



Original

Leucemia linfoblástica aguda T pediátrica: análisis de supervivencia y factores pronósticos en 4 protocolos consecutivos del grupo cooperativo multicéntrico SHOP[☆]

Susana Rives^{a,*}, Jesús Estella^a, Mireia Camós^b, Purificación García-Miguel^c, Amparo Verdeguer^d, José Miguel Couselo^e, María Tasso^f, Javier Molina^g, Pedro Gómez^h, Rafael Fernández-Delgadoⁱ, Aurora Navajas^j e Isabel Badell^k, en representación del grupo cooperativo SHOP (Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica)[◇]

^a Hematología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^b Laboratorio de Hematología, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital La Paz, Madrid, España

^d Departamento de Hemato-oncología Pediátrica, Hospital La Fe, Valencia, España

^e Departamento de Hemato-oncología Pediátrica, Hospital Xeral de Galicia, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^f Departamento de Hemato-oncología Pediátrica, Hospital Universitario de Alicante, Alicante, España

^g Departamento de Hemato-oncología Pediátrica, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, Navarra, España

^h Departamento de Hemato-oncología Pediátrica, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

ⁱ Departamento de Hemato-oncología Pediátrica, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, España

^j Departamento de Hemato-oncología Pediátrica, Hospital de Cruces, Bilbao, Bizkaia, España

^k Departamento de Hemato-oncología Pediátrica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de septiembre de 2011
Aceptado el 20 de diciembre de 2011
On-line el 28 de marzo de 2012

Palabras clave:

Leucemia linfoblástica aguda T
Pediátrica
Factores pronósticos

RESUMEN

Fundamento y objetivo: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica, con tasas de curación del 80-85%. En la LLA de fenotipo T (LLA-T, 15% de casos) los factores pronósticos no están bien definidos. Nuestro objetivo es analizar la supervivencia y los factores pronósticos clínicos en una serie de pacientes con LLA-T.

Pacientes y método: Se analizaron los niños con LLA-T (1-18 años) tratados según los protocolos SHOP/LLA-89/LLA-94/LLA-99/LLA-2005 (desde febrero de 1989 hasta noviembre de 2009) en 37 instituciones. **Resultados:** Se incluyeron 218 pacientes con LLA-T sobre un total de 1.652 LLA pediátricas. De ellos, 164 (75%) eran varones. La edad mediana fue de 7,8 años (extremos 1,3-18,6). La mediana de leucocitos fue $78,2 \times 10^9/l$ (extremos 0,8-930). Quince niños (6,8%) tuvieron infiltración del sistema nervioso central (SNC). En cuanto a la respuesta al tratamiento de inducción, 150 (75%) pacientes tenían menos de 5% de blastos en médula ósea del día +14 y 199 alcanzaron la remisión completa. La supervivencia global (SG) media (DE) a 60 meses para los protocolos SHOP/LLA-89, LLA-94 y LLA-99 fue del 48 (8), 49 (6) y 70 (6) %, respectivamente, y la SG a 48 meses para el protocolo SHOP/LLA-05 (protocolo en curso) del 74 (8) %. La mediana de seguimiento fue de 206, 152, 74 y 17 meses, respectivamente. El análisis de factores pronósticos no mostró diferencias significativas en cuanto a sexo ni edad. Resultaron significativos la cifra de leucocitos mayor o igual a $200 \times 10^9/l$ ($p = 0,024$), la infiltración del SNC al diagnóstico ($p < 0,006$), la respuesta al tratamiento (médula ósea día +14) ($p = 0,005$) y la remisión completa al final de la inducción ($p = 0,0000$).

Conclusiones: Los resultados obtenidos en la LLA-T con los protocolos SHOP/LLA-89 y SHOP/LLA-94 fueron inferiores a otros protocolos contemporáneos, pero la supervivencia mejoró en los 2 últimos protocolos. En concordancia con otras series de LLA-T, la respuesta al tratamiento fue el principal factor pronóstico.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] La primera firmante, Susana Rives, presenta este trabajo como parte de la investigación realizada para la obtención del título de Doctor en Medicina por la Universidad de Barcelona.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: srives@hsjdbcn.org (S. Rives).

◇ En el Anexo 1 se incluye los componentes del grupo.

T-cell pediatric acute lymphoblastic leukemia: analysis of survival and prognostic factors in 4 consecutive protocols of the Spanish cooperative study group SHOP

ABSTRACT

Keywords:

T-cell acute lymphoblastic leukemia
Pediatric
Prognostic factors

Background and objectives: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent cancer in childhood, with cure rates of 80-85%. In T-cell ALL (15% of ALL), prognostic factors are ill defined. We aimed to describe the event-free survival (EFS) and analyze clinical prognostic factors in a series of pediatric T-ALL of 4 consecutive clinical trials.

Patients and methods: Children with T-ALL aged 1-18 years treated in 37 institutions in Spain were enrolled in 4 consecutive trials from February-1989 to November-2009.

Results: A total of 218 T-ALL patients out of 1,652 pediatric ALL were evaluable during the study period (SHOP/ALL-89: 35, ALL-94: 63, ALL-99: 62, ALL-2005: 58). There were 164 boys (75%). Median age (years) was 7.8 range (1.3-18.6). Median leukocytes ($10^9/L$) was 78.2, range 0.8-930. Fifteen (6.8%) children had central nervous system (CNS) involvement at diagnosis. Regarding response to induction treatment, 150 (75%) patients had less than 5% blasts on day-14 bone marrow and 199 achieved complete remission at the end of induction. Overall survival (OS) at 60 months for SHOP/ALL-89, ALL-94, ALL-99 was 48 (8), 49 (6), 70 (6)%, respectively, and at 48 months for SHOP/ALL-2005 (ongoing protocol) was 74 (8)%. Median follow-up (months) was 206, 152, 74 and 17 respectively. Analysis of prognostic factors revealed no statistical differences regarding sex or age. Leukocyte count over $200 \times 10^9/l$ ($P = .024$), CNS infiltration at diagnosis ($P < .006$) and treatment response had prognostic significance (end-induction complete remission) ($P = .0000$), day 14-bone marrow ($P = .005$).

Conclusions: Results for the SHOP/ALL-89 and ALL-94 protocols were inferior to other contemporary protocols but there has been an improvement in survival in the 2 last trials. In line with other T-ALL series, response to treatment had the strongest prognostic impact.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica. Esta enfermedad constituye uno de los éxitos del tratamiento oncológico, con tasas de curación mayores al 80% en la actualidad¹. Esta mejora se debe en gran medida a la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo de recaída y adaptación de la intensidad de tratamiento en cada subgrupo.

