

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en el Niño

Instituto de Hematología e Inmunología
la Habana, CUBA

*Dra. Eva Guerchicott Svarch
Dr. Alejandro González Otero*

Abstracto

La LLA es la neoplasia más frecuente en la infancia. En 1965, el porcentaje de curaciones era del 5%. En la actualidad sobrepasa el 70%. Las características biológicas, citogenéticas y moleculares de las células leucémicas contribuyen a su mejor clasificación. Los factores pronósticos tienen mucha importancia, sobre todo el genotipo de los blastos. Existen muchos protocolos de tratamiento pero en sí casi todos se emplean las fases de inducción, intensificación, profilaxis de la leucemia meníngea y mantenimiento. El trasplante de células hematopoyéticas prolonga la vida y puede curar a algunos enfermos resistentes a la quimioterapia. Es fundamental atender a los aspectos emocionales y psicológicos del niño con leucemia y de sus familiares. En la actualidad cobran mucha importancia las secuelas, sobre todo neurológicas, y cardíacas y las segundas neoplasias. El número de niños con cáncer en los países subdesarrollados es cinco veces mayor al de los países desarrollados y seguirá aumentando. Por lo tanto, a las puertas del siglo XXI los hematólogos pediatras de América Latina enfrentamos un gran reto: el de lograr en el tratamiento de la LLA, resultados similares a los de los países ricos.

Palabras claves: Leucemia Linfoblástica (LLA)

Correspondencia y Separatas
Dra. Eva Guerchicott Svarch
Instituto de Hematología e Inmunología
Apartado 8070, Ciudad de La Habana,
CP 10800, CUBA, Tel (537) 578268, fax (537) 338979
e-mail: ihidir@hemato.sld.cu

© Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent cancer in childhood. In 1965 only 5% of the patients were cured; currently this figure is over 70%. The biology of the leukemic cell and its molecular and cytogenetical characteristics help to a better understanding of the disease. These and other prognostic factors, mainly the leukemic genotype are very important. In almost all the current therapeutic protocols for ALL the following phases are included: induction, intensification, CNS prophylaxis and maintenance. In some high-risk patients, hematopoietic stem cell transplantation could be a curative approach. The psychosocial support of the patient and his family is fundamental. Currently, there is great concern about long-term treatment side effects, second neoplasms, cardiotoxicity and neuro toxicity. The number of children with cancer in the underdeveloped countries is five times the amount of the developed ones. Consequently, the pediatric oncologists in Latin America will face a great challenge in the next century: to provide a treatment for children with ALL that yield the same results as those obtained in developed countries.

Key Words: Leukemia Lymphoblastic (ALL)

Introducción

La LLA es la enfermedad más frecuente en los niños. Representa 80% de todas las leucemias y el 33% de los cánceres en general.

En 1965, el porcentaje de curaciones era del 5%. En la actualidad puede sobrepasar el 70%. Este éxito obtenido progresivamente a lo largo de las tres últimas décadas, comienza con la identificación de drogas anti-neoplásicas efectivas en los años 50, continúa con la combinación de éstas y la profilaxis de la leucemia del



sistema nervioso central (SNC) en los 60, con el reconocimiento de los factores pronósticos y aplicación de tratamientos intensivos una vez obtenida la remisión en los 70, y con un conocimiento cada vez más profundo de la biología de la célula leucémica en los 80 y 90.

Considerada durante muchos años como una enfermedad homogénea en contraposición con la leucemia mieloblástica aguda, hoy se sabe que existen muchos subtipos.

Clasificación Morfológica

Morfológicamente se reconocen 3 variedades: L1, L2 y L3. En el niño, la más común es la L1. La L3 sólo representa el 3% de todos los casos (1).

El estudio citoquímico ha perdido parte de su valor con la posibilidad de realizar el fenotipo inmunológico, pero en algún caso en particular puede ser útil la fosfatasa ácida, que es focal en LLA de estirpe T, o la peroxidasa, cuya positividad en más del 3% de los blastos, descarta casi completamente la LLA.

Fenotipo Inmunológico

La mayor parte de las células leucémicas comparten características con sus progenitores normales.

