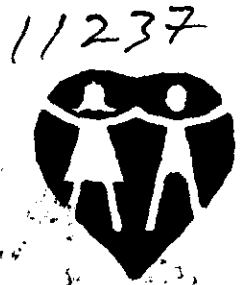




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



2ej.  
274

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**RECAÍDAS TARDÍAS DESPUES DE LA SUSPENSIÓN DE QUIMIOTERAPIA  
EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA  
EN EL HIES EN UN PERÍODO DE 10 AÑOS  
(1986.1995)**

# TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**PRESENTA**

***DR. EFRAÍN VERDUGO VERDUGO***

**ASESOR:**

**DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA**

**HERMOSILLO, SONORA**

**FEBRERO 1998**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

7510.3



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**TESIS**

**RECAIDAS TARDIAS DESPUES DE LA SUSPENSION DE QUIMIOTERAPIA  
EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA  
EN EL HIES EN UN PERIODO DE 10 AÑOS  
(1986-1995)**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRIA MEDICA**

**PRESENTA:**

***Dr. EFRAIN VERDUGO VERDUGO***

  
**DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ**  
Director de Enseñanza e Investigación  
Profesor Titular del Curso

  
**DR. NORBERTO SOTELO CRUZ**  
Directo General del Hospital  
Infantil del Estado de Sonora

**DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA**

**Asesor**

Jefe del Servicio de Oncología

## **AGRADECIMIENTOS**

### ***A mis Padres:***

Gracias por todo su amor  
Por haber fomentado en mí el  
Espíritu de superación

### ***A mi Esposa Marisol, Mis hijas: Aglaet y Karime:***

Por todo su apoyo, cariño y comprensión  
Gracias por creer en mí.  
Son mi vivir.

### ***A mis Hermanos:***

En Ustedes que siempre me orientaron  
Hacia lo positivo.

### ***A todos los Niños:***

Los cuales fueron la base de nuestra  
esperanza y a quienes ofreceré todos mis  
conocimientos.

### ***Al Dr. Gilberto Covarrubias E.***

Por su gran espíritu y  
dedicación a sus pacientes.

# INDICE

	<b>Página</b>
<b>INTRODUCCION</b> .....	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	<b>16</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>19</b>
<b>DISCUSION</b> .....	<b>33</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>34</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>37</b>

## RESUMEN

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL), es el cáncer más frecuente en la niñez y constituyen el 85% de todos los casos, con una sobrevida excelente, llegan a remisión completa 90% y un 60-70%, son eventualmente curados.

Son importantes los factores pronósticos al momento del diagnóstico, siendo catalogada bajo riesgo y alto riesgo.

Existe la presencia de recaídas las cuales se consideran tempranas (durante el tratamiento) siendo de 20% en niños de bajo riesgo, y en 40-50 % en niños del alto riesgo y recaídas tardías siendo aquellas presentes después de suspensión de tratamiento, y se pueden presentar en un 10-20% durante el primer año, en un segundo año de 3-5% y posteriormente es de 2%, se puede observar una segunda remisión en un 97% y puede llegar una segunda recaída hasta un 73% con sobrevida de 40 a 69%.

**Objetivos Particulares:** conocer incidencia de recaída tardía, factores de riesgo para valoración pronóstica. Sitio anatómico, tiempo de remisión completa hasta recaída, cuadro clínico, laboratorios como ayuda diagnóstica, efectividad de tratamiento para recaída, cáncer evolución.

**Criterios de Inclusión:** Paciente con tratamiento completo, paciente con recaída tardías.

**Resultados:** Se encontró una incidencia de 12.5% de recaídas tardías, 4 pacientes bajo riesgo, 2 con alto riesgo, predominio sexo masculino sobre femenino 2.5-1, los sitios de recaída predominio Médula ósea (42%), Los sitios médula ósea y SNC (14.5%), SNC + testículos (14.5%), testículos (14.5%), globo ocular (14.5%), la sobrevida segunda recaída se presentó (71%) y las secuelas encontradas fueron cataratas (1), retraso en desarrollo y esterilidad (2).

## INTRODUCCION

La leucemia Aguda Linfoblástica (LAL), es una enfermedad neoplásica caracterizada por la proliferación incontrolada de células linfoides inmaduras. Es una enfermedad heterogénea en la que las células malignas expresan diversos fenotipos linfocitarios y responden de manera variable a la quimioterapia. (1,4,6)

Las leucemia es el cáncer mas frecuente en la niñez, y las leucemias linfoblásticas agudas constituyen el 85% de los casos, siendo su incidencia mayor en niños de 3 a 5 años de edad, predomina ligeramente sobre el sexo masculino; la LAL de los niños fue la primera forma de cáncer diseminada que respondió a la quimioterapia. (1-4)

La causa etiología se desconoce aún, pero existen algunos factores como se menciona en la literatura y son genéticos, socioeconómicos, ambientales y virales.

Existen familias donde varios miembros se les ha identificado este diagnóstico. Así como algunas asociaciones con algunos síndromes genéticos siendo el principal el síndrome de Down entre otros, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi; otras anomalías congénitas como ataxia telangiectasias e inmunodeficiencias (Síndrome de Wiskott-Aldrich).

Su incidencia se a incrementado en hijos de mujeres con mas de 35 años, con antecedentes de muerte fetal previa y en hijos de mujeres expuestas a radiaciones principalmente in útero, o en personas con exposición a radioaciones nucleares ó quimicos como el Benceno.

Se han descrito en pacientes con leucemias la presencia de transcritasa inversa relacionado con ciertos virus, también se ha encontrado en el citoplasma de células blásticas, ácido nucleicos relacionados con virus RNA, deduciéndose en que al parecer si existen los virus oncogénicos

estrechamente relacionados con lagunas leucemias agudas humanas; pero no ha sido posible señalar a uno de ellos como responsable de la enfermedad. (3-5)

## **PATOGENIA**

La leucemia aparece como consecuencia de la expansión clonal de una sola célula, el progenitor leucémico. El tipo de progenitor que se expone determina se desarrolla LAL u otro tipo de leucemia. Las células leucémicas proliferan en la médula ósea, pero también puede proliferar en otros tejidos retículo endoteliales y otras localizaciones extramedulares, como el SNC, testículos, hueso y la piel. (6)

Se desconoce el motivo exacto por el cual las células leucémicas intramedulares son capaces de desplazar a las células precursoras normales de la médula. Hasta hace poco se consideraba que las células leucémicas proliferan con más lentitud que sus homólogas medulares normales y que la fracción de crecimiento es menor, pero hasta el momento no hay estudios que especifique la cinética celular de este tipo de proliferación maligna (6)

## **CLASIFICACION**

Los enfermos de LAL se clasifican de acuerdo con datos morfológicos e inmunitarios de sus células blásticas. El diagnóstico definitivo debe hacerse estudiando la médula ósea obtenida por aspiración.

