

LEUCEMIAS NA INFÂNCIA

Childhood Leukemia

LUIZ FERNANDO LOPES*

A leucemia é a doença maligna mais comum na infância. As leucemias linfocíticas agudas (LLA) compreendem 75% dos casos de leucemia da infância; 20% são leucemias não-linfocíticas agudas (LNLA ou LMA) e 5% são representadas pelas leucemias mielóides crônicas (LMC) ou pré-leucemias.

A frequência das LLA é de 1:25.000 indivíduos menores de 14 anos/ano e a faixa etária de maior frequência está entre 2 a 5 anos. A clínica é variável e geralmente está associada aos órgãos envolvidos. Além da clínica semelhante entre LLA e LNLA existem peculiaridades pertinentes à própria leucemia não-linfocítica, como por exemplo, o maior risco em apresentar sangramentos.

Os estudos morfológicos, citoquímicos e imunológicos das células blásticas malignas são importantes no diagnóstico clínico e na formulação de estratégias para o tratamento. As anormalidades citogenéticas, além de sua importância clínica, têm propiciado pontos focais para investigações laboratoriais das origens moleculares da leucemia.

Com os mais recentes conceitos, as leucemias são classificadas e a essa nova abordagem chamou-se de classificação MIC (morfologia, imunofenotipagem e cariótipo).

O tratamento consiste na indução da remissão, profilaxia do SNC, consolidação e manutenção. O índice de remissão é bastante alto; a sobrevida e cura têm sido em torno de 70% para os casos de LLA de baixo risco. A filosofia empregada atualmente é da utilização de altas dosagens de quimioterapia nos meses iniciais do tratamento e também na utilização da poliquimioterapia de forma a não permitir resistência cruzada.

As leucemias mielóides crônicas e as pré-leucemias, apesar de raras, exigem muito esforço para permitir um melhor conhecimento de seu comportamento biológico e formas de tratamento, objetivando taxas de cura superiores às alcançadas atualmente.

Unitermos: Leucemia. Criança.

Keywords: Leukemia. Children.

Introdução

A pesar de rara, a leucemia é a doença maligna mais comum na infância, correspondendo aproximadamente a 30% dos casos de câncer da criança. As leucemias são classificadas como agudas e crônicas, tomando-se como base o nível de maturação da população neoplásica. As agudas caracterizam-se por um grave defeito de maturação, induzindo a um acúmulo de células imaturas (blastos); há falha na produção de células hemáticas diferenciadas. É uma doença fulminante que, na ausência de intervenção médica, provoca a morte dentro de poucos meses. As crônicas, ao contrário, são definidas por uma hiperplasia de elementos maduros, tendem a constituir distúrbios relativamente indolentes nos seus estádios iniciais, porém, tardiamente podem transformar-se em neoplasias agressivas, semelhantes às leucemias agudas.

Oitenta e cinco por cento das leucemias em crianças são da forma Linfocítica Aguda (LLA), 10% Não-Linfocítica Aguda (LNLA) e 5% Mielóide Crônica (LMC). As

* Médico Titular do Departamento de Pediatria do Hospital A. C. Camargo.

Leucemias Linfocíticas Crônicas (LLC) não se manifestam na faixa pediátrica.

A diferenciação entre linfocítica e não-linfocítica, além de alguns sinais clínicos característicos de uma ou de outra, é sempre feita pela análise da morfologia dos blastos da medula óssea e de exames de citoquímica com colorações específicas destes blastos. Aspectos morfológicos muitas vezes são subjetivos e para se evitar erros e divergências de interpretações, na década de 70 criou-se um comitê chamado FAB (French, American, British) para uniformizar a nomenclatura de acordo com as características com que estes blastos se apresentavam à microscopia. Podemos subclassificar blastos das LLA em blastos L1, L2 e L3. Das LNLA dividiu-se em M1, M2, M3, M4, M5 e M6. A evolução clínica, a resposta ao tratamento e a sobrevida podem ser correlacionadas a estes subtipos. Mais recentemente novas modificações foram introduzidas na classificação de leucemias não-linfocíticas agudas. São as leucemias M0 e M7.

Leucemias linfocíticas agudas

Incidem na população em uma frequência de 1:25.000 indivíduos do grupo etário de 0 a 14 anos. O risco de uma criança desenvolver leucemia nos primeiros dez anos é de 1:2.880. A faixa etária de maior frequência está entre 2 e 5 anos, sendo raro crianças apresentarem LLA abaixo dos 2 anos e acima dos 10 anos.

Discute-se sua etiologia, embora sejam enfatizados como possíveis causas: efeitos da irradiação, exposição a drogas antineoplásicas, fatores genéticos, fatores imunológicos e exposições a algumas viroses.

A clínica nas LLA é bastante variável e, embora a tríade febre, palidez e desânimo seja bastante freqüente, a sintomatologia geralmente está associada aos órgãos envolvidos (sistema nervoso central), infiltração testicular, alargamento de mediastino e dor óssea. Os sintomas da LLA podem variar no tempo de duração, que oscila desde dias até semanas ou, mais raramente, meses. A anorexia é comum, mas é rara a perda importante de peso.

Dor óssea que representa o comprometimento leucêmico do periósteo e do osso também é muito freqüente. No início, as crianças pequenas podem mancar ou recusar-se a andar. Pode ser difícil fazer diferença entre uma artralgia causada pela infiltração leucêmica da articulação com outras alterações, como artrite reumatóide juvenil ou osteomielite. Como seu início vem acompanhado de vários sintomas não específicos que incluem mal-estar, anorexia, irritabilidade e febre baixa, a LLA pode assemelhar-se a diversas doenças não-malignas. A mononucleose infecciosa aguda, a coqueluche e determinadas doenças virais (por exemplo: citomegalo-

vírus) compartilham algumas características clínicas semelhantes no início do quadro. O diagnóstico definitivo requer um aspirado da medula óssea.

Quando há invasão da medula óssea por blastos, a consequência é a diminuição da produção das células da série vermelha, ocorre palidez, taquicardia, fadiga, dispnéia, etc. Associados à falência da série branca temos: diminuição dos leucócitos normais e conseqüentemente infecções de repetição ou infecções que não respondem ao tratamento habitual, geralmente cursando com febre associada. A interrupção da produção da série megacariocítica leva a manifestações de petéquias disseminadas e sangramentos como consequência à falta de plaquetas circulantes.

