

# Recidiva da leucemia linfoblástica na criança: experiência do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG (1988-2005)

## *Relapse of acute lymphoblastic leukemia in child: experience of the Division of Hematology – Hospital das Clínicas da UFMG (1988-2005)*

Claudia de Souza<sup>1</sup>; Marcos Borato Viana<sup>2</sup>; Benigna Maria de Oliveira<sup>3</sup>

### RESUMO

**Objetivos:** Analisar a evolução de crianças com primeira recidiva da leucemia linfoblástica (LLA) e identificar fatores prognósticos para segunda recidiva ou óbito. **Métodos:** Análise retrospectiva de 95 pacientes com recidiva da LLA tratados no Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, entre 1988 e 2005. **Resultados:** A idade ao diagnóstico inicial variou de 3 meses a 15,2 anos (mediana de 6 anos); 53 crianças eram do sexo masculino. A recaída medular isolada ou combinada ocorreu em 81% dos casos e a recaída extramedular isolada em 19%. Sessenta crianças alcançaram a segunda remissão. Todas foram submetidas ao tratamento com drogas citostáticas e em nenhuma criança com LLA em segunda remissão foi feito transplante de medula óssea. A probabilidade estimada de sobrevida global em 10 anos para todo o grupo foi de 16,1% (IC 95%: 9,3% - 24,6%). O óbito ocorreu em 77 crianças e a doença em atividade foi a principal causa. Os pacientes foram estratificados em 3 subgrupos: recidiva muito precoce (primeiros 18 meses desde o diagnóstico inicial), recidiva precoce (entre 18 e 30 meses) e recidiva tardia (mais de 30 meses após a data do diagnóstico inicial). A probabilidade estimada de sobrevida livre de eventos em 10 anos para cada um desses grupos foram, respectivamente, 2,2% (IC 95%: 0,2%-10%), 12,5% (IC 95%: 3,1%-28,7%) e 32,5% (IC 95%: 14,6%-51,9%;  $p < 0001$ ). **Conclusões:** A duração da primeira remissão foi a única variável estatisticamente significativa que influenciou o prognóstico das crianças com recidiva da LLA.

**Palavras chave:** Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Quimioterapia; Recidiva; Prognóstico; Mortalidade.

<sup>1</sup> Mestre. Serviço de Hematologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Doutor. Professor titular, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>3</sup> Doutora. Professora adjunta, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

### ABSTRACT

**Objectives:** To follow up children in first relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and to identify prognostic factors for a second relapse or death. **Methods:** Retrospective analysis of 95 patients with relapse of ALL followed at Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil, between 1988 and 2005. **Results:** The age at initial diagnosis varied from 3 months to 15.2 years (median 6 y); 53 were male. Isolated or combined marrow relapse occurred in 81% of cases and isolated extramedullary relapse in 19%. Sixty children reached the second remission. They all were given cytostatic drugs and no ALL children in second remission were transplanted. The estimated probability of overall survival at 10 years from relapse was 16.1% (95% CI: 9.3% - 24%) for all 95 children. 77 children died and most of them were again in relapse. Patients were stratified into 3 subgroups according to time to first relapse: very early (within 18 months from initial diagnosis), early (from 18 to 30 months), and late relapsing children (later than 30 months). The estimated probability of event-free survival at 10 years for these 3 subgroups

Serviço de Hematologia – Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - MG, Brasil

Endereço para correspondência:  
Marcos Borato Viana  
Faculdade de Medicina da UFMG, Departamento de Pediatria  
Av. Alfredo Balena, 190  
Belo Horizonte - MG - Brazil  
CEP: 30130-100  
E-mail: vianamb@gmail.com

were 2.2% (95% CI: 0.2%-10%), 12.5% (95% CI: 3.1%-28.7%), and 32.5% (95% CI: 14.6%- 51.9%), respectively ( $p < 0.0001$ ). Conclusions: The duration of first remission remained the only statistically significant variant to predict the prognosis of relapsed children with ALL.

Key words: Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Drug Therapy; Recurrence; Prognosis; Mortality.

## INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica (LLA) é a neoplasia mais comum na infância. Apesar dos altos índices de cura, 20% a 30% das crianças têm sua primeira remissão interrompida com a recaída.<sup>1-3</sup>

O sítio de recaída pode ser medular - isolada ou combinada com algum sítio fora da medula - ou apenas extramedular, quando ocorre em qualquer órgão ou tecido, como sistema nervoso central (SNC), testículos, olhos, ovário, útero ou outros órgãos.

