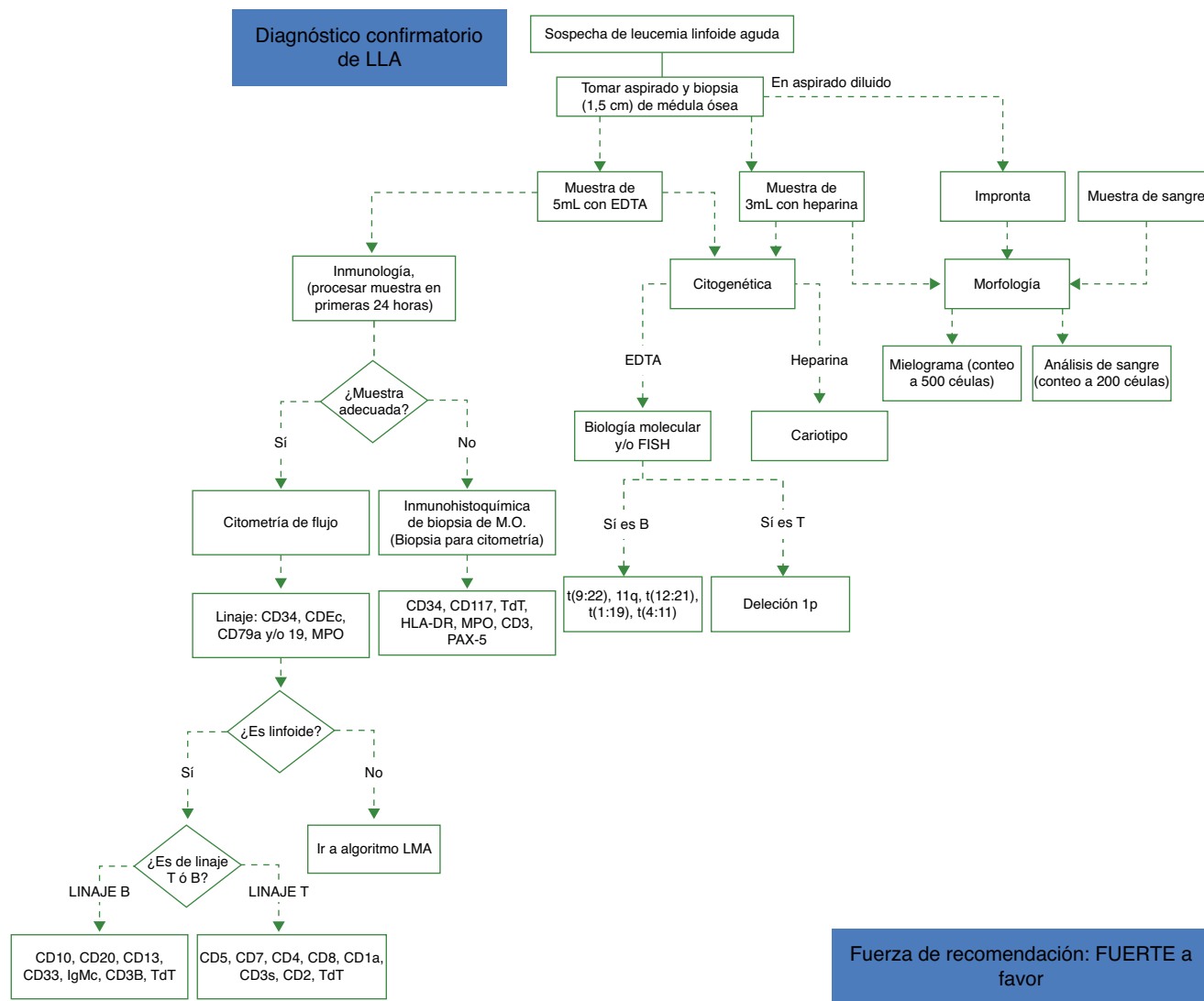


Figura 1 Algoritmo diagnóstico de la leucemia linfocítica aguda.

Recomendaciones diagnóstico-patológicas LLA, a continuación un diagrama del proceso diagnóstico para LLA (fig. 1).

