

11237

2ej
67



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**"TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA
AGUDA DEL NIÑO EN PRIMERA RECAIDA CON
QUIMIOTERAPIA DE MANTENIMIENTO EN BLOQUES
ADMINISTRADOS EN FORMA ALTERNA"**

**T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO PEDIATRA
P R E S E N T A**

DR. ALEJANDRO ESTRADA MONTAÑO

[Handwritten signature]

**H. M. S. S. C. M. N.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
ASESOR: 6 1998
DR. ROBERTO BERNALDEZ RIOS
C. DE ENSEN
E IN. ESTI**



IMSS

MEXICO, D. F.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

264697



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Colaboradores :

Dra. María del Carmen Rodríguez Zepeda
Médico Hematólogo adscrito al servicio de Hematología
Hospital de Pediatría C.M.N. SXXI.

Dr. Juan Manuel Mejía Aranguré
Médico Epidemiólogo, adscrito a la Unidad de Investigación
Hospital de Pediatría C.M.N SXXI

Ing. Hilario Flores Aguilar
Estudiante de la Maestría en Ciencias de la Salud
Hospital de Pediatría C.M.N SXXI.

CON AGRADECIMIENTO :

A MI PADRE :

**Ing. Jaime O. Estrada Espinoza de los Monteros
POR SU EJEMPLO DE PROFESIONALISMO Y APOYO**

A MI MADRE :

**Profra. Martha Montaña Sánchez
POR LOS PRINCIPIOS INCULCADOS**

A MIS HERMANOS :

**CP. Jaime O. Estrada Montaña
Ing. Manuel Estrada Montaña
Ing. Alberto Estrada Montaña
LAT. Martha G. Estrada Montaña
POR SU APOYO INCONDICIONAL**

A MI ESPOSA :

**Enfra. Miriam A. Jiménez de Estrada
POR SU COMPRENSIÓN EN MI CARRERA**

AL MAESTRO :

**Dr. Roberto Bernáldez Ríos
POR SU CONFIANZA Y APOYO**

A MIS AMIGOS:

**Profr. Alfonso Vásquez Aquino
Dr. Francisco González Durán
POR SUS CONSEJOS**

TÍTULO

**“ TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL NIÑO
EN PRIMERA RECAÍDA CON QUIMIOTERAPIA DE MANTENIMIENTO EN
BLOQUES ADMINISTRADOS EN FORMA ALTERNA “**

INDICE

- 1.INTRODUCCIÓN..... Pag. 1-4
- 2.JUSTIFICACIÓN..... Pag. 4
- 3.HIPÓTESIS..... Pag. 4
- 4.MATERIAL Y MÉTODOS..... Pag. 4-18
- 5.RESULTADOS..... Pag. 19-24
- 6.DISCUSIÓN..... Pag. 25-27
- 7.CONCLUSIONES..... Pag. 28
- 5.BIBLIOGRAFÍA..... Pag. 29-32

1. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA), es el cáncer más común en la infancia ⁽⁸⁾. La probabilidad de obtener remisión se logra en el 90% de los casos ⁽¹⁸⁾, y se espera un período libre de enfermedad a 5 años en más del 60% de los pacientes ^(15,18). La mayoría de estos enfermos pueden considerarse curados, sin embargo aun el 30% de niños con LLA van a sufrir recaída de su enfermedad (incidencia= 9.3 casos/10⁶ niños-año) ⁽¹⁾ este evento significa una grave disminución en la sobrevida del paciente debido a la dificultad para obtener una segunda remisión prolongada ⁽²⁴⁾.

La recaída se define como la reaparición de blastos en cualquier parte de la economía. Las causas no han logrado ser explicadas, pero en la mayoría de los casos la presencia de nuevas células leucémicas representa el surgimiento de una clona leucémica resistente a la quimioterapia. Sin embargo, no siempre la recaída se asocia a resistencia a la quimioterapia, ya que en muchos de los casos se puede obtener una segunda remisión con las drogas previamente suministradas. La recaída puede ser también consecuencia de una pobre complacencia al tratamiento o bien a factores propios del paciente como variaciones en la absorción intestinal de los agentes citotóxicos o en la farmacocinética por una depuración rápida de la droga, lo que impide una exposición adecuada de las células leucémicas ^(19,25,26).

El principal sitio de recaída lo constituye la médula ósea (59%) ⁽¹⁾, en la cual se debe observar más del 25% de blastos para poder considerar reactivación de la enfermedad ⁽²⁹⁾.

La recaída a sistema nervioso central (SNC), constituye el segundo sitio (20%) ⁽¹⁾. El diagnóstico es motivo de controversia, en general se establece por la presencia de blastos en ^(29,34) el líquido cefaloraquídeo precedido o no de signos clínicos.

La recaída testicular constituye el tercer sitio de recaída en varones (10%) ⁽¹⁾, y ocurre en el 10-20% de los casos durante la quimioterapia o después de suspensión electiva de tratamiento. El diagnóstico definitivo se establece por medio de la biopsia ⁽²²⁾.

Tanto la recaída a SNC como testicular pueden asociarse a recaída medular (11%) ⁽¹⁾. Otros sitios extramedulares son más raros, pueden incluir: piel, ganglios, ovarios, cámara anterior de ojos, huesos, etc. ⁽²⁷⁾.

El primer objetivo de cualquier programa de quimioterapia para niños con LLA en recaída es inducir una segunda remisión sólida y prolongada. La administración de vincristina y prednisona puede inducir la remisión únicamente en el 40 a 50% de los pacientes en recaída por lo que su empleo como drogas únicas no es recomendable para estos casos ⁽⁴¹⁾. La adición de un compuesto antracíclico la incrementa a un 80%. Una cuarta droga como la L-asparaginasa, puede incrementar la remisión a un 90% ^(20,23). Este promedio es semejante en niños con LLA de primera vez, sin embargo, la segunda remisión no es satisfactoria, debido a que la duración media de la misma es muy corta, y una vez que ocurre una segunda recaída, la muerte es prácticamente inevitable. Por las observaciones anteriores podemos considerar al tratamiento de la LLA en primera recaída como un reto para el quimioterapeuta. Varios esquemas han sido explorados, Capizzi administró L-asparaginasa combinando con metotrexate y produjo una segunda remisión en el 60% de sus casos, pero ésta duró únicamente seis meses ⁽³⁸⁾. Esta experiencia fue utilizada por el Children's Cancer Study Group en varios de sus protocolos para LLA en recaída. Los resultados han sido reportados por Baum y Col; con una duración

media de la segunda remisión de 57 semanas únicamente ⁽³⁶⁾, Rossi y Amadori han inducido a sus pacientes en recaída con prednisona, vincristina, daunorrubicina y una quimioterapia de mantenimiento con regímenes de drogas administradas en forma secuencial. La duración de la remisión duró de 6 a 12 meses, y únicamente un pequeño grupo de pacientes cursó con remisión prolongada ^(30,39). En consecuencia una terapia efectiva que resulte en una segunda regresión completa de la población leucémica, no se relaciona por si misma con una mejoría en la sobrevida. Actualmente se considera que la causa de esta falla es debida a la aparición de células resistentes a la quimioterapia ⁽²¹⁾.

El concepto de resistencia se estableció, prácticamente desde el inicio de la quimioterapia ⁽³⁵⁾. Diferentes teorías han surgido para tratar de explicarla y cada una de ellas ha sido base para el diseño de esquemas de tratamiento para pacientes con LLA. La imposibilidad de rescatar a la mayoría de los pacientes, sobre todo a los que se encuentran en recaída ha obligado a descartarlas y buscar nuevas teorías ⁽³¹⁾.

En 1979, Goldie y Coldman desarrollaron un modelo de mecanismo de resistencia, el cual relaciona la posibilidad de curación del cáncer, con el momento de aparición de uno o dos linajes celulares resistentes al tratamiento. Su modelo predice un promedio de mutación aproximado al de la mutación natural. Menciona que existe una variación en el tamaño de la fracción resistente en tumores del mismo tipo y volumen, la cual depende del valor promedio de la mutación. El concepto básico del modelo es que los cánceres son curables por quimioterapia si no existen o no se permite la aparición de células neoplásicas resistentes. Cuando la neoplasia crece en el tiempo, aumenta la probabilidad de que surja una clona resistente; con un incremento mayor, más clonas, resistentes surgirán, por lo tanto, la posibilidad de curación disminuye rápidamente. De acuerdo con la hipótesis previamente mencionada, la quimioterapia tendrá como objetivos: primero, producir una citoreducción rápida de la masa tumoral a una fracción pequeña, disminuyendo el riesgo de aparición de clonas resistentes; segundo, mantener la remisión e impedir la recaída ⁽³⁷⁾. Ambos objetivos se pueden lograr con el uso de múltiples agentes con sitios de acción diferentes. Un grupo de agentes deberá administrarse por un corto tiempo, y antes de que ocurra resistencia a este grupo ser sustituido por otro, el cual a su vez deberá ser sustituido antes de que ocurra resistencia. Si se tiene dos grupos de drogas A y B que no pueden ser administradas concurrentemente debido a su toxicidad, la forma más adecuada para que sean efectivas será: A-B-A-B, o B-A-B-A. Para que esta forma sea válida las drogas deben ser cualitativamente equivalentes en su efecto es decir, que produzcan el mismo grado lorarítmico de destrucción celular sobre células susceptibles ^(32,37).