### **CLASIFICACION CITOMORFOLÓGICA**

La clasificación citomorfológica de la FAB ( ) describe tres grupos morfológicos: L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>.

L<sub>1</sub>: Es la variedad más común en el niño, y representando el 85% de todos los casos y aproximadamente el 30% en adultos. El tamaño celular es pequeño, la forma del núcleo es pequeño, nucléolos ausentes o apenas son apreciable y relación núcleo citoplasma escaso.

L<sub>2</sub>: Es de predominancia en adultos, afectando en un 60-70% de todos los casos y hasta 15% en los niños. La población celular es mas heterogenia, morfología celular es más irregular, la relación núcleo citoplasma es mayor.



Y a menudo se perciben nucléolos; con cierta frecuencia hay macroblastos muy pleomórficos con citoplasma abundante, nucléolos abundantes y prominentes.

L-3: Es el tipo menos común representando solo el 3% de todos los casos.

Las células son morfológicamente idénticas al linfoma de Burkitt, grandes, homogéneas, con núcleo redondo u oval intensamente basófilo y con vacuolas.<sup>(3-6)</sup>

### **CLASIFICACIÓN INMUNOFENOTÍPICA**

Es clínicamente más relevante de la clasificación de LAL y está basado en la expresión de ciertos antígenos expresados por células linfocitarias B y T en distintas fases de desarrollo, aproximadamente el 80% son de extirpe B.

En cuanto a la serie de células B, se puede distinguir 3 tipos de acuerdo al grado de maduración y desarrollo: células inmaduras células Pre-B, células maduras.

Las células inmaduras de las cuales correspondan aproximadamente el 70%, que a su vez expresa CD10 o CALLA positivo; generalmente a este grupo pertenecen los pacientes jóvenes (1 a 9 años), el tipo Pre-B expresó además inmunoglobulina citoplasmática; Las células B maduras correspondan al 5% aproximadamente y semeja células similares al linfoma de Burkitt, y caracterizan por ser morfológicamente L<sub>3</sub>; existe otro grupo menos común como son células Pre B transicional y corresponden al 1% del total y son pacientes con L<sub>1</sub> y/o L<sub>2</sub> morfológicamente y presentan células hiperploideas y caracterizan a células maduras, <sup>(4,6)</sup>

La extirpe de células T, corresponden al 13-15% en niños y se encuentra asociado con el sexo masculino, en pacientes con mayor edad, con cuenta leucocitaria aumentada, e involucra a sistema nerviosos central y masa mediastinal.

Primeramente se determina si la célula constituye a una degeneración maligna de los linfocitos T (derivados del timo), usando anticuerpos monoclonales contra todos los antígenos de las células T (CD-

3, CD-7, CD-2, CD-6)), pueden distinguirse si éstos corresponden a células tempranas o tardías pero éstos no implica modificación en el pronóstico.

En ocasiones la distinción entre la pertenencia a extirpes células tipo B ó T no aparecen nítidamente, ya que las células malignas pueden expresar marcadores de ambos tipos; posiblemente estas leucemias reflejan la transformación neoplásica de un progenitor linfoide con potencial para diferenciarse en ambas líneas celulares. Así mismo, casi el 10% de las LLA en niños y una proporción mayor en adultos, aparecen expresados los antígenos linfoides y mieloides. En estos casos se denomina **LEUCEMIAS BIFENOTIPICAS** (células con dos fenotipos) o bilineales (coexistencias de dos líneas celulares neoplásicas diferenciadas), la leucemia se desarrolla probablemente de un clon de células progenitoras, capaz de diferenciarse en linfoides y mieloides; o bien, es el resultado de la expresión de genes aberrantes en una célula precursora linfoides o mieloides ya diferenciada. <sup>(3,4)</sup>

Utilizando la clasificación actual en base a los criterios morfológicos y los marcadores inmunológicos actuales, solo una pequeña proporción de leucemias agudas entran en las subcategorías de leucemias indiferenciadas. Así mismo, alcanzan solamente el 5% de las LAL considerándose nulas por no hallarse en ellas los marcadores B o T. <sup>(5,6)</sup>

Es interesante destacar que aquella LAL más cercanas a la célula germinal tienen mejor pronóstico que aquellas otras más diferenciadas en células T ó B. <sup>(5)</sup>

## **FACTORES PRONOSTICOS EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA**

El pronóstico depende de varios factores de riesgo, para lo cual se dividen en 2 grupos. Los de alto riesgo y los de bajo riesgo, considerándose en los primeros que propician peor pronóstico.

**EDAD:** Es significativamente importante para el pronóstico en pacientes con LAL, se ha visto que los niños menores de un año y mayores de 10 años presentan más riesgo.

Considerando los niños de 2 a 10 años mejor pronóstico, seguido de los pacientes con 1 a 2 años y 10 a 30 años, siendo en los últimos una supervivencia de 20%. <sup>(6,7)</sup>

**CUENTA LEUCOCITARIA:** Junto con la edad, es factor importante.; considerándose como alto riesgo a aquellos que presenten cifras de leucocitos por arriba de  $50 \times 10^9$ , así como la presencia de blastos en sangre periférica igual o mayor de 80%. <sup>(4,6,7)</sup>

**CITOGENETICA:** Es importante ya que las anormalidades citogenéticas tipo células hipodiploideas son de alto riesgo y se pueden encontrar en los niños hasta en un 25 a 30% y en los adultos en un 10 a 20%; en cambio los hallazgos de células hiperdiploideas se relacionan con mejor pronóstico, la presencia de cromosoma philadelphia y asociación de otras alteraciones cromosómicas de algunos síndromes son de alto riesgo. <sup>(4,6,7)</sup>

Entre otros factores de alto riesgo podemos encontrar la presencia de adenopatía mediastinal, visceromegalia mayor de 10 cm, adenomegalias mayores de 3 cm, afectación del SNC al momento del diagnóstico, aquellos que correspondan a extirpe L2 y L3 y/o fenotipo B, así como sexo masculino, inadecuada respuesta al tratamiento de inducción.