Con un panel de anticuerpos específicos de línea, la LLA se divide en B y T, con una posterior subdivisión de las B en preB tempranas, preB y B (2). Un cuarto tipo, la pre B transicional, se ha descrito recientemente (3) (tabla 1).

Tabla 1
Clasificación Inmunológica de la LLA

TIPO	EXPRESION DE ANTIGENO	FRECUENCIA %
Pre B temprana	CD22c +	
	CD79a + CD19+ CD22+	57
Pre B	Igc- (mu) Igs-	
Pre B transicional	Igc + (mu) Igc + (mu) Igs + Igs - (K) Igs - ()	22
B	Igs + Igs + (K) Igs + ()	2
T	CD3c + CD7 + CD5 + CD2	15

La expresión de varios antígenos no relacionados con una línea celular específica como el CD 10 y CD34, se investigan rutinariamente debido a que pueden tener significación pronóstica. La ausencia de CD10 se correlaciona con un peor pronóstico en lactantes y también en niños mayores (4). Las LLA de tipo T se presentan sobre todo en varones, con leucocitosis marcada y adenopatías mediastínicas. Muchos piensan que deben ser excluidas de los grupos de riesgo bueno. La B madura, muy rara, también tiene un pronóstico desfavorable.

En el 6-22% de los niños se encuentra coexpresión de antígenos mieloides. No existen diferencias en la forma de presentación, con los que no expresan estos antígenos, y no se ha demostrado que tengan influencia negativa en el pronóstico (5).

Citogenética

Los análisis multivariados han demostrado que el cariotipo es muchas veces un factor pronóstico independiente de la edad y del número de leucocitos.

En el 80-90% de los casos se describen anomalías cromosómicas clonales.

La hiperdiploidía, sobre todo cuando existen más de 50 cromosomas, se considera un factor de buen pronóstico. Las formas hipodiploides con menos de 45 cromosomas se consideran de pronóstico desfavorables. Las translocaciones se asocian en general a una mala respuesta al tratamiento, sobre todo la t(9;22) y la t(4,11). Por el contrario, parece ser que la t(12;21), muy frecuente en la LLA del niño, tiene un pronóstico favorable. En la tabla 2 se muestran las translocaciones más frecuentes, su incidencia y pronóstico.

Tabla 2
Alteraciones Citogenéticas más Frecuentes en la LLA

TRASLOCACION	FRECUENCIA %	PRONOSTICO
Hiperdiploidía (>50 cromosomas)		Bueno
t (11;21)	21-24	Bueno
t (1;19)	5-6	Bueno (con tratamiento intensivo)
t (4;11)	4-8	Malo
t (9;22)	3-4	Malo
t (1;14)	3	Intermedio
t (11;14)	1	Intermedio
Hipodiploidía (<45 cromosomas)	1	Malo



Recientemente se ha publicado una revisión de todos los aspectos citogenéticos de la LLA (6).

El estudio de las translocaciones a nivel molecular tienen mucho valor porque identifica el lugar preciso del genoma en el que se debe investigar el gen potencial del cáncer.

Las características biológicas, citogenéticas y moleculares contribuyen a una mejor clasificación de la LLA, pero no definen con exactitud el pronóstico, ya que un tercio de los pacientes con la t(9;22) tienen larga supervivencia y el 10-20% de los que tienen hiperdiploidía recaen. Aún con las técnicas más sofisticadas no se entiende todavía cómo y porqué ejercen sus efectos en sólo una proporción de pacientes (7).

Factores Pronósticos

No existe una definición común para todos estos factores. Muchos de ellos no son independientes. Recientemente, un grupo de expertos intentó desarrollar un criterio uniforme de riesgo basado en la edad, el número de leucocitos, el inmunofenotipo, el índice de ADN, las alteraciones citogenéticas, la presencia de inflamación de infiltración del SNC y la respuesta temprana al tratamiento (8) (tabla 3).

