

Veinte años de experiencia en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda

A. Pérez Martínez, A. Alonso Ojembarrena, M. Ramírez Orellana, J. García Castro, M. González-Vicent, T. Contra Gómez, L. Madero López y M.A. Díaz Pérez

Servicio de Hematología-Oncología y Trasplante Hematopoyético. Hospital Niño Jesús. Madrid. España.

Antecedentes

Los factores pronósticos en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) son la base del tratamiento adaptado al grupo de riesgo.

Objetivos

Analizar los factores de riesgo convencionales y establecer un modelo predictivo de recaída en nuestra serie, tras 20 años de experiencia en el tratamiento de la LLA.

Pacientes y método

Realizamos un análisis multivariante de los factores pronósticos convencionales en el tratamiento de la LLA y los comparamos con los grupos de riesgo del protocolo de tratamiento Berlín-Frankfurt-Münster (LLA-BFM), en nuestra unidad.

Resultados

Entre 1984 y 2004, un total de 232 niños fueron diagnosticados de LLA y tratados siguiendo el protocolo BFM en sus diferentes versiones (BFM83, BFM86, BFM90 y BFM95). La supervivencia libre de episodios de la serie fue de 79,4% (IC 95%: 72,7-85,4). La supervivencia global de los pacientes que recayeron fue de 10,72% (IC 95%: 6-27,3). La única variable predictora en el análisis multivariante fue el número de leucocitos al diagnóstico mayor de 80.000/ μ l (*hazard ratio* [HR]: 4,63; IC 95%: 1,61-13,3; $p = 0,004$). La sensibilidad y especificidad del número de leucocitos al diagnóstico mayor de 80.000/ μ l para predecir la recaída fue en nuestra serie de 31,4 y 87,5, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de los grupos de riesgo BFM para predecir la recaída fue de 25 y 85,9, respectivamente.

Conclusiones

El número de leucocitos al diagnóstico mayor de 80.000/ μ l o los grupos de tratamiento adaptados al riesgo según las variables convencionales no tienen suficiente sensibilidad y especificidad para identificar las recaídas.

Palabras clave:

Leucemia linfoblástica aguda. Factores pronósticos. Hiperleucocitosis.

TWENTY YEARS OF TREATING CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Background

Conventional prognostic factors for relapse in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) are the main basis of risk-stratified treatments.

Objectives

To analyze conventional risk factors for relapse and design a predictive model for relapse in our series, after 20 years of experience in treating ALL.

Patients and method

We performed a multivariate analysis of conventional prognostic factors in the treatment of ALL in our unit and compared them with the risk groups in the Berlin-Frankfurt-Münster (BFM-ALL) treatment protocols.

Results

Between 1984 and 2004, 232 children were diagnosed with ALL and treated according to the different versions of the BFM protocols (BFM83, BFM86, BFM90 and BFM95) at the Hospital Niño Jesús, Madrid, Spain. The event-free survival for all patients was 79.4% (95% CI: 72.7-85.4). Overall survival among patients who relapsed was 10.72% (95% CI: 6-27.3). The only significant prognostic factor for relapse identified by multivariate analysis was leukocyte [white blood cell (WBC)] count higher than 80,000/ μ l at diagnosis (*hazard ratio* [HR]: 4.63; 95% CI: 1.61-13.3; $p = 0,004$). The sensitivity and specificity of WBC in predicting relapses were 31.4% and 87.5%, respectively. The sensitivity and specificity of BFM risk group strati-

Correspondencia: Dr. A. Pérez Martínez.
Laboratorio de Oncología y Trasplante Hematopoyético. Hospital Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: aperezm.hnjs@salud.madrid.org

Recibido en diciembre de 2005.
Aceptado para su publicación en mayo de 2006.

fication in predicting relapses were 25 and 85.9 respectively.

Conclusions

A leukocyte count at diagnosis higher than 80,000/ μ l and BFM risk-stratified treatment have insufficient sensitivity and specificity to identify relapses.

Key words:

Childhood acute lymphoblastic leukemia. Conventional prognostic factors. Hyperleukocytosis.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (LLA) constituye uno de los mayores éxitos en la historia de la medicina¹. Los índices de supervivencia han mejorado en los últimos 15 años de manera progresiva, hasta alcanzar en el momento actual cotas superiores al 80%. Uno de los factores más determinantes en alcanzar estos resultados ha sido la identificación de factores pronóstico y establecer protocolos terapéuticos según grupos de riesgo².