La importancia de los factores pronósticos tiene a disminuir con el tiempo. Los pacientes que permanecen en remisión completa durante más de 24 meses tienen una probabilidad de seguir en

remisión, que es independiente del recuento leucocitario inicial, las probabilidades de presentar recidivas después de 5 años en remisión completa continuada son inferiores al 5% e independientemente de los factores de riesgo inicial. (4,6)

### **MANIFESTACIONES CLINICAS.**

Las manifestaciones clínicas generales de las leucemias se parecen entre sí, pues todas ellas suponen un profundo deterioro de la función de la médula ósea. Sin embargo, las manifestaciones específicas y los datos de laboratorio son distintas y las diferencias son considerables en cuanto al pronóstico y la respuesta al tratamiento.

En los niños con LAL, el comienzo de cuadro clínico es bastante homogéneo. Dos tercera partes aproximadamente de ellos tienen signos y síntomas de la enfermedad alrededor de 4 semanas antes del diagnóstico.

El cuadro clínico de la leucemia aguda es muy amplio y orientador ya que solo con los datos del interrogatorio y la exploración física son muy sugestivos de un proceso mieloproliferativo; en un estudio en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, se encontró que el 58% de los niños con LAL se había propuesto por los médicos de urgencias como primer diagnóstico; en un 10% con diagnóstico de síndrome hemorrágico y en menor proporción con los diagnósticos diferenciales que existen, como fiebre en estudio, artralgias en estudio, probable fiebre reumática, mononucleosis infecciosa o púrpura trombocitopenica, y esto debido a los signos y síntomas más sobresalientes que presentaban cada paciente.

Los primeros síntomas suelen ser inespecíficos; puede haber antecedentes de una infección respiratoria o de un exantema viral, a partir del cual el niño no parece recuperarse plenamente. La anorexia, la irritabilidad y el ataque al estado general son síntomas precoces.

El fallo funcional progresivo de la médula ósea produce palidez, hemorragias y fiebre que suelen ser las manifestaciones que llevan a emprender enseguida estudios diagnósticos.

En la primera exploración, la mayor parte de los enfermos están pálidos y alrededor de la mitad tiene petequias o hemorragias de mucosas; un 25% aproximadamente, tienen fiebre que a veces se atribuye a etiología infecciosa como un proceso respiratorio, en el 88% destacan las adenopatías y en dos terceras partes de los pacientes puede comprobarse esplenomegalia y hepatomegalia.

El dolor óseo probablemente secundario a infarto de la médula ósea y las artralgiás son síntomas de comienzo importante en un 25% de enfermos aproximadamente y una tercera parte de los tienen sensibilidad ósea exagerada al contacto o la presión y debida a invasión del periostio y hemorragia subperóstica.

Raramente existe sintomatología meníngea.

En base a los datos clínicos podemos englobar en cinco síndromes:

- Síndrome Anémico
- Síndrome Infecciosos
- Síndrome Hemorrágico
- Síndrome Extramedular
- Síndrome Infiltrativo.

## **DIAGNOSTICO**

Una historia clínica adecuada, la exploración física, el examen de sangre periférica y fundamentalmente el aspirado de médula ósea proporcionan el diagnóstico en el 90 a 100% de los casos.

En el primer estudio de biometría hemática la mayor parte de los enfermos (89%), tuvieron anemia más de la mitad de los pacientes la anemia fue moderada (hb 5-9 gr) y severa en el 32% (menos del 5 gr); el 39% de los pacientes tuvieron cifras normales o bajas de leucocitos y 45% con leucocitos entre 11 y 50 mil y 40% con leucocitos mayor de 50 mil mm<sup>3</sup>, en el 83% hubo neutropenia severa (menos de 1000 neutrofilos totales), solo en el 59% se pudo observar células leucémicas en el fróntis de sangre periférica y se relacionó con leucocitosis importante. En lo referente a plaquetas el 91% presentaron plaquetopenia y el 60% plaquetopenia severa con menos de 50 mil plaquetas en los que el riesgo de hemorragia es muy alto y un 44% las plaquetopenia fue moderada.

Debe hacerse una radiografía de tórax para averiguar si hay una masa mediastinal, cosa frecuente en los enfermos con LAL con células T, las radiografías de los huesos pueden mostrar alteraciones de las trabéculas medulares efectos de la cortical o resorción ósea subepifisiaria; se debe realizar LCR (Líquido cefalorraquídeo) para investigar la presencia de células leucémicas ya que la infiltración al SNC tienen importantes implicaciones pronosticas.

## **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Las enfermedades que deben de tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial son las que se acompañan de hipofunción de la médula ósea; ya que puede haber invasión a nivel de médula por otras células malignas y llegar a producir pancitopenia. Los tumores de los niños capaces de sustituir a la médula ósea son el neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sacoma de Ewing y el retinoblastoma. (3)

Debe distinguirse también de la hipofunción medular no maligna que acompaña a la anemia aplásica, y a la mielofibrosis.

Algunas veces, los enfermos con LAL y leucopenia intensa no tienen inicios de células blásticas en sangre periférica ni en el aspirado medular, pareciéndose su medula hipoplásica a la anemia aplásica, pero el estudio de una biopsia de suficiente tamaño de la médula resolverá cualquier incertidumbre.

Raramente debe confundirse la mononucleosis infecciosa con una LAL, a pesar del parecido entre sus cuadros clínicos. Un estudio cuidadoso de la sangre periférica permite identificar a las típicas células de la mononucleosis infecciosa. Si quedan dudas en el aspirado medular se demostrará a una población celular normal.

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento comprende 3 fases: una de inducción a la remisión o de citoreducción rápida, otra de profilaxis al SNC, y finalmente una fase de quimioterapia de continuación o mantenimiento; ésta última tiene por objeto eliminar las células leucémicas residuales en fase G<sub>0</sub> que vayan entrando en ciclo celular. A ellas se añade, al menos en los grupos de alto riesgo, un tratamiento de consolidación precoz. Los esquemas de inducción son bastante similares y usan de tres a cuatro fármacos quimioterápicos; Vincristina, L-asparaginasa, Prednisona y en algunos esquemas Daunomicina. Mas del 90% de los casos entran en remisión con este esquema de inducción convencionales. Una remisión completa se define como la presencia de menos de 5% de blastos anormales en la médula ósea, hemograma completo normal y ninguna evidencia de leucemia extramedular. Aunque casi todos los pacientes entran en remisión, hasta hace poco más de la mitad de adolescentes con LAL presentaban recurrencia de la enfermedad. En consecuencia, ahora se recomienda una fase de consolidación intensiva, que consiste en la administración de fármacos antileucémicos diferentes a los utilizados en la terapia de inducción. En la actualidad se recomienda 2 años de tratamiento en las niñas y tres en los varones; la profilaxis al SNA consiste en la administración de quimioterapia intratecal con irradiación o sin ella. Se ha

observado que la quimioterapia intratecal es tan efectiva como la irradiación del cráneo, en los grupos de riesgo medio y bajo para la prevención de las recaídas del SNC. La eficacia de este tipo de tratamiento no ha sido comprobada para los adolescentes, por lo que es motivo de investigaciones. (4,6)