La hipótesis de Goldie y Coldman ha sido ya aplicada en el desarrollo de esquemas de quimioterapia para LLA en recaída. Uno de los primeros estudios fue llevado a cabo por Rivera y cols. Este investigador estudió 39 niños con LLA en primera recaída hematológica, la quimioterapia de reinducción consistió en la administración de vincristina, prednisona, daunorrubicina y L-asparaginasa (PVDA). Una vez obtenida la remisión en 31 casos (80%), se administró a 28 intensificación con VM 26 y ARA-C. La terapia de mantenimiento consistió en la administración de dos pares de drogas sin resistencia cruzada: VM 26/ARA-C y ciclofosfamida y vincristina en forma rotativa semanal. De los 28 pacientes que ingresaron a este esquema, 7 tuvieron una duración de remisión inferior a 6 meses y únicamente 5 pacientes se encontraban en remisión y suspensión de tratamiento a 40 meses de seguimiento ⁽³³⁾. Rivera y col. concluyen que esta

forma de quimioterapia permite rescatar niños con LLA en primera recaída. Esta aseveración parece ser correcta por los resultados obtenidos, pero también es evidente que el número de pacientes rescatados es escaso. La posible explicación para estos resultados pudiera ser que dos pares de drogas no son suficientes para evitar la aparición de clonas resistentes a la quimioterapia.

Hence y col. del grupo de estudio alemán: Berlín-Franfurt-Munchen (BFM), diseñaron un protocolo de tratamiento para niños con LLA en primera recaída y al cual denominaron: ALL-REZ-BFM 85. En su diseño se emplearon cinco drogas para la inducción de remisión: vincristina, prednisona, metotrexate, Ara-C y L-asparaginasa. Una vez obtenida una segunda remisión, el mantenimiento se llevó a cabo con dos bloques de drogas, que se administraron en forma alterna cada 19 días por dos años. El concepto y diseño de la quimioterapia es semejante al empleado por Rivera y col; la diferencia consiste en que el grupo alemán no forma sus bloques con dos pares de drogas sino que cada bloque lo forman 7 agentes citotóxicos. El BFM estudia también un número mayor de pacientes, 130 niños con seguimiento de 59 meses, 39 pacientes aun permanecen en remisión (32%). Los resultados son aun mejores cuando el análisis de la población se lleva a cabo por grupos pronósticos. Se puede observar que en 59 pacientes con recaída medular temprana (menos de 18 meses de duración de la primera recaída), el 28% aun permanecía en remisión a los 59 meses de observación. De 59 pacientes de recaída tardía (duración de la primera remisión mayor de 18 meses), 40% permanecían aun en segunda remisión con el mismo tiempo de seguimiento ⁽¹⁷⁾ Rivera y Col. no lograron rescatar ningún paciente en recaída temprana. Las conclusiones que pueden ser obtenidas de estos trabajos es que las células leucémicas que aparecen después de una recaída, aún pueden responder a las mismas drogas con las cuales fueron previamente tratadas; sin embargo, la capacidad de mutación para la aparición de clonas resistentes al tratamiento se encuentra aumentada, por lo tanto, la quimioterapia debe modificarse cada "cierto tiempo" con el objeto de impedir la aparición de resistencia a drogas que en ese momento se emplean. Los resultados obtenidos por Rivera y Hence parecen estar de acuerdo con la hipótesis planteada. Sin embargo mejores resultados podrían ser obtenidos empleando un mayor número de drogas en dos o más bloques durante la quimioterapia de mantenimiento, dificultando de un modo más efectivo la aparición de resistencia.

2. Justificación

Identificar esquemas de quimioterapia útiles para el tratamiento de niños con LLA en segunda remisión permitirá rescatar un mayor número de pacientes con esta enfermedad.

3. Hipótesis

La quimioterapia de mantenimiento en forma de tres bloques con cuatro agentes cada uno y administrados en forma alterna, es superior a la quimioterapia de mantenimiento en forma de dos bloques con dos agentes cada uno más quimioterapia de refuerzo, administrados en forma alterna para prolongar el período libre de enfermedad en niños con leucemia linfoblástica aguda en segunda remisión.

4. Material y método

4.1 Universo de trabajo:

Niños de 0-16 años con diagnósticos de LLA en primera recaída y segunda remisión. Tratados por el servicio de Hematología del HP de CMN. Los pacientes que se atienden proceden del DF, y de los estados de México, Guerrero, Morelos, Chiapas y Querétaro.

4.2 Diseño:

Ensayo clínico controlado

Aleatorización simple por bloques de 5.

4.3 Criterios de inclusión

a) Pacientes con LLA menores de 16 años de edad de cualquier sexo, en primera recaída medular, extramedular o simultánea durante o sin quimioterapia.

b) Con transaminasas aumentadas hasta cinco veces lo normal, siempre y cuando este aumento coincida con actividad leucemia (recaída).

c) Con creatinina no mayor de 1.2 mg/dl.

d) Con aceptación por escrito del padre o tutor para incluir al paciente en el estudio.

4.4 Criterios de exclusión:

a) Niños con diagnóstico de LLA con más de una recaída medular o extramedular.

2. Justificación

Identificar esquemas de quimioterapia útiles para el tratamiento de niños con LLA en segunda remisión permitirá rescatar un mayor número de pacientes con esta enfermedad.

3. Hipótesis

La quimioterapia de mantenimiento en forma de tres bloques con cuatro agentes cada uno y administrados en forma alterna, es superior a la quimioterapia de mantenimiento en forma de dos bloques con dos agentes cada uno más quimioterapia de refuerzo, administrados en forma alterna para prolongar el período libre de enfermedad en niños con leucemia linfoblástica aguda en segunda remisión.

4. Material y método

4.1 Universo de trabajo:

Niños de 0-16 años con diagnósticos de LLA en primera recaída y segunda remisión. Tratados por el servicio de Hematología del HP de CMN. Los pacientes que se atienden proceden del DF, y de los estados de México, Guerrero, Morelos, Chiapas y Querétaro.

4.2 Diseño:

Ensayo clínico controlado

Aleatorización simple por bloques de 5.

4.3 Criterios de inclusión

a) Pacientes con LLA menores de 16 años de edad de cualquier sexo, en primera recaída medular, extramedular o simultánea durante o sin quimioterapia.

b) Con transaminasas aumentadas hasta cinco veces lo normal, siempre y cuando este aumento coincida con actividad leucemia (recaída).

c) Con creatinina no mayor de 1.2 mg/dl.

d) Con aceptación por escrito del padre o tutor para incluir al paciente en el estudio.

4.4 Criterios de exclusión:

a) Niños con diagnóstico de LLA con más de una recaída medular o extramedular.

2. Justificación

Identificar esquemas de quimioterapia útiles para el tratamiento de niños con LLA en segunda remisión permitirá rescatar un mayor número de pacientes con esta enfermedad.

3. Hipótesis

La quimioterapia de mantenimiento en forma de tres bloques con cuatro agentes cada uno y administrados en forma alterna, es superior a la quimioterapia de mantenimiento en forma de dos bloques con dos agentes cada uno más quimioterapia de refuerzo, administrados en forma alterna para prolongar el período libre de enfermedad en niños con leucemia linfoblástica aguda en segunda remisión.

4. Material y método

4.1 Universo de trabajo:

Niños de 0-16 años con diagnósticos de LLA en primera recaída y segunda remisión. Tratados por el servicio de Hematología del HP de CMN. Los pacientes que se atienden proceden del DF, y de los estados de México, Guerrero, Morelos, Chiapas y Querétaro.

4.2 Diseño:

Ensayo clínico controlado

Aleatorización simple por bloques de 5.

4.3 Criterios de inclusión

a) Pacientes con LLA menores de 16 años de edad de cualquier sexo, en primera recaída medular, extramedular o simultánea durante o sin quimioterapia.

b) Con transaminasas aumentadas hasta cinco veces lo normal, siempre y cuando este aumento coincida con actividad leucemia (recaída).

c) Con creatinina no mayor de 1.2 mg/dl.

d) Con aceptación por escrito del padre o tutor para incluir al paciente en el estudio.

4.4 Criterios de exclusión:

a) Niños con diagnóstico de LLA con más de una recaída medular o extramedular.

b) Pruebas de funcionamiento hepático con más de cinco veces la cifra normal de transaminasas, o bilirrubinas mayor de 2 mg/dl.

c) Creatinina mayor de 1.2 mg/dl.

d) Pacientes cuyo padre o tutor no acepte su inclusión en el protocolo.

4.5 Criterios de eliminación:

a) Pacientes cuyo padre o tutor desista de continuar en el proyecto.

b) Escasa complacencia del familiar o el paciente para llevar a cabo el tratamiento prescrito.

c) Toxicidad inaceptable (ver apéndice No 1)

4.6. Evaluación clínica y de laboratorio:

Exploración minuciosa de:

Infiltración a globos oculares

Adenopatías periféricas

Hepatomegalia

Esplenomegalia

Infiltración a testículos

Infiltración a piel

Infiltración a SNC

Solicitar:

Biometría hemática

Pruebas de funcionamiento hepático (TGO, TGP, DHL, bilirrubinas, proteínas totales).

