

Protocolo Total XV: Resultados en menores de un año con Leucemia Linfoblástica Aguda

Total Protocol XV: Results in children under one year old with Acute Lymphoblastic Leukemia

Enmanuel Isidoro Guerrero-Quiroz ^{1,2,3,4,a,b}, Carlos Guillermo Manterola-Delgado ^{4,5,a,c},
Tamara Francisca Otzen-Hernandez ^{4,5,d}, Lorena Carlota Albarracín-Navas ^{3,4,5,e}, Ana Karina Inga-Mogrovejo ^{8,a},
Jannina Viviana Torres-Avila ^{6,7,a,f}

¹ Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

² Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca. Cuenca, Ecuador.

³ Servicios Médicos Integrales (SERMEDIC). Cuenca, Ecuador.

⁴ Millennium Nucleus on Sociomedicine. Santiago, Chile.

⁵ Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

⁶ Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. Cuenca, Ecuador.

⁷ Universidad del Azuay. Cuenca, Ecuador.

⁸ Libre Ejercicio. Cuenca, Ecuador.

^a MD

^b PhD, Hemato-Oncólogo Pediatra.

^c PhD, Doctor en Medicina y Cirugía.

^d PhD, Psicóloga, Doctor en Ciencias Médicas.

^e Bioquímico Farmacéutico.

^f Posgradista de Pediatría.

Información del artículo

Citar como: Guerrero-Quiroz EI, Manterola-Delgado CG, Otzen-Hernandez TF, Albarracín-Navas LC, Inga-Mogrovejo AK, Torres-Avila JV. Protocolo Total XV: Resultados en menores de un año con Leucemia Linfoblástica Aguda. *Health Care & Global Health*. 2024;8(1):24-28.

DOI: 10.22258/hgh.2024.81.169

Autor correspondiente

Enmanuel Isidoro Guerrero Quiroz
Dirección: Avenida Ordoñez lazo y calle de las toloras
Email: enmanuelgq@hotmail.com
Teléfono: + 593 99 080 0151

Historial

Recibido: 05/06/2024

Aprobado: 12/06/2024

En línea: 15/06/2024

Fuente de financiamiento

ANID - MILENIO - NCS2021_013 y
ANID - MILENIO - NCS2021_003.

Conflicto de interés

Declaran no tener conflicto de interés.

Resumen

Antecedentes: el cuadro clínico, los exámenes de laboratorio y la supervivencia en pacientes menores de un año con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), difieren del resto de grupos de edad. **Objetivo:** describir las variables clínicas y supervivencia global (SG) en menores de un año con LLA, tratados con el protocolo de quimioterapia Total XV. **Metodología:** estudio de cohorte, donde se incluyeron infantes menores de un año diagnosticados de LLA y tratados con el protocolo Total XV, en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca (Ecuador), en el período 2006-2017. La variable dependiente fue SG y las independientes fueron: biodemográficas, clínicas, translocaciones, inmunofenotipo, hemograma inicial y enfermedad residual mínima (ERM). **Resultados:** se estudiaron 8 pacientes (6 niñas), con mediana de edad de 11 meses. Todos tuvieron DHL positiva (>300 U/L) y hepato-esplenomegalia. Un paciente presentó síndrome de lisis tumoral y tres tuvieron infiltración al Sistema Nervioso Central; dos, translocaciones y 7 fueron inmunofenotipo B. La mediana de leucocitos, hemoglobina y plaquetas al momento del diagnóstico fue 79050 cel/uL, 6.8 g/dl y 46600 cel/uL respectivamente. La ERM negativa, se logró al día 15 y día 42 de la fase de inducción, en seis pacientes. La SG, posterior a una mediana de seguimiento de 89 meses fue 50%; hubo 3 fallecidos en remisión completa (RC) y uno sin RC. **Conclusión:** las características clínicas y la SG observadas, son similares a reportes similares, pero inferiores a los descritos en otros grupos de edad.

