

**ARTÍCULOS ORIGINALES****EPIDEMIOLOGIA DE LAS LEUCEMIAS EN BOLIVIA:  
Evaluación de 933 casos**

Ricardo Amaru\*, Gina Torres\*, Martha Limachi\*\*, Rosario Peñaloza\*, Hortencia Miguez\*, María Luz Vargas\*\*, Martín Villarroel\*, José Macías\*\*\*, Heriberto Cuevas\*.

**RESUMEN****Introducción**

La leucemia es el cáncer hematológico más frecuente, su incidencia se ha incrementado en diferentes regiones del mundo. Los países en vías de desarrollo están experimentando el fenómeno de la "transición epidemiológica", donde el cáncer ocupa una de las primeras causas de muerte. El presente trabajo describe las características epidemiológicas de las leucemias en Bolivia.

**Métodos**

Se estudiaron los datos epidemiológicos y resultados de diagnósticos de 983 muestras de pacientes con leucemia procedentes de diferentes Centros de Salud de Bolivia en fechas comprendidas entre enero de 1999 a junio de 2009. Todas las muestras fueron evaluadas con estudio morfológico e inmunofenotípico. En los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica y Leucemia Mieloide Aguda - M3 se realizaron estudios biomoleculares.

**Resultados**

De los 933 pacientes con leucemia, 596 (64%) fueron niños y 337 (36%) adultos. De todos los pacientes 43% fueron mujeres y 57% varones. De acuerdo al diagnóstico la distribución fue la siguiente: Leucemia Linfoblástica Aguda 576 (61.8%), Leucemia Mieloblástica Aguda 217 (23.3%), Leucemia Linfocítica Crónica 18 (1.9%) y Leucemia Mieloide Crónica 122 (13%).

**Conclusión**

La distribución de leucemias en Bolivia tiene características propias en comparación a otros países, probablemente como expresión de la variedad poblacional multiétnica y pluricultural de Bolivia.

**Palabras claves**

Leucemia, Bolivia, Epidemiología.

**ABSTRACT****Introduction.**

Leukemia is the most common hematological cancer in the world; its incidence has increased in many regions around the world. The developing countries live through an epidemiological transition, where cancer will be the first cause of death in the next years. This study describes the epidemiological characteristics and diversity of leukemia in Bolivia.

**Methods.**

Epidemiological and laboratory data from 933 leukemia patients coming from different health centers in Bolivia, between January 1999 to June 2009 were included in the study. The diagnose was made by morphological and immunophenotypic assay and RT-PCR assay in chronic myeloid leukemia, and in acute myeloid leukemia M-3 was also performed.

**Results.**

The percent distribution of 933 patients, was: 43% women and 57% man. 64% were children and 36% adults. The morphological and immunophenotype diagnostic percentage distribution were: acute lymphoblastic leukemia 61.8% (576 patients), acute myelogenous leukemia 23.3% (217 patients), chronic lymphocytic leukemia 1.9% (18 patients) and chronic myeloid leukemia 13% (122 patients).

**Conclusion.**

The distribution of leukemia in Bolivia has different characteristics compared to other countries, probably as an expression of the multiethnic and multicultural population of Bolivia.

\*Unidad de Biología Celular, Departamento de Ciencias Funcionales, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

\*\*Instituto de Oncohematología Paolo Belli, La Paz, Bolivia.

\*\*\*Cátedra de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

**Key Words.**

Leukemia, Bolivia, Epidemiological data.

**INTRODUCCIÓN**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2000 declaró que de 56 millones de muertes en el mundo 6.2 millones (12%) se debieron a neoplasias malignas. Se estima que, hasta el año 2020 estas cifras aumenten a 75%, sobre todo en países en vías de desarrollo como América del Sur, África, Caribe y Asia Sudoriental <sup>(1)</sup>. La OMS y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) exhortaron a los gobiernos, instituciones y organismos internacionales a diseñar estrategias para revertir las tendencias epidemiológicas del cáncer y a trabajar para ofrecer una mejor calidad de vida a los enfermos con cáncer <sup>(1)</sup>. Actualmente esta documentado que las leucemias agudas se incrementaron en todas las regiones del mundo <sup>(2,3)</sup> y la tasa de mortalidad por cáncer se duplica en los países en vías de desarrollado <sup>(4)</sup>.

