

Experiencia y resultados en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica en el periodo comprendido entre 1989 y 2005 en la Comunidad de Navarra

Experience and results of acute lymphoblastic leukaemia treatment in children between 1989-2005 in Navarre

J. Molina¹, T. Molins¹, F.J. Gil¹, M. Sagaseta de Ilurdoz¹, E. Rupérez¹, E. Gembero¹, F. Sala², A. Valiente³, M.A. Labaca⁴

RESUMEN

Fundamento. El conocimiento de factores que se comportan como pronósticos en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es cada vez más importante para establecer una estrategia de tratamiento correcta. Se analiza la supervivencia global (SG), supervivencia libre de eventos (SLE) y los factores pronósticos en 16 años de experiencia en nuestra comunidad.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes diagnosticados de leucemia aguda (LA) en ese periodo de tiempo. Análisis uni y multivariante de aquellos factores que hemos considerado relevantes en nuestra serie aplicando el paquete estadístico SPSS para Windows versión 12.

Resultados. En el periodo comprendido entre enero de 1989 y diciembre de 2005 se diagnosticaron 58 pacientes de LA, 50 de ellos tipo linfoblástica aguda (LLA). Se analiza un subgrupo de 41 pacientes de forma más exhaustiva por ser el tipo de leucemia más frecuente y por haber estado incluidos en protocolos bien establecidos. En este grupo la SLE fue del 78% y la SG del 87,8%. Las variables multivariante predictoras en nuestra serie fueron: el inmunofenotipo (B-Común/Otras) con un HR de 13,82 (IC95%: 1.019-166.008) $p < 0,05$, el Protocolo de la Sociedad de Hematología Oncología Pediátrica (SHOP) (94-99/89) con HR de 0,065 (IC95%: 0,005-0,808) $p < 0,02$ y la edad (>120 meses/ $12-120$ meses) con un HR de 13,82 (IC95%: 0,58-329,48) $p = 0,1$.

Conclusiones. En nuestra serie la tasa de supervivencia es superponible a la de otros grupos colaborativos. El inmunofenotipo y el protocolo vigente se comportan como factores que influyen significativamente en la evolución de los pacientes.

Palabras clave. Leucemia linfoblástica aguda. Factores pronósticos. Protocolos tratamiento.

ABSTRACT

Background. The determination of prognostic factors in acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is increasingly important in establishing a correct treatment. We analyse the overall survival (OS), event free survival (EFS) and prognostic factors in our 16 years experience of treating acute lymphoblastic leukaemia.

Methods. We performed univariate and multivariate analyses of the prognostic factors we considered most significant in our serie of patients

Results. From January 1989 to December 2005, 50 cases of ALL were reported in 58 patients with LA. We analysed a subgroup of 41 patients with LLA as they were included in standard protocols. In this group the EFS was 78% and OS 87.8%. Immunophenotype is a predictor of prognosis when we compare Common with Others, with a HR of 13.82 (CI95%: 1.019-166.008) $p < 0.05$; Protocol of Treatment of the Paediatric Haematology Oncology Society (SHOP) (94-99/89) with HR of 0.065 (CI95%: 0.005-0.008) $p < 0.02$; and Age (>120 months/ $12-120$ months) with a HR of 13.82 (CI95%: 0.58-329.48) $p = 0.1$

Conclusions. The OS in our serie is similar to that reported in the literature. Immunophenotype and protocols of treatment are the most significant prognostic factors.

Key words. Acute lymphoblastic leukaemia. Prognostic factors. Treatment protocols.

An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (3): 363-371.

1. Oncohematología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
2. Citometría. Servicio de Hematología. Hospital de Navarra. Pamplona.
3. Coitogenética Servicio de Genética. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
4. Servicio de Hematología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

Fecha de recepción el 15 de marzo de 2007

Aceptado para su publicación el 25 de mayo de 2007

Aceptación definitiva el 11 de junio de 2007

Correspondencia:

Correspondencia:
Javier Molina Garicano
Unidad de Oncohematología Pediátrica
Servicio de Pediatría
Hospital Virgen del Camino
c/ Irunlarrea, 4
31008 Pamplona
Tfno. 848 429883
Fax: 848 429924
E-mail: jmolina@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda (LA) junto con los tumores cerebrales suponen el 40-45% de la patología tumoral en la edad pediátrica. Dentro de las LA, la leucemia linfoblástica Aguda (LLA) supone casi el 80% del total. En el momento actual, entre un 70-80 % de las LLA sobreviven a los 5 años del diagnóstico, lo que constituye uno de los mayores éxitos de la medicina^{1,4}.

