



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DEL ADULTO  
CLASIFICADA DE ACUERDO A LA FAB  
REVISION DE 6 AÑOS.

## TESIS

Que presenta

**FRANCISCO LUIS CARRASCO DELGADO**

Para obtener el Grado de  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

México, D. F.



1982



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INTRODUCCION

El tratamiento de las leucemias agudas a base de quimioterapia se ha hecho cada vez más efectivo, y esta efectividad es sin duda más notoria en el caso de las leucemias agudas de estirpe linfóide. Una de las situaciones que ha causado cierta dificultad en obtener una evaluación pronóstica y de respuesta terapéutica fue el hecho de no contar con una clasificación adecuada de los diferentes subtipos de leucemia.

Una nueva clasificación de las leucemias agudas fue propuesta por un grupo internacional de investigadores en 1976 (1,2); divide a las leucemias agudas en leucemias de estirpe mieloide y linfóide, las que a su vez se subdividen en 9 grupos de acuerdo a sus características morfológicas en sangre periférica y médula ósea.

El desarrollo de la clasificación Franco-Americano-Británica (FAB) fue estimulado por la necesidad de un esquema que estandarizara los criterios morfológicos y que éstos pudiesen ser aplicados a las leucemias agudas tanto de los niños como de los adultos.

La clasificación de la FAB fue hecha no sólo con la esperanza de que sirviera como un modelo morfológico, mientras nuevos y más modernos esquemas de clasificación (marcadores inmunológicos) pudiesen ser evaluados; sino que además sirviera para correlacionar los hallazgos morfológicos con el pronóstico de la enfermedad. Este intento no es nuevo y basta citar los clásicos intentos de clasificación y de correlación pronóstica de Mathé (3) a los cuales le siguieron otros (4).

Aunque en la literatura mundial se han publicado diversos análisis sobre la utilidad pronóstica de la clasificación de la FAB, éstos se han realizado principalmente en poblaciones infantiles (5-8) y solo algunos en poblaciones adultas. (9,10).

No tenemos conocimiento de algún estudio previo realizado en población adulta mexicana que correlacione la clasificación de la FAB con los hallazgos clínicos y pronósticos de la enfermedad.

Recientemente el grupo Franco-Americano-Británico publicó una modificación a su forma de clasificación original (10)

la cual tiene como propósito simplificar el trabajo de los observadores y hacer más reproducibles los resultados. Esta modificación no fue utilizada en nuestro trabajo debido a que ésta ya se había iniciado antes de aparecer dicha publicación.

OBJETIVOS

El propósito del presente estudio es clasificar a los pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL), que ingresaron al Instituto Nacional de la Nutrición, de acuerdo con los criterios morfológicos de la FAB y basándonos en ellos valorar:

- 1.- El número de casos que obtuvieron remisión completa (RC).
- 2.- El número de ciclos necesarios para adquirir la RC.
- 3.- La duración de la RC.
- 4.- La supervivencia.
- 5.- Las recaídas.
- 6.- El número de casos que obtuvieron segunda RC.
- 7.- La duración de la segunda remisión.
- 8.- Comparar nuestra experiencia con los resultados obtenidos por otros grupos.

### MATERIAL Y METODO

Se revisaron 68 expedientes de enfermos con LAL tratados en el Instituto Nacional de la Nutrición desde Marzo de 1974 hasta enero de 1981, y se escogieron aquéllos que por haberseles realizado el diagnóstico inicial en el Instituto y no haber recibido ningún tratamiento previo se consideraron como, inicialmente valorables para nuestro trabajo.

Posteriormente se obtuvieron de los archivos, los frotis de médula ósea y de sangre periférica correspondientes a los enfermos elegidos inicialmente por la revisión de expedientes. Así, se escogieron 47 enfermos, y sus respectivas laminillas se enumeraron en orden progresivo y se distribuyeron entre cuatro hematólogos experimentados, todos médicos de base del Departamento de Hematología del Instituto Nacional de la Nutrición, los cuales se encargaron de clasificarles de acuerdo a los criterios morfológicos de la FAB (Tabla 1).

