



EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LEUCEMIAS EN BOLIVIA: 1473 CASOS

ENERO 1999 A MAYO DE 2012

Ricardo Amaru, Gina Torres, Rosario Peñaloza, Hortencia Miguez, Jeaneth Velarde, Nelly Huarachi, Heriberto Cuevas.

RESUMEN

Introducción

La leucemia es la neoplasia hematológica más frecuente, su incidencia se ha incrementado en diferentes regiones del mundo. Bolivia está experimentando el fenómeno de la “transición epidemiológica”, de una alta incidencia de enfermedades infecciosas a una creciente prevalencia de las enfermedades oncológicas. El presente trabajo describe las características epidemiológicas de las leucemias en Bolivia.

Métodos

Se analizaron los datos epidemiológicos y resultados de diagnósticos de 1473 muestras de pacientes con leucemia procedentes de diferentes Centros Oncohematológicos de Bolivia, en fechas comprendidas entre enero de 1999 a mayo de 2012. Todas las muestras fueron evaluadas con estudio morfológico e inmunofenotípico. Los diagnósticos de Leucemia Mieloide Crónica y Leucemia Mieloide Aguda M3 fueron confirmados con estudios biomoleculares.

Resultados

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: Se consideraron pacientes pediátricos a menores de 18 años y pacientes adultos a mayores de 18 años y un día.

De los 1473 pacientes con leucemia, 896 (61%) fueron niños y 577 (39%) fueron adultos. De los pacientes pediátricos 47% fueron niñas y 53% fueron niños. La distribución según diagnóstico fue la siguiente: Leucemia Linfoblástica Aguda 706 (79%), Leucemia Mieloblástica Aguda 172 (19%) y Leucemia Mieloide Crónica 18 (2%).

De los pacientes adultos 43% fueron mujeres y 57% fueron varones. La distribución según diagnóstico fue la siguiente: Leucemia Linfoblástica Aguda 188 (33%), Leucemia Mieloblástica Aguda 176 (30%), Leucemia Linfocítica Crónica 31 (5%) y Leucemia Mieloide Crónica 182 (32%).

Conclusión

Los resultados obtenidos presentaron características epidemiológicas propias para Bolivia, probablemente por la estructura multiétnica, pluricultural y la expectativa de vida menor en relación a otros países.

Palabras claves: Leucemia, Bolivia, Epidemiología.

* Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina; Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

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

Responsable: Dr. Ricardo Amaru. Email: ricardo_amaru@yahoo.com

ABSTRACT**Introduction**

Leukemia is the most common hematological neoplasm, their incidence was increased in different regions of the world. Bolivia is experiencing the phenomenon of “epidemiological transition”, from a high incidence of infectious diseases to an increasing prevalence of oncological diseases. This paper describes the epidemiological features of leukemia in Bolivia.

Methods

Patients were grouped into two groups: The pediatric patients under 18 years and adult patients over 18 years and one day.

We studied the diagnostic results and epidemiological data of 1473 samples of leukemia patients from different centers for oncohematologic disease of Bolivia, in dates between January 1999 to May 2012. All the samples were tested with morphologic and immunophenotypical studies. The diagnoses of Chronic Myeloid Leukemia and Acute Promyelocytic Leukemia (AML-M3) were confirmed with biomolecular studies.

Results

Of 1473 patients with leukemia, 896 (61%) were pediatric patients and 577 (39%) were adults patients.

In pediatric patients were 47% girls and 53% were children. The distribution according to the diagnosis was the following: acute lymphoblastic leukemia 706 (79%), acute myeloblastic leukemia 172 (19%) and chronic myeloid leukemia 18 (2%).

In adult patients 43% were women and 57% were male. The Distribution according to the diagnosis was the following: acute lymphoblastic leukemia 188 (33%), acute myeloblastic leukemia 176 (30%), chronic lymphocytic leukemia 31 (5%) and chronic myeloid leukemia 182 (32%).

Conclusion

The results obtained showed different epidemiological characteristics, probably due to the structure multiethnic, multicultural and lower life expectancy in relation to other countries.

