



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**EVALUACIÓN DE INTELIGENCIA EN PACIENTES
CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA
TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA INTRATECAL O
RADIOTERAPIA, MEDIANTE ESCALAS DE WISC Y
RAVEN**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA.**

PRESENTA
DRA. CARMEN MARLENE MEDINA ACOSTA

DIRECTOR DE TESIS
DRA. ELISA MARÍA DORANTES ACOSTA



MÉXICO, D. F. FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

	Página
Antecedentes	1
Marco teórico	5
Planteamiento del problema	7
Justificación	8
Objetivos	9
Hipótesis	10
Métodos	11
Plan de análisis estadístico	12
Descripción de variables	12
Resutados	13
Limitaciones del estudio	17
Cronograma	17
Discusión	18
Bibliografía	19

1. ANTECEDENTES

El cáncer en la edad pediátrica es un problema de salud importante, ya que ocupa la segunda causa de mortalidad infantil en mayores de 4 años (1). De todos los tipos de cáncer, la leucemia aguda linfoblástica (LAL) es el más frecuente, y aunque las nuevas estrategias terapéuticas han hecho que las tasas de curación hayan mejorado en los últimos años, aun existen situaciones que predisponen a que los pacientes presenten más posibilidades de recaída, ya sea a la médula ósea o a sitios santuario (testículo, sistema nervioso central) así como mayor posibilidad de presentar complicaciones derivadas del tratamiento. (2,3)

Entre las características que se describen como factores de riesgo de recaída, se encuentran las siguientes (4):

Precursores T
Edad menor a 12 meses y mayor a 10 años
Cuenta de leucocitos menor a 50,000
Infiltración a Sistema Nervioso Central
Infiltración testicular
t(9;22), t(1;19), hipodiploidía, t(9;22)
Mala respuesta a la inducción

Una situación que confiere alto riesgo de recaídas en la infiltración primaria a Sistema Nervioso Central (IPSN), los pacientes que la presentan al diagnóstico ameritan tratamiento dirigido al sistema nervioso central (SNC) (5) y los que no la presentan ameritan profilaxis al SNC. La infiltración a SNC se define como presencia de blastos en el Líquido Cefalorraquídeo, parálisis de nervios craneales o lesiones parenquimatosas identificadas por estudio de imagen; todo esto al diagnóstico (6). Por otra parte, la recaída a SNC continua siendo un gran reto para los oncólogos pediatras, ya que se ha demostrado que de no controlarse la enfermedad a este nivel, éstos pacientes presentarán una recaída sistémica en los meses siguientes (7), de ahí la importancia de dar un tratamiento efectivo y oportuno para prevenir o manejar la infiltración a SNC.

En los últimos años, el desarrollo de nuevas herramientas de tratamiento para profilaxis al SNC, ha contribuido a un importante progreso en la supervivencia global y libre de evento en pacientes pediátricos con LAL. Estas estrategias incluyen quimioterapia intratecal y altas dosis de quimioterapia sistémica para profilaxis y para tratamiento se agrega la radioterapia al SNC.

A pesar de la importancia del tratamiento profiláctico a SNC, éstos pacientes pueden experimentar déficits en sus habilidades intelectuales, académicas y neuropsicológicas, referidos como efectos tardíos a SNC, lo que incluso ha resultado en protocolos de tratamiento que actualmente están intentando reducir en incluso retirar la radioterapia al SNC (8).