Em mais de dois terços de todos os pacientes com LLA ocorrem anemia e trombocitopenia. A contagem de leucócitos está elevada (> 10.000 p/ml) em aproximadamente metade dos pacientes e em cerca de um quinto está acima de 50.000 p/ml. Uma contagem elevada de leucócitos no diagnóstico está relacionada a mau prognóstico. Apesar das células leucêmicas poderem ser identificadas no sangue periférico de muitos pacientes na época do diagnóstico, a avaliação morfológica destas células pode gerar confusão. Por essa razão, é mandatório o exame da medula óssea para se estabelecer o diagnóstico definitivo de leucemia. O aspirado de medula óssea em geral fornece material diagnóstico suficiente, mas em alguns pacientes pode ser necessária uma biópsia da medula. Embora a presença de mais de 5% de linfoblastos indique leucemia, a maioria dos laboratórios requer um mínimo de 25% de células blásticas leucêmicas no aspirado para confirmar o diagnóstico.

A LLA pode também ser classificada pelo emprego de anticorpos monoclonais e por provas para as proteínas de superfície e citoplasmáticas das células malignas. Através desse método, as LLA podem ser agrupadas através da ontogenia linfocítica, assim como em relação à linhagem dos linfócitos T ou B. Potencialmente essas subclassificações podem também ter importância prognóstica.

Os estudos morfológicos, citoquímicos e imunológicos das células blásticas malignas são todos importantes no diagnóstico clínico da leucemia infantil e na formulação de estratégias eficazes para o tratamento. A melhoria nas técnicas de estudo proporciona agora a oportunidade de obter informações biológicas clinicamente relevantes que poderão explicar as respostas aparentemente anômalas ao tratamento. Anormalidades cromossômicas específicas, tais como as translocações recíprocas, foram atribuídas ao êxito da quimioterapia combinada para a leucemia infantil, suscitando a possibilidade do tratamento individualizado, tomando como base a citogenética característica dos blastos malignos de um paciente (tabela 1). A maioria dos pacientes com

Tabela 1 - Distribuição das Translocações Cromossômicas na LLA Infantil. Experiência St. Jude (1979-1986)

Translocação	Fenótipo	Número de paciente	%
t(8;14)(q24;q23)	B(IgS+)	10	2,4
t(9;22)(q23;q11)*	Variável	18	4,4
t(1;19)(q23;p3,3)	Pré-B (IgC+)	21	5,1
t(11;14)(p13;q13)	T (E+)	5	1,2
t(4;11)(p21;q23)	Pré-B inicial	6	1,5
t(12;v)(p;v)	Pré-B & pré-B inicial	26	6,3
Outras translocações	Variável	90	22,0
Nenhuma translocação	Variável	234	57,1
Total		410	100,0

* Um paciente com t(9;22) tinha também o t(1;19).

Abreviações: IgS+ = imunoglobulina de superfície positiva, IgC+ = imunoglobulina citoplasmática positiva, E+ = formação de rosetas com eritrócitos de carneiro.

leucemia tem cariótipos constitucionais normais, a presença de anormalidades cariotípicas clonais nas células da medula óssea poderá oferecer a única evidência definitiva de malignidade, especialmente quando existe uma reposição incompleta da medula pelo processo leucêmico.

As anormalidades citogenéticas, além de sua importância clínica, têm propiciado pontos focais para as investigações laboratoriais das origens moleculares da leucemia. Por exemplo, os estudos moleculares de casos com translocações cromossômicas estabelecem relação entre os proto-oncogenes com a leucemogênese. A identificação e a caracterização moleculares dos genes cuja regulação ou função foi alterada pelas mudanças cromossômicas relacionadas ao fenótipo, prometem contribuições para conhecimento da base molecular da transformação maligna na leucemia humana.

Há dez anos, *Secker - Walker et al.* (34) perceberam que a ploidia dos cariótipos das células leucêmicas constituía um importante determinante prognóstico na LLA da infância (34). As crianças com um prognóstico relativamente favorável tinham mais de 50 cromossomos nos cariótipos das suas células leucêmicas, e as que tinham ploidia mais baixa apresentavam uma taxa mais elevada de fracasso terapêutico.

As respostas favoráveis dos pacientes com mais de 50 cromossomos por célula leucêmica foram subsequente e confirmadas e parecem ser independentes do esquema de tratamento empregado. Os dados mostram pior prognóstico

para os pacientes com pseudodiploidia, hipodiploidia ou hiperdiploidia de 47 a 49 cariótipos.

A análise dos cariótipos dos blastos leucêmicos com mais de 50 cromossomos demonstrou outros aspectos específicos e uma frequência relativamente baixa de translocações. Esse grupo abrange cerca de 20% de todas as crianças com LLA e é uma subsérie de um grupo maior com fenótipos precursores de células pré-B ou células B, cujos blastos esperam o antígeno LLA comum.

Com esses novos conceitos, atualmente as leucemias têm sido classificadas com novos critérios e a essa nova abordagem de diagnóstico chamamos MIC (morfologia, imunofenotipagem e cariótipo).

Tratamento das LLA

Em 1948, Sidney Farber iniciou a era moderna da quimioterapia do câncer com a demonstração da ação da aminopterina na LLA da infância (11). Em 1950, observou-se a resposta desta doença a várias outras drogas, algumas vezes com respostas dramáticas; desaparecimento completo de todos os sinais clínicos e laboratoriais entrando por um período de remissão de semanas e até meses.

A partir de 1962, alguns centros, principalmente americanos, já tratavam a LLA na infância com intenções curativas. Os maiores avanços neste campo vieram da abertura do St. Jude Children's Research Hospital, com Donald Pinkel que introduziu o conceito de terapêutica total com estudos sequenciais, visando sempre responder às mais profundas questões relativas ao prognóstico da LLA.