En los casos en que existió discrepancia en el diagnóstico morfológico se sometió la laminilla a una segunda observación y cuando no se logró un acuerdo se descartó el caso del

estudio. Además, se excluyeron los casos en que los médicos encargados de la clasificación no estuvieron satisfechos con la calidad del frotis. Tras esta selección quedaron 42 enfermos, los cuales son la base de este estudio.

Los criterios empleados para valorar la remisión completa, duración de la remisión, recaída y duración de la sobrevida se encuentran en la Tabla 2.

Los enfermos fueron divididos en pacientes con riesgo habitual o con riesgo alto. Los criterios utilizados para considerar a un enfermo como de alto riesgo fueron:

- 1.- Edad mayor de 45 años.
- 2.- Cifra de leucocitos mayor de  $50 \times 10^9/L$ .
- 3.- Presencia de infiltración leucémica extramedular (SNC, gónadas, timo, riñón, etc.).

No realizamos una evaluación del tratamiento recibido por nuestro grupo de enfermos, no obstante, vale la pena subrayar que la mayoría fueron tratados en forma similar. La inducción de la remisión se realizó con ciclofosfamida (CFM), vincristina

y prednisona. La consolidación de la remisión se llevó a cabo con arabinósido de citosina (Ara-C) y 6-tioguanina. La profilaxis del sistema nervioso central (SNC) se realizó con radioterapia craneal (2400 rads) y 5 dosis de methotrexate (MTX) o Ara-C intratecal (IT). El tratamiento de mantenimiento se realizó con CFM, MTX y 6-mercaptopurina (6MP) en dosis semanales las 2 primeras y diariamente la última.

Las características entre las subclases de LAL fueron analizadas con las pruebas: U de Mann-Whitney (11), probabilidad exacta de Fisher, y las curvas de supervivencia con el procedimiento de Kaplan-Meier (12).

TABLA 1

CRITERIOS MORFOLOGICOS PARA LA CLASIFICACION DE LAS LAL\*

CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>
TAMAÑO CELULAR	Pequeñas	Grandes, heterogéneas en tamaño	Grandes y homogéneas.
CROMATINA NUCLEAR	Homogénea	Variable-heterogénea	Homogénea y finamente granulada.
FORMA NUCLEAR	Regular, ocasionalmente hendidas.	Irregular, hendiduras frecuentes.	Regular-oval o circular
NUCLEOLOS	No visibles o pequeños.	Uno o más, siempre grandes.	Evidentes, uno o más vesticulados.
CITOPLASMA	Escaso	Variable a menudo abundante.	Moderadamente abundante.
BASOFILIA DEL CITOPLASMA	Discreta o moderadamente intensa.	Variable, intensa en algunas.	Muy intensa.
VACUOLIZACION DEL CITOPLASMA	Variable	Variable	Evidente

\*Leucemias agudas linfoblásticas.

TABLA 2

CRITERIOS DE REMISION COMPLETA Y RECAIDA

REMISION COMPLETA:

- 1.- Ausencia de signos o síntomas atribuibles a la leucemia.
- 2.- En sangre periférica: ausencia de blastos; cifra de neutrófilos mayor de  $0.5 \times 10^9/L$ , cifra de plaquetas mayor de  $75 \times 10^9/L$ , niveles de hemoglobina y hematocrito normales.
- 3.- Médula ósea con menos de 5% de blastos y que la suma de linfocitos, blastos y células reticulares (células inmaduras) fuera menor del 25%.
- 4.- Líquido cefalorraquídeo sin blastos.

RECAIDA HEMATOLÓGICA:

Más de 5% de blastos en médula ósea.

DURACION DE LA RC:

Tiempo transcurrido desde que se obtiene la RC hasta la aparición de los primeros signos claramente atribuibles a la leucemia.

SUPERVIVENCIA:

Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la muerte.

## RESULTADOS

Se evaluó la concordancia morfológica lograda por los 4 observadores al examinar 47 frotis de médula ósea. Dos laminillas fueron eliminadas por ser de mala calidad. Existió acuerdo inicial en 31 de las 45 laminillas lo que representa un 69% de concordancia. Al reexaminar las 14 laminillas discordantes en 11 se logró acuerdo, elevándose de esta manera el porcentaje de concordancia al 79%. Las 3 laminillas restantes fueron eliminadas del estudio por no haber existido acuerdo entre los observadores después de 2 inspecciones.

