



Hallazgos Inmunofenotípicos, Morfológicos y Citogenéticos de las Leucemias Linfoblásticas Agudas en Pediatría.

Immunophenotypic, Morphological and Cytogenetic Findings of Acute Lymphoblastic Leukemia in Pediatrics.

Juan Ramírez Pico^{1*} , Luis Espín Custodio¹ , Andrés González Cabrera¹ , Diana Alvarado Soto¹

1. Servicio de Oncología Pediátrica. SOLCA - Guayaquil.

***Correspondencia:**

jramirez@solca.med.ec

Teléfono [593] 995 90 94 73

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: [Ver la página 133](#)

Recibido: 23 Abril 2019

Aceptado: 26 Julio 2019

Publicado: 30 Agosto 2019

Membrete bibliográfico:

Ramírez J; Espín L, González A, Alvarado D. Hallazgos Inmunofenotípicos, morfológicos y citogenéticos de las leucemias linfoblásticas agudas en Pediatría. Rev. Oncol. Ecu 2019;29(2):127-136.

ISSN: 2661-6653

DOI: <https://doi.org/10.33821/89>

Resumen

Introducción: Las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) son proliferaciones clonales malignas de células en distintos grados de diferenciación y representan las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica. El objetivo de este estudio es determinar las principales características inmunofenotípicas, biológicas y moleculares de las LLA en nuestro medio.

Métodos: Se realiza un estudio retrospectivo, de tipo no experimental, descriptivo, y longitudinal de los pacientes diagnosticados de LLA durante el periodo comprendido entre 2004 a 2009 en el Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" Solca, Guayaquil.

Resultados: Se analizaron un total de 316 pacientes, con una edad promedio de 6 años. Por sus características morfológicas fueron clasificados como FAB L1 en 90.5 % de los casos (n=286). En base a su inmunofenotipo 91.8 % (n=290) de los mismos correspondieron a una LLA de fenotipo B y un 8.2

% (n=26) a una de fenotipo T, el con un predominio de la variedad B común. Se reportaron 45 casos de translocaciones, siendo a más común la t(12;21). En relación al cariotipo este se reportó como normal en 229 casos (72.5 %) y se evidenciaron gran variabilidad de alteraciones en el restante 27.5 %, prevaleciendo las hiperdiploidías.

Conclusión: Una mejor clasificación y estadificación de los pacientes, por medio de la correlación de los hallazgos inmunofenotípicos, morfológicos y citogenéticos permitirá establecer nuevas estrategias terapéuticas con una mejor sobrevida.

Palabras Claves: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA, MORFOLOGÍA, INMUNOFENOTIPO, CITOGENÉTICA.

DOI: <https://doi.org/10.33821/89>

 Copyright Ramírez et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License 4.0](#), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Abstract

Introduction: Acute lymphoblastic leukemias (ALL) are malignant clonic proliferations of cells at different degrees of differentiation and represent the most frequent neoplasms in pediatric age. The objective of this study is to determine the main immunophenotypic, biological and molecular characteristics of ALL in our environment.

Methods: A retrospective, non-experimental, descriptive and longitudinal study of patients diagnosed with ALL during the period between 2004 and 2009 is carried out in the pediatric area of the National Oncology Institute "Dr. Juan Tanca Marengo" Solca, Guayaquil.

Results: A total of 316 patients were analyzed, with an average age of 6 years. Due to their morphological characteristics, they were classified as FAB L1 in 90.5% of cases (n = 286). According to their immunophenotype, 91.8% (n = 290) of them corresponded to an ALL of the phenotype B and 8.2% (n = 26) to one of the phenotype T, with a predominance of the common variety B. 45 cases of translocations, the most common being t (12; 21). In relation to the karyotype, this was reported as normal in 229 cases (72.5%) and there was a great variability in the alterations in the rest of 27.5%, with hyperdiploidías prevailing.

Conclusion: A better classification and staging of patients, through the correlation of immunophenotypic, morphological and cytogenetic findings, will allow the establishment of new therapeutic strategies with better survival.

Keywords: ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, MORPHOLOGY, IMMUNOPHENOTYPE, CYTOGENETICS.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad hematológica heterogénea caracterizada por la proliferación de células linfoides inmaduras en la médula ósea, sangre periférica u otros órganos; la LLA representa entre el 75 % al 80 % de las leucemias en niños, alrededor de 4000 casos de LLA son diagnosticados anualmente en los Estados Unidos, transformándose en el tipo de leucemia más frecuente en este grupo etario [1-2].

