

# Akut lenfoblastik lösemili olgularımızın retrospektif analizi

A.Avni Atay (\*), A.Emin Kürekçi (\*), Vural Kesik (\*\*), Selim Kılıç (\*\*\*),  
Mustafa Gülgün (\*\*), Okan Özcan (\*\*), Erdal Gökçay (\*\*)

## Özet

Son 40 yılda, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinin prognozunda çok önemli iyileşmeler elde edilmiştir. Günümüzde kullanılan tedavi rejimleri ile, hastaların %95'den fazlasında tam remisyona elde edilmekte, hastaların %70-80'i ise, hastaliksız olarak yaşamlarını devam ettirmektedir. Bu çalışmada, GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Pediatrik Hematoloji polikliniğinde, 1993 ile 2000 yılları arasında, akut lenfoblastik lösemi tanısı ile tedavi edilen hastaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, 19'u kız (%55.8), 15'i erkek (%44.2) toplam 34 akut lenfoblastik lösemili hastanın, retrospektif analizi gerçekleştirildi. Hastaların ortalama yaşları 5.8±3.3 (2-14) yıl idi. Hastaların tanı anındaki durumları, tedavi rejimleri ve hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalım oranları araştırıldı. Başvuru anındaki en sık bulgu ve semptomlar, halsizlik (%85.3), hepatomegali (%79.4), splenomegali (%73.5) ve ateşi. Hastaların %35.3'ü yüksek risk grubunda, %26.5'i orta risk grubunda ve %38.2'si düşük risk grubunda yer almakta idi. Hastalar BFM 90, POG ve BFM 95 tedavi protokollerinden biri ile tedavi edildiler. On hasta (%29.4) hastalık esnasında veya hastalıktan sonra nüks etti. Sonuç olarak, hastalarımızın beş yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %69.6 ve kemoterapi ile beş yıllık toplam sağ kalım oranı %73.5 olarak saptandı. Santral sinir sistemi relapsı ile beraber veya tek başına olan kemik iliği relapsı ve tam remisyona ulaşma zamanı,

hastaliksız sağ kalım oranını etkileyen en önemli faktörlerdi.

**Anahtar kelimeler:** Akut lenfoblastik lösemi, çocukluk çağı

## Summary

### Retrospective analysis of children with acute lymphoblastic leukemia

Over the last 40 years, a dramatic improvement in the prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia has been achieved. With current therapeutic regimens for the treatment, complete remission is achieved in more than 95 percent of patients, and 70 to 80 percent of these are long-term, event-free survivors. The aim of this study was to evaluate the patients treated for acute lymphoblastic leukemia in Gülhane Military Medical Academy, Department of Pediatric Hematology between 1993 and 2000. A retrospective analysis of 34 children, 19 girls (55.8%) and 15 boys (44.2%), with acute lymphoblastic leukemia was performed. The mean age of the patients was 5.8±3.3 (2-14) years. We evaluated the current status of diagnosis, treatment regimens and the disease-free and overall survival rates of our cases. The most frequent signs and symptoms on admission were fatigue (85.3%), hepatomegaly (79.4%), splenomegaly (73.5%) and fever (64.7%). The 35.3%, 26.5% and 38.2% of the patients were in the high risk, medium risk and standart risk groups, respectively. The patients were treated with either BFM 90, POG or BFM 95 regimens. Ten patients (29.4%) relapsed during or after treatment. In conclusion, the five-year disease-free survival rate was 69.6% and our patients achieved a five-year overall survival rate of 73.5% by chemotherapy. Bone marrow relapse with or without central nervous system relapse and the time to achieve the complete remission were the most important factors for disease-free survival rate.