De los 42 pacientes incluidos 7 (17%) correspondieron a la variedad  $L_1$ , 32 (76%) a la variedad  $L_2$  y 3 (7%) a la variedad  $L_3$ .

La edad osciló entre los 13 y los 64 años con un promedio de 25.4 años; 19 del sexo femenino y 23 del sexo masculino. La edad fue similar en los tres grupos y la relación masculino:femenino fue más elevada en la variedad  $L_3$ , no obstante esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 3).

Se observó un menor porcentaje de enfermos con fiebre e infección en la variedad  $L_1$ . El síndrome anémico y el dolor óseo fueron más frecuentes en los pacientes con LAL  $L_3$ ; en este mismo grupo, el sangrado y la hepatoesplenomegalia fueron menos frecuentes. La

frecuencia de adenomegalia fue similar en los 3 grupos. Únicamente 2 enfermos presentaron infiltración leucémica al SNC y ambos correspondieron a la variedad  $L_2$  (Tabla 3).

Doce enfermos fueron catalogados como de riesgo alto y los 30 restantes como de riesgo habitual. El porcentaje de enfermos con riesgo alto y riesgo habitual fue similar en los 3 grupos de LAL (Tabla 3).

Los enfermos con LAL  $L_3$  fueron los que tuvieron la cifra promedio más baja de hemoglobina. La carga tumoral, juzgada por el número promedio de leucocitos y de blastos, fue mayor en los enfermos con LAL tipo  $L_1$  y  $L_2$ . Estadísticamente, se observaron diferencias al comparar las cifras de leucocitos de los grupos  $L_2$  y  $L_3$  y también cuando se comparó el porcentaje de blastos en los grupos  $L_1$  y  $L_3$  (Tabla 3).

De los 42 enfermos revisados, 30 (71%) alcanzaron la remisión completa. El porcentaje de remisiones completas en cada uno de los grupos y el número de ciclos necesarios para alcanzar la misma se muestran en la Tabla 4.

La mediana de duración de la remisión de los 42 pacientes fue de 14.5 meses. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al analizar por separado la mediana de

duración de la remisión de los 3 grupos (Tabla 4).

De los 30 pacientes que alcanzaron la remisión completa 14 (47%) recayeron, de éstos, 2 tenían LAL  $L_1$ , y 12 LAL  $L_2$  (Tabla 4). Se intentó una segunda remisión en 11 de los 14 enfermos y no se obtuvo en ninguno de ellos.

El tiempo medio de supervivencia en la variedad  $L_1$  fue de 20 meses y en  $L_2$  de 13 meses (figura 1). En los pacientes con LAL  $L_3$  el tiempo medio de supervivencia no se pudo valorar ya que un paciente falleció un mes después de su ingreso y los otros 2 permanecen vivos y en remisión completa a los 10.5 y 22 meses después de su ingreso. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la supervivencia en los 3 grupos.

TABLA 3

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LOS ENFERMOS CON LAL\*

	L <sub>1</sub> (n=7)	L <sub>2</sub> (n=32)	L <sub>3</sub> (n=3)	Valor de p		
				L <sub>1</sub> vsL <sub>2</sub>	L <sub>1</sub> vsL <sub>3</sub>	L <sub>2</sub> vsL <sub>3</sub>
<b>DEMOGRÁFICAS</b>						
Edad (años)	26	29	29	NS**	NS	NS <sup>a</sup>
Sexo (varones:mujeres)	1:07	1:08	1:2	NS	NS	NS <sup>b</sup>
<b>CLÍNICAS</b>						
Fiebre (%)	57	75	67	NS	NS	NS <sup>b</sup>
Infección (%)	14	34	33	NS	NS	NS <sup>b</sup>
Síndrome anémico	86	84	100	NS	NS	NS <sup>b</sup>
Sangrado (%)	43	53	0	NS	NS	NS <sup>b</sup>
Dolor óseo (%)	71	59	100	NS	NS	NS <sup>b</sup>
Adenomegalia (%)	86	72	67	NS	NS	NS <sup>b</sup>
Esplenomegalia (%)	71	56	33	NS	NS	NS <sup>b</sup>
Hepatomegalia (%)	29	47	33	NS	NS	NS <sup>b</sup>
Infiltración SMC (%)	0	6	0	NS	NS	NS <sup>b</sup>
<b>RIESGO</b>						
Alto (%)	29	28	33	NS	NS	NS <sup>b</sup>
Habitual (%)	71	72	67	NS	NS	NS <sup>b</sup>
<b>HEMATOLÓGICAS</b>						
Hemoglobina (g/dl)	7	8	5	NS	NS	NS <sup>a</sup>
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	44	32	4	NS	NS	0.049 <sup>a</sup>
Blastos en SP (%)	52	56	4	NS	0.005	NS <sup>a</sup>

