Compromiso Meníngeo en Leucemia Aguda del Niño

Dra. Paola Zolezzi R.¹⁻²; T.M. Mariana Aráneda Z.³; Dra. Cecilia Faúndez V.⁴;
Dra. Alexis Strickler P.⁴; Enf. U. Patricia Niada G.⁵; Dr. Claudio Zapata O.².

Meningeal Leukemia in Children

Among 56 children with acute leukemia (39 ALL and 17 AML), 13 (23%: 8 ALL and 5 AML) showed meningeal compromise. Eight had two or more meningeal leukemia predictive factors with increased leukemic blast cells and associated thrombocytopenia. The meningeal leukemia group had a high mortality (88,8% ALL and 75% AML) which was related to the cytologic type (only one patient with ALL¹ type), a higher frequency of meningeal compromise at the time of the initial diagnosis of leukemia, and age below two and above ten years old. The two patients remaining alive are in complete remission with survivals of 75 and 96 months respectively. At present, the treatment of meningeal leukemia is subject of controversy. The Chilean Pediatric Oncology Group (GOPECH) has recommended a therapeutic schedule that includes the different criterias that are prevalent in current literature.

La infiltración leucémica de las meninges constituye un serio problema en el manejo de la Leucemia Aguda (LA) Infantil¹.

El diagnóstico de Leucemia Meníngea (LMe) se establece frente a la presencia de células blásticas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o la demostración de un número aumentado de células mononucleares (más de $10 \times \text{mm}^3$) en el LCR².

La LMe puede presentarse en cualquier etapa

de la enfermedad leucémica: inicialmente o durante la remisión, precediendo en meses o acompañando una recidiva medular³. La comprobación de compromiso infiltrativo meníngeo una vez lograda la remisión completa (RC) en una leucemia aguda, reduce la posibilidad de lograr una curación total, y disminuye la sobrevida⁴. Esto ha llevado a incluir la profilaxis del sistema nervioso central (SNC) con radioterapia (RDT) craneal, quimioterapia (QMT) intratecal (i.t.) o ambas como parte inicial del tratamiento de la leucemia aguda linfática (LAL)⁵⁻⁶. Con esta medida se ha reducido la incidencia de LMe como primera evidencia de recidiva extramedular en la LAL del niño de 50% a 5%⁷.

Factores predictivos en el momento del diagnóstico inicial de LA, como recuento leucocitario superior a $10.000 \times \text{mm}^3$ con alto porcentaje de

¹ Médico. Instituto de Pediatría. Universidad Austral.

² Médico. Instituto de Hematología, Universidad Austral.

³ Tecnólogo Médico. Instituto de Histología y Patología. Universidad Austral.

⁴ Médico. Servicio de Pediatría, Hospital de Valdivia.

⁵ Enf. Universitaria. Servicio de Pediatría, Hospital de Valdivia.

blastos, recuento plaquetario inferior a $50.000 \times \text{mm}^3$, adenopatías iniciales prominentes y edad inferior a un año, han permitido identificar pacientes con alto riesgo de presentar una LMe, recomendándose en ellos agregar profilaxis mantenida con QMT i.t.²⁻⁴.

Pese a esto, la LMe constituye la forma más frecuente de recidiva extramedular y el tratamiento de esta complicación sigue siendo un desafío, pese a los numerosos ensayos clínicos realizados⁷⁻⁸⁻⁹.

Se revisa nuestra experiencia en un grupo de menores de 15 años, portadores de síndrome leucémico agudo linfático y mieloide, que desarrollaron LMe.

MATERIAL Y METODO

Se analizan 13 pacientes con LMe de un total de 56 menores de 15 años con LA provenientes de la Décima Región, ingresados en el período 1976-1981 en los Servicios de Pediatría, Oncología y Radioterapia del Hospital Regional de Valdivia e Instituto de Hematología de la Facultad de Medicina de la Universidad Austral de Chile. Los resultados fueron evaluados en Junio-84.