Indução de remissão

Sendo a leucemia uma doença disseminada em sua apresentação clínica, a terapêutica necessita basear-se no uso de drogas de ação sistêmica capazes de atingir as células blásticas nos vários tecidos do corpo humano. Algumas drogas como a prednisona ou a vincristina foram usadas isoladamente com efetividade de 50%. Melhores respostas foram atingidas quando drogas com diferentes mecanismos de ação foram usadas em combinação. Uma das primeiras associações foi a vincristina com a prednisona, com o que se atingiu 90% de remissão com um mês de tratamento (12). A associação de mais uma terceira droga, como a daunomicina ou L-asparaginase, a princípio pareceu não mudar significativamente o índice de remissão e temia-se a toxicidade maior da associação de três drogas (36). Atualmente sabemos que a terceira droga, na fase de indução, melhora a intensidade da remissão e pode mudar o sucesso das fase seguintes, aumentando as chances de sobrevida livre de doença do pa-

ciente com LLA (31).

De acordo com estudos realizados no St. Jude, apenas 38% das crianças induzidas com duas drogas estavam ainda em remissão completa, após 30 meses de tratamento, enquanto 50 - 60% das que receberam três drogas estavam em remissão completa contínua após o mesmo período (37). Devido a associação de quatro drogas levar a um índice maior de toxicidade na indução, alguns centros fazem somente o esquema de quatro drogas (Prednisona, Vincristina, Daunoblastina e L. Asparaginase - PVDA) com pacientes de grupo de alto risco.

A rapidez com que os pacientes atingem a citorredução leucêmica tem significado prognóstico. Os pacientes que não estão em remissão completa no fim da terapia de indução têm um período de sobrevida mais curto e, mesmo se chegar a ser alcançada a remissão, eles têm um índice de recidiva posterior mais elevado. Além disso, entre aquelas crianças que atingem a remissão completa durante o período usual de indução, de três a quatro semanas, parece ser importante a velocidade com a qual a citorredução ocorre. Por exemplo, em um estudo em que os pacientes tinham menos de 50% de citorredução leucêmica, cinco dias após o início de terapia de indução tiveram uma duração de remissão e um índice de sobrevida significativamente menores. O mesmo também é verdadeiro para os pacientes cuja citorredução é avaliada pelo exame de medula óssea no 14º dia (15, 33, 42). Esta informação sugere que os pacientes de alto risco podem beneficiar-se de um método mais intenso para indução de emissão.

Além da leucocitose e idade (menos de 2 anos e mais de 10 anos) serem de pior prognóstico e de menores índices de remissão na indução, outros fatores também contribuem tais como: morfologia L3, doença em SNC ao diagnóstico, medula com 25% blastos no 14º dia de indução. As falhas à indução ocorrem em mais de 5% dos casos.

Terapia preventiva do sistema nervoso central (SNC)

Com os avanços atingidos na fase de indução e posteriormente na manutenção, um número cada vez maior de crianças atingiam e permaneciam em remissão, porém alguns casos eram interrompidos pelo aparecimento de blastos leucêmicos no SNC, tornando-se o principal fator limitante à remissão completa permanente. As drogas usadas de forma sistêmica não atingiam níveis adequados no líquor e permitiam que o SNC se comportasse com um reservatório quiescente de células leucêmicas. As células deste "santuário" num dado momento proliferam, determinando escape no SNC. Com a associação da radioterapia de uso prolifático

ou terapêutico reduziu-se ainda mais a frequência dos escapes e aumento da proporção de pacientes em remissão completa contínua.

Os protocolos mais modernos incluem na fase de consolidação (pós-indução) doses altas de methotrexate endovenosa e com isso tem sido possível diminuir a dosagem da radioterapia no SNC e diminuir o número de aplicações intratecais e, em alguns casos, inclusive a suspensão da profilaxia do SNC, sem comprometimento das taxas de sobrevida.

Tratamento de consolidação e manutenção

Uma vez que a remissão completa foi alcançada é necessária a quimioterapia de consolidação e manutenção. O conceito de terapia de consolidação é a administração de um período de quimioterapia intensificada imediatamente após a indução, empregando outros agentes diferentes daqueles usados durante a indução, e escolhidos teoricamente para minimizar o desenvolvimento de resistência cruzada.

O grupo de estudos da Alemanha (BFM) emprega um protocolo pelo qual se usam uma indução e uma consolidação intensivas e um período de reindução e reconsolidação nas fases iniciais do tratamento de manutenção. Este grupo relatou uma sobrevida prolongada sem intercorrência em cerca de 65% das crianças com LLA, incluindo aquelas com características de alto risco (16, 27, 28).

A duração ideal do tratamento de manutenção não está bem definida. A maior parte dos centros continua o tratamento por um período de aproximadamente dois anos e meio. Embora tenha sido mostrado com clareza que não há benefícios na terapia de manutenção por cinco anos com parada do tratamento em três anos, existem dados com relação a durações de tratamentos significativamente mais curtas (24, 41).

Investigadores do Hospital St. Judes demonstraram sucesso em 80% dos casos com tratamento total de dois anos e meio. Mais de 20% dos pacientes que recaíram, assim o fizeram no primeiro ano pós-término do tratamento. Do segundo ao quarto anos pós-término do tratamento encontraram risco de recaída de aproximadamente 2% a 3% ao ano. Não houve recaída após o quarto ano sem quimioterapia (13).

Leucemias não-linfocíticas agudas

As leucemias não-linfocíticas agudas englobam vários subtipos das leucemias de linhagem mielóide (M1 mielógena aguda - indiferenciada, M2 mielógena aguda diferenciada, M3 promielocítica aguda, M4 mielomonocítica aguda, M5 monocítica aguda, M6 eritroleucemia, M7 megacarioblástica).

Sua incidência é de 5 para cada 1 milhão de crianças menores de 15 anos e acomete principalmente crianças até 2 anos de idade, sendo mais rara após esta faixa etária.

Os fatores ambientais, que têm mostrado relação com um aumento de incidência da LNLA, incluem o tratamento com agentes alquilantes, particularmente em combinação com a radioterapia e o uso de maconha pela mãe (35, 30). Resultados do CCSG (Childrens Cancer Study Group) sugeriram um risco dez vezes maior de desenvolvimento de LNLS em lactentes cujas mães usaram maconha na gestação. Dentre sete que tinham sido expostos à maconha e nos quais haviam sido feitas análises citogenéticas por ocasião do diagnóstico, seis apresentavam anormalidades clonais que incluíam uma translocação envolvendo o braço curto ou o longo do cromossomo 2 (4 casos) e/ou do +8 (3 casos) (30). Assim, a anormalidade cromossômica pode ser a via comum para o desenvolvimento de LNLA em crianças com doença hereditária ou exposição a certos fatores ambientais. A literatura é bastante controversa quanto à frequência de cada subtipo, porém, acredita-se ser a mielomonocítica a mais frequente.