Desde el año 1989 en nuestro hospital seguimos de forma sistemática el protocolo nacional de la Sociedad de Hemato-Oncología Pediátrica (SHOP)¹, con los 3 estudios consecutivos: SHOP-89, SHOP-94 y SHOP-99. Estos estudios hacen referencia únicamente al tratamiento de las LLA, quedando excluidos por tanto los demás tipos de leucemias.

A pesar de la alta supervivencia alcanzada, en un porcentaje de pacientes la evolución es desfavorable en relación a determinados factores, que posteriormente analizaremos^{1,4,5}.

El objetivo de este trabajo es analizar la supervivencia global de las LA durante este periodo de tiempo, concretamente de la LLA, ya que son las formas que han seguido tratamientos según protocolos bien establecidos, lo cual permite además extraer conclusiones acerca de los factores pronósticos. A pesar del escaso tamaño muestral, acorde a nuestra población infantil, los resultados que hemos obtenido son superponibles a los referidos en la literatura^{1,5}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron 58 pacientes diagnosticados de LA en el Hospital Virgen del Camino de Pamplona durante el periodo comprendido entre enero de 1989 y diciembre de 2005, de los cuales 50 eran del tipo linfoblástica aguda (LLA) y 8 leucemias no linfoblásticas agudas (LNLA). De este grupo de 50 LLA, se excluyeron para el estudio detallado a 9 pacientes: 4 por debutar la enfermedad antes de los 12 meses de edad, habiendo seguido otros tratamientos, uno por haber iniciado el tratamiento según otro protocolo y otros 4 por tratarse de inmunofenotipos no incluidos en estos estudios nacionales

(leucemias B maduras). Los 8 pacientes con LNLA siguieron protocolos de tratamiento nacionales de LNLA y se analizaron únicamente la SG y SLE, por tratarse de un grupo muy pequeño.

De los 41 pacientes diagnosticados de LLA se analizaron las siguientes variables: sexo, edad, número de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, células blásticas en sangre periférica y en médula ósea (MO), cifra de lactato deshidrogenasa (LDH), visceromegalias y adenomegalias, enfermedad extramedular, inmunofenotipo, citogenética y estudio de biología molecular al diagnóstico.

El periodo de seguimiento de los casos fue muy variable, entre 14 y 192 meses, dependiendo del momento del diagnóstico.

En función de estas variables los pacientes fueron asignados a los distintos grupos de riesgo, según los protocolos vigentes en cada momento, que se resumen en riesgo estándar (RE), alto riesgo (AR) y muy alto riesgo (MAR)¹.

Para la evaluación de resultados se tuvieron en cuenta la remisión completa (RC), la recaída, administración de radioterapia (RT) y trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) autólogo y alogénico.

Por último, se compararon los resultados de los tres diferentes estudios SHOP llevados a cabo a lo largo de este periodo de tiempo.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete informático SPSS para Windows versión 12. Se utilizaron, además del análisis descriptivo, las pruebas de análisis de supervivencia de Kaplan-Meyer, con los test estadísticos para análisis factorial (Log-rank y Breslow) así como la prueba de Regresión de Cox para análisis multifactorial.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio anteriormente mencionado se recogieron datos de 58 pacientes con diagnóstico de LA, siendo su edad media al diagnóstico de 69,29 meses, con una desviación estándar (DS) de 50,23 siendo la mediana de edad de 47 meses. La distribución muestra un discreto

predominio masculino con un 58,6% de varones, sin significación estadística. En relación con la edad el 52% de los niños eran menores de 6 años dato que se corresponde con lo descrito en la literatura¹.

La procedencia de estos pacientes, según las distintas áreas geográficas de la Comunidad, se detalla en la figura 1. Teniendo en cuenta que la población Navarra de niños menores de 15 años es de 78.000 según el Departamento de Estadística de nuestra comunidad y sabiendo que la incidencia anual de LLA es de 2,7 a 3,3 pacientes por cada 100.000 niños menores de 15 años por año, el número de niños con esta patología esperados sería de 2,34 a 2,57 por año para un total de 41,12 que sumados a los correspondientes de LNLA cuya incidencia anual es de 1 por cada 100.000 niños menores de esta edad, corresponderían 12,48 en los 16 años de nuestro estudio, por tanto el total de LA

esperados sería de 53, cifra totalmente superponible a la referida por nosotros de 58 pacientes.