El diagnóstico de LA se confirmó con mielograma (tinción de May-Grünwald-Giemsa) estableciéndose el tipo citológico de acuerdo a la clasificación FAB¹⁰, complementado con tinciones citoquímicas (PAS, mieloperoxidasas, lípidos)¹¹.

El tratamiento QMT, tanto para la leucemia aguda linfática (LAL) como mieloide (LAM), consistió en: Una fase de inducción según el esquema COAP¹², que incluyó Ciclofosfamida 100 mg/m^2 días 1 al 5, oral; Vincristina 1 mg día 1, i.v.; Citosina-arabinósida (Ara-C) 100 mg/m^2 días 1 al 5, i.v. y Prednisona $50-100 \text{ mg}$ días 1 al 5, oral, seguidos por 9 días de descanso después de los cuales se repiten las curas hasta obtener la RC, de acuerdo al criterio de Lampkin⁵.

Desde el año 1979, se ha agregado metotrexato (MTX) i.t. $6,25 \text{ mg/m}^2$ por una vez, durante la fase de inducción el día 1 de la primera cura.

La profilaxis del SNC¹³ se realizó con RDT craneal 2.400 rads y MTX i.t.: 12 mg/m^2 , administrado c/3 días, por 5 veces.

En la fase de mantención se aplicó el esquema POMP¹⁴, modificado, usando 6 Mercaptopurina $300-500 \text{ mg/m}^2$, días 1 al 5, oral; Vincristina 1 mg día 1, i.v.; Metotrexato $5-7,5 \text{ mg/m}^2$ días 1 al 5, oral, seguidos por 9 días de descanso a cuyo término se repiten las curas durante 30 meses, corrigiéndose las dosis según la tolerancia individual.

Se administró MTX i.t.: 12 mg/m^2 , cada 12 semanas en los pacientes con factores predictivos de desarrollar una LMe a partir del año 1979.

Se estableció al diagnóstico de LMe cuando habían síntomas y signos sugerentes de hipertensión intracraneana como vómitos, cefalea, letargo, edema de papila, signos menígeos, convulsiones¹⁵, o células blásticas en el LCR o un número aumentado de células mononucleares (más de $10 \times \text{mm}^3$) en este último⁶⁻¹⁶.

El tratamiento de la LMe consistió en la administración de MTX i.t.: 12 mg/m^2 , una a dos veces por semana, hasta obtener dos LCR con recuento celular normal y sin células blásticas, seguido de RDT craneal con 2.000 a 2.400 rads . Se continuó con MTX i.t. de mantención cada 12 semanas hasta finalizar el tratamiento sistémico⁴⁻¹⁷.

Cuando se sospechó toxicidad secundaria a la quimioterapia i.t. y/o la RDT, se agregó hidrocortisona (HC) i.t. 30 mg/m^2 .

Se hicieron estudios de LCR, incluyendo búsqueda de blastos, recuento celular, químico y cultivo, al ingreso y cada vez que se realizó QMT i.t.

RESULTADOS

La incidencia de LMe en el grupo estudiado corresponde al 23,2%. En relación al tipo citológico, esta incidencia es similar: 9 de 39 LAL (23,1%) y 4 de 17 LAM (23,5%).

El análisis de los factores predictivos de riesgo de LMe en el momento del diagnóstico inicial de LA (Figura 1), mostró que 8 de los 13 pacientes tenían dos o más factores predictivos de LMe. Sólo un caso correspondía a LAL de riesgo común (tipo L_1), ocho pacientes presentaban características citológicas de LAL de alto riesgo y cuatro casos correspondían a LAM.

El conjunto de síntomas y signos sugerentes de LMe fue poco notorio en cinco pacientes, encontrándose cefalea, vómitos, irritabilidad y letargo en los ocho restantes, dos de los cuales desarrollaron además compromiso de pares craneales (VII par).