Sin embargo, la identificación de los pacientes que van a recaer según los grupos de riesgo, resulta un criterio insuficiente en el momento actual³.

Aún todavía acontecen numerosas recaídas en pacientes sin factores pronósticos conocidos de riesgo y clasificados en grupos de bajo o intermedio riesgo de tratamiento.

Dado que la supervivencia de los pacientes que recaen oscila entre el 14 y el 40%, resulta indispensable reconocer las futuras recaídas antes de que acontezcan y diseñar protocolos de tratamiento dirigidos a evitar que ésta ocurra^{4,5}.

Desde 1981, el grupo corporativo de estudio de la leucemia linfoblástica aguda Berlín-Frankfurt-Münster (LLA-BFM) ha propuesto diversos regímenes de tratamiento de acuerdo a factores pronósticos clínicos. A pesar del incremento en la supervivencia en las sucesivas versiones del protocolo BFM, las recaídas ocurren todavía en los grupos sin alto riesgo⁶⁻¹⁶.

En esta publicación analizamos los factores pronósticos convencionales de recaída en nuestra serie y los comparamos con los grupos de riesgo BFM como predictores de recaída en pacientes con LLA, en los momentos previos a la introducción de la enfermedad mínima residual (EMR) como factor pronóstico.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Entre 1984 y 2004, un total de 232 niños con LLA fueron tratados según el protocolo BFM en nuestra unidad. Los pacientes fueron tratados consecutivamente según las sucesivas versiones del protocolo BFM (BFM83, BFM86, BFM90, BFM95)⁶.

Factores pronóstico en los pacientes al diagnóstico

Las variables analizadas fueron: edad (< 2, 2-6, 7-12 y > 12 años), sexo, número de leucocitos al diagnóstico (> 80.000/ μ l "hiperleucocitosis" o < 80.000/ μ l), inmunofenotipo de los blastos (B o T), grupo de riesgo BFM (estándar, intermedio, alto), número de plaquetas al diagnóstico (> 100.000 o < 100.000/ μ l), niveles de hemoglobina al diagnóstico (> 8 o < 8 g/dl), infiltración del sistema nervioso central (SNC) al diagnóstico, número de células blásticas en sangre periférica el día 8 de tratamiento (> 1.000 o < 1.000/ μ l), presencia de blastos en médula ósea el día 33 de tratamiento (> 5 o < 5%), alteraciones citogenéticas patológicas t(9,22) o t(4;11), y transcritos patológicos BCR/ABL o MLL/AF4.

El motivo de la elección de 80.000 leucocitos/ μ l fue un criterio estadístico; se trata del percentil medio entre los valores clásicos de hiperleucocitosis 50.000 leucocitos/ μ l percentil 80 en nuestra serie y 100.000 leucocitos/ μ l percentil 87 en nuestra serie.

Factores pronóstico en los pacientes que recaen

Las variables analizadas fueron, además de las características de los pacientes al diagnóstico, las características de la recaída: tiempo desde la finalización del tratamiento a la recaída (precoz antes del año o tardío después de un año), lugar de la recaída (médula ósea, testículo o SNC), trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Análisis estadístico

La supervivencia libre de eventos (SLE), recaída, es la principal variable del estudio y se calculó con el método de Kaplan-Meier, con el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Los factores pronósticos descritos anteriormente fueron analizados en su asociación con la SLE. Se realizó un estudio univariante de las diferentes variables mediante el método proporcional de Cox, cociente de riesgos instantáneos. Las variables con significación estadística ($p < 0,05$) se incluyeron posteriormente en un análisis multivariante.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de las variables del modelo multivariante y de los grupos de riesgo BFM para identificar la recaída fueron calculados.

La supervivencia global (SG), muerte, es la principal variable de estudio en los pacientes en recaída, y fue calculada con el método de Kaplan-Meier, con el IC 95%. La comparación entre los grupos fue dada mediante el *log-rank test*. El análisis fue exclusivamente univariante en los pacientes en recaída, por el pequeño número de pacientes. El test chi cuadrado (χ^2) de Pearson fue realizado para buscar la relación estadística entre las variables.