Si bien la tasa de curación es elevada, el pronóstico no es igual en todos los casos y todavía fallecen por la enfermedad un 20%. En determinados subgrupos de LLA, el índice de fracaso del tratamiento es mayor. Así, la mayoría de grupos cooperativos obtienen peores resultados en las LLA de estirpe T (LLA-T) que en las LLA de estirpe B¹⁻³. Entre los factores utilizados para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo están la edad, la cifra de leucocitos, la citogenética, el fenotipo (T o B) y la respuesta precoz al tratamiento¹. En la última década, ha adquirido gran importancia pronóstica la valoración de la respuesta a la quimioterapia mediante la determinación de la enfermedad residual mínima (ERM) en distintos momentos del tratamiento^{4,5}. En la LLA-T (10-15% de la LLA pediátrica), con la excepción de la respuesta al tratamiento (citológica y por ERM), los factores pronósticos mencionados anteriormente carecen del valor predictivo que tienen en los demás subgrupos^{6,7}. La LLA-T tiene una marcada heterogeneidad clínica y biológica. Pese a que ha habido un gran avance en el conocimiento de la biología de este tipo de leucemias⁸⁻¹⁰, no ha habido una traducción de dichos conocimientos a los protocolos de tratamiento. Resulta, por tanto, difícil identificar qué pacientes con LLA-T tienen un riesgo aumentado de recidiva. Además, la recaída en estos pacientes tiene muy mal pronóstico, con una supervivencia a los 5 años inferior al 25%¹¹. Se hace necesario, pues, estudiar series amplias de pacientes con LLA-T tratados de forma homogénea para identificar factores pronósticos específicos de este subgrupo de LLA.

En el presente estudio, analizamos una serie importante de pacientes con LLA-T, tratados de forma homogénea según los protocolos cooperativos de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica (SHOP) durante un período de más de 20 años (1989-2009). Se describen las características clínicas al diagnóstico

y se analizan la supervivencia y los factores pronósticos de recaída y de fracaso del tratamiento en pacientes con LLA-T tratados en 4 protocolos sucesivos.

Pacientes y método

Características del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se analiza el subgrupo de pacientes con LLA-T del total de pacientes con LLA pediátrica incluidos en 4 protocolos multicéntricos consecutivos de la SHOP.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron: edad entre 1 y 18 años, diagnóstico de LLA de fenotipo T, no haber recibido tratamiento citostático previo o corticoides durante más de una semana y recibir tratamiento según protocolos de la SHOP en alguno de los distintos centros del grupo cooperativo.

Pacientes

Durante el período comprendido entre febrero de 1989 y noviembre de 2009 se diagnosticaron de LLA 1.652 pacientes pediátricos en 37 centros distintos (la lista de los centros se detalla en el anexo). En 218 pacientes la leucemia fue de fenotipo T. Los resultados globales (LLA de estirpe B y T) obtenidos en los pacientes incluidos en los protocolos SHOP/LLA-89 y LLA-94 se publicaron con anterioridad¹².

Estudios diagnósticos y de seguimiento

Estudio morfológico

El diagnóstico de LLA se basó en la presencia de blastos de morfología linfocítica en médula ósea. Se realizaron las principales técnicas citoquímicas: mieloperoxidasa, fosfatasa ácida y *periodic acid-Schiff* (PAS, «ácido periódico Schiff»).

Estudio inmunofenotípico

Se estudió mediante citometría de flujo el inmunofenotipo de la población blástica con marcadores de las 3 líneas hematopoyéticas. La positividad se definió como la detección de un marcador en un 20% o más de los blastos.

Estudio citogenético

El análisis citogenético sobre las muestras al diagnóstico se realizó en médula ósea y/o sangre periférica. Inmediatamente tras su obtención, las muestras se procesaron para su cultivo. Las metafases obtenidas se tiñeron según la técnica de bandeado de Giemsa (bandas G).

Estudios genéticos moleculares

En los 2 últimos protocolos se realizó de forma sistemática el estudio de reordenamiento del gen *MLL* por *fluorescence in situ hybridization* (FISH, «hibridación *in situ* con fluorescencia») y del gen de fusión *BCR-ABL1* por *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR, «reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real») cualitativa, RT-PCR cuantitativa y/o por FISH. Estos estudios se realizaron en distintos centros y de forma no centralizada. De manera optativa, en algunos centros se realizó, en los casos de LLA-T, el estudio de reordenamiento del receptor de células T.

Estudio de enfermedad residual mínima

Desde el protocolo SHOP/LLA-2005, la realización de estudios en médula ósea de ERM por citometría de flujo fue obligatoria. La ERM se analizó en los siguientes momentos del tratamiento: día +14, final de inducción, final de consolidación, final de intensificación, final de primer año de mantenimiento y final de tratamiento. En los casos de muy alto riesgo, la ERM se analizó también después de 3 bloques de intensificación y antes de la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. El análisis de la ERM por citometría de flujo no se realizó de forma centralizada, si bien se estableció un número mínimo de marcadores (anticuerpos monoclonales) y se escogieron unos laboratorios como centros de referencia para la cuantificación de la ERM. A todos los centros del grupo SHOP se les ofreció la posibilidad de envío de muestras a los laboratorios de referencia (anexo).

Tratamiento

Todos los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico según los protocolos SHOP/LLA-89 (febrero 1989-febrero 1994), SHOP/LLA-94 (marzo 1994-julio 1999), SHOP/LLA-99 (agosto 1999-febrero 2005) y SHOP/LLA-2005 (desde marzo 2005, protocolo en activo).

Tabla 1

Protocolo de tratamiento de SHOP/LLA-99 y SHOP/LLA-2005 para pacientes de riesgo alto

	SHOP/LLA-99		SHOP/LLA-2005	
	mg/m ²	Días	mg/m ²	Días
Inducción				
Prednisona	60	1 al 28	60	1 al 28
Vincristina*	1,5	1, 8, 15, 22	1,5	1, 8, 15, 22
Daunorrubicina [†]	60	1 y 2	60	1 y 2
Asparaginasa [‡]	15.000	16 al 20 23 al 27	10.000	15, 17, 19, 21, 23 27, 29, 31, 33 y 35
Ciclofosfamida	1.000	15 y 36	1.000	15 y 36
Metotrexato [§]	3.000	15	No administrado en fase de inducción	
TIT		1,8 y 15		1,8 y 15
Consolidación				
Metotrexato [¶]	3.000	1, 15, 29	5.000	1, 15, 29
Mercaptopurina**	60	Diaria	60	Diaria
Citarabina	1.000	43 y 44 (cada 12 h, 4 dosis)	1.000	43 y 44 (cada 12 h, 4 dosis)
TIT		1, 15, 29 y 43		1, 15 29 y 43
Intensificación				
Dexametasona	10	1 al 15 y descenso en 7 días	8	1 al 15 y descenso en 7 días
Vincristina*	1,5	1, 8, 15, 22	1,5	1, 8, 15, 22
Epiadriamicina	25	1, 8, 15	25	1 y 8
Asparaginasa [‡]	15.000	9 al 13 y 16 al 20	10.000	1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
Ciclofosfamida	1.000	22	1.000	22
Metotrexato [§]	3.000	22	5.000	22
Citarabina	200	30 al 34	200	30 al 34
TIT		1,8 y 22		1, 8 y 22
Mantenimiento				
Mercaptopurina**	60	Diaria (oral)	60	Diaria (oral)
Metotrexato	20	Semanal (intramuscular)	20	Semanal (intramuscular)
TIT ††				
Radioterapia craneoespinal ^{†††}				
Reinducciones^{§§}				
Prednisona	40	1 al 7	40	1 al 7
Vincristina*	1,5	1	1,5	1
Asparaginasa [‡]	20.000	Cada 8 semanas (total 5 dosis)	10.000	Cada 8 semanas (total 4 dosis)
Ciclofosfamida	1.000	Cada 8 semanas (total 4 dosis)	1.000	Cada 8 semanas (total 4 dosis)