En el LCR se encontraron blastos en 12 de los 13 pacientes, con pleiocitosis y descenso de la glucosa en 10. En un solo paciente hubo pleiocitosis sin blastos, con leve aumento de las proteínas. Los cultivos bacteriológicos fueron negativos en todas las muestras.

Con respecto al momento de presentación de la LMe, se pueden separar dos grupos (Figura 2): El primero corresponde a 8 pacientes con LMe en el momento del diagnóstico inicial (Fase de Inducción), 4 LAL y 4 LAM. En esta etapa, conjuntamente con la QMT sistémica destinada a

Tabla 1.
Tipo citológico y factores predictivos de Leucemia Meníngea

CASO	EDAD AÑOS	TIPO CITOLOG.	RCTO. LEUCOCITOS $> 10.000 \times \text{mm}^3$ + BLASTEMIA FIFV.	RCTO. PLAQUETAS $< 50.000 \times \text{mm}^3$	ADENOPATIAS PROMINENTES (3 x 3 cms.)
1	14	L ₂	+	-	-
2	10	M ₂	+	+	+
3	8	M ₂	-	-	-
4	1	L ₂	+	-	-
5	2	M ₁	-	-	-
6	10	L ₂	-	-	+
7	12	L ₂	+	-	+
8	7	M ₁	-	-	-
9	4	L ₁	+	+	-
10	6	L ₂	+	+	-
11	4	L ₃	+	+	-
12	2	L ₂	-	-	-
13	2	L ₂	+	+	+

Tabla 2.
Resumen de trece pacientes con Leucemia Meníngea

F = Fallecido

V = Vivo

() = Sobrevida en meses desde el diagnóstico de leucemia meníngea

lograr la remisión medular, los ocho recibieron tratamiento para su LMe. En cuatro se observó progresión de su leucemia con intensificación de los síntomas y signos meníngeos, comprometiéndose el VII par craneal en dos de ellos. Todos fallecieron entre los 3 y 8 meses de diagnosticada la LMe. En los otros cuatro se obtuvo RC, desapareciendo la infiltración meníngea. En dos, la remisión fue de corta duración, pues fallecieron de recidiva medular, respectivamente 6 y 9 meses después de haber presentado la LMe. El tercer paciente, después de 44 meses de RC, presentó una recidiva medular y falleció dos meses más tarde. El cuarto paciente, permanece en RC 75 meses, habiéndose suspendido toda quimioterapia sistémica e i.t. de mantención a los 36 meses de tratamiento.

El segundo reúne a los 5 pacientes que desarrollaron LMe durante la evolución (Fase de Mantención) entre los 40 que lograron RC (30 LAL y 10 LAM). Todos eran LAL, presentaron la LMe durante la fase de mantención (con una mediana de aparición de 12 meses) y habían recibido profilaxis del SNC con RDT craneal (2.400 rads) y MTX i.t. (12 mg/m² por 5 veces). Dos, después de 17 y 12 meses de RC, presentaron conjuntamente infiltración meníngea y medular, falleciendo 1 y 5 meses después respectivamente. Dos pacientes tuvieron LMe después de 6 y 5 meses de RC, seguida de recidiva medular a los 4 y 10 meses respectivamente, falleciendo ambos dos meses más tarde. El quinto sujeto sufrió compromiso meníngeo después de 35 meses de RC, recibiendo tratamiento para LMe, seguido de prolongación de la QMT sistémica e i.t. de mantención por dos años más, completando 96 meses de sobrevida total.

DISCUSION

Por ser la leucemia una enfermedad sistémica, puede manifestar algún grado de compromiso del SNC¹⁸ en cualquier etapa de su evolución. En nuestro grupo de LAL (39 pacientes), la incidencia de LMe en el momento del diagnóstico inicial fue 10,2% (4 de 39), cifra superior al 5% comunicada por Miller¹⁹, quién establece la necesidad de separar a los niños que presentan compromiso inicial del SNC por constituir un subgrupo de mal pronóstico que necesitará un tratamiento más agresivo.