**Key words:** Acute lymphoblastic leukemia, children

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağı lösemilerinin %75'ini ve çocukluk çağındaki kanserlerin dörtte birini oluşturmaktadır (1). Çocukluk çağı ALL sıklığı, 15 yaşından küçük çocuklar arasında yaklaşık olarak 3.4/100.000'dür ve 3-4 yaşlar arasında pik yapmaktadır (1,2). Erkeklerde, benzer yaş grubu kızlarla karşılaştırıldığında 1.1-1.4 kat daha sık görülmektedir. Çocukluk çağı ALL'lerinde gerek yeni antineoplastik ilaçların devreye girmesi, gerekse bakım imkanlarının artması ile, iyileşme ve kür oranları, %80'lere çıkmıştır (3).

ALL patogeneğinde, lösemik blastların kemik iliğinde kontrol edilemeyen çoğalmaları söz konusudur. Aşırı çoğalan bu hücreler periferik kana, başka dokulara ve retikuloendotelial sisteme (RES) yayılır. ALL'nin klinik bulguları, hastalığın genel sistemik etkisine bağlı olan ateş (%60), yorgunluk (%50), solukluk (%40) gibi bulgularla beraber, lenfoblastların kemik iliğinde aşırı çoğalması ve diğer dokulara yayılımı ile de ilişkilidir (4).

Bu çalışmada akut lenfoblastik lösemili 34 hastaya ait kayıtların retrospektif analizi yapılmış ve olgularımızın tanı esnasındaki yakınmaları, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları, tedavi protokolleri ve bunlardan yaşam oranlarına etkili faktörler ile hastaliksız ve genel yaşam oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

\* GATA Çocuk Hematolojisi BD

\*\* GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

\*\*\*GATA Epidemiyoloji BD

**Ayrı basım isteği:** Dr. A.Avni Atay, GATA Çocuk Hematolojisi BD, Etilik-06018, Ankara  
E-mail: avniatay@yahoo.com

**Makalenin geliş tarihi:** 30.03.2005

**Kabul edilme tarihi:** 03.05.2005

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı Pediatrik Hematoloji ünitesinde, Ocak 1993 ile Ocak 2000 tarihleri arasında tanı alarak, tedavileri yapılan ALL'li hastalarda kayıtları geriye doğru incelenerek yapıldı. Çalışmaya 19'u si kız, 15'i erkek olmak üzere, toplam 34 hasta alındı. Başvuru yakınmaları, tanı esnasındaki fizik muayene bulguları, uygulanan tedavi protokolleri, nüks sıklıkları ve nüks yerleri, laboratuvar bulguları, yaşam ve izlem süreleri araştırıldı.

Akut lenfoblastik lösemi tanısı periferik yayma örnekleri ve büyük çocuklarda krista iliaca posterior, küçük çocuklar ve bebeklerde ise tüberositas tibiadan alınan kemik iliği örneklerinden yapılan sitomorfolojik incelemeler ile konuldu. Morfolojik sınıflamada, FAB sınıflaması kullanıldı (5). İncelenen kemik iliği aspirasyon örneklerinde, %25 ya da daha fazla sayıda lenfoblast saptanması ile, ALL tanısı konuldu. Olguların tedaviye olan cevapları, almakta oldukları indüksiyon tedavisinin 15. gündeki kemik iliği aspirasyonundaki lenfoblast sayısı ile yorumlandı. Lenfoblast sayısı <%5'ten az bulunanlar M1, %5-25 arası olanlar M2, %25'ten fazla olanlar M3 olarak değerlendirildi.

Hastalar yaş, beyaz küre sayısı, sitogenetik inceleme sonuçlarına göre standart, orta, yüksek risk olarak gruplandırıldı. Otuz dört hastaya bu dönem içerisinde üç farklı kemoterapi şeması uygulandı (Tablo I). On hastaya POG protokolü, 13 hastaya BFM 90 ve 11 hastaya da BFM 95 protokolü uygulandı (6).

İdame tedavisine kızlarda iki, erkeklerde üç yıl devam edildi. İdame tedavisi sonrası kemoterapisiz takip edilen hastalardan, tanı tarihinden itibaren beş yılını remisyonda tamamlayanlar, kür olarak kabul edildi (7).