Key Words. *Leukemia, Bolivia, Epidemiological data.*

INTRODUCCIÓN

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 más frecuentes en el mundo ⁽¹⁾ y en los niños ocupa el primer lugar dentro de las neoplasias malignas ⁽²⁾. En los últimos 15 años ha presentado notables avances en el diagnóstico y tratamiento. Actualmente el 80% de los niños con leucemia linfoblástica aguda son potencialmente curables y más del 95% de pacientes con leucemia mieloide crónica tienen la posibilidad de controlar la enfermedad gracias a

los medicamentos inhibidores de la tirosinquinasa como el Imatinib, Nilotinib, Dasatinib y otros.

Para el adecuado tratamiento de las leucemias es necesario un diagnóstico preciso que comprende estudio morfológico, inmunofenotípico y biomolecular, esto hace que los costos sean elevados y poco accesibles para la población.

Desde hace 12 años la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la UMSA realiza diagnóstico gratuito de leucemias a todos los pacientes pediátricos de Bolivia y pacientes adultos de Hospitales públicos de La Paz, y a costos muy reducidos para pacientes adultos de las otras

regiones. Este proyecto fue posible gracias al esfuerzo de las autoridades universitarias que realizaron convenios y alianzas con Instituciones nacionales e internacionales, en especial con la Embajada de Italia, Asociación Italiana de lucha contra la Leucemia Paolo Belli y la Asociación Boliviana de lucha contra la Leucemia.

El presente estudio describe datos estadísticos y epidemiológicos para caracterizar las leucemias diagnosticadas en los últimos 12 años en la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la UMSA de Bolivia.

MÉTODOS

Pacientes

Se estudiaron 1473 muestras de sangre periférica venosa y aspirado de médula ósea de pacientes con diagnóstico de leucemia provenientes de Instituciones de Salud Pública y Privada, que fueron estudiados en la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés, desde enero de 1999 a mayo de 2012.

En el presente estudio se consideraron pacientes pediátricos a niños menores de 18 años y adultos a pacientes mayores de 18 años y un día. Dos pacientes adultos con diagnóstico de leucemia bifenotípica no ingresaron en el presente estudio.

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 AMO 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 con un equipo FACSCan de Becton Dickinson; se utilizaron paneles recomendados por diferentes grupos de estudio y analizados con los software Cell Quest Pro y Pint a Gate^(3,4,5,6,7,8,9). A los pacientes con diagnósticos de Leucemia Promielocítica Aguda M3 (LMA-M3) y

Leucemia Mieloide Crónica (LMC) se les realizó estudios biomoleculares de RT-PCR de la fusión quimérica PML-RAR α y BCR-ABL respectivamente, utilizando protocolos estandarizados^(10,11).

Recolección de datos

La fuente primaria de recolección de datos se realizó en una base a datos de la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la UMSA, desarrollados con el software FileMaker Pro 8.

La información obtenida se organizó de acuerdo al diagnóstico, edad, sexo, procedencia y fecha de diagnóstico.

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

Se estudiaron 1473 casos de leucemias, diagnosticados entre enero de 1999 a mayo de 2012; de estos, 896 (61%) casos correspondieron a pacientes en edad pediátrica y 577 (38%) a pacientes adultos. Las de sexo femenino fueron 671 (46%) y los del sexo masculino 802 (54%) (cuadro 1).

Cuadro N° 1
Distribución de pacientes con leucemia según grupo etario y sexo
Enero 1999 - mayo 2012

	Femenino	Masculino	TOTAL
Niños	421 29%	475 32%	896 61%
Adultos	250 17%	327 22%	577 39%
TOTAL	671 46%	802 54%	1473 100%

De los pacientes pediátricos 421 (47%) fueron niñas y 475 (53%) fueron niños. La distribución según diagnóstico fue la siguiente: Leucemia Linfoblástica Aguda 706 (79%), Leucemia Mieloblástica

Aguda 172 (19%) y Leucemia Mieloide Crónica 18 (2%), (cuadro 2).

Delospacientesadultos250(43%)fueron mujeres y 327 (57%) fueron varones. La distribución según diagnóstico fue la

siguiente: Leucemia Linfoblástica Aguda 188 (33%), Leucemia Mieloblástica Aguda 176 (30%), Leucemia Linfocítica Crónica 31 (5%) y Leucemia Mieloide Crónica 182 (32%), (cuadro 2).