De los 58 pacientes, 8 presentaban LNLA siendo la mediana de seguimiento para este grupo de 16,8 meses (muestra pequeña y dispersa), la SG de 75% y la SLE de 62,5%, siendo la SG media de 86 meses (IC95%: 43-129) y la SLE de 67 meses (IC95%: 20-113) (Fig. 2).

Los 50 pacientes restantes, afectados de LLA, fueron seguidos durante una mediana de 57,5 meses. El análisis de este grupo muestra una SG de 78% y la SLE de 70%, siendo la SG media de 158 meses (IC95%: 135-181) y la SLE de 141 meses (IC95%: 115-166) (Fig. 2).

El grupo en el que centramos nuestra atención fundamental es el de los pacientes con LLA, por ser ésta la más frecuente de leucemia en la edad pediátrica. Fueron excluidos del análisis 9 pacientes que por

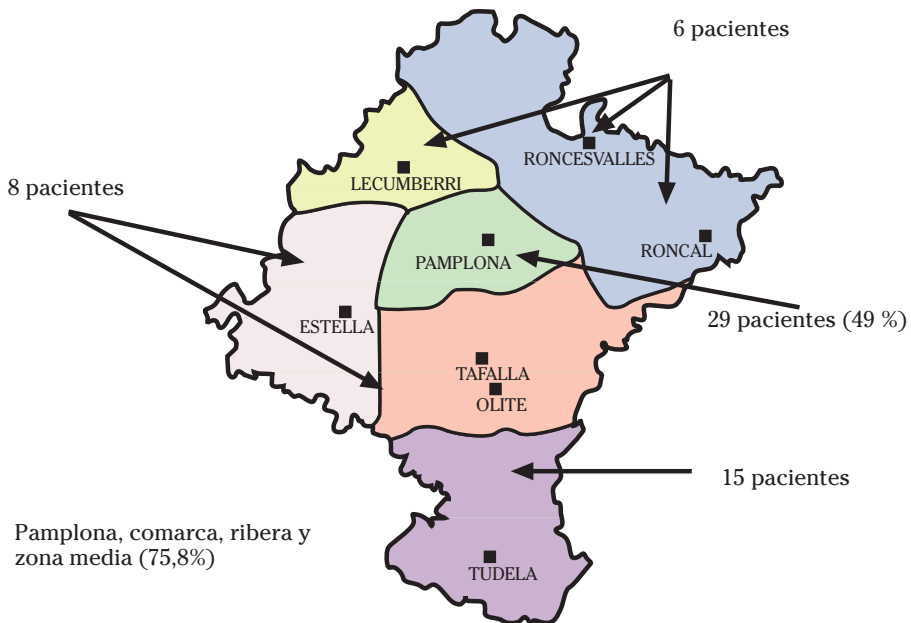


Figura 1. Distribución geográfica de la procedencia de los pacientes.