Elde edilen veriler "SPSS for Windows 10.0" istatistik programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmede, tanımlayıcı istatistikler ve sağ kalım analizi kullanıldı. Yaş, cins, hemoglobin düzeyi, beyaz küre ve trombosit sayısı, periferik yaymadaki blast yüzdesi ve uygulanan kemoterapi şemaları yönünden farklılıklar, orantılı ölüm riski bağıntı (Cox regresyon) modeli ile değerlendirildi (8). İstatistiksel olarak önemlilik için,  $p < 0.05$  kabul edildi.

## Bulgular

Olgularımızın 19'u kız, 15'i erkek olup, ortalama yaş  $5.8 \pm 3.3$  (alt sınır iki, üst sınır 14) idi. Hastalarda en fazla bildirilen semptomlar, halsizlik ve soluk-

**Tablo II.** Hastaların başvuru sırasındaki yakınma, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları

Özellikler	n	%
Erkek/kız	15/19	44.1/55.9
Halsizlik	29	85.3
Solukluk	29	85.3
Ateş	22	64.7
Döküntü	17	50.0
Kilo kaybı	10	29.4
Baş ağrısı	3	8.8
Hepatomegali	27	79.4
Splenomegali	25	73.5
Lenfadenopati	20	58.8
Peteşi	20	58.8
Boyun şişliği	7	20.6
Hemoglobin		
<8 gr/dl	18	16
≥8 gr/dl	52.9	47.1
Beyaz küre (/mm <sup>3</sup> )		
<20.000	21	61.8
20.000-50.000	6	17.6
≥50.000	7	20.6
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )		
<50.000	22	64.7
≥50.000	12	35.3
Blast		
≥%60	14	41.2
<%60	20	58.8

luk iken (her ikisi de %85.3), hepatomegali en sık saptanan fizik muayene bulgusudur (%79.4). Hastaların yarısından fazlasının hemoglobin değerleri 8 gr/dl'nin altında iken, yaklaşık %40'ında beyaz küre sayısı 20000/mm<sup>3</sup>'nin üzerindedir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde, trombosit değerleri 50000/mm<sup>3</sup> in altında iken, blast yüzdesi %60'ın üzerinde olanlar %41.2'dir. Hastaların semptom, fizik inceleme ve laboratuvar değerlerine ait ayrıntılar Tablo II'de sunulmuştur.

Hastaların üçte birinden fazlası yüksek risk grubunda iken, en fazla uygulanan tedavi tipi, BFM 90 protokolüdür (%38.2). Morfolojik olarak FAB sınıflamasına göre, olguların %79.4'ü L1, %17.6'sı L2, %3'ü L3 morfolojisinde idi. Olguların hepsinde sekizinci gün periferik yaymadaki lenfoblast sayısı 1000/mm<sup>3</sup>'ün altında iken, 15. gündeki kemik iliği aspirasyonunda ise tüm olgularda M1 kemik iliği saptandı. On olguda, yani olguların %29.4'sında nüks gelişmiş iken, nüksün en fazla görüldüğü yerler, kemik iliği ve kemik iliği ile beraber santral sinir sistemi idi (Tablo III).

**Tablo I.** Hastaların protokol şemaları

### POG

*İndüksiyon:* PRED (40mg/m<sup>2</sup>/gün), VCR (1.5mg/m<sup>2</sup>x4), DNR (30mg/m<sup>2</sup>x3), L-ASP (10000U/m<sup>2</sup>x8), MTX (IT)x3, CPM (1g/m<sup>2</sup>x2), ARA-C (300mg/m<sup>2</sup>x3), ETOP (100mg/m<sup>2</sup>/hafta), MTX +ARA-C+HİDRO (IT)