Cuadro N° 2
Pacientes según patología y grupo etario
Enero 1999 - Mayo 2012

	LLA	LMA	LLC	LMC	TOTAL
Niños	706 79%	172 19%	0 0%	18 2%	896 100%
Adultos	188 33%	176 30%	31 5%	182 32%	577 100%

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda, LMA: Leucemia Mieloide Aguda, LLC: Leucemia Linfocítica Crónica LMC: Leucemia Mieloide Crónica.

Las muestras fueron enviadas desde la mayoría de los Centros Oncohematológicos del país, a través de un currier capacitado para el traslado de las muestras biológicas. Las muestras provenientes de Centros Oncológicos de La Paz, Santa Cruz y Cochabamba

constituyeron el 87% de procedencia de las muestras; esto, debido a que estas 3 regiones son las más pobladas de Bolivia y además tienen atención especializada en Oncohematología, (cuadro 3).

Cuadro N° 3
Distribución de pacientes con leucemia según procedencia
Enero 1999 - Mayo 2012

Habitantes	LP	SC	CBBA	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
Leucemias	441 30%	517 35%	316 21%	68 5%	39 2%	27 2%	33 2%	28 2%	4 1%	1473 100%

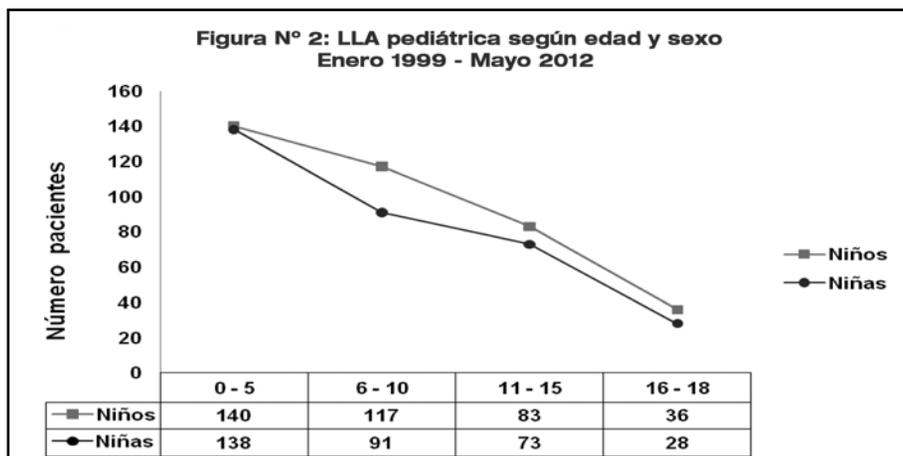
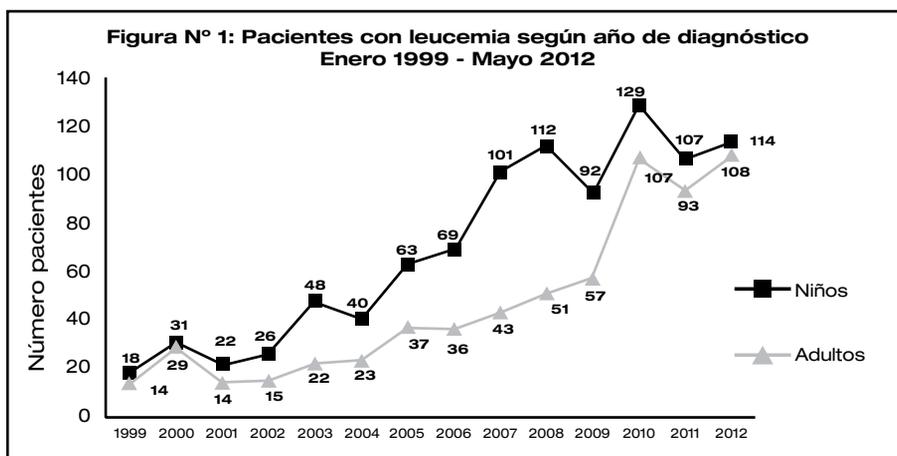
LP: La Paz, SC: Santa Cruz, CBA: Cochabamba, OR: Oruro, POT: Potosí, TAR: Tarija, BEN: Beni, CHU: Chuquisaca, PAN: Pando. Estos datos presentan sesgos porque en la base de datos, la variable procedencia se interpretó de diversos modos; como: procedencia de la muestra, lugar de nacimiento y procedencia de la región donde habitan.