\* Expresadas como promedio aritmético. \*\* No significativa (p > 0.05)

<sup>a</sup> U de Mann-Whitney. <sup>b</sup> Probabilidad exacta de Fisher.

SP= Sangre periférica.

TABLA 4  
EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON LAL\*

	L <sub>1</sub> (n=7)	L <sub>2</sub> (n=32)	L <sub>3</sub> (n=3)	Valor de p		
				L <sub>1</sub> vs L <sub>2</sub>	L <sub>1</sub> vs L <sub>3</sub>	L <sub>2</sub> vs L <sub>3</sub>
Remisión completa (%)	71	72	67	NS**	NS	NS <sup>b</sup>
Nº de ciclos para obtener RO	3	5.5	6	NS	NS	NS <sup>a</sup>
Duración de la RO (meses)	13	12.5	14.5	NS	NS	NS <sup>a</sup>
Recaída (%)	40	52	0	NS	NS	NS <sup>b</sup>

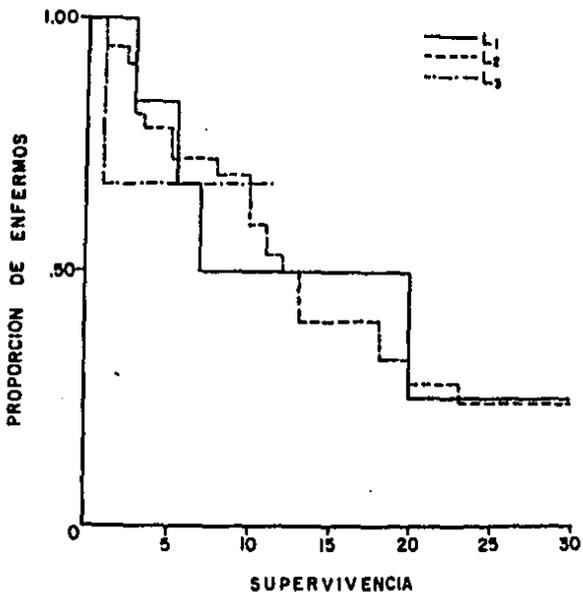
\*Expresado como promedio aritmético. \*\*No significativo ( $p > 0.05$ )

<sup>a</sup> U de Mann Whitney. <sup>b</sup> Probabilidad exacta de Fisher.

RO= Remisión Completa.

FIGURA 1

CURVAS DE SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE LAL.



## DISCUSION

Se revisaron 58 expedientes de enfermos con LAL tratados en el Instituto Nacional de la Nutrición durante el período comprendido entre marzo de 1974 y enero de 1981 y se consideraron 42 como valorables para nuestro trabajo.

Encontramos que en los pacientes analizados por nosotros, el grupo de las LAL  $L_2$  representaban el 76% contra 17% y 7% de las LAL  $L_1$  y  $L_3$  respectivamente, esta relación entre los tres sub-grupos es similar a lo encontrado por otros autores, cuando se estudian grupos de pacientes adultos (9,10) y diferente de lo encontrado por grupos dedicados al estudio de la LAL en niños, donde se ve un claro predominio de las LAL  $L_1$  (13).

Aunque en el grupo de enfermos estudiados por nosotros la edad promedio de las LAL variedad  $L_1$  era menor que el encontrado en las LAL variedad  $L_2$  (26 contra 29 años) no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar los promedios de edad de los tres grupos (Tabla 3) y esto es di-

ferente a lo informado por otros grupos quienes encuentran un franco predominio de las LAL L<sub>1</sub> entre los grupos de menor edad, esto probablemente se debe a que nuestra población de enfermos es notamente adulta con una edad promedio de 25.4 años.