Além da clínica semelhante em relação às LLA sabemos que existem peculiaridades pertinentes à própria leucemia não-linfocítica, como por exemplo, mais riscos a apresentar sangramentos. Quando apresenta-se com contagem alta de leucócitos (60% dos casos), com grande número de blastos

no sangue periférico, temos com mais frequência sinais de leucostase como: sangramento do SNC, priapismo, aumento da viscosidade sanguínea, etc. Assim sendo, até a indicação de transfusão de glóbulos deve ser discutida já que pode agravar ainda mais o quadro de hiperviscosidade. Em 60% dos casos há esplenomegalia e em 2/3 hepatomegalia. O comprometimento da gengiva com hipertrofia ocorre em 25% dos casos. Não são raras as anormalidades metabólicas da hiperleucocitose, consistindo de hipercalemia, hipocalcemia, hiperuricemia e hiperfosfatemia.

Os lactentes de um ano de idade ou menos com LNLA apresentam leucocitose significativamente mais elevada, hepatomegalia, esplenomegalia ou hepatoesplenomegalia, comprometimento de SNC e lesões cutâneas em comparação com crianças maiores e adolescentes. Os tipos FAB predominantes são M4 e M5. A LNLA pode ser diagnosticada ao nascer ou logo após. Deve ser tomado cuidado ao fazer o diagnóstico durante as primeiras semanas de vida, uma vez que podem ocorrer remissões espontâneas (relatadas em lactentes com síndrome de Down, em lactentes mosaicos para a síndrome de Down e em lactentes fenotipicamente normais com cromossomos normais) (21).

Cloromas também chamados mieloblastomas ou sarcomas granulocíticos são coleções tumorais sólidas extramedulares de blastos leucêmicos. O termo cloroma provém do aspecto esverdeado do tumor na superfície de corte

Tabela 2 - Tipos de LNLA

	Tipo FAB	Tipo de célula predominante	Mielo peroxidase	Corante Sudan negro	Esterase inespecífica
M1	Leucemia mielógena aguda indiferenciada	3% ou mais de mieloblastos; pode ter evidência mínima de diferenciação mielóide	+	+	-
M2	Leucemia mielógena aguda diferenciada	Mieloblastos com grânulos azurófilos de pró-mielócitos (total >50%) e mielócitos	+	+	-
M3	Leucemia pró-mielocítica aguda	Pró-mielócitos hipergranulosos*	+	+	-
M4	Leucemia mielomonocítica aguda	Pró-mielócitos, mielócitos, pró-monócitos, monócitos	+	+	+ †
M5a	Leucemia monoblastica aguda	Monoblastos	-	-	+ †
M5b	Leucemia monocítica aguda diferenciada	Monoblastos, pró-monócitos e monócitos	-	-	+ †
M6	Eritroleucemia aguda	50% são eritroblastos; 30% das células não-eritróides são blastos	+	+	-
M7	Leucemia megarioblastica aguda	Megacarioblastos (podem parecer indiferenciados)	-	-	+ †

* Têm sido descritas formas variantes com granações mínimas e bilobadas ou multilobadas. Para detectar os grânulos, poderá ser necessária a microscopia eletrônica.

† Coloração inibida pelo fluoreto de sódio.

**Tabela 3 - Hospital A. C. Camargo (1984 - 1991).
Comparativo com Protocolo BFM 78 e BFM 83
quanto ao Tipo Morfológico (FAB)**

	A. C. CAMARGO (nº 56)	BFM 78 (nº 251)	BFM 83 (nº 183)
M1	10 (17,8%)	36 (23,8%)	37 (20,3%)
M2	12 (21,4%)	34 (22,5%)	37 (20,3%)
M3	07 (12,5%)	06 (3,9%)	05 (2,7%)
M4	10 (17,8%)	40 (26,4%)	45 (24,7%)
M5	13 (23,2%)	32 (21,1%)	48 (26,3%)
M6	01 (1,7%)	03 (1,9%)	07 (3,8%)
M7	02 (3,5%)	0 (0%)	03 (1,6%)

que é secundário a grânulos de mieloperoxidase no citoplasma dos blastos. Têm predileção para crânio e ossos faciais. Apresentam-se tipicamente em crianças sob a forma de exoftalmia uni ou bilateral provocada por uma massa retrobulbar. Em raras ocasiões esses tumores podem preceder o início da leucemia (19, 32, 8).

O diagnóstico das LNLA só poderá ser confirmado quando examina-se a medula óssea e encontra-se 25% ou mais de blastos anormais. Geralmente não há dificuldade em distinguir entre LLA e LNLA nas amostras coradas pelo Wrights ou pelo Wrights - Giensa. Todavia, ocasionalmente algumas medulas contêm blastos que são muito indiferenciados. O diagnóstico pela medula óssea será feito utilizando-se provas citoquímicas, como por exemplo, coloração de peroxidase que geralmente é positiva nos blastos mielóides. Outras provas citoquímicas deverão ser feitas para definir quanto ao subtipo (tabelas 2 e 3).

Fatores prognósticos

Os fatores prognósticos das LNLA são menos claramente definidos do que na LLA. Os dois fatores que são aceitos pela maioria dos investigadores como significado desfavorável são leucocitose superior a 100 mil e a leucemia monoblastica em lactentes.

Algumas anormalidades cromossômicas têm-se mostrado associadas a prognóstico favorável ou desfavorável. Em adultos foi relatado que se não houver metáfase dos blastos nas anormalidades cromossômicas, o prognóstico é melhor do que se algumas ou todas as metáfases forem anormais. O CCSG fez um estudo citogenético em 301 crianças com LNLA (45). Foi obtido remissão completa em 78% dos pacientes com cariótipos normais e 74% dos que apresenta-

vam cariótipos anormais.

A maioria dos autores relata que a celularidade e a porcentagem de blastos no sétimo dia tem significado prognóstico (5, 26). Cassileth et al. (5) examinaram as biópsias de medula do dia 6 ao dia 10 de 69 adultos com LNLA. Dentre eles 18 tinham leucemia residual focal e 25 não apresentavam qualquer evidência de leucemia. Esses 43 pacientes não receberam mais terapia. Todos os 18 com leucemia focal alcançaram a remissão; todos recaíram com duração média de 163 dias. Dentre os 25 sem leucemia, a mediana da remissão foi 278 dias (5).