El óptimo uso de los agentes quimioterápicos desarrollados desde mediados del siglo pasado hasta la actualidad, junto a la utilización de criterios de factores de riesgos y la mejoría en los soportes terapéuticos, han resultado en una mejoría notable en cuanto a la supervivencia a 5 años en los niños con LLA, llegando a un 85% en los países desarrollados [3]. Futuros avances en la supervivencia y calidad de vida dependerán de nuestro entendimiento de la biología molecular de la LLA, de los mecanismos de resistencias a drogas, de la disposición de drogas de parte del huésped, junto al desarrollo de nuevas terapéuticas [4].

Para este fin, el desarrollo de técnicas de alta resolución en análisis genómico y de expresión genética, de alteraciones en número de copias de DNA, de cambios epigenéticos y más recientemente las nuevas generaciones de tecnología en secuencia transcripcionales han aportado nuevos descubrimientos en la génesis leucémica, e identificado nuevos subtipos de leucemias, sugiriendo nuevos blancos terapéuticos. Paralelamente a estos avances se han desarrollado nuevos anticuerpos monoclonales, pequeñas moléculas inhibitorias, y estrategias celulares; estudios como los de Downing y Williams han utilizado estas

expresiones de antígenos de superficie denominados CD (Cluster Differentiation) para clasificar las LLA, por medio de técnicas como la citometría de flujo, lo cual ha permitido definir el inmunofenotipo de las células leucémicas, lo que nos ha llevado a descubrir subgrupos de valor pronóstico en cuanto a los resultados de su tratamiento [5, 6].

Los resultados de supervivencia a largo plazo con los tratamientos actuales son de aproximadamente 85% en países desarrollados; llegando a ser un poco menor en los países en desarrollo en un aproximado del 70 %, sin embargo existe un 25 % de pacientes en los cuales la terapéutica puede fallar. Las diferencias en cuanto a la supervivencia a largo plazo, se deben en parte, a la diferencia en la presencia de ciertas alteraciones genéticas en las LLA [7]. Así, pues, las leucemias caracterizadas por la presencia de TEL-AML1 son más frecuentemente observadas en los niños (25 %) y están asociadas a buen pronóstico. Adicionalmente la hiperdiploidía es frecuente en los niños (25 %) y también está asociada a buen pronóstico, la presencia de translocaciones t(9;22) y t(4;11) son de pobre pronóstico. Los índices de curación en adolescentes permanecen con promedio del 60 %, sin embargo estos resultados presentan una substancial mejoría cuando se adoptan protocolos pediátricos [8, 9].

Los retos en la actualidad son el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico que puedan predecir qué tipo de paciente pueden curarse, durante los últimos decenios el descubrimiento de proto-oncogenes y genes inhibidores han aumentado nuestros conocimientos en la patogenia de las leucemias.

Recientes recomendaciones de la OMS sugieren que los estudios citomorfológicos se deben complementar con nuevos estudios como son los estudios de los marcadores celulares de superficie por medio de anticuerpos monoclonales, y estudios citogenéticos por medio de métodos de biología molecular, que además permiten determinar grupos de riesgo para un tratamiento más racionalizado [10, 11].

En muchos países subdesarrollados se ha comenzado a desarrollar programas terapéuticos intensivos para alcanzar buenos resultados de acuerdo a sus condiciones socioeconómicas, la integración de distintos países a grupos de trabajo como el Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (GLATHEM) o al MISPHO ha permitido analizar, discutir, adoptar criterios, planificar estudios comunes los mismos que han mejorado la supervivencia, pero sin alcanzar los niveles de los países desarrollados.

En nuestro país son pocos los estudios realizados y solo se han tomado como referencia las características clínicas y cito-morfológicas con un promedio de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de aproximadamente 70 a 65 % [12, 13].

El objetivo del estudio es realizar una descripción de los patrones inmuno-fenotípicos y citogenéticos de pacientes pediátricos con LLA.

Materiales y Métodos

Para el presente estudio se efectuó una revisión de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de pediatría del Hospital del

Instituto Oncológico Nacional Solca “Dr. Juan Tanca Marengo”, de la ciudad de Guayaquil; durante el periodo comprendido entre 2004 a 2009.