Tabla 3

Grupo de Riesgo en LLA. Definición Común del CCG, DFCI, POG Y SJCRH

GRUPO DE RIESGO	CARACTERÍSTICAS	PACIENTES	SLE
			A LOS 4 AÑOS
Estándar	Edad 1-9 años	68	80,3
	Leucocitos < 50 x 10 ⁹ /l		
alto	Edad > 10 años	32	63,9
	Leucocitos > 50 x 10 ⁹ /l		

CCG: Children's Cancer Group
DFCI: Dana Farber Cancer Institute
POG: Pediatric Oncology Group
SJCRH: St Jude Children's Research Hospital
SLE: Supervivencia libre de eventos

Desafortunadamente sólo hubo consenso en cuanto a la edad y el número de leucocitos.

El sexo es un factor pronóstico importante. El varón evoluciona peor que la niña, aunque es posible que esto ocurra sólo en la LLA de tipo T (9).

El grupo BFM propuso un sistema para la estadificación del riesgo que tiene en cuenta el tamaño del hígado y del brazo y el número de blastos en sangre periférica, pero el valor de este método no se ha comprobado aún (10).

La identificación de la resistencia al tratamiento en el período inicial de la enfermedad es importante porque permite comparar el mecanismo por el cual esta resistencia se produce con el mecanismo involucrado en las recaídas (11)

Es muy probable que en el futuro el genotipo de la célula leucémica reemplace como factor pronóstico a todos los otros e indique el protocolo óptimo para cada paciente (12).

Tratamiento

En la mayor parte de los esquemas terapéuticos utilizados en el momento actual, la primera fase consiste en la inducción de la remisión y una vez obtenida ésta, en una fase de postinducción llamada también de intensificación o consolidación.

Inducción e Intensificación

En el tratamiento de inducción estándar se utilizan la prednisona, la vincristina (VCR) y la L-Asparaginasa (Lasp). Todavía no está claro si debe usarse o no una antraciclina (13).

Aunque la respuesta en términos de la desaparición de los blastos es mayor cuando se usa esta droga, no se ha demostrado que mejore la supervivencia libre de eventos (SLE) o la supervivencia global (13).

El 95% de los niños alcanzan la remisión con esta terapéutica; el 5% mueren por complicaciones del tratamiento o son resistentes al mismo.

El primer grupo que utilizó tratamientos intensivos después de la fase de inducción fue el BFM en la década del 70. El objetivo era disminuir el número de blastos residuales. Lograron el 70% de SLE, porcentaje muy superior al obtenido con otros protocolos en ese momento (14). En la actualidad no se discute la importancia de utilizar la fase de intensificación (15, 16), ya que se ha demostrado que una reducción inicial inadecuada del clon leucémico y la aparición de resistencia a las drogas, es la causa de las recaídas (17).

En los pacientes de alto riesgo, el tratamiento ideal

todavía no existe (15).

En la LLA de tipo t, el uso de ciclofosfamida (CFM), methotrexate (MTX) y arabinósido de citosina (AraC) a altas dosis, ha permitido obtener la curación en el 50% de los niños (18). También se obtienen buenos resultados en la B madura con altas dosis de CFM, MTX y AraC en cursos de corta duración (19).

Para los enfermos con respuesta tardía, el BFM diseñó un esquema más intensivo con el que logró el 70,8% de SLE a los 4 años, en contraposición con el 48% obtenido con los anteriores (20).

Por el contrario, hay protocolos para niños de bajo riesgo sin antraciclina, agentes alquilantes ni radioterapia craneal, con los que la SLE es del 82% y se producen muy pocas recaídas en SNC y testículos (21).

Profilaxis de la Leucemia del SNC

Antes de la introducción de este método, la frecuencia de recaída en el SNC era de alrededor del 50%, porque es muy probable que exista desde el inicio de la enfermedad, una infiltración meníngea no detectable que permanece si no se usan drogas intratecales, ya que éstas no atraviesan la barrera meníngea.

Con el uso de radioterapia en cráneo a 2400 cGy, MTX intratecal (IT) para evitar la radiación espinal, y MTX intravenoso (IV) a altas dosis, las recaídas aisladas en el SNC han disminuido al 5-6%. La radioterapia es muy efectiva, pero tiene el inconveniente de su toxicidad a largo plazo. En los pacientes de riesgo bajo o intermedio se reemplazó por MTX IT desde temprano en la inducción, y luego durante el mantenimiento (16), pero en los de alto riesgo no existe todavía un tratamiento útil para todos los enfermos.