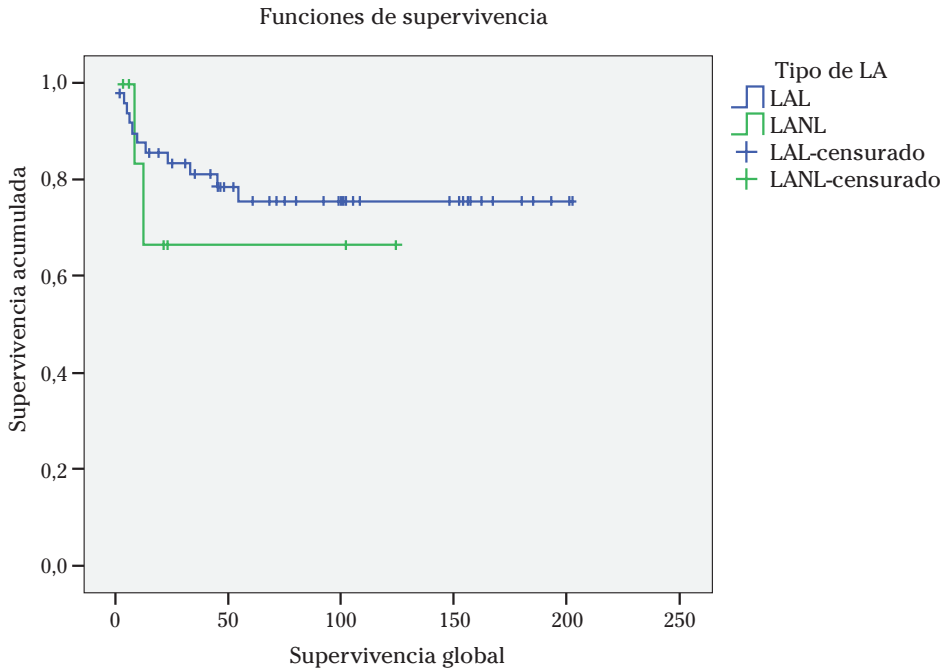


Figura 2. Comparativa de supervivencia de LA según estirpe celular linfoide (N=50) o no linfoide (N=8).

Tabla 1. Análisis descriptivo de las características biológicas y analíticas de los 41 pacientes con LLA en el momento del diagnóstico.

Nº casos	41
Sexo	63.4% varones (V/H: 1,7/1)
Edad (meses)	65,63 (40,15)* (23-186)**
LDH (mg/dL)	1190.05 (1604,67)* (36-9850)**
Leucocitos	80.5% <20.000/ml***
Hemoglobina (g/dL)	7,89 (2,21)* (4,1-13,2)**
Plaquetas (número/microlitro)	86231,71 (72190,03)* (7000-262000)**
Blastos en sangre periférica (número/microlitro)	6585,45 (18396,41)* (0-90000)**
Blastos en M.O (%)	73,85 (16,65)* (34-99)**

*Media (d.s) **Rango (mínimo-máximo) ***Se establece la cifra de 20.000 leucocitos como límite, según los parámetros del SHOP 99.

diversos motivos recibieron tratamientos distintos a los establecidos en los distintos protocolos de SHOP, por lo cual la población final del estudio fue de 41 pacientes, cuyas características al diagnóstico se describen en las tablas 1 y 2.

De los 41 pacientes con LLA, 9 (22%) presentaron eventos (no remisión o recaída): 5 fallecieron, uno de los cuales nunca alcanzó la remisión completa y cuatro tras recaídas de la enfermedad. Los otros 4 pacientes restantes fueron rescatados tras

Tabla 2. Resumen de los factores pronósticos valorados en los 41 pacientes con LLA en el momento del diagnóstico.

Nº de casos	41	41
Inmunofenotipo	LLA- B Común	33 (80,5)*
	LLA- B PreB	2 (4,9)*
	LLA-T	6 (14,6)*
Alteraciones citogenéticas numéricas	Euploide	18 (43,9)*
	Hipodiploide	3 (7,3)*
	Hiperdiploide	16 (39)*
	No realizada	4 (9,8)*
Alteraciones citogenéticas estructurales	t (4;11)	1 (2,4)*
	t (9;22)	1 (2,4)*
	t (12;21)	2 (4,9)*
	t (8;14)	1 (2,4)*
	Otras alteraciones	9 (22)*
	Ninguna	22 (52,7)*
	No realizada	5 (12,2)*
Megalias y adenopatías	Hepatoesplenomegalia	4 (9,8)*
	Adenomegalias	8 (19,6)*
	No	29 (70,7)*
Infiltración extralinfática	Retina	1 (2,4)*
	Testículo	2 (4,9)*
	No	38 (93,7)*

*Frecuencia (%)

Tabla 3. Variables analizadas como posibles factores pronóstico (Análisis univariante de Regresión de Cox).