## **TRATAMIENTO DE INDUCCION**

Pretende obtener en un plazo de cuatro a cinco semanas, una situación de remisión completa. En los protocolos actuales incluye la administración de cuatro citostáticos **Prednisona. Vincristina, L-Asparginasa y Daunorrubicina**. A ellos puede añadirse ciclofosfamida al final de este período. Además algunos protocolos incluyen una o dos dosis de quimioterapia intratecal. (4,6)

## **QUIMIOTERAPIA INTRATECAL**

Desde 1970, el tratamiento convencional ha venido siendo la combinación de irradiación holocraneal (entre 18-24 Gy) y 5 a 6 dosis intratecales de Metrotexate administrados inmediatamente después de alcanzar la remisión. Mediante este tratamiento se consiguió disminuir la tasa de recaídas al SNC de 40-50 hasta menos del 10%. No obstante se incrementan las secuelas neurológicas, neurotóxicas y las funciones intelectuales atribuibles a efectos auditivos de ambos tratamientos, además la potencialidad oncogénica de la irradiación craneal. Se ha comprobado que la administración de cuando menos 10 dosis de **metrotexate (MTX)**, combinado con **arabinocido de (ARA-C) citocina e hidrocortisona**, tiene un efecto similar a la del tratamiento con irradiación al menos en pacientes de bajo y mediano riesgo. La tendencia actual es la de no utilizar irradiación craneal, salvo en el grupo de pacientes de alto riesgo.

La dosis de metotrexate, ARA-C e hidrocortisona utilizados son de 6, 12, 18 mgs respectivamente para los pacientes menores de un año; 8, 16 y 10 mgs para los pacientes entre uno y dos años; 10, 20 y 15 mgs para los niños de tres y 12, 30 y 20 mgs. Para los niños mayores de tres años. (4,6)



## **QUIMIOTERAPIA DE CONTINUACION O DE MANTENIMIENTO**

Es común a todos los grupos de riesgo y consiste generalmente en la administración de mercaptopurina en dosis diarias y metrotexate en dosis semanales durante un periodo comprendido de 18 a 24 meses. Las dosis iniciales suelen ser de 75 mg M<sup>2</sup> de mercaptopurina y de 20 a 30 mgs m<sup>2</sup> de metrotexate; adaptándose posteriormente en función de los niveles de leucocitos, granulocitos y plaquetas. (4,6)

## **DURACION DEL TRATAMIENTO**

Con los protocolos actuales de tratamiento inicial intensiva o de intensificación sucesivas, parece ser necesario prolongar la quimioterapia de mantenimiento más allá de 2 años. La duración del tratamiento oscila según los distintos planes entre dos y tres años. Aproximadamente el 10% de los pacientes recaen durante el año siguiente a la suspensión del tratamiento y el 3-5% en el curso del segundo año. Posteriormente la tasa anual de recidivas es inferior al 2%. Transcurridos los cuatro años de suspensión de la quimioterapia la presentación de recidivas es excepcional, los varones recaen en mayor proporción que las mujeres; esto obedece a las recaídas testiculares.

Con los tratamientos actuales ente el 65 y 70% de los niños con LAL alcanzan una larga supervivencia sin recidivas, que en la mayoría de los casos, es equivalente a curación definitiva de la enfermedad. (4,6)

## **PRONOSTICO**

Los niños con leucemias agudas linfoblásticas (LAL), ha mejorado su pronóstico, en los últimos decenios se han acumulado grandes posibilidades de curación con sobrevidas muy prolongadas y es muy probable que la mayoría de estos enfermos cure; éste éxito realmente extraordinario es el

resultado de la aplicación progresiva de varios adelantos terapéuticos importantes, empezando por el empleo de quimioterapia eficaz con un solo fármacos seguida por el desarrollo de quimioterapia de combinación, la introducción de tratamientos de mantenimiento, el uso de terapia preventiva para el sistema nervioso central. La estratificación de regimenes de tratamiento específico según los terapéutica intensiva. (1,2,4)

A partir de 1948, los pacientes diagnosticados con LAL aproximadamente el 99% tenían una sobrevida de 12 meses uy el 100% morían antes de 24 meses del diagnóstico, posteriormente se ha ido incrementando la sobrevida con la combinación de medicamentos y prolongación del tratamiento, así como también, la identificación de los factores pronósticos, a permitido distinguir diferentes grupos de riesgo que requieren diferentes tipos de tratamiento, en la actualidad más de dos tercios pueden ser curados con diferentes técnicas de tratamiento. (8)

La sobre vida a largo plazo es excelente en niños, más del 90% tienen remisión completa y el 60 a 70% son eventualmente curados. (1)

Existe la presencia de recaídas las cuales se consideran como regresión de la enfermedad que puede ser localizada a un órgano o varios y los de mayor importancia son médula ósea, sistema nervioso central y testículos o cualquier otro órgano que muestre células leucémicas. (8,9)

La proporción de recaídas durante los 2 a 3 primeros años posterior al diagnóstico, corresponde al 20% durante la etapa de tratamiento en niños de bajo riesgo y en un 40 a 50% en los niños de alto riesgo. (6,10)

Por la mejor efectividad de los tratamientos actuales en niños LAL, se ha visto hasta 60-70% de pacientes libres de enfermedades en 3 años, manteniéndose en remisión completa con la que después de 3 años de tratamiento.