Una vez obtenida la RC y habiéndose realizado una profilaxis adecuada del SNC, el compromiso meníngeo se manifestó en el 16,6% (5 de 30 LAL que entran en RC), Hustu⁷ comunica 14% de compromiso del SNC en LAL en RC habiendo recibido tratamiento profiláctico del SNC (irradiación craneal y MTX i.t.), mientras que en el

medio nacional, Mardones²⁰ refiere 15%. La mediana de presentación de 12 meses es similar a la comunicada recientemente en nuestro medio por Advis²¹.

La recidiva por compromiso meníngeo fue seguida por recidiva medular en cuatro de los cinco pacientes, situación que ocurrió hasta en el 60% de los casos de Robinson²² y Simone²³.

La mortalidad de 88,8% (8 de 9 LAL) está dada, a nuestro parecer, tanto por la mayor incidencia de LMe en el momento del diagnóstico de LA¹⁹ como por el tipo citológico L₂, habiendo informado Kay²⁴ en este grupo citológico una incidencia de recidiva tres veces mayor. Estos dos hechos, sumados a la presentación en menores de dos años y mayores de diez son los tres factores más negativos de este grupo de pacientes, y han sido destacados últimamente por Miller²⁵ en un análisis de 880 pacientes con LAL, Kay²⁴ y Komp²⁶. De nuestros pacientes en esta situación sólo uno se encuentra vivo con sobrevida desde el diagnóstico inicial de leucemia de 96 meses, correspondiendo al único con tipo citológico L₁.

En nuestro grupo de LAM la incidencia de LMe es de 23,3% (4 de 17 casos), siendo llamativo que todos los casos la presentaron desde el momento del diagnóstico inicial. Esta incidencia es algo superior al 14% comunicado por Dahl²⁷ y por Choi²⁸. Para Dahl²⁷, la LMe en el momento del diagnóstico de LA es más frecuente en las formas mieloides. No obstante, obtenida la RC, la aparición de LMe como sitio inicial de recidiva es menor en LAM que en LAL²⁷⁻²⁹, estimándose que alcanza un 10 a un 15% de los casos, aunque para Madanat³⁰, la incidencia real se desconoce por cuanto no se examina en forma rutinaria el LCR en pacientes con LAM.

El pronóstico de esta complicación es ominoso, lo que se relaciona en nuestro grupo con una mortalidad de 75% (3 de 4 pacientes) y con un paciente vivo en RC con una sobrevida de 75 meses.

Los síntomas y signos de compromiso del SNC son inespecíficos³¹, no existiendo diferencias en cuanto al tipo de leucemia³². Cuando están presentes, como en 8 de nuestros pacientes, son generalmente expresión de la hipertensión intracraneana que debe orientar al diagnóstico de compromiso leucémico del SNC, aún en ausencia de alteraciones del LCR³¹⁻³³.

La identificación de células blásticas en el LCR no ofreció dificultades, habiéndose tomado las muestras antes de inyectar el MTX i.t., lo que tiene importancia pues éste puede provocar pleiocitosis³⁴⁻³⁵.