El número de pacientes por año (figura 1) es un reflejo de cómo el programa de diagnóstico en Bolivia fue mejorando paulatinamente, en un principio con muchas dificultades y posteriormente se fue formando toda una red de comunicación entre Centros Oncohematológicos de Bolivia con el laboratorio de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés . Actualmente de acuerdo a cálculos epidemiológicos el programa de diagnóstico tiene una cobertura nacional de alrededor del 60%.

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) pediátrica

Las leucemias linfoblásticas agudas pediátricas presentan mayor incidencia en los primeros 5 años de vida correspondiendo al 39% del total de LLA pediátrica (figura 2).

La LLA pediátrica es más frecuente en niños (53%), y el inmunofenotipo LLA-T representa el 11% y las LLA-B el 89%, (cuadro 4).



Cuadro N° 4
LLA pediátrica, según inmunofenotipo y sexo
Enero 1999 - Mayo 2012

SUBTIPO	NIÑOS	NIÑAS	TOTAL
LLA-B	320	307	627 89%
LLA-T	56	23	79 11%
Total	376	330	706
			100%

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

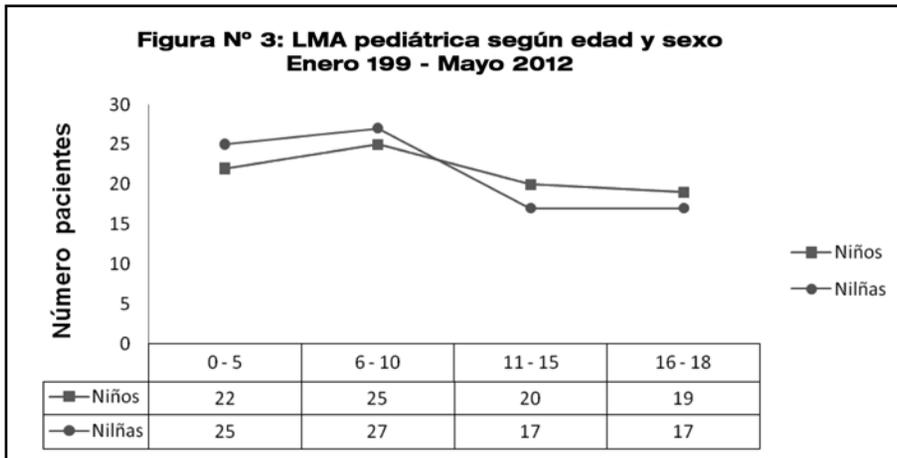
Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) pediátrica

Las leucemias mieloblásticas agudas pediátricas presentan mayor incidencia en el grupo etario comprendido entre las edades de 6 a 10 años correspondiendo al 30% del total de LMA pediátrica (figura 3).

La LMA pediátrica tiene la misma frecuencia en ambos sexos (50% cada género)), y el subtipo LMA M1 es el más frecuente correspondiendo al 40% de todas las LMA pediátricas, (cuadro 5).

Cuadro N° 5
LMA pediátrico, según sexo y clasificación FAB.
Enero 1999 - Mayo 2012.