El papel de la radioterapia ha sido estudiado ampliamente, describiéndose disminución en el desarrollo intelectual de los pacientes por daño directo al SNC, dado por áreas de isquemia y atrofia. Sin embargo, el desarrollo de efectos tardíos a SNC por quimioterapia ha sido controversial. Las alteraciones en la función neuropsicológica son resultado de los efectos relacionados al tratamiento, sin embargo los mecanismos específicos no han sido completamente dilucidados. Los factores de riesgo para presentar complicaciones tardías a SNC incluyen el estado del neurodesarrollo antes del tratamiento, la administración de radioterapia, la

edad menor de 6 años al diagnóstico, el género femenino y el tiempo del tratamiento a SNC. Los primeros reportes de estos efectos adversos surgieron en la década de 1980, después de la introducción de la terapia universal a SNC, generalmente en forma de radioterapia; sin embargo las conclusiones de éstos estudios no arrojaron información confiable, ya que incluían un número pequeño de pacientes, hubo variaciones en el diseño de los estudios, se utilizaron diversas pruebas de evaluación, e incluso se compararon con cohortes históricas (9,10).

Se describe que el metotrexate, uno de los medicamentos de quimioterapia importantes en el tratamiento de la LAL, cruza la barrera hematoencefálica, lo que potencia la neurotoxicidad de la quimioterapia intratecal; estas observaciones podrían sugerir que los pacientes tratados con metotrexate sistémico se pueden beneficiar de terapia ocupacional dirigida a aumentar la coordinación motora y velocidad a nivel óptico. (11)

Hay pocos estudios prospectivos y con un número amplio de pacientes que describen los efectos a largo plazo; en éstos se han encontrado déficits en áreas específicas como aritmética, fluidez verbal y ciertas habilidades motoras-visuales. Por otro lado, no hay evidencia de cambios importantes en otros dominios como la lectura, lenguaje y la memoria. (12)

En la siguiente página se muestra una tabla que muestra los resultados de algunos de éstos estudios, así mismo, se resumen las características principales de ellos, como el número de pacientes estudiados, la prueba que se utilizó para medir la inteligencia y las dosis de radioterapia a las que fueron expuestos los pacientes.

Tabla1. Antecedentes de pruebas para cuantificar inteligencia en niños con LAL.

Autores y referencia	Año	Número de pacientes	Prueba utilizada	Descripción
Halberg, Kramer, Moore, Wara (Estados Unidos)	1992	35 pacientes 12 controles	Wechsler (12 subtests, 6 en la escala verbal y 6 en la manipulativa)	Pacientes con 1800 cGy y controles. Obtuvieron 12 puntos más de IQ que los que recibieron 2400 cGy
Langer, Martus, Ottensmeier (Alemania)	2002	131	Kaufman (escala de procesamiento mental y conocimientos académicos)	Pacientes con radioterapia obtuvieron 8 puntos menos de IQ comparados con pacientes sin radioterapia
Halsey, Buck, Richards (Reino Unido)	2011	555 pacientes 311 controles	Wechsler	Disminución entre 3.6 y 7.3 puntos de IQ en pacientes que recibieron ADMTX y radioterapia
Pui, Campana, Pei (Estados Unidos)	2009	285	Wechsler, Conners (atención)	Disminución de 3 puntos de IQ con pacientes con radioterapia. En niños sin radioterapia, a 2 años de terminar tratamiento, aumentó 4 puntos su IQ
Espy, Moore, Kaufmann, Kramer (Estados Unidos)	2001	30	Wechsler, WRAT-R, MSCA-R	Disminución de 2.3 puntos por año en aritmética.

2. MARCO TEÓRICO

Para evaluar las alteraciones en la inteligencia, se han desarrollado varias herramientas con el objetivo de tener escalas validadas para su cuantificación, una herramienta útil en la evaluación de los índices de inteligencia, es la prueba de Raven. El test de matrices progresivas fue creado por J.C. Raven en 1938 para medir el factor “g” de la inteligencia, y fue diseñado para poner en marcha el razonamiento analógico, la percepción y la capacidad de abstracción. Se trata de un instrumento destinado a medir la capacidad deductiva, para comparar formas y razonar por analogía, con independencia de los conocimientos adquiridos. Se utiliza una serie de figuras geométricas abstractas incompletas (matrices). Es un test no verbal, tanto por la índole del material como por las repuestas que demanda del examinado. El tiempo de aplicación es de 30 a 60 minutos. Se trata de una prueba no manual, no verbal, no cultural; por lo anterior puede aplicarse a cualquier persona independientemente de su idioma, educación, capacidad verbal o motora.

