

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "JOSE LUIS MIRANDA"  
SANTA CLARA

## Leucemia linfoblástica. Supervivencia y evolución en nuestro medio (1972-1980)\*

Por los Dres.:

BERTA VERGARA DOMINGUEZ\*, AMELIA LEON RODRIGUEZ\*\*\*, EVA G. SVARCH\*\*\*  
y FERNANDO GONZALEZ SEIVANE\*\*\*\*

Vergara Domínguez, B. y otros. *Leucemia linfoblástica. Supervivencia y evolución en nuestro medio (1972-1980)*. Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Se realizó un estudio de 80 niños con LL. Se analizaron la supervivencia y el tiempo de remisión completa, relacionándola con el esquema terapéutico y los factores pronósticos. Los pacientes se clasificaron en tres grupos. El grupo I correspondió a 20 casos tratados antes de iniciarse en nuestro centro el estudio cooperativo del GLATHEM y los grupos II y III se estructuraron en 30 casos cada uno incluidos en el estudio cooperativo. La esperanza de vida de cinco años fue del 40% para todos los niños que entraron en el estudio y de más del 50% para los pacientes incluidos en el GLATHEM. La probabilidad

\* Trabajo presentado en la Universidad de Rostock, RDA junio de 1981.

\*\* Candidata a Doctora en Ciencias Médicas. Profesora de Pediatría. Jefa del servicio de hematología del hospital pediátrico docente "José Luis Miranda".

\*\*\* Especialista de I grado en pediatría.

\*\*\*\* Especialista de I grado en pediatría. Profesora Auxiliar. Investigadora Titular. Jefa del Servicio de Pediatría del Instituto de Hematología e Inmunología.

\*\*\*\*\* Profesor de Pediatría. Jefe del departamento de pediatría del policlínico docente "Chiqui Gómez", Santa Clara.

de mantenerse en remisión completa resultó significativamente mayor en pacientes de riesgo estándar, que en los de alto riesgo. La inmunoterapia con levamisol fue útil para prolongar el estado de remisión completa.

## INTRODUCCION

La leucemia linfoblástica (LL) es una de las enfermedades malignas de la niñez que más progresos terapéuticos ha experimentado en los últimos años. Desde la introducción de los antagonistas del ácido fólico por Farber en 1948<sup>1</sup> hasta nuestros días, el pronóstico de los niños afectados por esta enfermedad ha mejorado notablemente.

El empleo de combinaciones de drogas comenzó en 1951, con la asociación de la prednisona a los antagonistas del ácido fólico.<sup>2</sup> La supervivencia en esa época era corta y pocos pacientes (menos del 1%) sobrevivían más de 5 años.<sup>3</sup> A partir de 1962 se comienzan a utilizar regímenes terapéuticos que combinan múltiples drogas con propósitos curativos.<sup>4,5</sup> Gracias a los progresos terapéuticos alcanzados en los últimos años, más del 90% de los pacientes con LL obtienen remisión completa y alrededor del 50% sobreviven libres de leucemia por cinco años o más.<sup>6-8</sup> El hecho de que gran número de niños permanecen bien después de suspender toda la terapéutica, hace que la enfermedad se considere potencialmente curable.<sup>9</sup>

Los logros obtenidos a través de todos estos años se han relacionado con: introducción de nuevas drogas antileucémicas y un mejor conocimiento de su metabolismo y modo de acción sobre las diferentes fases del ciclo celular; empleo de mejores tratamientos de sostén; un conocimiento más profundo de la biología de la enfermedad, derivada de trabajos experimentales; introducción del tratamiento profiláctico del SNC y creación de centros especializados en el manejo de estos pacientes.<sup>10-12</sup>

Los principales problemas en el tratamiento de la LL son la resistencia a las drogas y el fallo en la erradicación de todas las células leucémicas.<sup>13</sup> Ciertos factores de mal pronóstico al comienzo de la enfermedad, tales como las grandes leucocitosis, la infiltración del mediastino o del SNC, contribuyen al fracaso terapéutico.<sup>14,15</sup> Otros factores de mal pronóstico que se han considerado son: la raza negra, el sexo masculino, los pacientes mayores de 10 años o menores de 2 al momento del diagnóstico, la presencia de una marcada visceromegalia y ciertas características morfológicas de las células leucémicas.<sup>15-17</sup> Actualmente se considera de gran importancia clasificar la LL según la presencia o no de marcadores inmunológicos de tipo T ó B en las células blásticas, pues la LL sin marcadores inmunológicos, que es la más frecuente en el niño, tiene mejor pronóstico.<sup>18</sup> Se ha valorado la posibilidad de que existan subvariedades de LL con diferente pronóstico, las cuales pueden requerir distintos tratamientos.<sup>12,19</sup>

Los protocolos actuales de tratamiento de la LL generalmente comprenden varias fases: inducción a la remisión, intensificación (consolida-

ción), profilaxis del SNC, mantenimiento y reinducciones periódicas. Algunos incluyen la inmunoterapia, aunque su verdadera eficacia en esta entidad ha sido muy discutida.