Variable	Categorías*	LogHR	E.E	p (Sig.)	H.R
Sexo	mujer/varon	-0,952	1,118	0,395	0,386
Edad	>120m/<120m	1,060	1,121	0,344	2,887
Leucocitos	>20.000/<20.000	1,071	0,916	0,242	2,918
LDH	>500/<500	-0,292	1,155	0,800	0,747
Alteraciones citogenéticas numéricas	SÍ/NO	0,267	0,913	0,770	1,306
Alteraciones citogenéticas estructurales	SÍ/NO	1,107	0,942	0,240	3,026
Inmunofenotipo	Resto/B-Comun	2,208	0,928	0,017	9,099
Megalias	SÍ/NO	1,374	0,914	0,133	3,952
Infiltración	SÍ/NO	1,260	1,123	0,262	3,527
TPH**	SÍ/NO	0,681	0,913	0,456	1,975
Radioterapia	SÍ/NO	1,990	0,918	0,030	7,312
Protocolos	(94+99)/89	-1,054	0,915	0,250	0,349
Recaída	SÍ/NO	2,801	1,118	0,012	16,467

*En último lugar se indica la categoría de referencia

** Trasplante de progenitores hematopoyéticos

segunda remisión completa y TPH alogénico (familiar en 2 casos y no emparentado en otros 2). Todos han sobrepasado los 3 años de vida tras el evento.

En este subgrupo de 41 pacientes la SG fue de 87,8 % (5 exitus) y la SLE de 78%, siendo la SG media de 177 meses (IC95%: 157-198) y la SLE de 156 meses (IC95%: 130-

182), con una mediana de seguimiento de 71 meses (Fig. 3).

Tal y como se observa en la tabla 3, los factores que muestran una influencia estadísticamente significativa en la supervivencia son: inmunofenotipo al diagnóstico (distinto del B-Común), precisar radioterapia y presentar una recaída de la enfermedad.

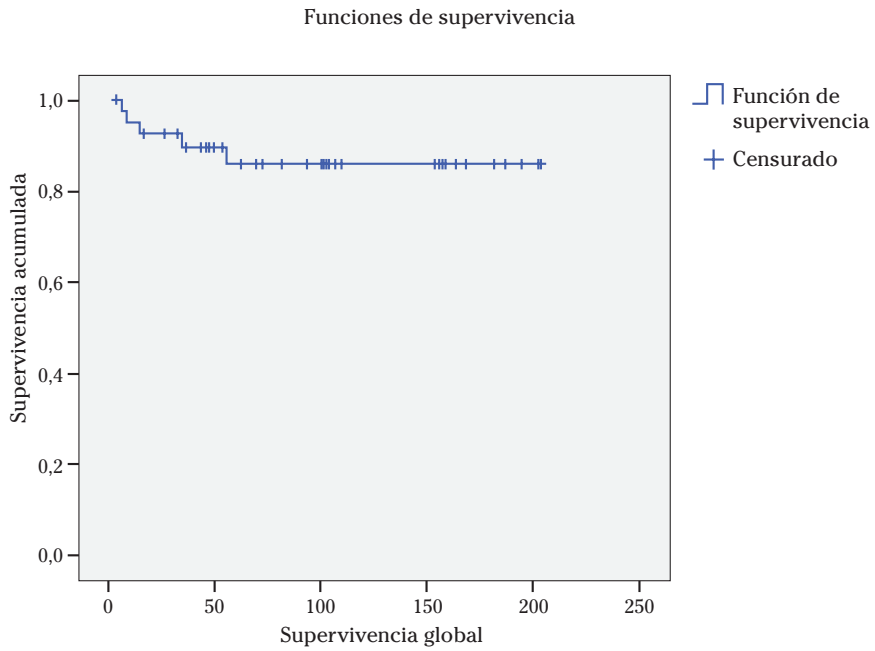


Figura 3. Curva de supervivencia global acumulada en el grupo de LLA (N=41).