La capacidad deductiva ha sido caracterizada como parte esencial de las habilidades cognitivas de los seres humanos y se define como la habilidad para extraer relaciones y correlatos de materiales o informaciones que aparecen desorganizados y poco sistematizados, en donde esas relaciones no se hacen evidentes a los ojos del observador de forma inmediata. Según Spearman, la capacidad deductiva es un predictor válido de la inteligencia.

Por otro lado, se describe la prueba de Wechsler (Escala de Inteligencia de Wechsler para niños), actualmente conocida como WISC-IV. Esta prueba fue construida y desarrollada por David Wechsler en 1939, una de sus versiones fue posteriormente adaptada para la edad pediátrica. Es un método para determinar el coeficiente intelectual. El test de Wechsler es individual y consta de dos escalas: verbal y manual, las cuales a su vez se subdividen en: Información, Comprensión,

Aritmética, Semejanzas, Dígitos, Vocabulario, Símbolos, Completación, Cubos, Ordenación, Ensamblaje. Según el desempeño obtenido en cada uno de los apartados, se obtiene el puntaje global; esta clasificación tiene una distribución normal (curva de Gauss), con un promedio de 100 y desviación estándar de 15. El test de WISC-IV es una excelente prueba para la exploración de las capacidades cognoscitivas, el cuestionario goza de excelentes propiedades psicométricas, es fácil de aplicar y el material es atractivo para el niño.

Entre los puntos fuertes de la prueba cabe citar su mayor sustento conceptual en línea con los actuales estudios jerárquicos de la inteligencia (modelo de Cattell-Horn-Carroll), introduciendo el análisis de la inteligencia cristalizada, el de la inteligencia fluida, el procesamiento visual, y el procesamiento de información, especialmente de las habilidades de Memoria de Trabajo y de Velocidad de Procesamiento. Así, la versión actual se organiza en torno a cuatro grandes índices que representan habilidades intelectuales generales (Comprensión verbal y Razonamiento perceptivo) y habilidades de procesamiento cognoscitivo (Memoria de Trabajo y Velocidad del Procesamiento).

Las tareas a efectuar son asignadas según la edad del paciente, por lo cual éste va a ser comparado con su grupo de edad pudiendo establecer su posición jerárquica dentro ese grupo. De esta forma podemos obtener el nivel de funcionamiento intelectual del niño respecto a sus compañeros de edad. Esto es posible gracias a que las puntuaciones del sujeto, son comparadas con las que se obtuvieron en una muestra representativa de la población y de su misma edad, en el proceso de validación de la prueba previa a su utilización. Las puntuaciones directas obtenidas son posteriormente convertidas en puntuaciones típicas derivadas. Éstas pruebas se basan en el principio de distribución de curva normal y donde se supone que los resultados se distribuyen en mayor proporción en la zona media (Percentil 50); éste principio aplicado a las puntuaciones directas permite obtener las puntuaciones típicas correspondientes y su posicionamiento dentro de dicha distribución.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hay pocos estudios prospectivos y con un número amplio de pacientes que describen los efectos a largo plazo de la radioterapia; en éstos se han encontrado déficits en áreas específicas como aritmética, fluidez verbal y ciertas habilidades motoras-visuales y los resultados son heterogéneos. De hecho la tendencia actual se relaciona con la disminución de las dosis de radioterapia, incluso su eliminación por algunos grupos internacionales. Dados los déficits reportados en estos pacientes, su desempeño global se encuentra por debajo de rangos promedio, lo cual sugiere que algunos sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda se pueden beneficiar de apoyo psicoeducativo de manera profiláctica, que ayude a mantener una adecuada función neuropsicológica.