Un factor que ha contribuido a los avances alcanzados en el tratamiento de la LL es la creación de grupos cooperativos, los cuales emplean protocolos comunes en varias instituciones de uno o varios países, lo que permite evaluar rápidamente los resultados obtenidos.

Cuba forma parte desde 1973 del Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (GLATHEM).<sup>20</sup> Hasta 1979 se habían incluido en este estudio 141 pacientes, de los cuales 60 fueron tratados en el hospital pediátrico docente "José Luis Miranda", de la ciudad de Santa Clara, en estrecha coordinación con el Instituto de Hematología e Inmunología.

Nos proponemos con este estudio evaluar los resultados del tratamiento de la LL en nuestro medio, mediante la correlación de la evolución de la enfermedad con el tratamiento y las características iniciales de los pacientes.

#### MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio de 80 pacientes diagnosticados de LL en el hospital pediátrico docente "José Luis Miranda", de la ciudad de Santa Clara desde enero de 1972 hasta diciembre de 1978, analizándose su evolución hasta enero de 1980. Los pacientes se clasificaron en tres grupos. El grupo I corresponde a 20 casos tratados antes de iniciarse en nuestro centro el estudio del grupo cooperativo GLATHEM. Los grupos II y III, compuestos de 30 casos cada uno, corresponden a los pacientes incluidos en el estudio cooperativo, en dos protocolos distintos de tratamiento.

En el grupo I, el tratamiento no fue totalmente uniforme, pero consistió en líneas generales en: inducción a la remisión con vincristina (VCR) y prednisona, mantenimiento de la remisión con methotrexate (MTX) oral solamente y reinducciones cada seis meses con VCR y prednisona administradas durante un mes. La única profilaxis del SNC utilizada fue una dosis de methotrexate intratecal cada tres meses. En los grupos II y III se utilizaron esquemas terapéuticos muy similares. El tratamiento de inducción consistió en VCR y prednisona añadiéndose rubidomycina en los pacientes de "alto riesgo" y en aquéllos que no respondían al tratamiento anterior. Se utilizó un curso de intensificación con ciclofosfamida y citosina arabinósido (en el grupo II se administró sólo al 50% de los casos). Como drogas de mantenimiento se usaron la 6-mercaptopurina (6-MP) y el MTX oral, con pequeñas variaciones en la dosis y forma de administración de la 6-MP. Las reinducciones en el grupo II se realizaron todas con VCR y prednisona cada tres meses, mientras que en el grupo III, éstas fueron más frecuentes en la etapa inicial y se alternaron ciclos de VCR y prednisona con otros de ciclofosfamida y citosina arabinósido en el 50% de los casos. La principal diferencia que existió en el trata-

miento de estos dos grupos fue en la profilaxis del SNC, que consistió en irradiación craneal con  $CO^{60}$  más methotrexate intratecal en el grupo II y methotrexate más dexametasona intratecal, sin irradiación craneal, en el grupo III. En el 50% de los pacientes de ambos grupos, se utilizó inmunoterapia con levamisol. La duración del tratamiento fue de cuatro años. Se compara la sobrevida de los pacientes incluidos en el GLATHEM (grupos II y III) con la de los pacientes tratados previamente (grupo I). Se compara también la evolución de los grupos II y III. Se analiza la evolución de los pacientes según los factores pronósticos, catalogándose como de "alto riesgo" la presencia de leucocitosis de  $20\,000 \times mm^3$ , las adenopatías mediastínicas, la presencia de una hepatomegalia o esplenomegalia de 5 cm o más, los pacientes de la raza negra y la infiltración inicial de SNC.

Los que no tenían ninguna de estas características, se catalogaron como de riesgo estándar. Se comparan, además, la evolución de los que recibieron o no inmunoterapia con levamisol.

Para el análisis de los resultados se utilizó la prueba del chi cuadrado y el método de la supervivencia actuarial.<sup>21,22</sup>

## RESULTADOS

### *Resultados de la inducción*

Del total de los pacientes 2 fallecieron el día del ingreso, por lo que iniciaron la inducción 78 casos. En el grupo I obtuvieron remisión completa 14 de 20 pacientes (74%), mientras que en los pacientes incluidos en el GLATHEM se obtuvo remisión completa en 55 casos de 60 niños (93%). En relación con los grupos II y III, la remisión completa se obtuvo en el 90 y 96%, respectivamente (cuadro I).

### *Sobrevida y mantenimiento de la remisión completa*

La supervivencia global de toda la serie muestra una esperanza de vida de cinco años para el 40% de los pacientes (gráfico 1).

