



ARTIGO ORIGINAL

Acute lymphoblastic leukemia in infants: 20 years of experience[☆]

Amanda Ibagy^{a,*}, Denise B. Silva^b, Jackline Seiben^c, Ana P.F.F. Winneshoffer^d,
Tatiana E.J.B. Costa^d, Juliana S. Dacoregio^d, Imaruí Costa^b e Daniel Faraco^d

^a *Cancerologista Pediátrica. Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*

^b *Hematologista Pediátrica. Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, Brasil*

^c *Acadêmica de Medicina, UFSC, Florianópolis, SC, Brasil*

^d *Cancerologistas Pediátricos, Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, Brasil*

Recebido em 8 de maio de 2012; aceito em 8 de agosto de 2012

KEYWORDS

Infant;
Leukemia,
classification;
Precursor cell
lymphoblastic
leukemia-lymphoma

Abstract

Objective: To analyze patients younger than 2 years with acute lymphoblastic leukemia, treated in the period between 1990 and 2010 in a state reference center.

Methods: This was a clinical-epidemiological, cross-sectional, observational, and descriptive study. It included patients younger than 2 years with acute lymphoblastic leukemia, treated in the period of 1990 to 2010 in a pediatric oncology unit of a state reference center, totaling 41 cases.

Results: All patients were white ethnicity, and 60.9% were females. Regarding age, 24.38% were younger than 6 months, 17.07% were between 6 months and 1 year, and 58.53% were older than 1 year. The age of 6 months was statistically significant for the outcome of death. Predominant signs and symptoms were fever, bruising, and petechiae. A leukocyte count > 100,000 was found in 34.14% of cases, hemoglobin count < 11 in 95.13%, and platelet count < 100,000 in 75.61. Infiltration of central nervous system was present in 12.91% of patients. According to the lineage, B-cell lineage predominated (73%), but the T-cell line was statistically significant for death. 39% of patients had disease recurrence. In relation to vital status, 70.73% of the patients died; septic shock was the main cause.

Conclusions: Acute lymphoblastic leukemia in infants has a high mortality rate, especially in children under 1 year and those with T-cell derived lineage.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.
All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.02.010>

[☆] Como citar este artigo: Ibagy A, Silva DB, Seiben J, Winneshoffer AP, Costa TE, Sacoregio JS, et al. Acute lymphoblastic leukemia in infants: 20 years of experience. J Pediatr (Rio J). 2013;89:64-69.

*Autor para correspondência.

E-mail: amanda_ibagy@hotmail.com (A. Ibagy).

PALAVRAS-CHAVE

Crianças;
Leucemia,
classificação;
Leucemia-linfoma
linfoblástica
precursora de células

Leucemia linfoblástica aguda em lactentes: 20 anos de experiência**Resumo**

Objetivo: Analisar pacientes com menos de dois anos de idade com leucemia linfoblástica aguda atendidos no período de 1990 a 2010, em um centro de referência estadual.

Métodos: Estudo clínico, epidemiológico, transversal, descritivo e observacional. Pacientes incluídos tinham menos de dois anos de idade, com leucemia linfoblástica aguda, tratados no período de 1990 a 2010 na unidade de oncologia pediátrica de um centro de referência estadual, totalizando 41 casos.

Resultados: Todos os pacientes eram Caucásianos e 60,9% eram do sexo feminino. Com relação à idade, 24,38% tinham menos de seis meses, 17,07% tinham entre seis meses e um ano e 58,53% mais do que um ano de idade. A idade de seis meses foi estatisticamente significativa para o desfecho de óbito. Os sinais e sintomas predominantes foram febre, hematomas e petéquias. Uma contagem de leucócitos superior a 100.000 foi observada em 34,14% dos casos; hemoglobina inferior a 11 em 95,13% e contagem de plaquetas inferior a 100.000, em 75,61% dos casos. Infiltração do sistema nervoso central estava presente em 12,91% dos pacientes. Em relação à linhagem, a linhagem B predominou (73%), mas a linhagem de células T foi estatisticamente significativa para o óbito. Trinta e nove por cento dos pacientes tiveram recorrência da doença. Em relação ao estado vital, 70,73% dos pacientes morreram, sendo choque séptico a principal causa.