A recidiva pode ser classificada em muito precoce, precoce e tardia, de acordo com a duração da primeira remissão. Não há uma definição padronizada para esses termos e nem todos os trabalhos incluem a categoria intermediária.<sup>4</sup> O grupo alemão *Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse Berlin-Frankfurt-Münster* (ALL-REZ BFM), classifica as recaídas em *muito precoces* quando ocorrem até dezoito meses após a data do primeiro diagnóstico, *precoce* se ocorrem entre o intervalo de dezoito meses e trinta meses, e *tardias* quando as recaídas manifestam-se após trinta meses.<sup>5</sup>

Os principais fatores prognósticos capazes de influenciar a sobrevida das crianças com recidiva são a duração da primeira remissão, o local acometido e a imunofenotipagem da LLA primária.<sup>1,6-8</sup>

Vários trabalhos mostraram que a duração da primeira remissão foi a variável mais significativa em influenciar a sobrevida livre de eventos e que as crianças com recidivas tardias tiveram melhor prognóstico do que aquelas com recidivas precoces.<sup>9-16</sup>

O sítio de recaída também tem sido considerado uma variável de grande impacto no prognóstico dessas crianças. As crianças com recaída extramedular isolada, principalmente aquelas com envolvimento testicular, tiveram melhor prognóstico.<sup>4</sup>

As crianças com LLA-T ou com o cromossomo Philadelphia positivo (Ph1+) ou seu equivalente molecular, a fusão gênica bcr-abl, apresentaram evolução desfavorável em diversos estudos.<sup>3,6,11-15,17</sup> Já as crianças com translocação t(12; 21) (p13;

q22) ou seu equivalente molecular, a fusão entre os genes TEL-AML, tiveram uma segunda remissão mais prolongada<sup>4</sup> e apresentaram resposta satisfatória ao tratamento com drogas citostáticas.<sup>14</sup> Alguns fatores biológicos tais como variantes da interleucina 10 e do receptor do fator de necrose tumoral também seriam capazes de influenciar a resposta terapêutica e a sobrevida livre de eventos das crianças que apresentam recidiva da LLA.<sup>5,18</sup>

O tratamento das recidivas pode ser feito com quimioterapia combinada, radioterapia e transplante de medula óssea (TMO), seja ele autólogo ou alogênico. Os resultados, em geral, são insatisfatórios. Observa-se que muitas intuições não possuem protocolos padronizados de tratamento e não têm definida a melhor escolha terapêutica.<sup>1,2,11,12,19</sup> As crianças com recidiva precoce, em segunda remissão, tratadas com o transplante alogênico de medula óssea apresentam melhor prognóstico do que as tratadas com quimioterapia.<sup>20-22</sup> Já as crianças com recaídas tardias ou com recaídas extramedulares isoladas podem ter resultados satisfatórios quando tratadas apenas com essas drogas citostáticas<sup>2,23</sup>, tornando controverso o papel do TMO nestes casos, exceto para aqueles em que haja outro fator de mau prognóstico associado, tais como as translocações cromossômicas t(9;22) e t(4;11) ou leucemia com imunofenótipo T.<sup>20,24</sup>

Os objetivos do presente estudo são analisar a evolução das crianças com recidiva da LLA diagnosticadas e tratadas no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) e avaliar a influência de fatores prognósticos para a ocorrência de uma segunda recidiva e para a sobrevida global.

## CASUÍSTICA E MÉTODO

Este estudo clínico e retrospectivo foi realizado com base na revisão dos prontuários. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido para os pacientes que apresentaram recidiva da doença e que se encontravam vivos e em acompanhamento no HC-UFMG na época da realização da pesquisa. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG.