Todos los citostáticos se administran por vía intravenosa salvo si se especifica otra vía. *Dosis máxima 2 mg. [†]Infusión 24 h. [‡]Asparaginasa de *E. coli*, intramuscular. [§]Administrado en 4 h, rescate con folinato 15 mg/m²/6 h desde 24 h del inicio de metotrexato hasta alcanzar niveles séricos < 2 × 10⁻⁷M. ^{||}Tratamiento intratecal triple: metotrexato, hidrocortisona y citarabina, dosis adaptada según edad. [¶]Administrado en 24 h, rescate con folinato 15 mg/m²/6 h desde 36 h del inicio de metotrexato hasta alcanzar valores séricos < 2 × 10⁻⁷M. ^{**}Dosis inicial, después ajustada a leucocitos 2-3 × 10⁹/l. ^{††}Tratamiento intratecal triple mensual durante 4 meses. ^{†††}Radioterapia craneoespinal solo en el tratamiento de pacientes con infiltración del SNC (18 Gy craneal y 6 Gy espinal). Radioterapia craneal profiláctica (12 Gys) en LLA-T con leucocitos > 50 × 10⁹/l y LLA-línea B con leucocitos > 100.000 × 10⁹/l en el protocolo SHOP/LLA-99 o en LLA-T y leucocitos > 100 × 10⁹/l en el protocolo SHOP/LLA-2005. Inicio de la radioterapia a principio del mantenimiento y suspensión posterior de las dosis de TIT. ^{§§}Total de 9 ciclos de reinducción en el protocolo LLA/SHOP-99 y de 8 en el protocolo LLA/SHOP-2005.

Los detalles del tratamiento y de los grupos de riesgo de los 2 primeros protocolos (SHOP/LLA-89 y SHOP/LLA-94) se han publicado¹². El tratamiento de los 2 últimos protocolos (SHOP/LLA-99 y SHOP/LLA-2005) se describe en las tablas 1 y 2. Los pacientes recibían tratamiento de distinta intensidad según el grupo de riesgo al que pertenecieran. En los 2 últimos protocolos, los grupos de riesgo se definían según los siguientes criterios:

- 1) Riesgo estándar: edad entre 1 y 9 años, leucocitos al diagnóstico inferiores a $20 \times 10^9/l$, ausencia de afectación extramedular, fenotipo B común, citogenética favorable, buena respuesta en el día +14 (menos del 5% de blastos en médula ósea) y al final del tratamiento (obtención de remisión completa [RC] al final de la inducción). Además, en el protocolo 2005 la ERM debía ser inferior a 0,1% al final de la inducción. Se debían cumplir todas las condiciones para permanecer en este grupo.
- 2) Riesgo alto: pacientes de edad igual o mayor a 10 años, inmunofenotipo distinto al B común, leucocitos entre 20 y $200 \times 10^9/l$, citogenética desfavorable, afectación extramedular (sistema nervioso central [SNC] o testes) y aquellos pacientes de riesgo estándar con más de un 5% de blastos en médula ósea en el día +14. En el protocolo 2005 pasaban a este grupo también aquellos pacientes de riesgo estándar que al final de la inducción tenían una ERM superior o igual a 0,1%.
- 3) Riesgo muy alto: aquellos pacientes que presentaran al menos uno de los siguientes criterios: a) leucocitos superiores a $200 \times 10^9/l$; b) citogenética muy desfavorable, y c) pacientes de alto riesgo con más de un 5% de blastos en médula ósea en el día +14. Los pacientes que no alcanzaran la RC al final de tratamiento salían de protocolo. En el protocolo 2005 pasaban a muy alto riesgo aquellos pacientes en los que la ERM fuera superior a 0,1% al final de la consolidación.

La citogenética se definió como favorable, desfavorable o muy desfavorable según se cumplieran los siguientes criterios:

- 1) Citogenética favorable: citogenética normal, traslocación t(12;21) (o reordenamiento *TEL-RUNX1*) e hiperdiploidía alta (51 a 81 cromosomas o índice de ADN superior o igual a 1,16), y en ausencia de citogenética desfavorable o muy desfavorable.
- 2) Citogenética desfavorable: hiperdiploidía baja, de 47 a 50 cromosomas (o índice de ADN entre 1 y 1,15), hipodiploidía de 30 a 45 cromosomas (o índice de ADN entre 0,6 y 0,99), casi tetraploidía de 82 a 94 cromosomas (o índice superior a 1,78), cualquier alteración estructural excepto la traslocación t(12;21), que es favorable, y las traslocaciones t(9;22) y t(4;11), que son muy desfavorables.
- 3) Citogenética muy desfavorable: casi haploidía de 23 a 28 cromosomas (o índice de ADN inferior a 0,6), presencia del cromosoma Filadelfia (o traslocación t[9;22] o reordenamiento *BCR-ABL1*) y traslocación t(4;11) con reordenamiento del gen *MLL*.

Definiciones empleadas

- *Infiltración del SNC*, definida como: a) presencia de más de 5 leucocitos por microlitro en una muestra de líquido céfalorraquídeo en la que se identifican por citología linfoblastos; b) presencia de parálisis de par craneal sin otra causa aparente que la propia enfermedad, o c) presencia de infiltrados cerebrales o de médula espinal documentados por pruebas de imagen (resonancia magnética o tomografía computarizada).
- *RC*: infiltración blástica medular inferior al 5% en presencia de un aspirado medular valorable, con celularidad normal junto con recuperación de cifras hemoperiféricas. Estos criterios deben

Tabla 2
Protocolo de tratamiento de SHOP/LLA-99 y SHOP/LLA-2005 para pacientes de riesgo muy alto

	SHOP/LLA-99		SHOP/LLA-2005	
Inducción	Igual que la inducción de riesgo alto		Igual que la inducción de riesgo alto	
Consolidación	Igual que la consolidación de riesgo alto, seguida de 3 a 5 bloques		Igual que la consolidación de riesgo alto, seguida de 3 a 5 bloques	
	mg/m ²	Días	mg/m ²	Días
Bloques A (y A_{bis})				
Dexametasona	20	1 al 6	20	1 al 6
Vincristina*	1,5	1 y 8	1,5	1 y 8
Metotrexato [†]	3.000	1	5.000	1
Asparaginasa [‡]	25.000	6	10.000	6
Citarabina	1.000	4 y 5 (cada 12 h, 4 dosis)	1.000	4 y 5 (cada 12 h, 4 dosis)
TIT [§]		1		1
Bloque B (y B_{bis})				
Dexametasona	20	1 al 6	20	1 al 6
Vincristina*	1,5	1 y 8	1,5	1 y 8
Daunorrubicina	60	1	60	1
Ciclofosfamida	200	2 al 6	200	2 al 6
Metotrexato [†]	3.000	6	5.000	6
Asparaginasa [‡]	25.000	7	10.000	7
TIT [§]		1		1
Bloque C				
Dexametasona	20	1 al 6	20	1 al 6
Citarabina	1.000	1 y 2 (cada 12 h, 4 dosis)	1.000	1 y 2 (cada 12 h, 4 dosis)
Asparaginasa [‡]	25.000	2	10.000	2
Etopósido	100	3 al 5 (cada 12 h, 5 dosis)	100	3 al 5 (cada 12 h, 5 dosis)
TIT [§]		1		1