Palabras claves: Neoplasias; Pediatría; Supervivencia sin Enfermedad; Recuento de Células Sanguíneas; Citometría de Flujo (Fuente: DeCS, BIREME).

Abstract

Background: the clinical picture, laboratory tests and survival in patients under one year of age with a diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) differ from those of other age groups. **Objective:** to describe the clinical variables and overall survival (OS) in children under one year of age with ALL, treated with the Total XV chemotherapy protocol. **Methodology:** cohort study, which included infants under one year old diagnosed with ALL and treated with the Total XV protocol, at the SOLCA-Cuenca Cancer Institute (Ecuador), in the period 2006-2017. The dependent variable was OS and the independent variables were: biodemographic, clinical, translocations, immunophenotype, initial blood count and minimal residual disease (MRD). **Results:** 8 patients (6 girls) were studied, with a median age of 11 months. All had positive DHL (>300 U/L) and hepatosplenomegaly. One patient presented tumor lysis syndrome and three infiltration of the Central Nervous System; two were translocations and 7 were immunotype B. The median leukocytes, hemoglobin and platelets at the time of diagnosis were 79050 cells/uL, 6.8 g/dl and 46600 cells/uL respectively. Negative MRD was achieved on day 15 and day 42 of the induction phase in six patients. OS after a median follow-up of 89 months was 50%; There were 3 deaths in complete remission (CR) and one without CR. **Conclusion:** the clinical characteristics and OS observed are similar to similar reports, but inferior to those described in other age groups.

Keywords: Neoplasms; Pediatrics; Disease-Free Survival; Blood Cell Count; Flow Cytometry (Source: MeSH, NLM).



Introducción

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), es una expansión clonal maligna de los precursores linfoides B o T ^[1]. Es la neoplasia más frecuente en pediatría, con una incidencia de 30 casos por millón ^[2]. En los menores de un año (infantes), es de baja ocurrencia (menos del 5% de los casos) y su presentación clínica y comportamiento biológico son agresivos en comparación con los otros grupos de edad, así como tienen una pobre respuesta terapéutica ^{[3][4]}.

Para estos pacientes, no existe un protocolo estandarizado de tratamiento, aunque se puede administrar quimioterapia combinada, trasplante de médula ósea y anticuerpos monoclonales ^[5].

La edad menor de un año, es considerada un factor de mal pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad (SLE), así como para la supervivencia global (SG), siendo estas cercanas al 46% y 58% respectivamente ^[6].

En el Instituto de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), donde se desarrolló este artículo, se aplicó el protocolo de quimioterapia Total XV del hospital pediátrico San Jude ^[7], a todos los infantes con diagnóstico de LLA. Este protocolo tuvo una duración aproximada de tres años e incluyeron las fases de inducción, consolidación, re-inducción y mantenimiento ^[8]. Se lo administró con variaciones en la dosificación y frecuencia de sus fármacos, según las condiciones clínicas de cada paciente.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue describir las variables clínicas y la SG en menores de un año con diagnóstico de LLA, tratados con el protocolo de quimioterapia Total XV.

Metodología

Diseño del estudio

Se trató de una cohorte abierta, pues el reclutamiento de los pacientes se realizó en diferentes momentos del tiempo. Incorporó períodos de seguimiento completo para cada individuo, las pérdidas no superaron el 20% y se obtuvo un desenlace ^[9].

Entorno

El estudio se realizó en SOLCA, Cuenca-Ecuador, en el período comprendido entre diciembre de 2006 y octubre de 2017.

Participantes

Se incluyeron todos los infantes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), diagnosticados por citometría de flujo y tratados con el protocolo de quimioterapia Total XV. Se excluyeron aquellos que fallecieron antes de iniciar el tratamiento. Se contó con la totalidad de la población blanco, por lo que no se calculó tamaño de la muestra.

Variables

Variable dependiente: Supervivencia Global (SG).