Foram incluídos no estudo os pacientes portadores de LLA com idade inferior a 16 anos, acompanhados no HC-UFMG, submetidos aos

protocolos de tratamento do Grupo Cooperativo Mineiro para Tratamento de Leucemias Agudas (GCMTLA, janeiro de 1988 a fevereiro de 1994)<sup>24</sup> e do Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento de Leucemia Infantil (GBTLI-93, março de 1994 a fevereiro de 2001)<sup>25</sup> e que apresentaram recidiva da doença no período de agosto de 1988 até janeiro de 2005. Os protocolos estão descritos nas respectivas referências. Basicamente, ambos os esquemas preconizavam o uso de 4 drogas na fase de indução (vincristina, prednisona, daunorrubicina e l-asparaginase), consolidação da remissão com metotrexato por via endovenosa (500 mg/m<sup>2</sup> no GCMTLA e 2g/m<sup>2</sup> no GBTLI-93) e 6-mercaptopurina oral, seguidos por reindução com as 4 drogas da indução e, finalmente, manutenção da remissão com 6-mercaptopurina e metotrexate (para o GCMTLA e o grupo de risco padrão no GBTLI-93) ou com rodízio de várias drogas no primeiro ano de manutenção e, a seguir, 6-mercaptopurina e metotrexato até completar 2 anos ou 2 anos e meio de tratamento, para o grupo de alto risco no GBTLI-93.

**Métodos estatísticos:** O método de Kaplan-Meier<sup>26</sup> foi utilizado para estimar as probabilidades de sobrevida global (tempo decorrido da primeira recidiva ao óbito, independente da causa) e de sobrevida livre de um segundo evento (tempo decorrido entre a primeira recidiva e a ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: óbito, ocorrência de segunda recidiva da doença em qualquer sítio, ou segunda neoplasia). O teste de log-rank foi utilizado para comparação entre as curvas de sobrevida.

Foi adotado como estatisticamente significativo o valor de  $p < 0,05$ . As variáveis cujo nível de significância estatística na análise univariada foi menor ou igual a 0,2 foram incluídas no modelo multivariado inicial, segundo o método de regressão de Cox.<sup>27</sup>

## RESULTADOS

De 345 crianças com diagnóstico LLA, 137 crianças apresentaram recidiva da doença. Destas, 95 foram estudadas retrospectivamente, sendo que 48 crianças foram tratadas inicialmente com o protocolo do GCMTLA e 47 com o protocolo do GBTLI-93. As causas das perdas foram: 34 crianças

do GCMTLA que não receberam tratamento no HC-UFMG, 2 crianças com idade superior a 16 anos ao diagnóstico inicial e 6 crianças com registro incompleto dos dados nos prontuários.

Cinquenta e seis por cento das crianças eram do sexo masculino (53/95). A idade das crianças, ao diagnóstico inicial da LLA, variou de três meses a 15,2 anos (mediana de seis anos).

A contagem de leucócitos ao primeiro diagnóstico variou de 800 leucócitos/mm<sup>3</sup> a 586.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> (mediana de 19.600 leucócitos/mm<sup>3</sup>).

Imunofenotipagem inicial não foi feita em nenhuma criança do GCMTLA. Dentre as 40 crianças do GBTLI-93 com imunofenotipagem, 20 foram classificadas como CD10 positivas, 8 como CD10 negativas e 12 como LLA-T.

A imunofenotipagem no momento da recidiva foi feita em apenas 11 das 95 crianças, sendo 6 do GCMTLA e 5 do GBTLI-93. Duas crianças do GBTLI-93 fizeram o exame de imunofenotipagem ao primeiro diagnóstico e à recidiva; os resultados foram coincidentes: LLA de células de linhagem B e LLA-T, respectivamente.

A LLA foi diagnosticada, quando da recidiva, pela morfologia das células blásticas na medula óssea, em 89 das 95 crianças estudadas. Nas outras seis crianças a leucemia mielóide aguda (LMA) foi diagnosticada como uma segunda neoplasia. Apenas uma criança teve o diagnóstico da LMA confirmado pelo exame de imunofenotipagem.

A recaída medular isolada ou combinada ocorreu em 81% dos casos (77/95) e a recaída extramedular isolada em 19% (18/95). A distribuição dos pacientes de acordo com o sítio de recaída está representada na Tabela 1.

**Tabela 1** - Distribuição dos 95 pacientes de acordo com o sítio de recaída

Sítio de Recaída	Número de Casos
Medula óssea	64
Medula + SNC	4
Medula + Testículos	6
Medula + SNC + Testículos	2
Medula + nervo óptico D	1
SNC	10
Testículos	7
Câmara anterior olho E	1

Quanto ao intervalo de tempo para a primeira recaída, em 46 crianças a recidiva foi muito precoce, nos primeiros 18 meses desde o diagnóstico. Ela foi tardia (após 30 meses ou mais desde o diagnóstico) em 25 crianças e nas 24 restantes foi precoce, entre 18 e 30 meses desde o diagnóstico.