Existen muchos interrogantes que aún no tienen respuesta en relación con la profilaxis de la leucemia del SNC: ¿cuándo debe comenzar exactamente el tratamiento IT?, ¿con qué secuencia?, ¿qué medicamentos se deben utilizar?, ¿MTX o MTX y AraC?, ¿debe emplearse un esteroide?, ¿cuál?

Es muy probable que el uso de MTX, AraC e hidro-cortisona IT proteja más que el MTX solo (22).

Una extensa revisión sobre la leucemia meníngea se realizó recientemente (23).

Cuando existe infiltración inicial del SNC se debe emplear radioterapia y es muy probable que se pueda

reducir la dosis en columna a 600cGy (24).

Testículos

La infiltración inicial es muy rara. En períodos posteriores de la enfermedad ha disminuido del 20% al 4% con MTX IV a altas dosis (25). No se justifica, por lo tanto, la irradiación profiláctica, ya que una dosis de 2400 cGy o 1800 cGy resultan invariablemente en esterilidad y también en disminución de la función de las células de Leyding en muchos enfermos.

Mantenimiento

La LLA es una de las pocas leucemias en la que se ha comprobado la utilidad de la fase de mantenimiento (15). En la mayoría de los protocolos ésta consiste en la administración oral de MTX semanal y 6 mercaptopurina (6MP) diaria, con o sin reinducciones periódicas de VCR y prednisona.

La dosis deben ser suficientes como inducir mielodepresión e inmunodepresión (26).

La duración del mantenimiento oscila entre 2 y 3 años. Probablemente debe ser 2 años en la niña y 3 en el varón (27).

Transplante de Celulas Hematopoyéticas

En la actualidad se utilizan la médula ósea, las células progenitoras de sangre periférica y las del cordón umbilical. El transplante de médula ósea alogénico es útil en la fase inicial en pacientes de muy alto riesgo, particularmente en aquellos con la traslocación t(9;22) y en la segunda remisión (28). El autotrasplante de médula ósea colectada durante la remisión y criopreservada, también puede ser útil (28).

En un estudio con un número grande de casos se demostró que la mortalidad era más baja con el autotrasplante, pero que el alogénico ofrecía más protección contra las recaídas. Ambos han sido útiles para prolongar la vida en los enfermos que tienen muy pocas probabilidades de curar con la quimioterapia (29).



Enfermedad Mínima Residual

La remisión completa se define como la presencia en la médula ósea de menos del 5% de células blásticas. Sin embargo, en pacientes aparentemente curados pueden persistir blastos en la médula ósea. Con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se puede demostrar el reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas o del receptor T o las translocaciones cromosómicas y detectar la enfermedad mínima residual.

En un estudio realizado en varios laboratorios se sugiere que esta técnica es sensible y que puede predecir la recaída en las etapas iniciales del tratamiento, mejor que los factores tradicionales, meses antes de que aparezca el evento clínico. Se plantea que un patrón de desaparición de la enfermedad mínima residual se observa en los pacientes que permanecen en remisión completa, mientras que esto no ocurre en los que van a recaer (30).

Sin embargo, en otros estudios se encontró que la erradicación de todas las células leucémicas no era indispensable para la obtención de largas sobrevividas (31).

La Curación

Es difícil definir la curación en un niño que ha padecido LLA. La suspensión del tratamiento no significa la curación en todos los casos. Alrededor del 10% de pacientes recaen en el primer año de suspendido el tratamiento y algunos lo hacen 5, 6 ó 10 años después. De hecho, existen varios tipos de curaciones: la biológica, definida por la desaparición de las células leucémicas que es imposible de afirmar y se reemplaza por el concepto de curación clínica y por el de la meseta en las curvas de sobrevivida; la psicológica, que se logra cuando el paciente acepta que tuvo una LLA como un acontecimiento de su pasado que no interfiere con las actividades propias de su edad; y la social, que se obtiene cuando el enfermo se convierte en un adulto capaz de llevar una vida útil y feliz y que tiene una esperanza de vida normal (32).