Variables independientes:

- Bio-demográficas
- Clínicas
- Niveles de deshidrogenasa láctica (DHL)
- Síndrome de lisis tumoral
- Presencia de masa mediastínica
- Infiltración testicular y del Sistema Nervioso Central (SNC)
- Translocaciones (t) cromosómicas
- Inmunofenotipo
- Hemograma inicial
- Enfermedad residual mínima (ERM)

Fuentes de datos

Para el diagnóstico del síndrome de lisis tumoral se emplearon criterios clínicos y de laboratorio (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia e hipocalcemia) ^{[10][11]}. La ERM negativa fue definida como la presencia de menos del 0.01% de blastos en la médula ósea al día 15 y al día 42 de la fase de inducción ^{[12][13]}. La remisión completa (RC) se estableció de acuerdo a los siguientes criterios: desaparición de signos y síntomas de leucemia, hemograma con valores normales, ausencia de enfermedad leucémica en el SNC y ERM negativa al día 42 ^[14].

Sesgo

Las pérdidas no superaron el 20%, lo cual minimiza el sesgo de seguimiento. Se incluyeron todos los infantes diagnosticados con LLA y tratados con el protocolo especificado, excluyendo solo aquellos que fallecieron antes de iniciar el tratamiento, lo cual podría introducir algún sesgo de selección.

Métodos estadísticos

Se trabajó en el programa SSPS 25.0. Previo al análisis, se realizó una exploración de los datos. Se aplicó estadística descriptiva, con cálculo de proporciones, medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (valores mínimo y máximo).

Aspectos bioéticos

Para formar parte de esta investigación, los padres o madres de los menores firmaron un consentimiento informado y sus identidades se ocultaron mediante codificación alfanumérica. Se obtuvo la autorización del comité de Bioética de la Universidad del Azuay (N°: CISH-UDA:7-7-2021). Se emplearon normas bioéticas establecidas en la Declaración de Helsinki ^[15].

Resultados

En el periodo e Institución previamente señalados, fueron diagnosticados de LLA un total de 442 pacientes. De este

total, 9 pacientes (2%) tenían edad igual o menor a 12 meses. Sin embargo, solo se incluyeron 8 infantes que cumplían los criterios de inclusión, debido a que uno falleció antes de iniciar su tratamiento.

La mediana de edad de los pacientes incluidos fue 11 meses (mínimo: 4; máximo: menos de 12 meses). Seis eran de sexo femenino y todos de etnia mestiza (Tabla 1). Seis provenían de la Sierra ecuatoriana y de la misma provincia

Tabla 1. Características bio-demográficas y clínicas de los infantes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Variables	n	%
Sexo		
Femenino	6	75
Masculino	2	25
Región		
Sierra	6	75
Costa	2	25
Procedencia		
Misma provincia	6	75
Otra provincia*	2	25
Estado nutricional		
Normal	5	62,5
Sobrepeso	2	25
Bajo peso	1	12,5
Lisis tumoral		
Negativo	7	87,5
Positivo	1	12,5
Infiltración SNC**		
Positivo	3	37,5
Negativo	5	62,5
Traslocación (t)		
Negativa	6	75
t (9-22)	1	12,5
t (12-21)	1	12,5
Inmunofenotipo		
B	7	87,5
T	1	12,5
ERM*** día 15		
Negativo	6	75,0
Positivo	2	25,0
ERM día 42****		
Negativo	6	75,0
Positivo	1	12,5
Condición actual		
Vivo	4	50,0
Muerto con RC*****	3	37,5
Muerto sin RC	1	12,5

*Otra provincia: El Oro. **SNC: sistema nervioso central. ***ERM: enfermedad residual mínima. ****: El caso faltante no aparece porque falleció. *****RC: remisión completa.

(Azuay). El estado nutricional fue normal en 5 casos, y todos tenían DHL positiva (>300 U/L). Uno tuvo síndrome de lisis tumoral, ninguno presentó masa mediastínica o enfermedad testicular y tres tenían infiltración del SNC al momento del diagnóstico. Así mismo, 6 casos carecieron de alteraciones cromosómicas y siete fueron del inmunofenotipo B. Se verificó ERM negativa al 15 día y día 42 de la fase de inducción, en 6 pacientes.