Química sanguínea (Urea, creatinina, ácido úrico, glucosa)

Electrolitos (Na, K, Ca, Mg)

Electrocardiograma, ecocardiograma, fracción de eyección, CPK.

Punción lumbar para citoquímico y búsqueda de blastos

Aspirado y/o biopsia de médula ósea para valoración morfológica

Radiografía de tórax PA y lateral

Ultrasonografía abdominal y testicular

Tomografía axial computarizada con medio de contraste de cerebro para pacientes con recaída a SNC.

Valoración nutricional

4.7 Programa de quimioterapia:

4.7.1 Inducción de remisión:

La quimioterapia de inducción de remisión es la misma para todos los pacientes. El diseño y forma de administración se describe en el **apéndice No 2**

4.7.2 Quimioterapia de intensificación:

La intensificación es la misma para todos los pacientes y se administra una vez que se complete la quimioterapia de inducción y con más de 500 granulocitos en sangre periférica. El diseño y forma de administración se describe en el **apéndice No 3**

4.7.3 Quimioterapia de mantenimiento:

El mantenimiento se inicia 2 semanas después de haber terminado la intensificación y con más de 500 granulocitos.

Esta parte de la quimioterapia constituye la parte experimental del proyecto y se divide en dos ramas: rama "A" y rama "B" cuyo diseño y forma de administración se describen en el **apéndice No4**

Los pacientes que han completado quimioterapia de intensificación ingresan a la rama A o B en forma aleatorizada por bloques de 5.

4.7.4 Profilaxis a sistema nervioso central en recaída medular:

a) quimioterapia intratecal con triple droga (metrotexate, Ara-C, e hidrocortizona)

b) Se administran 5 quimioterapias intratecales durante la inducción de remisión e intensificación.

c) Mantenimiento cada 6 semanas

d) Para dosis y secuencia de quimioterapia intratecal ver **apéndice No 5.**

4.7.5 Tratamiento para recaída a SNC aislada o asociada a recaída medular:

a) Quimioterapia intratecal con triple droga por 5 dosis durante la inducción de remisión e intensificación. Una dosis semanal por 5 y 3 durante la administración de radioterapia

b) Quimioterapia sistémica de acuerdo al protocolo

c) Radioterapia cráneo-espinal para pacientes sin historia de radiación previa:

encéfalo: 2,400 cgs

raquis 1000 cgs

d) Radioterapia cráneo espinal en pacientes con historia de radiación previa:

e) La radioterapia se administra entre el período de descanso de la quimioterapia de intensificación y la administración del primer bloque de quimioterapia de mantenimiento.

f) Al terminar la radioterapia y quimioterapia intratecal. El paciente no recibe más quimioterapia intratecal

g) Si el paciente tiene menos de un año de haber sido radiado, deberá esperarse hasta que complete un año antes de ser nuevamente sometido a radioterapia a encéfalo.

4.7.6. Recaída testicular

- a) Biopsia testicular bilateral
- b) Radioterapia bilateral 3,000 cgs
- c) Quimioterapia sistémica de acuerdo al protocolo

5.0 Definiciones operacionales:

-Recaída medular:

Médula ósea con más del 25% de blastos

-Recaída a SNC:

Un blasto reconocible por dos observadores, independientemente del número de células en LCR.

-Recaída testicular:

Presencia de infiltración leucémica demostrada por biopsia testicular.

Cualquier otra recaída extramedular debe ser demostrada por la presencia de blastos en una biopsia.

-Remisión completa:

a) desaparición de los signos clínicos de actividad leucémica identificados en el momento del diagnóstico de la recaída.

b) cuenta de células sanguíneas en sangre periférica normales o recuperándose.

c) Médula ósea normocelular o hipocelular + a ++ con menos del 5% de blastos.

-Período libre de enfermedad:

Se define como el período comprendido entre la fecha en la cual se documentó remisión completa y la fecha en la que se documenta actividad leucémica en cualquier parte del organismo la fecha de la última cita a la consulta en la cual se encontraba en remisión o hasta el momento de muerte por causas no atribuibles a la leucemia.

Duración de remisión hematológica:

Se define como el periodo comprendido entre la fecha en la cual se documenta remisión en la médula ósea y en la fecha en la cual se observan más de 25% de blastos en la misma, o hasta la fecha de la última revisión médica en la cual se encontraba en remisión hematológica o muerte del paciente por causas no atribuibles a la leucemia.

5.1 Variable independiente:

Tipo de quimioterapia de mantenimiento

5.2 Variable dependiente:

Duración de la primera remisión

Duración del período libre de enfermedad.

5.3 Variables de confusión:

Edad en el momento de la recaída

Tipo de leucemia linfocítica

Complicaciones secundarias de la quimioterapia

Terapia de apoyo

Número de blastos en el momento de la recaída

6. Descripción general del estudio:

Se seguirán 53 niños con LLA en segunda remisión, con el objeto de valorar el efecto de dos esquemas de quimioterapia de mantenimiento sobre la duración del período libre de enfermedad. Ver apéndice No 6.

7. Aspectos éticos:

La administración de agentes citotóxicos para el tratamiento de LLA, puede producir efectos colaterales graves que incluso pongan en riesgo la vida del paciente, por lo que su indicación debe ser por personal calificado en el empleo de estos agentes. Debe contarse además con la autorización escrita del padre o tutor para que el paciente se incluya en el presente protocolo. Para llenar éste requisito se cuenta con una carta de consentimiento aceptado que avala los comités de ética del IMSS. Por lo que respecta a la posibilidad de una rama de quimioterapia de mantenimiento se muestra francamente inferior comparada con la otra, para lograr el período libre de enfermedad, esta se

avala los comités de ética del IMSS. Por lo que respecta a la posibilidad de una rama de quimioterapia de mantenimiento se muestra francamente inferior comparada con la otra ,para lograr el período libre de enfermedad, esta se suspenderá y los pacientes de este grupo recibirán el beneficio de la rama de quimioterapia de mantenimiento que ha mostrado ser de mayor utilidad.

8. Modelo estadístico:

Se tomaron en consideración dos aspectos:

- a) La mejor manera de representar los datos.
- b) La mejor manera de interpretar los datos.

Para lograr estos dos objetivos se consideró:

a) Generar una base de datos en el programa EPI-INFO.6

b) Limpieza de la base de datos (errores de captura) a través de la revisión de expediente por expediente, contra la base de datos.

c) Frecuencias simples. Se describe la población del grupo A y B. Se observa si la aleatorización fue eficaz.

d) Análisis bivariado entre las variables independiente y de confusión contra recaída y mortalidad:

Calculó de riesgo relativo.

Análisis de sobrevida (Kaplan-Maier)

e) Las variables que sean significativas o sobresalientes en el análisis bivariado, ingresan a un análisis multivariado. Modelo de regresión logística (EGRET).

9. Criterios de toxicidad:

Ver apéndice NoI

APÉNDICE UNO

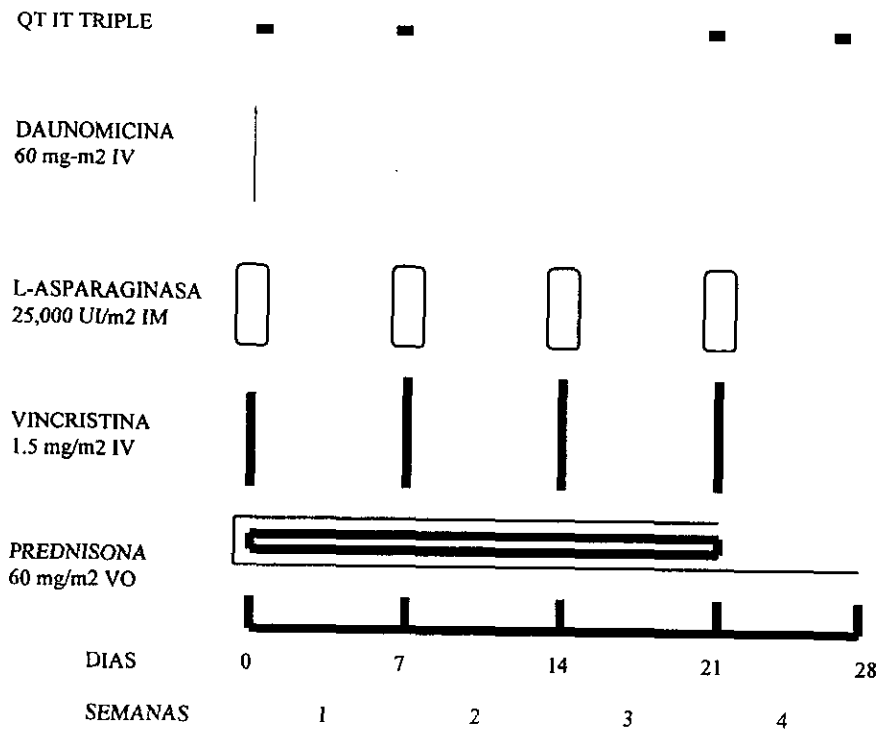
TOXICIDAD	GRADO				
	0	1	2	3	4
LEUCOCITOS	4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	1.0
PLAQUETAS	NL	75.0-nl	50.0-74.9	25.0-49.9	25.0
Hemoglobina	NL	10.0-NL	8.0-9.9	6.5-7.9	6.5
NEUTROFILOS	2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	0.5
LINFOCITOS	2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	0.5
HEMORRAGIA	NINGUNA	MODERADA NO TRANSF.	IMPORTANTE se transfunden 1-2 unidades	IMPORTANTE se transfunden 3-4 unidades	GRAVE se transfunden más de 4 Uds
INFECCIÓN	NINGUNA	LEVE	MODERADA	SEVERA	Pone en riesgo la vida
NAUSEA	NINGUNA	ES CAPAZ DE COMER	Es capaz de comer pero la ingesta es poca	NO COME	
VOMITO	NINGUNO	1 EPISODIO EN 24 Hrs	2-5 EPISODIOS EN 24 Hrs	6-10 episodios en 24 hrs	más de 10 episodios en 24 hrs. Requiere de NPT.
ESTOMATITIS	NINGUNA	Úlcera sin dolor. Eritema sin dolor.	eritema doloroso úlceras, pero puede comer	úlceras dolorosas y eritema. No puede comer.	Requiere apoyo nutricional.