En los últimos años, los países en vías de desarrollo están experimentando el denominado fenómeno de la "transición epidemiológica"; donde el cáncer ocupa las primeras causas de muerte después de las enfermedades infectocontagiosas y cardiovasculares <sup>(5,6)</sup>.

La leucemia es una neoplasia del tejido hematopoyético caracterizada por la alteración en la diferenciación, proliferación y apoptosis de células hematopoyéticas. Esta patología se encuentra entre los diez tipos de cánceres mas frecuentes en el mundo <sup>(7)</sup> y en los niños ocupa el primer lugar dentro de las neoplasias malignas <sup>(8)</sup>.

El presente estudio describe datos estadísticos epidemiológicos y características de las leucemias diagnosticadas, en los últimos 10 años en la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina UMSA (laboratorio de Referencia Nacional para el diagnóstico de leucemias) y el Instituto de Oncohematología Paolo Belli.

**MÉTODOS****Pacientes**

Se estudiaron datos epidemiológicos y resultados diagnósticos de 983 pacientes con leucemia de diferentes Centros de Salud de Bolivia, cuyas muestras de aspirado de médula ósea y sangre venosa periférica fueron procesadas en la Unidad de Biología Celular de

la Facultad de Medicina – Universidad Mayor de San Andrés (UMSA) y en el Instituto de Oncohematología Paolo Belli, en fechas comprendidas entre enero de 1999 y junio de 2009.

Se consideraron pacientes pediátricos a menores de 18 años y pacientes adultos a mayores de 18 años. La procedencia se determinó de acuerdo a la distribución geográfica en los nueve departamentos de Bolivia.

**Estudios de laboratorio**

Las muestras de aspirados de médula ósea (AMO) y sangre venosa periférica (SVP) se estudiaron de acuerdo a protocolo Institucional. El estudio morfológico de las muestras de MO y SVP se realizó por tinción de May Grunwald-Giemsa y la inmunotipificación por inmunocitoquímica hasta el año 2002 y desde el 2003 por citometría de flujo de tres colores (Becton Dickinson, FACscan) con paneles recomendados por diferentes grupos de oncohematólogos <sup>(9,10,11,12,13,14,15)</sup>. Los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda M3 (LMA-M3) y Leucemia Mieloide Crónica (LMC) fueron confirmados con estudio de RT-PCR de la fusión quimérica PML-RAR $\alpha$  y BCR-ABL respectivamente, con técnicas estandarizadas <sup>(16,17)</sup>.

**Recolección de datos**

La base de datos File Maker-UBC y File Maker-IBO, desarrollados con el software FileMaker de la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina - UMSA y del Instituto de Oncohematología Paolo Belli respectivamente, fueron la fuente primaria para la recolección de datos.

La información obtenida se organizó de acuerdo al diagnóstico morfológico o inmunofenotípico según la clasificación diagnóstica de enfermedades oncohematológicas de la OMS (Swerdlow SH 2008) en: Leucemia Linfoblástica Aguda B (LLA-B), Leucemia Linfoblástica Aguda T (LLA-T), Leucemia Linfoblástica Bifenotípica (LLA-BT), Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de acuerdo a clasificación FAB de M0 a M7, Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), Leucemia Mieloide Crónica (LMC) y Anemia Aplásica severa (AA).

**Análisis estadístico**

Para la descripción de la relación entre los diferentes diagnósticos y las variables sexo, edad y procedencia

fue aplicada la estadística descriptiva, frecuencias absolutas y porcentajes. Los datos se presentan en cuadros y figuras realizados con el programa Microsoft Office Excel 2007 para Windows XP.

**RESULTADOS**

Los datos epidemiológicos y de diagnóstico morfológico e inmunofenotipo del total de 983 pacientes con leucemia, se distribuyeron de la siguiente manera: 626 (64%) fueron pacientes en edad pediátrica y 357 (36%) pacientes adultos; 423 (43%) del sexo femenino y 560 (57%) del sexo masculino. En el cuadro 1 se resume la distribución por género y grupo etario.

**Cuadro 1: Distribución de pacientes con leucemia según grupo etario y sexo. Enero 1999 - Junio 2009.**

Grupo	Femenino	Masculino	TOTAL
<b>Niños</b>	262 (44%)	334 (56%)	596 (100%)
<b>Adultos</b>	139 (41,2%)	198 (58,8%)	337 (100%)

En el cuadro 2 se observa la procedencia de las muestras provenientes de los diferentes departamentos de Bolivia a la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la UMSA.