Al comparar el curso clínico de los pacientes del grupo I con aquéllos incluidos en el GLATHEM a los 80 meses del diagnóstico, se observa una diferencia estadísticamente significativa en el número total de recaídas, así como en el número de recaídas hematológicas (cuadro II). Mientras que en el grupo I sólo el 15% de los pacientes sobrevivieron por cinco años y sólo el 10% sobrevive a los 80 meses de evolución. La probabilidad de sobrevida a los 80 meses para los pacientes incluidos en el GLATHEM es del 53%,  $p < 0,05$  (gráfico 2).

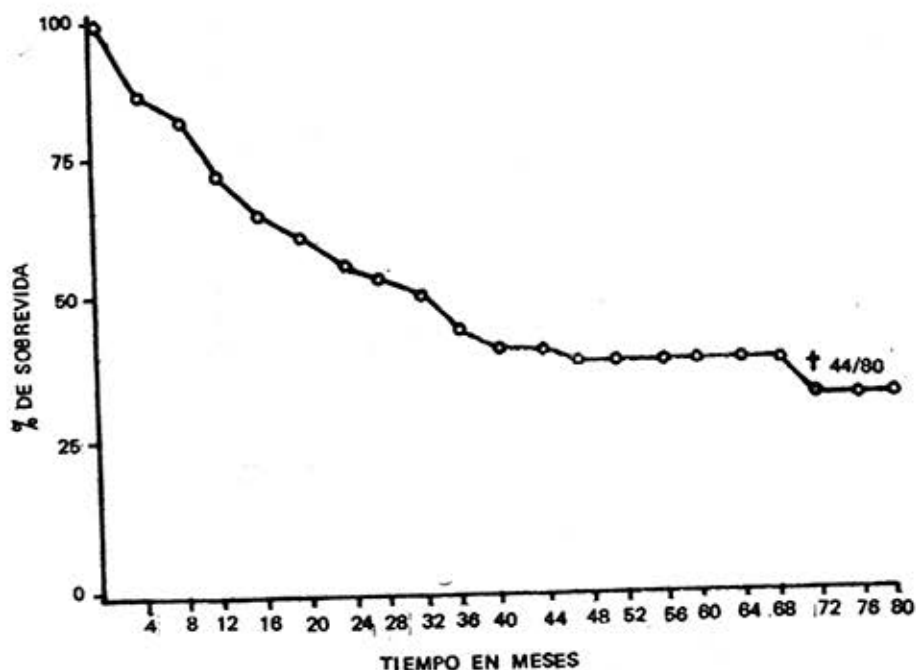
En relación con el mantenimiento de la remisión completa, se observa que de acuerdo con el método actuarial, el 48% de nuestros pacientes incluidos en el GLATHEM puede mantener este estado por 3 años y el 42% por 5 años. La probabilidad de estos pacientes de mantenerse en remisión completa y hematológica por más de 6 años es del 37 y 52%, respectivamente (gráfico 3).

**CUADRO I**  
**RESULTADOS DE LA INDUCCION (78 NIÑOS)**

Resultados	Grupo I		Grupo II		Grupo III		GLATHEM (Grupos II-III)	
	No. de pacientes	%	No. de pacientes	%	No. de pacientes	%	No. de pacientes	%
Remisión completa	14	73,6	27	90	28	96,5	55	93,2
No remisión	1	5,2	1	3,3	—	—	1	1,6
Infiltración inicial del SNC	1	5,2	1	3,3	—	—	1	1,6
Fallecidos durante la inducción	3	15,7	1	3,3	1	3,4	2	3,3
<b>Total</b>	<b>19</b>		<b>30</b>		<b>29</b>		<b>59</b>	

Gráfico 1

SUPERVIVENCIA GLOBAL DE TODA LA SERIE



CUADRO II

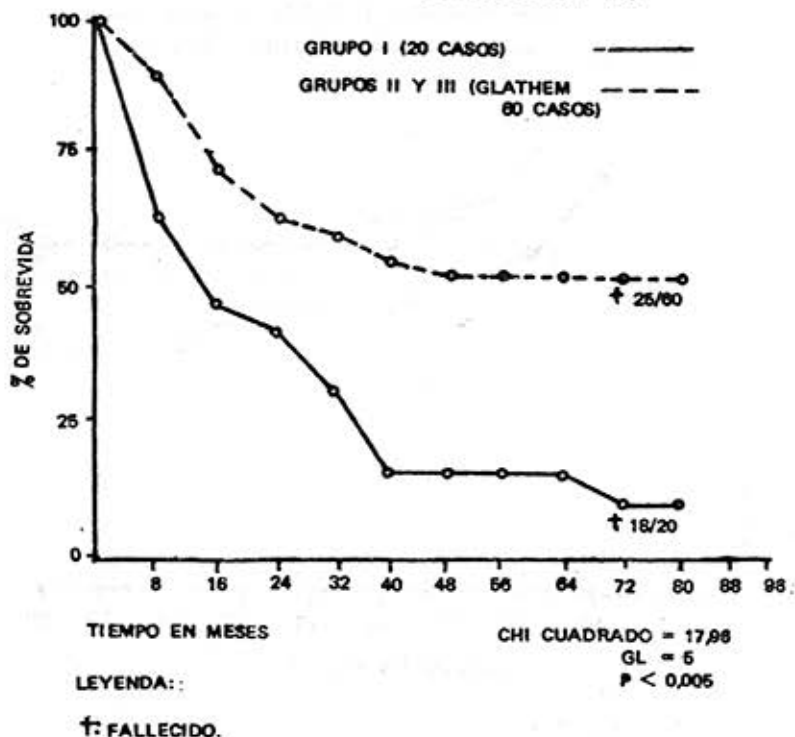
EVOLUCION DE LOS PACIENTES A LOS 80 MESES DE INICIADO EL ESTUDIO  
GRUPO I VS. GRUPO II Y III (GLATHEM)