Conclusões: leucemia linfoblástica aguda em crianças tem uma alta taxa de mortalidade, principalmente em crianças menores de um ano e linhagem derivada de células T.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

Introdução

Cerca de 10% de todos os cânceres que afetam as crianças menores de 15 anos correspondem àqueles diagnosticados no primeiro ano de vida.¹ A leucemia é o segundo câncer mais comum em crianças menores de um ano, sendo a leucemia linfoblástica aguda (LLA) a mais frequente.²

Como possíveis fatores de risco, citam-se algumas síndromes genéticas (Down, Noonan, trissomia 9), alto peso ao nascimento (> 3,5 kg), aborto prévio, comportamento materno (uso de anti-histamínico, metronidazol, dipirona, estrogênio, consumo de álcool, maconha e drogas alucinógenas, radiação, exposição a inseticidas e agrotóxicos).^{3,4}

A leucemia em menores de um ano tem características epidemiológicas, clínicas e biológicas distintas, sendo associada a fatores desfavoráveis, como hiperleucocitose e infiltração do sistema nervoso central (SNC).^{5,6} Nesta faixa etária, há a predominância de rearranjos gênicos que se apresentam como translocação 11q23, que levam a coexistência de fenótipos linfóides e mielóides, recebendo o nome de translocação MLL (leucemia de linhagem mista). A presença deste tipo de translocação está associada a pior prognóstico.⁶⁻⁸

Em relação ao imunofenótipo, os blastos destas crianças apresentam-se com um precursor muito jovem de células-B (CD 34+ / CD 19+) e com negatividade de CD 10.⁹

Para tratamento da leucemia nesta faixa etária, utilizam-se protocolos específicos desenvolvidos por grupos cooperativos internacionais, pois os pacientes não costumam responder ao tratamento tradicional para leucemias da infância, apresentando resistências a drogas como cor-

ticosteroides e asparaginase.^{10,11} Com a adoção de intensificação terapêutica, aumentou-se a sobrevida, mas elevou-se a toxicidade, chegando a ocorrer 29% de óbitos durante a indução no protocolo CCG-1953 do *Children's Cancer Group*.¹²

A utilização de transplante de medula óssea alogênico para estes pacientes ainda continua controversa, não mostrando diferença na sobrevida quando comparado à quimioterapia apenas.¹³

Apesar de toda abordagem terapêutica, a sobrevida global continua sendo pobre. No protocolo CCG-1953 do *Children's Cancer Group*, a sobrevida global em cinco anos foi de 22 a 30%, enquanto no protocolo *Interfant-99* foi de 53,8%.^{10,12} Mais recentemente, um grupo de Taiwan relatou sobrevida de 18%.¹⁴

O presente estudo se propõe a analisar os pacientes lactentes com LLA tratados no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão, no período de 1990 a 2010.

Método

Trata-se de uma pesquisa clinicoepidemiológica transversal, observacional e descritiva. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG).

Foram incluídos no estudo os pacientes menores de dois anos com diagnóstico de LLA, tratados no HIJG no período entre janeiro de 1990 e dezembro de 2010.

Os critérios de exclusão foram perda de seguimento, transferência para tratamento em outro serviço e dados insuficientes no prontuário.

Tabela 1 Lactentes com leucemia linfoblástica, segundo sinais e sintomas ao diagnóstico, em número (n) e percentual (%).

Sinais e sintomas	n	%
Febre	25	60,97
Dor óssea	2	4,88
Linfonodomegalia	12	29,26
Equimoses/petéquias	22	53,66
Sangramento em mucosas	4	9,76
Hepatomegalia	24	58,53
Esplenomegalia	16	39,02

Tabela 2 Lactentes com leucemia linfoblástica aguda, segundo alterações hematológicas ao diagnóstico, em número (n) e percentual (%).

Alterações hematológicas	n	%
Leucócitos < 10.000	10	24,39
Leucócitos > 10.000 < 50.000	12	29,27
Leucócitos > 50.000 < 100.000	5	12,19
Leucócitos >100.000	14	34,14
Hemoglobina < 7	14	34,14
Hemoglobina > 7 < 11	25	60,97
Hemoglobina > 11	2	4,87
Plaquetas < 20.000	2	4,87
Plaquetas > 20.000 < 100.000	29	70,73
Plaquetas > 100.000	10	24,39

O diagnóstico de LLA foi baseado na morfologia, citológica e imunofenotipagem por citometria de fluxo de aspirado de medula óssea. Os protocolos de tratamento utilizados foram de grupos cooperativos nacionais (GBTLII-85, GBTLII-93 e GBTLII-99) e internacionais (LLA III- 85, Interfant-99 e ALL-IC BFM 2002).