**Cuadro 2: Distribución de pacientes con leucemia según procedencia. Enero 1999 - Junio 2009.**

Habitantes	LP	SC	CBA	OR	POT	TAR	BEN	CHU	PAN	TOTAL
	2.350.466	2.029.471	1.455.711	391.87	709.01	391.23	362.521	531.522	52.525	8.274.325
<b>Leucemias</b>	307 33,0%	304 32,5%	201 21,5%	45 4,8%	19 2,1%	17 1,8%	19 2,1%	18 1,9%	3 0,3%	933 100

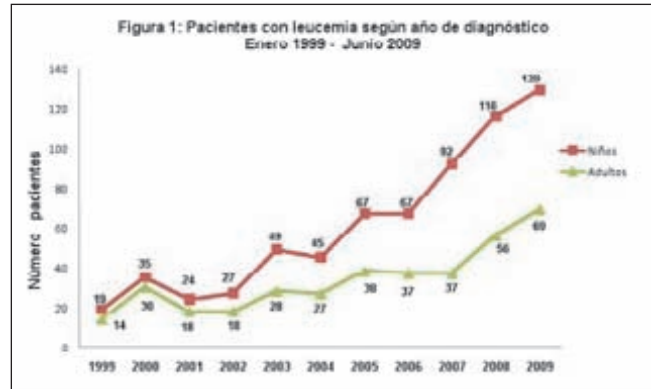
LP: La Paz, SC: Santa Cruz, CBA: Cochabamba, OR: Oruro, POT: Potosí, TAR: Tarija, BEN: Beni, CHU: Chuquisaca, PAN: Pando.

El total de pacientes diagnosticados según patología, grupo etario y el número de casos por año se presentan en el cuadro 3 y figura 1 respectivamente.

**Cuadro 3: Pacientes según patología y grupo etario. Enero 1999 - Junio 2009.**

	LLA	LMA	LLC	LMC	TOTAL
<b>Niños</b>	466 (78,2%)	124 (20,8%)	0 (0,0%)	6 (1,0%)	596 (100%)
<b>Adultos</b>	110 (32,7%)	93 (27,6%)	18 (5,3%)	116 (34,4%)	337 (100%)

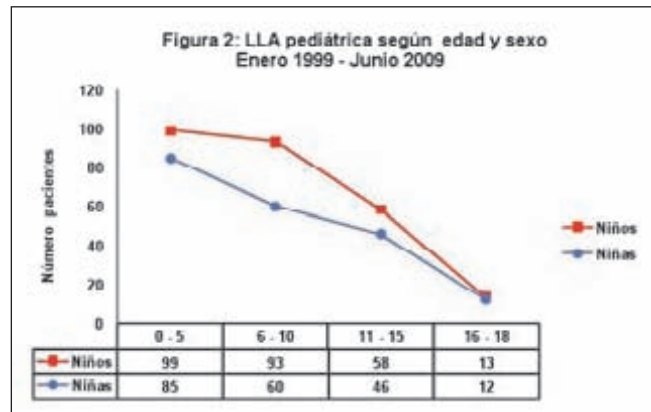
LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda, LMA: Leucemia Mieloide Aguda, LLC: Leucemia Linfocítica Crónica LMC: Leucemia Mieloide Crónica, AA: Anemia Aplásica Severa.



Los datos correspondientes al año 2009 son productos de la tendencia observada en base a los primeros 3 meses. Fuente: Resultados del estudio

**Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) pediátrica**

La distribución por edad de pacientes pediátricos con LLA se presenta en la figura 2 y la distribución por inmunofenotipo y sexo en el cuadro 4.