Evolución	Grupo I (14 pacientes)		Grupos II y III (55 pacientes)		Valor de P
	No. de pacientes	%	No. de pacientes	%	
Recaída inicial	12	85,7	27	49,0	a) P < 0,01
SNC	3	21,4	7	12,7	b) NS
Médula ósea	9	64,2	18	32,7	c) P < 0,05
SNC + médula ósea	—	—	1	1,8	
Testículos	—	—	1	1,8	
Remisión completa continua	1	7,1	25	45,4	d) P < 0,01
Remisión hematológica continua	2	14,2	31	56,3	e) P < 0,00
Sobreviven	2	12,2	34	61,8	f) P < 0,05

X<sup>2</sup>

Gráfico 2

COMPARACION DE LA SOBREVIVENCIA DEL GRUPO I Y LOS CASOS INCLUIDOS EN EL GLATHEM (GRUPOS II Y III)



No se observó una diferencia significativa en el número de recaídas menígeas ni hematológicas entre los pacientes del grupo III sometidos a profilaxis del SNC con MTX intratecal solamente, con aquellos del grupo II que recibieron MTX intratecal más irradiación craneal (cuadro III). Como podemos observar en el gráfico 4, el tiempo de remisión completa de ambos grupos es similar.

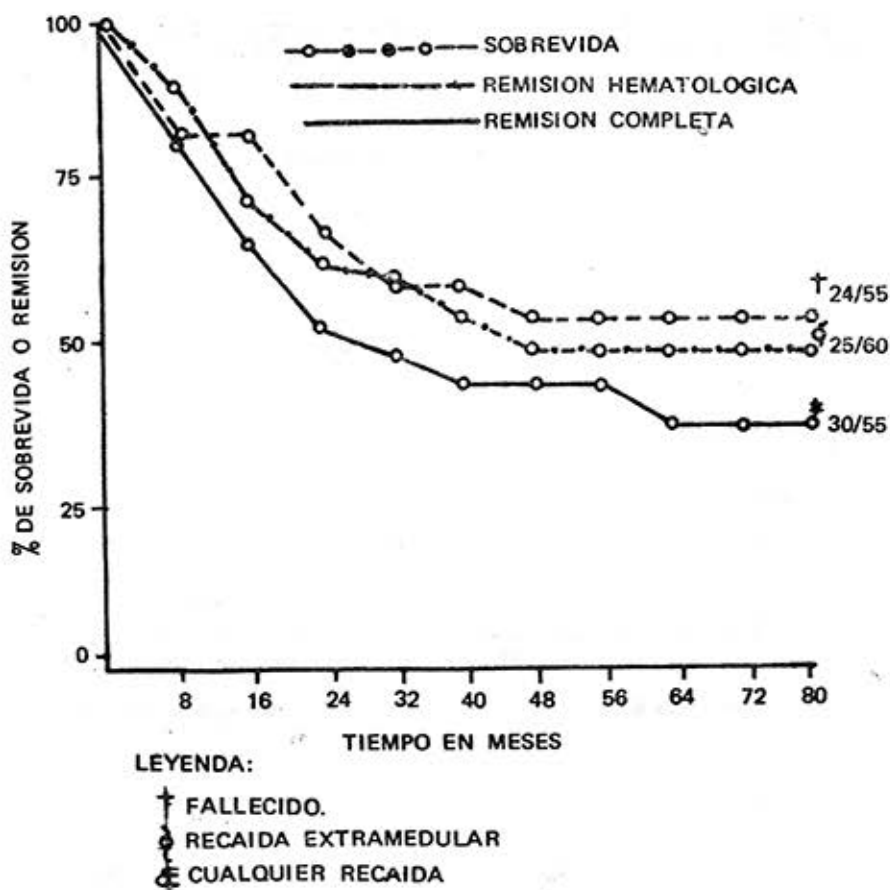
#### Factores pronósticos

Al relacionar la evolución de los pacientes con los factores pronósticos, se observa que la leucocitosis predominó en los pacientes de evolución desfavorable. Todos los casos con adenopatías mediastínicas o infiltración del SNC pertenecen a este grupo. No se encontraron diferen-



Gráfico 3

DURACION DE LA REMISION COMPLETA, REMISION HEMATOLOGICA Y SOBREVIDA DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL GLATHEM (60 CASOS)



cias apreciables en relación con la raza o con la presencia o ausencia de visceromegalia entre los pacientes en remisión completa y aquéllos que sufrieron recaídas (cuadro IV).