Los cálculos estadísticos fueron realizados utilizando el paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows (Statistical Statistical Package for the Social Sciences).

TABLA 1. Características de los pacientes diagnosticados de LLA

Pacientes	232
Sexo	
Niños	134 (58%)
Niñas	98 (42%)
Edad (años)	
Media/mediana (rango)	5,8/4,7 (0,4-16)
< 2 años	33 (14%)
2-6	119 (51%)
6-12	59 (26%)
> 12	21 (9%)
Protocolo BFM	
BFM83	9 (4%)
BFM86	26 (11%)
BFM90	63 (27%)
BFM95	134 (57%)
Inmunofenotipo	
B	192 (73%)
Común	157 (69%)
Pre-B	13 (5%)
Pro-B	22 (9%)
T	40 (17%)
Leucocitos (cél./ μ l)	
Media/mediana (rango)	59.013/11.945 (800-959.000)
Hemoglobina (g/dl)	
Media/mediana (rango)	8,1/8 (3,2-14)
Plaquetas (cél./ μ l)	
Media/mediana (rango)	88.339/57.000 (3.600-521.000)
Infiltración del SNC	
Sí	4 (2%)
No	228 (98%)
Blastos en sangre periférica el día 8	
< 1.000 blastos/ μ l	209 (90%)
> 1.000 blastos/ μ l	23 (10%)
Blastos en médula ósea el día 33	
< 5%	219 (94%)
> 5%	13 (6%)
Translocaciones	
t(4;11)	1 (0,5%)
t(9;22)	4 (2%)
Grupo de riesgo BFM	
Estándar	85 (36%)
Medio	115 (50%)
Alto	32 (14%)
Recaídas	
Sí	36 (16%)
Médula ósea	29 (13%)
SNC	5 (2%)
Testes	2 (1%)
No	196 (84%)
Trasplantados	
Sí	27 (12%)
No	205 (88%)
Estado actual	
Muerto	39 (17%)
Muerte por leucemia	31 (13,5%)
Muerte por toxicidad	8 (3,5%)
Vivos	193 (83%)
SLE (IC 95%)	79,4 \pm 3,2% (72,7-85,4)
Media de seguimiento/IC 95% (meses)	180/168-191

LLA: leucemia linfoblástica aguda; BFM: Berlín-Frankfurt-Münster; SNC: sistema nervioso central; SLE: supervivencia libre de eventos; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Entre enero de 1984 y diciembre de 2004, un total de 232 niños fueron diagnosticados de LLA y tratados según el protocolo BFM. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Las características de los pacientes fue homogénea en las sucesivas versiones del protocolo BFM. La SLE de los pacientes de nuestra serie fue de 79,2% (IC 95%: 73-85) (fig. 1).

Evolución de los pacientes diagnosticados de LLA según sus factores pronóstico

Las variables pronóstico analizadas se muestran en la tabla 2.

El análisis univariante muestra que el número de leucocitos al diagnóstico, inmunofenotipo, hemoglobina al diagnóstico, blastos en sangre periférica el día 8, blastos en médula ósea el día 33, translocaciones patológicas y grupos de riesgo BFM, tienen significación pronóstica (fig. 2).

El análisis multivariante muestra que el número de leucocitos al diagnóstico (> 80.000 o < 80.000/ μ l) tiene significación pronóstica y cómo la hiperleucocitosis incrementa la probabilidad de recaída 4,63 (IC 95%: 1,61-13,3) (tabla 2).

Identificación de recaídas según el modelo multivariante y grupos de riesgo BFM

La sensibilidad y VPP para el número de leucocitos al diagnóstico y grupos de riesgo BFM fue de 33 y 30,7 frente a 25 y 28,1, respectivamente.