El diagnóstico se fue realizado llevado a cabo por un oncólogo pediatra del servicio en base a un cuadro clínico compatible; tomándose en cuenta entre los factores de riesgo la carga tumoral expresada por el conteo de leucocitos en sangre periférica, y la infiltración a nivel del sistema nervioso central por medio del estudio citológico de líquido cefalorraquídeo, y en el caso del sexo masculino la infiltración a nivel testicular por medio de la ecografía testicular.

De igual forma el estudio morfológico de los blastos ya fuese por medio de frotis de sangre o de médula ósea, se realizó por parte del servicio de hematología del hospital con base en la clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB).

El estudio del inmunofenotipo celular inicial (IMF) se efectuó por medio de la técnica de citometría de flujo por el servicio de Inmunología del hospital, con el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra los antígenos de estirpes linfoides como mieloides. La clasificación inmunológica se efectuó según los criterios del Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL).

Las principales translocaciones observadas en la leucemia linfoblástica aguda se estudiaron por el servicio de Biología Molecular, con el uso de la técnica de retrotranscripción con posterior reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), con el uso de las recomendaciones del grupo Europeo de estandarización del diagnóstico molecular de leucemias agudas (Protocolo BIOMED-1).

El estudio citogenético se realiza por parte del servicio de Citogenética y por medio de la técnica de cultivos directos a las 24 y 48 horas sin estimulación, analizándose 20 metafases; e informándose de acuerdo al cariotipo. Los datos se obtuvieron del registro de historia clínica de la institución recolectándose en una base de datos para su posterior análisis.

Resultados

Durante el periodo de estudio se analizaron un total de 316 pacientes, los cuales presentaron en promedio una edad de 6 años, con un rango desde 3 meses a 15 años. Evidenciándose una mayor incidencia en el grupo etario de 0 a 4 años (n=148, 46.8 %). El grupo de estudio se conformó así mismo por 178 (56.3 %) pacientes de sexo masculino y 138 (43.7 %) de sexo femenino; con una razón de 1,3:1 respectivamente. (Tabla 1).

Al diagnóstico la carga leucocitaria observada en nuestra serie evidencia en su mayoría (n=149, 47.2 %) un conteo en sangre periférica menor a $10.0 \times 10^9/L$. El estudio además de LCR por citología evidencia un estado infiltrativo de la enfermedad a este nivel en 12 pacientes (3.8%). La infiltración testicular se evidenció solamente en 3 casos que corresponde al 1.7% de la población masculina (Tabla 2).

Tabla 1. Principales características de los pacientes con LLA

Sexo	n	%
Masculino	178	56.3
Femenino	138	43.7
Edad	N	%
0 - 4 años	148	46.8
5- 9 años	107	33.9
10- 15 años	58	18.4
15 - 19 años	3	0.9

Tabla 2. Factores de riesgo al diagnóstico de los pacientes con LLA

Carga Leucocitaria	n	%
< 10 × 10 ⁹ /L	149	47.2
10-50 × 10 ⁹ /L	101	32.0
50-100 × 10 ⁹ /L	22	7.0
> 100 × 10 ⁹ /L	44	13.9
Citología LCR	n	%
Negativa	304	96.2
Positiva	12	3.8
Ecografía Testicular	n	%
Sin alteraciones	175	98.3
Infiltrado	3	1.7

En relación a las características morfológicas los pacientes fueron clasificados como FAB L1 en 90.5% de los casos (n=286), y como FAB L2 en el restante 9.5 % (n=30). A su vez de acuerdo al estudio por inmunofenotipo, la distribución de los casos mostró que 91.8 % (n=290) de los mismos correspondían a una LLA de fenotipo B y el restante 8.2 % (n=26) a un fenotipo T. Con un predominio del tipo B común (n=191, 60.4 %). (Tabla 3).

