

Rev. Chil. Pediatr. 58(3): 219-224, 1987

Leucemia Linfoblástica Aguda

Resultado del tratamiento en 130 niños

Dr. Juan Quintana B.^{1,2}; Dra. Victoria Beresi R.^{1,2}; Dr. Humberto del Pozo P.^{1,2}
Dra. Waltraud Schuh O.³; Dra. Patricia Del Borgo A.³;
Dra., Margarita Kaporcic G.⁴; Dra. Mirta Arroyo C.⁴;
Dra. Ester Avayú H.⁴; Dra. Tamara Montero B.⁴

Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Treatment

One hundred thirty children with acute lymphoblastic leukemia were treated at the oncology unit of a metropolitan hospital at Santiago, Chile, between the years 1975 and 1984. The protocol included vincristine (VCR) adriamycin (ADR) and prednisone (PDN) at the induction fase followed by 6-mercaptopurine (purinethol) and amethopterin (Metotrexate[®]) plus pulses of VCR-ADR-PDN every 3 months; encephalic irradiation by cobalt therapy in doses of 2,400 rads and intrathecal Metotrexate were used for profilaxis of CNS complications. For a follow-up period of 9 years (median 66 months) total survival rates were 40.9% (standard risk patients 44% and high risk patients 30.7%). The frequency of CNS relapses was 5.4% and they were always followed by fatal hematological relapses. The of 2,400 rads relapses was 13.6%. Treatment was sustained for 36 months, and relapses occurred at rates of 26.8% in the first year, 6.6% at the second year and 3.5% at the third year. No relapses were recorded along the fourth follow up year.

(Key words: Lymphoblastic leukemia, treatment, results).

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad neoplásica más frecuente en los niños. En nuestro Hospital corresponde al 22% de las enfermedades malignas controladas entre 1968 y 1984, con 266 casos sobre un total de 1.210.

Desde su descripción por Velpau en 1827 y especialmente en los últimos 25 años, han habido importantes avances en su diagnóstico, tratamiento y pronóstico:

La aplicación de técnicas inmunológicas, citológicas y genéticas¹⁻⁵ han facilitado el diagnóstico y ha permitido distinguir distintos tipos de LLA: La presencia de marcadores inmunológicos^{1,3} determinados por roseta E. inmunoglobulinas de superficie, inmunoglobulinas intracitoplasmáticas o anticuerpos monoclonales,

permite distinguir LLA tipo T, B, pre o B "precoces". Las tinciones citoquímicas especialmente la peroxidasa es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial con las leucemias mieloblásticas. La clasificación FAB⁵ considera los aspectos citológicos de las LLA y las divide en L₁, L₂, L₃ teniendo mejor pronóstico las L₁. El estudio genético de las células leucémicas⁴ ha demostrado que el pronóstico es mejor en las hiperdiploides que en las euploides.

En el tratamiento, el uso de nuevas drogas, útiles en la inducción, ha permitido obtener remisiones completas en más de un 90% de los casos y mejorar la sobrevida global de esta enfermedad. La cobaltoterapia encefálica y la quimioterapia intratecal han reducido la incidencia del compromiso meníngeo en la LLA, complicación que habitualmente es fatal. La biopsia del testículo al finalizar la quimioterapia permite descubrir enfermedad oculta^{7,8} y tratarla adecuadamente para impedir la diseminación hematológica.

El análisis de los resultados obtenidos con diversos esquemas usados en grupos numerosos de pacientes especialmente en U.S.A. y Europa ha permitido distinguir dos grupos de niños con

1. Unidad de Oncología. Hospital Luis Calvo Mackenna.
2. Depto. de Pediatría. División Ciencias Médicas Oriente. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
3. Unidad de Hematología. Hospital Luis Calvo Mackenna.
4. Servicio de Salud. Metropolitana.

diferente pronóstico⁹⁻¹⁵, que requieren diferente tratamiento. El primer grupo es llamado de riesgo estándar y está formado por niños de 2 a 10 años de edad con menos de 20.000 leucocitos iniciales. El porcentaje de sobrevida es mejor que en el segundo grupo, llamado de riesgo alto. Este segundo grupo está formado por niños que tienen menos de 2 años o más de 10, o con más de 20.000 leucocitos iniciales. Su pronóstico es malo y deben recibir un tratamiento más intenso.