El tratamiento de la LMe es muy controver-

tido, ya que algunos autores recomiendan el uso de RDT craneal o craneo-espinal, otros prefieren sólo QMT i.t. y algunos, asociación de QMT i.t. y RDT. Así, Miller¹⁹ recomienda en la LAL, RDT craneal (1.800 rads) más RDT espinal (1.000 rads), si no se ha usado previamente MTX a altas dosis. Sullivan², plantea tanto para LAL como LAM el uso intratecal de: MTX 15 mg/m², Ara-C 30 mg/m² e HC 15 mg/m², cada 4 días hasta que los mononucleares en el LCR disminuyan a menos de 10 células x mm³ y no se encuentren blastos, seguido de mantención con MTX i.t. cada 8 semanas, con lo que obtiene prolongaciones de la remisión¹⁷. Mauer³⁶ recomienda para la LAL la administración de MTX i.t. 12 mg/m² semanal por 6 veces; si aún hay blastos en el LCR agrega dosis adicionales hasta obtener dos LCR libres de células leucémicas, sin sobrepasar un total de 12 dosis; si hay pleiocitosis progresiva o aumento de la concentración de proteínas en el LCR, suspende el uso de MTX i.t. y administra RDT craneo-espinal en dosis de 1.500 a 2.400 rads en dos a seis semanas, dependiendo de factores tales como edad del niño, presencia de signos neurológicos focales y tolerancia individual; si hay resistencia al MTX i.t. y fracaso a la RDT posterior, recomienda el uso de Ara-C i.t. entre 5 a 70 mg/m² y dada la tendencia a recaer de LMe, administra MTX i.t. 12 mg/m² cada 6 semanas durante la mantención. En un esquema más sencillo Foon³⁷, utiliza RDT craneal con 2.400 rads administrados en 12 fracciones en tres semanas más Ara-C i.t. 20-50 mg/m² cada tres a cinco días hasta que las células desaparezcan del LCR, pudiendo administrarse dosis más altas de Ara-C i.t. de 100 mg/m², dosis que pueden producir neurotoxicidad en algunos pacientes³⁸⁻³⁹. Hagbin⁴⁰, utilizando tratamientos más intensivos con QMT i.t. (MTX y Ara-C) más irradiación del neuroeje (600 rads) y administración de QMT intraventricular de MTX mediante el reservorio de Ommaya, cada 8 semanas durante 3 años, obtiene prolongaciones importantes de la remisión.

En nuestro medio, el Grupo Oncológico Pediátrico Chileno GOPECH⁴¹ reúne los criterios anteriormente expuestos al proponer el uso de QMT i.t. con tres drogas (MTX 15 mg/m² + Ara-C 60 mg/m² + HC 30 mg/m²) dos veces por semana, hasta obtener la desaparición de los blastos en el LCR, con un mínimo de 5 dosis; a continuación de las punciones lumbares, RDT craneal (2.500 rads) y espinal (1.000 rads), reiniciando conjuntamente el tratamiento sistémico.

El tratamiento en nuestros pacientes consistió en el uso de RDT craneal y MTX i.t., con adición de HC i.t. ante efectos colaterales. Uno de nuestros pacientes presentó una leucoencefalopatía

por MTX i.t. y/o RDT⁴²⁻⁴³⁻⁴⁴, y pese al uso de leucovorina⁴⁵⁻⁴⁶, el cuadro progresó falleciendo el paciente doce meses después. Desde 1982, hemos adoptado el esquema de tratamiento propuesto por GOPECH.

El desarrollo de técnicas complementarias de diagnóstico en LMe permitirá un tratamiento más oportuno, como lo ha demostrado la determinación por inmunofluorescencia indirecta de la deoxinucleotidil transferasa terminal en LCR de paciente con LAL⁴⁷⁻⁴⁸, especialmente útil en aquellos casos con blastos de morfología atípica y bajos recuentos en el LCR.

Sin embargo, la única arma eficaz de prevención para la LMe es la profilaxis del SNC, tanto en LAL como en LAM con alguno de los diferentes esquemas de profilaxis en uso⁴⁹⁻⁵⁰⁻⁵¹, pese a que estos tratamientos pueden asociarse con secuelas adversas con el correr del tiempo⁵²⁻⁵³.

RESUMEN

En un grupo de 56 niños con leucemia aguda (39 LAL y 17 LAM), 13 (23%: 8 LAL y 5 LAM) presentaron compromiso meníngeo. Ocho pacientes tenían dos o más factores predictivos de desarrollar una LMe, destacando las blastemias elevadas y la trombocitopenia asociada. El grupo con LMe tuvo una elevada mortalidad (88,8% en LAL y 75% en LAM), atribuida al tipo citológico (sólo un paciente perteneciente al tipo LAL₁), a la mayor frecuencia de compromiso meníngeo en el momento del diagnóstico inicial de leucemia y a las edades bajo dos y sobre diez años. Los dos pacientes vivos están en RC con una sobrevida de 75 y 96 meses.