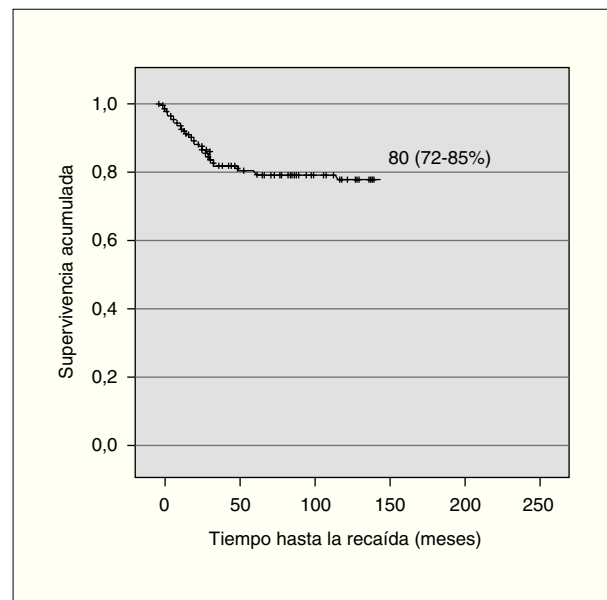


Figura 1. Supervivencia libre de eventos.

La especificidad y VPN para el número de leucocitos al diagnóstico y grupos de riesgo BFM fue de 86,2 y 87,5 frente a 89,17 y 86,5, respectivamente (tabla 3).

Un total de 24 pacientes (12,5%) con una cifra de leucocitos inferior a 80.000/ μ l y hasta 27 pacientes (13,5%) clasificados como riesgo estándar o intermedio, recaeron.

Características de los pacientes que recaen

La tabla 4 muestra las características de los pacientes con LLA que recaen.

La SG en este grupo fue de 10,72% (IC 95%: 6-27,3).

Factores pronóstico de los pacientes que recaen

Las variables analizadas mediante estudio univariante se muestran en la tabla 5.

La recaída precoz fue la variable con una mayor significación estadística pronóstica en la supervivencia (*log-rank test* = 17,19; $p = 0,000$).

El número de leucocitos al diagnóstico y los grupos de riesgo BFM se asocian significativamente con la recaída en todos los pacientes ($\chi^2 = 7,85$, $p = 0,0053$; $\chi^2 = 6,6$, $p = 0,03$, respectivamente).

Las variables número de leucocitos al diagnóstico, cifra de hemoglobina y número de blastos en sangre periférica el día 8 de tratamiento presentan asociación estadísticamente significativa con la recaída precoz (tabla 6).

DISCUSIÓN

La intención de este artículo es doble. Por un lado analizar nuestra experiencia en el tratamiento de la LLA en los últimos 20 años y por otro lado establecer un

TABLA 2. Factores pronósticos para la recaída

Factores	SLE (IC 95%)	Cox univariante		Cox multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Sexo		1,462 (0,74-2,88)	NS		
Niño	76,2 (67,1-85,3)				
Niña	82,8 (74,2-91,5)				
Edad (años)		1,02 (0,93-1,11)	NS		
< 2	75,2 (57-93,2)				
2-6	78,7 (70-87,4)				
6-12	83,4 (72,8-94)				
> 12	80,3 (60-99)				
Infiltración SNC		4,2 (0,5-30,7)	NS		
Sí	50 (19-100)				
No	79,8 (73,4-86)				
Plaquetas		1,09 (0,5-2,3)	NS		
> 100.000/ μ l	82,9 (72,6-93)				
< 100.000/ μ l	78,5 (70,8-86,2)				
Inmunofenotipo		2,61 (1,22-5,60)	0,013	1,06 (0,34-3,2)	NS
B	81,7 (75-88,5)				
T	67,4 (49,2-85)				
Leucocitos		3,37 (1,65-6,9)	0,001	4,63 (1,61-13,3)	0,004
< 80.000/ μ l	82,85 (76,3-89,4)				
> 80.000/ μ l	61,6 (43-80,1)				
Hemoglobina		2,04 (1,02-4,05)	0,042	1,95 (0,8-4,5)	NS
< 8 g/dl	83,9 (75,4-92,4)				
> 8 g/dl	75,1 (65,8-84,2)				
Translocaciones		5,49 (1,28-23,4)	0,02	1,19 (0,18-7,5)	NS
t(4;11) o t(9;22)	60 (17-100)				
no t(4;11) ni t(9;22)	82,8 (76,888,8)				
Blastos sangre periférica el día 8		4,33 (1,88-9,93)	0,001	1,03 (0,1-10,8)	NS
< 1.000/ μ l	81 (74,6-87,5)				
> 1.000/ μ l	61 (37,8-84,6)				
Blastos médula ósea el día 33		5,28 (1,84-15,09)	0,002	3 (0,5-17,14)	NS
< 5%	80,3 (73,6-86,3)				
> 5%	60 (29,6-90)				
Grupos de riesgo BFM					
Estándar	78,6 (67,8-89,3)				
Medio	84,6 (77-92)	0,83 (0,39-1,76)	NS	0,5 (0,18-1,5)	NS
Alto	58,3 (36,2-80,4)	3,45 (1,46-8,1)	0,005	1,21 (0,14-9,9)	NS