Gracias a los avances en el diagnóstico y tratamiento con el uso de nuevas drogas, profilaxis del SNC, búsqueda de enfermedad oculta testicular y definición de grupos de riesgo la sobrevida en LLA ha aumentado dramáticamente del 0% a 50-70%^{13,14,15} obtenido con los esquemas actuales.

El objetivo de esta publicación es analizar el curso clínico, la respuesta al tratamiento y la sobrevida de 130 niños tratados con un protocolo prospectivo iniciado en 1975 (LCM-LLA 75).

MATERIAL Y METODO

Se analizaron los registros de 141 pacientes que consultaron en la unidad de oncología entre 1975 y 1974, con diagnóstico de LLA confirmado por mielograma y tinciones citoquímicas (PAS y peroxidasa), que ingresaron a un protocolo designado como LCM-LLA 75. Once pacientes que estaban en remisión completa abandonaron su tratamiento, por lo que sólo fueron evaluados los restantes 130, 73 (56,2%) de los cuales son de sexo masculino. La edad del total de la serie fluctúa entre 9 meses y 15 años con una mediana de 4 años (fig. 1).

Los leucocitos iniciales variaron entre 1.000 y 580.000. En 61% de los casos eran menos de 20.000, en 18% entre 21.000 y 50.000, en 10% entre 511.000 y 100.000 y en 11% sobre 100.000. En 66 pacientes (50,7%) se consideró que había un riesgo estándar, los demás eran de riesgo alto. Todos los varones fueron sometidos a biopsia testicular bilateral al finalizar la quimioterapia.

El tratamiento realizado tuvo una duración de 36 meses e incluyó una fase de inducción, profilaxis del sistema nervioso central (SNC) y otra fase de mantención. La inducción se realizó mediante vincristina 1,5 mg x m² los días 1, 8, 15 y 22; adriamicina 30 mg x m² días 1 y 15; daunomicina 25 mg x m² días 1, 8, 15 y 22 y prednisona 40 mg x m² por 28 días y dosis decrecientes en una semana. En la profilaxis del SNC se empleó metotrexato 12 mg x m² intratecal días 1, 15 (con o sin dexametasona 4 mg x m²) y 3 veces más durante la radioterapia. Cobaltoterapia 2.400 rads encefálica realizada en la Fundación Arturo López Pérez. Finalmente el tratamiento de mantención fue hecho mediante 6-mercaptopurina (purinetol) 50 mg x m² oral diario y metotrexato 20 mg x m² oral semanal.

Se realizaron reinducciones o pulsos cada 3 meses con vincristina: 1,5 mg x m² los días 1, 8, 15, más prednisona: 40 mg x m² por 14 días y luego en dosis

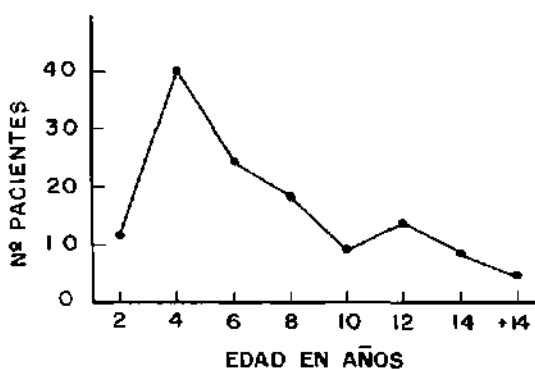


Fig. 1: Distribución según edad en leucemia linfoblástica aguda. n=130.

decrecientes por una semana. Se empleó adriamicina: 30 mg x m² los días 1, solamente en algunos niños con riesgo alto. Los primeros pacientes recibieron metotrexato intratecal 12 mg x m² con o sin dexametasona 4 mg x m² en las reinducciones. Posteriormente esto fue suspendido por temor al daño neurológico que puede aparecer en pacientes ya irradiados^{5,11}.

Se consideró que había remisión hematológica cuando se identificaban menos de 5% de blastos en el mielograma y recaída hematológica si se encontraban más de 5% de blastos en dicho examen.

La recaída testicular se certificó con biopsia bilateral revisada en el Departamento de Anatomía Patológica, con demostración de linfoblastos.