GRADO					
TOXICIDAD	0	1	2	3	4
ARRITMIAS CARDIACAS	NINGUNA	Asintomática, transitoria, no requiere terapia	Recurrente o persistente, no requiere terapia.	Requiere tratamiento	Requiere monitoreo: hipotensión, taquicardia ventricular o fibrilación.
FUNCIÓN CARDIACA	SIN CAMBIO	Asintomático, disminuye menos del 20% del valor basal en reposo o ejercicio de la fracción de eyección	Asintomático, disminución de más del 20% del valor basal de la fracción de eyección en reposo.	Insuficiencia cardíaca moderada. responde a tratamiento	Insuficiencia cardíaca severa, refractaria a tratamiento
ISQUEMIA CARDIACA	NINGUNA	Cambios no específicos, aplanamiento de la onda T.	Asintomático, cambios en la onda T y segmento ST que sugieren isquemia	Angina sin evidencia de infarto	Infarto del miocardio agudo.
DERRAME PERICARDICO	NINGUNO	Derrame asintomático, no requiere intervención	Pericarditis (dolor tóraco, cambios ECG)	Derrame sintomático, requiere drenaje.	Tamponade. Requiere drenaje urgente.
Hipertensión	SIN CAMBIO	Asintomático, incremento transitorio de más de 20 mm Hg (D) o más 150/100 con TA previamente normal. No requiere tratamiento.	Incremento persistente de más de 20 mm Hg (D) o más de 150/100 con TA previamente normal. No requiere tratamiento.	Requiere tratamiento	Crisis hipertensiva
HIPOTENSIÓN	SIN CAMBIO	Hipotensión que no requiere terapia. Incluye hipotensión ortostática.	Hipotensión que requiere reemplazo con líquidos otra terapia u hospital.	Requiere hospitalización y terapia. Se resuelve en 48 hrs y se suspende el tratamiento	Requiere hospitalización y terapia por más de 48 hrs.

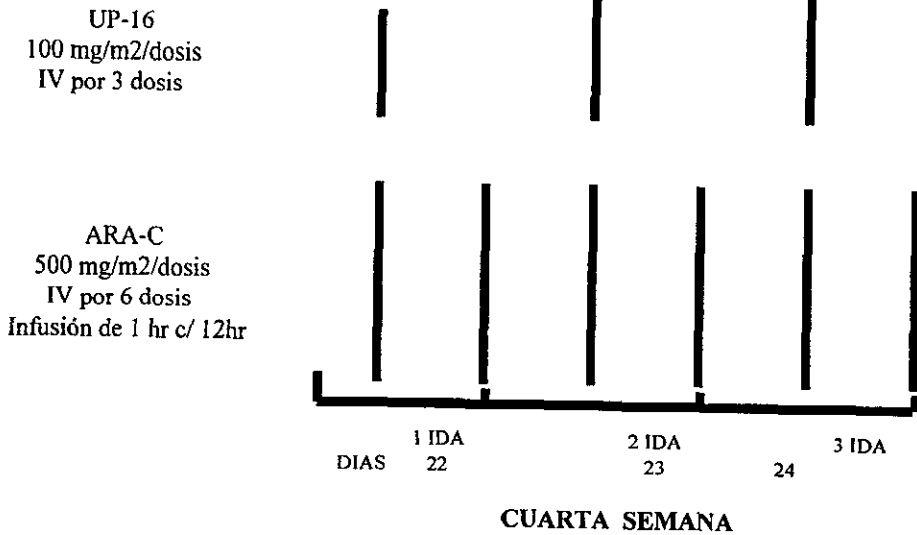
TOXICIDAD	GRADO				
	0	1	2	3	4
DIARREA	NINGUNA	2-3 EVACUACIONES/ 24 hrs	4-6 evacuaciones/24 hrs. Cólicos leves.	7-9 evacuaciones/24 hrs. Incontinencia, dolor cólico.	+ 10 evacuaciones en 24 hrs, sangre. Requiere alimentación parenteral.
Bilirrubinas	NORMAL		- de 1.5 x NL	1,5-3.0 x NI	+ 3.0 x NI
Transaminasas (TGO, TGP)	NORMAL	-2.5 X NI	2.6 - 5.0 x NI	5.1-20.0 x NI	+ 20.0 x NL
Fosf. Alc.	NORMAL	-2.5 X NI	2.6-5.0 x NI	5.1-20.0 x NI	+ 20.0 x NI
Signos clín daño hepático	NINGÚN CAMBIO CLÍNICO			PRE-COMA	COMA
CREATININA	NORMAL	-1.5 X NI	1.5-3.0 x NI	3.1-6.0 x NI	+ 6.0 x NI
PROTEINURIA	NINGUNA	1 + 0 -0.3 g % 0 -3.0 g/l	2 -3 + 0 0.3 - 1 g % 0 3.0 - 10 g / l	4 + 0 + 1.0 g % 0 + 10 g / l	SX. NEFRÓTICO
HEMATURIA	NINGUNA	Microscópica	Importante pero sin coágulos	Importante con coágulos	Requiere transfusión.
ALOPECIA	NINGUNA	Pérdida moderada	Pérdida importante o total del cabello		
PULMÓN	NINGÚN CAMBIO	Asintomático con ruidos respiratorios anormales.	Disnea con ejercicio	Disnea con actividad normal	Disnea con reposo

GRADO					
TOXICIDAD	0	1	2	3	4
ALERGIA	NINGUNA	Rash transitorio fiebre por drogas -38°C	Urticaria, fiebre por drogas 38°C Broncoespasmo leve	Enfermedad por suero, Broncoesp asmo, Requiere medicamentos IV	ANAFILAXIA
FIEBRE EN AUSENCIA DE INFECCIÓN	NINGUNA	37.1 a 38°C	38.1 a 40°C	más de 40°C por menos de 24 hrs	Más de 40°C por más de 24 hrs o fiebre acompañada de hipotensión
VENOCLISIS	NINGUNA	DOLOR	Dolor y edema Inflamación o flebitis	ULCERACION	REQUIERE CIRUGÍA PLÁSTICA
PERDIDA DE PESO	- 5.0 %	5.0 - 9.9 %	10.0 - 19.9 %	+ 0 = al 20%	
HIPERGLICEMIA	- 115	116 - 160	161 - 250	251 - 500	+ 500 o cetoacidosis
HIPOGLICEMIA	+64	55 - 64	40 - 54	30 - 39	- 30
AMILASA	NORMAL	- 1.5 x NI	1.5 - 2.0 x NI	2.1 - 5.0 x NI	+ de 5.1 x NI
HIPERCALCEMIA	- 10.6	10.6 - 11.5	11.6 - 12.5	12.6 - 13.5	+ de 13.5
HIPOCALCEMIA	+ 8.4	8.4 - 7.8	7.7 - 7.0	6.9 - 6.1	- 6.0
HIPOMAGNASEMIA	+ 1.4	1.4 - 1.2	1.1 - 0.9	0.8 - 0.5	-0.5

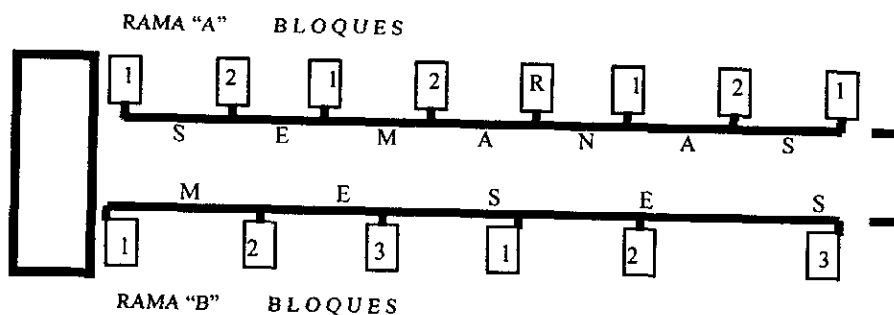
APÉNDICE (2)