Como se aprecia en el gráfico 5, el 65% de los pacientes de riesgo estándar tiene la probabilidad de mantenerse en remisión completa por más de 6 años, comparado con sólo 19% de los pacientes de "alto riesgo",  $p < 0,005$ .

#### Resultados de la inmunoterapia

La inmunoterapia restaurativa con levamisol ha mostrado efectividad en nuestro estudio. De acuerdo con el método actuarial, la probabilidad



### CUADRO III

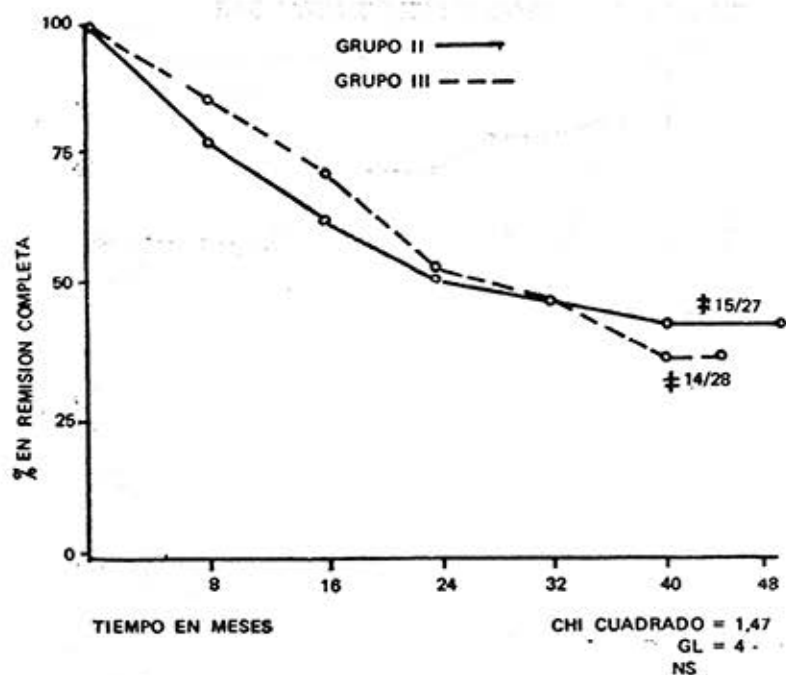
COMPARACION DE LA EVOLUCION A LOS 40 MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO  
GRUPO II VS. GRUPO III (GLATHEM)

Evolución	Grupo II		Grupo III		Valor de p
	No. de pacientes	%	No. de pacientes	%	
Recaída inicial					
Médula ósea	10	37,0	7	25,0	a) NS
SNC	2	7,4	5	17,0	b) NS
Otro sitio	0	0	0	0	
Fallecido en remisión completa inicial	0	0	2	7,1	
Permanecen en remisión completa	15	55,5	14	50,0	c) NS
Total	27		28		

$\chi^2$

Gráfico 4

DURACION DE LA REMISION COMPLETA. GRUPO II VS. GRUPO III



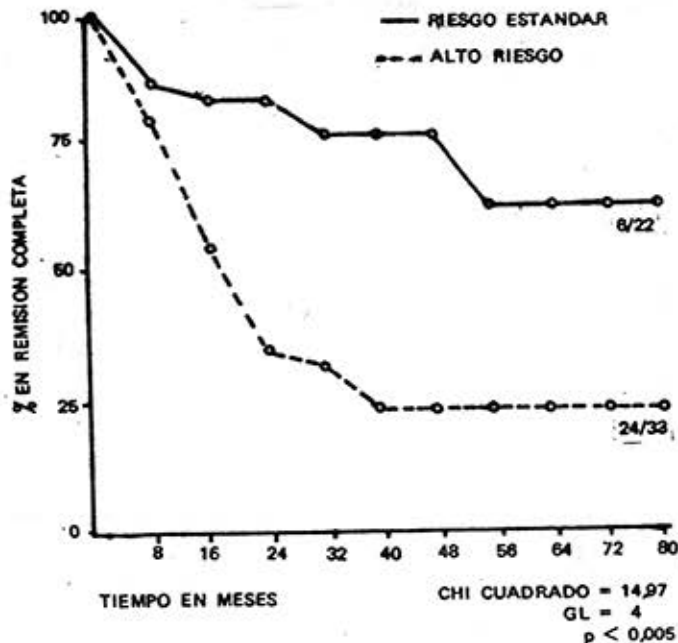
### CUADRO IV

CORRELACION ENTRE DIFERENTES FACTORES PRONOSTICOS AL COMIENZO DE LA ENFERMEDAD Y LA EVOLUCION (GLATHEM, 60 PACIENTES)