La recaída meníngea se certificó con la presencia de más de 10 células en L.C.R. obtenido por sedimentación y con la presencia innegable de blastos.

Las curvas de sobrevida, remisión completa continua y tiempo hasta el fracaso o primer evento negativo son de tipo actuarial y se realizaron de acuerdo al método de Kaplan y Meier¹⁸.

La curva de sobrevida incluye todos los pacientes que están vivos con o sin enfermedad al momento de observación. (fig. 2). La curva de remisión completa continua incluye todos los pacientes que entraron en remisión completa y que se mantienen libres de cualquier tipo de recaída leucémica. (fig. 3) La curva de tiempo hasta el fracaso incluye todos los pacientes hasta el primer evento de fracaso, recaída de cualquier tipo o fallecimiento, en cualquier momento de la observación. Es decir, todos los pacientes que ingresan con diagnóstico de LLA (no sólo los que obtuvieron la remisión completa) y que están vivos, sin haber tenido ninguna recaída leucémica hasta el momento de la observación.

Se consideró recaída tardía, cualquier tipo de recaída de LLA que ocurriese después de finalizado el tratamiento a los 36 meses y mortalidad precoz las muertes que ocurrieran antes de transcurrir 30 días desde la iniciación del tratamiento.

RESULTADOS

Siete pacientes (5,3% fallecieron antes de 30 días sin obtener remisión ni alcanzar a recibir el tratamiento de inducción. Los siete tenían infecciones severas con foco pulmonar y dos de ellos además, presentaron hemorragias importantes. Cinco de estos siete eran de alto riesgo.

De los 123 pacientes restantes que recibieron toda la inducción en 122 (99,2%) se obtuvo

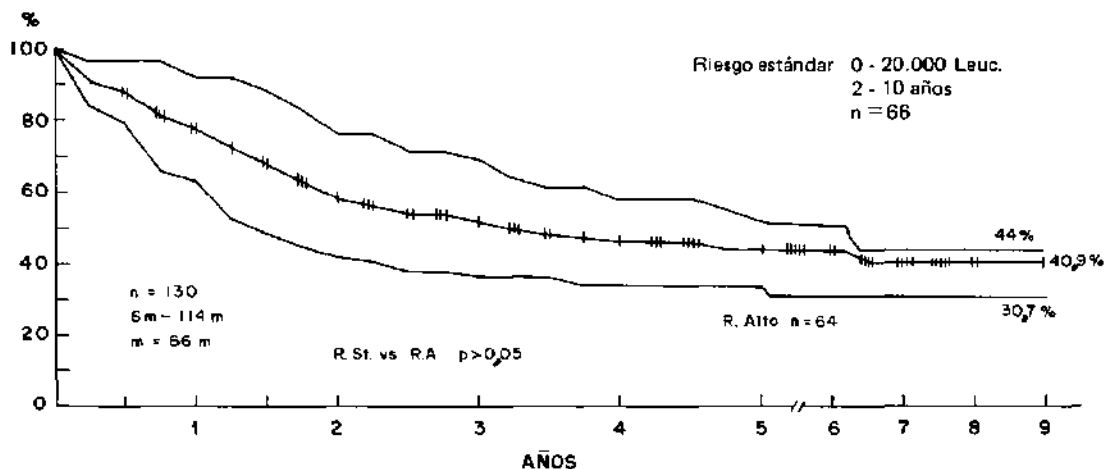


Fig. 2: Sobrevida total en 130 pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