Todos los citostáticos se administran por vía intravenosa salvo si se especifica otra vía. *Dosis máxima 2 mg. [†]Administrado en 24 h, rescate con folinato 15 mg/m²/6 h desde 36 h del inicio de metotrexato hasta alcanzar niveles séricos $< 2 \times 10^{-7}M$. [‡]Asparaginasa de *E. coli*, administrada intramuscular. [§]Tratamiento intratecal triple: metotrexato, hidrocortisona y citarabina, dosis adaptada según edad. ^{||}Administrada en 24 h. [¶]Administrado en 4 horas, rescate con folinato 15 mg/m²/6 h desde 24 h del inicio de metotrexato hasta alcanzar valores séricos $< 2 \times 10^{-7}M$.

cumplirse en ausencia de infiltrados extramedulares y de sintomatología clínica de la enfermedad.

- *Recidiva*: reaparición de infiltración blástica medular citológica y/o en localización extramedular, como SNC, testes, cutánea u otras.
- *Supervivencia global (SG)*: tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o fecha de la última visita.
- *Supervivencia libre de evento (SLE)*: tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la ocurrencia de fallecimiento por cualquier causa, recaída o segunda neoplasia, o hasta la fecha de la última visita.
- *Supervivencia libre de recaída (SLR)*: tiempo transcurrido desde la obtención de la remisión completa hasta la ocurrencia de recaída o fallecimiento por cualquier causa o hasta la fecha de la última visita.

Variables

En este trabajo se analizaron variables clínico-analíticas al diagnóstico: edad (puntos de corte de 10 y 15 años), sexo, presencia de masa mediastínica y cifra de leucocitos (distintos puntos de corte: 20, 50, 100, 200 y $300 \times 10^9/l$). También se analizaron variables evolutivas: respuesta al tratamiento en el día +14, RC al final de la inducción y supervivencia (SG, SLE y SLR).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete informático SPSS® para Windows®, versión 17.0. Se utilizaron, además del análisis descriptivo, las pruebas de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, con el test estadístico Log-rank. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de la χ^2 al cuadrado o prueba exacta de Fisher y las continuas mediante t de Student o U de Mann-Whitney.

Aspectos éticos

Los protocolos se aprobaron por el Comité Ético del centro coordinador del estudio (Hospital de Sant Pau i la Santa Creu) y se llevaron a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes, padres o tutores en todos los casos del estudio.

Resultados

Durante el período de estudio cumplieron los criterios de inclusión 218 pacientes con LLA-T sobre un total de 1.652 casos con

LLA en edades comprendidas entre 1 y 18 años. De ellos, 164 (75%) eran varones. La edad mediana fue de 7,8 años (extremos 1,3-18,6). La mediana de leucocitos fue $78,2 \times 10^9/l$ (extremos 0,8-930). Ciento veintitrés pacientes (56%) tenían masa mediastínica y 15 niños (6,8%), infiltración del SNC. No hubo diferencias significativas en los protocolos sucesivos en cuanto a las principales características clínicas de los pacientes al diagnóstico. En cuanto a la respuesta al tratamiento de inducción, 150 (69%) pacientes tenían menos de 5% de blastos en médula ósea en el día +14 de tratamiento y 199 alcanzaron la RC al final de la inducción. Once pacientes fallecieron durante esta fase del tratamiento. En 3 de ellos la causa de la muerte fue sepsis y en un paciente en cada caso las causas fueron aspergilosis pulmonar invasiva, miocardiopatía, muerte súbita, distrés respiratorio agudo, fracaso multiorgánico por toxicidad, fallo hepático fulminante, candidiasis sistémica y hemorragia cerebral. Ocho pacientes no alcanzaron la RC al final de la inducción. De los 199 que alcanzaron la RC, 62 recayeron, 8 murieron en primera RC y 3 fallecieron por segundas neoplasias (histiocitosis de células de Langerhans, linfoma cutáneo y tumor en SNC) (tabla 3). Las causas de fallecimiento en primera RC fueron toxicidad relacionada con el trasplante de progenitores hemopoyéticos (4 pacientes), sepsis (2 pacientes), neumopatía intersticial (un paciente) y hemorragia cerebral (un paciente).

Las probabilidades medias (DE) de SG y de SLE a los 60 meses de la serie global de LLA-T fueron del 59 (4) y del 53 (4) %, respectivamente, con una mediana de seguimiento de 67 meses (figura 1A). En cuanto a la SG y la SLE a los 60 meses en los pacientes tratados en los distintos protocolos sucesivos, fueron en el protocolo SHOP/LLA-89 del 48 (8) y 43 (8) %, respectivamente, en el SHOP/LLA-94 del 49 (6) y 44 (6) %, respectivamente, y en el SHOP/LLA-99 del 70 (6) y 61 (6) %, respectivamente. La SG y la SLE a los 48 meses para el protocolo SHOP/LLA-2005 (protocolo en curso) fueron del 74 (8) y 73 (7) %, respectivamente (fig. 1B). La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 206, 152, 74 y 17 meses para los protocolos SHOP/LLA-89, LLA-94, LLA-99 y LLA-2005, respectivamente.

El análisis de factores pronósticos no mostró diferencias significativas en cuanto a sexo ni edad (figura 2). La cifra de leucocitos al diagnóstico no resultó significativa tomando los puntos de corte utilizados en la mayoría de protocolos de LLA para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo (20 o $50 \times 10^9/l$). Sin embargo, el punto de corte de $200 \times 10^9/l$, en el que se hallan el 27% de los pacientes de esta serie, obtuvo valor pronóstico, tanto para la SG como para la SLE (figura 2). Así, la probabilidad media (DE) de SLE a los 60 meses fue del 57 (4) y 44 (7) % para los

Tabla 3
Resultados del tratamiento en LLA-T en los protocolos SHOP (LLA-89, LLA-94, LLA-99 y LLA-2005)

Tratamiento de inducción	Total n=218	SHOP 89+94, n= 98	SHOP 99+2005, n= 120
Médula ósea día +14 (< 5% blastos)	150 (69%)	57 (58%)	93 (78%)
RC final inducción	199 (91%)	86 (88%)	113 (94%)
Muerte en inducción	11 (5%)	6 (6,1%)	5 (4%)
No respuesta (refractoriedad)	8 (3,7%)	6 (6,1%)	2 (1,7%)
Estado de las RC			
RC continuada	120 (55%)	41 (42%)	79 (66%)
Recaída	62 (28%)	39 (40%)	23 (19%)
Recaída medular	37 (17%)	24 (25%)	13 (11%)
Recaída SNC			
Aislada	7 (3,2%)	5 (5,1%)	2 (1,6%)
Combinada	6 (2,7%)	6 (6,1%)	0
Recaída testes			
Aislada	4 (1,8%)	1 (1%)	3 (2,5%)
Combinada	5 (2,2%)	2 (2,1%)	3 (2,5%)
Segundos tumores	3 (1,4%)	2 (2%)	1 (0,8%)
Muerte en RC	14 (6,4%)	4 (4,1%)	10 (8,3%)

LLA-T: leucemia linfoblástica aguda de fenotipo T; RC: remisión completa; SHOP: Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica; SNC: sistema nervioso central.