*Konsolidasyon:* MTX (2g/m<sup>2</sup>x2), MTX+ARA-C+HİDRO (IT)

*İdame:* VCR (1.5mg/m<sup>2</sup>/hafta), CPM (1g/m<sup>2</sup>), ETOP (100mg/m<sup>2</sup>/hafta), 6-MP (75mg/m<sup>2</sup>/gün), ARA-C (75mg/m<sup>2</sup>/gün), MTX (40g/m<sup>2</sup>/hf), PRED (40mg/m<sup>2</sup>/gün)

### BFM 90

*İndüksiyon:* PRED (60mg/m<sup>2</sup>/gün), VCR (1.5mg/m<sup>2</sup>x4), DNR (30mg/m<sup>2</sup>x4), L-ASP (10000U/m<sup>2</sup>x8), MTX (IT)x3, CPM (1g/m<sup>2</sup>x2), ARA-C (75mg/m<sup>2</sup>x16), 6-MP (60mg/m<sup>2</sup>x28)

*Konsolidasyon:* MTX (2g/m<sup>2</sup>x4), 6-MP (30mg/m<sup>2</sup>x42), MTX (IT)x4

*Reintensifikasyon:* DEXA (10mg/m<sup>2</sup>x18), VCR (1.5mg/m<sup>2</sup>x4), L-ASP (10000U/m<sup>2</sup>x4), CPM (1g/m<sup>2</sup>), ADR (30mg/m<sup>2</sup>x4), ARA-C (75mg/m<sup>2</sup>x4), 6-TG (60mg/m<sup>2</sup>x15)

*İdame:* 6-MP (50mg/m<sup>2</sup>/gün), MTX (20mg/m<sup>2</sup>/hafta)

### BFM 95

*İndüksiyon:* VCR (1.5mg/m<sup>2</sup>x4), DNR (30mg/m<sup>2</sup>x4), L-ASP (5000U/m<sup>2</sup>x8), CPM (1g/m<sup>2</sup>x2), ARA-C (75mg/m<sup>2</sup>x16), 6-MP (60mg/m<sup>2</sup>x28)

*Konsolidasyon:* MTX (5g/m<sup>2</sup>x4), 6-MP (60mg/m<sup>2</sup>x56), MTX (IT)x4

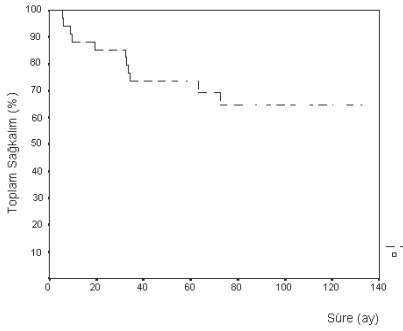
*Reintensifikasyon:* DEXA (10mg/m<sup>2</sup>x22), VCR (1.5mg/m<sup>2</sup>x4), DOXO (30mg/m<sup>2</sup>x4), CPM (1g/m<sup>2</sup>), ARA-C (75mg/m<sup>2</sup>x16), 6-TG (60mg/m<sup>2</sup>x14), MTX (IT)x2

*İdame:* 6-MP (50mg/m<sup>2</sup>/gün), MTX (20mg/m<sup>2</sup>/hafta)

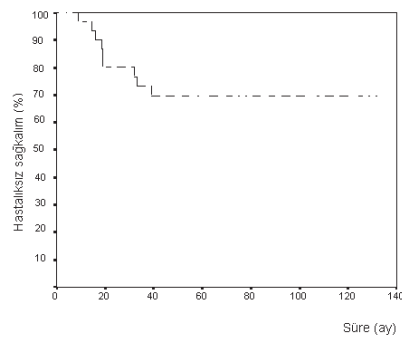
**Tablo III.** Hastaların risk tipi, tedavi protokolleri ve nüks bilgileri