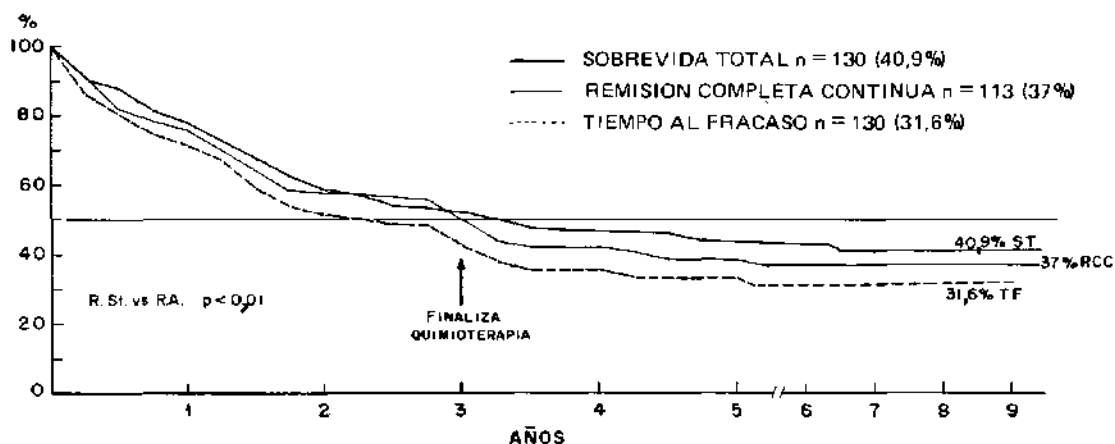


Fig. 3: Comparación de las curvas de supervivencia total, remisión completa continua y tiempo de fracaso en 130 niños con leucemia linfoblástica aguda.

remisión completa. Si se incluye los niños que fallecieron sin recibir el tratamiento completo de inducción, el resultado baja a 93,3% (122/130). Sólo en un paciente de alto riesgo, 13 meses de edad y 82.400 leucocitos iniciales, no se obtuvo la remisión pese a recibir la inducción completa y falleció por una sepsis de salmonella.

Nueve pacientes (6,9%) fallecieron transcurridos entre uno y 35 meses desde el diagnóstico, estando en remisión completa de suLLA. Seis eran de riesgo alto y tres de riesgo estándar. La causa de muerte fue en cinco procesos sépticos bacterianos; en dos varicelas severas, en un caso sarampión y en otro toxicidad por droga.

La recaída testicular se presentó en 10 de 73 niños varones (13,6%) en tres durante la quimioterapia, otros tres fueron descubiertos en la biopsia testicular al finalizar el tratamiento y cuatro después de haber completado los tres años de tratamiento.

La recaída exclusiva en SNC se produjo en

siete pacientes (5,4%) cinco de ellos eran de alto riesgo con grandes recuentos leucocitarios (97.000-570.000). La mayoría (6/7) recayeron durante el tratamiento. Todos presentaron posteriormente recaída hematológica y fallecieron.

Otros seis pacientes⁴⁻⁶ recayeron simultáneamente en médula y SNC, cinco eran de riesgo alto. Todos fallecieron. Una paciente recayó a los 56 meses en ovario y médula y falleció a los 20 meses. Después de finalizada la quimioterapia recayeron 14 pacientes (nueve de riesgo estándar y cinco de riesgo alto). El riesgo de recaída fue de 26,8% para el primer año; 6,6% para el segundo año y 3,3% para el tercer año. Desde el cuarto año adelante no hemos detectado recaídas.

La supervivencia total actuarial a 9,1/2 años con una mediana de observación de 5 años 6 meses fue de 40,9%. Los resultados fueron mejores para riesgos estándar (44%) que para riesgo alto (30,7%) (fig. 2).

La curva de remisión completa con un 37%, no difiere estadísticamente de la anterior (figura 3). La curva de "tiempo hasta el fracaso" da un resultado inferior (31,6%), ya que incluye todos los eventos negativos observados en los 9,1/2 años (figura 3).

DISCUSION Y COMENTARIOS

La distribución por edad y sexo es la misma observada en diversas publicaciones nacionales y extranjeras^{5, 19-23} así como también el predominio masculino, que fue más notorio entre los dos y cuatro años (66% vs. 44%).

El esquema de tratamiento podría considerarse actualmente un esquema "clásico"^{19,22, 24-34}.

Los resultados de sobrevida están dentro de los márgenes esperados, sobre todo, si se considera la duración del periodo de observación. Una sobrevida de 40,9% para todo grupo (riesgo alto y estándar) a nueve años es un buen resultado. Además, es importante considerar que estos niños están "curados" de su leucemia ya que en general, se acepta que sobre los siete años no se producen recaídas.

La remisión completa se obtuvo prácticamente en todos los pacientes que recibieron la inducción (99,2%) comparable a estudios extranjeros²⁴⁻²⁷. La mortalidad precoz, de un 5,3% no difiere substancialmente del 3-5% publicado en diversas instituciones^{17,34-36}.