Fuente: Resultados del estudio

**Cuadro 4: LLA pediátrica, según inmunofenotipo y sexo. Enero 1999 - Junio 2009.**

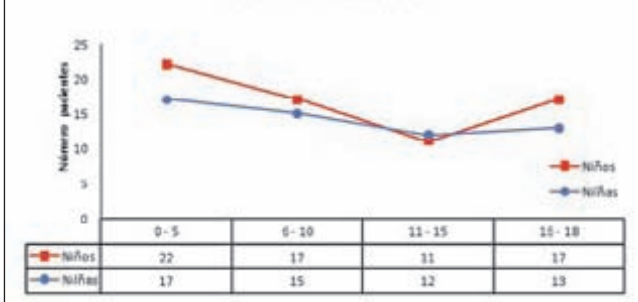
SUBTIPO	NIÑOS	NIÑAS	TOTAL
<b>LLA-B</b>	222	181	403 (86,5 %)
<b>LLA-T</b>	40	21	61 (13 %)
<b>BIFENOTÍPICA</b>	1	1	2 (0,5 %)
<b>TOTAL</b>	<b>213</b>	<b>153</b>	<b>466</b>

LLA-B: Leucemia Linfoblástica Aguda B, LLA-T: Leucemia Linfoblástica Aguda T, LLA-BT: Leucemia Linfoblástica Aguda Bifenotípica.

**Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) pediátrica**

Los pacientes pediátricos con LMA según edad y sexo se observan en la figura 3 y la distribución por subclasificación FAB y sexo en el cuadro 5.

Figura 3: LMA pediátrica según edad y sexo  
Enero 1999 - Junio 2009



Fuente: Resultados del estudio

Cuadro 5: LMA pediátrico, según sexo y clasificación FAB.  
Enero 1999 – junio 2009.

TIPO	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	TOTAL
NIÑOS	12	23	16	9	6	1	0	0	67
NIÑAS	4	25	15	4	5	0	2	2	57
TOTAL	16	48	31	13	11	1	2	2	124
	13,0%	39,0%	25,0%	11,0%	9,0%	0,6%	1,2%	1,2%	100%

### Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de adultos

Los pacientes adultos con LLA por edad y sexo se observan en la figura 5 y por inmunofenotipo y sexo en el cuadro 7.

Figura 5: LLA de adultos según edad y sexo  
Enero 1999 - Junio 2009



Fuente: Resultados del estudio

Cuadro 7: LLA de adultos, según inmunofenotipo.  
Enero 1999 – Junio 2009.

TIPO	VARONES	MUJERES	TOTAL
LLA-B	50	47	97 (88%)
LLA-T	8	5	13 (12%)
TOTAL	58	52	110 (100%)

### Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) de adultos

Los pacientes adultos con LMA se observan por edad y sexo en la figura 6 y por subclasificación según FAB en el cuadro 8.

Figura 6: LMA en adultos según edad y sexo  
Enero 1999 - Junio 2009



Fuente: Resultados del estudio

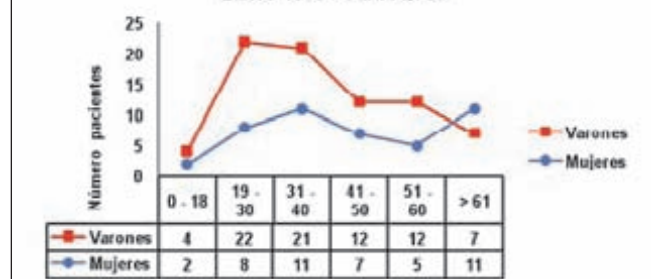
Cuadro 8: LMA adulto, según sexo y clasificación FAB.  
Enero 1999 – Junio 2009

TIPO	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	TOTAL
VARONES	4	21	9	9	6	1	1	0	51
MUJERES	5	21	6	7	3	0	0	0	42
TOTAL	9	42	15	16	9	1	1	0	93
	9,7%	45,2%	16,1%	16,1%	9,6%	1,1%	1,1%	0%	100%

### Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

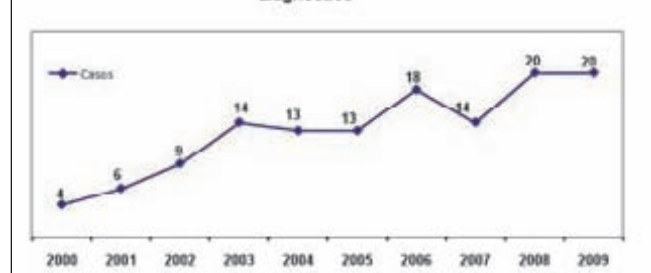
La distribución de pacientes con leucemia mieloide crónica según edad y sexo se detallan en la figura 8 y según año de diagnóstico en la figura 9.