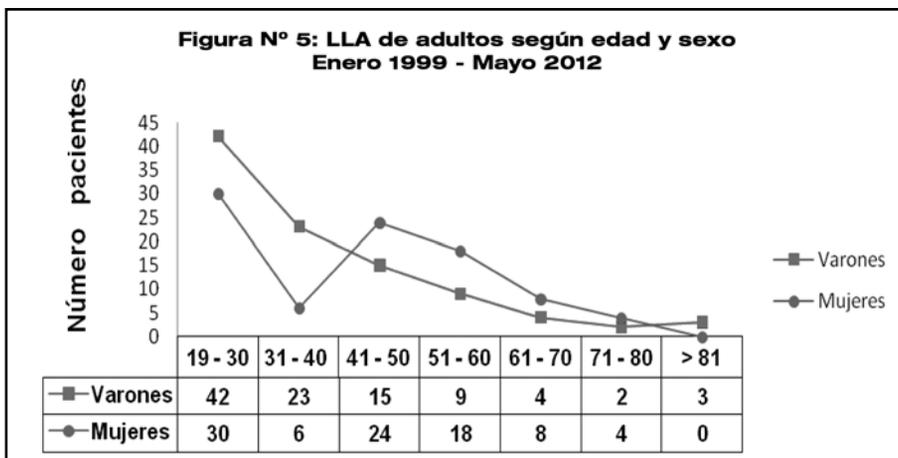
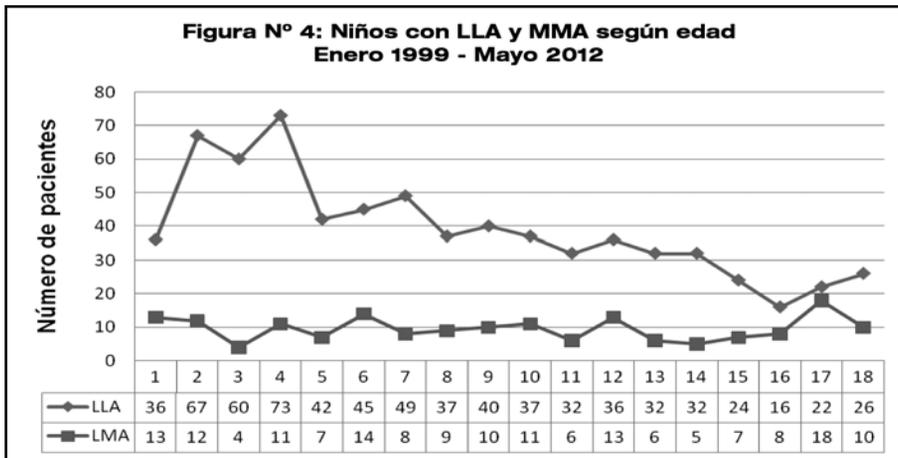
TIPO	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	TOTAL
VARONES	16	31	19	10	9	1	0	0	86
MUJERES	10	37	22	8	5	0	2	2	86
TOTAL	26 15%	68 40%	41 24%	18 10%	14 8%	1 1%	2 1%	2 1%	172 100%



La leucemia mieloide constituye el 19% de las leucemias pediátricas y la diferencia de las características de presentación de acuerdo a edad y diagnóstico comparado con la leucemia linfoblástica aguda se puede observar en la figura 4.

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de adultos

Las leucemias linfoblásticas agudas de los adultos presentan mayor incidencia en el grupo etario comprendido de 19 a 30 años correspondiendo al 38% del total de LLA de adultos (figura 5).



La LLA en adultos es más frecuente en varones (52%), y el inmunofenotipo LLA-T corresponde a 10% y las LLA-B el 90%, (cuadro 6).

Cuadro N° 6
LLA de adultos, según
inmunofenotipo
Enero 1999 - Mayo 2012

TIPO	VARONES	MUJERES	TOTAL
LLA-B	87	83	170 (90%)
LLA-T	11	7	18 (10%)
TOTAL	98	89	188 (100%)

Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) de adultos

Las leucemias mieloblásticas agudas en adultos presentan mayor incidencia en el grupo etario comprendido entre las edades de 19 a 30 años correspondiendo al 25% del total de LMA en adultos (figura 6).

La LMA en adultos es más frecuente en el sexo masculino (53%), y el subtipo LMA M1 es el más frecuente correspondiendo al 52% de todas las LMA en adultos, (cuadro 7).