Las muertes en remisión completa se continúan observando en todos los centros oncológicos³⁷. En nuestro material, la causa principal fueron infecciones severas ocurridas durante episodios de neutropenia y uno de ellos asociado a diabetes insípida, complicación poco frecuente de la LLA³⁸.

Los testículos, al igual que el SNC, son considerados "santuarios" ya que las drogas no llegan en forma suficiente y son causa de recaída leucémica^{7,8,38-41}. La incidencia de recaída testicular varía entre 8 y 16%^{7,8,39,42,43} y en nuestros niños fue de 12,6%. La recaída que se presenta después de suspendido el tratamiento tiene posibilidades de curación definitiva⁴⁴, no así las recaídas durante la quimioterapia, que habitualmente son fatales^{7,8,43,45}. El tratamiento fue cobaltoterapia 2.000 a 2.400 rads en ambos testículos⁷ asociada a quimioterapia durante un año como mínimo.

Las recaídas ováricas se están describiendo cada vez más⁴⁶ como complicación de la LLA. Por esta razón efectuamos de rutina un examen clínico y una ecografía ginecológica antes de suspender el tratamiento.

El SNC constituye el clásico "santuario" en la

LLA y su compromiso ha ido aumentando a medida que las sobrevidas han sido más prolongadas^{36,47,48,49}. Por este motivo se diseñaron diversos esquemas preventivos con asociación de cobaltoterapia y quimioterapia intratecal. Por las complicaciones a largo plazo de estos tratamientos^{50,51,52}, la cobaltoterapia se ha reservado para los pacientes de alto riesgo y en dosis menores (1.800 rads), incluso el Pediatric Oncology Group en Houston 1985⁵³, en un trabajo cooperativo, concluye que la quimioterapia triple intratecal (metotrexato, aracytin, dexametasona) sin el agregado de cobaltoterapia sería efectiva en la prevención del SNC en pacientes de alto riesgo.

Las recaídas meníngeas como primer evento negativo, ocurrieron en proporción similar a cifras americanas^{53,54}, alemanas^{13,14} y nacionales²³, todos estos pacientes recayeron posteriormente en médula y fallecieron, confirmando el pésimo pronóstico de ellas⁴⁰ y fueron más frecuente en los pacientes de alto riesgo.

Las recaídas tardías posteriores a la suspensión del tratamiento fueron disminuyendo del 26,8% a 3,5% en el tercer año y desde el cuarto año en adelante no hemos tenido recaídas, cifras similares a George⁵⁵ del Saint Jude y a las del Grupo Cooperativo Italiano⁵⁶.

En general, podemos decir que estos resultados son superiores a nuestras publicaciones anteriores²², y que son aceptables para un protocolo iniciado hace 11 años.

Si bien es cierto que la remisión completa se obtuvo en casi todos los pacientes, la sobrevida final (40,9%) es baja comparada con publicaciones extranjeras actuales.

Un aspecto importante de considerar en el futuro son los conceptos del Dr. Riehm⁵⁷, autor del protocolo Alemán BEM^{13,14} y que tiene uno de los mejores resultados internacionales en LLA con 75 a 80% de sobrevida actuarial a cinco años. En sus conferencias en nuestro país, en 1985, el Dr. Riehm planteó que lo más importante es un tratamiento intenso con la mayoría de las drogas útiles en los primeros seis meses y luego una mantención más corta que las usadas actualmente, ya que él ha demostrado que la sobrevida con estos esquemas es igual con 18 ó 24 meses de quimioterapia.

RESUMEN

Se analiza la evolución de 130 pacientes evaluables portadores de leucemia linfoblástica aguda, atendidos, en la Unidad de Oncología del Hospital Luis Calvo Mackenna entre 1975 - 1984, tratados con vincristina, adriamicina, prednisona (inducción), profilaxis del SNC con cobaltoterapia encefálica y metotrexato intratecal y

mantención con purinetol y metotrexato más reinducciones con VCR, PDN c/s ADR. La remisión completa se obtuvo en el 99,2%. La mortalidad precoz fue 5,3% (sepsis). La sobrevida total a nueve años con una mediana de 66 meses fue 40,9% (44% para riesgo estándar y 30,7% para riesgo alto). La recaída meníngea inicial se presentó en el 5,4% y fue seguida de recaída hematológica fatal. La recaída testicular fue 13,6%. Las recaídas tardías, después de finalizado el tratamiento fueron 26,8% en el primer año; 6,6% en el segundo año y 3,5% en el tercer año. Ningún paciente ha recaído en el cuarto año. Los resultados son significativamente mejores en los pacientes con riesgo estándar comparado con los de riesgo alto.