Factores pronósticos	En remisión completa 25 pacientes		Recaídas o fallecidos 32 pacientes		
	No. de pacientes	%	No. de pacientes	%	
Sin ningún factor de mal pronóstico	13	52,0	5	15,6	a) P < 0,05
Raza negra o mestiza	5	20,0	7	21,8	
Visceromegalia marcada	3	12,0	5	15,6	
Leucocitosis de 20 000 mm <sup>3</sup>	6	24,0	16	50,0	b) P < 0,05
Ensanchamiento mediastínico	—	—	7	21,0	
Infiltración del SNC	—	—	1	3,1	
Niños mayores de 10 años o menores de 2	2	0,8	5	15,1	c) NS

Gráfico 5

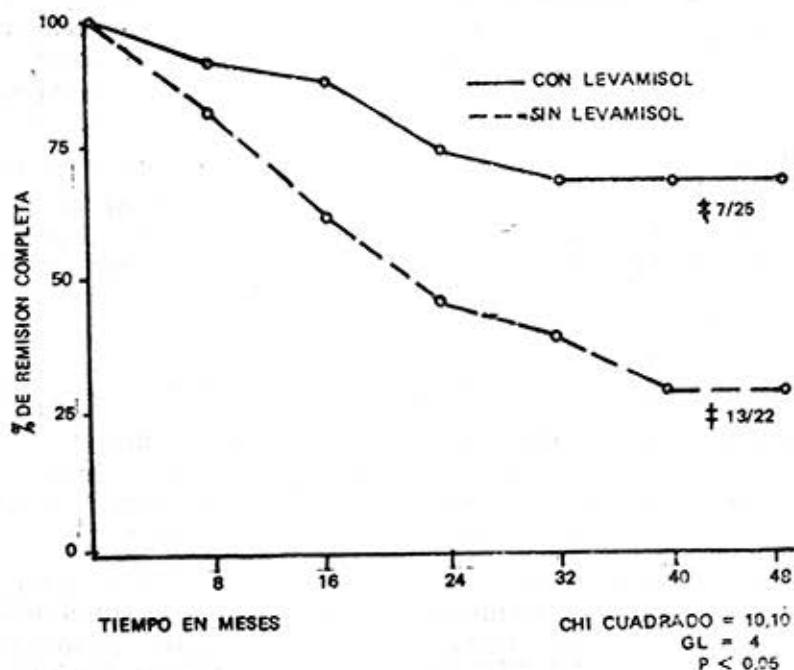
DURACION DE LA REMISION COMPLETA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO Y RIESGO ESTANDAR



de mantenerse en remisión completa por 4 años o más es del 70%, para los pacientes que recibieron el medicamento y sólo del 30% para los que no lo recibieron,  $p < 0,05$  (gráfico 6).

Gráfico 6

DURACION DE LA REMISION COMPLETA CON O SIN LEVAMISOL (47 CASOS)



## DISCUSION

El número de pacientes que obtuvo remisión completa fue significativamente mayor en los pacientes incluidos en GLATHEM, que en aquéllos tratados previamente. Esta diferencia puede ser explicada en parte por el hecho de que en los pacientes incluidos en el GLATHEM se utilizaron VCR y prednisona en todos los casos, agregándose rubidomycina en aquéllos de "alto riesgo" o con fallas en el esquema anterior, mientras que el grupo I el tratamiento no fue totalmente uniforme (2 pacientes recibieron 6-MP y prednisona) y en ningún caso se usó rubidomycina. Sin embargo, consideramos que los mejores resultados en los grupos II y III fueron influenciados también por la mayor experiencia obtenida, lo que ha permitido una disminución evidente de los fallecidos al comienzo de la enfermedad. En varios estudios realizados en el St. Jude Hospital

de 1962 a 1973, se informó el 92% de remisión completa en un total de 434 niños con LL. En la mayoría de estos estudios se empleó sólo VCR y prednisona; sin embargo, la asociación de rubinomycina o L-asparaginasa en algunos de ellos determinó la elevación de los porcentajes de remisiones completas alrededor del 95% de los casos.<sup>6,22</sup>

En los últimos años se ha demostrado que aquellos pacientes que reciben una quimioterapia más intensiva durante la fase de inducción, obtienen remisiones completas de mayor duración.<sup>23</sup>

La utilización de esquemas de tratamiento más agresivos y mejor controlados ha determinado un aumento evidente en la supervivencia de nuestros pacientes. Una esperanza de vida de cinco años puede esperarse en más del 50% de nuestros pacientes incluidos en el GLATHEM. Nuestros resultados coinciden con los informados por otros autores.<sup>24-28</sup>