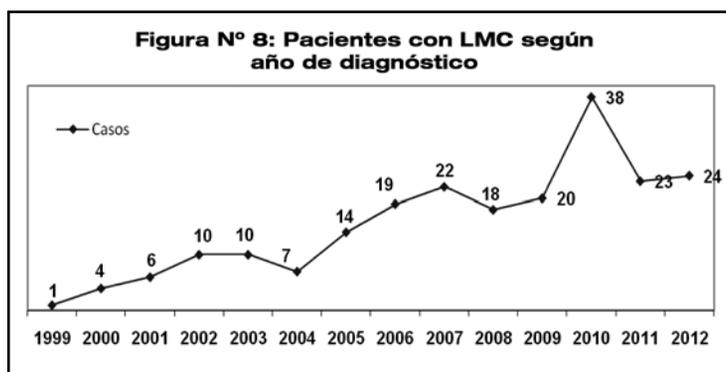
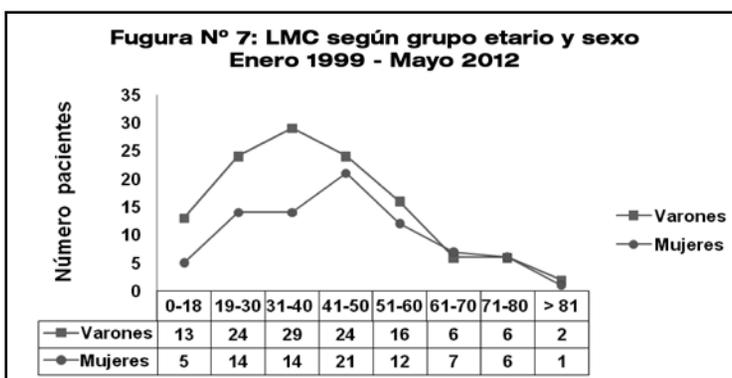
Cuadro N° 7
LMA de adulto, según sexo y clasificación FAB.
Enero 1999 - Mayo 2012

TIPO	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	TOTAL
VARONES	9	50	13	12	7	2	1	0	94
MUJERES	9	42	11	11	8	1	0	0	82
TOTAL	18 10%	92 52%	24 14%	23 13%	13 8%	3 2%	1 1%	0 0%	176 100%

Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

La leucemia mieloide crónica presenta mayor incidencia en el grupo etario comprendido entre las edades de 31 a 50 años correspondiendo al 48%

del total de LMC, y es más frecuente en varones correspondiendo al 66% (figura 7). El número de los pacientes diagnosticados por año fue aumentando paulatinamente (figura 8).

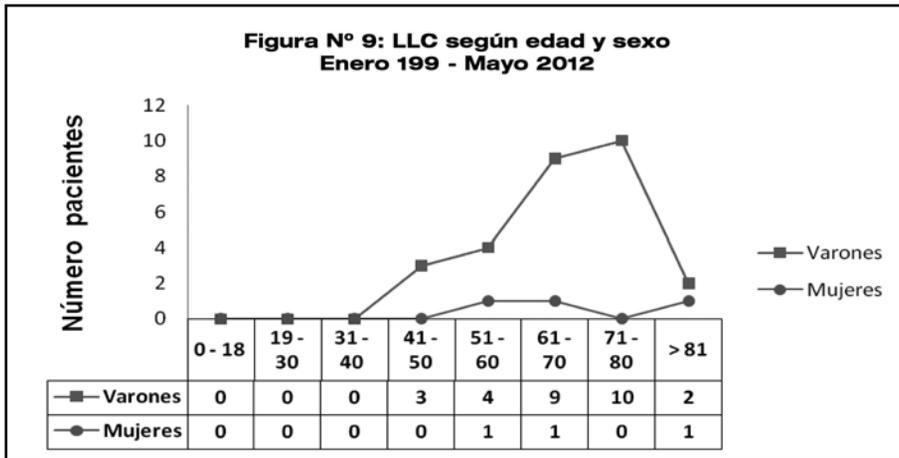


El dato para el año 2012 es resultado de una proyección.

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

La leucemia linfocítica crónica presentan mayor incidencia en el grupo

etario comprendido de 61 a 80 años correspondiendo al 65% del total de LLC y es más frecuente en varones (90%) (figura 9).