El resultado de algunos estudios demuestra que las recaídas son más frecuentes en el sexo masculino sobre el femenino, tanto en recaídas a médula ósea y se encuentra por las recaídas a nivel testicular; se encontró que el 21% de los hombres recaen al nivel testicular considerándose como el principal sitio. (9-15)

El grupo de SWOG, ha demostrado que en pacientes con RCC después de 3 años de tratamiento, al realizar la biopsia de ambos testículos se pudo observar leucemia oculta en los mismos; en 5 de 49 masculinos los cuales a pesar de la intensificación del tratamiento recaen en médula ósea en un máximo de 7 meses. (15)

La incidencia de recaída testicular a disminuido con la utilización de metrotexate y uso intensivo de L-asparginasa durante la terapia de continuación y otras medidas terapéuticas en juego para la prevención de recaídas en los testículos y otros sitios de refugio de células leucémicas. (15)

El diagnóstico de recaída el SNC, se hace con el descubrimiento de uno o más linfoblastos en el LCR con el uso de cuenta diferencial de Citospin, sin hacer caso de la cuenta leucocitaria en LCR. (14)

Se observa que la frecuencia de recaída aislada en médula ósea SNC y testículos , también puede observarse recaídas en varios sitios simultáneamente como; médula ósea y sistema nervioso central. (16)

Se observa una segunda remisión en un 97%, (MO 97%, testículos 100%, SNC 90% respectivamente) con una reinducción de 3 ó más drogas.

Se puede presentar una segunda recaída hasta en un 73% y su sobrevida va desde un 69% a 40%. (16)

## OBJETIVOS

### General

- Conocer la incidencia de las recaídas tardías una vez que completaron su tratamiento en leucemia linfoblástica aguda.
- Reconocer factores de riesgo de predisposición para su valoración pronóstica.

### Particulares

- Conocer el sitio anatómico más frecuente de recaídas
- Conocer el tiempo transcurrido de la remisión completa hasta recaída
- Conocer cuadro clínico de la recaída
- correlacionar la toma de estudio de laboratorio ( BHC, MO, LCR), como ayuda diagnóstica para determinar su efectividad
- Conocer efectividad del tratamiento empleado para recaída.
- Conocer evolución de pacientes con recaídas.

## JUSTIFICACION

En el hospital Infantil del Estado de Sonora, contamos actualmente 11 años con el servicio de Oncología, durante este tiempo un gran numero de pacientes con leucemia aguda linfoblastica han recibido su tratamiento, de los cuales algunos han fallecido durante el tratamiento por complicaciones, de éstas las infecciones son las más importantes, otro grupo ha presentado recaídas durante el tratamiento, pero existe un numero de pacientes los cuales han llegado a terminar su esquema de tratamiento, por lo que su remisión a sido completa, llegando a presentar sobrevida a largo plazo pero cabe mencionar que existe un pequeño porcentaje que a llegado a presentar recaídas tardías en diferentes órganos, por lo que requieren de nuevos tratamientos.

El plan de nuestro estudio consiste en observar los resultados del tratamiento de Leucemia Aguda Linfoblastica, así como observar incidencia de recaídas tardías, relacionar factores pronósticos, tiempo transcurrido entre la suspensión del tratamiento y la recaída, evolución después del tratamiento de la recaída.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal, de los pacientes con diagnóstico de LAL tratados en el Hospital infantil del Estado de Sonora, en el Servicio de Oncología en un periodo de 10 años, comprendido de 1986 a 1995.

Todos los pacientes completaron tratamiento y llegaron a presentar recaídas tardías.

Se revisaron 56 expedientes clínicos en el archivo clínico del HIES, de acuerdo a las variables que se tomaron en cuenta, dirigidas en el paciente como factores pronósticos al momento del diagnóstico, duración del tratamiento, presencia de recaídas tardías, sintomatología y evolución, laboratorios como biometría hemática, líquido cefalorraquídeo, médula ósea y/o biopsia y el tratamiento al recaer y su respuesta.

En el servicio de oncología se ingresaron en el periodo correspondiente un total de 124 pacientes de primera vez con diagnóstico de LAL; se excluyeron 4 por presentar recaídas previas, 7 abandonaron el tratamiento 11 fallecieron en las primeras 4 semanas por hemorragia o infección siendo 102 pacientes los que se tomaron como valor total; de los cuales 59 pacientes recibieron tratamiento completo sin recaídas tempranas, siendo excluidos 3 del estudio por no encontrar los expedientes y 7 pacientes presentaron recaídas tardías posterior a la suspensión de tratamiento.

### Las Variables Utilizadas:

- Paciente: :**
- Diagnostico de Leucemia Aguda Linfoblastica
  - Edad del diagnostico
  - Sexo
  - Duración del tratamiento
  - Factores pronósticos
  - Datos encontrados a la exploración fisica
  - No haya presentado recaídas durante el tratamiento
  - Edad al momento de suspensión del tratamiento
  - Tiempo transcurrido de la suspensión del tratamiento a la recaída.
  - Sintomatología de la recaída
  - Lugar de la recaída

## **LABORATORIO Y GABINETE**

- Biometría hemática completa
- Plaquetas
- Medula ósea
- Líquido cefalorraquídeo
- Biopsia

## **Tratamiento**

- Quimioterapia
- Resultado del tratamiento
- Sitio de la recaída
- Duración del tratamiento
- Sobrevida de la recaída
- Tratamiento de la recaída
- Evolución de la recaída

**CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Pacientes con diagnóstico de leucemia Aguda Linfoblástica.
- Tratamiento completo
- Presencia de recaída tardía

**CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Pacientes con recaída durante el tratamiento.
- Defunción antes de la recaída tardía
- Exámenes de laboratorio incompletos



## RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo establecido de 1986 a Diciembre de 1995, ingresaron al servicio de Oncología 124 pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda Linfoblástica; de ellos se excluyeron 22 casos: 4 por haber ingresado en recaída hematológica y ya habían recibido tratamiento previo fuera de la institución; 7 pacientes abandonaron el tratamiento y 11 fallecieron en las primeras 4 semanas de su ingreso por problema infeccioso ó hemorrágico. Quedando 102 pacientes valorables para nuestro estudio; y de éstos a 59 niños(57.8%) se les llegó a suspender el tratamiento; después de mantenerse 30 mese en remisión completa continua.

Tres de ellos fueron excluidos por no encontrar el expediente clínico en el momento de la remisión, pero continúan en remisión completa .

El tiempo de vigilancia sin tratamiento que tiene nuestros pacientes (56 casos) va de 147 a 1 mes, con un promedio de 55.3 meses. En éste grupo observamos que solo 7 pacientes (12.5%) presentaban recaída tardía después de la suspensión del tratamiento.

Las recaídas predominaron en el sexo masculino sobre el femenino (2.5:1) siendo 5 hombres y 2 mujeres.