REFERENCIAS

1. Crist, W.M., Backman, D.E., Vogler, L.B., Pearl, E.R., Lawton, A.R., Cooper, M.D.: Pro-Bell Leukemia. *N Engl J Med* 298: 872, 1978.
2. Kersey, J.H., Gajl Peczalska, K.L., Coccia, P.F., Nesbit, M. E.: The nature of childhood Leukemia and Lymphoma. *Am J Pathol* 90: 487, 1978.
3. Olive, D., Sabolovic, D., Beregnot, M.C., Beaugnon Inerm, M.: Immunological characteristic of lymphoblasts and lymphocytes in acute lymphoblastic leukemia in children. *Clin exp Immunol* 29: 220, 1977.
4. Grossi, G.E., Crist, W.M., Cleary, M.L., Prasthofer, E.F., Reggie, G.D., Omura, G., Carol, A.J., Link, M.P., Sklar, J.: Acute leukemia associated with the 4: 11 chromosome translocation have rearranged immunoglobulin (Ig) heavy chain (Hc) genes. *Proc. ASCO* 4: 169, 1985.
5. Vargas L., Barria, M., Young, T., Pino, S., García, H.: Factores que modifican el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda en el niño. *Rev Chil Pediatr* 55: 156, 1984.
6. Sallan, S.E., Ritz, J., Pesandro, J., Gelber, R., O'Brien, C., Hitchcock, S., Coral, F., Schossmann, S.K.: Cell surface antigens: Prognostic implications in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 55: 395, 1980.
7. Stoffel, T.J., Nesbit, M.E., Levitt, S.H.: Extramedullary involvement of the testes in childhood. *Cancer* 35: 1203, 1975.
8. Kuo, T.T., Tschang, T.P., Chu, J.Y.: Testicular relapse in childhood acute lymphocytic leukemia during bone marrow remission. *Cancer* 38: 2604, 1976.
9. Robinson, L., Sather, H., Coccia, P., Nesbit, M., Hammond, G.: Assessment of the interrelationship of prognosis factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 2: 5, 1980.
10. Simone, J. V., Verzosa, M.S., Rudy, J.A.: Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 36: 2099, 1975.
11. Georges, S., Fernbach, D., Vietti, T., Sullivan, M.P., Lane, D.M., Haggard M.E., Berry, D.H., Lonsdale, D., Kamp, D.: Factor influencing survival in pediatric acute leukemia. *Cancer* 32: 1542, 1973.
12. Braumer, J.H., Mott, M.G.: Sex and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2: 128, 1978.
13. Steinherz, P., Ganyon, P., Reaman, G., Bleyer, A., Finklestein, J., Evans, R., Miller, D., Sather, H., Hammond, D., (CCSG): Improved remission duration with intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia at high risk of early relapse. *Proc. ASCO* 4: 157, 1985.
14. Riehm, H., Langermann, H.J., Gadner, H., Odenwald, E., Henze, G.: The BEM in Childhood Acute lymphoblastic leukemia therapy Study 1970-1976. *Am J Pediatric Hematol Oncol* 2: 295, 1980.