Se recomienda

Tomar biopsia de médula ósea en todos los pacientes con sospecha diagnóstica de leucemia linfocítica aguda sin importar la edad, las características de la muestra del aspirado ni la presencia o no de pancitopenia. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

A todos los pacientes tomar muestra de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia para el diagnóstico confirmatorio. A todos los pacientes se les debe realizar estudio morfológico, inmunológico, genético y biología molecular. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Separar la muestra en dos tubos, un tubo con una muestra de 5 ml con EDTA para estudio morfológico inmunología y de biología molecular, y un tubo con una muestra de 3 ml con heparina para citogenética y cariotipo. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Hacer el diagnóstico morfológico con mielograma con conteo a 500 células. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Citología convencional en líquido cefalorraquídeo para determinar el compromiso del sistema nervioso central en pacientes con LLA. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Citometría de flujo adicional a la citología convencional para determinar el compromiso del sistema nervioso central solamente en pacientes que requieren estadificación, que no han recibido tratamiento y que recibieron esteroides u otros citotóxicos como tratamiento para comorbilidad diferente a cáncer. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Estratificación de riesgo para pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de LLA

Los pacientes con LLA por lo general se clasifican en grupos de riesgo definidos por características clínicas y de laboratorio: edad al diagnóstico, recuento de leucocitos al

Tabla 1 Estratificación de riesgo para pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de LLA, adaptado de los criterios del protocolo ALL IC-BFM 2002¹⁰

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto*
Edad	>1 a 9,9 años	<1 o > 9,9 años	Cualquier edad
Leucocitos	< 20.000/uL	> 20.000/uL	Cualquier recuento
Linaje	B	T	T o B
Respuesta a prednisona día 8	< 1.000 blastos absolutos en sangre periférica (buena respuesta a prednisona)	< 1.000 blastos absolutos en sangre periférica (buena respuesta a prednisona)	> 1.000 blastos absolutos en sangre periférica (mala respuesta a prednisona)
Respuesta día 15	Blastos < 25%	Blastos < 25%	> 25%
EMR al día 15:	< 0,1%	> 0,1-10%	> 10%
Fin inducción, remisión morfológica	Blastos < 5%	Blastos < 5%	Blastos > 5%
EMR al final de inducción	EMR < 0,01%	EMR entre 0,01% - <1%	EMR > 1%
SNC	negativo	positivo	Positivo o negativo
Genética	12:21. No tener t:(9:22) ni t(4:11)	No tener t:(9:22) ni t(4:11)	t(4;11), t(9;22), MLL, BCR/ABL

* La presencia de uno solo de los siguientes, hace al paciente de alto riesgo: mala respuesta a prednisona, pacientes blastos en médula ósea al final e inducción > 5%, paciente de riesgo intermedio que tenga médula ósea al día 15 con > 25% de blastos, presencia de traslocaciones t(4;11), t(9;22).

diagnóstico, linaje de las células leucémicas, compromiso por infiltración del sistema nervioso central, anomalías citogenéticas, y más recientemente de acuerdo a la respuesta al tratamiento y enfermedad mínima residual (EMR)^{9,10}.

Se recomienda 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto teniendo en cuenta la edad, recuento de leucocitos, linaje, genética, molecular y respuesta a día 8, 15 y fin de inducción. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor** (tabla 1).

Al analizar la citometría de flujo y la PCR para detectar la EMR en niños con LLA, se concluye que ambos métodos son efectivos. Sin embargo, la PCR tuvo una sensibilidad más consistente (0,001%) en detectar los re-arreglos genéticos de las células leucémicas¹¹.

Un estudio de cohorte evaluó EMR en las diferentes etapas del tratamiento y su correlación entre las características inmunofenotípicas y biomoleculares de la leucemia y la recaída con niveles de EMR >1% al día 15 (p=0,04), >0,01% al final de la inducción (p=0,02)^{12,13}.

¿Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?

Se recomienda

Realizar EMR por PCR en médula ósea como prueba para estratificación de riesgo en primera opción dada la alta sensibilidad y especificidad. **Grado de recomendación: B**

En caso de no contar con PCR, realizar enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo como prueba para estratificación de riesgo al día 15 y al final de la inducción. **Grado de recomendación: B**

Manejo de la leucemia linfoblástica aguda

El manejo de la LLA comprende un tratamiento sistémico para control de la enfermedad hematológica y extrahematológica (sistema nervioso central, testículos, ojo y otros sitios). A nivel mundial existen grupos colaborativos de investigación que apoyan el estudio de la LLA en niños (el grupo alemán *Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)*, los norteamericanos *Children Oncology Group (COG)* o el de *St Jude*, y el italiano *Associazione Italiana Oncologia Ematologia Pediátrica (AIEOP)*, entre otros). Los protocolos de estos grupos en forma general incluyen las siguientes etapas: inducción a la remisión; profilaxis al sistema nervioso central con radioterapia o sin esta; consolidación/intensificación; tratamiento de continuación o mantenimiento y en algunos casos específicos trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y otras terapias^{14,15}.