As variáveis analisadas foram a idade ao diagnóstico (faixa etária estratificada entre menores ou iguais há seis meses; maiores de seis meses e menores de um ano; e maiores ou iguais a um ano), sexo (feminino e masculino), peso ao nascimento (maior e menor que 3.500 quilogramas), raça de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (branca, preta, parda, amarela e indígena), procedência conforme mesorregiões de Santa Catarina estabelecida pelo IBGE (Grande Florianópolis, Norte Catarinense, Oeste Catarinense, Serrana, Sul Catarinense, Vale do Itajaí), contato dos pais com agrotóxicos, sinais e sintomas ao diagnóstico (febre, dor óssea, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, sangramentos de pele e mucosas), manifestações laboratoriais ao diagnóstico (leucometria, hemoglobina, contagem de plaquetas), envolvimento de SNC ao diagnóstico, presença e tipo de alterações genéticas, fenótipo precursor (B ou T derivados), *status* vital (vivo e óbito), óbito (cau-

sa imediata, em remissão ou não da doença neoplásica, período do tratamento), recidiva (medular, extramedular ou combinada) e tempo de seguimento.¹⁵

Os dados foram coletados do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) e do Registro Hospitalar de Câncer do HIJG.

A análise estatística foi realizada com a utilização do *software* GraphPad Prism 5®. Os resultados foram submetidos ao teste do Qui-quadrado de Pearson, com 95% de significância, analisando, dessa forma, a relação entre duas variáveis.

Resultados

O número total de pacientes avaliados foi 41, sendo todos da raça branca, e 60,97% do sexo feminino. A média de idade ao diagnóstico foi de 12,5 meses, e mediana de 13 meses.

Em relação à faixa etária ao diagnóstico, 24,39% eram menores de seis meses, 17,07% eram maiores de seis meses e menores de um ano e 58,53% eram maiores de um ano. A média de peso ao nascimento foi de 3.367 quilogramas, e mediana de 3.400 quilogramas.

A história de contato dos pais com agrotóxicos foi descrita em 19,51% dos casos. Negaram história de contato com agrotóxicos 39% dos casos, e em 41,5% os dados não estavam disponíveis. Sinais e sintomas ao diagnóstico encontram-se resumidos na Tabela 1.

Segundo procedência, conforme mesorregiões de Santa Catarina de acordo com a divisão do IBGE, 34,14% (n = 14) dos pacientes eram procedentes do Vale do Itajaí, 24,39% (n = 10) da Grande Florianópolis, 17,07% (n = 7) do Sul Catarinense, 9,75% (n = 4) do Oeste Catarinense, 7,32% (n = 3) do Norte Catarinense e 7,32% (n = 3) da Serrana. O tempo de acompanhamento médio global foi de dois anos, e nos pacientes vivos, de 4,6 anos.

A infiltração de SNC ao diagnóstico estava presente em 12,19% dos pacientes. Três pacientes não foram submetidos à análise líquórica por terem iso a óbito antes da realização do exame. A infiltração de SNC comparada ao *status* vital não foi estatisticamente significativa (p = 0,54). As alterações hematológicas ao diagnóstico encontram-se detalhadas na Tabela 2.

Em 48,78% (n = 20) dos casos foram realizadas avaliações citogenéticas. Destes, 17,07% apresentaram alterações genéticas, entre elas 11q23:3, trissomia cromossomo 8:1, deleção terminal do braço longo do cromossomo 7:1e t(15;17). Em 51,22% deles, os dados não estavam disponíveis.

Em 73,17% dos casos, o fenótipo precursor era derivado de linhagem B, e em 14,63%, eram derivados de linhagem T.

Segundo o *status* vital, 29,27% dos pacientes estavam vivos (dois deles em tratamento). Foram a óbito 70,73% dos pacientes (dois pacientes fora de tratamento e em remissão clínica da doença). A leucometria ao diagnóstico e sua comparação com o *status* vital encontram-se descritas na Tabela 3. A idade ao diagnóstico e sua relação com o *status* vital está descrita na Tabela 4.

Dos pacientes que foram a óbito (n = 29), apenas cinco deles estavam com a doença em remissão clínica, e três

Tabela 3 Lactentes com leucemia linfóide aguda, segundo leucometria ao diagnóstico e status vital, em número (n) e percentual (%).

Leucometria	Status vital	Vivo		Óbito		Total	
		n	%	n	%	n	%
< 10.000		3	7,31	7	17,07	10	24,3
≥ 10.000 < 50.000		5	12,1	7	17,07	12	9
≥ 50.000 < 100.000		2	9	3	7,31	5	29,27
≥ 100.000		2	4,87	12	29,27	14	12,19
			4,87				34,14
Total		12	29,24	29	70,76	41	100,00

p = 0,09 (teste de Qui-quadrado)

Tabela 4 Lactentes com leucemia linfóide aguda, segundo leucometria ao diagnóstico e status vital, em número (n) e percentual (%).