Tabla 3. Características morfológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con LLA

Clasificación FAB	N	%
L1	286	90.5
L2	30	9.5
Inmunofenotipo por Citometría de Flujo	N	%
Pro B	6	1.9
B común	191	60.4
Pre B	93	29.4
Inmuno-T	26	8.2

Un total de 45 casos de translocaciones fueron reportados, entre los cuales la más común correspondió a la t(12;21) con 23 casos (51.1 %), seguida de las translocaciones t(9;22) en 14 casos (31.1 %), y la t(4;11) en 7 casos (31.1 %), la translocación t(1;19), se observó solamente en un paciente (2.2 %). En relación al cariotipo se catalogaron como normales 229 (72.5 %) y se evidenciaron alteración en el restante 27.5 % (n=87). La principal alteración correspondió

a las hiperdiploidías con un 58.6 % (n=51), y en menor frecuencia tanto las hipodiploidías (n=27, 31 %) como las pseudodiploidías (n=9, 10.3 %) (Tabla 4).

Tabla 4. Principales translocaciones y características citogenéticas de los pacientes con LLA

Translocaciones	n	%
t(1;19)	1	27.0
t(12;21)	23	51.1
t(4;11)	7	15.6
t(9;22)	14	31.1
Citogenética	n	%
Hipodiploidía	27	31.0
Hiperdiploidía	51	58.6
Pseudodiploidia	9	10.3

Discusión

En la actualidad el diagnóstico y la correcta interpretación de los diferentes factores de riesgo juega un papel fundamental en la clasificación de la leucemia linfoblástica aguda y sus distintos subgrupos [14-18].

En el presente estudio se muestra que la distribución observada tanto por edad como por sexo fue similar a la observada en otras series. Así mismo una alta proporción (79.2%) de nuestros pacientes presento al momento de su diagnóstico una carga leucocitaria menor a $50.0 \times 10^9/L$; datos similares a los publicados por otros autores. Adicionalmente se reporta una discreta elevación en la frecuencia de infiltración del Sistema Nervioso Central (3.8%), pero con un bajo porcentaje de infiltración testicular en los pacientes masculinos (1.7%), este último dato más en concordancia con series internacionales, pues la infiltración a este nivel se considera poco común.

El estudio morfológico así mismo mostro una evidente mayoría en relación al subtipo FAB L1 con un 90.5 %. Igualmente a nivel del diagnóstico por inmunofenotipo un predominio del fenotipo B por sobre el fenotipo T, siendo el subtipo B común el más identificado. Mostrando así mismo una correspondencia entre el diagnóstico morfológico y el realizado por citometría de flujo; datos similares a lo que muestran otros autores.

El estudio de las diferentes translocaciones ha demostrado ser en la actualidad de gran importancia evidenciándose en los pacientes pediátricos de forma frecuente ciertas translocaciones, la de mayor incidencia la t(12;21); dato similar a lo observado en la presente serie, y que se considera asociada a un buen pronóstico.

En cuanto al estudio de las alteraciones citogenéticas, estas mostraron un cariotipo normal en la mayoría de pacientes (72.5%) dato que difiere con algunas series internacionales; así mismo en relación a las alteraciones observadas se evidencia un gran variabilidad en las

mismas; aunque con un predominio de los casos de hiperdiploidía de mas de 50 cromosomas; que es considerada por varios autores como la de mayor frecuencia [19-23].

Conclusiones

Las leucemias linfoblásticas agudas en pediatría comprenden la causa número uno de neoplasias en esta edad, en la actualidad con el desarrollo de las nuevas técnicas de citometría de flujo para el estudio del inmunofenotipo y los estudios de biología molecular y cariotipo para translocaciones alteraciones citogenéticas respectivamente, se espera no solo una mejor clasificación de los pacientes, sino además una mejoría en su tratamiento permitiendo mediante las técnicas descritas escoger nuevas estrategias terapéuticas racionalizadas y directas, con el objeto de mejorar las tasas de sobrevida.

Agradecimientos

Se reconoce a las personas que participaron indirectamente en el estudio tales como los pacientes, como personal técnico, otras en general de ION “Dr. Juan Tanca Marengo” SOLCA-Guayaquil.

Información adicional

Abreviaturas

FAB: Clasificación Francesa Alemana Británica de la Leucemia.

LLA: Leucemia Linfocítica Aguda

IMF: Inmunofenotipo Celular Inicial

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ION: Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”

SOLCA: Sociedad de Lucha contra el Cáncer.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Fondos

Los fondos para la presente investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Contribuciones de los autores

JRP, LEC, AGC, DAS contribuyeron igual en el proceso de la investigación, idea de investigación, diseño, recolección de datos, análisis estadístico, escritura académica. El análisis crítico del artículo lo realizó JRP y LEC. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Aprobación de ética y consentimiento para participar

No aplica ya que es un estudio observacional retrospectivo.