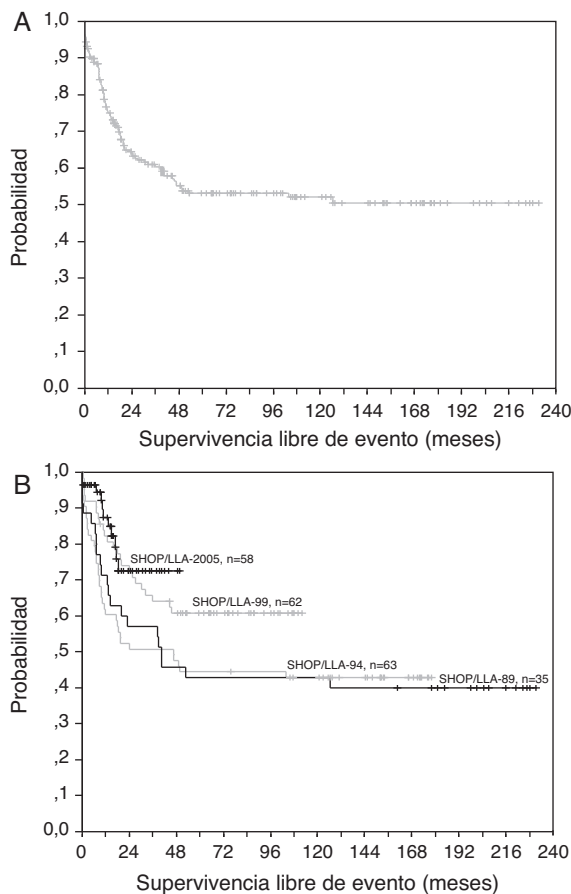


Figura 1. Probabilidad de supervivencia libre de evento (SLE) de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de fenotipo T (LLA-T) tratados con los protocolos de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica (SHOP). (A) serie global y (B) probabilidad de SLE según el protocolo SHOP de tratamiento recibido (SHOP/LLA-89, LLA-94, LLA-99 y LLA-2005).

pacientes con menos y con más de $200 \times 10^9/l$, respectivamente ($p = 0,028$). El valor pronóstico de la hiperleucocitosis fue más importante en los 2 protocolos más recientes (SHOP/LLA-99 y 2005), con una SLE a los 60 meses de 68 (6) y de 51 (9) % para los pacientes con menos y con más de $200 \times 10^9/l$, respectivamente ($p = 0,016$). Otro parámetro al diagnóstico que resultó significativo fue la infiltración del SNC, tanto para la SG como para la SLE. La SLE a los 60 meses fue de 55 (4) % para los pacientes sin infiltración y de 27 (1) % para aquellos con infiltración de SNC ($p < 0,006$) (fig. 2). Si bien se observaron más casos de hiperleucocitosis entre los pacientes con infiltración del SNC, esta mantenía valor pronóstico adverso en el grupo de pacientes con cifras de leucocitos inferiores a $200 \times 10^9/l$. En este subgrupo de pacientes con cifra de leucocitos al diagnóstico inferior a $200 \times 10^9/l$, la SLE a los 60 meses fue de 58 (4) y de 16,7 (15) % para aquellos sin o con infiltración del SNC, respectivamente ($p = 0,008$). Respecto a la respuesta al tratamiento, fueron significativas tanto la respuesta precoz al tratamiento como la consecución de RC al final de la inducción, tanto para la SG como para la SLE. Así, la probabilidad de SLE a 60 meses para los pacientes con buena respuesta en el día +14 (menos de 5% de blastos en médula ósea) fue del 60 (4) % y para los que tenían 5% o más blastos dicho día fue del 38 (7) % ($p = 0,005$). La SG y la SLE a 60 meses en los pacientes que alcanzaron la RC al final de inducción fue del 64 (4) y 58 (4) %, respectivamente, mientras que ningún paciente sobrevivió entre los que no alcanzaron la RC al final de la inducción ($p = 0,0000$) (figura 2).

Por último, se analizó el efecto del protocolo de tratamiento recibido sobre la supervivencia. Para su análisis se procedió a

agrupar a los pacientes tratados con los 2 primeros protocolos, por un lado, y a los tratados con los 2 últimos, por otro. Esto se realizó tras comprobar que no había diferencias significativas en las características clínicas de los pacientes al diagnóstico en los protocolos sucesivos. Tampoco se hallaron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes tratados con los 2 primeros protocolos entre sí (SHOP/LLA-89 y SHOP/LLA-94) ni entre aquellos tratados con los 2 últimos (SHOP/LLA-99 y SHOP/LLA-2005). Con los 2 protocolos más recientes se consiguió una mejoría significativa en la supervivencia de los pacientes con LLA-T. Así, la probabilidad media de SLE a los 60 meses fue de 44 (5) % en los protocolos SHOP/LLA-89 + 94 frente a 63 (5) % en los protocolos SHOP/LLA-99 + 2005 ($p = 0,003$). De igual modo, también se mejoró la SG, que fue a 60 meses del 49 (5) % en los protocolos SHOP/LLA-89 + 94 frente a 69 (5) % en los protocolos SHOP/LLA-99 + 2005 ($p = 0,002$). Esta mejoría se debió principalmente a un menor índice de recaídas en los 2 últimos protocolos (tabla 3 y fig. 3).

Discusión

En este trabajo describimos los resultados de una serie amplia de casos con LLA-T tratados durante un período de 20 años en el seno del grupo cooperativo SHOP y mostramos una mejoría significativa en los resultados obtenidos con los 2 últimos protocolos de tratamiento. Además, identificamos factores clínicos con valor pronóstico que pueden contribuir a una mejor estratificación de los pacientes con este tipo de LLA.

Las características clínicas al diagnóstico de los niños con LLA-T incluidos en este estudio son comparables a las halladas en otras series de pacientes pediátricos con LLA-T^{13,14}, con un claro predominio de varones, una mediana de edad superior a la de la LLA de línea B, una proporción elevada de casos con masa mediastínica e hiperleucocitosis y una mayor frecuencia de infiltración del SNC.