La relación entre el número de enfermos de sexo masculino y de sexo femenino, estudiados, mostró que en el grupo global había predominio del sexo masculino tal como se ha informado por otros autores (14), sin embargo, al comparar esta relación entre los tres subgrupos no encontramos diferencias significativas.

Al analizar los hallazgos clínicos de presentación en los tres subgrupos de LAL no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos; esta observación es igual a la encontrada por otros autores (9). No obstante, llama la atención que en nuestros pacientes con LAL L<sub>3</sub>, las manifestaciones de sangrado fueron nulas mientras que en otros trabajos esta complicación se presenta hasta en un 20% (9), probablemente esto se deba al número reducido de nuestros pacientes.

No incluimos el parametro morfológico  $L_3$  como un dato de alto riesgo porque queriamos conocer si en este grupo de enfermos los otros factores de riesgo eran más comunes, pero no encontramos diferencias significativas entre los tres subgrupos, a diferencia de lo informado por otros autores quienes encuentran un menor número de factores de alto riesgo en las LAL  $L_1$  que en las LAL  $L_2$  y  $L_3$  (15).

Los parametros hematológicos estudiados fueron los niveles de hemoglobina, el número de leucocitos y el porcentaje de blastos en sangre periférica. Observamos diferencias significativas ( $p = 0.049$ ) al comparar el número de leucocitos de las LAL  $L_2$  con el de las LAL  $L_3$ , igualmente encontramos diferencias significativas cuando comparamos el porcentaje de blastos de las LAL  $L_1$  con el de las LAL  $L_3$  ( $p = 0.005$ ). Burns y colaboradores también encontraron un menor número de leucocitos y un menor porcentaje de blastos en la sangre periférica de los pacientes con LAL  $L_3$  y este fenómeno lo explican diciendo que este grupo de leucemias está bio-

lógicamente relacionada con los linfomas de Burkitt.

El 50% de los enfermos adultos con LAL tratados con VCR y PDN alcanzan la remisión completa (16), este porcentaje de remisiones se incrementa a un 70%, aproximadamente, cuando al esquema anterior se le añade antraciclinas y/o L-Asparginasa (17,18). El porcentaje de remisiones encontrado en el grupo de enfermos estudiados por nosotros (71%) es muy semejante al mencionado anteriormente, pero en nuestros pacientes se utilizaron diversos esquemas de inducción a la remisión. Nuestros porcentajes de remisión completa entre subgrupos no mostraron diferencias significativas.

La mediana de la duración de la remisión encontrada en el grupo total de nuestros enfermos al igual que cuando se analizó por subgrupos fue menor que la informada por otros autores (14,19,20).

Al igual que la mediana de la duración de la remisión, el tiempo medio de supervivencia de nuestros pacientes fue inferior al encontrado en la literatura, que es aproximadamente 27 meses. También, en nuestros pacien-

tes se observó una menor supervivencia por subgrupos que la expresada por otros autores (21). Sin embargo hay que tener en cuenta que la mayoría de los trabajos que evalúan estos parámetros fueron realizados en grupos infantiles o mixtos (adultos y niños) y que en el nuestro únicamente se incluyeron adultos.

Finalmente el porcentaje de la concordancia diagnóstica entre observadores fue de 69%, al analizar las laminillas por primera vez. Este porcentaje parece adecuado si tomamos en cuenta lo informado por otros autores en otras series, en donde el porcentaje oscila entre un 60% a 80% (10,22).