Con una mediana de seguimiento de 89 meses, la SG fue del 50%. Fallecieron 3 pacientes con RC (entre 1 y 14 meses de comenzado el tratamiento). Las razones fueron: shock séptico durante la fase de inducción, paro cardiorrespiratorio y uno por causa desconocida debido al abandono de su tratamiento. El paciente que falleció sin RC, lo hizo 10 meses después del diagnóstico y se debió a progresión de su enfermedad (Figura 1).

El síntoma más frecuente fue la astenia en 7 casos (Tabla 2). Los signos más comunes fueron la hepatomegalia, esplenomegalia (8 casos cada uno) y la fiebre (6 casos).

Entre los hallazgos de laboratorio (Tabla 3), destacaron la leucocitosis, hemoglobina baja, trombocitopenia e incremento de la DHL, con medianas de 79050 cel/uL, 6.8 g/dl, 46000 cel/uL, y 1654 U/L respectivamente.

Seguimiento: La mediana de seguimiento fue de 89 meses (1 a 130 meses), desde la fecha del diagnóstico del primer paciente (diciembre 2006) hasta la fecha final del período de estudio (octubre 2017). Los datos se obtuvieron a partir de la revisión de historias clínicas y certificados de defunción de la página Web del registro civil ecuatoriano.

Discusión

Esta cohorte aportó información importante y actualizada referente a las características clínicas y de supervivencia en este grupo de pacientes. La LLA infantil es poco frecuente y entre un 60 a 80% se asocia a alteraciones genéticas de

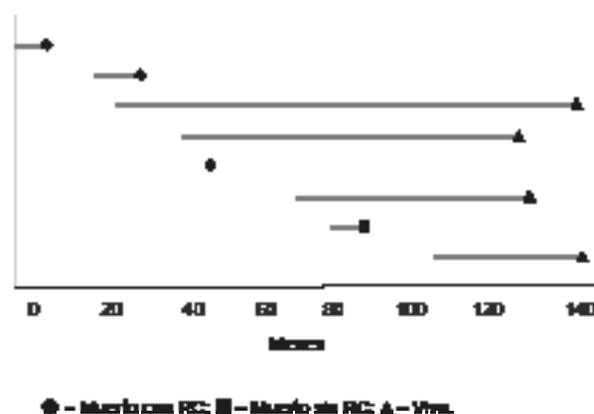


Figura 1. Seguimiento de los infantes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Tabla 2. Síntomas y signos de los infantes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Variables	n	%
Síntomas		
Astenia	7	87.5
Infecciones a repetición	2	25
Dolor óseo	2	25
Otros síntomas*	6	75
Signos		
Hepatomegalia	8	100
Esplenomegalia	8	100
Fiebre	6	75
Pérdida de peso	5	62.5
Petequias	4	50
Adenopatías	4	50
Otros signos**	8	100

*Otros síntomas: hiporexia, cefalea, palidez, náusea.

**Otros signos: equimosis, epistaxis, gingivorragia, ictericia, vómito.

mal pronóstico como la *KMT2A (MLL) (KMT2A-r)* y a la *t(4-11)* [16]. Ninguno de los infantes de este estudio, presentaron este tipo de alteraciones, sin embargo, sí estuvieron presentes la *t(9-22)*, que es de mal pronóstico y la *t(12-21)* que tiene un efecto benéfico [17][18]. El comportamiento biológico y los rasgos clínicos son distintos a los demás grupos de edad y generalmente presentan una importante leucocitosis, acompañado de hepato y esplenomegalia [19], (lo que también fue observado en nuestro estudio). Otros síntomas y signos como la astenia, fiebre, pérdida de peso, petequias y adenopatías (que presentaron nuestros infantes), pueden formar parte del cuadro clínico de esta enfermedad [20].

La DHL positiva estuvo en todos los infantes, puede deberse a la elevada actividad tumoral [21]. El inmunofenotipo B fue el más frecuente, lo cual coincide con el resto de los grupos de edad [22].