Manejo de leucemia linfoide aguda en adolescentes

Históricamente, los adultos jóvenes entre 16 y 21 años de edad con leucemia linfoblástica aguda han tenido menor sobrevida global y sobrevida libre de evento comparado con pacientes de menor edad. Esto en parte relacionado a otros factores de riesgo como mayor incidencia de linaje T y presencia de cromosoma Filadelfia¹⁶. Una cohorte con 81 pacientes adolescentes y adultos jóvenes recibió un protocolo pediátrico alcanzando una remisión completa después de la inducción del 98%¹⁷. Se presentó mayor toxicidad en el grupo de mayores de 16 años (p < 0,001)¹⁸.

¿Con cuál esquema terapéutico deberían ser tratados los adolescentes con LLA?

Se recomienda

Que los adolescentes sean tratados con protocolos pediátricos. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Vigilar estrechamente a los adolescentes y adultos jóvenes por mayor toxicidad. **Buena práctica**

Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda por etapa de manejo

La descripción del manejo se refiere a todos los pacientes con LLA independiente del riesgo. En cada etapa se hace una anotación especial dirigida según riesgo y se divide el tratamiento en dos fases principales: la inducción y la postinducción. Todos los pacientes con diagnóstico de LLA para entrar y mantener la remisión requieren de la adherencia a un protocolo de quimioterapia¹⁹, que incluye los cuatro elementos principales establecidos en la mayoría de los grupos cooperativos internacionales de investigación, estos son: inducción y postinducción, la cual incluye: consolidación, reinducción, profilaxis a sistema nervioso central y la terapia de mantenimiento²⁰.

¿Cuál es la estrategia terapéutica más efectiva y segura para el tratamiento de los pacientes pediátricos diagnosticados con LLA en distintos grupos de riesgo alto, intermedio y bajo, con respecto a la supervivencia?

Se recomienda

Que todos los pacientes reciban una fase de inducción tan pronto se confirme el diagnóstico y una postinducción.

Fuerza de recomendación: Fuerte a favor

Para los pacientes de bajo riesgo el manejo con protocolos de menor intensidad y/o dosis con un solo ciclo de re-inducción. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Los pacientes con LLA deben mantener la continuidad del protocolo de tratamiento sin interrupciones no justificadas. **Buena práctica**

Fase de Inducción

Todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda requieren de esta etapa inicial denominada Inducción, que como su nombre lo indica es inducir la eliminación a través de medicamentos de por lo menos el 95% o más de las células tanto malignas como normales en la médula ósea, que es el sitio donde se producen las células sanguíneas²¹.

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con dexametasona vs. prednisona en pacientes pediátricos diagnosticados con LLA durante la fase de inducción en términos de remisión y efectos adversos?

Un estudio evaluó vincristina con prednisona comparada con vincristina con dexametasona. Para vincristina + prednisona: SLE a 5 años: 70,1% vs. 62,0% OR: 0,71 IC 95%:0,61-0,84 p = 0,00004²². La fase de inducción para los pacientes con LLA incluye el uso de un glucocorticoide (prednisona o dexametasona), el rango de dosis de la prednisona es de 40-60 mg/m² y de la dexametasona de 6-10 mg/m² ²³.

Se recomienda

Uso de prednisona en todos los pacientes con diagnóstico de LLA en la fase de inducción independiente del riesgo. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

En la fase de inducción el uso de la prednisona a 60 mg/m² y en la postinducción dexametasona oral en dosis de 6-10 mg/m². **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Un EC de 509 pacientes estratificados en tres grupos de riesgo estándar, intermedio y alto para recibir protocolo LLA-BFM-90. No se observó beneficio en la intensificación de altas dosis de L-asparaginasa; la SLE a 5 años entre los pacientes aleatorizados fue 82% ± 6% para asparaginasa y 88% ± 5% sin asparaginasa (p = 0,58)²⁴. Una cohorte con 653 pacientes de muy bajo riesgo evaluó la respuesta de antimetabolitos sin el uso de alquilantes, epidofilotoxinas y antraciclinas y terapia de radiación. La SLE a los 6 años fue de 86,6%, la SG fue de 97,2%²⁵.