El tratamiento de la leucemia meníngeo es muy controvertido. El Grupo Oncológico Pediátrico Chileno (GOPECH) ha recomendado un esquema terapéutico que reúne criterios diferentes.

AGRADECIMIENTOS:

A los Médicos e Internos de la Unidad de Medicina Infantil del Servicio de Pediatría del Hospital de Valdivia.

REFERENCIAS

1. Aur RJ, Simone JV, Hustu HO, Verzosa MS: A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 29: 381, 1972.
2. Sullivan MP, Hrgovic M.: Extramedullary leukemia. In: Sutow WW, Vietti TJ, Fernbach DJ (eds): "Clinical Pediatric Oncology", Saint Louis MO, CV Mosby, 1977, pp 371-396.
3. Pochedly C.: Neurologic manifestations in acute leukemia. I. Symptoms due to increased cerebro-

- pinal fluid pressure and hemorrhage. *NY State J. Med.* 575, 1975.
- ⁴ *Sullivan MP*: Prognosis in central nervous system leukemia. Seventh National Cancer Conference Proceedings, 1973, pp 593-599.
- ⁵ *Lampkin BC, McWilliams NB, Mauer AM*: Treatment of acute leukemia. *Pediatr. Clin. North Am.* 19: 1123, 1972.
- ⁶ *Hagbhin M., Tan ChTC, Clarkson BD, Miké V., Burchenal JH, Murphy ML*: Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children with "prophylactic" intrathecal methotrexate and intensive systemic chemotherapy. *Cancer Res.* 35: 807, 1975.
- ⁷ *Hustu OH, Aur RJ*: Extramedullary leukemia. *Clin. Haematol.* 7: 313-337, 1978.
- ⁸ *Sullivan MP, Humphrey GB, Vietti TJ, Haggard ME, Lee E*: Superiority of conventional intrathecal methotrexate therapy with maintenance over intensive intrathecal methotrexate therapy, unmaintained, or radiotherapy (2.000-2.500 rads tumor dose) in treatment for meningeal leukemia. *Cancer* 35: 1066, 1975.
- ⁹ *Willoughby ML*: Treatment of overt meningeal leukemia in children: results of second MRC meningeal leukemia trial. *Brit. Med. J.* 1: 864, 1976.
- ¹⁰ *Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C*: Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br. J. Haematol.* 33: 451, 1976.
- ¹¹ *Hayhoe FG, Cawley JC*: Acute leukemia: cellular morphology, cytochemistry and fine structure. *Clin. Haematol.* 1: 49, 1972.
- ¹² *Bodey GP, Rodríguez V., Whitecar JP, Hart J., Freireich EJ*: The treatment of acute leukemia in adults. In "Leukemia-Lymphoma". The University of Texas, MD Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston TX. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc., 1970, pp 333-345.
- ¹³ *Aur RJ, Hustu OH, Verzosa MS, Wood A., Simone JV*: Comparison of two methods of preventing central nervous system leukemia. *Blood* 42: 349, 1973.
- ¹⁴ *Rodríguez V., Hart JS, Freireich EJ, Bodey GP, McCredie KB, Whitecar JP, Coltman CA*: POMP combination chemotherapy of adult acute leukemia. *Cancer* 32: 69, 1973.
- ¹⁵ *Wolff JA*: Acute leukemia in children. *Clin. Haematol.* 1: 189-226, 1972.
- ¹⁶ *Aaronson AG, Hadju SI, Melamed MR*: Spinal fluid cytology during chemotherapy of leukemia of the central nervous system in children. *Am. J. Clin. Pathol.* 63: 528, 1975.
- ¹⁷ *Sullivan MP, Vietti TJ, Haggard ME, Donaldson MH, Krall JM, Gehan EA*: Remission maintenance therapy for meningeal leukemia: intrathecal methotrexate vs intravenous bis-nitrosurea. *Blood* 38: 680, 1971.
- ¹⁸ *Price RA, Johnson WW*: The central nervous system in childhood leukemia: I. The arachnoid. *Cancer* 31: 520, 1973.
- ¹⁹ *Miller DR*: Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Clin. North Am.* 27: 269, 1980.
- ²⁰ *Mardones P., Marchevsky S., Walter T., Beresi V., Quintana J., Del Pozo H.*: Leucemia linfoblástica aguda del niño. *Rev. Chil. Pediatr.* 50: 12, 1979.