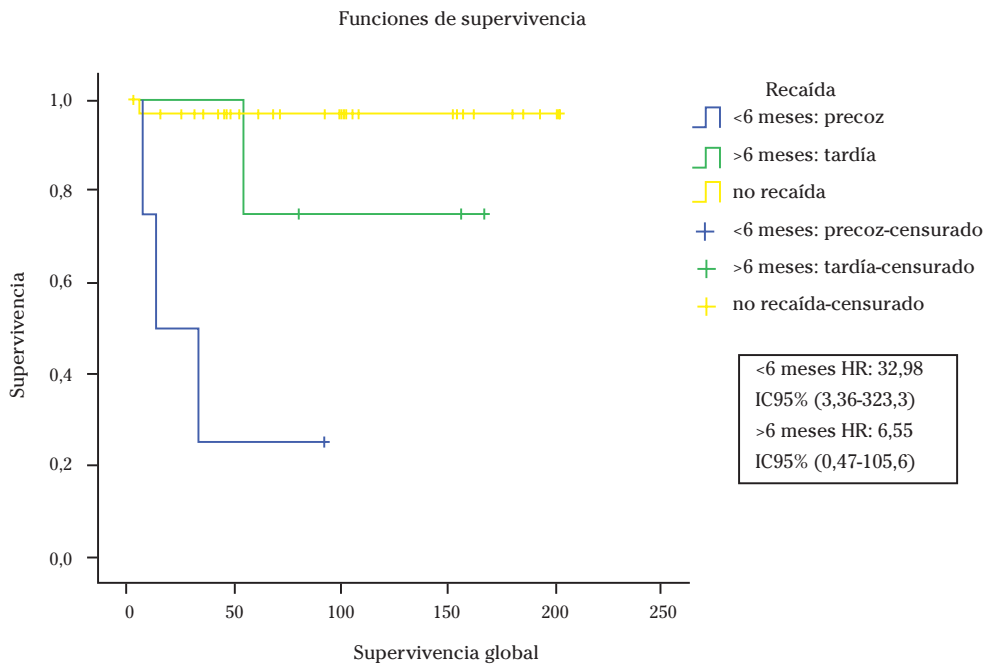
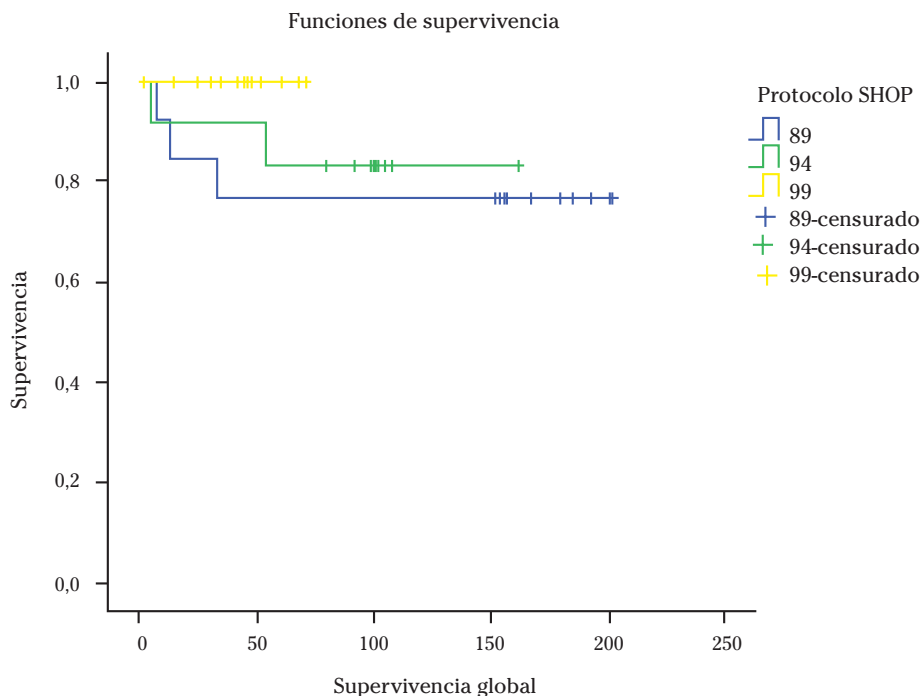


Figura 4. Función de supervivencia en LLA según el momento de la recaída N=41).

Tabla 4. Valores pronósticos de supervivencia de las variables mediante análisis multivariante por Regresión de Cox.

Variable	Categorías*	LogHR	E.E	p (Sig.)	H.R
Protocolos	(94+99)/89	-2,730	1,284	< 0,034	0,065
Inmunofenotipo	Resto/B-Común	2,566	1,299	< 0,048	13,008
Edad	>120m/12-120m	2,626	1,618	< 0,105	13,820

*En último lugar se indica la categoría de referencia.

**Figura 5.** Supervivencia acumulada en LLA según protocolos SHOP (N=41).

Mención aparte merecen tanto este último factor como el protocolo SHOP aplicado en los diferentes casos. Así, si dividimos la muestra en tres grupos (recaída precoz, recaída tardía y no recaída), vemos que existen diferencias muy importantes en cuanto a supervivencia según el momento de la recaída; según si se produce ésta antes o después de los 6 meses del fin del tratamiento (Fig. 4).