15. Henze, G., Langermann, H.J., Ritter, J., Schellong, G., Riehm, H.: Treatment Strategy for Different Risk Groups in Childhood acute Lymphoblastic Leukemia: a report from the BEM Study Group. *Haematology and Blood Transfusion* Vol. 26. Modern Trend in Human Leukemia IV Edited by Noth-Gallo, Graft, Mannweiler, Winkler., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1981.
16. Miller, D.R., Sontley, M., Karon, M., Brelow, N., Hammond, D.: Additive therapy in the maintenance of remission in acute lymphoblastic leukemia of Childhood: The effect of the initial leukocyte count. *Cancer* 34: 508, 1974.
17. Simone, J.V.: Factor that influence hematological remission duration in acute lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 32: 465, 1976.
18. Kaplan, E.L., Meier, P.: Nonparametric Estimation from incomplete observations. *Am Statist Assoc* 53: 457, 1958.
19. Fraumeni, Jr., J.F., Manning, M.D., Mitus, W.M.: Acute childhood leukemia: Epidemiologic study by cell type of 1263 cases at the Children's Cancer Research Foundation in Boston, 1947-65. *J Natl Cancer Inst* 46: 461, 1971.
20. Coocke, J.W.: Incidence of acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 119: 547, 1942.
21. Vargas, L., Pini, S., Barria, M., Young, T., García, H.: Aspectos clínicos y hematológicos iniciales de la leucemia en el niño. *Rev Chil Pediatr* 55: 149, 1984.
22. Mardones, P., Marchersky, S., Walter, T., Beresi, V., Quintana, J., Del Pozo, H.: Leucemia linfoblástica aguda en el niño. *Rev. Chil Pediatr* 50: 12, 1979.
23. González, G., Olivares, M., Adwis, R., Díaz, R., Schlessinger, L., Stekel, A., López, J.: Resultados del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chil Pediatr* 52: 471, 1981.
24. Haghbin, M.: Chemotherapy of acute lymphoblastic leukemia in children. *Am J Hematol* 1: 201, 1976.
25. Vietti, T.J., Starling, K., Wilbur, K., Lonsdale, D., Lane, D.M.: Vincristine, prednisone and Daunomycin in acute leukemia of childhood. *Cancer* 27: 602, 1971.
26. Mathe, G., Hayat, M., Schwarzenberg, L., Amiel, J.L., Scheneider, M., Cattani, A., Schulumberger, J. R., Jasmin, C.: Acute lymphoblastic leukemia treated with combination of prednisone, vincristine and rubidomycin: Values of pathogen-free rooms. *Lancet* 2: 380, 1967.
27. Saltman, S., Camitta, B.M., Cassidy, J.R., Nathan, D.G., Frei, E., III: Intermittent combination chemotherapy with Adriancin for childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical results. *Blood* 51: 425, 1978.
28. Pavlosky, S., Peñalver, J., Eppinger-Helft, M., Sackman Muriel, F., Berena, L., Suárez, A., Villaseca, G., Pavlosky, A.A., Pavlosky, A.: Induction and mainte-