ESQUEMA DE REINDUCCIÓN DE REMISIÓN
LLA - REC 1993HEMATOLOGÍA HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

APÉNDICE (3)

QUIMIOTERAPIA DE INTENSIFICACIÓN
LLA - REC 1993HEMATOLOGÍA HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

APÉNDICE (4)

QUIMIOTERAPIA DE MANTENIMIENTO
LLA - REC 1993HEMATOLOGÍA HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**RAMA "A"****BLOQUE 1:**VP-16: 150 mg/m² IV 1er díaARA-C: 300 mg/m² IV

En infusión de 3 hrs

BLOQUE 2:VCR: 1.5 mg/m² IV 1er díaCFA: 500 mg/m² IV 1er día**REFUERZO:** (cada 2 meses)VCR: 1.5mg/m² IV c/sem/3L-ASP: 25,000 UI/m² IM c/sem/3PDN: 60 mg/m² c/ 24 hr/3 sem.*DNR: 60 mg/m² IV DOSIS UNICA**RAMA "B"****BLOQUE 1:**PDN: 100 MG/M² VO c/24hrs por 7 díasVCR: 1.5 MG/M² iv 1er díaARA-C: 300 mg/m² IV Infusión de 3 hrs al 5to día6 MP: 100 mg/m² VO c/24hrs/5 días**BLOQUE 2:**VP-16: 100 mg/m² IV 1er díaCFA: 500 mg/m² IV 1er díaPDN: 100 mg/m² VO c/24 hrs por 7 díasMTX: 7.5 mg/m² VO por 8 días**BLOQUE 3:**VCR: 1.5 mg/m² IV 1er díaPDN: 100 mg/m² VO c/24hr por 7 días*DNR: 60 mg/m² IV 1er díaL-ASP: 10,000 UI/m² IM/4 dosis, días 6-10 del ciclo* Si completó dosis total de antraciclicos, ARA-C: 300 mg/m² en infusión de 3 hrs al 5to día

APÉNDICE No 5

DOSIS DE QUIMIOTERAPIA INTRATECAL

Metotrexate:

- 1 año	6 mg
1 a 2 años	8 mg
3 a 4 años	10 mg
+ de 4 años	12 mg
adolescentes de + de 12a	15 mg

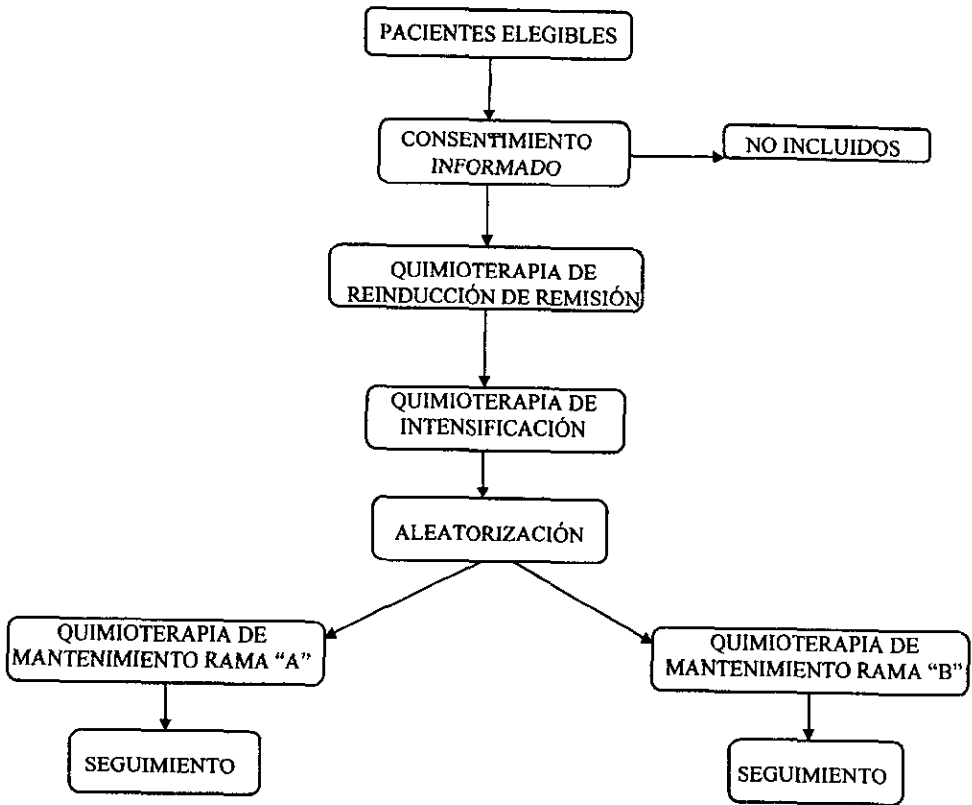
Ara-C:

- 1 año	15 mg
1 a 2 años	20 mg
3 a 9 años	25 mg
+ de 9 años	30 mg

Hidrocortizona:

- 1 año	12 mg
1 a 3 años	16 mg
+ de 3 años	25 mg

APÉNDICE (6)

DISEÑO DEL ESTUDIO
LLA REC-93/03ESQUEMA DE AZARIZACIÓN TARDÍA
MODIFICACIÓN AL ESQUEMA DE ASIGNACIÓN DE ZELEN II

5.RESULTADOS

Se ingresaron 53 pacientes con LLA en primera recaída, 33 masculinos de edades entre 41 meses a 17 años y 20 femeninos de edades entre 26 meses a 16 años, 27 con recaída a médula ósea, 18 con recaída extramedular (11 SNC, 6 testículo, 1 cloroma de brazo), y 8 con recaída simultánea (3 médula ósea y testículo, 5 médula ósea y SNC).

Todos ingresaron al protocolo de QT de reinducción a la remisión LLA-REC/1993, 9 de los 53 pacientes no terminaron la QT (7 fallecieron, 1 abandonó, 1 toxicidad). Ingresando al protocolo de QT de intensificación LLA-REC/1993 44 pacientes, solo 1 paciente no completó la QT de intensificación ya que falleció durante esta.

10 de los 43 pacientes no logran la remisión (4 fallecen, 6 abandonan tto). Los 33 pacientes en remisión se aleatorizan ingresando 21 pacientes (5-recaída médula ósea, 11-recaída extramedular, 5 recaída simultánea) a rama "A" y 12 pacientes (5-recaída médula ósea, 6 extramedular, 1 simultánea) a rama "B" del protocolo de mantenimiento LLA-REC/1993.

De la rama "A" 14 no terminaron la QT de mantenimiento por 2 años, ya que 2 están aún en QT de mantenimiento, 9 presentaron segunda recaída, 2 abandonaron, y 1 falleció. Solo 7 pacientes (1-recaída a médula ósea, 3-recaída extramedular, y 3 recaída simultánea) terminaron la QT de mantenimiento por 2 años, 2 de estos pacientes (1-recaída medular y 1-recaída simultánea) fallecieron posteriormente, quedando 5 vivos, actualmente en vigilancia en la consulta externa de Hematología.

De la rama "B" 9 no terminaron la QT de mantenimiento por 2 años, ya que 3 están aún en QT de mantenimiento, y 6 presentaron segunda recaída. Solo 3 pacientes (3-recaída extramedular) terminaron la QT de mantenimiento por 2 años, y actualmente están en vigilancia en la consulta externa de Hematología.

La sobrevida global (Gráfica No2) fué pobre, el 50% había fallecido al año de edad, solo el 20% se mantiene vivo a más de 40 meses de seguimiento.

El PLE (Gráfica No3) fué corto, ya que solo el 20% tuvo más de 30 meses de remisión.

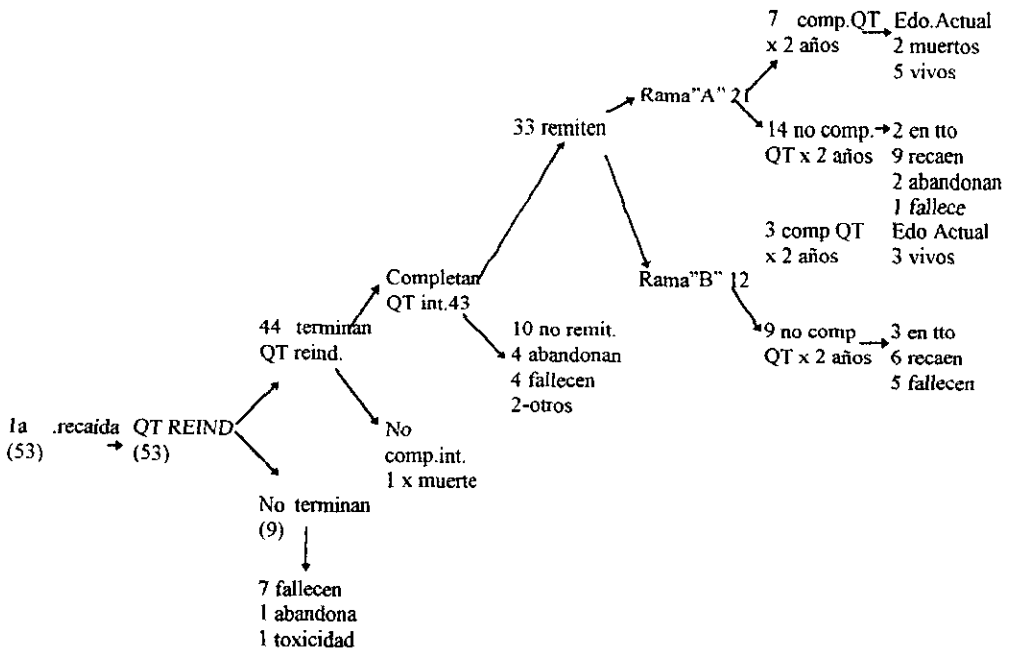
El PLE según la rama de mantenimiento (Gráfica No 4) fué muy similar para ambas ramas.