Los resultados obtenidos con los 2 primeros protocolos SHOP (LLA-89 y LLA-94) en este subgrupo de pacientes fueron inferiores a los descritos en otras series contemporáneas^{2,15,16} y se deben, principalmente, a una mayor tasa de recaídas. Estas alcanzaron un 40% de los casos frente a un 11-30% de otras series coetáneas^{16,17}. Ante estos resultados, el grupo SHOP realizó cambios en su protocolo SHOP/LLA-99 destinados a disminuir las recaídas en los pacientes con LLA-T. Las principales modificaciones fueron el aumento de dosis de ciclofosfamida y de L-asparaginasa, citostáticos con gran actividad en la LLA-T¹⁶. Con el mismo objetivo, en el protocolo SHOP/LLA-2005, la dosis de metotrexato sistémico se incrementó y pasó de 3 a 5 g/m². Esta última dosis la aplican otros grupos^{1,18} y viene refrendada por estudios farmacodinámicos que demuestran que el linfoblasto de línea T necesita estas dosis para alcanzar concentraciones intracelulares adecuadas¹⁹. Otro cambio de este último protocolo consistió en la estratificación de los pacientes según los niveles de ERM. Con las modificaciones realizadas en los 2 últimos protocolos se consiguió una mejoría importante y con significación estadística de los resultados de supervivencia. Así, se ha pasado de una SLE a 60 meses de 44 a 63% en los protocolos SHOP/LLA-89 + 94 y los protocolos SHOP/LLA-99 + 2005, respectivamente (fig. 3). Si bien creemos que la mejoría se debe en gran medida a los cambios descritos en la quimioterapia entre los 2 primeros protocolos y los 2 últimos, deben tenerse en cuenta las limitaciones inherentes a toda comparación con controles históricos.

En este trabajo se han identificado varios factores pronósticos clínicos en el subgrupo de pacientes con LLA-T. Dos de ellos están presentes ya en el momento del diagnóstico (leucocitosis superior a $200 \times 10^9/l$ e infiltración del SNC) y 2 son variables evolutivas obtenidas durante el primer mes de tratamiento (respuesta al tratamiento en el día +14 y al final de la inducción).

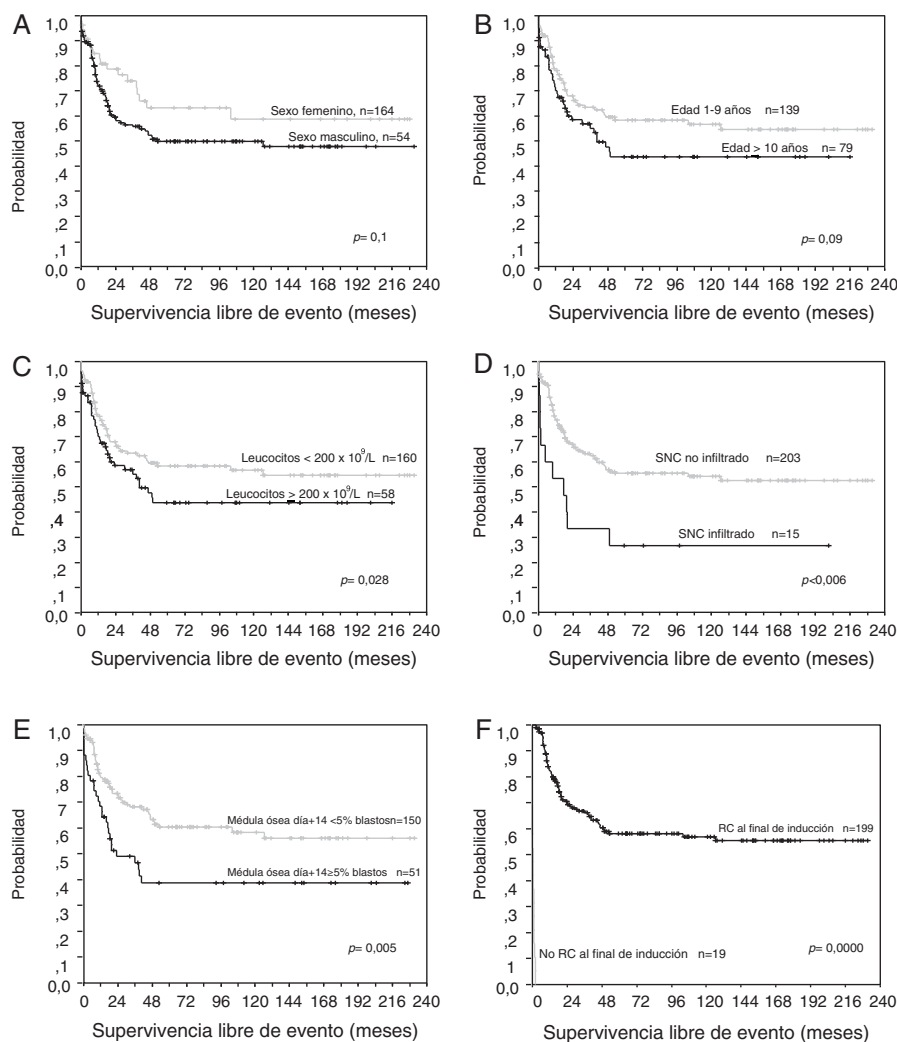


Figura 2. Probabilidad de supervivencia libre de evento (SLE) según variables al diagnóstico: (A) sexo, (B) edad, (C) leucocitos y (D) infiltración del SNC, y probabilidad de SLE según respuesta al tratamiento: (E) respuesta precoz (médula ósea día +14) y (F) remisión completa al final de la inducción.

La edad no tuvo valor pronóstico. Precisamente, el valor pronóstico de la edad en los pacientes con LLA-T, a diferencia de lo que ocurre en la LLA de línea B, varía según las series publicadas^{6,16}. Lo mismo sucede con los demás factores pronósticos identificados^{14,20}, con excepción de la respuesta precoz al tratamiento²¹. Estas discrepancias entre series podrían deberse a diferencias en el tratamiento que neutralizaran el efecto adverso de algunos de ellos. Sin embargo, el factor pronóstico más relevante de nuestra serie, la respuesta precoz al tratamiento, sí concuerda con lo hallado en otros grupos de trabajo^{2,21}. Así, resultaron factores pronósticos significativos tanto la respuesta precoz en el día +14 (SG a 60 meses de 69 frente a 38%, $p=0,005$), como al final de la inducción (SG a 60 meses de 64 frente a 0%, $p=0,0000$). Otras variables de respuesta al tratamiento con gran importancia pronóstica en otras series son la respuesta a una semana de prednisona (más una dosis de metotrexato intratecal) y la ERM⁷. La respuesta a una semana de prednisona permite la identificación de alrededor de un 25-30% de pacientes con LLA-T que son malos respondedores (> 1.000 blastos/microlitro en sangre periférica en el día +7) y que tienen un elevado riesgo de recaída¹³. Este parámetro no se pudo analizar en nuestra serie por carecer los protocolos SHOP/LLA de esta fase de tratamiento con prednisona. Respecto a la ERM, esta se analiza desde el último protocolo (SHOP/LLA-2005) y el análisis de su valor pronóstico debe esperar a alcanzar una mayor

mediana de seguimiento, por ahora muy corta. Si bien todavía no podemos analizar el valor pronóstico de este parámetro en nuestra serie, este es en la actualidad uno de los principales factores pronósticos en la LLA. La ERM no solo tiene valor pronóstico, sino que se ha incorporado en los protocolos terapéuticos para estratificar a los pacientes y dirigir la intensidad de tratamiento, de acuerdo con los niveles alcanzados de ERM en distintos momentos del tratamiento^{1,15}.