SLE: supervivencia libre de eventos; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; HR: cociente de riesgos instantáneo; NS: no significativo; SNC: sistema nervioso central; BFM: Berlín-Frankfurt-Münster.

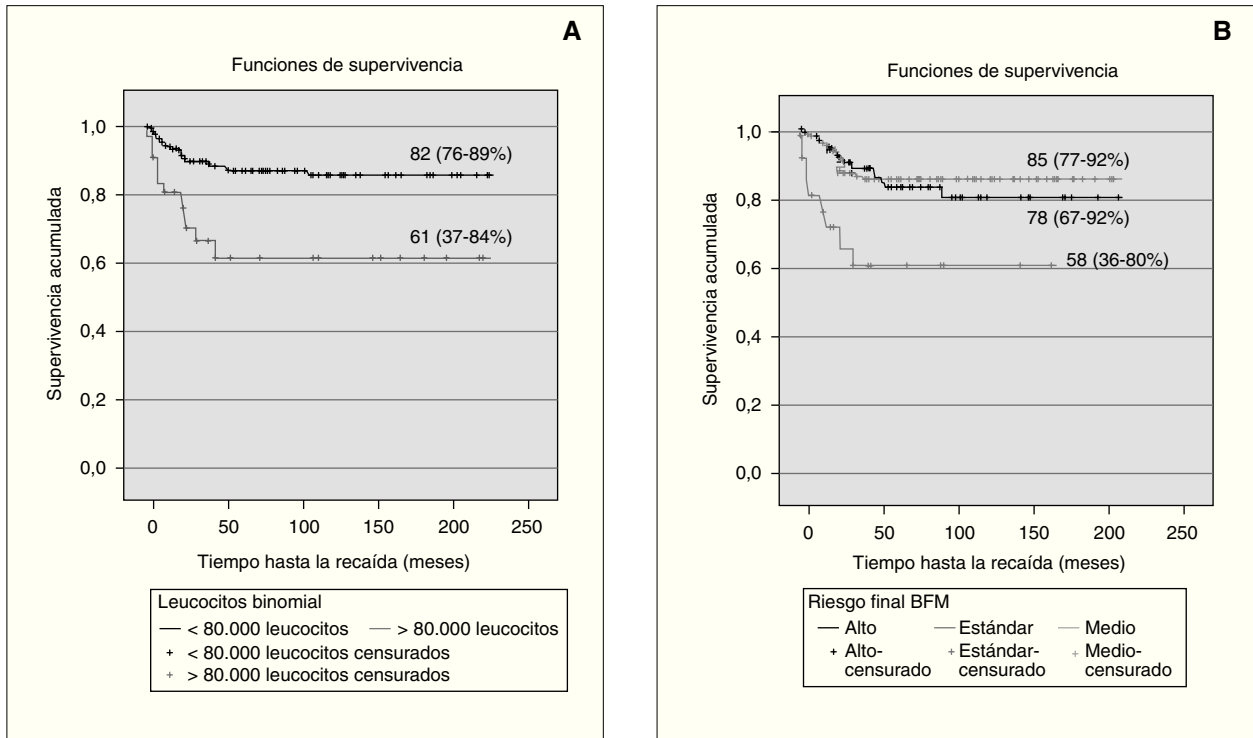


Figura 2. Supervivencia libre de eventos en las variables número de leucocitos (A) y grupo de riesgo BFM (B).