En los últimos años se le concede gran importancia a la duración de la remisión completa como parámetro de valor pronóstico, pues se ha demostrado que una remisión completa mantenida por un período de 30 a 36 meses constituye la primera meta para predecir una supervivencia prolongada y posible cura de un considerable número de pacientes.<sup>13,15</sup> Se ha demostrado que aproximadamente el 80% de los pacientes que permanecen en remisión completa por 2,5 a 3 años, puede mantener este estado por varios años, aun después de suspendido todo el tratamiento.<sup>9</sup>

El número de niños afectados de LL que se mantienen libres de la enfermedad por cinco años ha ido aumentando en los últimos años como resultado de los progresos alcanzados en el tratamiento de esta entidad, habiéndose informado entre el 40 y el 50% por varios autores.<sup>6,19,25</sup>

El empleo de methotrexate intratecal más dexametasona ha mostrado ser efectivo como tratamiento profiláctico de la leucemia del SNC en nuestros pacientes, pues no existieron diferencias significativas con respecto a las recaídas del SNC entre el grupo III que recibió sólo este tratamiento y el grupo II, que recibió CO<sup>60</sup> en cráneo más MTX intratecal.

En la totalidad de los niños incluidos en el protocolo 1-LA-76 del GLATHEM que recibieron como profilaxis del SNC methotrexate intratecal solamente, no se observaron diferencias significativas en el número de recaídas meníngeas al compararlos con el esquema anterior en que habían sido irradiados.

*Hagbin y colaboradores*<sup>27</sup> informaron también resultados beneficiosos.

En años recientes se han realizado algunos ensayos clínicos con el empleo del levamisol como terapia inmunorrestaurativa con resultados variables en sujetos con afecciones neoplásicas de diversa índole.<sup>28,29</sup>

En nuestro estudio, la duración de la remisión completa fue significativamente mayor en pacientes que recibieron levamisol, que en aquellos que no lo recibieron.

Resultados similares fueron señalados por *Pavlovsky y colaboradores*<sup>30</sup> en la evolución de un total de 380 niños de todo el estudio cooperativo.

## SUMMARY

Vergara Domínguez, B. et al. *Lymphoblastic leukemia. Survival and evolution in our environment. (1972-1980)*. Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

A study of 80 children with lymphoblastic leukemia was carried out. Survival and complete remission time were analyzed, relating them to therapeutical scheme and prognosis factors. Group I corresponded to 20 cases treated before starting in our hospital the GLATHEM cooperative study, and groups II and III were structured with 30 cases each one, included in the cooperative study. Five year hope of life was 40% for all the children included in the study and more than 50% for patients included in GLATHEM. Possibility of remaining in complete remission was significantly higher in patients with standar risk than in patients with high risk. Immunotherapy with levamisol was useful in order to prolongate complete remission state.

## RÉSUMÉ

Vergara Domínguez, B. et al. *Leucémie lymphoblastique. Survie et évolution dans notre milieu (1972-1980)*. Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Dans une étude portant sur 80 enfants atteints de leucémie lymphoblastique, il a été analysé la survie et le temps de rémission complète, en établissant le rapport avec le schéma thérapeutique et les facteurs pronostiques. Les patients ont été classifiés en trois groupes. Le groupe I comprenait 20 cas traités avant de commencer dans notre centre l'étude coopérative du GLATHEM, et les groupes II et III comprenaient 30 cas chacun, compris dans l'étude coopérative. L'espérance de vie à cinq ans a été de 40% pour tous les enfants compris dans l'étude, et de plus de 50% pour les patients inclus dans le GLATHEM. La probabilité de se maintenir en rémission complète a été significativement supérieure chez les patients à risque standar, par rapport aux patients à haut risque. L'immunothérapie avec lévamisol a été utile pour prolonger l'état de rémission complète.

## BIBLIOGRAFIA

1. Farber, S.; L. K. Diamond; R. D. Mercer et al: Temporary remission in acute leukemia in children produced by feliccacid antagonist, 4-aminopteroyl glutamic acid (aminopterin). N Engl J Med 238: 787-793, 1948.
2. Farber, S.; R. Toch; E. M. Sears; D. Pinkel: Advances in chemotherapy of cancer in man. Adv Cancer Res 4: 1-71, 1956.
3. Buchernal, J. H.: Long-term survivors in acute leukemia and Burkitt's tumors. Cancer 21: 595-599, 1968.
4. Hernández, G. P.; O. Hustu; L. Borella; C. Halton; D. Pinkel: A study of "total therapy" of acute lymphocytic leukemia in children. J Pediatr 72: 399-408, 1968.
5. Pinkel, D.; J. Simone; O. Hustu; R. J. A. Aur: Nine year's experience with "total therapy of childhood acute lymphocytic leukemia" Pediatrics 50: 246-251, 1972.
6. Simone, J. V.; R. J. A. Aur; O. Hustu; M. S. Verzosa; D. Pinkel: Combined modality therapy of acute lymphocytic leukemia. Cancer 35: 25-35, 1975.
7. Aur, R. J. A.; J. V. Simone; H. O. Hustu; M. S. Verzosa; D. P. Pinkel: Cessation of therapy during complete remission of childhood acute lymphocytic leukemia. N Engl J Med 291:1230-1234, 1974.
8. Haghbin, M.; C. C. Tan; B. D. Clarskon; et al: Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia (L-2 Protocol). Cancer 33: 1491-1498, 1974.