La valoración de los factores pronósticos que se llevaron a cabo en el momento del diagnóstico correspondieron a 2 pacientes de alto riesgo (uno por leucocitosis 250,00/mm<sup>2</sup> y otro por tipo morfológico L<sub>3</sub>) y los 5 restantes se consideraron de bajo riesgo y de acuerdo a la clasificación citomorfológica de la FAB correspondieron 4 al tipo L<sub>1</sub> y 2 pacientes al tipo L<sub>2</sub> y 1 L<sub>3</sub>.

El sitio de recaídas fueron:

3 pacientes a médula ósea (42%); 2 casos (28.5%) a sistema nervioso central recayendo en forma simultánea en uno a médula ósea y otro a SNC, una (14.2%) recaída aislada a testículo y otro a globo ocular.

El tiempo transcurrido de la suspensión del tratamiento al diagnóstico de la recaída varia de 1 día a 11 meses con un promedio 6 meses, pero todas recayeron dentro del primer año de la suspensión del tratamiento, después no hemos observado recaídas más tardías como lo han reportado otros autores.

(16)

Solo 4 pacientes de los 7 que recayeron presentaron datos clínicos que nos hicieron sospechar el sitio de la recaída, los otros 3 casos se encontraban asintomáticos y el diagnóstico de la recaída fue por los exámenes de control (BHC, médula ósea y citoquímico y citocentrífuga de LCR).

La evolución de la segunda recaída a sido favorable en 5 pacientes (71%), se han mantenido en nueva remisión continua completa con sobre vida desde 6 meses hasta 10 años, todos contaban con factores de riesgo bajo, los 2 pacientes restantes (28.5%) fallecieron (múltiples recaídas a médula ósea) a los 2 años y 4 años después de primer recaída, y tenían factores pronósticos de alto riesgo, a su primer diagnóstico.

Se reportaron secuelas en 3 de los 5 pacientes en remisión completa y éstas son cataratas, en el paciente que recayó a globo ocular y secundario a la irradiación; también en 2 de ellos esterilidad y retraso en el desarrollo de caracteres sexuales en los pacientes que recibieron radioterapia en ambos testículos por recaída en esos sitios.

**Cuadro 1**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA**

**1986 - 1995**

	<b>No. PACIENTES</b>	<b>%</b>
<b>Total</b>	<b>124</b>	<b>100</b>
<b>Recaidas previas</b>	<b>4</b>	<b>3.2</b>
<b>Abandonaron el tratamiento</b>	<b>7</b>	<b>5.6</b>
<b>Fallecieron en las primeras semanas (infección ó hemorragia)</b>	<b>11</b>	<b>8.8</b>
<b>Tratamiento completo</b>	<b>102</b>	<b>100</b>
<b>Suspensión tratamiento</b>	<b>59</b>	<b>57</b>
<b>Valorables</b>	<b>56</b>	

**3 no se encontró expediente.**

Fuente: Archivo clínico, HIES.

**Cuadro 2**

**LEUCEMIA AGUDALINFOBLASTICA  
RCAIDAS TARDIAS  
56 CASOS**

**TIEMPO DE VIGILANCIA SIN TRATAMIENTO**

---

<b>Meses</b>	<b>147 - 1</b>
<b>Promedio</b>	<b>55.3</b>

---

Fuente: Archivo clínico, HIES.

**Cuadro 3**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA**

**1986 – 1995**

	<b>No. Pacientes</b>	<b>%</b>
<b>Suspensión</b>	<b>56</b>	<b>100</b>
<b>Recaídas Tardías</b>	<b>7</b>	<b>12.5</b>

Fuente: Archivo clínico, HIES.

**Cuadro 4**

**LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA**

**RECAIDAS TARDIAS**

**S E X O**

<b>S E X O</b>	<b>No PACIENTES</b>
<b>MASCULINO</b>	<b>5</b>
<b>FEMENINO</b>	<b>2</b>
<b>Relación M/F = 2.5: 1</b>	

Fuente: Archivo clínico, HIES.

**Cuadro 5**  
**LEUCEMIA AGUDA INFOBLASTICA**  
**RECAIDA TARDIAS**

**CLASIFICACION DE LA FASE**

<b>TIPO</b>	<b>No</b>
<b>L1</b>	<b>4</b>
<b>L2</b>	<b>2</b>
<b>L3</b>	<b>1</b>

Fuente: Archivo clínico, HIES.

**Cuadro 6**

**LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA**

**RECAIDA TARDIAS**

<b>FACTORES PRONOSTICOS</b>	
<b>FACTOR PRONOSTICO</b>	<b>No PACIENTE</b>
<b>ALTO RIESGO</b>	<b>2</b>
<b>BAJO RIESGO</b>	<b>5</b>

Fuente: Archivo clínico, HIES.



**Cuadro 7**

**LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA**

**RECAIDA TARDIAS**

**TIEMPO PARA RECAIDA**

<b>TIEMPO</b>	<b>No PACIENTE</b>
<b>&lt; 2 MESES</b>	<b>3</b>
<b>2 - 6 MESES</b>	<b>2</b>
<b>7 A 1 AÑO</b>	<b>2</b>
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>

Fuente: Archivo clínico, HIES.

### Cuadro 8

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

### RECAIDAS TARDIAS

#### SITIO

SITIO	No. Pacientes	%
Médula ósea	3	42
Médula ósea + SNC	1	14.2
Testículo + SNC	1	14.2
Testículo	1	14.2
Globo ocular	1	14.2

Fuente: Archivo clínico, HIES.

### Cuadro 9

#### LEUCEMIA AGUDA INFOBLASTICA

#### RECAIDA TARDIAS

CUADRO CLINICO		
CUADRO CLINICO	No. PACIENTES	%
ASINTOMATICO	3	42.8
SINTOMATICO	4	57.1

Fuente: Archivo clínico, HIES.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

### Cuadro 10

### LEUCEMIA AGUDA INFOBLASTICA

### RECAIDA TARDIAS

### RESULTADOS DE TRATAMIENTO

Parametro		%
Fallecieron	2	28.5
Recaída MO		
Tiempo sobrevida	2 y 4 años	
Vivos	5	71.4
RCC* sin tratamiento	3	
Tiempo sobrevida	2-6-10 años	
Con tratamiento	2	
Tiempo sobrevida	6 meses-18/12	