DISCUSIÓN

Se revisaron 1473 resultados del laboratorio y datos epidemiológicos de pacientes bolivianos que presentaron leucemias agudas en las fechas comprendidas entre enero de 1999 y mayo de 2012. Según la distribución geográfica, la mayoría de los pacientes diagnosticados provienen de La Paz, Santa Cruz y Cochabamba, porque constituyen los departamentos con 75% de la población boliviana (Instituto Nacional de Estadísticas - Bolivia); de todas maneras existe sesgo en la variable procedencia, porque este dato fue introducido a la base de datos algunas veces como lugar de nacimiento, lugar de habitad y otras veces como procedencia del Centro Oncológico donde fue tomada la muestra; y sumado a este dato la migración interna en los últimos años en Bolivia, no permitieron análisis estadístico por regiones. El número de casos diagnosticados en los últimos años es mayor al registrado antes del 1999 por el Registro del Cáncer de La Paz (12).

La leucemia linfoblástica aguda pediátrica constituye la más frecuente de todas las leucemias agudas pediátricas, el 25% de todos los tumores pediátricos, como lo reporta la literatura internacional (13,14,15,16). La incidencia es de 3-4 por 100.000 por año. Si en Bolivia se tiene

4.632.388 niños menores de 18 años se espera de 138 a 185 niños con LLA al año; según el presente reporte, en el año 2011, se diagnosticaron 83 niños con LLA, lo que significa el 60% de pacientes esperados; probablemente esto por la falta de cobertura que tiene el programa (17,18). La LLA constituye el 80.5 % de todas las leucemias agudas, idéntica a la reportada por diferentes trabajos (19). Mas del 28% (200 casos con LLA) de pacientes pediátricos tienen de 2 a 4 años (20); en la literatura se reporta 46 % para niños de estas edades. El 3.7% (26 casos con LLA) de pacientes corresponden a niños con 18 años; en la literatura se reporta 9% (21). Esta leucemia es más frecuente en niños similar a los datos reportados por Europa y diferente de los datos reportados por el grupo africano cuya frecuencia entre niños y niñas es igual (22). La frecuencia de LLA-T (11%) es diferente a los reportados por países Europeos (16%) (23), diferente de los datos Norteamericanos (28.9%) (24) y Japoneses (4.3%) (25).

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 (40-%) similar a los datos reportados por datos latinoamericanos (26).

La LLA en adultos constituye el 52% de todas las leucemias agudas del adulto muy diferente de los reportes de la literatura clásica que reportan 20% para la LLA ⁽¹⁹⁾. No se observa el pico de presentación en pacientes mayor a 60 años como reportan otros estudios ^(27,28,29), probablemente por la menor expectativa de vida en Bolivia, que es de 62 años para hombres y 67 años para mujeres (OMS).

La LMA en adultos constituye el 48% de las leucemias agudas del adulto y no se observa el pico de presentación después de los 60 años. Se observa predominio en varones, como lo reportan diferentes trabajos ^(30,31,32). El subtipo más frecuente corresponde a la LMA-M1 y LMA-M2 similares a datos del grupo chileno ⁽²⁶⁾; pero diferente de los datos del registro latinoamericano que reporta mayor frecuencia de la LMA-M3. En nuestro reporte la LMA-M3 constituye el 13% de todas las LMA ⁽³³⁾.

La LMC es más frecuente en varones (60%, relación 1,5/1), dato que coincide con reportes de diferentes estudios ⁽³⁴⁾ y se presenta con mayor frecuencia entre 20 y 40 años, diferente de los datos internacionales que reportan mayor frecuencia alrededor de 55 años de edad ^(35, 36).

La LLC es frecuente en pacientes mayores de 60 años con predominio evidente de sexo masculino, coincidiendo con los datos publicados por otros grupos ^(37,38).

Los resultados obtenidos presentan características propias probablemente por la estructura multiétnica, pluricultural y la expectativa de vida menor en relación a otros países.

La Universidad boliviana asume una responsabilidad social sin fines de lucro en la lucha contra la leucemia y el cáncer por la constante educación, sensibilización y el acceso gratuito a estos estudios.

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.

A los profesionales médicos: La Paz: Mabel Oropeza, Astrid Riveros, Eduardo Aranda, Wendy Cabrera, Mario Luis Tejerina, Pedro Artieda.