Se obtienen resultados similares al analizar la supervivencia según el protocolo de la SHOP aplicado (89, 94 y 99). Vemos que las curvas muestran claras diferencias

en la supervivencia en los diferentes grupos, aunque éstas no sean estadísticamente significativas (Fig. 5), a favor de los que siguieron el protocolo SHOP-99.

Al realizar el análisis multivariante introduciendo todos los factores de riesgo pronóstico que anteriormente mencionamos, obtenemos mediante regresión de Cox un modelo que únicamente incluye dos variables significativas: protocolo (a favor del 94-99) e inmunofenotipo (a favor del B común) (Tabla 4). La edad al diagnóstico se muestra próxima a la significación estadística ($p=0,1$) a favor de el rango 12-120 meses.

DISCUSIÓN

En este trabajo hemos querido mostrar los resultados de nuestra experiencia a lo largo de los últimos 16 años en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, de acuerdo a los protocolos de la SHOP, cuyos resultados globales se han publicado recientemente¹.

En nuestra serie de 41 pacientes con LLA la SG fue del 87,8% y la SLE de 78%, resultados superponibles a los de otros grupos referidos en la literatura^{5,7}. Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en algunos factores estudiados mediante análisis univariante y también multivariante.

Como hemos comentado en los resultados, al realizar un análisis univariante obtuvimos resultados estadísticamente significativos al comparar según inmunofenotipo, según la necesidad de radioterapia o según la existencia o no de recaída.

Al realizar el análisis multivariante se obtuvieron solamente como significativos el inmunofenotipo y el protocolo de tratamiento utilizado, comparando el protocolo SHOP del 89 con los de 94 y 99. El motivo de esta aparente discordancia tiene que ver muy probablemente con que las variables recogidas en gran parte del estudio están relacionadas entre sí. Al diagnóstico, en todos los pacientes se hizo una selección según riesgo, por la cual pasaban a recibir mayor o menor intensificación de tratamiento según los protocolos vigentes¹. De este modo, aquellos pacientes con más factores pronósticos desfavorables al diagnóstico, recibieron un tratamiento más agresivo incluyendo en algunos casos RT profiláctica o TPH autólogo o alogénico, no siendo posible pues la aleatorización de la muestra. Por esto los resultados obtenidos en análisis univariante, tanto en significación estadística como en magnitud de HR, pueden estar sometidos a confusión. Esto hace necesario el análisis multivariante, dando quizá una cifra más realista de la importancia real de cada variable independientemente de las demás.

Los resultados que mostramos son los obtenidos en esta serie limitada por lo anteriormente referido y con datos en ocasiones no acordes a los estudios más

amplios de la literatura. Prueba de ello es, por ejemplo, el que la cifra elevada de LDH tenga un valor protector estableciendo el límite en 500, dado que gran parte de los pacientes que evolucionaron favorablemente presentaban una cifra elevada al ingreso, y circunstancialmente 2 de los pacientes que fallecieron presentaban un cifra baja, sin que se pueda o se deba establecer ninguna conclusión al respecto. Otro de los factores más considerado es la cifra de leucocitos superior a 100.000 o 200.000/mm³, comportándose como variable independiente predictora de recaída, que nosotros no hemos sido capaces de constatar significativamente^{1,5,7,8}.

Estos resultados deben ser interpretados con cautela, dado el escaso tamaño de la muestra. De hecho, son numerosas las referencias bibliográficas que adjudican una importancia relevante como factor pronóstico en LLA a casi todas las variables introducidas en este análisis y que en nuestro caso no son incluidas en el modelo final, muy probablemente por un problema de potencia estadística.

En relación a la enfermedad residual hay diversas publicaciones que sin lugar a duda establecen un valor predictivo de recaída de la enfermedad y cuya determinación se incluye actualmente en el protocolo. Junto con la detección de reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real serán una prometedora estrategia^{4,5,9,10}.