Figura 8: LMC según grupo etario y sexo  
Enero 1999 - Junio 2009



Fuente: Resultados del estudio

Figura 9: Pacientes con LMC según año de diagnóstico  
diagnostico

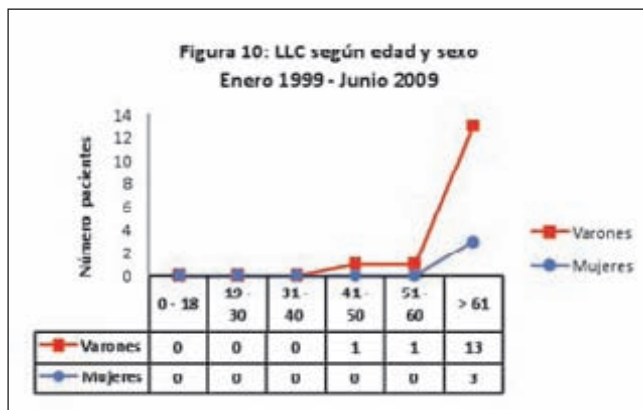


Los datos del año 2009 muestran una tendencia calculada en base a los años anteriores.

Fuente: Resultados del estudio

### Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

Los pacientes con LLC se observa por edad y sexo en la Figura 10.



Fuente: Resultados del estudio

### DISCUSIÓN

Se estudiaron los datos epidemiológicos y resultados diagnósticos de 983 pacientes con leucemia provenientes de los nueve departamentos de Bolivia, comprendidos entre Enero de 1999 y Junio de 2009. Según la distribución geográfica, la mayoría de los pacientes diagnosticados provienen de La Paz, Cochabamba, Santa Cruz y Oruro, porque constituyen los departamentos con 75% de la población boliviana (Instituto Nacional de Estadísticas - Bolivia). El número de casos diagnosticados en los últimos años es mayor al registrado antes del 1999 por el Registro del Cáncer de La Paz <sup>(18)</sup>.

En 1999 la Asociación de Lucha Contra la Leucemia Paolo Belli de Italia inicia el programa de Oncohematología en Bolivia con asesoramiento científico de la escuela MISPHO (Monza's International School of Pediatric Hematology-Oncology) y la Universidad Milano-Bicocca de Italia con la fundación de la Unidad de Biología Celular dentro de la estructura de la Facultad de Medicina – UMSA y la Asociación Boliviana de Leucemia Paolo Belli (ASBOL).

El incremento de las leucemias en los últimos años coinciden con la implementación de proyectos internacionales como: el proyecto de tratamiento gratuito de la leucemia mieloide crónica GIPAP (Glivec International Patient Assistance Program) iniciado el año 2002 y el proyecto de diagnóstico gratuito de leucemias para niños financiado por la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) iniciado el año 2007, permitieron mejorar el diagnóstico y tratamiento de estas patologías en Bolivia.

En el presente estudio las leucemias agudas pediátricas son más frecuentes, contrario a lo observado en otras poblaciones donde más de la mitad de los casos se presentan en sujetos adultos <sup>(19)</sup> probablemente por la distribución de la pirámide poblacional en Bolivia caracterizado por mayor porcentaje de niños y por la implementación de programas de lucha contra la leucemia pediátrica.

La leucemia linfoblástica aguda pediátrica constituye la más frecuente de todas las leucemias agudas pediátricas, como lo reporta la literatura clásica internacional <sup>(20,21,22)</sup>. No se observa el pico de presentación como en la mayoría de los reportes <sup>(23,24)</sup>. Esta leucemia es más frecuente en niños similar a los datos reportados por Europa y diferente de los datos reportados por africanos cuya frecuencia entre niños y niñas es igual <sup>(25)</sup>. La frecuencia de LLA-T (13%) es similar a los reportados por países Europeos (16%)<sup>(26)</sup> y diferente de los datos Norteamericanos (28.9%)<sup>(27)</sup> y Japoneses (4.3%)<sup>(28)</sup>.

La LMA pediátrica es poco frecuente de todas las leucemias agudas pediátricas, la frecuencia es igual entre niños y niñas. El subtipo predominante es la LMA-M1 (39%) similar a los datos reportados por latinoamericanos <sup>(29)</sup>.