Idade ao diagnóstico	Status vital	Vivo		Óbito		Total	
		n	%	n	%	n	%
Menor de 6 meses		1	2,43	9	21,95	10	24,3*
Maior 6 meses e < 1 ano		1	2,43	6	14,63	7	17,07
Maior de 1 ano		10	24,39	14	34,14	24	58,53
Total		12	29,24	29	70,76	41	100

*p = 0,002 (teste Qui-quadrado).

óbitos ocorreram durante a indução do tratamento. A principal causa foi choque séptico (41% dos óbitos).

Apresentaram recidiva da doença 39,02% dos casos (n = 16), sendo que 12 pacientes apresentaram recidiva medular, três em SNC e, um paciente, combinada (medular e SNC). Apenas dois pacientes foram submetidos a transplante alogênico de medula óssea, e destes um encontra-se vivo e em remissão.

Comparando o fenótipo precursor com o *status* vital, 40% dos pacientes que apresentavam linhagem B derivada estavam vivos, e 60% foram a óbito. Todos os pacientes que apresentavam linhagem T derivada foram a óbito. Utilizando o teste do Qui-quadrado para comparar as linhagens com o *status* vital, foi obtido valor de p = 0,0006, sendo a linhagem T estatisticamente significativa para óbito.

Comparando o peso ao nascimento (< e > de 3500 quilogramas) com o *status* vital, não houve significância estatística (p = 0,31).

Discussão

A leucemia em menores de um ano é mais comum em meninas (1.17:1), resultado corroborado por este estudo. No estudo realizado por SEER, a raça branca foi mais aco-

metida, porém, sem diferença na resposta ao tratamento quando comparada à raça negra. Nesta pesquisa, todos os pacientes eram da raça branca, condizente com a realidade demográfica do estado de Santa Catarina.^{1,2}

A maioria dos pacientes era proveniente de regiões próximas, como Vale do Itajaí e Grande Florianópolis, pois o HIJG é um centro de referência para tratamento oncológico na região.

Segundo Naumburg, a exposição a agrotóxicos não é um fator de risco comprovado para o desenvolvimento de leucemia, porém, Slate et al. encontraram associação entre leucemia em lactentes e exposição gestacional a produtos derivados de petróleo, assim como ao benzeno. A exposição materna a agrotóxicos estava presente em 19% dos pacientes deste estudo.^{3,4}

A leucemia em menores de um ano costuma se apresentar com hiperleucocitose ao diagnóstico. Mann et al. e Tomizawa et al., avaliando esta faixa etária, demonstraram que a maioria dos pacientes apresentava mais de cem mil leucócitos ao diagnóstico, resultado semelhante encontrado no presente estudo, onde 34% apresentavam leucometria superior a cem mil.^{11,16}

Pui et al. descreveram que a infiltração de SNC é mais comum na leucemia diagnosticada em menores de um ano⁶. No grupo japonês, 20% dos pacientes apresentaram infiltração de SNC, e no grupo *Interfant-99*, 9%.^{10,11} Semelhante

ao observado no grupo *Interfant*, a infiltração de SNC neste estudo não foi estatisticamente significativa para óbito.¹⁰ No entanto, no estudo realizado por Rives *et al.*, avaliando as leucemias T-derivadas, a infiltração de SNC ao diagnóstico foi significativa para óbito.¹⁷

A maioria dos pacientes deste estudo apresentava como fenótipo precursor a linhagem B. Conforme Ribeiro *et al.*, as leucemias derivadas de linhagem T são mais agressivas, resultado corroborado por este estudo, em que a linhagem T foi estatisticamente significativa para óbito ($p = 0,0006$).¹⁸ Rives *et al.* obtiveram sobrevida global, em cinco anos, de 74% em leucemias T-derivadas, enquanto Hunger *et al.*, em leucemias B-derivadas, obtiveram sobrevida global de 90%, analisando todas as faixas etárias da infância.^{17,19}

A sobrevida global em cinco anos pode chegar a 90% nas crianças maiores de um ano, enquanto que naquelas menores de um ano, a sobrevida cai drasticamente. O grupo *Interfant-99* apresentou sobrevida de 47%, a *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica* (AIEOP 91-95) de 45%, Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) de 43%, *Children's Cancer Group* (CCG)1953 de 42%, e o grupo de Taiwan chegou a 18%.^{5,10,14,20}

Neste estudo, encontrou-se sobrevida global de 29%. Como nos estudos citados, durante o óbito, a maioria dos pacientes não estava em remissão. O uso intensivo de quimioterapia, na tentativa de remitir a doença, pode provocar longos períodos de neutropenia grave, expondo os pacientes aos mais diversos tipos de infecção. No presente estudo, a principal causa de óbito foi choque séptico, provavelmente em decorrência do período de neutropenia prolongada. Portanto, a intensificação do cuidado suportivo, de prevenção e rápido tratamento das infecções torna-se um fator de extrema importância no manejo destes pacientes.