Tabla 3. Biometría hemática y química sanguínea de los infantes con Leucemia Linfoblástica Aguda

Variables	Mediana	Mínimo	Máximo
Leucocitos (cel/uL)	79050	4900	378000
Hemoglobina (g/dl)	6,8	2,4	13,8
Plaquetas (cel/uL)	46000	3000	532000
Ácido úrico (mg/dl)	6,9	3,7	12,9
Fósforo (mg/dl)	4,3	2,3	6,4
Potasio (mg/dl)	4,2	3,6	4,9
Calcio (mg/dl)	9,1	7,3	10,2
Creatinina (mg/dl)	0,5	0,2	0,8
DHL*(U/L)	1654	324	15740

*DHL: deshidrogenasa láctica.

La ERM es un factor independiente de supervivencia y su negatividad se asocia con un menor riesgo de recaídas y mayores tasas de sobrevida. Su resultado se puede obtener con técnicas de citometría de flujo o con Reacción en Cadena de la Polimerasa y debe ser ejecutado en las etapas iniciales del tratamiento (día 15) o al final de la inducción (día 42) [23]. En este estudio, un 75% de pacientes tuvieron ERM negativa al día 15 y al día 42 de inducción. Sin embargo, estos valores son inferiores, a los que se observan en otros grupos de edad, donde la ERM negativa al día 42, puede ser mayor al 95% [24].

De la misma forma, la SG en los pacientes de este estudio fue 50%, la que es menor al comparar con los otros grupos de edad, donde se pueden alcanzar valores superiores al 90% [25]. Entre las posibles causas se encuentran las condiciones clínicas adversas antes mencionadas, la presencia de alteraciones cromosómicas, la leucocitosis y DHL elevada, y el menor porcentaje de ERM negativa al final de la inducción [26].

Los intervalos y dosis de fármacos fueron modificados, según las condiciones clínicas de cada paciente. Para el tratamiento, no se consideraron el uso de otras alternativas terapéuticas, como el trasplante de precursores hematopoyéticos y anticuerpos monoclonales (Blinatumomab), dado que los beneficios alcanzados con estas terapias, aún son controvertidos [27][28].

Las limitaciones de este estudio, estuvieron dadas principalmente por el pequeño número de casos, y el carácter retrospectivo de la información [29], por lo que sus resultados deberán ser tomados con cautela.

Conclusión

Se puede señalar que las características clínicas y la SG observada en esta cohorte, son similares a otros reportes, pero inferiores a los descritos en otros grupos de edad.

Disponibilidad de datos: A solicitud de los interesados.

Contribuciones de los autores: EIGQ: Concepción y diseño del estudio, aporte de pacientes o material de estudio, obtención de financiamiento, redacción del manuscrito y aprobación de su versión final. AKIM: Recolección de datos, obtención de resultados, aporte de pacientes o material de estudio, asesoría técnica o administrativa. CGMD: Recolección de datos, redacción del manuscrito, obtención de financiamiento, asesoría estadística. TFOH: Recolección de datos, redacción del manuscrito, obtención de financiamiento, asesoría estadística. LKAN: Recolección de datos, redacción del manuscrito, obtención de resultados, asesoría técnica o administrativa. JVTA: Redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito, aprobación de su versión final, asesoría técnica o administrativa.