O significado prognóstico dos fenótipos antigênicos dos blastos de pacientes com LNLA tem sido controverso. O CCSG mostrou que pacientes com células antigenicamente maduras tinham mais probabilidade de alcançar remissão completa do que os que apresentavam células imaturas. Foi notada uma tendência semelhante quanto à sobrevida, porém não foi estatisticamente significativa (10).

Tratamento das LNLA

A terapia de indução inclui invariavelmente o Ara C e uma antraciclina, em geral a daunorrubicina. A taxa de remissão com essas duas drogas tem sido de cerca de 75%. Em alguns esquemas de indução outros quimioterápicos são associados, tais como, VP 16, 6 Tioguanina, AMSA, etc. Atualmente o tratamento é muito intensivo para todos os pacientes e, ao contrário do que ocorre na LLA, na maioria dos pacientes é necessário provocar uma acentuada hipoplasia da medula, a fim de induzir a remissão.

Dentre os pacientes que não alcançam a remissão, alguns nunca manifestam aplasia, alguns têm renegação de células leucêmicas em vez de células normais e alguns morrem em consequência da aplasia ou da própria doença.

O tratamento pós-indução é controverso quanto à modalidade mais eficaz, principalmente com relação aos pacientes com disponibilidade de doador compatível para o transplante da MO. O transplante medular é considerado o método mais eficiente de controle da doença, observando-se uma proporção sensivelmente menor de recidivas. Porém a análise de sobrevida comparando diversos estudos não mostra clara evidência de superioridade, quando comparada aos melhores resultados com a quimioterapia.

A quimioterapia sob a forma de manutenção por período longo parece não prolongar substancialmente a sobrevida destes pacientes, sendo que a tendência atual é de reduzir o período de tratamento quimioterápico pós-indução e usar uma terapêutica mais intensiva. A Ara C em doses elevadas tem sido administrada como terapêutica de intensificação na tentativa de reduzir ou erradicar as populações de leucemias

residuais (a incorporação da Ara C ao DNA representa provavelmente um fator importante de inibição de síntese protéica).

O grupo cooperativo alemão BFM tem uma abordagem de tratamento onde a indução, consolidação e a profilaxia do SNC é feita de forma agressiva em curto espaço de tempo com uso de sete quimioterápicos.

No protocolo BFM 78 a indução consistia de oito semanas de quimioterapia. No protocolo 83 acrescentou-se uma semana se indução bastante agressiva com Ara C + VP 16 + Dauno antes das oito semanas do protocolo 78 e a estas oito semanas passou-se a chamar de consolidação. No protocolo 87, após a indução e consolidação semelhante ao Protocolo BFM 83, foi associada dose alta de Ara C + VP 16, porém os resultados recentes mostram não haver significativa melhora entre o protocolo BFM 83 e 87 (29).

O tratamento de manutenção iniciará após as oito semanas da indução e combinação e sua duração será até completar dois anos de tratamento a partir do diagnóstico. A terapia de manutenção é branda comparada à agressividade da indução e consolidação. O índice de remissão é em torno de 80%; o transplante da medula não é indicado na primeira remissão. Discute-se a indicação para transplante na primeira remissão nos casos classificados como M4 e M5.

Como complicações do tratamento do protocolo BFM 83 durante a indução, 63% das crianças tiveram sangramentos (gástricos ou em SNC) e 86% tiveram infecções (50% febre de origem indeterminada, 20% enterite e 9% broncopneumonia).

Além das drogas já conhecidas para tratamento de LNLA, outras drogas têm sido usadas em fase II, tais como Carboplatina (43) e Chlorodeoxyadenosine (32), ou em tratamentos quimioterápicos utilizando mitoxantrone em fase III, como é o caso mostrado pelo grupo cooperativo EORTC para LNLA (usado em pacientes virgens de tratamento) (2) ou mesmo usado nas leucemias não-linfocíticas refratárias aos tratamentos convencionais (como utilizado pelo grupo italiano) (1).

Leucemia mielóide crônica, pré-leucemias e mielodisplasias

As leucemias mielóides crônicas (LMC), pré-leucemias e as síndromes mielodisplásicas (SMD) compreendem de 2 a 5% de todas as leucemias da infância. A LMC é uma entidade distinta caracterizada pela presença do cromossomo "Philadelphia", escrito como Ph' ou Ph+. Isso indica uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22. As síndromes pré-leucêmicas e as mielodisplasias são um grupo heterogêneo de doenças que

incluem a pré-leucemia mielóide aguda mielodisplásica (pré-LMA), as chamadas síndromes mieloproliferativas crônicas "juvenil" e em crianças, muito raramente as leucemias pré-linfoblásticas (pré-LLA). Achados comuns para todas as síndromes pré-leucêmicas são as medulas ósseas com menos de 30% de blastos, "déficits" no número ou função das células derivadas de pelo menos duas linhagens hematopoiéticas e a propensão em alguns pacientes para a progressão para leucemia aguda (3, 4, 38, 40).

Leucemia mielóide crônica

A manifestação dos sintomas é geralmente insidiosa com mal-estar, perda de peso, dor óssea ou articular, priapismo ou cloroma. Esplenomegalia é achado comum. Papiledema ou hemorragia em fundo de olho pode ser encontrado em pacientes com hiperleucocitose severa; acidente vascular cerebral pode ocorrer em pacientes com leucocitose e acidose. É comum o aparecimento de leucocitose (frequentemente $> 100.000/\text{mm}^3$), trombocitose ($> 500.000/\text{mm}^3$) e anemia leve ou moderada.

Todas as formas de células mielóides, desde blastos até promielócitos podem ser vistas no sangue periférico; na medula óssea há uma proliferação de granulócitos, sem excesso de células blásticas. Um aumento de células blásticas (5 a 30%) é sugestivo de doença subaguda ou doença em transição para crise blástica. A hemoglobina fetal está em taxa normal; ácido úrico, vitamina B12 e transcobalaminas estão usualmente elevados. A atividade da fosfatase alcalina leucocitária encontra-se normal ou ausente. O cromossomo Ph' está presente na maioria dos casos (6, 38).