TABLA 3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los grupos de riesgo BFM y el número de leucocitos al diagnóstico

	Grupo de riesgo BFM			Leucocitos	
	Estándar	Intermedio	Alto	< 80.000/ μ l	> 80.000/ μ l
No recaída	72	101	23	169	27
Recaída	13	14	9	24	12
S		25		33	
E		89,17		86,2	
VPP		28,1		30,7	
VPN		86,5		87,5	

BFM: Berlin-Frankfurt-Münster; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

modelo que trate de identificar la recaída basándose en los factores de riesgo convencionales y/o grupos de riesgo propuestos por el grupo corporativo alemán BFM. De esta manera podremos conocer y comparar el impacto futuro de la enfermedad mínima residual como factor pronóstico en la evolución de la LLA¹⁷⁻¹⁹.

En nuestra serie la SLE fue de 79,4% (IC 95%: 72,7-85,4), comparable con las publicadas por el grupo BFM^{7,8}. El análisis univariante de los factores pronóstico en nuestros pacientes incluye todas las variables de los grupos de riesgo BFM. No encontramos diferencias en las variables edad, sexo, infiltración del SNC y número de plaquetas. En cambio, encontramos diferencias estadísticamente significativas

mediante análisis univariante en el inmunofenotipo, número de leucocitos y hemoglobina al diagnóstico, blastos en sangre periférica el día 8, blastos en médula ósea el día 33 y translocaciones patológicas. Sin embargo, sólo el número de leucocitos superior a 80.000/ μ l, hiperleucocitosis, se comporta como la variable independiente predictora más poderosa en el análisis multivariante. Estos resultados coinciden con lo publicado por Schrappe et al^{6,8}, quienes proponen la edad inferior a un año, t(9;22) y la hiperleucocitosis como las variables predictoras más importantes para predecir la recaída. En nuestra serie los niños menores de un año y la translocación t(9;22) corresponden a un grupo de pacientes muy pequeño por lo que podría explicar la ausencia de significación estadística.

Respecto a la variable hiperleucocitosis, en nuestra serie incrementa la probabilidad de recaída en un 4,63 (1,61-13,3). En nuestra experiencia, recayeron 6 de 25 pacientes con hiperleucocitosis clasificados según el grupo BFM como riesgo estándar/intermedio. Por lo tanto la hiperleucocitosis debería ser una variable predictora que clasificara a los pacientes como de alto riesgo, independientemente de otros factores.

Sin embargo, la hiperleucocitosis y los grupos de riesgo BFM no poseen la suficiente sensibilidad ni valor predictivo positivo para identificar los pacientes que van a recaer. En el momento actual la óptima clasificación en grupos de riesgo para el tratamiento de la LLA resulta desconocida²⁰⁻²³. Luego, nuevas estrategias de clasificación deben desarrollarse para soslayar este problema. En este sentido

TABLA 4. Características de los pacientes que recaen

Recaídas	36	Infiltración en SNC	
Sexo		Sí	1 (3%)
Niños	23 (64%)	No	35 (97%)
Niñas	13 (36%)	Blastos en sangre periférica el día 8	
Tiempo a la recaída		< 1.000 blastos/ μ l	29 (80%)
Media/mediana (rango)	25/20 (2-109)	> 1.000 blastos/ μ l	7 (20%)
Precoz	25	Translocaciones	
Tardía	11	t(4;11)	1 (4%)
Edad (años)		t(9;22)	1 (4%)
Media/mediana (rango)	5,7/4,3 (1-16)	Blastos en médula ósea el día 33	
< 2	6 (17%)	< 5%	32 (89%)
2-6	19 (53%)	> 5%	4 (11%)
6-12	8 (22%)	Grupo de riesgo BFM	
> 12	3 (8%)	Estándar	13 (36%)
Protocolo BFM		Medio	14 (39%)
BFM83	2/9	Alto	9 (25%)
BFM86	3/26	Lugar de recaída	
BFM90	18/63	Médula ósea	29 (13%)
BFM95	13/134	SNC	5 (2%)
Inmunofenotipo		Teste	2 (1%)
B	26 (74%)	Estatus	
Común	20 (55%)	Muerto	27 (75%)
Pre-B	0 (0%)	Muerte por leucemia	25 (93%)
Pro-B	6 (17%)	Muerte por toxicidad	2 (7%)
T	10 (26%)	Vivo	9 (25%)
Leucocitos (cél./ μ l)		Trasplantados	
Media/mediana (rango)	118.632/25.000 (1.400-770.000)	Sí	16 (44%)
Hemoglobina (g/dl)		No	20 (56%)
Media/mediana (rango)	8,8/8,6 (3,2-13,4)	SG (IC)	10,72 \pm 8,49% (IC 95%: 6-27,3)
Plaquetas (cél./ μ l)		Seguimiento mediana (meses)	30
Media/mediana (rango)	94.200/59.000 (1.600-419.000)		