Debido al número de nuestros pacientes no podemos concluir que la clasificación de la FAB aplicada a la LAL del adulto es útil. Es conveniente continuar este estudio en forma prospectiva, para obtener conclusiones definitivas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bennett J.M., Catovsky D, Daniel M et al: Proposals for the classification of the acute leukaemias. French American British (FAB) cooperative group. Br. J. of Haematology. 33:431-458, 1976.
- 2.- Galnick HR, Galton D.A.G., Catovsky D., Sultan C., Bennett J.M.: Classification of Acute Leukemia. Ann Intern Med. 87: 740-753, 1976.
- 3.- Mathé, G. et Al.: Subdivision of classical varieties of acute leukemia, correlation with prognosis and cure Expectancy. Europ. J. Clin. Biol. Res. 16, 554, 1971.
- 4.- Bennett, J.M., Klemperer M. R. and Segel G. B.: Survival Prediction bases on Morphology of Lymphoblasts: Recent Results in Cancer Research. 43: 23-27, 1974.
- 5.- Coccia P. F., Miller P. F., Miller, D. R., Kersey J. H., Bleyer W. A., Gross S., Siegel S. E., Sather H. N. and Hammond, G. D.: Relationship of blast cell surface Markers and Morphology (FAB classification) in childhood acute lymphocytic leukemia (all). (abstract) Blood. 54 (suppl. 1) 182 a. 1979.
- 6.- Hann I. M., Evans D. I. K., Palmer M. K., Morris Jones, P. J. and Haworth C.: The prognostic significance of Morphological features in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Clinical and Laboratory Haematology 1:215-226, 1979.

- 7.- Viana M. B., Maurer H.S. and Ferenc C.: Subclassification of acute lymphoblastic leukaemia in Children; analysis of the reproducibility of Morphological criteria and prognostic implications. British Journal of Haematology 44, 383-388-1980.
- 8.- Keleti J., Revesz T. and Schuler D.: Morphological diagnosis in childhood leukaemia British Journal of Haematology. 40-501-502.1978.
- 9.- Burns C.P., Armitage J.D.: Analysis of the presenting Features of Adult Acute Leukemia. The French American-British Classification. Cancer 47:2460-2469, 1981.
- 10.- Bennett J. M., Catovsky D. Daniel M.: the Morphological classification of Acute Lymphoblastic Leukaemia. Concordance among Observers and Clinical Correlation. Br. J. of Haematology. 47:553-561, 1981.
- 11.- Mann H. B., Whitney D.R.: On a test of Whether one of two random variables is stochastically Larger than the other. Ann. Math Statist. 18:50:60. 1947.
- 12.- Kaplan E.S., Meier P.: Non parametric estimation from incomplete observation. J. Am Stat Assoc. 53:457, 1958.
- 13.- Wagner VM. Beshner R.L.: Correlation of the FAB morphologic criteria and prognosis in acute lymphocytic leukemia of childhood. Am J. Pediatr. Hematol Oncol 1:103, 1979.

- 14.- Omura G.A., Moffitt S., Vogler and Salter M.:  
Combination Chemotherapy of Adult Acute Lymphoblastic  
Leukemia with Randomized Central Nervous System  
Prophylaxis. *Blood*. 55:199-204, 1980.
- 15.- Leitner J.T., Burns C.P., Wiltse C.G., Armitage  
J.O., Clark W.R.: Prognostic Factor in Adult Acute  
Lymphoblastic Leukemia (Abstract) *Blood* 54.  
(suppl.1) 194 a. 1979.
- 16.- Woodruff R: the management of Adult acute lymphoblas-  
tic Leukemia. *Cancer treat. Rev.* 5:95, 1978.
- 17.- Clarkson B. D., Dowling M.D. et al: treatment of  
Acute Leukemia in adults. *Cancer* 36:775, 1975.
- 18.- Bodey G.P., Coltman C.A., Hewlett, J.S., Freireich  
E. J.: Progress in the treatment of Adults with Acute  
Leukemia. *Arch Intern Med.* 136:1383, 1976.
- 19.- Lister T.A., Whitehouse J.M.A., Bear M.S., Brearly R.L.  
et al: combination Chemotherapy for Acute Lymphoblastic  
leukemia in Adults. *Br. Med J.* 1:199, 1978.
- 20.- Simone J. V.: Factor that influence haematological  
Remission duration in Acute Lymphocytic Leukemia.  
*Br. J. Haematol* 32:465, 1976.
- 21.- Blacklock H.A., Matthews J. R., Buchanan J. G.,  
Ockelford P.A., Hill R.S.: Improved survival from acute  
lymphoblastic leukemia in adolescents and adults.  
*Cancer* 48:1931-1935, 1981.

22.- Dick FR., Armitage J.O., Burns C.P.: concurrence in the subclassification of Acute Leukemia using French-American British (FAB) Criteria (abstract) Blood, 54 (suppl. 1) 185 a 1979.