La sobrevida de acuerdo a la rama de mantenimiento (Gráfica No5) pareciera ser mejor para la rama "B" sin embargo no hubo diferencia estadística significativa.

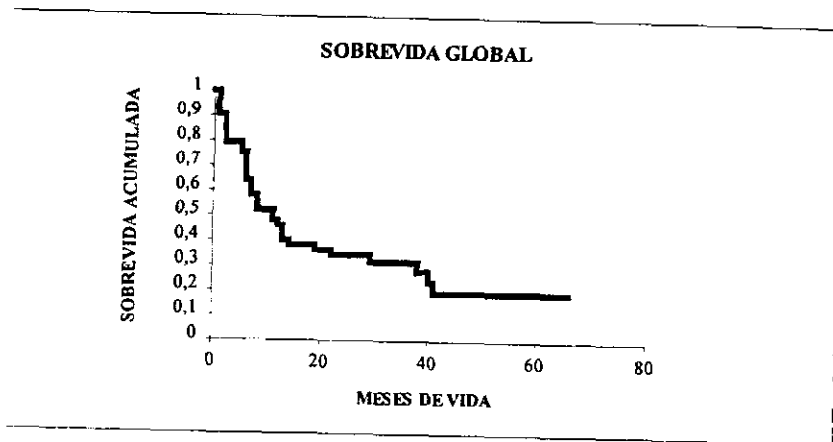
El PLE y la sobrevida según el tipo de recaída (Gráficas 6 y 7) fué mejor para la recaída extramedular y simultánea en comparación a la medular, con un valor de $p=0.00$ para los distintos análisis de sobrevida.

Los pacientes con recaída temprana e intermedia tuvieron una menor sobrevida en comparación a los de recaída tardía (Gráfica No8)

GRÁFICA No 1.

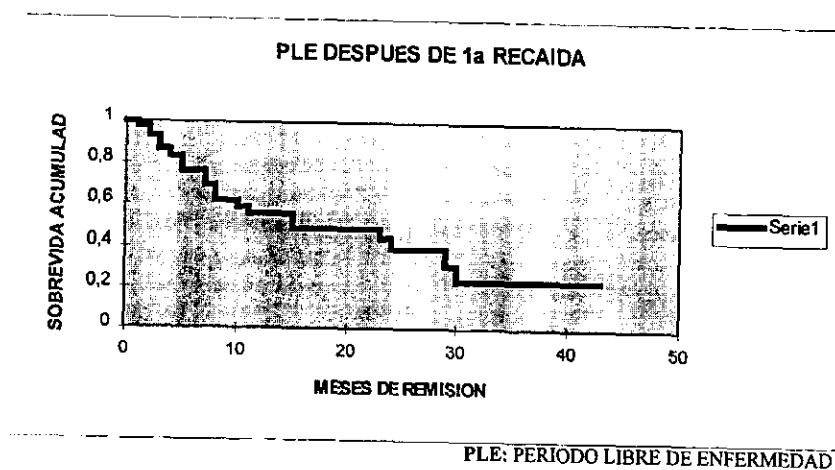


Gráfica No 2



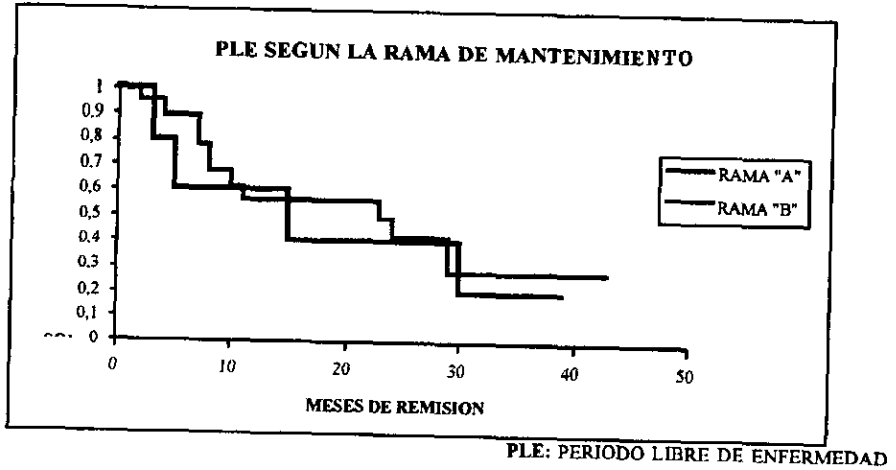
SOBREVIDA GLOBAL DE 53 PACIENTES QUE INGRESARON A REINDUCCIÓN DE REMISIÓN.

GRÁFICA No 3



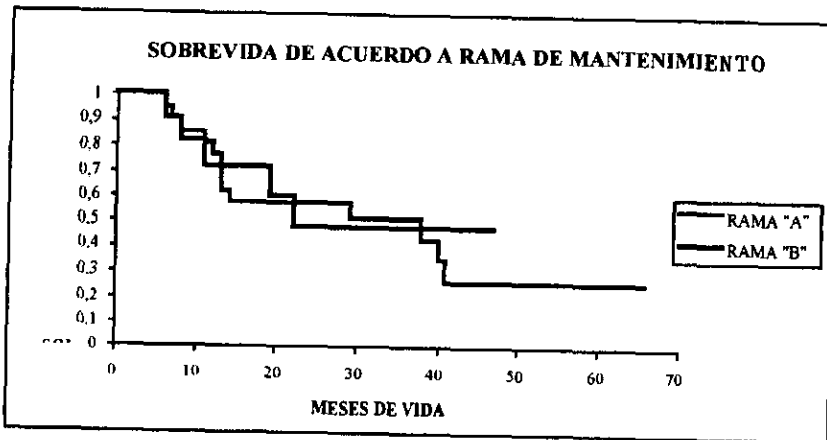
DURACIÓN DE LA REMISIÓN DE 44 NIÑOS QUE OBTUVIERON UNA SEGUNDA REMISIÓN

GRÁFICA No 4.



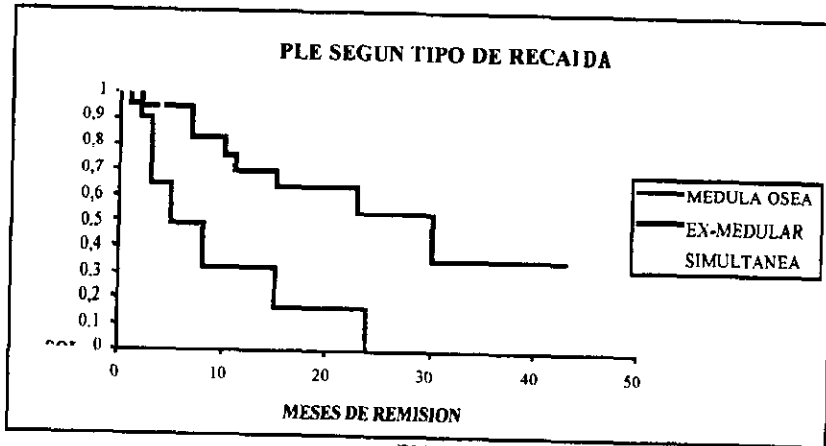
Probabilidad de PLE de acuerdo a la rama de quimioterapia de mantenimiento

GRÁFICA No 5



NO HAY DIFERENCIA ESTADÍSTICA SIGNIFICATIVA PARA AMBAS RAMAS, PARA LOS DISTINTOS ANALISIS DE SOBREVIDA (LONG-RANK=0.77, BRESLOW= 1.0 Y TARONE-WARE=0.9).