La LLA de adultos constituye el 54% de todas las leucemias agudas del adulto muy diferente de los reportes de la literatura clásica (20%)<sup>(20)</sup> y no se observa el pico de presentación en pacientes mayor a 60 años como reportan otros estudios <sup>(30,31,32)</sup>, probablemente por la menor expectativa de vida en Bolivia.

La LMA en adultos constituye el 46% de las leucemias agudas del adulto y se observa el pico de presentación después de los 60 años con predominio en varones, como lo reportan diferentes trabajos <sup>(33,34,35)</sup>. El subtipo más frecuente corresponde a la LMA-M1 y LMA-M2 similares a datos del grupo chileno <sup>(29)</sup>; pero diferente de los datos del registro latinoamericano que reporta mayor frecuencia de la LMA-M3 <sup>(36)</sup>.

La LMC es más frecuente en varones (64%), dato que coincide con reportes de diferentes estudios <sup>(37)</sup> y se presenta con mayor frecuencia entre 20 y 40 años, diferente de los datos internacionales que reportan mayor frecuencia entre 45 y 55 años de edad <sup>(40)</sup>.

La LLC es frecuente en pacientes mayores de 60 años con predominio evidente de sexo masculino, coincidiendo con los datos publicados por otros grupos <sup>(38,39)</sup>.

Los resultados obtenidos presentan características propias probablemente por la estructura multiétnica y pluricultural de la población boliviana.

Estos resultados pretenden constituirse en la base de futuros estudios y acciones contra la leucemia en Bolivia.

**Agradecimiento:**

**Asociación Paolo Belli de Italia**, al presidente Silvano Manzoni y al Prof. Alessandro Rambaldi.

**MISPHO**, al Director Prof. Giuseppe Masera y al Prof. Andrea Biondi

**UICC**, al Directorio por financiar el proyecto de diagnóstico gratuito de leucemias.

**INCTR**, al directorio por apoyar la lucha contra la leucemia en Bolivia.

**MAX FOUNDATION**, al directorio por la constante cooperación, en especial a Ines Garcia.

**Alianza Latina**, al directorio por apoyar a nuestro trabajo.

Profesionales que cooperaron con el envío de muestras:

**La Paz:**

Eduardo Aranda, Astrid Riveros, Wendy Cabrera, Mario Luis Tejerina.

**Cochabamba:**

Elias Isrrael Asbun, Monica Fernandez, Rivaldo Villegas, Remberto Calvo.

**Santa Cruz:**

Yolanda Ernst, Estela Coleoni, Gerardo Rojas, Gloria Rodriguez, Eduardo Ustares, Tito Angelo, Pedro Cardona.

**Oruro:**

Mabel Oropeza

**Tarija:**

Paul Castellanos

**Potosí:**

Consuelo Murillo

**Chuquisaca:**

Gustavo Peredo

## REFERENCIAS

1. Global Action Against Cancer. Julio 2003.
2. Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. Childhood cancer. Trends in cancer incidence and mortality Cancer Surv 1994; 19/20:493-517
3. Mangano JJ. A rise in the incidence of childhood cancer in the United States. Int J Health Surv 1999;29:393-408
4. Usmani GN. Pediatric oncology in the world. Curr Opin Pediatr 2001;13:1-9.
5. Escobar MC, Petrasovits A, Peruga A. Mitos sobre la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles en America Latina. Salud Pública de México 2000; 42: 56-64.
6. Frenk J. La Transición epidemiológica en América Latina. Bol Oficina Sanit Panam 1991;111(6).
7. Jemal, A., et al., Cancer statistics 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58(2): 71-96.
8. Arturo Fajardo-Gutiérrez, Juan Manuel Mejía-Aranguré, Leticia Hernández-Cruz, Hilda Francisca Mendoza-Sánchez, Juan Garduño-Espinosa, María del Carmen Martínez-García. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. Rev Panam Salud Publica Washington 1999; 6 (2).
9. Jennings, C.D. and K.A. Foon, Flow cytometry: recent advances in diagnosis and monitoring of leukemia. Cancer Invest 1997; 15 (4): 384-399.
10. Verwer BJ, Terstappen LW. Automatic lineage assignment of acute leukemias by flow cytometry. Cytometry 1993; 14(8): 862-875.
11. Braylan RC. Flow cytometry is becoming an indispensable tool in leukemia diagnosis and classification. Cancer Invest 1997; 15(4): 382-383.
12. Jennings CD, Foon KA. Flow cytometry: recent advances in diagnosis and monitoring of leukemia. Cancer Invest 1997;15(4): 384-399.