- ²¹ *Advis P., Burgos O., Díaz R., González G., Olivares, Pinto F.*: Compromiso del sistema nervioso central en leucemia linfoblástica. *Jornada Científica Anual* 10-2/Dic./83, Santiago, Soc. Chil. Hematología, p 8.
- ²² *Robinson LL, Sather H., Coccia PF, Nesbit ME, Hammond GD*: Assessment of the interrelationship of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. A report from Childrens Cancer Study Group. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2: 5-14, 1980.
- ²³ *Simone JV*: Leukemia remission and survival. *Lancet* (letter) 2: 531, 1981.
- ²⁴ *Kay HEM, Peto J., Rankin A.*: The treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in childhood. *Ukall III. Med. Pediatr. Oncol.* 10: 501, 1982.
- ²⁵ *Miller DR, Leikin S., Albo V., Sather H., Karon M., Hammond D.*: Prognostic factors and therapy in acute lymphoblastic leukemia of childhood: CCG-141. A report from Childrens Cancer Study Group. *Cancer* 51: 1041, 1983.
- ²⁶ *Komp DM, Fernández CH, Falleta JM, Ragab AH, Humphrey GB, Pullen J., Moon T., Shuster J.*: CNS prophylaxis in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 50: 1031, 1982.
- ²⁷ *Dahl GV, Simone JV, Hustu HO, Mason C.*: Preventive central nervous system irradiation in children with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer* 42: 2187, 1978.
- ²⁸ *Choi SI, Simone JV*: Acute nonlymphocytic leukemia in 171 children. *Med. Pediatr. Oncol.* 2: 119, 1976.
- ²⁹ *Weinstein HJ, Mayer RJ, Rosenthal DS, Camitta BM, Coral FS, Nathan DG, Frei E.*: Treatment of acute myelogenous leukemia in children and adults. *N. Engl. J. Med.* 303: 473, 1980.
- ³⁰ *Madanat FF, Sullivan MP*: Improved survival in young children with acute granulocytic leukemia treated with combination therapy using cyclophosphamide, oncovin, cytosine arabinoside and prednisone. *Cancer* 44: 819, 1979.
- ³¹ *Pochedly C.*: Neurologic manifestations in acute leukemia. II. Involvement of cranial nerves and hypothalamus. *N.Y. State J. Med.* 75: 715, 1975.
- ³² *Kay HEM*: Development of CNS leukemia in acute myeloid leukemia in childhood. *Arch. Dis. Child.* 51: 73, 1976.
- ³³ *Thigpen JT, Morrison FS, Smith DL, Maier FG.*: Diagnostic considerations in CNS leukemia. *South. Med. J.* 69: 76, 1976.
- ³⁴ *Pochedly C.*: Neurotoxicity due to CNS therapy for leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 3: 101, 1977.
- ³⁵ *Simone JV, Aur RJ, Hustu HO, Verzosa MS, Pinkel D.*: Combined modality therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 35: 25, 1975.
- ³⁶ *Mauer AM, Simone JV*: The current status of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Treat. Rev.* 3: 17, 1976.
- ³⁷ *Foon KA, Gale RP*: Controversies in the therapy of acute myelogenous leukemia. *Am. J. Med.* 72: 963, 1982.
- ³⁸ *Wolff L., Zighelboim J., Gale RP.*: Paraplegia following intrathecal cytosine arabinoside. *Cancer* 43: 83, 1979.
- ³⁹ *Eden OB, Goldie W., Wood T., Etcubanas E.*: Seizures following intrathecal cytosine arabinoside in young children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 42: 53, 1978.
- ⁴⁰ *Hagbhin M., Murphy L., Tan ChC, Clarkson BD, Thaler HT, Passe S., Burchenal J.*: A long-term clinical follow-up of children with acute lymphoblastic leukemia treated with intensive chemotherapy regimens. *Cancer* 46: 241, 1980.
- ⁴¹ *GOPECH*: Principales enfermedades oncológicas infantiles. Normas terapéuticas y de estudio, Santiago de Chile, 1982.