9. *George, S. L.; R. J. A. Aur; A. M. Mauer; J. V. Simone:* A reappraisal of the results of stopping therapy in childhood leukemia. *N Engl J Med* 300: 269-273, 1979.
10. *Mc Elwain, T. J.:* Cancer in children. Clinical management 1st. ed., Edited by Springer Verlag. Berlin, 1975. Pp. 149-161.
11. *Lanzkowsky, P.:* Pediatric Hematology-Oncology. Mc Grow-Hill Book Company, New York, 1980.
12. *Svarch, E. y otros:* Tratamiento de la leucemia linfoblástica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 37: 707-719, 1980.
13. *Pinkel, D.:* The Ninth Annual David Karmfsky Lecture. Treatment of acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 43: 1128-1137, 1979.
14. *Miller, D. R.:* Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 27:269-291, 1980.
15. *Simone, J. V.; M. Verzosa; J. A. Rudy:* Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 36: 2099-2108, 1975.
16. *Szkló, M.; L. Gordis; J. Tonasia; et al.:* The changing survivorship of white and black children with leukemia. *Cancer* 42: 59-66, 1978.
17. *Janka, G. E.; S. Teige Singer; R. J. Haas et al.:* Lymphoblast cell size prognosis in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Blut* 37: 89-94, 1978.
18. *Brouet, J. C.; F. Valensi; M. T. Daniel; et al.:* Immunological classification of acute lymphoblastic leukemias. Evaluation of its clinical significance in a hundred patients. *Br J Haematol* 33:319-327, 1976.
19. *Frei E.; E. S. Stephen:* Acute lymphoblastic leukemia: Treatment. *Cancer* 42: 828-838, 1978.
20. *Sackmann-Muriel, F.; E. Svarch; M. Eppinger-Helef; J. L. Braier; S. Pavlovsky; L. Guman; B. Vergara et al.:* Evaluation of intensification and maintenance Programs in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 42: 1730-1742, 1978.
21. *Font, L.:* Programa para el cálculo de la supervivencia actuarial, test de significación y gráficas. Departamento de Informática del Instituto de Oncología y Radiobiología. La Habana, 1974.
22. *Aur, R. J. A.; J. V. Simone; M. S. Verzosa; H. O. Hustu; L. E. Barker; D. P. Pinkel, et al.:* Childhood acute lymphocytic leukemia. Study VIII *Cancer* 42: 1223-2134, 1978.
23. *Simone, J. V.:* Factors that influences haematological remission duration in acute lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 32:465-472, 1976.
24. Medical Research Council of Great Britain: Working Party on leukemia in childhood. Treatment of acute lymphoblastic leukemia: effect of prophylactic therapy against central nervous system leukemia. *Br Med J* 2: 381-383, 1973.
25. *Zuelzer, W. W.:* Childhood leukemia. A perspective. *Johns Hopkins Med J* 142: 115-127, 1978.
26. *Sackmann-Muriel, F.; S. Pavlovsky; J. L. Braier et al.:* Effectiveness of prevention of C. N. S. leukemia with intrathecal methotrexate and dexamethasone in acute lymphoblastic leukemia. Presented in 5th. Annual Meeting of American Association Cancer Res; New Orleans, May., 1979.
27. *Hagbin, M. C.; B. D. Clarkson; J. H. Buchernal et al.:* Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children with "prophylactic" intrathecal methotrexate and intensive systemic chemotherapy. *Cancer Res* 35: 807-811, 1975.
28. *Hortobagayi, G. N.; J. N. Gutterman; G. H. Blumenschein et al.:* Combined chemoimmunotherapy for advanced breast cancer. A comparison of B. C. G. and levamisole. *Cancer* 43: 1112-1122, 1979.

29. *Lichtenfeld, L.; P. H. Wiernik; D. C. Shotridge*: Phase I trial of levamisole in patients with non-resectable bronchogenic carcinoma in control of neoplasia by modulation of the immune system. Edit. by M. A. Chirigos, Raven Press, New York, 1977. Pp. 135-145.
- 30 *Pavlovsky, S.; G. Garay; Sackman-Muriel; Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA)*: Levamisole therapy during maintenance of remission in patients with acute lymphoblastic leukemia. Abstracts of the Second International Conference Immunotherapy of Cancer. April 28-30, 1980. P. 27.

Recibido: 22 de febrero de 1983.

Aprobado: 13 de abril de 1983.

*Dra. Berta Vergara Dominguez*  
Hospital pediátrico docente "José Luis Miranda"  
Avenida 26 de Julio y 1ra.,  
Reperto Escambray, Santa Clara,  
Villa Clara.