BFM: Berlín-Frankfurt-Münster; SNC: sistema nervioso central; SG: supervivencia global; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

el desarrollo de la detección de la EMR mediante citometría de flujo o reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real, resulta una prometedora estrategia¹⁷⁻¹⁹.

El pronóstico de los pacientes en recaída de LLA ha mejorado en los últimos años según la experiencia del grupo BFM hasta alcanzar 47 ± 3 . En nuestra serie la supervivencia global es baja (10,72%; IC 95%: 6-27,3). Los factores mayormente relacionados con la mala evolución en los pacientes en recaída los constituyen la recaída precoz, la presencia de más de 1.000 blastos/ μ l en sangre periférica el día 8 y la presencia de más del 5% de blastos en médula ósea el día 33 de tratamiento, en el análisis univariante. Además es interesante la relación estadística encontrada entre los pacientes con recaída

TABLA 5. Factores pronóstico en los pacientes que han recaído

Recaída	SG (IC 95%)	Log-rank test	p
Tiempo		17,19	0,000
Precoz	5,2 (4-15)		
Tardía	27,3 (0-68)		
Lugar		0,15	NS
Médula ósea	0		
Testes	100		
SNC	0,3 (0-53)		
Trasplante		0,15	NS
Sí	0		
No	26,6 (5,8-46,6)		

SG: supervivencia global; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NS: no significativo; SNC: sistema nervioso central.

TABLA 6. Relación estadística entre recaída precoz y características al diagnóstico (grupo de riesgo BFM, leucocitos, hemoglobina, blastos en sangre periférica el día 8 de tratamiento)

	Grupo de riesgo BFM	Leucocitos	Hemoglobina	Blastos el día 8
Recaída precoz	$\chi^2 = 2,138/p = 0,14$	$\chi^2 = 3,714/p = 0,05$	$\chi^2 = 4,8/p = 0,03$	$\chi^2 = 3,8/p = 0,05$

BFM: Berlín-Frankfurt-Münster.

precoz con hiperleucocitosis, concentraciones de hemoglobina mayores de 8 g/dl y la presencia de más de 1.000 blastos/ μ l en sangre periférica el día 8 de tratamiento. Aunque estas consideraciones están realizadas en un pequeño número de muestra, estos hallazgos sugieren la probable relación entre recaída precoz y alta carga blástica al diagnóstico²³.

A pesar de que no era objetivo primario del estudio, comprobamos cómo el trasplante de progenitores hematopoyéticos no mejora la supervivencia de los pacientes en recaída. Sin embargo, numerosos autores defienden el trasplante de progenitores hematopoyéticos HLA (*locus* del antígeno de histocompatibilidad) idéntico como la opción terapéutica ideal en niños con LLA de alto riesgo y recaída^{4,24,25}. Probablemente el escaso número de pacientes y la heterogeneidad de los procedimientos influyen en esta discrepancia.

A modo de conclusión referimos que actualmente no hay ningún factor pronóstico convencional con la suficiente sensibilidad y VPP para predecir las recaídas. Es necesario investigar nuevos factores de riesgo, validarlos y establecer tratamientos adaptados al riesgo en nuestra búsqueda de la curación total de la LLA infantil.