Pacientes com LMC podem apresentar-se com cloromas. Se esses tumores não estiverem em localização que comprometa a vida, a resposta à quimioterapia pode se aguardar. Uma resposta mais imediata quando há compressão nervosa, pode ser obtida com irradiação local (150 - 250 Rard/dia em dez doses), acompanhado do uso de corticóides.

A história natural das LMC é dividida em: crônica, acelerada e blástica. A fase crônica é caracterizada por acentuada expansão das massas hematopoiéticas. São produzidas células sangüíneas morfológicamente maduras que mostram apenas sutis anormalidades funcionais. De modo geral as células estão restritas à medula óssea, fígado, baço e sangue periférico. Fase acelerada: dentro de vários meses a vários anos (tempo médio três anos e meio) a maioria das crianças com LMC Ph+ desenvolverá crise blástica. Esta pode ocorrer abruptamente ou após uma fase de aceleração da doença que inicia com uma crise blástica e evolui para leucemia aguda.

A medula, que pode estar ou transformar-se em fibrótica

está totalmente infiltrada por blastos e há também intensidade das células em local extramedular. Esplenomegalia está presente. A crise blástica pode ser linfóide com TDT positivo CALLA positivo ou negativo, ou evoluir para leucemia não-linfoblástica. Se for linfóide deverá ser tratada com LLA. Se for não-linfocítica, a terapia com LMA deve ser seguida. Muitos destes pacientes responderão à terapia de LLA, mas infelizmente não serão curados. Menos de 50% das crianças com crise blástica da LMA alcançam a remissão com tratamento em dose habitual para LMA (17).

Tratamento da LMC

O tratamento inicial tem como objetivo a redução da viscosidade e deverá ser iniciado com drogas com efeito citorredutor. Tradicionalmente tanto a hydreia (10 - 30mg/Kg/dia) ou bussulfan 4mg/m²/dia têm sido usados. A maioria dos oncologistas prefere a hydreia devido a rápida recuperação da citopenia e também por não apresentar os efeitos tardios associados ao bussulfan, que incluem alteração do estroma medular, fibrose pulmonar, estado clínico semelhante à doença de Addison e esterilidade.

Estas terapias trazem ao normal a contagem de leucócitos e reduzem a esplenomegalia, mas eles não eliminam o clone maligno. Muitos pacientes com LMC desenvolverão uma crise blástica para leucemia aguda. A citoredução com terapia intensiva semelhante à usada no tratamento das leucemias mielóides agudas tem sido tentada na fase crônica da doença. Tal medida tem sido feita para determinar quanto a fase crônica pode ser prolongada ou para evidenciar se o cromossomo Philadelphia é eliminado. As combinações a serem tentadas incluem Aracytin, Daunoblastina, Ciclofosfamida, Vincristina e corticóides. Até o momento os resultados não justificam o uso rotineiro (7, 18).

Um tratamento mais promissor consiste no uso de alfa interferon que pode eliminar o clone Ph+ em 50% dos pacientes, quando o tratamento se inicia na fase crônica da doença. A dose de interferon usada é 5 x 10⁶ U/m²/dia por 30 dias, e após, três vezes na semana. Os efeitos colaterais incluem febre, mialgia, cansaço, citopenia e raramente neurotoxicidade e aplasia da medula. Os efeitos colaterais agudos do interferon são consideráveis quando comparados com os efeitos do bussulfan e hydreia, mas tendem a ser menores após algumas semanas do tratamento (20, 39).

Transplante de medula óssea nas LMC

O transplante de medula óssea com um irmão HLA compatível pode curar 50 - 70% dos pacientes com LMC. Devi-

do à fase crônica poder se arrastar de meses a 3 - 4 anos, tem sido relutado o transplante nestas crianças. Os resultados com pacientes transplantados na fase crônica são melhores que nos pacientes transplantados em fase acelerada, ou durante a crise blástica (14, 23, 25).

Pré-leucemias

O termo pré-leucemia na infância tem sido melhor estudado nos últimos anos e inclui vários conceitos que eram antes definidos para adultos. Na atualidade eles têm sido reestudados e adaptados para a faixa pediátrica; é o caso, por exemplo, da classificação das síndromes mielodisplásicas (SMD). As LMC juvenil foram reestudadas e sabe-se que preenchem os critérios para nova classificação e são hoje chamadas de LMMoC (Leucemia mielomonocítica crônica), que é um dos tipos das SMD (3, 4, 9, 46).

Reconhecemos o termo pré-leucemia para:

1- Pré-LLA - É o caso das crianças que evoluem para LLA após período de aplasia de medula ou após LMC tipo adulto em crise blástica linfóide.

2- Pré-LMA - É o caso das crianças que evoluem para LMA após período de SMD ou após LMC tipo adulto em crise blástica mielóide.

Muitos casos com pré-LLA apresentam uma medula hipoplásica, aplásica ou com necrose, com sintomas de pancitopenia (com febre decorrente de infecções e sangramento). Frequentemente há uma regressão espontânea com período curto seguida de um desenvolvimento para leucemia. A leucemia é usualmente com morfologia LLA L1 com sinais de baixo risco e há também pré-leucemia que evolui para blasto L3 tipo Burkitt. Geralmente essas crianças respondem à terapia para LLA da mesma forma que as leucemias linfóides que não têm antecedentes pré-leucêmicas.

As crianças com pré-LMA podem apresentar-se com as mesmas alterações das síndromes mielodisplásicas do adulto, incluindo crianças com as chamadas LMC juvenil, que deveriam ser reclassificadas e consideradas dentro dos casos de leucemia mielomonocítica crônica (LMMoC). As células em estado pré-LMA são bizarras na sua morfologia e frequentemente com alterações megaloblásticas; são funcionalmente e numericamente anormais em pelo menos 2 das 3 linhagens da medula (megacariocítica, eritroblástica e granulocítica). Poderá haver elevação da hemoglobina fetal nesses casos, e as crianças, principalmente lactentes, com síndromes pré-LMA, têm síndrome da monossomia do cromossomo 7.