- ⁴² Sallan SE, Weinstein HJ, Nathan DG: The childhood leukemias. *J. Pediatr.* 99: 676, 1981.
- ⁴³ Ch'ien LT, Aur RJ, Verzosa MS, Coburn TP, Goff JR, Hustu HO, Price RA, Seifert J., Simone JV: Progression of methotrexate-induced leukoencephalopathy in children with leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 9: 133, 1981.
- ⁴⁴ Allen JC: The effects of cancer therapy on the nervous system. *J. Pediatr.* 93: 903, 1978.
- ⁴⁵ Addiego JE, Ridway D, Bleyer WA: The acute management of intrathecal methotrexate overdose: pharmacologic rationale and guidelines. *J. Pediatr.* 90: 825, 1981.
- ⁴⁶ Bertino JR: "Rescue" techniques in cancer chemotherapy: use of leucovorin and other rescue agents after methotrexate treatment. *Semin. Oncol.* 4: 203, 1977.
- ⁴⁷ Bradstock, K.F.; Papageorgiou, E.S.; Janossy, G.: Diagnosis of meningeal involvement in patients with acute lymphoblastic leukemia: Immunofluorescence for terminal transferase. *Cancer* 47: 2478, 1981.
- ⁴⁸ Casper, J.T.; Lauer, J.S.; Kirchner, P.A.; Gottschall, J.L.; Camitta, B.M.: Evaluation of cerebrospinal fluid mononuclear cells obtained from children with acute lymphocytic leukemia: advantages of combining cytology and terminal deoxynucleotidyl transferase. *Am. J. Clin. Pathol* 80: 666, 1983.
- ⁴⁹ Sullivan, M.P.; Chen, T.; Dyment, P.G.; Hyizdala, E.; Steuber, C.P.: Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 60: 948, 1982.
- ⁵⁰ Kende, G.; El-Najjar, K.; Ben-Bassat, I.; Neuman, Y.; Ballin, A.; Ramot, B.: Result of treatment of high risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 11: 49, 1983.
- ⁵¹ Sackmann, F.; Svach, E.; Pavlosky, S.; Eppinger-Helft, M.; Braier, J.; Vergara, B.; Garay, G.; Kvicala, R.; Divito, J.M.; Failace, R.; Dibar, E.; Jiménez, E.: Comparison of central nervous system prophylaxis with cranial irradiation and intrathecal methotrexate versus intrathecal methotrexate alone in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 62: 241, 1983.
- ⁵² Moss, H.A.; Nannis, E.D.; Poplack, D.G.: The effects of prophylactic treatment of the central nervous system on the intellectual functioning of children with acute lymphocytic leukemia. *Am. J. Med.* 71:47, 1981.
- ⁵³ Inati, A.; Sallan, S.E.; Cassady, J.R.; Hitchcock-Bryan, S.; Clavell, L.A.; Belli, J.A.; Sollee, N.: Efficacy and morbidity of central nervous system "prophylaxis" in childhood acute lymphoblastic leukemia: Eight years' experience with cranial irradiation and intrathecal methotrexate. *Blood* 61: 297, 1983.