Referencias

- Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Arch* 2023;482:11–26. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03448-8>.
- Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373:1541–52. <https://doi.org/10.1056/nejmra1400972>
- Miyamura T. Treatment strategy for infants with acute lymphoblastic leukemia. *Rinsho Ketsueki*. 2019;60(9):1317-1323. Japanese. <https://doi.org/10.11406/rinketsu.60.1317>
- Eguchi M. Acute leukemia of infants and neonates. *Rinsho Ketsueki*. 2021;62(8):1308-1318. Japanese. <https://doi.org/10.11406/rinketsu.62.1308>
- Clesham K, Rao V, Bartram J, Ancliff P, Ghorashian S, Oay-Connor D, et al. Blinatumomab para leucemia linfoblástica aguda infantil. *Sangre* 2020;135:1501–4 <https://doi.org/10.1182/blood.2019004008>.
- Pui C-H, 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. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0900386>.
- Pui C-H, Sandlund JT. Total therapy study xv for newly diagnosed patients with acute lymphoblastic leukemia. 2007;40–51.
- Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P, Aversa LA, Brethon B, Biondi A, et al. Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the Interfant-06 protocol: Results from an international phase III randomized study. *J Clin Oncol* 2019;37:2246–56. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00261>
- García M. N, Manterola D. C, Guerrero Q. E, Navarrete F. O. Special cohort studies. *Rev Cir*. 2020 Mar 9 [cited 2022 Aug 16];72(2):171–8. <https://www.revistacirugia.cl/index.php/revistacirugia/article/view/690>
- Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1844–54. <https://doi.org/10.1056/nejmra0904569>.
- Hurtado Monroy R, Espinosa Sevilla A, Ochoa Salmorán H. Síndrome de lisis tumoral. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2020;18:177–84. <https://doi.org/10.35366/93892>.
- Gaipa G, Buracchi C, Biondi A. Flow cytometry for minimal residual disease testing in acute leukemia: opportunities and challenges. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18:775–87. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1504680>.
- Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:e170580. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0580>.
- Kato M. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia*. Springer Singapore; 2019. 1–175 p. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-0548-5>
- WMA declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. *Wma.net s/f*. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (consultado el 7 de junio de 2024).
- Britten, Ragusa, Tosi, Kamel. MLL-rearranged acute leukemia with t(4;11)(q21;Q23)—current treatment options. Is there a role for CAR-T cell therapy? *Cells* 2019;8:1341. <https://doi.org/10.3390/cells8111341>.
- Soverini S, Bassan R, Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *J Hematol Oncol* 2019;12. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0729-2>
- Kaczmarek A, Derebas J, Pinkosz M, Niedźwiecki M, Lejman M. The landscape of secondary genetic rearrangements in pediatric patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia with t(12;21). *Cells* 2023;12:357. <https://doi.org/10.3390/cells12030357>.
- Van der Linden MH, Creemers S, Pieters R. Diagnosis and management of neonatal leukaemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:192–5. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.03.003>.
- Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:655–74. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.04.009>.
- Al-Shammary E, Zahra SA, Hameed I. Serum lactate dehydrogenase level in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Iraqi J Hematol* 2021;10:55. https://doi.org/10.4103/ijh.ijh_4_21.
- Quiroz E, Venkateswaran AR, Nelson R, Aldoss I, Pullarkat V, Rego E, et al. Immunophenotype of acute lymphoblastic leukemia in minorities analysis from the SEER database. *Hematol Oncol* 2022;40:106–11. <https://doi.org/10.1002/hon.2945>.
- Kruse, Abdel-Azim, Kim, Ruan, Phan, Ogana, et al. Minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci* 2020;21:1054. <https://doi.org/10.3390/ijms21031054>.
- Bartram J, O'Connor D, Enshaei A, Moorman A. Combining genotype profiling with MRD for more accurate prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19:S63–5. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.07.420>.
- Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013;381:1943–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62187-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62187-4).
- Brethon B, Cavé H, Fahd M, Baruchel A. Les leucémies aiguës de l'enfant de moins d'un an : des maladies rares, encore un défi. *Bull Cancer* 2016;103:299–311. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.11.009>
- Takachi T, Watanabe T, Miyamura T, Moriya Saito A, Deguchi T, Hori T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infants with high-risk KMT2A gene-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2021;5:3891–9. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020004157>.
- Tomizawa D, Miyamura T, Imamura T, Watanabe T, Moriya Saito A, Ogawa A, et al. A risk-stratified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG MLL-10 trial. *Blood* 2020;136:1813–23. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004741>.
- Manterola C, Otzen T. Los Sesgos en Investigación Clínica. *Int J Morphol* 2015;33:1156–64. <https://doi.org/10.4067/s0717-95022015000300056>.