A distribuição dos pacientes por local de recaída e o tempo decorrido desde o diagnóstico até a recidiva estão representados na Tabela 2.

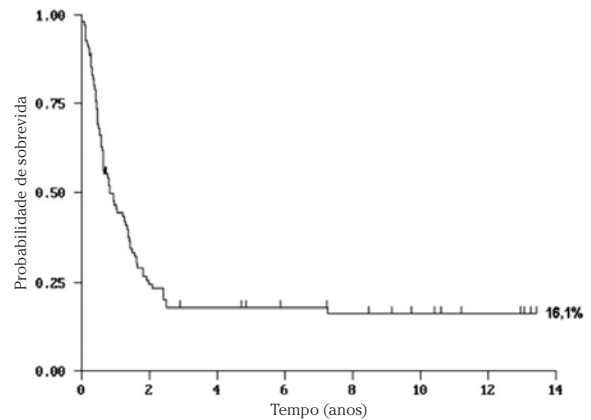
A maioria das crianças (77/95) foi submetida ao esquema tríplice de tratamento de indução da segunda remissão com daunorrubicina, vincristina e prednisona (DOP). Todas as crianças com diagnóstico de LMA foram tratadas inicialmente com o protocolo do Grupo Cooperativo Mineiro para tratamento da LMA.

A segunda remissão foi alcançada em 68% (60/88) das crianças com recidiva morfológica da LLA.

Do total de 60 crianças submetidas ao tratamento de manutenção, todas com recidiva morfológica de LLA, 35 receberam o protocolo americano 8201 para tratamento das recidivas do *Pediatric Oncology Group* (POG 8201)<sup>28</sup>, duas o protocolo do GBTLI-93, quatro o protocolo R11,<sup>29</sup> oito o protocolo do Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento de Leucemia Infantil-99 (GBTLI-99)<sup>30</sup> e onze crianças receberam outros esquemas terapêuticos que não pertenciam a nenhum protocolo específico. Nenhuma foi submetida a transplante medular em segunda remissão. Uma criança com recidiva tardia, 34 meses após o diagnóstico inicial, recebeu transplante alogênico de irmão durante terceira remissão, apresentou recidiva subsequente e faleceu.

Dentre as crianças com recidiva extramedular, onze foram submetidas à radioterapia como parte do tratamento da recidiva.

A probabilidade estimada de sobrevida global em 10 anos para todas as 95 crianças com recidiva da LLA foi de 16,1% com intervalo de confiança (IC) de 95% entre 9,3% e 24,6% (Figura 1).



**Figura 1** - Curva atuarial da sobrevida global para o grupo de 95 crianças com recidiva de LLA

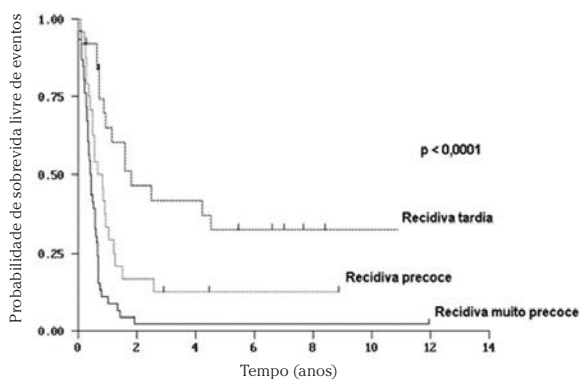
O óbito ocorreu em 81% das crianças (77/95), sendo que 45 (58,4%) haviam apresentado recidiva da doença até 18 meses desde o diagnóstico, 12 (15,6%) haviam apresentado a recidiva da doença após 30 meses do diagnóstico inicial e 20 crianças entre 18 e 30 meses (26%). A doença refratária em atividade (68/77) foi a principal causa do óbito nas crianças com recidiva da LLA.

A probabilidade estimada de sobrevida livre de eventos (SLE) para todo o grupo aos 10 anos foi de 12% (IC 95%: 6,3%-9,8%). A SLE em 10 anos foi de 2,2% (IC95%: 0,2%-10,0%) para o grupo com recidiva muito precoce; 12,5% (IC95%:3,1%-28,7%) para recidiva precoce e 32,5% (IC95%: 14,6%-51,9%) para as crianças com recidiva tardia,  $p < 0,0001$  (Figura 2).