Todo esforço deve ser feito para distinguir a síndrome pré-LLA da pré-LMA. Esta distinção pode ser complicada, devido a aspirados inadequados, que são resultantes da hi-

poplasia das pré-LLA ou fibrose medular ou da infiltração tenaz das pré-LMA. Estudos do cariótipo, perfil imunológico, rearranjos dos genes receptores das células T devem ser feitos com a quantidade de líquidos da medula que for disponível. Estudos com anticorpos monoclonais e histoquímica podem ser feitos por técnica de imunoperoxidase se o aspirado for inadequado. A lisozina sérica e urinária elevada, megaloblastose e expressão dos antígenos da hemoglobina fetal ou as enzimas dos eritrócitos, a disfunção dos granulócitos e plaquetas são mais freqüentes nas pré-LMA que nas pré-LLA.

A criança deve ser tratada como LLA se o diagnóstico prévio de pré-LLA foi estabelecido. Se o diagnóstico de pré-LMA foi feito, estudo da tipagem HLA deve ser feito para determinar se há doador disponível para transplante, que é a melhor conduta para a tentativa de cura.

Anormalidades de cariótipo e/ou ploidia e ausência de colônias de granulócito-monócitos são considerados dados desfavoráveis. Idade abaixo de dois anos é considerada favorável. Crianças com síndrome de monossômia do 7 evoluem pior que as outras LMA. A taxa de remissão é de 20%, comparada com mais de 70% para outros grupos. As taxas de sobrevida em dois anos são significativamente menores. Sem transplante de medula, todas as crianças com pré-LMA falecem da doença.

No tratamento dos estados pré-LMA existe uma sobrevida curta, quando tratados com as terapias tóxicas citorredutoras usadas no tratamento das LMA. Talvez neste grupo heterogêneo de doenças que consiste nas desordens da célula primordial ("stem cell") ou no grupo das LMC seja difícil a erradicação da doença com quimioterapia citotóxica, uma vez que estes grupos da doença têm origem nas células primordiais e por isso pouco quimio-responsivas. A terapia com esteróides pode beneficiar 10% dos pacien-

tes, mas tanto os andrógenos como os esteróides podem ser arriscada naqueles que falham na resposta.

No período de 1984 - 1991, o Departamento de Pediatria do Hospital A. C. Camargo recebeu 299 casos de leucemia sem tratamento prévio. Quando analisamos as medulas ósseas, retrospectivamente, pudemos encontrar 227 casos de LLA, 54 casos de LMA e 18 casos que classificamos como pré-leucemia.

Dentre estes 18 casos, três crianças evoluíram para LLA após período de aplasia medular, oito casos de síndrome mielo-displásica (três casos anteriormente haviam sido diagnosticados como LMC juvenil) e sete casos de LMC tipo adulto.

É nossa conduta atual a observação dos casos que chegam com pancitopenia e suspeita de leucemia. Sabemos que quando a recuperação da aplasia é rápida, após 6 - 8 semanas, deve-se continuar o controle ambulatorial pois alguns casos podem evoluir para LLA posteriormente (foi o caso de três das crianças citadas acima).

Nas LMC tipo adulto após confirmação com mielograma, pesquisa de cromossomo Philadelphia, dosagens de fosfatase alcalina leucocitária e hemoglobina fetal, iniciamos hydreia ou bussulfan. Assim que há diminuição e normalização da celularidade da série granulocítica da medula e diminuição da contagem de leucócitos no sangue periférico próximo do normal, indicamos o estudo de HLA dos irmãos para TMO.

Para os casos de SMD com excesso de blastos ou com blastos em transformação, que estão com o estado geral comprometido (com hepatoesplenomegalia, anemia e plaquetopenia severa), iniciamos o tratamento como LMA e após remissão indicamos TMO. Nos casos de SMD com excesso de blastos ou blastos em transformação que ao diagnóstico estão clinicamente em bom estado geral, indicamos o TMO logo após o diagnóstico, quando houver doador compatível. Os casos de LMMoC são tratados como LMA.

Summary

Leukemia is the most common malignancy in children. They are acute (acute lymphoblastic leukemia - ALL and acute non lymphoblastic leukemia - ANLL) or chronic (chronic myelocytic leukemia - CML). The ALL accounts 75% of the leukemias; 20% are ANLL and 5% are CML or pre-leukemia diseases.

The incidence of childhood ALL is 1:25.000 children younger than 15 years per year and the peak of incidence occurs between 2 to 5 years of age. The clinical manifestations are usually associated with the organ involvement. Most of these manifestations are similar in the ALL and ANLL but there are some characteristics associated more frequently with ANLL such as: high risk of bleeding, elevated leukocytes count and blasts in the peripheral blood.

The morphology, cytochemistry and immunology studies in the malignant cells are very important for the diagnosis and treatment. Cytogenetic studies have been used associated with the molecular biology programs in new investigations.

Leukemias are classified nowadays using MIC classification (morphologic immunologic and cytogenetic).

Treatment strategy of the acute leukemias consist in a induction period, consolidation and maintenance chemotherapy

and CNS prophylaxis. For the ALL patients with low risk the induction rate is high, the survival and cure rates are around 70%. The new approaches with the treatment is using high doses of chemotherapy during the first period of the treatment. The decision to use the multidrugs protocols is to avoid cells resistance.

Chronic myelocytic leukemias and the pre-leukemias in spite of their rarity require further studies. The better survival must be the goal for the future with less toxicity.