4. JUSTIFICACIÓN

Los nuevos protocolos de tratamiento para pacientes con LAL tienen como objetivo disminuir e incluso eliminar el manejo con radioterapia; esto con la finalidad de disminuir la morbilidad neurológica. El esquema utilizado en nuestro Hospital, basado en el “Total XV” del Hospital de St. Jude, incluye radioterapia a SNC en pacientes con infiltración primaria. La realización de este estudio permitirá evaluar las condiciones neurocognoscitivas de los pacientes e incluso proponer modificaciones en el manejo.

5. OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer cuáles son los efectos tardíos de la radioterapia en pacientes con LAL a través de dos escalas validadas.

Objetivos particulares

1-. Comparar los niveles de inteligencia en una cohorte de pacientes tratados y no tratados con quimioterapia a través de dos escalas validadas

2.-Cuantificar alteraciones en áreas específicas de la inteligencia en pacientes pediátricos con LAL

6. HIPÓTESIS

La muestra de pacientes que reciben radioterapia tendrá disminución estadísticamente significativa del IQ en comparación con los pacientes que no recibieron radioterapia.

El área de la inteligencia más afectada será el área de aritmética.

Los pacientes radiados tendrán disminución del IQ clínica y estadísticamente.

7. MÉTODOS

Se trata de un estudio, transversal, comparativo.

Tenemos una muestra de pacientes que fueron estratificados por su médico tratante, y algunos, de acuerdo a criterios específicos ya estandarizados, recibieron radioterapia mientras que otros no. El tiempo cero se considerará el día del diagnóstico de la leucemia.

El esquema de quimioterapia es de acuerdo al protocolo vigente en el HIMFG (HIM-2003) y las mediciones de IQ a través de las dos escalas a evaluar (Raven y WISC).

La dosis de radioterapia que recibieron los pacientes fue de 24 + 15 Gy; esto es 2400cGy a cráneo y 1500cGy a neuroeje. La dosis total es fraccionada, con un tiempo de administración entre 28 y 31 sesiones.

8. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva y estadística inferencia a través de la prueba t de Student, para comparar las medias de los dos grupos en estudio, se realizaron comparaciones parciales de las dimensiones de los instrumentos y comparaciones de los resultados finales calculando el valor de p.

El valor de p se consideró estadísticamente significativo cuando fue menor de 0.05. Los resultados se expresaron como tablas, figuras, con resultados de media, desviación estándar y valor de p.

9. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variables Dependientes. Puntuación de escalas WISC y Raven, las cuales son cuantitativas continuas.

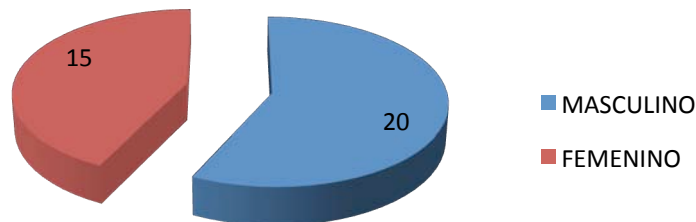
Variables Independientes. Edad del paciente, género, tiempo de la radioterapia al momento de la encuesta, etapa del tratamiento, clasificación de riesgo de la leucemia.