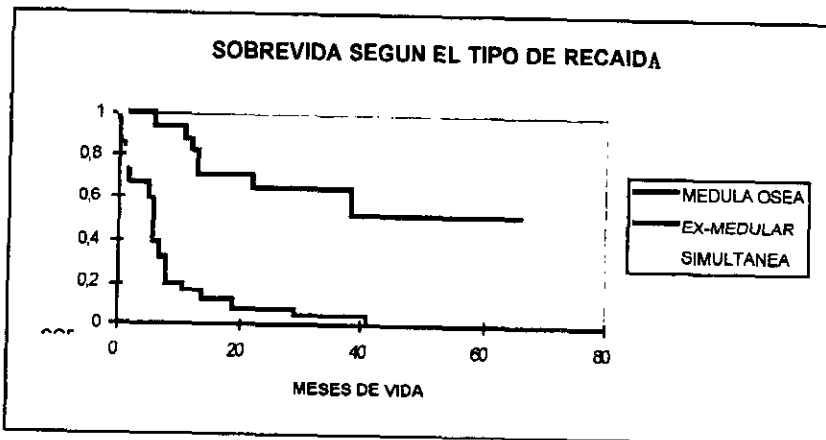
GRÁFICA No 6



PLE: PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD:

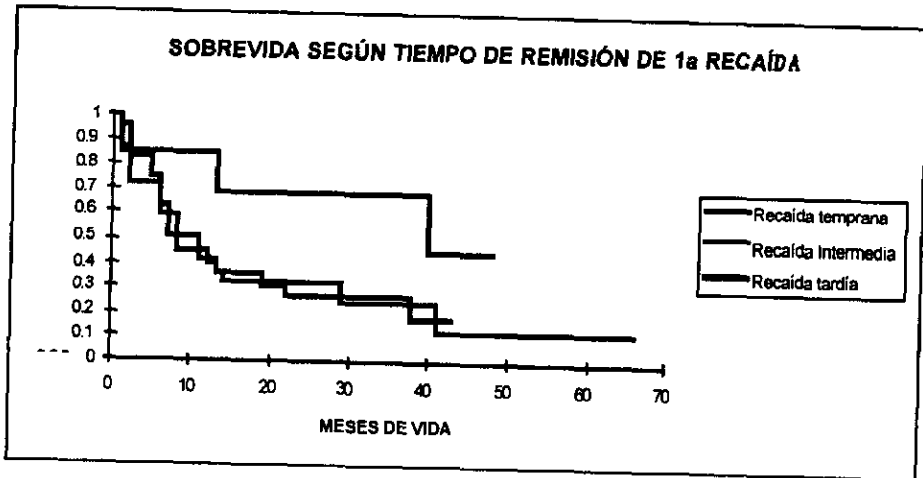
PROBABILIDAD DE PERMANECER EN REMISION DE 33 PACIENTES DE ACUERDO AL TIPO DE RECAIDA. (LONG-RANK=0.018,BRESLOW=0.065,TARONE-WARE=0.03)

GRÁFICA No 7



DIFERENCIA ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVA EN LA SOBREVIDA SEGÚN EL TIPO DE RECAIDA (LONG RANK,BRESLOW,TATONE WARE=0.00).

GRÁFICA No 8



SOBREVIDA SEGÚN DURACIÓN DE LA 1ª REMISIÓN .SIN DIFERENCIA ESTADÍSTICA SIGNIFICATIVA (LONG-RANK=0.91,BRESLOW=0.13,TARONE-WARE=-0.09).

6.DISCUSIÓN

A pesar de que un 65-70% de los pacientes con LLA logra tener remisión de su enfermedad, un 30-35% de los pacientes recaen y menos del 20% sobreviven a más de 2 años, por lo tanto la posibilidad de obtener una segunda remisión prolongada ha constituido el objetivo a lograr. Diferentes investigadores han ensayado diferentes esquemas de quimioterapia para intentar que los pacientes que recaen puedan lograr remisiones a largo plazo y eventualmente una suspensión del tratamiento. Este objetivo se ha intentado alcanzar administrando quimioterapia con resistencia no cruzada con el objetivo de evitar el surgimiento de clonas resistentes. Rivera y Col administraron quimioterapia de mantenimiento con 2 pares de drogas sin resistencia cruzada la mayor parte de sus pacientes recayeron antes de dos años y únicamente 5 pacientes de 39 permanecieron en remisión a 5 años, todos sus pacientes con recaída temprana fallecieron antes de dos años. Hencé y Col. administraron quimioterapia de mantenimiento con bloques de 7 drogas logrando obtener un 32% de sus pacientes en remisión con un seguimiento de 59 meses. Por lo tanto los estudios hasta ahora realizados en pacientes con LLA en recaída parecen indicar que la quimioterapia de mantenimiento con un número de drogas mayor de 2 ofrece mejores resultados. Para aclarar esta incógnita se realizó el presente estudio.

Nuestros resultados muestran que el principal sitio de recaída es la médula ósea (51%), como lo han confirmado otros estudios en los cuales ocurre hasta en un 59%. La recaída al SNC en nuestro estudio ocurrió en el 21%, cifra que está de acuerdo con lo reportado con otros autores que reportan hasta un 20%. La recaída testicular en nuestro grupo fue de 10.3% muy semejante a la referida a otros autores que reportan 10%. La recaída asociada fue del 15%, mayor que lo reportado por otros autores (11%). Estos hallazgos muestran que a semejanza de otros centros la quimioterapia para evitar recaída medular aún no es eficaz en la tercera parte de los pacientes; y en cambio las medidas adoptadas para proteger SNC son más eficaces.

Respecto al momento de la recaída nuestros resultados muestran que el mayor riesgo para presentar una recaída ocurren antes de los 2 años ya que el 68% de nuestros pacientes recayó durante este período. De los 27 pacientes que recayeron por médula ósea el 74% logró obtener una segunda remisión usando las mismas drogas que al inicio del tratamiento; este fenómeno ha sido informado por otros autores que tratan niños con

LLA en recaída y que nos hace pensar que en el momento de la recaída las clonas leucémicas aún son capaces de responder al tratamiento, pero durante su evolución rápidamente podrán surgir clonas resistentes al tratamiento y que por lo tanto obtener una segunda remisión no significa que podrán tener una segunda remisión prolongada.

Cuando se valoró una segunda remisión tomando en consideración todos los tipos de recaída esta solo se logró en el 62% de los paciente, cifra muy inferior a la reportada por otros autores (80%) e inferior a la que encontramos a los pacientes con recaída exclusivamente medular, muy probables por el alto número de pacientes que fallecieron (13.2%) durante la reinducción de remisión.

Por lo que respecta a mantener la remisión con los 2 esquemas de quimioterapia propuestos (Rama "A" y Rama "B") ingresaron a esta fase del tratamiento 36 pacientes, después de recibir consolidación, con VP-16 y Ara-C de acuerdo al esquema referido en el apéndice 3.

Ingresaron a la Rama "A" 21 pacientes y 12 a la Rama "B", el menor número de pacientes en la rama "B" se debe a 9 expedientes de pacientes foráneos que no se lograron localizar, por lo que el análisis comparativo se realiza con 21 pacientes para la rama "A" y 12 para la rama "B".

La duración de la sobrevida global de los 53 pacientes que ingresaron al protocolo desde la inducción de remisión se muestra en la gráfica No.2, en la cual se puede observar que el 50% falleció durante el primer año y únicamente el 19% de los pacientes permanecía vivo a 66 meses. Este resultado muestra que en términos generales no se logró mejorar la sobrevida de estos pacientes comparados con los estudios de Rivera, incluso fue inferior al resultado de Henge y Col.

Por lo que respecta a la duración de la remisión de los 44 pacientes (Gráfica No.3) que la obtuvieron independientemente a la rama de mantenimiento a la que ingresaron, el 55% de los pacientes estaba en remisión a 12 meses y 23% permanecían en remisión a más de 3 años, en este sentido nuestros resultados mostraron ser mejores que los reportados por Rossi y Amadori y muy semejantes a los referidos por Rivera y Col. y a los reportados por el Children Cancer Study Group (Baun y Col) pero inferiores a los reportados por el protocolo ALL-REZ-BFM-85 de Henge y Col en el que 32% estaban en remisión a 59 meses, pero con una población de más de 100 casos.

El análisis de la duración de remisión de acuerdo a la rama de mantenimiento a la que ingresó el paciente (Gráfica No4) muestra que a

43 meses de seguimiento para los pacientes de la rama "A" y a 39 meses para los pacientes de la rama "B" no mostró diferencia significativa entre ambos grupos. Resultado que claramente indica que en la duración de la remisión para nuestros pacientes no influyó el número de drogas empleadas durante el mantenimiento como lo establecía nuestra hipótesis. Sin embargo para el estudio alemán (ALL-REZ-BFM-85) de Hance y Col. si obtuvieron mejores resultados ya que ellos lograron que un 32% de sus pacientes permanecieran libre de enfermedad a los 59 meses. Es probable que a pesar de que nosotros incrementamos en la rama "B" el número de drogas para hacer administradas durante el mantenimiento, este número fue inferior al empleado por el grupo alemán (4 Vs 7 drogas), lo que probablemente influye en disminuir el riesgo de clones resistentes a la quimioterapia.

La sobrevida para ambas ramas no mostró diferencia estadísticamente significativa, sin embargo a 46 meses de seguimiento para la rama "B" solo el 25% permanecía vivo, por lo tanto la quimioterapia con la rama 2B" parece mejorar esta variable. Aunque sería útil un mayor tiempo de vigilancia.

El período libre de enfermedad y la sobrevida de acuerdo al tipo de recaída, mostró que todos los pacientes con recaída inicial a médula ósea presentaron un promedio de duración de la remisión de 6 meses. Curiosamente los pacientes con recaída simultánea mostraron que un 50% también habían recaído a los 6 meses, pero el 25% de estos aún estaban en remisión a los 41 meses, comportándose en forma muy semejante a los pacientes de recaída extramedular (testículo y SNC). La explicación para este fenómeno es que en este grupo de pacientes la quimioterapia se intensifica con la administración de radioterapia (gráfica 6 y 7).