Cochabamba: José Macias, Monica Fernandez, Elias Asbun, Ricardo Villegas, Remberto Calvo, Javier Salinas .

Santa Cruz: Ximena Jordan, Gerardo Rojas, Eduardo Ustares, Estela Coloeni, Yolanda Ernst, Gloria Rodriguez, Tito Angelo, Pedro Cardona.

Oruro: Carlos Valdez

Tarija: Paul Castellanos

Chuquisaca: Gustavo Peredo

REFERENCIAS

1. Jemal, A., et al., *Cancer statistics 2008*. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71-96.
2. 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).
3. Jennings, C.D. and K.A. Foon, *Flow cytometry: recent advances in diagnosis and monitoring of leukemia*. *Cancer Invest* 1997; 15 (4): 384-399.
4. Verwer BJ, Terstappen LW. *Automatic lineage assignment of acute leukemias by flow cytometry*. *Cytometry* 1993; 14(8): 862-875.

5. Braylan RC. Flow cytometry is becoming an indispensable tool in leukemia diagnosis and classification. *Cancer Invest* 1997; 15(4): 382-383.
6. Jennings CD, Foon KA. Flow cytometry: recent advances in diagnosis and monitoring of leukemia. *Cancer Invest* 1997;15(4): 384-399.
7. Del Vecchio L, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. *Haematologica* 2004; 89(5): 594-598.
8. Basan R. L' ABC delle leucemia acute. *Ematologia pratica*, 2007.
9. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008;111(8):3941-3967
10. 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
11. 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.
12. Ríos Dalenz J. El cáncer en La Paz- Bolivia. Aspectos epidemiológicos y de patología geográfica. *Elite* 2008;14-73.
13. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1995. National Cancer Institute, Bethesda, 1998.
Mejía-Arangurú JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-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
14. 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.
15. Lassaletta Atienza. Leucemias. *Leucemia linfoblástica aguda. Pediatr Integral* 2004;VIII(5):435-442.
16. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999. Also available online. Last accessed December 8, 2011.
17. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649., pp 17-34. Also available online. Last accessed June 9, 2011.
18. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1995. National Cancer Institute, Bethesda, 1998
19. Sandler DP, Ross JA: Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 1997;24:3.
20. Roy P, Coleman MP. Epidemiology of acute lymphoid leucemia. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1992;40(5):323-334.
21. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al: Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8
Ruano D, Díaz MA, Tuto O, Garcia Sanchez F, Martinez P. Molecular and clinical prognostic factor in BFM treated childhood acute lymphoblastic leukemia patients. *Haematologica* 2000.
22. 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.
23. 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.
24. 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).
25. Tomatis L, et al. Cancer: Causes, Occurrence and Control. IARC Sci Publ (Lyons) 1990;(100).
26. Hernández JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer* 1995;75:381-394.
27. Coleman MP, Estéve J, Damiécki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ (Lyon)* 1993;(121).
28. Groves F, Linet M, Devesa S. Epidemiology of Leukemia. En: *Leukemia*. 6a.ed. Henderson G, Lister M. Greaves H.eds. Philadelphia: Saunders;1996,152.
29. Liu Yin JA. Acute Myeloid Leukemia in the Elderly. Biology and treatment. *Clinical Annotation. Br J Haematol* 1993; 83: 1-6.
30. Head D. Revised Clasification of Acute Myeloid Leukemia: Debate-Round table. *Leukemia* 1996; 10: 1826-31.

31. *Dower D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW. High frequency of APL among Latinos with AML. Blood 1996; 87: 308-313.*
32. *Redaelli A, Bell C, Casagrande J, et al: Clinical and epidemiologic burden of chronic myelogenous leukemia. Expert Rev Anticancer Ther 2004; 4:85.*
33. *Rachel Frazer, Alexandra E Irvine, and Mary Frances McMullin. Chronic Myeloid Leukaemia in The 21st Century. Ulster Med J. 2007;76(1): 8-17.*
34. *Sawyers CL. Chronic Myeloid, Leukemia. N.Engl.J.Med,1999; 340:1330-1340.*
35. *Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al: The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Cancer Care 2004; 13:279.*
36. *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.*