Não foi encontrada diferença estatística significativa de SLE, ao se compararem os grupos de acordo com o sítio de recaída. A probabilidade de sobrevida livre de eventos em 10 anos foi de 9,6% (IC95%: 4,2%-17,9%) para as 77 crianças que sofreram recidiva medular isolada ou combinada e 22,2% (IC95%: 6,9%-42,9%) para as 18 crianças com recidiva extramedular isolada,  $p=0,46$ .

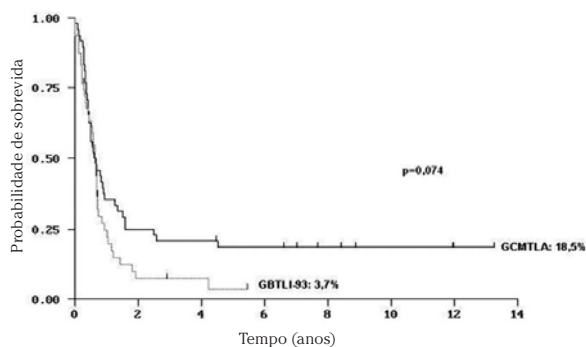
**Tabela 2** - Distribuição dos pacientes por sítio de recaída e época da recidiva (tempo decorrido desde o diagnóstico até a recidiva)

Sítio de recaída	Tempo entre o diagnóstico e a recaída			Total
	≤ 18 meses (Muito precoce)	18-30 meses (Precoce)	> 30 meses (Tardia)	
Medular isolada ou combinada	64			
Extramedular isolada	33	22	22	77
Total	13	2	3	18



**Figura 2** - Curva atuarial de sobrevida livre de eventos para as 95 crianças de acordo com a época da recidiva (tempo desde o diagnóstico inicial): Muito precoce, até 18 meses; Precoce, entre 18 e 30 meses e Tardia, mais de 30 meses

As crianças tratadas inicialmente com os protocolos do GCMTLA e do GBTLI-93 tiveram uma probabilidade de sobrevida livre de eventos em 10 anos de 18,5% (IC95%: 9%-30,6%) e de 3,7% (IC95%: 0,4%-14,4%) respectivamente ( $p= 0,074$ ) (Figura 3).



**Figura 3** - Curva atuarial de sobrevida livre de eventos para as 95 crianças tratadas inicialmente com os protocolos do GCMTLA ( $n=48$ ) e GBTLI-93 ( $n=47$ ).

Observou-se, na análise univariada, que a idade ao diagnóstico inicial influenciou significativamente no prognóstico das recidivas. Todas as crianças com menos de um ano ( $n = 4$ ) ou com mais de 9 anos ( $n = 20$ ) sofreram evento. Quando as curvas de sobrevida livre de eventos foram comparadas de acordo com sexo e leucometria inicial, não se encontrou diferença estatística significativa para nenhuma das duas variáveis (Tabela 3).

**Tabela 3** - Influência das variáveis na SLE de crianças com recidiva de LLA (análise univariada).

Variáveis	Nº casos	Eventos	SLE% (IC95%)	p
<b>Idade ao diagnóstico</b>				
≤ 1 ano	4	4	0,0 (0-0)	0,024
1 – 9 anos	71	57	16,4 (8,6-26,3)	
≥ 9anos	20	20	0,0 (0-0)	
<b>Sítio de recaída</b>				
Medular isolada ou combinada	77	67	9,6 (4,2-17,9)	0,46
Extramedular	18	14	22,2 (6,9-42,9)	
<b>Duração da primeira remissão</b>				
≤18 meses	46	45	2,2 (0,2-10,0)	< 0,0001
18-30 meses	24	21	12,5 (3,1-28,7)	
≥ 30 meses	25	15	32,5 (14,6-51,9)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	53	45	12,3 (5-23)	0,94
Feminino	42	36	11,8(4,1-23,9)	
<b>Tratamento inicial</b>				
GCMTLA	48	39	18,5 (9-30,6)	0,074
GBTLI-93	47	42	3,7 (0,4-14,4)	
<b>Leucócitos ao diagnóstico inicial</b>				
<50.000/mm <sup>3</sup>	60	49	15,5 (7,4-26,2)	0,14
>50.000/mm <sup>3</sup>	33	30	6,5 (1,2-18,8)	
<b>Quimioterapia de manutenção</b>				
Esquema POG8201 (St Jude)	35	27	22,5(10,4-37,4)	0,874
GBTLI-93/99, R11, outros	25	19	14,4 (3,6-32,1)	

A análise estatística multivariada demonstrou que apenas a época em que a recidiva ocorreu teve significado estatístico ( $p < 0,0001$ ).