\* Remisión completa continua

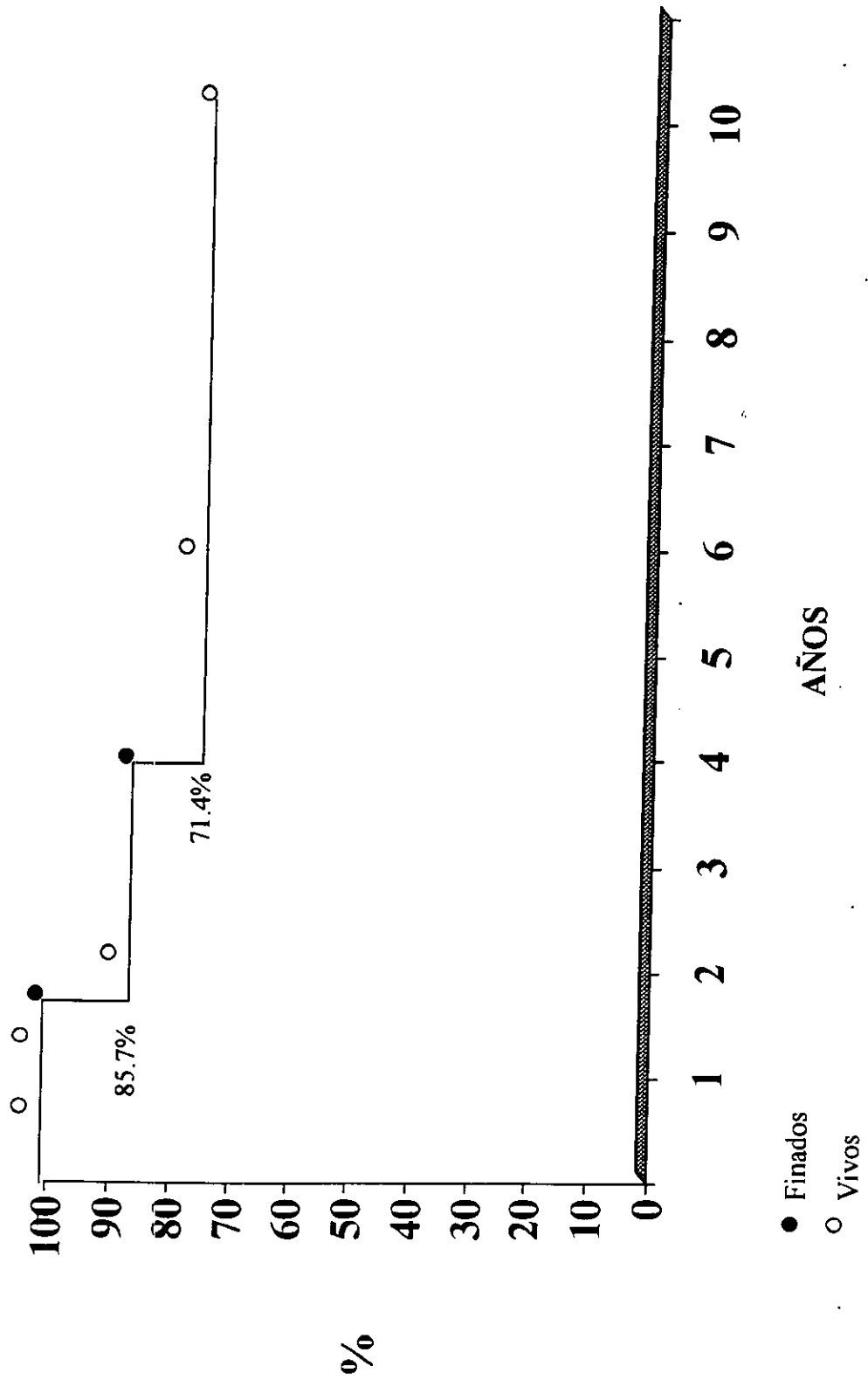
3 Ojo - SNC + Test - Test.

2 SNC + MO - MO

Fuente: Archivo clínico, HIES.

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA  
RECAIDAS TARDIAS

Tiempo sobrevivida después de la Recaída



## Cuadro 12

### LEUCEMIA AGUDA INFOBLASTICA

#### RECAIDA TARDIAS

#### SECUELAS

---

Cataratas globo ocular	1
Retraso en desarrollo puberal y Extremidades.	2

---

Fuente: Archivo clínico, HIES.

## DISCUSION

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL), es la forma de cáncer más frecuente en la niñez y corresponde al 85% de todas las leucemias, así como ha ido incrementando la supervivencia con los nuevos tratamientos. Se reporta en estudios sobre la supervivencia de este tipo de pacientes la cual corresponde al 60 a 70% y además se logra mantener en remisión continua completa hasta el 90%.<sup>(1)</sup>

Siendo la presencia de recaídas durante los 2 a 3 primeros años (fase de tratamiento) del 20% en niños de bajo riesgo y en un 40 – 50% en los niños de alto riesgo; aproximadamente el 10 al 20% de los pacientes que se les llegó a suspender el tratamiento recaen en el primer año, siendo lo reportado en nuestro estudio (12.5%) dentro de los valores bajos; se presenta de 3 a 5% de recaídas durante segundo año y para nuestro estudio fue cero; posteriormente se reportan las recaídas menores al 2%, siendo más frecuentes en masculino por las recaídas a nivel de testículos.

En nuestro estudio se reporta también predominancia de recaídas en masculino sobre femeninos (2.5:1) esto debido a la presencia de recaídas a testículos en 2 pacientes.

De acuerdo a la clasificación de la FAB se encontró predominancia de recaídas en los pacientes con L<sub>1</sub> (cuadro) lo cual no corresponde a lo reportado en la literatura, debido probablemente a que no contamos con estudios inmunofenotípicos y si corresponden a extirpe celular tipo B i T éstos pacientes son mayor riesgo.