Referências bibliográficas

- AMADORI, S. et al. - Mitoxantrone etoposide and intermediate - dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.*, 9:1210-4, 1991.
- BEHAR, C. et al. - Acute myeloid leukemia (AML) in childhood, a study with mitoxantrone (MITX) from the EORTC children's leukemia Cooperative Group. SIOP XXIV Meeting (abstr) 65, 1992.
- BLANK, J.; LANGE, B. - Preleukemia in children. *J Pediatr.*, 98:565-8, 1981.
- BRANDWEIN, J. M. et al. - Childhood myelodysplasia: suggested classification as myelodysplastic syndromes based on laboratory and clinical findings. *Am J Pediatr Hematol Oncol.*, 12:63-70, 1990.
- CASSILETH, P. A. et al. - Identification of early relapsing patients with adult acute nonlymphocytic leukemia by bone marrow biopsy after initial induction chemotherapy. *J Clin Oncol.*, 2:107-11, 1984.
- CASTRO, H. et al. - Philadelphia chromosome - positive chronic myelocytic leukemia in children: survival and prognostic factors. *Cancer*, 52:721-7, 1983.
- CHAN, H. S.L. et al. - The value of intensive combination chemotherapy for juvenile chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol.*, 5:1960-7, 1987.
- CHOI, S.; SIMONE, J. V. - Acute nonlymphocytic leukemia in 171 children. *Med Pediatr Oncol.*, 2:119-46, 1976.
- CREUTZIG, V. et al. - Myelodysplastic syndromes in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol.*, 9:324-30, 1987.
- DINNDORF, P. A. et al. - Prognostic implications of the antigenic phenotype of acute nonlymphocytic leukemia (ANLL) cells (abstr). *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 5:25, 1986 (abstracts).
- FARBER, S. et al. - Temporary remission in acute leukemia in children produce by folic acid antagonist 4 aminopteroyl glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med*, 238:787-9, 1948.
- FREI, E. - Progress in treatment for the leukemias and lymphomas. *Cancer*, 18:1580-4, 1965.
- GEORGE, S. L. et al. - A reappraisal of the results of stopping therapy in childhood leukemia. *N Engl J Med*, 300:269-73, 1979.
- GOLDMAN, J. M. et al. - Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 314:202-7, 1987.
- HARDISTY, R. M.; TILL, M. M. - Acute leukemia 1959-1964 factors affecting prognosis. *Arch Dis Child*, 43:107, 1968.
- HENZE, G. et al. - Therapiestudie BFM 79/81 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen: Intensivierte Reinduktions therapie für Patienten ngruppen mit unterschiedlichem Rezidivrisiko. *Klin Padiatr.*, 194: 195-203, 1982.
- KANTARJIAN, H. M. et al. - Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. *Am J Medicine*, 83:445-54, 1987.
- KOLLER, C. A.; MILLER, D. M. - Preliminary observations on the therapy of the myeloid blast phase of chronic granulocytic leukemia with plicamycin and hydroxyurea. *N Engl J Med*, 315:1433-8, 1986.
- KRAUSE, J. R. - Granulocytic sarcoma preceding acute leukemia. *Cancer*, 44:1017-21, 1979.
- KURZROCK, R. et al. - Therapy of chronic myelogenous leukemia with recombinant interferon- γ . *Blood*, 70:943-7, 1987.
- LAMPKIN, B. C. et al. - Spontaneous remission of presumed congenital acute nonlymphoblastic leukemia (ANLL) in a karyotypically normal neonate. *Am J Pediatr Hematol Oncol.*, 7:346-9, 1985.
- LUI, P. I. et al. - Autopsy study of granulocytic sarcoma (chloroma) in patients with myelogenous leukemia: Hiroshima-Nagasaki 1949-1969. *Cancer*, 31:948-55, 1973.
- McGLAVE, R. et al. - Unrelated donor bone marrow transplantation therapy for chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 70:877-81, 1987.
- NESBIT, M. E. et al. - Randomized study of 3-years versus 5-years of chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.*, 1:308-16, 1983.
- O'DONNELL, M. R. et al. - Bone marrow transplantation for myelodysplastic and myeloproliferative syndromes. *J Clin Oncol.*, 5:1822-6, 1987.
- PREISLER, H. D. et al. - Prediction of response of patients with acute nonlymphocytic leukemia to remission induction therapy: use of clinical measurements. *Br J Hematol.*, 63:625-8, 1986.
- RIEHM, H. et al. - Acute lymphoblastic leukemia: treatment results in three BFM studies (1970-1981). In: NURPHY, S. B.; GILBERT, J. R. (eds): *Leukemia research: advances in cell biology and treatment*. New York, Elsevier Biomedical, 1983, pp. 251-63.
- RIEHM, H. et al. - The five therapy trials ALL-BFM 1970-1986: a symposium of results (abstr). *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 6:162, 1987 (abstracts).
- RITTER, J.; CREATZIG, U.; SCHELLONG, G. - Treatment results of three consecutive German childhood AML trials: BFM-78, -83 and -87. *Leukemia*, 2 (suppl):59-62, 1992.
- ROBISON, L. et al. - Childhood acute nonlymphoblastic leukemia (ANLL): Association with in utero marijuana (MJ) exposure: a report from the children's Cancer Study Group (CCSG) *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 6:231, 1987 (abstracts).
- SALLAN, S. E. et al. - Clinical and cytogenetic aspects of remission induction of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). Addition of an anthracycline to vincristine and prednisone. *Med Pediatr Oncol.*, 3, 281-7, 1977.
- SANTANA, V. M. et al. - Chlorodeoxyadenosine produces in a high rate of complete hematologic remission in relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.*, 10:364-70, 1992.
- SATHER, H. N. - Statistical evaluation of prognosis factors in ALL and treatment results. *Med Pediatr Oncol.*, 14:158-65, 1986.
- SECKER - WALKER, L. M.; LAWER, S. D.; HARDISTY, R. M. - Prognosis implication of chromosomal findings in acute lymphoblastic leukemia at diagnosis. *Br Med J* 2:1529-31, 1978.
- SILLS, R. H.; STOCKMAN, J. A. - Preleukemia states in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 48:110-2, 1981.
- SIMONE, J. V. et al. - Combined modality therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer*, 35:25-35, 1975.
- SIMONE, J. V. - Factors that influence hematological remission duration in acute lymphocytic leukemia. *Br J Haematol.*, 32:465-8, 1976.
- SMITH, L. K.; JOHNSON, W. - Classification of chronic myelocytic leukemia in children. *Cancer*, 34:670-9, 1974.
- TALPAZ, M. et al. - Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*, 314:1065-9, 1986.
- TUCKER, M. A. et al. - Secondary leukemia after alkylating agents for childhood cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 3:85, 1984 (abstracts).
- URILLER, D. et al. - Duration of therapy (DT) in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 5:609, 1986 (abstracts).
- URILLER, D. R. et al. - The use of prognostic factors in improving the design and efficiency of clinical trials in childhood leukemia. *Cancer Chemother Rep.*, 64:381-392, 1980.
- VOGLER, W. R. et al. - Phase II clinical trial of carboplatina in relapse and refractory leukemia. *Leukemia*, 6:10-72-5, 1992.
- WEGELIUS, R. - Preleukemia states in children. *Scan J Hematol.*, 36 (suppl.):133-9, 1986.
- WOODS, W. G. et al. - Correlation of chromosome abnormalities with patient characteristics, histologic subtype and induction success in children with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *J Clin Oncol.*, 3:3-11, 1985.