10. RESULTADOS

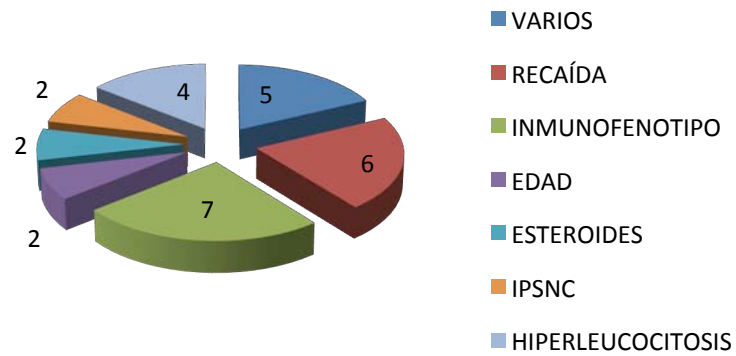
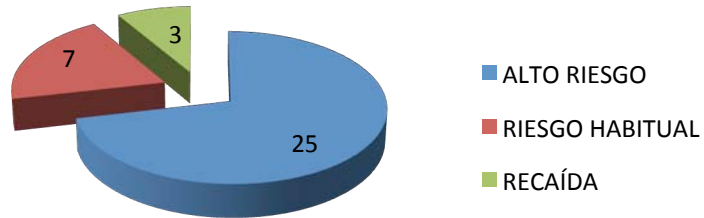
Se incluyeron a 35 pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica, diagnosticados y tratados en el Hospital Infantil de México.

Se incluyeron a 20 hombres (57%) y 15 mujeres (43%). La edad de los pacientes al momento de la aplicación de la prueba fue de 9.2 años en promedio.

□

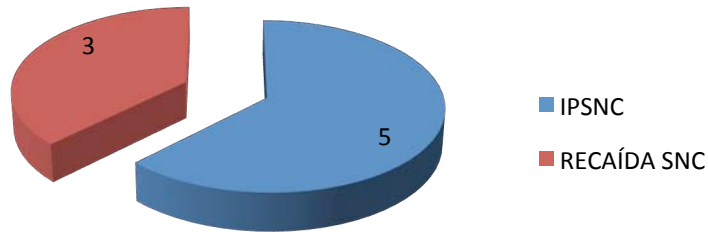


Según las características descritas al inicio de éste trabajo, 25 pacientes (71%) tuvieron LAL de Alto Riesgo, 7 pacientes (20%) LAL de Riesgo habitual y 3 (9%) se presentaron tras una recaída. Los factores de riesgo que presentaron los pacientes fueron: inmunofenotipo T en 7 pacientes (25%), hiperleucocitosis en 4 pacientes (14%), edad en 2 pacientes (7%), uso previo de esteroides en 2 pacientes (7%), infiltración primaria a SNC en 2 pacientes (7%); 5 pacientes (18%) tenían 2 o más características de alto riesgo, y 6 pacientes (21%) se presentaron tras una recaída.



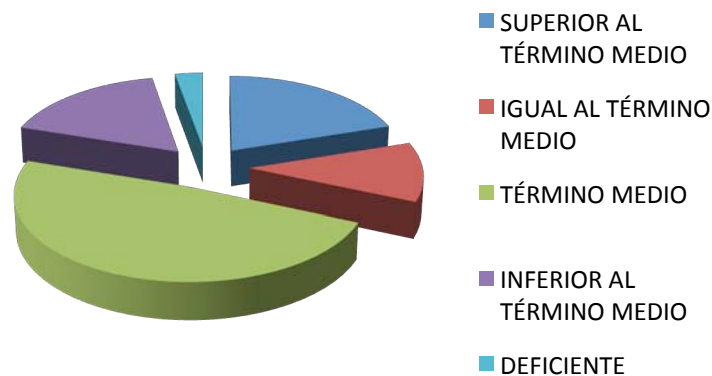
De los 35 pacientes incluidos, se encontraron a 8 (23%) que recibieron radioterapia a SNC; 5 de ellos por haber tenido al diagnóstico infiltración a SNC y los otros 3 por haber presentado recaída aislada al SNC.

□



Las puntuaciones ajustadas a la edad de la prueba de Raven mostraron que 17 pacientes (49%) tuvieron una inteligencia “término medio”, 7 pacientes (20%) “superior al término medio”, 6 pacientes (17%) “inferior al término medio”, 4 pacientes (11%) “igual al término medio” y uno (3%) “deficiente”.