La Calidad de Vida y Las Recaidas

No nos referimos a las recaídas hematológicas, testiculares y otros sitios, que todavía ocurren en alrededor del 30% de los niños y después de las cuales disminuyen mucho las posibilidades de curación. Aún en el paciente que se mantiene en remisión completa continua, con tratamiento suspendido, la calidad de vida puede no ser óptima debido a las secuelas tardías. Las más importantes son: el daño neurológico, la cardiotoxicidad y el

desarrollo de segundas neoplasias. Por estas razones, en todo protocolo se debe tener en cuenta, siempre que sea posible, la prevención de las secuelas. Un ejemplo de esto es la suspensión de la radioterapia profiláctica en cráneo en casi todos los esquemas, que ha conducido a la disminución del número de pacientes con daño neurológico y segundas neoplasias craneales.

Las alteraciones neuropsicológicas se producen más frecuentemente cuando se combina la radioterapia craneal con MTX IT y MTX IV a altas dosis (33), sobre todo en niños pequeños (34).

La reducción de la dosis de 2400 cGy a 1800 cGy no disminuye la incidencia de secuelas (35).

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas se correlaciona con la dosis acumulativa y la edad del paciente. El umbral de dosis acumulativa todavía no se conoce; es de alrededor de 300-400 mg/m de superficie corporal como dosis total, y el niño menor de 4 años de edad se afecta más (36).

La cardiotoxicidad puede disminuir con el uso de cardioprotectores como el dexrazoxane (37) o de la antraciclina liposomal (38).

Las segundas neoplasias más frecuentes son: los tumores cerebrales cuando se utiliza radioterapia craneal, del tiroides y parótida, también secundarios a la radioterapia; y la leucemia mieloide aguda después del tratamiento con etopósido (39).

La enfermedad hepática crónica no es frecuente. Sin embargo, la elevación de la alanina aminotransferasa sérica por la acción de algunos citostáticos como MTX o la 6MP, es común. Una conducta muy extendida es disminuir o suspender el MTX.

Aparentemente esto no es necesario, ya que en el 85% de los enfermos la alanina aminotransferasa se normaliza cuando se suspende el tratamiento. Sólo si se encuentra en más de 10 veces su valor normal durante un tiempo prolongado, se suspende el MTX y se profundiza en el estudio de la función hepática para investigar la posibilidad de hepatitis, A, B o C, y de la infección por el virus de Epstein Barr o el citomegalovirus. Con estas pruebas normales y la ausencia de hepatomegalia se continúa el MTX sin cambios (40).

Otras secuelas son la disminución de la hormona de crecimiento con déficit del crecimiento pondoestatural y sexual, así como la pubertad precoz y las alteraciones de la espermatogénesis.



Manejo de los Aspectos Emocionales y Psicológicos de la LLA

Los éxitos en el tratamiento con la consecuente larga sobrevida y curación, han hecho que se preste especial atención a los factores psicológicos y emocionales del paciente y de sus familiares. El objetivo es promover la productividad física, psicosocial y económica a largo plazo (41).

En esta tarea deben involucrarse el hematólogo, la enfermera, la trabajadora social, el maestro y el psicólogo. El niño debe incorporarse lo antes posible a la escuela y a la vida normal.

En general, los que curan son psicológicamente sanos pero hay un grupo que requiere tratamiento.

El Tratamiento en los Países en Vías de Desarrollo

En la actualidad, aproximadamente el 75% de la población mundial y el 84% de los niños menores de 15 años viven en países en vías de desarrollo. Por lo tanto, el número absoluto de niños con cáncer en estos países excede en más o menos 5 veces de los países desarrollados y seguirá aumentando (42). El cáncer cobrará una importancia cada vez mayor a medida que disminuya la mortalidad por enfermedades diarreicas y respiratorias agudas y por malnutrición. En muchos países subdesarrollados se ha comenzado a enfrentar este problema con estrategias diferentes de acuerdo con sus condiciones socioeconómicas (43, 44).

En Colombia se ha demostrado que se puede implementar un programa terapéutico intensivo y alcanzar buenos resultados (45).

La situación en Cuba es diferente a la de otros países del tercer mundo, porque existe un sistema de salud único que facilita y garantiza el libre acceso a todas sus unidades. Siempre se prestó especial atención al tratamiento de la leucemia en el niño y en 1973 el país integró el Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (GLATHEM) con 4 centros asistenciales. En 1987 se creó un Grupo Nacional integrado por 9 servicios. Los resultados obtenidos con varios protocolos utilizados desde 1973 han sido difundidos en varias oportunidades (46-50).