Se recomienda

Que los pacientes de bajo riesgo sean manejados con protocolos con menos intensidad/dosis que incluyan corticoide (prednisolona 60 mg/m²), asparaginasa (5.000 u/m² × 8 dosis), vincristina (1,5 mg/m² semanal × 4 semanas) y antraciclina (daunorrubicina o doxorubicina a 30 mg/m² semanal × 2 dosis). **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Que los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto en inducción sean manejados con protocolos de intensidad/dosis aumentada de medicamentos que incluyan prednisolona (60 mg/m²), asparaginasa (5.000 u/m² × 8 dosis), vincristina (1,5 mg/m² semanal × 4 semanas) y antraciclina daunorrubicina o doxorubicina (30 mg/m² semanal × 4 semanas). **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Mejorar el monitoreo y evaluaciones de la función cardíaca en los pacientes tratados con antraciclinas y otros antineoplásicos. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

¿Cuál es la indicación del uso de L-asparaginasa en el tratamiento de niños con LLA?

En un estudio comparativo del año 2000, se analizaron tres cohortes de 1983-1998. La L-asparaginasa E. Coli fue más eficaz y tóxica que la Erwinina^{26,27}.

Se recomienda

Utilizar L-asparaginasa E. Coli como parte del manejo de la LLA, la dosis varía de acuerdo al protocolo en un rango de

5.000 a 25.000 U/m². **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

La L-asparaginasa Erwinia y/o pegilada se recomienda en casos de alergia a la E.Coli. **Buena práctica**

¿Cuál es la efectividad de las antraciclinas en la fase de inducción para la supervivencia de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de LLA?

En un estudio del grupo alemán se incluyeron en el protocolo BFM-95: 2.169 pacientes. A los pacientes de riesgo bajo (n = 758) se les disminuyó el número de dosis de antraciclinas a dos dosis de 30 mg/m² en la fase de inducción. La SLE a 6 años fue de 89,5% ± 1,1 (p = 0,001). Cuando se comparó con la cohorte de BFM-90 quienes habían recibido cuatro dosis de antraciclinas no hubo diferencias en la SLE a 6 años (88,7 ± 1,1). No hubo diferencias en la incidencia acumulada de recaídas²⁸.

Se recomienda

Para los pacientes de bajo riesgo en la fase de inducción dos dosis de daunorrubicina y para los de riesgo intermedio y alto cuatro dosis de daunorrubicina a 30 mg/m². **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

La dosis total acumulada de antraciclina menor de 300 mg/m² por riesgo de cardiotoxicidad. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Administrar la antraciclina en infusión continua entre 6 a 24 horas para disminuir la cardiotoxicidad, pero se debe vigilar mielotoxicidad. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Fase de Postinducción

La postinducción es la etapa de tratamiento que sigue a la fase de inducción y luego de lograr la remisión o sea de lograr la desaparición de las células neoplásicas. La terapia de consolidación/reinducción se define como uno o más periodos de tratamiento intensificados administrados después de la inducción, cuyo objetivo es mantener la remisión leucémica continuada y limitar un nuevo crecimiento de células malignas resistentes a los antineoplásicos^{14,21,28}. La postinducción puede incluir radioterapia craneal, la cual es utilizada en algunos casos específicos. De acuerdo al protocolo establecido algunas de estas fases se repiten secuencialmente^{29,30}. Todos los grupos de riesgo se benefician del tratamiento consolidación/reinducción llamado también por algunos grupos, intensificación. Esta fase puede abolir el impacto de los factores pronósticos adversos sin modificar el grupo de riesgo preestablecido.

¿Con cuál esquema terapéutico deberían ser tratados los pacientes pediátricos con LLA en postinducción?