□

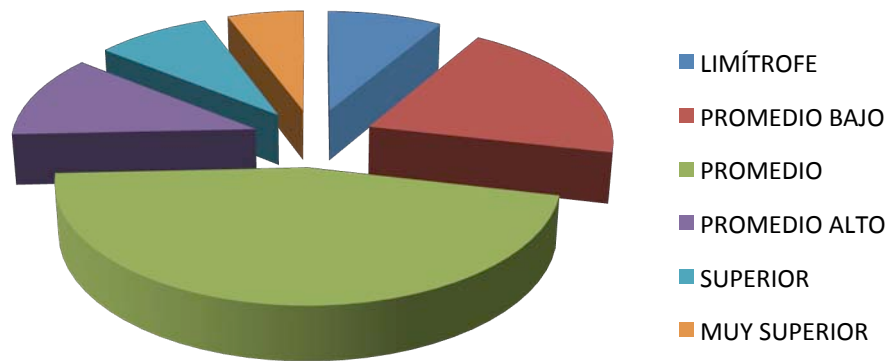


Los puntajes globales del Coeficiente de Inteligencia evaluado por la prueba WISC-IV reportan que 16 pacientes (46%) tuvieron un puntaje correspondiente a una inteligencia promedio, 7 pacientes (20%) promedio bajo, 4 pacientes (11%)

promedio alto, 3 pacientes (9%) superior, 3 pacientes (9%) limítrofe, y 2 pacientes (6%) muy superior. En la tabla siguiente se desglosan los puntajes y su traducción en el nivel de inteligencia:

PUNTAJE (CI)	NIVEL DE INTELIGENCIA
Menor a 79	Limítrofe
80-89	Promedio bajo
90-109	Promedio
110-119	Promedio alto
120-129	Superior
130 y mayor	Muy superior

□



11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- a. Tamaño de la muestra.
- b. Seguimiento corto. Se plantea darles seguimiento a los mismos pacientes al inicio, durante, y al final del tratamiento; sin embargo la duración de éste es de entre 2.5 y 3 años.
- c. Escalas de evaluación. Las pruebas utilizadas están adecuadas para pacientes de entre 6 y 12 años, no contamos con instrumentos validados para evaluar a niños menores.

12. CRONOGRAMA

Enero-Marzo 2013	Aplicación de pruebas en el consultorio de Neurodesarrollo
Abril-Mayo 2013	Revisión de expedientes y obtención de datos acerca del tratamiento de los pacientes
Mayo 2013	Análisis estadístico

13. DISCUSIÓN

En este estudio se presentan las evaluaciones de inteligencia en 35 niños con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en nuestro Hospital. Como se comentó en apartados previos, éstas mediciones tienen típicamente una distribución normal; en la muestra analizada se describe que sólo el 50% de los pacientes tienen una puntuación promedio, 20% promedio bajo y el resto en los extremos tanto superior como inferior.

Los resultados de las pruebas aplicadas son estandarizados para la edad del paciente, obteniendo “puntuaciones escalares”.