13. Del Vecchio L, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. *Haematologica* 2004; 89(5): 594-598.
14. Basan R. L' ABC delle leucemia acute. *Ematologia pratica*, 2007.
15. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008;111(8):3941-3967
16. van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, Delabesse E, Rossi V, Saglio G, Gottardi E, Rambaldi A. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999;13(12):1901-1928
17. Rambaldi A, Attuati V, Bassan R, Amaru R. Molecular diagnosis and clinical relevance of t(9;22), t(4;11) and t(1;19) chromosome abnormalities in a consecutive group of 141 adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996;21(5-6):457-466.
18. Rios Dalenz J. El cáncer en La Paz- Bolivia. Aspectos epidemiológicos y de patología geográfica. *Elite* 2008;14-73.
19. García MA. Incidencia de las leucemias y los mielomas en Cuba (1986-1990). *Rev Cubana Oncol* 1998; 14(1):63-70.
20. SEER Cancer Statistics Review, 1973–1995. National Cancer Institute, Bethesda, 1998.
21. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernádez-Ríos R, Farfán-Canto J, Ortiz-Fernández A, Martínez-García MC. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City: 1982- 1991. *Arch Med Res* 1996;27 :223-227
22. Rocha H, Martínez O, Guevara E, Lopera T. Epidemiología de las leucemias en la infancia y la adolescencia. *Acta med. colomb*1999;24(1):19-24.
23. Sandler DP, Ross JA: Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 1997;24:3.
24. Roy P, Coleman MP. Epidemiology of acute lymphoid leucemia. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1992;40(5):323-334.
25. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al: Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8
26. Ruano D, Diaz MA, Tuto O, Garcia Sanchez F, Martinez P. Molecular and clinical prognostic factor in BFM treated childhood acute lymphoblastic leukemia patients. *Haematologica* 2000.
27. Buckley JD, Buckley CM, Ruccione K, Shater HN. Epidemiological characteristic of childhood acute lymphocytic leukemia: Análisis by immunophenotype. The childrens cancer group. *Leukemia* 1994; 8:1793.
28. Horibe K, Hara J, Yagi K, Tawa A, Komada Y. Prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leucemia in Japan. *International J of Hematol* 2000;72; 61 68.
29. Barbara Puga L, María Elena Cabrera C, María Soledad Undurraga S, Raúl Etcheverry B, Ricardo Vacarezza Y, Germán Ducach G, Humberto Toledo G. Leucemia mieloide aguda del adulto. Resultados del Protocolo Nacional de Drogas Antineoplásica. Hospital del Salvador 1990-1998. *Rev. méd. Chile* 2000;128 (11).
30. Tomatis L, et al. Cancer: Causes, Occurrence and Control. *IARC Sci Publ (Lyons)* 1990;(100).
31. Hernández JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer* 1995;75:381-394.
32. Coleman MP, Estéve J, Damiacki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ (Lyon)* 1993;(121).
33. Groves F, Linet M, Devesa S. Epidemiology of Leukemia. En: *Leukemia*. 6a.ed. Henderson G, Lister M, Greaves H. eds. Philadelphia: Saunders;1996,152.
34. Liu Yin JA. Acute Myeloid Leukemia in the Elderly. Biology and treatment. *Clinical Annotation. Br J Haematol* 1993; 83: 1-6.
35. Head D. Revised Clasification of Acute Myeloid Leukemia: Debate-Round table. *Leukemia* 1996; 10: 1826-31.
36. Dower D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW. High frequency of APL among Latinos with AML. *Blood* 1996; 87: 308-313.
37. Redaelli A, Bell C, Casagrande J, et al: Clinical and epidemiologic burden of chronic myelogenous leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4:85.
38. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al: The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care* 2004; 13:279.
39. Diehl LF, Karnell LH, Menck HR: The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. The National Cancer Data Base report on age, gender, treatment, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1999;86:2684.
40. Rachel Frazer, Alexandra E Irvine, and Mary Frances McMullin. Chronic Myeloid Leukaemia in The 21st Century. *Ulster Med J*. 2007;76(1): 8-17.