La supervivencia global a 8 años en el estudio UKALL x fue de 74% (72-76%) y en el estudio UKALL xi fue de 81% (79-83%)

p < de 0,001. La mejor sobrevida libre de evento fue vista en los pacientes que recibieron dos intensificaciones como parte del protocolo de quimioterapia³¹. Un EC evaluó a 436 pacientes de 1-21 años con diagnóstico de LLA linaje T, quienes recibieron dosis de methotrexate a 5 g/m² en fase de consolidación alcanzando mejoría en la supervivencia global a 5 años³². En otro EC el CCG organizó tres estudios para evaluar dosis altas de metotrexate en lugar de radioterapia³³.

Se recomienda

Quimioterapia postinducción intensiva para todos los pacientes independiente del riesgo. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Tratamiento con fases de consolidación, reinducción y mantenimiento a todos los pacientes independiente del riesgo. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Una reinducción para los pacientes de riesgo bajo que incluye corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginasa, citarabina y ciclofosfamida. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Una o dos reinducciones para los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto que incluya corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginasa, citarabina y ciclofosfamida. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Hacer reinducción, 1 ciclo, para los pacientes de riesgo bajo. Se recomienda 1 o 2 ciclos de reinducción para los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Administrar fase de consolidación. Se recomiendan en fase de consolidación para los pacientes de bajo riesgo dosis de metotrexato de 1 a 2,5 gr/m² en infusión de 24 horas en la fase de consolidación. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Dosis de metotrexato a 5 gr/m² en infusión de 24 horas en la fase de consolidación para los pacientes con LLA linaje T y de alto riesgo. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Medir niveles séricos de metotrexato a los pacientes que reciban dosis de metotrexato de 5 gr/m². **Buena práctica**

Todos los pacientes con diagnóstico de LLA de riesgo intermedio y alto se benefician de la quimioterapia intratecal triple con metotrexato, dexametasona y citarabina. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Quimioterapia intratecal solamente con metotrexato en pacientes con LLA de bajo riesgo. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Fase de Mantenimiento

En la etapa de mantenimiento, última fase del tratamiento llamada también «de continuación», se utilizan medicamentos que no han sido administrados en la fase de inducción. A lo largo del tiempo se han propuesto diferentes esquemas obteniendo mejores resultados con antimetabolitos como mercaptopurina diaria en comparación con tioguanina por ser menos tóxica y methotrexate semanal. Los refuerzos con diferentes agentes también han sido estudiados a lo largo del tiempo sin mejorar los resultados en la supervivencia global²².

¿Con cuál esquema terapéutico deberían ser tratados los pacientes pediátricos con LLA en la fase de mantenimiento?

Un EC evaluó el ajuste de mercaptopurina (75 mg/m²/día) y methotrexate (20 mg/m² semanal) según conteo de blancos en 538 pacientes de riesgo estándar³⁴.

Se recomienda

Para todos los pacientes en fase de mantenimiento el uso de mercaptopurina (50-75 mg/m²/día) y metotrexato (20-25 mg/m²/semanal). **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

El reajuste de las dosis de mercaptopurina y metotrexato con base en el recuento de los leucocitos. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Radioterapia en los pacientes con LLA y compromiso de sistema nervioso central.

El uso de radioterapia cada día es más limitado por las secuelas neurocognitivas, neuroendocrinas y segundas neoplasias, lo que obliga a un manejo integral con neuropediatría, neuropsicología, endocrinología, rehabilitación, apoyo escolar, entre otros. Los grupos de investigación la omiten en pacientes de riesgo estándar y otros grupos reportan el beneficio para los de alto riesgo mostrando resultados similares con dosis de 1200 cGy y 1800 cGy^{35,36}.

¿Cuál es la efectividad y seguridad de la radioterapia encefálica dentro del tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA y compromiso a sistema nervioso central (SNC)?

El estudio L89-12 basado en BFM tenía como objetivo determinar la efectividad de la radioterapia craneal en pacientes de riesgo estándar y fueron aleatorizados para recibir 18Gy y 3 dosis de triple intratecal o altas dosis de methotrexate (3 g/m²), más 3 ciclos de doble intratecal. SLE a 15 años radioterapia 66,5 ± 6% vs. quimioterapia 72,7 ± 5,1% (p = 0,399)³⁷.