Dos 6 pacientes com LMA secundária, 5 faleceram, incluindo uma criança que foi submetida ao transplante de medula óssea. A sexta criança sobrevive em remissão clínica, após ter sido submetida a dois transplantes de medula óssea – o primeiro autólogo e o segundo, de sangue de cordão de irmã compatível.

## DISCUSSÃO

Em concordância com as observações da literatura, a recidiva da LLA é o principal obstáculo para a obtenção da cura da LLA, pois, com a doença em atividade, o óbito torna-se inevitável.<sup>15,31-34</sup>

Quanto à distribuição da recidiva, de acordo com a duração da primeira remissão, a recidiva precoce – ocorrida dentro dos primeiros 30 meses desde o diagnóstico inicial – foi a mais freqüente (74%), divergente dos resultados encontrados na literatura que demonstram, ao contrário, um discreto predomínio das recidivas tardias (54%).<sup>11,32</sup> Essa discrepância pode ser explicada pela presença de subtipos imunofenotípicos desfavoráveis nas crianças mineiras<sup>35</sup> e pela provável não-adesão completa ao protocolo de tratamento por parte de médicos e pacientes.<sup>36</sup>

A recidiva medular isolada ou combinada foi a mais freqüente e, dentre os sítios extramedulares, o SNC foi o mais freqüente, corroborando dados da literatura.<sup>15,32,37</sup>

No presente estudo constatou-se que as crianças com recidivas tardias tiveram melhor prognóstico do que aquelas com recidivas precoces. A duração da primeira remissão foi, de acordo com a análise multivariada, a única variável estatisticamente significativa que teve impacto na sobrevivência livre de eventos. Os estudos internacionais corroboram a observação de que essa variável é a mais importante preditora do prognóstico de uma criança com LLA em recidiva.<sup>9-16</sup>

Os resultados do presente estudo são, em todas as categorias de recidivas classificadas quanto à época em que ocorreram ou conforme o sítio de recaída, inferiores aos obtidos em estudos internacionais contemporâneos. Tanto as taxas de resposta ao tratamento de indução da segunda remissão, quanto as taxas de resposta ao tratamento de consolidação e manutenção foram inferiores às encon-

tradas na literatura.<sup>11,15,38-41</sup> Este dado sugere que o esquema utilizado na indução de uma segunda remissão (apenas DOP na maioria dos casos) e a indisponibilidade de um protocolo padronizado de tratamento que incluía o TMO influenciaram negativamente nos resultados. Mesmo em países onde o TMO é realizado de maneira mais efetiva, o desafio de tratar as recidivas da LLA ainda persiste. Vários grupos ainda não obtiveram resultados satisfatórios, principalmente nas crianças com recidiva medular muito precoce.<sup>16</sup>

Como nenhuma das crianças com diagnóstico morfológico de LMA fez o exame de imunofenotipagem ao diagnóstico inicial e apenas uma fez este exame na recidiva, não se pode afirmar com segurança que todas essas crianças eram portadoras de LLA ou LMA ao diagnóstico inicial ou à recidiva ou que se tratava de aparecimento de uma neoplasia secundária ao tratamento da LLA, pois tanto o primeiro como o segundo diagnóstico poderiam estar errados.

Mesmo considerando-se que a LLA *de novo* é curável em 70% (dados atuais do Serviço de Hematologia do HC-UFMG, não-publicados) a 80%<sup>42</sup> das crianças, permanece o desafio de tratar as recidivas da doença e tentar evitá-las, pois, como demonstrado no presente estudo e em outros,<sup>4,15,31,32</sup> a recidiva da doença é o principal impedimento para a cura de uma parcela significativa de pacientes.