En los últimos años, la Escuela Internacional de Hematología y Oncología Pediátrica de Monza, Italia (MISPHO), le dio la oportunidad a muchos especialistas

latinoamericanos de analizar y discutir los problemas de la especialidad en sus respectivos países, adoptar criterios uniformes en muchas áreas y planificar algunos estudios epidemiológicos comunes.

A las puertas del siglo XXI los hematólogos pediatras de América Latina nos enfrentamos con un gran reto: el de lograr en la LLA resultados semejantes a los de los países desarrollados.

Bibliografía

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol*, 1981; 47:553-561
2. Russell NH. Biology of acute leukemia. *Lancet*, 1997; 349:118-122
3. Koehler M, Behm FG, Shuter J et al. Transitional pre-B acute lymphoblastic leukemia of childhood is associated with favorable prognostic features and an excellent outcome: A Pediatric Oncology Group Study. *Leukemia*, 1993; 7:2064-2068
4. Pui C-H, Rivera GK, Hancock ML et al. Clinical significance of CD10 expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 1993; 7:35-40
5. Borowitz MJ, Shuter JJ, Land VJ et al. Myeloid-antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med*, 1991; 325:1379
6. Raimondi SC. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1993; 81:2237-2251
7. Henze G. Childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Cancer*, 1997; 33:8-9
8. Smith M, Arthur D, Camitta B et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 1996; 14:18-24
9. Imbach P, Fuchs A, Berchtold W et al and the Swiss Pediatric Oncology Group. Boys but not girls with T-lymphoblastic leukemia (ALL) are different from children with B-progenitor ALL. *J Pediatr Hemato/Oncol*, 1995; 17:346-349
10. Chessells JM, Bailey C, Richards SM (for the



- Medical Research Council Working Party on Childhood Leukemia). Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukemia: results of UK Medical Research Council trial UKALL X. *Lancet*, 1995; 345:143-148
11. Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 1997; 80:1717-1726
 12. Kersey JH. Fifty years of studies of the biology and therapy of childhood leukemia. *Blood*, 1997; 90:4243-4251
 13. Lilleyman JS, Gibson BES, Stevens RF et al (on behalf of the Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia). Clearance of marrow infiltration after 1 week of therapy for childhood lymphoblastic leukaemia: clinical importance and the effect of daunorubicin. *Brit J Haemat*, 1997; 97:603-606
 14. Ritter J, Creutzung U, Reiter A et al. Childhood leukemia: cooperative Berlin-Frankfurt-Munster trials in the Federal Republic of Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1990; 116:100-103
 15. Burnett AK, Eden OB. The treatment of acute leukemia. *lancet*, 1997; 349:270-275
 16. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: A Children's Cancer Group Phase III trial. *J Clin Oncol*, 1993; 11:527-537
 17. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationales for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep*, 1982; 66:439-449
 18. Pui C-H, Crist WM. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*, 1994; 124:491-503
 19. Schwenn MR, Blattner SR, Lynch E et al. HiC-COM: A 2 month intensive chemotherapy regimen for children with stage II and IV Lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 1991; 9:133-138
 20. Nachman J, Sather HN, Gaynon PS et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*, 1997; 15:2222-2230
 21. Veerman AJP, Hahlen K, Kamps WA et al. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of Protocol ALL VI from the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*, 1996; 14:911-918
 22. Pullen J, Boyett J, Shuster W et al. Extended triple intrathecal chemotherapy trial for prevention of CNS relapse in good-risk and poor-risk patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 1993; 11:839-849
 23. Pinkel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood*, 1994; 84:355-366
 24. Cgerlow JM, Sather H, Steinherz P et al. Craniospinal irradiation for acute lymphoblastic leukemia with central nervous system at diagnosis: A report from the Children's Cancer Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 36:19
 25. 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
 26. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin A Amer*, 1997; 44:831-846
 27. Bleyer WA. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Advances and prospectus. Cancer*, 1990; 65:689-695
 28. Weisdorf DJ, Wood WG, Nesbit me et al. Allogenic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: Risk factors and clinical outcome. *Br J Haematol*, 1994; 86:62-69
 29. Weisdorf DJ, Billet AL, Hannan P et al. Autologous versus unrelated donor allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1997; 90:2962-2968
 30. Roberts WM, Estrov Z, Kiichingman GR et al. The clinical significance of residual disease in child