Özellikler	n	%
Risk tipi		
Standart	13	38.2
Orta	9	26.5
Yüksek	12	35.3
Tedavi protokolü		
POG	10	29.4
BFM	13	38.2
BFM 95	11	32.4
Nüks durumu		
Yok	24	70.6
Var	10	29.4
Nüks yeri		
Yok	24	70.6
Santral sinir sistemi	2	5.9
Santral sinir sistemi+ kemik iliği	4	11.8
Kemik iliği	4	11.8

İzlem sırasında, hastaların %32.4'ü Eksitus olmuştur. Olguların beşinci yıl sonunda sağ kalım oranı %73.5 iken, onuncu yıl sonunda bulunan oran %64.6'dır. Hastalıksız sağ kalım ise, beşinci ve onuncu yıl sonunda %69.6 olarak hesaplanmıştır. Hastalara ait toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım oranları Şekil 1 ve Şekil 2'de sunulmuştur.



**Şekil 1.** Hastaların toplam sağ kalım oranları (GATA, 2005)



**Şekil 2.** Hastaların hastalıksız sağ kalım oranları (GATA, 2005)

Toplam sağ kalım oranına etki eden risk faktörleri incelendiğinde, nüks görülen olgularda ölüm riskinin, nüks görülmeyen olgulara göre 1.54 kat yüksek olduğu bulunmuştur (p=0.014). Nüks yerine göre incelendiğinde ise, kemik iliği nüksü ve santral sinir sistemi ile kemik iliği nüksü birlikte olanlarda ölüm riski, nüks olmayanlara göre sırası ile 1.39 ve 1.76 kat yüksek bulunmuştur (sırası ile p=0.025, p=0.011). Diğer incelenen risk faktörlerinin toplam sağ kalım oranı üzerinde istatistiksel olarak önemli olmadığı bulunmuştur (p>0.05). Toplam sağ kalım oranına etki eden risk faktörlerine yönelik orantılı ölüm riski bağıntı modeli (Cox proportional hazard risk model) Tablo IV'de sunulmuştur.

## Tartışma

Çocukluk çağı ALL'lerinde son yıllarda geliştirilmiş risk değerlendirmeleri, yeni antineoplastik ilaçların kullanılması ve bakım imkanlarının artması ile, iyileşme ve kür oranları %80'lere çıkmıştır. Çalışmalarda ALL olgularında prognozu etkileyen çeşitli faktörler bildirilmiştir (3). Bu faktörlerden en çok üzerinde durulanlar, hastanın yaşı, cinsiyeti ve tanı sırasındaki lökosit sayısıdır. Çalışmalarda, erkek cinsiyetin kötü prognoz taşıdığı bildirilmektedir (9-12). Lökosit sayısının 50.000/mm<sup>3</sup>'den fazla olması, kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmiştir (10,12,13). Özellikle 1-9 yaş arası çocuklarda yaşam süresinin diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (11,14,15). Erişkin hasta-

**Tablo IV.** Hastaların bazı risk faktörlerine göre tek değişkenli orantılı ölüm riski bağıntı modeli analiz sonuçları (GATA, 2005)