## CONCLUSÕES

A duração da primeira remissão foi a única variável estatisticamente significativa capaz de prever o prognóstico das crianças com recidiva da LLA;

A implantação de protocolos intensivos de tratamento das recidivas que incluam o TMO faz-se necessária;

Imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular devem constituir-se em ferramentas indispensáveis no diagnóstico inicial e na recidiva para que se possa ter segurança na abordagem da LLA.

## REFERÊNCIAS

1. Chessells JM, Veys P, Kempinski H, Henley P, Leiper A, Webb D, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2003; 123:396-405.

2. Uderzo C, Conter V, Dini G, Locatelli F, Miniero R, Tammaro P. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse: curative strategies. *Hematologica*. 2001; 86:1-7.
3. Coustan-Smith E, Gajjar A, Hijjiya N, Razzouk BI, Ribeiro RC, Rivera GK, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. *Leukemia*. 2004; 18:499-504.
4. Chessells JM. Relapsed lymphoblastic leukaemia in children: a continuing challenge. *Br J Haematol*. 1998; 102:423-38.
5. Wu S, Korte A, Gessner R, Henze G, Seeger K. Levels of the soluble, 55-kilodalton isoform of tumor necrosis factor receptor in bone marrow are correlated with the clinical outcome of children with acute lymphoblastic leukemia in first recurrence. *Cancer*. 2003; 98:625-31.
6. Yumura-Yagi K, Hara J, Horibe K, Tawa A, Komada Y, Oda M, et al. Japan Association of Childhood Leukemia Study. Outcome after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2002; 76:61-8.
7. Felice MS. Recaídas en LLA pediátrica: como tratar los pacientes que han recibido terapéuticas agresivas. *Ámbito Hospitalar*. 1997; 6:33-6.
8. Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ, Willoughby ML, Tubergen DG, Steinherz PG, et al. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of site and time to first relapse—the Children's Cancer Group Experience. *Cancer*. 1998; 82:1387-95.
9. Malempati S, Gaynon PS, Sather H, La MK, Stork LC; Children's Oncology Group. Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG-1952. *J Clin Oncol*. 2007; 25:5800-7.
10. Behrendt H, van Leeuwen EF, Schuwirth C, Verkes RJ, Hermans J, van der Does-van den Berg A, et al. Bone marrow relapse occurring as first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1990; 18:190-6.
11. Lawson SE, Harrison G, Richards S, Oakhill A, Stevens R, Eden OB, et al. The UK experience in treating relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: a report on the medical research council UKALLR1 study. *Br J Haematol*. 2000; 108:531-43.
12. Wheeler K, Richards S, Bailey C, Chessells J. Comparison of bone marrow transplant and chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: the MRC UKALL X experience. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Br J Haematol*. 1998; 101:94-103.
13. Schroeder H, Garwicz S, Kristinsson J, Siimes MA, Wesenberg F, Gustafsson G. Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study of 315 patients from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Med Pediatr Oncol*. 1995; 25:372-8.
14. Seeger K, von Stackelberg A, Taube T, Buchwald D, Korner G, Suttorp M, et al. Relapse of TEL-AML1-positive acute lymphoblastic leukemia in childhood: a matched-pair analysis. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3188-93.
15. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Scharappe M, Janka-Schaub G, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. *J Clin Oncol*. 2005; 23:7942-50.
16. Gaynon PS, Harris RE, Altman AJ, Bostrom BC, Breneman JC, Hawks R, et al. Bone marrow transplantation versus prolonged intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia and an initial bone marrow relapse within 12 months of the completion of primary therapy: Children's Oncology Group study CCG-1941. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3150-6.
17. Beyermann B, Agthe AG, Adams HP, Seeger K, Linderkamp C, Goetze G, et al. Clinical features and outcome of children with first marrow relapse of acute lymphoblastic leukemia expressing BCR-ABL fusion transcripts. BFM Relapse Study Group. *Blood*. 1996; 87:1532-8.
18. Wu S, Gessner R, Taube T, von Stackelberg A, Henze G, Seeger K. Expression of Interleukin-10 Splicing Variants Is a Positive Prognostic Feature in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2005; 23:3038-42.
19. Chessells JM. Relapsed acute lymphoblastic leukemia: bone marrow transplant or conventional treatment? In: Schechter GP, Berliner N, Telen MJ, Bajus JL, Editors. *Hematology 2000. The American Society of Hematology Education Program Book*. San Francisco (CA); 2000. p.291-4.
20. Uderzo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A, Meloni G, Messina C, Polchi P, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy: ten-year experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group and the Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *J Clin Oncol*. 1995; 13:352-8.
21. Leahey AM, Bunin NJ, Belasco JB, Meek R, Scher C, Lange BJ. Novel multiagent chemotherapy for bone marrow relapse of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2000; 34:313-8.
22. von der Weid N, Wagner B, Angst R, Arnet B, Baumgartner C, Beck D, et al. Treatment of relapsing acute lymphoblastic leukemia in childhood. III. Experiences with 54 first bone marrow, nine isolated testicular, and eight isolated central nervous system relapses observed 1985-1989. *Med Pediatr Oncol*. 1994; 22:361-9.
23. Badell I, Munoz A, Ortega JJ, Martinez A, Madero L, Bureo E, et al; Spanish Working Party for BMT in Children (GETMON). Long-term outcome of allogeneic or autologous haemopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukaemia in second remission