No se recomienda la radioterapia en los pacientes de bajo riesgo. **Fuerza de recomendación: Débil en contra**

Se recomienda

Radioterapia encefálica profiláctica (12 Gy) en los pacientes con LLA linaje T. **Fuerza de recomendación: Débil a favor**

Radioterapia holoencefálica (12 Gys) profiláctica en pacientes con alto riesgo de recaída en quienes se programa quimioterapia intratecal triple sin importar las dosis de metotrexato sistémico recibidas en fase de consolidación. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Factor estimulante de colonias de granulocitos como tratamiento complementario para disminuir las complicaciones asociadas

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos son un grupo de citoquinas que regulan la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas. Tiene como función: disminuir la incidencia y la duración de la neutropenia febril, el tiempo de hospitalización y los requerimientos de antibióticos; existen algunos grupos colaborativos que no lo recomiendan y otros estudios no han sido concluyentes³⁸.

¿Cuál es la efectividad de estimulantes de colonias como tratamiento complementario para disminuir las complicaciones asociadas a infección en pacientes pediátricos con LLA y neutropenia febril?

No se recomienda el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos como tratamiento complementario en pacientes pediátricos con LLA. **Recomendación por consenso de expertos**

¿Cuál es la eficacia y seguridad de los agentes cardioprotectores como coadyuvantes en el tratamiento de los niños/adolescentes con linfomas y leucemias?

En un ensayo clínico se analizaron 100 niños con doxorubicina y 105 con doxorubicina + dexrazoxane con LLA riesgo alto. Los resultados fueron: SLE a 8,7 años doxorubicina 77% (IC 95%: 67-84) vs. doxorubicina dexrazoxane 76% (IC 95%: 67-84) (p = 0,99); fracción eyección 5 a doxorubicina -0,82 vs. doxorubicina/dexrazoxane -0,41 (diferencia -0,41, IC 95%: -1,07 a 0,26)³⁹.

No existe suficiente evidencia para recomendar de forma rutinaria los agentes cardioprotectores o formulación de las formas liposomales de las antraciclinas. **Fuerza de recomendación: Incierta**

Seguimiento

Al finalizar el tratamiento es importante citar al paciente de forma periódica, los objetivos de este seguimiento son determinar secuelas tempranas y tardías, identificar recaída, velar por la integración del paciente con su entorno social y familiar.

Niños entre 0 y 18 años con diagnóstico de LLA, tratados en protocolo GBTLI-99, la prueba de reacción de cadena de polimerasa para tratamiento temprano tuvo una correlación en la estratificación de riesgo bueno o pobre de acuerdo a la ERM mostrada el día 14 y 28⁴⁰.

¿Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para el seguimiento adecuado de pacientes pediátricos con LLA?

El grupo italiano y el alemán evaluaron en conjunto la EMR basada en los rearrreglos de inmunoglobulina y receptor celular T con PCR – EMR para estratificar los grupos de riesgo en pacientes con LLA. Se consideraron riesgo estándar si la EMR fue negativa al día 33 (con una sensibilidad de al menos 10x-4)⁴¹. En el análisis de concordancia entre dos pruebas diagnósticas de citometría de flujo y PCR para la detección de EMR en niños con LLA de linaje B, Los niveles de EMR medidos por los dos métodos se correlacionaron bien; sin embargo, la PCR tuvo una sensibilidad más constante, fue de 0,001%¹¹.

Se recomienda

Realizar enfermedad mínima residual (EMR) por PCR como prueba para estratificación de riesgo en primera opción dada la alta sensibilidad y especificidad. **Grado de recomendación: B**

En caso de no contar con PCR, realizar EMR por citometría de flujo como prueba para estratificación de riesgo al día 15 y al final de la inducción. **Grado de recomendación: B**

Realizar la EMR como predictor de recaída en LLA. **Grado de recomendación: C**

A todos los pacientes tomar muestra de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia para la evaluación de EMR. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

A todos los pacientes realizar estudio morfológico, citometría de flujo y estudio de genética y biología molecular. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Realizar citometría de flujo usando el panel de inmunofenotipo presente al diagnóstico en la evaluación de EMR. Se recomienda realizar estudios de genética molecular según las alteraciones genéticas diagnosticadas en el estudio inicial. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Realizar consulta de seguimiento de fin de tratamiento con oncohematología, oncología o hematología pediátrica con la siguiente periodicidad: cada 2 meses durante el primer año, cada 3 a 4 meses durante el segundo año, cada 6 meses durante el tercer año, cada año desde el cuarto año en adelante. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Realizar hemograma y extendido de sangre periférica en cada consulta de seguimiento solamente durante el primer año. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Realizar otros paraclínicos adicionales al hemograma solamente si la condición clínica del paciente lo amerita. **Fuerza de recomendación: Fuerte a favor**