- hood acute lymphoblastic leukemia as detected by polymerase chain reaction amplification of antigen-receptor gene sequences. *Leuk & Lymphoma*, 1996; 20:181-197
31. Roberts WM, Estrov Z, Ouspenskaia Mv et al. Measurement of residual leukemia during remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med*, 1997; 336:317-323
 32. Van Eys J. Living beyond cure transcending survival. *Am J Pediatr Hemato/Oncol*, 1987; 9:114-118
 33. Hertberg H, Huk WJ, Ueberall Ma et al. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL-An evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. *Med Pediatr Oncol*, 1997;28:387- 400
 34. Rubinstein CL, Varni JW, Katz ER. Cognitive functioning in long-term survivors of childhood leukemia: A prospective analysis. *J Dev Behav Pediatr*, 1990; 11:301-305
 35. Jankovic M, Brouwers P, Valsecchi MG et al for ISPACC. Association of 1800 cGY cranial irradiation with intellectual function in children with acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*, 1994; 344:224-227
 36. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Eng J Med*, 1991; 324:808-815
 37. Siefert C, Nesser M, Thompson D. Dexraznoxane in the of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacot*, 1994; 28:1063-1069
 38. Gill PS, Espina BM, Muggia F et al. Phase I/II clinical and pharmacokinetic evaluation of liposomal daunorubicin. *J Clin Oncol*, 1995; 13:996-1003
 39. Sandoval C, Pui C-H, Bowman LC. Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercoating topoisomerase II inhibitors and irradiation. *J Clin Oncol*, 1993; 11:1039-1045
 40. Farrow AC, Buchanan GR, Zwiener RJ et al. Serum aminotransferase elevation during and following treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 1997; 15:1560-1566
 41. Masera G, Chesler M, Jankovic M et al. SIOP Working Committee on psychosocial issues in Pediatric Oncology: Guidelines for care of long-term survivors. *Med. Pediatr Oncol*, 1996; 27:1-2
 42. Masera G, Baez Iacayo F, Malta Crea A et al. Pediatric Oncology in Developing countries: A cooperative program in Nicaragua. *Ann Oncol*, 1993; 4:37-40
 43. Chandy M. Childhood acute lymphoblastic leukemia in India: An approach to management in a three-tier society. *Med Pediatr Oncol*, 1995; 25:197-203
 44. Ptridou E, Kosmidis H, Haidas S et al. Survival from childhood leukemia depending on socioeconomic status in Athens. *Oncology*, 1994; 51:391-395
 45. Buendia MTA, Terselich G, Lozano JM et al. Acute lymphoblastic leukemia in children: Nonrandomized comparison of conventional vs chemotherapy at the National Cancer Institute of Colombia. *Med Pediatr Oncol*, 1997; 28:108-116
 46. Svarch E, González A, Vergara B y Grupor de Estudio y Tratamiento de Hemopatías Malignas de Cuba (GETHMAC). *Tratamientos de las leucemias en Cuba (1973-1995)*. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, 1996; 12:112-118
 47. Svarch E, González A, Vergara B et al. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) en el niño. *Sangre*, 1993; 38:25-30
 48. Sackmann Muriel F, Svarch E, Pavlovsky S et al. Comparison of central nervous system prophylaxis with cranial radiation and IT methotrexate vs methotrexate in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1983; 62:241-25
 49. Sackmann Muriel F, Svarch E, Pavlovsky S et al. Alternating pulses of vincristine-prednisone with cytosine arabinoside-ciclophosphamide vs vincristine-prednisone in the maintenance therapy of LLA. *Cncr Treat Rep*, 1984; 68:852-856
 50. Pavlovsky S, Sackmann Muriel F, Garay G et al. Chemoimmunotherapy with levamisole in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 1981; 48:1500-1507. Chemoimmunotherapy with levamisole in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 1981; 48:1500-150