Risk faktörleri	Regresyon katsayısı (β)	p değeri	Hazard ratio**	(%95) Güven aralığı (alt-üst sınır)
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek*				
Kız	0.94	0.17	2.56	0.68-9.68
<b>Hepatomegali</b>				
Yok*				
Var	0.11	0.89	1.12	0.24-5.21
<b>Splenomegali</b>				
Yok*	-0.57	0.37	0.57	0.17-1.96
Var				
<b>Lenfadenopati</b>				
Yok*				
Var	0.33	0.60	1.40	0.41-4.77
<b>Hemoglobin</b>				
≥8 g/dl*				
<8 g/dl	-0.61	0.33	0.54	0.16-1.85
<b>Beyaz küre (/mm<sup>3</sup>)</b>				
<20000*				
20000-50000‡				
≥50000	0.08	0.91	1.08	0.29-4.08
<b>Trombosit (/mm<sup>3</sup>)</b>				
≥50.000*				
<50000	0.04	0.94	1.05	0.31-3.08
<b>Risk tipi</b>				
Standart*				
Orta	-1.46	0.18	0.23	0.03-1.99
Yüksek	-0.07	0.92	0.94	0.27-3.26
<b>Blast</b>				
<%60*				
≥%60	-0.80	0.24	0.45	0.12-1.71
<b>Nüks</b>				
Negatif*				
Pozitif	1.54	<b>0.014</b>	4.68	1.36-16.07
<b>Nüks yeri</b>				
Yok*				
Santral sinir sistemi	1.39	<b>0.025</b>	4.02	0.45-36.16
Santral sinir sistemi+kemik iliği	1.76	<b>0.011</b>	5.80	1.25-26.91
Kemik iliği	1.95	<b>0.043</b>	7.03	1.56-31.61

\*: Referans kategori

\*\* : Ölüm olasılığı oranı

‡: Ölümle sonuçlanan olgu olmadığı için hesaplanamadı

larda, tanı sırasında periferik yaymadaki lenfoblast sayısının fazlalığında prognozun kötü olmasının beklendiği bildirilmekle beraber, BFM-86 protokolü sonuçlarında periferik kandaki lenfoblast sayısı ile hastalısız yaşam oranı arasında fark bulunamamıştır (13-16). Harousseau ve ark. 141 vakalık serilerinde, tanı sırasındaki hemoglobin düzeyi ile yaşam oranı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmalarında, tam remisyon oranlarını hemoglobin düzeyi 8 gr/dl'nin altında olan olgularda %63, 8-10 gr/dl arasında olan olgularda %84, 10-12 gr/dl'nin arasında olan olgularda %70 ve 12 gr/dl'nin üzerinde olan olgularda ise %60 olarak bildirmişlerdir (17). Tam sırasındaki trombosit sayısı ile prognoz arasında ilişkiyi araştıran Ruggero ve ark. ise, trombosit sayısının 50000/mm<sup>3</sup>'ün altında olmasını, kötü prognoz kriteri olarak bildirmişlerdir (17).

Kemoterapi ile elde edilen sitoredüksiyon hızı, tam remisyon olasılığının ve remisyon süresinin önemli bir habercisidir (18). Rivera ve ark. 15. gün kemik iliği blast hücre oranları %5'den az veya %5'den fazla olan ALL'li çocuklarda, sırasıyla %81'e karşı %19'luk hastalısız yaşam oranları rapor etmişlerdir (7).

Hastalarımızda indüksiyon tedavisine yanıt, kemik iliğinin 15. günde değerlendirilmesiyle yorumlandı. Kemik iliğinin 15. günde M1, M2 veya M3 olarak bulunması durumuna göre genel yaşam oranlarını karşılaştırdığımızda, indüksiyon tedavisinin 15. gününde M1 kemik iliğine sahip olan olguların yaşam oranı, diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu sonuç, diğer serilerde belirtilen sonuçlarla uyumlu bulundu (7,8,14,18). Hastalar, cinsiyetlerine ve yaşlarına göre gruplara ayrılıp yaşam oranları değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanırken, lökosit sayısı 20000/mm<sup>3</sup>'ün altında olan olguların yaşam oranı ile lökosit sayısı 20000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olan olguların yaşam oranı arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Hastalarımızın periferik yaymalarındaki lenfoblast sayısı ile, yaşam oranları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Trombosit sayısı 50000/mm<sup>3</sup>'ün altında olan olgular ile 50000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olan olguların yaşam oranları açısından karşılaştırıldığında da, anlamlı bir farklılık

saptanmadı. Trombosit sayısının ve periferik yaymadaki lenfoblast sayısının yaşam süresine etkili olmadığı sonucu başka yazarlarca bildirilen sonuçlarla uyumlu bulunurken, cinsiyet ve yaşın yaşam süresi üzerine etkili olmadığı sonucu ise daha önceden rapor edilen sonuçlarla uyumlu değildi. Bu bulgu, hastalarımızın cinsiyet dağılımının ve yaş gruplarındaki hasta sayısının orantılı olmamasına bağlıdır.