Secuelas en pacientes pediátricos con LLA que finalizan tratamiento

El incremento de la supervivencia y las posibilidades reales de curación de los niños con LLA ha hecho que se preste más atención a los efectos a largo plazo de su tratamiento. La poliquimioterapia y la radioterapia pueden originar secuelas orgánicas relacionadas con el crecimiento y desarrollo, la capacidad intelectual, la función cardiopulmonar y la función gonadal, y pueden aparecer además neoplasias secundarias y afectaciones de distintos aparatos y sistemas.

¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de secuelas (neurológicas, cardiovasculares y endocrinas) en pacientes pediátricos con LLA que finalizan tratamiento?

Desde el punto de vista psicológico y social se destacan problemas escolares, dificultades laborales, conflictos psicosociales y crisis de autoestima^{42,43}.

Se recomienda

Seguimiento para todos los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia por riesgo de desarrollar secuelas: talla baja, osteonecrosis, obesidad, diabetes, alteraciones del desarrollo sexual u otros trastornos hormonales, que deben ser valorados por endocrinología pediátrica. **Grado de recomendación: B**

Seguimiento para todos los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia por riesgo de desarrollar secuelas neuropsicológicas: valoración por neuropediatría y neuropsicología. **Grado de recomendación: C**

Que los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia deben tener un seguimiento médico por riesgo de desarrollar segunda neoplasia. **Grado de recomendación: C**

A las instituciones educativas brindar a los pacientes el apoyo académico ajustado de acuerdo a las necesidades durante y después del tratamiento. **Buena práctica**

Fuente de financiación

El desarrollo de la presente guía ha sido financiado por el Ministerio de la Protección Social y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS, mediante Contrato No. 1609 de 2010 suscrito con la Universidad Nacional de Colombia, institución seleccionada entre quienes se presentaron a la convocatoria 500 de 2009 para la elaboración de Guías de Atención Integral GAI en el Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Declaración de conflictos de interés

Los responsables y participantes en la generación de las recomendaciones de esta guía declaramos no tener conflictos de interés frente a las mismas, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema, no haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados en las recomendaciones y no hacer parte de grupos profesionales con conflictos de interés. La elaboración, desarrollo y publicación de las recomendaciones contaron con el soporte financiero exclusivo del Ministerio de la Protección Social y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS y los derechos de autor son propiedad de los mismos.