En cuanto a factores biológicos con valor pronóstico, a diferencia de la LLA de línea B, en la LLA-T estos están poco definidos y dependen del protocolo de tratamiento en el que se analicen. Esto sucede tanto para parámetros favorables (mutaciones en *NOTCH1*)^{22,23} como para otros adversos (sobreexpresión de *TLX3/HOX11L2*)^{24,25}. Recientemente, se ha descrito un subgrupo de LLA-T con muy mal pronóstico, que corresponde a un estadio madurativo muy precoz del linfoblasto T (*early T precursor*) y que se puede identificar fácilmente por su inmunofenotipo²⁶. Con excepción de este subgrupo (12% de las LLA-T), el inmunofenotipo y el estadio madurativo del linfoblasto T no permite distinguir claros grupos pronósticos^{27,28}. Se hace, pues, necesario identificar factores biológicos en la LLA-T que contribuyan a estratificar mejor a los pacientes o incluso que permitan aplicar tratamientos dirigidos a las lesiones moleculares subyacentes, como ya sucede en la LLA Filadelfia positiva^{29,30}.

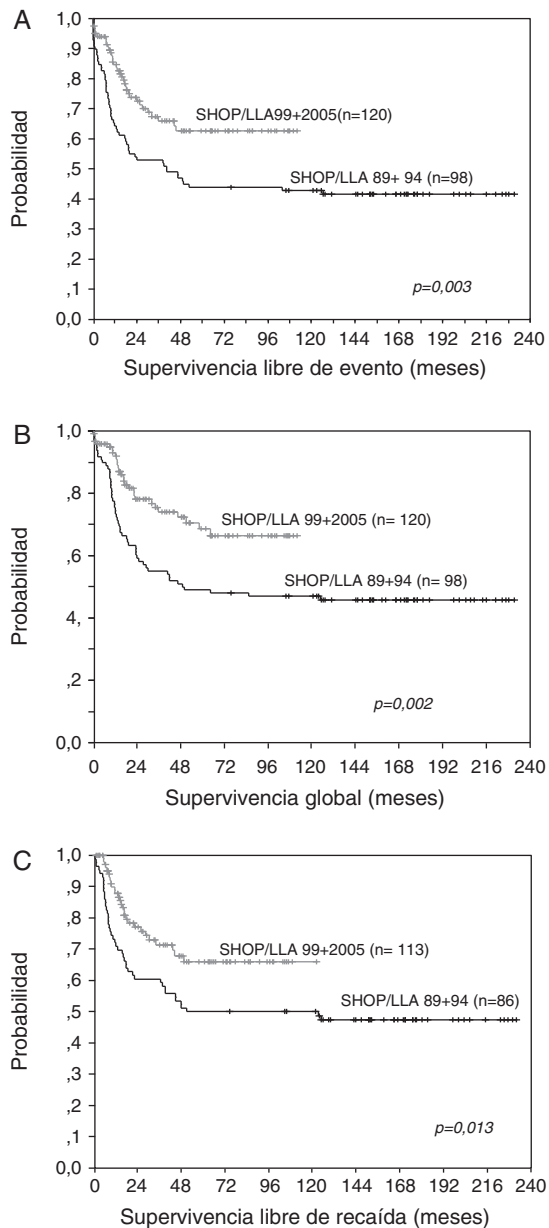


Figura 3. Probabilidad de supervivencia libre de evento (SLE), supervivencia global (SG) y supervivencia libre de recaída (SLR) en la leucemia linfoblástica aguda de fenotipo T (LLA-T). Comparación entre protocolos SHOP/LLA-89 + 94 y SHOP/LLA-99 + 2005. (A) SLE; (B) SG; (C) SLR.

Los resultados de este trabajo pueden servir de plataforma para el estudio de factores biológicos y su correlación clínica.

En conclusión, en este trabajo se describe una serie amplia de pacientes con LLA-T tratados con 4 protocolos sucesivos del grupo SHOP, en la que se obtuvo una mejoría significativa en los resultados con los 2 últimos protocolos. Asimismo, se identificaron factores clínicos asociados a mal pronóstico: leucocitosis superior a $200 \times 10^9/l$, infiltración en SNC, presencia de más de 5% de blastos en médula ósea en el día +14 de tratamiento de inducción y la falta de obtención de la RC al finalizar dicho tratamiento. Estos factores pronósticos, junto con la posible identificación de factores biológicos en próximos estudios, podrán contribuir a una mejor estratificación de este subgrupo minoritario de pacientes en los próximos protocolos de tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1

Listado de los centros integrantes del grupo SHOP/SEHOP (Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica) y los médicos responsables en cada uno de ellos.

Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (Jesús Estella, Susana Rives, Mireia Camós, Albert Català, Teresa Toll, Montserrat Torrebardell, Rubén Berrueco), Hospital Reina Sofía de Córdoba (Pedro Gómez, Antonia Rodríguez), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Encarna Bureo, Mónica López-Duarte), Hospital Universitario La Paz, Madrid (Purificación García de Miguel), Hospital Universitario La Fe, Valencia (Amparo Verdeguer, José María Fernández-Navarro), Hospital Virgen de las Nieves, Granada (María José Moreno, Emilia Urrutia), Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid (José Luis Vivanco, Carmen Melero), Hospital Xeral de Galicia, Santiago de Compostela (José Miguel Couselo), Hospital Clínico de Valencia (Rafael Fernández-Delgado), Hospital Ramón y Cajal, Madrid (Marisol Maldonado, Arturo Muñoz), Hospital Universitario de Alicante (María Tasso), Hospital Montepríncipe, Madrid (Blanca López-Ibor, Marta Villa), Hospital Torrecárdenas, Almería (Francisco Lendínez, María Ángeles Vázquez), Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de la Laguna, Tenerife (Ricardo López-Almaraz, José Cayetano Rodríguez-Luis), Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián (Javier Úriz), Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona (Montserrat Melo), Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla (Ana Fernández-Teijeiro), Hospital María Teresa Herrera/Juan Canalejo, La Coruña (Isidoro Rodríguez), Hospital Virgen del Camino (Javier Molina), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (Isabel Badell, Montserrat Torrent, Marta García-Bernal, Nuria Pardo), Hospital Son Espases/Hospital Son Dureta, Mallorca (Isabel Hernández, Mercedes Guibelalde), Hospital Materno-Infantil de Badajoz (José Manuel Vagace), Hospital Gregorio Marañón, Madrid (Elena Cela, Cristina Beléndez, Paloma Galarón), Hospital Universitario de Salamanca (Dorotea Fernández, Manuela Muriel, Gabriel Mateos), Hospital de Jaén (Irene Peláez, Ana Belén López), Hospital Virgen de la Salud, Toledo (María Rosario Velasco, Marcos Zamora), Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona (Francisco Almazán, Javier Germán), Hospital Universitario de Albacete (Miguel Lillo), Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Carmen Valbuena, Blanca Quirós, A. Blanco), Hospital Xeral de Ourense (Arturo Fuentes), Hospital de Basurto (José María Indiano), Hospital Sant Joan, Alicante (Raúl González, César Gavilán), Hospital Central de Asturias, Oviedo (Soledad González), Hospital Xeral Cies, Vigo, Pontevedra (Manuel Fernández-Sanmartín), Hospital Materno-Infantil de Las Palmas, Gran Canaria (Antonio Molines), Hospital de Basurto, Bilbao, Bizkaia (José María Indiano), Hospital de Cruces, Bilbao, Bizkaia (Aurora Navajas).