El análisis de sobrevida (Gráfica 8) tomando en consideración el momento de la recaída, mostró que los pacientes con recaída temprana e intermedia tienen un pésimo pronóstico en cuanto a su sobrevida, ya que prácticamente todos habían fallecido a los 40 meses de vigilancia. Los pacientes con recaída tardía (más de 36 meses) mostraron tener mejor duración de remisión y sobrevida.

CONCLUSIONES.

1. Los pacientes que tienen recaída por médula ósea tienen un pronóstico prácticamente fatal durante el primer año de obtenida la segunda remisión, ya que tienen una segunda recaída durante este período de tiempo y solo algunos alcanzan 2 años de remisión.
2. Los pacientes que tienen recaída extramedular o simultánea muestran más probabilidades para permanecer en remisión y vivir por más de 2 años, probablemente porque la radioterapia ejerce mayor efecto citotóxico.
3. A pesar de que se incrementó el número de drogas a 4 en la quimioterapia de mantenimiento (rama "B") no se logró mejorar la duración de la remisión.
4. Estos resultados comparados con el protocolo alemán ALL-REZ-BFM-85 fue inferior probablemente por que en número de drogas (4) empleadas no fue suficiente para impedir la aparición de drogas quimioresistentes.
5. Este estudio tiene limitaciones para valorar la rama "B" en virtud de que el número de pacientes fue menor.
6. Surge la pregunta si incrementar el número de drogas a más de 4 y sin resistencia cruzada durante el mantenimiento de niños con LLA en recaída mejorarían estos resultados.

Bibliografía

- 1) Paul S.Gaynon,MD,Roger P.Qu. Richard J. Chappell. y Cols. Survival after Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, Impact of Site and Time to First Relapse-the Children's Cancer Group Experience. *Cancer* 1998;82:1387-1395.
- 2) Julio C.Barredo, Usman Yusuf,Miguel Abboud, and Joseph Laver. Successful Treatment of Relapsed Infant Acute Lymphoblastic Leukemia With Intensive Antimetabolite-based Chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:256-259.
- 3) R.Liesner and Goldstone. Treatment of childhood and adult acute lymphoblastic leukaemia. *J Int Med* 1997;242 (Supplement 740):29-36.
- 4) K. Wheeler,J.M.Chessells,C.C.Baley,S.M.Richards on behalf of the Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. Treatment related deaths during induction and in first remission in acute lymphoblastic leukaemia:MRC UKALL X. *Arch Dis Child* 1996;74:101-107.
- 5) Edwin Klumper,Rob Piters,Anjo J.P. Veerman,Dicuwke R.Huismans, and Cols. In Vitro Cellular Drugs Resistance in Children With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1995; 10 : 3861-3868.
- 6) E .Berman,M.McBride,S.Lin,C.Mendez-Botet and W Tong. Phase 1 trial of high-dose tamoxifen as a modulador of drug resistance in combination with daunorubicin in patients with relapsed or refractory acute leukemia. *Leukemia* 1995;9: 1631-1637.
- 7) Gay M.Crooks,M.D.and Judith K.Sato,MD. Ifosfamide and Etoposide in Recurrent Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.*J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 34-38.
- 8) Arturo Fajrdo-Gutierrez,Manuel Mejia-Arangur ,yCol. Epidemiolog a de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995 ;52 :507-515.
- 9) Hagop M.Katarjian,Susan O'Brien,Terry Smith, and Cols, Acute lymphocytic leukaemia in the elderly: characteristics and outcome with the vincristina-adriamicin-dexametazone (VAD) regimen. *Br J Haematol* 1994; 88: 94-100.
- 10) Alfred Reiter,Martin Schrappe,Wolf-Dieter Ludwig,and cols. Chemoterapy in 998 Unselected Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Patients.Results and Conclusions of the Multicenter Trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994; 9(1): 3122-3133.
- 11) Jerry Z. Finklestein, Denis R Miller,James Feusner, and Cols. Treatment of Overt Isolated Testicular Relapse in Children on Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1994; 73: 219-23.

- 12) Christoph Bühner, Reinhard Hartmann, Rüdiger Fengler and Cols. Superior Prognosis in Combined Compared to Isolated Bone Marrow Relapses in Salvage Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1993; 21: 470-476.
- 13) David Sadowitz, Stephen D Smith, Jonathan Shuster, and Cols. Treatment of Late Bone Marrow Relapse in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1993; 8: 602-609.
- 14) Poplack DG, Acute lymphoblastic leukemia. En Pizzo and Poplack. *Principles and practice of pediatric oncology.* 2a Ed. 1993:431-481.
- 15) Barr RD, De Veber LL, Pai y cols. Management of children with acute lymphoblastic leukemia by Dana-Farber Cancer Institute Protocols. An update of the Ontario experience. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 136-139.
- 16) George R. Buchanan, James M. Boyett, Brad H. Pollock, and Cols. Improved Treatment Results in Boys With Overt Testicular Relapse During or Shortly After Initial Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1991; 68:48-55.
- 17) Günter Henze, Rüdiger Fengler, Reinhard Kornhuber and Cols. Six-Year Experience With Comprehensive Approach to the Treatment of Recurrent Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL-REZ BFM 85). A Relapse Study of the BFM Group. *Blood* 1991; 78(5): 1166-1172.
- 18) Rivera GK, Raimondi SC, Hancock ML y Col. Improve outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991; 337: 61-66.
- 19) Naynon PS, Steinherz PG, Bleher WA y Cols. Association of delivered drug dose and outcome for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 221-227.
- 20) Culbert SJ, Shuster JJ, Land VJ y cols. Remission induction and continuation therapy in children with their first relapse of acute lymphoid leukemia. A Pediatric Oncology Group Study. *Cancer* 1991; 67: 37-42.
- 21) Pieters R, Huismans DR, Loonen AH y cols. Relation of cellular drug resistance to long-term clinical outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1991; 338: 399-403.
- 22) Eden BO, Lilleyman JS, Richard S. Testicular irradiation in childhood lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 1990; 75:496-498.

- 22) Eden BO, Lilleyman JS, Richard S. Testicular irradiation in childhood lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 1990;75:496-498.
- 23) Belasco BJ, Luery N, Scher Ch. Multiagent chemotherapy in relapse acute lymphoblastic leukemia in children. *Cancer* 1990;66: 2492-2497.
- 24) Nygaard R, Moe PJ, Brincker H y Col. Late relapses after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood: a population-based study from the nordic countries. *Med Pediatric Oncol* 1989; 17:45-47.
- 25) Koren G, Solh H, Klein J, Greenberg M. Disposition of oral metrotexate in children with acute lymphoblastic leukemia and its relation to 6 mercaptopurine pharmacokinetics. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:450-454.
- 26) Lennard L, Lilleyman JS. Variable mercaptopurine metabolism and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1989;7:1816-1823.
- 27) Garay G, Aversa LA, Sackmann F y col. Progresos en el tratamiento de la leucemia linfóide aguda en niños. *Experiencia del GATLA/GLATHEM 1967'1987*. *Sangre* 1989;34:136-143.
- 28) D'Olive S, Bordigoni P. En *Leucemias aigües lymphoblastiques: Cancers de L'enfant* edité par Jean Lemerle. Ed. Flammarion. 1989;234-268.
- 29) Rivera GK, Mauer AM. Controversies in the management of childhood acute lymphoblastic leukemia: treatment intensification and pronostic factors. *Sem Hematol* 1987;24:12-26.
- 30) Rossi MR, Masera G, Zurlo MG y cols. Randomized multicentric italian study on two treatment regimenes for marrow relapse in childhood with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematol Oncol*, 1986 ;3:1-6.
- 31) Berger NA. Cancer chemotherapy: new strategies for success. *J Clin Invest*. 1986;78:1131-1135.
- 32) Goldie JH, Coldman AJ. Applications of theoretical models to chemotherapy protocol desing. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 127-131.
- 33) Rivera GK, Buchanan G, Boyett JM y col. Intensive retreatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse. *N Eng J Med* 1986; 315: 273-278.
- 34) Pinkerton RC, Chesells MJ. Failed central nervous system prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia treatment and outcome. *Br J Haematol* 1984;57: 553-561.
- 35) Carter SK. Some thoughts on resistance to cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 1984;11(supp):19-23.

- 36) Baum E, Nachman J, Ramsay N y col. Prolonged second remissions in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol*, 1983; 11:1-4.
- 37) Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationale for the use of alternating non-cross resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:439-449.
- 38) Capizzi RL. Asparaginase-methotrexate in combination chemotherapy: schedule-dependent differential effects on normal versus neoplastic cells. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:115-118.
- 39) Amadori S, Spiriti MA, Meloni G y col. Combination chemotherapy for marrow relapse in children and adolescent with acute lymphoblastic leukemia. *Scan J Haematol* 1981; 26:292-297.
- 40) Boyd FN, Clemens DJ, Feinstein RA, Pretherapeutic morbidity in the prognostic staging of acute leukemia. *Arch Intern Med* 1979; 139:324-328.
- 41) Corbelleat MA, Chesells JM. Bone marrow relapse in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Br Med J* 1978; 2: 104-107.