- nance of remission in acute leukemia. *Cancer* 31: 273, 1973.
29. *Mauer, A.M., Simone, J.V.*: The current status of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Treat Rev.* 3: 17, 1976.
 30. *Aur, R.J.A., Simone, J.V., Verzosa, M., Hustu, H.O., Barkcr, L.F., Pinkel, D.P., Rivera, G., Dahl, G.V., Wood, A., Stagner, S., Mason, C.*: Childhood acute lymphoblastic leukemia. study VIII. *Cancer* 42: 2123, 1978.
 31. *Holland, J.V., Glidewell, O.A.*: Chemotherapy of acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer* 30: 1480, 1972.
 32. *Fernbach, D.J., George, S.L., Sutow, W.W., Pagab, A.H., Lane, D.M., Haggard, M.E., Lonsdale, D.*: Long-term results of reinforcement therapy in children with acute leukemia. *Cancer* 36: 1552, 1975.
 33. *Miller, D.R., Sonley, M., Karon, M., Breslow, N., Hammond, D.*: Additive therapy in the maintenance of remission in acute lymphoblastic leukemia of childhood. The effort of the initial leukocyte count. *Cancer* 34: 508, 1974.
 34. *Ortega, J.A., Nesbit, M.E., Donaldson, M.II., et al.*: L' Asparaginase, vincristine and prednidone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Res* 37: 535, 1977.
 35. *Jones, B., Holand, J.F., Glidewell, O., et al.*: Optimal use of L'Asparaginasa (NSC-109 229) in acute lymphocytic leukemia. *Med Ped Oncol* 3: 387, 1977.
 36. *Jacquiat, C., Weil, M., Geman, M.F., et al.*: Combination therapy in 130 patients with acute lymphoblastic leukemia (Protocol 06 LA 66 Paris). *Cancer Res.* 33: 3278, 1973.
 37. *Siegel, S.E., Nesbit, M.E., Baehner, R., Sather, H., Hammond, D.*: Pneumonia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Dis Child* 134: 28, 1980.
 38. *Hardisty, R.M., Norman, P.M.*: Meningel leukemia. *Arch Dis Child* 42: 441, 1967.
 39. *Eden, O.B., Hardisty, R.M., Innes, E.M., Kay, H.E.M., Peto, J.*: Testicular disease in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Br Med J* 1: 334, 1978.
 40. *Baum, E.S., Land, W.M., Joo, P., Starling, K., Leiken, S., Miale, T., Krivit, W., Müller, D., Chard, R., Nesbit, M., Sather, H., and Hamond D.*: Cessation of chemotherapy during complete remission of childhood acute lymphocytic leukemia. *Proc. Am Soc Clin Oncol* 18: 290, 1977.
 41. *Baum, E., Sather, H., Nachman, J., Seinfeld, J., Krivit, W., Leikin, S., Müller, D., Joo, P., Hammond, D.*: Relapse rates following cessation of chemotherapy during complete remission of acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 7: 25, 1979.
 42. *Eden, O.B., Rankin, A.*: Testicular biopsies in childhood lymphoblastic leukemia. *Proceeding of the 12 th Annual Meeting of the International Society Pediatric Oncology*: 32, 1980.
 43. *Hustu, H.O., Aur, R.J.A.*: Extramedullary leukemia. *Clin. Haematol* 7: 313, 1978.
 44. *Rivera, G., Simone, J.*: "Long term" survivors in "total therapy" studies of childhood Acute lymphoblastic leukemia. *Procc. ASCO* 4: 161, 1985.
 45. *Givler, R.L.*: Testicular involvement in leukemia and lymphoma. *Cancer* 23: 1290, 1969.
 46. *Kim, T.H., Alvarado, C.S., Williams, D., Azec-medum, S., Flores, L., Raagab, A.H.*: Therapy for children with acute lymphocytic leukemia having late ovarian relapse. *Proc ASCO* 4: 157, 1985.
 47. *Evans, A.E., Gilbert, E.S., Zandstra, R.*: The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. *Cancer* 26: 404, 1970.
 48. *Brecher, M.L., Boyete, J., Sinks, L.F., Gliksmán, A., Weinberg, V.J., Jones, B., Freeman, A.J.*: Factors predictive of isolated central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Proc ASCO* 4: 169, 1985.
 49. *Solezzi, P., Araneda, M., Faúndez, C., Struckler, A., Nuada, P., Zapata, C.*: Compromiso meníngeo en la leucemia aguda del niño. *Rev Chil Pediatr* 55: 388, 1984.
 50. *Peylan-Ramú, N., Proplack, D.G., Pizzo, P.A., Adornato, B.J., DiChiro, G.*: Abnormal computed tomography of the brain in asymptomatic children with acute lymphocytic leukemia following central nervous system prophylaxis. *N Engl J Med* 294: 815, 1978.
 51. *Sani, S.S., Marten, G.W., Pitner, S.K., Duenas, D.A., Powazek, M.*: Effects of central nervous system irradiation on neuropsychologic functioning of children with acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 293: 113, 1975.
 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. *Pediatric Oncology Group Update (CNS "Prophylaxis in Acute lymphoblastic leukemia")*. 21st. annual meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Educational Symposium and Educational Workshop Booklet. Houston, Texas, May 19, 1985.
 54. *Aur, R.J., Husto, H.O., Verzosa, M.S., Wood, A., Simone, J.V.*: Comparison of two methods of preventing central nervous system leukemia. *Blood* 42: 349, 1973.
 55. *George, S.L., Aur, R.J.A., Mauer, A.M., Simone, J.V.*: A reappraisal of the results of stopping therapy in childhood leukemia. *N Engl J Med* 300: 269, 1979.
 56. *Mandelli, F., Amadori, S., Raynoldi, A.C., et al.*: Discontinuing therapy in childhood acute lymphocytic leukemia a multicentric survey in Italy. *Cancer* 46: 1319, 1980.
 57. *Riehm, H.*: Leucemia linfoblástica aguda. Reunión Taller, Sociedad Chilena de Hematología, Santiago-Chile. Agosto 30, 31, 1985.