El reporte del cuadro clínico fue variado y correspondió de acuerdo al sitio de la recaída, siendo de mayor importancia en sistema nervioso central por datos de cráneo hipertensivo; cabe destacar la importancia de laboratorios ya que el diagnóstico fue en base a los mismos, en 3 pacientes que se mantenían asintomáticos. La supervivencia de segunda recaída se mantiene en el 71% (5 pacientes) manteniéndose en cifras mayores a lo reportado por otros autores lo cual corresponde al 40-60%.<sup>(16)</sup>

## CONCLUSIONES

- 1.- Los resultados obtenidos en nuestro estudio nos reporta una incidencia de recaídas tardías del 12.5% durante el primer año después de la suspensión de quimioterapia, encontrándose dentro de lo reportado por otros estudios donde tienen de 10 a 20% de recaídas tardías; no observamos recaídas después del primer año de haber suspendido el tratamiento con lo cual se demuestra que en el Hospital Infantil del Estado de Sonora las posibilidades de recaer son menores a la incidencia reportada en otros hospitales.
- 2.- La relación en los factores pronósticos en el momento del diagnóstico, observamos un predominio de recaídas en los de bajo riesgo y esto probablemente debido a que los pacientes no cuentan con estudios inmunofenotípico y muy probablemente éstos niños pueden corresponder a extirpe T ó B los cuales son de pronóstico más reservado.
- 3.- La presencia de recaídas predominó a nivel de médula ósea (54%), encontrándose como segundo lugar (28.5%), sistema nervioso central y testículos, se presentó en globo ocular con (14.5%).
- 4.- Los resultados obtenidos en la toma de laboratorios (biometría hemática, médula ósea, líquido cefalorraquídeo posterior a la suspensión del tratamiento en nuestra experiencia son de ayuda ya que en 3 pacientes que recayeron fueron diagnosticados por exámenes de laboratorio ya que los pacientes se encontraban asintomáticos en el momento de la recaída.
- 5.- La efectividad en el tratamiento en nuestra experiencia la efectiva ya que el 71% (5 pacientes) se encuentran vivos y 3 de ellos sin tratamiento. Sin embargo debemos mencionar que la efectividad del tratamiento va en relación al sitio de la recaída, ya que tienen mejor pronóstico recaídas extramedulares que las hematológicas.



**SE DISEÑO LA HOJA ESPECIAL PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS**

**PRIMER INGRESO**

**Protocolo HIES 01- HIM 07**

No. de Expediente \_\_\_\_\_ Fecha de Ingreso \_\_\_\_\_

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Edad (diagnóstico) \_\_\_\_\_

Sexo \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

Procedencia \_\_\_\_\_

Diagnostico Definitivo \_\_\_\_\_

Factores Pronósticos al momento del Diagnóstico: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Leucocitosis mayor de 50 mil \_\_\_\_\_

Infiltración a SNC ( Al Ddiagnóstico) \_\_\_\_\_

Infiltración a testículos \_\_\_\_\_

Masa Mediastinal \_\_\_\_\_

**Fecha de suspensión del Tratamiento:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**RECAIDA DESPUES DEL TRATAMIENTO**

Fecha: \_\_\_\_\_

Sitio: \_\_\_\_\_

Cuadro clínico: \_\_\_\_\_

## EXPLORACIÓN FÍSICA

Laboratorios realizados: \_\_\_\_\_

BHC: \_\_\_\_\_

Plaquetas: \_\_\_\_\_

Medula Osea: \_\_\_\_\_

Liquido cefalorraquideo: \_\_\_\_\_

Biopsia: \_\_\_\_\_

Tratamiento empleado en la recaída: \_\_\_\_\_

Quimioterapia: \_\_\_\_\_

Radioterapia (Dosis y Lugar): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Fecha segunda de remisión: \_\_\_\_\_

Estado Actual: \_\_\_\_\_

Si falleció datos del mismo. ( Fecha, Causa, Autopsia, Datos):

\_\_\_\_\_

Secuelas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Covarrubias EG, Ramirez R, Leucemia Aguda en el niño, Cuadro clínico, Bol Clin Hosp Infant Edo Son. Vol 10; 1993: 49-58.
- 2.- Covarrubias EG, Arrollo AB, Resultado del tratamiento (Protocolo HIES) de niños con Leucemia Aguda Linfoblástica, Bol Clin Hosp Infant Edo Son. Vol 10; 1993: 6-10
- 3.- Berhman, Kliegman, Nelson, Vaughan; Leucemia Aguda Linfoblástica, Tratado de Pediatría, Volumen 2; 1992: 1572-1575.
- 4.- Cortés, Kantarjian. Acute lymphoblastic Leukemia, Cancer, Volumen 76; 1995: 2393-2417.
- 5.- Ramirez R, Tesis Leucemias, 1988, Pas 01-87.
- 6.- Castro L, Tesis, Leucemia aguda linfoblástica en adolescentes; Cuadro clínico y resultados de tratamiento, Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, 1998: 1-52.
- 7.- ASCO, Acute lymphoblastic leukemia. In adolescents and young adults, Educational Book, 1996: 274.
- 8.- Vita J, Darsilec H, Hayh H, Miale, Humbert R, Silva S, Sarling. Longterm survival in childhood acute Leukemia \* Late -Relapse Medical and Pediatric Oncology. Vol 24; 1976: 19-24.
- 9.- Bam H, Sather, Nachman, Seirifeld, Krivit, Leikin, Millers, Joo, Hamond. Relapse Rates following Cessation of Chimotherapy During Complete Remision of Acute Linphoblastic Leukemia, Medical and Pediatric Oncology:
- 10.- Van D, Van B, Van W, Hanler K, Veerman J. late efectos, among Longterm survivors of childhood acute leukemia in the Neteherlands: a dutch Chilhood Luekemia Study group report. Pediatric 4; 1997: 19-24.

- 11.- Buchanan MD, Boyett, Brad H, Smith, Yanofsky, Thad G, Bharam, Crist, Vietti, Tonshon, Rivera. Improved treatment Results in boys with Over Testicular Relapse during or shortly after initial therapy for acute lymphoblastic leukemia; Cancer; 1991: 48-68.
- 12.- Gelber Ph, Stephen E, Harvery J, Mia D, Dalton, tobia, clavell, Tarbell. Central Nervous System Treatment Results in bopys with Ocute lymphoblstic leukemia; Cáncer 72; 1993: 261-270.
- 13.- Miniero R; Saracco P, Pastore G, Zurlo MG, terracini B, Rosso P, Masera G. Relapse after first cessation of therapy in chilhood acute lymphoblastic leukemia: a 10 yeas flow-up study. Med-Pediatr-Concol., 1995: 71-76.
- 14.- Gilbert R, Sallan S, Cohen H, Donnelly M, Dalton V. Clavell L. Central nervious system treatment in chilhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer vol 72; 1993: 261-269.
- 15.- Buchanan G, Bayett J, Yanosfsky G. Improved tretament results in boys with overt testicular relapse duringa or shorty after iniital therapy for acute lunphoblastic leukemia. Cancer Vol 68; 1991: 48-53.
- 16.- Minero R, Sracco P, Pastore G, Zoila HG, Terracini R, Rosso P, Masera G. Relapse after first cessation of therapy in childhood acute lumphobastic leukemia. Med Pediatr Oncol 1995: 71-75.