ALL'de önemli prognostik bir gösterge de, sitogenetik ve moleküler özelliklerdir (19). Sayısal ve yapısal olabilen anormalliklerin varlığında, proto-onkogenlerin onkogen haline aktive edilmesi veya tümör süpresör genlerinin oluşturulması lökomogeneze katkıda bulunabilmekte iken, kromozomlarda sayısal artış blastlarda apoptozise ve ilaçlara karşı artmış bir hassasiyete yol açabilmektedir. Bu çalışmada, olguların çoğunda yeterli metafaz elde edilememiştir. Tüm hastalarımızda kemoterapi ile beş yıllık sağ kalım oranı %73.5, beş yıllık hastalısız sağ kalım oranı ise %69.6 olarak saptanmıştır. Bu oranlar, diğer merkezlerin bildirdiği oranlara (%57-78) yakın gözükmektedir (3,4,7,13,18).

Sonuç olarak, sağ kalım oranına etkili faktörler; tam remisyonun kısa sürede sağlanması, nüks varlığı, nüks tipi olarak kemik iliği veya santral sinir sistemi ile beraber kemik iliği nüksü varlığıdır. İncelenen diğer faktörlerin, yani hemoglobin düzeyi, risk grubu ve lökosit-trombosit sayısı, yaş, cinsiyet, organomegali varlığı, periferik yaymadaki lenfoblast yüzdesinin, genel ve hastalısız yaşam oranı üzerine etkili olmadığı tespit edildi.

#### Kaynaklar

1. Gurney JG, Severson RK, David S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995; 75: 2186-2195.
2. Silverman CM, Sallan SE. Acute lymphocytic leukemia. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003: 1135-1166.
3. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hem Educ Program)* 2004; 118-145.
4. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 831-846.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.

Proposals for the classification of the acute leukaemias. French - American - British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-458.

6. Haas RJ, Janka G, Gaedicke G, Kohne E, Netzel B. Therapy of acute lymphocytic leukemia in childhood with intermediate dose methotrexate and CNS irradiation. A report of the ALL 77-02 study group. *Blut* 1983; 47: 321-331.
7. Rivera GK, Raimondi SC, Hancock ML, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991; 12; 337: 61-66.
8. Homes D, Lemeshow S. Goodness-of-fit for the Multiple Logistic Regression Model. *Communication. In: Statistics-Part. A Theor Methods.* 1980; A9(10): 1043-1052.
9. Baccarani M, Corbelli G, Amadori S, et al. Adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia: prognostic features and outcome of therapy. A study of 293 patients. *Blood* 1982; 60: 677-684.
10. Hammond D, Sather H, Nesbit M, et al. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14: 124-134.
11. Miller DR. Prognostic factors in childhood leukemia. *J Pediatr* 1975; 87: 672-676.
12. Pui CH, Crist WM. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994; 124: 491-503.
13. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 1992; 80: 2471-2478.
14. Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1985; 32: 669-697.
15. Poplack DG, Reaman G. Acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 903-932.
16. Harousseau JL, Tobelem G, Schaison G, et al. High risk acute lymphocytic leukemia: a study of 141 cases with initial white blood cell counts over 100,000/cu mm. *Cancer* 1980; 46: 1996-2003.
17. Ruggero D, Baccaroni M, Gobbi M, Tura S. Adult acute lymphoblastic leukemia: study of 32 patients analysis of prognostic factors. *Scand J Haematol* 1979; 22: 154-164.
18. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994; 84: 3122-3133.
19. Bloomfield CD, Goldman AI, Alimena G, et al. Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986; 67: 415-420.