Consentimiento para publicación

No aplica ya que es un estudio observacional retrospectivo.

Información de los autores

Juan Ramírez Pico, Médico tratante del Servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Solca-Guayaquil.

Luis Espin Custodio , Jefe del Servicio de Pediatría del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Solca-Guayaquil. E-mail: lespin@solca.med.ec
<https://orcid.org/0000-0003-0880-2377>

Andrés González Cabrera, Médico residente del Servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Solca-Guayaquil.

Diana Alvarado Soto, Médica residente del Servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Solca-Guayaquil.

Referencias

1. Ballerini P, Landman-Parker J, Cayuela J, 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(11):1658- 1665. DOI: [10.3324/haematol.13291](https://doi.org/10.3324/haematol.13291)

2. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui C. Biological and therapeutic aspect of infant leukemia. *Blood*. 1996;(96):24-33. PMID: 10891426
3. Braylan R, Orfao A, Borowitz M, Davis B. Optimal number of reagents required to evaluate hematology neoplasias: Results of an international consensus meeting. *Cytometry*. 2001;46(1):23-27. PMID: 11241503
4. Breit S. Activating NOTCH1 mutations predict favorable early treatment response and long-term outcome in childhood precursor T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;108(4):1151-1157. DOI: [10.1182/blood-2005-12-4956](https://doi.org/10.1182/blood-2005-12-4956)
5. Carroll W. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology*. 2003;2003(1):102-131. PMID: 14633779
6. Chessells J, Veys P, Kempinski H, Henley P, Leiper A, Webb D, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2003;123(3):396-405. DOI: [10.1046/j.1365-2141.2003.04584.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04584.x)
7. Conter V, Bartram C, Valsecchi M, Schrauder A, Panzer-Grumayer R, Moricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 2010;115(16):3206-3214. DOI: [10.1182/blood-2009-10-248146](https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-248146)
8. Goldberg J, Silverman L, Levy D, Dalton V, Gelber R, Lehmann L, et al. Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: The Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(19):3616-3622. DOI: [10.1200/JCO.2003.10.116](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.116)
9. Jeha S, Behm F, Pei D, Sandlund J, Ribeiro R, Razzouk B, et al. Prognostic significance of CD20 expression in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;108(10):3302-3304. DOI: [10.1182/blood-2006-04-016709](https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-016709)
10. Hilden J. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2006;108(2):441-451.
11. Kotlyo P, Seo I, Smith F, Heerema N, Fineberg N, Miller K et al. Flow Cytometric Immunophenotypic Characterization of Pediatric and Adult Minimally Differentiated Acute Myeloid Leukemia (AML-M0). *American Journal of Clinical Pathology*. 2000;113(2):193-200.
12. Maia A, van der Velden V, Harrison C, Szczepanski T, Williams M, Griffiths M et al. Prenatal origin of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in identical twins. *Leukemia*. 2003;17(11):2202-2206.
13. Moorman A, Ensor H, Richards S, Chilton L, Schwab C, Kinsey S et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(5):429-438.
14. Moricke 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):4477-4489.
15. Mullighan C, Phillips L, Su X, Ma J, Miller C, Shurtleff S et al. Genomic Analysis of the Clonal Origins of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science*. 2008;322(5906):1377-1380.
16. Mullighan C, Zhang J, Harvey R, Collins-Underwood J, Schulman B, Phillips L et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(23):9414-9418.
17. Pui C, Robison L, Look A. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2008;371(9617):1030-1043.
18. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood*. 2008;113(7):1408-1411.
19. Ravandi F, Kebriaei P. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2009;23(5):1043-1063.

[Abreviaturas en la referencias](#)**DOI: Digital Object****Identifier****PMID: PubMed****IdentifierSU: Short URL**

20. Schultz K, Pullen D, Sather H, Shuster J, Devidas M, Borowitz M 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*. 2006;109(3):926-935.
21. Silverman L. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001;97(5):1211-1218.
22. Silverman L, Sallan S. Newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors and treatment. *Current Opinion in Hematology*. 2003;10(4):290-296.
23. Den Boer M, van Slegtenhorst M, De Menezes R, Cheok M, Buijs-Gladdines J, Peters S et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *The Lancet Oncology*. 2009;10(2):125-134.