Con éstos resultados se propone la aplicación de pruebas de inteligencia (principalmente WISC-IV, por ser la más completa) de forma obligatoria a todos los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica antes de iniciar el tratamiento, y entre 18 y 24 meses después de terminarlo; esto nos permitirá evaluar las secuelas neurológicas en el mismo paciente atribuibles al tratamiento.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-Zaldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Ávalos A, Medina-Sansón A, Espinosa-HernándezL, et al. Childhood acute leukemias are frequent in MexicoCity: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355-366.
2. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, Gurney JG. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2003;290:2008-2014.
3. Dorantes-Acosta E., Zapata-Tarrés M., Miranda-Lora a., Medina-Sansón A., Reyes-Lópeza., Peña del Castillo H., et al, Comparison, in relation to outcome, of the clinical characteristics at diagnosis of children with acute lymphoblastic leukemia affiliated with the Seguro Popular insurance program *Bol Med Hosp Infant Mex* Vol. 69, Mayo-Junio 2012
4. Pui CH, Sandlund JT et. al. Total Therapy Study XV for newly diagnosed patients with acute lymphoblastic leukemia. St. Jude Children's Research Hospital. Noviembre 8, 2002.
5. Margolin J., Rabin K., Steuber P & Poplack P., Pizzo & Poplack Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th Ed. Chapter 19 Acute Lymphoblastic leukemia pp 518-565
6. Abbott BL, Rubnitz JE, Tong X, et. al. Clinical Significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric leukemia. *Leukemia*, 2003 Nov; 17(11):2090-6.
7. Pui C-H. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2003;21:179-181.
8. Pui CH. Prophylactic cranial irradiation: going, going, gone. *Lancet Oncol.* 2009 Oct;10(10):932-3.
9. Butler RW, Copeland DR: Neuropsychological effects of central nervous system prophylactic treatment in childhood leukemia: methodological considerations. *J Pediatr Psychol* 1993, 18(3):319-338.
10. Kaleita TA: Central nervous system-directed therapy in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia and studies of neurobehavioral outcome: Children's Cancer Group trials. *Curr Oncol Rep* 2002, 4(2):131-141
11. Nathan PC, Whitcomb T, Wolters PL, Steinberg SM, Balis FM, Brouwers P, Hunsberger S, Feusner J, Sather H, Miser J, et al: Very high-dose methotrexate (33.6 g/m²) as central nervous system preventive therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of National Cancer Institute/Children's Cancer Group trials CCG-191P, CCG-134P and CCG-144P. *Leuk Lymphoma* 2006, 7(12):2488-2504.

12. Meadows AT, Gordon J, Massari DJ, Littman P, Fergusson J, Moss K: Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukaemia treated with cranial irradiation. *Lancet* 1981, 2(8254):1015-1018.
13. Halberg FE, Kramer JH, Moore IM, Wara WM, Matthay KK, Ablin AR. Prophylactic cranial irradiation dose effects on late cognitive function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22(1):13-6
14. Langer T, Martus P, Ottensmeier H, Hertzberg H, Beck JD, Meier W. CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III: neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Med Pediatr Oncol.* 2002 May;38(5):320-8.
15. Halsey C, Buck G, Richards S, Vargha-Khadem F, Hill F, Gibson B. The impact of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia on intelligence quotients; results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI. *J Hematol Oncol.* 2011 Oct 13;4:42.
16. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, Onciu M, Coustan-Smith E, Kun LE, Jeha S, Cheng C, Howard SC, Simmons V, Bayles A, Metzger ML, Boyett JM, Leung W, Handgretinger R, Downing JR, Evans WE, Relling MV. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009 Jun 25;360(26):2730-41.
17. Espy KA, Moore IM, Kaufmann PM, Kramer JH, Matthay K, Hutter JJ. Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *J Pediatr Psychol.* 2001 Jan-Feb;26(1):1-9
18. Bisen-Hersh EB, Hine PN, Walker EA. Disruption of learning process by chemotherapeutic agents in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia and preclinical models. *J Cancer* 2011;2:293-301.
19. Lui HC, Liang DC, Chen SH, Lo CY, Tseng KP. Intelligence quotient in childhood acute lymphoblastic leukemia after prophylactic
20. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1996 Mar-Apr;37(2):107-10.
21. Intelligence quotient in childhood acute lymphoblastic leukemia after prophylactic treatment in central nervous system with 18 Gy cranial irradiation and intrathecal methotrexate.
22. Liu HC, Liang DC, Chen SH, Lo CY, Tseng KP, Kuo TB, Chen HJ, Wang SJ.
23. Disruption of learning processes by chemotherapeutic agents in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia and preclinical models.
24. Bisen-Hersh EB, Hine PN, Walker EA. *J Cancer.* 2011;2:292-301. Epub 2011 May 19.