A presença de alterações genéticas, como o rearranjo MLL, está associada a pior prognóstico e é mais frequente em lactentes mais jovens e, segundo Bueno, podendo ter origem ainda no período intrauterino. A avaliação genética não foi possível em todos os pacientes do estudo, porém, aqueles menores de seis meses apresentaram significância estatística para óbito, podendo sugerir relação com a presença de alterações genéticas.

Considerando-se o prognóstico reservado associado à LLA em menores de um ano, seria importante o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Neste contexto, a literatura descreve novos tratamentos, tais como ácido trans-retinóico, vitamina D3, histona desacetilase e inibidores de DNA-metiltransferase, que poderiam melhorar a evolução clínica de pacientes menores de um ano com leucemia.^{11,16} No entanto, são necessários mais estudos para comprovar a eficácia destes agentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Gurney JG, Smith MA, Ross JA. Cancer incidence and survival among children and adolescents. US SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute, 1999 [acessado em 12 Mai 2012]. Disponível em: <http://www.mindfully.org/Health/Cancer-Infants-SEER75-95.htm>
- Smith MA, Gloeckler Ries LA, Gurney JG, Ross JA. Leukemia SEER Pediatric Monograph. Vol 1999. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 1999 [acessado em 17 Mai 2012]. Disponível em: <http://www.seer.cancer.gov/publications/childhood/leukemia.pdf>
- Naumburg E. Perinatal risk factors for childhood leukemia. Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 1111. Uppsala: Eklundshofs Grafiska; 2002. p. 44.
- Slater ME, Linabery AM, Spector LG, Johnson KJ, Hilden JM, Heerema NA, et al. Maternal exposure to household chemicals and risk of infant leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Causes Control*. 2011;22:1197-204.
- Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, Sather H, Villaluna D, Heerema NA, et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2006;108:441-51.
- Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet*. 2002;359:1909-15.
- Sam TN, Kersey JH, Linabery AM, Johnson KJ, Heerema NA, Hilden JM, et al. MLL gene rearrangements in infant leukemia vary with age at diagnosis and selected demographic factors: a Children's Oncology Group (COG) study. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:836-9.
- Bueno C, Montes R, Catalina P, Rodríguez R, Menendez P. Insights into the cellular origin and etiology of the infant pro-B acute lymphoblastic leukemia with MLL-AF4 rearrangement. *Leukemia*. 2011;25:400-10.
- Zweidler-McKay PA, Hilden JM. The ABCs of infant leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2008;38:78-94.
- Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2007;370:240-50.
- Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, Miyamura T, Hatanaka M, Saikawa Y, et al. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: a report from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:808-13.
- Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, Sather H, Villaluna D, Heerema NA, et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2006;108:441-51.
- Hunger SP, Loh KM, Baker KS, Schultz KR. Controversies of and unique issues in hematopoietic cell transplantation for infant leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:79-83.
- Chen SH, Yang CP, Hung IJ, Jaing TH, Shih LY, Tsai MH. Clinical features, molecular diagnosis, and treatment outcome of infants with leukemia in Taiwan. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:1264-71.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Mapas estaduais [acessado em 29 Abr 2012]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/disseminacao/online/catalogo2/doccartema.php?tema=Mapeamentoterrit&pagatual=inicio#Mapasestaduais>
- Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Peters C, Hann I, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood*. 2010;116:2644-50.

17. Rives S, Estella J, Camós M, García-Miguel P, Verdeguer A, Couselo JM, et al. T-cell pediatric acute lymphoblastic leukemia: analysis of survival and prognostic factors in 4 consecutive protocols of the Spanish cooperative study group SHOP. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:141-9.
18. Pui CH, Ribeiro RC, Campana D, Raimondi SC, Hancock ML, Behm FG, et al. Prognostic factors in the acute lymphoid and myeloid leukemias of infants. *Leukemia*. 1996;10:952-6.
19. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012;30:1663-9.
20. Biondi A, Rizzari C, Valsecchi MG, De Lorenzo P, Aricò M, Basso G, et al. Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies. *Haematologica*. 2006;91:534-7.