Al realizar el análisis de la influencia de los factores de riesgo y factores pronósticos de la enfermedad, debemos contemplar el problema del tamaño muestral en los estudios oncológicos. La baja incidencia de este tipo de enfermedades unida a la pequeña población infantil, hace que la sensibilidad estadística de las pruebas sea muy reducida y por tanto muchas de las variables estudiadas no arrojan resultados estadísticamente significativos. Pese a todo, exponemos a continuación el análisis uni y multivariante de los distintos factores recogidos en nuestro estudio, con sus valores de Hazard Ratio (HR), que pueden orientarnos sobre el peso que ejercen en la supervivencia las diferentes variables recogidas antes, durante y después del tratamiento (Tabla 3).

El TPH alogénico como estrategia terapéutica en caso de recaída es considerada como la idónea por otros autores y deja prácticamente olvidado el trasplante autólogo, dado el riesgo conocido de poder inocular de nuevo la alteración genética que provocó la leucemia inicial^{1,5,11-13}.

Como conclusión pensamos que aun siendo nuestra serie pequeña, el formar parte de protocolos cooperativos nacionales nos hace seguir terapias muy actuales y confirmar la supervivencia al compararla con los registros nacionales. Esto indica claramente que se debe trabajar dentro de grupos cooperativos rigurosamente supervisados, para conseguir cada vez mejores resultados y menos efectos secundarios.

Es evidente que falta por determinar de manera estricta factores pronósticos predictivos de recaída y adecuarlos a los grupos de riesgo que se establezcan en los protocolos de tratamiento, con el fin de lograr un mayor porcentaje de curación en la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica.

Recientemente se ha introducido el concepto de enfermedad mínima residual como uno de los factores más importantes para la respuesta al tratamiento, pero este factor no ha sido analizado en nuestra serie, puesto que sólo se ha determinado en los pacientes que se han tratado según el último protocolo nacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. BADELL I, CUBELLS J. Resultados terapéuticos en la leucemia linfoblástica aguda infantil con los protocolos SHOP de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica (SEHP) y la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP). 1989-2005. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 273-281.
2. PUY CH, RELLING MV, DOWNING JR. Acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-1548.
3. CUBELLS J, BADELL I. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. En: Fernández Delgado R, Molina Garicano J. Eds. *Leucemia linfoblástica aguda en la infancia*. Jarpuyo Editores. Madrid 1995; 97-105.
4. VERGARA B, SVARCH E et al. Leucemia linfoblástica aguda infantil. Seguimiento post-finalización del tratamiento en 430 pacientes. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60: 348-354.
5. PÉREZ A, ALONSO M, RAMÍREZ J, CONTRA T, MADEIRO L, DÍAZ MA. Veinte años de experiencia en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *An Pediatr* 2006; 65: 198-204.
6. REITER A, SCHRAPPE M, LUDWING WD, HIDDEMAN W, SAUTER S, HENZE G et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukaemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994; 84: 3122-3133.
7. SCHRAPPE M, REITER A, SAUTER S, LUDWING WD, WORMAN B, HARBOTT J et al. Concept an interim result of the ALL-BFM 90 therapy study in treatment of acute lymphoblastic leukaemia in children and adolescents: The significance of initial therapy response in blood and bone marrow. *Klin Padiatr* 1994; 206: 208-221.
8. SCHRAPPE M, REITER A, ZIMMERMANN M, HARBOTT J, LUDWING WD, HENZE G et al. Long term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Berlin-Frankfurt-Münster. Leukaemia* 2000; 14: 2205-2222.
9. DWORZAK MN, FRÖSCHL G, PRINTZ D, MANN G, PÖTSCHGER U, MÜHLEGGGER N et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 2002; 99: 1952-1958.
10. BASTIDA P, PALACIO C, SOLSONA L, ORTEGA J, SÁNCHEZ DE TOLEDO J. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia: a new concept of complete remission. *An Pediatr* 2005; 63: 390-395.
11. MATSUZAKI A, NAGATOSHI Y, INADA H, NAKAYAMA H, YANAI F, AYUKAWA H et al. Prognostic factors for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: impact of allogeneic stem cell transplantation- a report from the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 111-120.
12. BUNIN N, APLENC R, KAMANI N, SHAW K, CNAAN A, SIMMS S. Randomized trial of busulfan vs Total body irradiation contain conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukaemia: A Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 543-548.
13. BUNIN N, CARSTON M, WALL D, ADAMS R, CASPER J, KAMANI N, KING R. National Marrow Donor Program Working Group. Unrelated marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukaemia in second remission. *Blood* 2002; 99: 3151-3157.