BIBLIOGRAFÍA

- Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;8:350:1535-48.
- Pui CH, Evans W. Acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med*. 1998;339:605-15.
- Carroll WL, Bhojwani D, Min D, Raetz E, Relling M, Davies S, et al. Pediatric acute lymphoblastic leucemia. *Haematology*. 2003 (ASH):102-31.
- Matsuzaki A, Nagatoshi Y, Inada H, Nakayama H, Yanai F, Ayukawa H, et al. Prognostic factors for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: Impact of allogeneic stem cell transplantation—a report from the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:111-20.
- Roy A, Cargill A, Love S, Moorman AV, Stoneham S, Lim A, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol*. 2005;130:67-75.
- Schrapppe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, et al. Long term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Münster. *Leukemia*. 2000;14:2205-22.
- Reiter A, Schrapppe M, Ludwig WD, Hiddeman W, Sauter S, Henze G, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood*. 1994;84:3122-33.
- Schrapppe M, Reiter A, Sauter S, Ludwig WD, Worman B, Harbott J, et al. Concept and interim result of the ALL-BFM90 therapy study in treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: The significance of initial therapy response in blood and bone marrow. *Klin Padiatr*. 1994;206: 208-21.
- Riehm H, Feickert HJ, Schrapppe M, Henze G, Schellong G. Therapy results in five ALL-BFM studies since 1970: Implications of risk factors for prognosis. *Haematol Blood Transfus*. 1987;30:139-46.
- Muller J, Kovacs G, Jakab Z, Renyi I, Galantai I, Bekesi A, et al. Treatment results with ALL-BFM95 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia in Hungary. *Orv Hetil*. 2005;146: 75-80.
- Stary J, Gajdos P, Blazek B, Ptozkova H, Mihal V, Popsilova D, et al. Improved results in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the ALL-BFM90 protocol in the Czech Republic. *Cas Lek Cesk*. 2003; 142:404-9.
- Miakova NV, Aleinikova OV, Hartmann R, Rudneva AE, Trubina NM, Fechina LG, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL-BFM90m protocol in the Russian Federation and the Republic of Belarus. *Vopr Onkol*. 2002;48:347-51.
- Miakova NV, Hartmann R, Rudneva AE, Trubina NM, Fechina LG, Timakov AM, et al. Results of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia according to the Berlin-Moscow-91 protocol in 1991-2000. *Vopr Onkol*. 2002;48:340-6.
- Magyarosy E. Hungarian experience in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Magy Onkol*. 2000;44:255-9.
- Saarinen-Pihkala UM, Gustafsson G, Carlsen N, Flaetstad T, Forestier E, Glomstein A, et al. Outcome of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL): Nordic results on an intensive regimen with restricted central nervous system irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:8-23.
- Derwich K, Kaczmarek-Kanold M, Wachowiak J, Balcerska A, Balwierz W, Chybizka A, et al. Treatment results in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. Report of the Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Przegl Lek*. 2004;2:49-52.
- Dworzak MN, Froschl G, Printz D, Mann G, Potschger U, Muhlegger N, et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;99:1952-8.
- Biondi A, Valsecchi MG, Seriu T, D'Aniello E, Willemse MJ, Fasching K, et al. Molecular detection of minimal residual disease is a strong predictive factor of relapse in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia with medium risk features. A case control study of the International BFM study group. *Leukemia*. 2000;14:1939-43.
- Bastida Vila P, Palacio García C, Solsona Riera M, Ortega Aramburu J, Sánchez de Toledo Codina J. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: A new concept of complete remission. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:390-5.
- Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Chiu CH, Yang CP, Huang IA. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of childhood t-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:135-8.
- Lauten M, Stanulla M, Zimmermann M, Welte K, Riehm H, Schrapppe M. Clinical outcome of patients with childhood acute lymphoblastic leukaemia and an initial leukaemic blood blast count of less than 1000 per microliter. *Klin Padiatr*. 2001;213:169-74.
- Dordelmann M, Reiter A, Borkhardt A, Ludwig WD, Gota N, Viehmann S. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1999;94:1209-17.
- Kamps WA, Veerman AJ, Van Wering ER, Van Weerden JF, Slater R, Van der Does-van der Berg A. Long-term follow-up of Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG) protocols for children with acute lymphoblastic leukemia, 1984-19. *Leukemia*. 2000;14:2240-6.
- Bunin N, Aplenc R, Kamani N, Shaw K, Cnaan A, Simms S. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:543-8.
- Bunin N, Carston M, Wall D, Adams R, Casper J, Kamani N, et al. Unrelated marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Blood*. 2002;99:3151-7.