Centros de referencia para el estudio de la enfermedad residual mínima en el protocolo SHOP/LLA-2005:

Laboratorio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (Dr. J. Nomdedeu), Laboratorio de Hematología, Hospital Pediátrico Sant Joan de Déu, Barcelona (Dra. E. Tuset, Dra. M. Camós), Hospital Universitario de Salamanca (Dra. B. Vidrales), Unidad de Histocompatibilidad y Biología Molecular, Centro de Transfusión de Madrid (Dr. F. García Sánchez), Hospital Universitario La Fe, Valencia (Dra. A. Sempere), Hospital de Cruces, Bilbao, Bizkaia (Dra. M. Ríñón Martínez Gallo), Hospital Marqués de Valdecilla, Santander (Dra. M.A. Cuadrado), Sección de Inmunología, Hospital General de Alicante (Dra. M.L. de la Sen y Dr. C. Muñoz), Hospital de Murcia

(Dr. F. Ortuño), Hospital Clínico, Santiago de Compostela, La Coruña (Dra. I. Abuíñ), Servicio de Inmunología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid (Dr. E. Roldán).

Bibliografía

- Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009;360:2730–41.
- Mörücke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24:265–84.
- Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Kristinsson J, Söderhäll S, et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24:345–54.
- Cavé H, van der Werff ten Bosch J, Suciú S, Guidal C, Waterkeyn C, Otten J, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer–Childhood Leukemia Cooperative Group. *N Engl J Med*. 1998;339:591–8.
- Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Mörücke 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;115:3206–14.
- Pullen J, Shuster JJ, Link M, Borowitz M, Amylon M, Carroll AJ. Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia*. 1999;13:1696–707.
- Willemse MJ, Seriu T, Hettlinger K, d'Aniello E, Hop WC, Panzer-Grümayer ER, et al. Detection of minimal residual disease identifies differences in treatment response between T-ALL and precursor B-ALL. *Blood*. 2002;99:4386–93.
- Ferrando AA, Neuberger DS, Staunton J, Loh ML, Huard C, Raimondi SC. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell*. 2002;1:75–87.
- Graux C, Cools J, Melotte C, Quentmeier H, Ferrando A, Levine R, et al. Fusion of NUP214 to ABL1 on amplified episomes in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2004;36:1084–9.
- Sanda T, Li X, Gutierrez A, Ahn Y, Neuberger DS, O'Neil J, et al. Interconnecting molecular pathways in the pathogenesis and drug sensitivity of T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115:1735–45.
- 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;28:2339–47.
- Badell I, Muñoz A, Estella J, Fernández-Delgado R, Javier G, Verdeguer A, et al. Long-term results of two consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukaemia performed by the Spanish Cooperative Group for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Group (SHOP) from 1989 to 1998. *Clin Transl Oncol*. 2008;10:117–24.
- Aricò M, Basso G, Mandelli F, Rizzari C, Colella R, Barisone E, et al. Good steroid response in vivo predicts a favorable outcome in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. The Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Cancer*. 1995;75:1684–93.
- Pui CH, Behm FG, Singh B, Schell MJ, Williams DL, Rivera GK, et al. Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1990;75:174–9.
- Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica. 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;24:255–64.
- Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol*. 2003;21:3616–22.
- Stark B, Avrahami G, Nirel R, Abranov A, Attias D, Bielora B, et al. Extended triple intrathecal therapy in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Israeli National ALL-Studies. *Br J Haematol*. 2009;147:113–24.
- Mörücke 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;111:4477–89.
- Kager L, Cheok M, Yang W, Zaza G, Cheng Q, Panetta JC, et al. Folate pathway gene expression differs in subtypes of acute lymphoblastic leukemia and influences methotrexate pharmacodynamics. *J Clin Invest*. 2005;115:110–7.
- Sancho JM, Morgades M, Arranz R, Fernández-Abellán P, Deben G, Alonso N, et al. Practice of central nervous system prophylaxis and treatment in acute leukemias in Spain. Prospective registry study. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:401–5.
- Schultz KR, Massing B, Spinelli JJ, Gaynon PS, Wadsworth L. Importance of the day 7 bone marrow biopsy as a prognostic measure of the outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1997;29:16–22.
- Park MJ, Taki T, Oda M, Watanabe T, Yumura-Yagi K, Kobayashi R, et al. FBXW7 and NOTCH1 mutations in childhood T cell acute lymphoblastic leukaemia and T cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2009;145:198–206.
- Larson Gedman A, Chen Q, Kugel Desmoulin S, Ge Y, LaFiura K, Haska CL, et al. The impact of NOTCH1, FBW7 and PTEN mutations on prognosis and downstream signaling in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Leukemia*. 2009;23:1417–25.
- Cavé H, Suciú S, Preudhomme C, Poppe B, Robert A, Uyttebroeck A, et al. Clinical significance of HOX11L2 expression linked to t(5;14)(q35;q32), of HOX11 expression, and of SIL-TAL fusion in childhood T-cell malignancies: results of EORTC studies 58881 and 58951. *Blood*. 2004;103:442–50.
- Ballerini P, Landman-Parker J, Cayuela JM, Asnafi V, Labopin M, Gandemer V, et al. Impact of genotype on survival of children with T-cell acute lymphoblastic leukemia treated according to the French protocol FRALLE-93: the effect of TLX3/HOX11L2 gene expression on outcome. *Haematologica*. 2008;93:1658–65.
- Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Pei D, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2009;10:147–56.
- Xicoy B, Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Abella E, Tormo M, et al. Significado pronóstico de los subtipos inmunológicos de la leucemia aguda linfoblástica T del adulto. Estudio de 81 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:41–6.
- Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, Richards SM, Buck G, DeWald G, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood*. 2009;114:5136–45.
- Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, Sather H, Devidas M, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5175–81.
- Rives S, Estella J, Gómez P, López-Duarte M, de Miguel PG, Verdeguer A, et al. Intermediate dose of imatinib in combination with chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation improves early outcome in paediatric Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results of the Spanish Cooperative Group SHOP studies ALL-94, ALL-99 and ALL-2005. *Br J Haematol*. 2011;154:600–11.