- in children. GETMON experience 1983-1998. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35:895-901.
24. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, de Carvalho RI, de Bastos M, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child*. 1994; 71:304-10.
  25. GBTLI-93: Protocolo Cooperativo GBTLI LLA-93 para o tratamento da leucemia linfóide aguda na infância. Programa da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica e Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. São Paulo: Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica; 1993. 73p.
  26. Rivera GK, Buchanan G, Boyett JM, Camitta B, Ochs J, Kalwinsky D, et al. Intensive retreatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse. A Pediatric Oncology Group Study. *N Engl J Med*. 1986; 315:273-8.
  27. Ribeiro RC, Rivera GK, Hudson M, Mulhern RK, Hancock ML, Kun L, Mahmoud H, Sandlund JT, Crist WM, Pui CH. An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1995; 13:333-8.
  28. GBTLI-99: Protocolo de tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças. São Paulo: Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica; 2000. 183p.
  29. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol*. 2005; 131:579-87.
  30. Roy A, Cargill A, Love S, Moorman AV, Stoneham S, Lim A, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia – lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol*. 2005; 130:67-75.
  31. Coelho RC, Lopes LF, Ribeiro KB. Análise de risco para recaída em crianças com leucemia linfóide aguda tratadas no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer A. C. Camargo. In: *Anais do XX Congresso Latino Americano de Oncologia Pediátrica*; 2005; Campo Grande, Brasil. p.24.
  32. Coelho RC, Lopes LF, Ribeiro KB. Análise da sobrevida global de acordo com o sítio de recaída em crianças com leucemia linfóide aguda tratadas Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer A.C. Camargo. In: *Anais do XX Congresso Latino Americano de Oncologia Pediátrica*; 2005; Campo Grande: Brasil. p.24.
  33. Paes CA, Viana MB, Freire RV, Martins-Filho OA, Taboada DC, Rocha VG. Direct association of socio-economic status with T-cell acute lymphoblastic leukaemia in children. *Leuk Res*. 2003; 27:789-94.
  34. Oliveira BM, Viana MB, Zani CL, Romanha AJ. Clinical and laboratory evaluation of compliance in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 2004; 89:785-8.
  35. Dalle JH, Moghrabi A, Rousseau P, Leclerc JM, Barrette S, Bernstein ML, et al. Second Induction in Pediatric Patients With Recurrent Acute Lymphoid Leukemia Using DFCL-ALL Protocols. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27:73-9.
  36. Henze G, Fengler R, Hartmann R, Kornhuber B, Janka-Schaub G, Niethammer D, et al. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. *Blood* 1991; 78:1166-72.
  37. Giona F, Testi AM, Rondelli R, Amadori S, Arcese W, Meloni G, et al. ALL R-87 protocol in the treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia in early bone marrow relapse. *Br J Haematol*. 1997; 99:671-7.
  38. Thomson B, Park JR, Felgenhauer J, Meshinchi S, Holcenberg J, Geyer JR, et al. Toxicity and efficacy of intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) after first bone marrow or extramedullary relapse. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43:571-9.
  39. Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, Ebell W, Klingebiel T, Peters C, et al; Berlin-Frankfurt-Munster Relapse Study Group. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood*. 2003; 101:3835-9.
  40. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008; 371: 1030-43.