Bibliografía

1. Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Infant acute leukemia and

- maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(12):2336–41.
2. Piñeros M, Pardo C, Otero J, Suárez A, Vizcaíno M, Álvarez V, et al. Guidelines for Epidemiologic Surveillance of Acute Pediatric Leukemias in Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2007;11(4):219–27.
 3. Wigle DT, Turner MC, Krewski D. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *Environ Health Perspect.* 2009;117(10):1505–13.
 4. Rull RP, Gunier R, Von Behren J, Hertz A, Crouse V, Buffler PA, et al. Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environ Res.* 2009;109(7):891–9.
 5. Caughey RW, Michels KB. Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. *Int J Cancer.* 2009;124(11):2658–70.
 6. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H, et al. Birth Weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 2003;158(8):724–35.
 7. Ripert M, Menegaux F, Perel Y, Méchinaud F, Gandemer V, Lutz P, et al. Familial history of cancer and childhood acute leukemia: a French population-based case-control study. *Eur J Cancer Prev.* 2007;16(5):466–70.
 8. Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Manual de atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2011.
 9. van Tilburg CM, Sanders EA, Nibbelke EE, Pieters R, Revesz T, Westers P, et al. Impact of reduced chemotherapy treatment for good risk childhood acute lymphoblastic leukaemia on infectious morbidity. *Br J Haematol.* 2011;152(4):433–40.
 10. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol.* 2014;32(3):174–84.
 11. Neale GA, Coustan-Smith E, Stow P, Pan Q, Chen X, Pui CH, et al. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2004;18(5):934–8.
 12. Ryan J, Quinn F, Meunier A, Boublikova L, Crampe M, Tewari P, et al. Minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukaemia patients at multiple time-points reveals high levels of concordance between molecular and immunophenotypic approaches. *Br J Haematol.* 2009;144(1):107–15.
 13. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2010;24(2):255–64.
 14. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006;354:166–78.
 15. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood.* 2007;109(3):926–35.
 16. Pui CH, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kate SC, et al. Improved prognosis of older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):386–91.
 17. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Tormo M, Fernández-Abellán P, del Potro E, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol.* 2008;26(11):1843–9.
 18. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, Camitta B, Forestier E, Harrison CJ, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2007;110(4):1112–5.
 19. Karachunskiy A, Herold R, von Stackelberg A, Miakova N, Timakow A, Mahortih T, et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia.* 2008;22(6):1144–53.
 20. Pui CH. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Prophylactic Cranial Irradiation. *N Engl J Med.* 2009;354:166–78.
 21. 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.
 22. Eden T, Pieters R, Richards S, Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia - an individual patient data meta-analysis involving 5659 children. *Br J Haematol.* 2010;149(5):722–33.
 23. Schwartz CL, Thompson EB, Gelber RD, Young ML, Chilton D, Cohen HJ, et al. Improved response with higher corticosteroid dose in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2001;19(4):1040–6.
 24. Kamps WA, Bökkerink 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):1099–111.
 25. Chauvenet AR, Martin PL, Devidas M, Linda SB, Bell BA, Kurtzberg J, et al. Antimetabolite therapy for lesser-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia of childhood: a report from Children's Oncology Group Study P9201. *Blood.* 2007;110(4):1105–11.
 26. Vilmer E, Suciú S, Ferster A, Bertrand Y, Cavé H, Thyss A, et al. Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia: a CLCG-EORTC report. *Children Leukemia Cooperative Group. Leukemia.* 2000;14(12):2257–66.
 27. Duval M, Suciú S, Ferster A, Rialland X, Nelken B, Lutz P, et al. Comparison of *Escherichia coli*-asparaginase with *Erwinia-asparaginase* in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial. *Blood.* 2002;99(8):2734–9.
 28. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dordelmann 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):4477–89.
 29. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4755–61.
 30. Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2339–47.
 31. Chessells JM, Harrison G, Richards SM, Gibson BE, Bailey CC, Hill FG, et al. Failure of a new protocol to improve treatment

- results in paediatric lymphoblastic leukaemia: lessons from the UK Medical Research Council trials UKALL X and UKALL XI. *Br J Haematol*. 2002;118(2):445–55.
32. Asselin BL, Devidas M, Wang C, Pullen J, Borowitz MJ, Hutchinson R, et al. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood*. 2011;118(4):874–83.
 33. Nathan PC, Whitcomb T, Wolters PL, Steinberg SM, Balis FM, Brouwers P, et al. Very high-dose methotrexate (33.6 g/m²) as central nervous system preventive therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of National Cancer Institute/Children's Cancer Group trials CCG-191P, CCG-134P and CCG-144P. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(12):2488–504.
 34. Schmiegelow K, Björk O, Glomstein A, Gustafsson G, Keiding N, Kristinsson J, et al. Intensification of mercaptopurine/methotrexate maintenance chemotherapy may increase the risk of relapse for some children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1332–9.
 35. Clarke M, Gaynon P, Hann I, Harrison G, Masera G, Peto R, et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2003;21(9):1798–809.
 36. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al., German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood*. 2000;95(11):3310–22.
 37. Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, Kikuchi A, et al. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia*. 2010;24(2):383–96.
 38. Sasse EC, Sasse AD, Brandalise S, Clark OA, Richards S. Colony stimulating factors for prevention of myelosuppressive therapy induced febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;20(3):CD004139.
 39. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):950–61.
 40. Scrideli CA, Assumpção JG, Ganazza MA, Araújo M, Toledo SR, Lee ML, et al. A simplified minimal residual disease polymerase chain reaction method at early treatment points can stratify children with acute lymphoblastic leukemia into good and poor outcome groups. *Haematologica*. 2009;94:781–9.
 41. 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):3206–14.
 42. Langerbrake C, Reinhardt D, Ritter J. Minimizing the long-term adverse effects of childhood leukemia therapy. *Drug safety*. 2002;25(15):1057–77.
 43. Leung W, Hudson M, Zhu Y, Rivera GK, Ribeiro RC, Sandlund JT, et al. Late effects in survivors of infant leukemia. *Leukemia*. 2000;14(7):1185–90.