

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
NUMERO DE REGISTRO: 388.2013
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**“MORTALIDAD EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
AGUDA, EN UN CENTRO DE TERCER
NIVEL”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. PAULO EDER MARINO MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. ROBERTO MAR ALDANA

MÉXICO, D. F.

FEBRERO DE 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

AUTORIZACIÓN

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL C.M.N. 20 DE
NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E.

DR. JOSÉ DE DIEGO FLORES CHAPA
PROFR. TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA

DR. ROBERTO MAR ALDANA
ASESOR DE TESIS

DR. PAULO EDER MARINO MARTÍNEZ
MÉDICO RESIDENTE DE LA SUBESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA

DEDICADA A QUIENES FUERON MI APOYO Y QUE JUNTO A MI
CONSTRUYERON ESTE SUEÑO (FAMILIA, AMIGOS, MAESTROS Y
PACIENTES)
A BRENDA POR SU INMENSO AMOR

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21

RESUMEN.

OBJETIVOS. Conocer la mortalidad en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, en el servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre; así como las causas y la etapa del tratamiento en que se presenta la defunción.

MATERIALES Y METODO. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo en el que se incluyeron a todos los pacientes que fallecieron, entre el 1 de marzo de 2009 y el 31 de Diciembre de 2013, quienes recibieron tratamiento para leucemia aguda. Se analizaron, datos como el sexo, la edad al momento de la defunción, el tipo de leucemia, causas de la defunción y etapa del tratamiento en que se encontraban.

RESULTADOS. Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 181 casos nuevos de leucemia aguda. La mortalidad fue del 24% (45 pacientes). El 82% de los casos fue diagnosticado con Leucemia linfoblástica aguda; la edad promedio al momento de la muerte fue de 8.5 años; la mortalidad durante la etapa de inducción a la remisión fue de 14 %, la principal causa de defunción fue el choque séptico

CONCLUSIÓN. La mayor mortalidad se presentó durante la inducción a la remisión siendo las infecciones la principal causa de muerte en nuestro grupo de estudio.

INTRODUCCIÓN.

La mortalidad de los pacientes con leucemia aguda infantil, es menor del 10%, en países desarrollados, en países subdesarrollados es mayor al 30%. Las principales causas de mortalidad son infecciones, y hemorragias. Nuevos tratamientos de quimioterapia, profilaxis y manejo de la infección, mejor soporte transfusional y un mayor conocimiento de la leucemia han hecho posible disminuir la mortalidad de los pacientes.

Las leucemias agudas se caracterizan por la proliferación descontrolada de células inmaduras que desplazan la hematopoyesis normal. Se define por la presencia de más del 20% de blastos en médula ósea.

La leucemia aguda comprende varias enfermedades. Las principales son: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y la Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA). Dentro de los métodos que contribuyen a tipificar de manera específica a las leucemias linfoblásticas y mieloblásticas, tanto agudas como crónicas son: citoquímica, citometría de flujo, inmunohistoquímica y citogenética. (1)

Aunque la leucemia afecta diez veces más a adultos que a niños, es el cáncer infantil más común, y la LLA representa aproximadamente 75% de los casos de leucemia infantil. (2)

En los últimos 30 años se ha observado una disminución significativa de la mortalidad relacionada a cáncer en países desarrollados, considerándose este hecho como un indicador en las mejoras de la calidad en los servicios de salud

(3,4). Esta tendencia no se observa en países en vías de desarrollo, como el nuestro, en donde la mortalidad relacionada a leucemia aguda alcanza hasta el 30%. (5) El estudio de la mortalidad se considera una herramienta de gran utilidad, sobre todo en países en vías de desarrollo, su principal importancia radica en evaluar el impacto de los tratamientos en la población. (6)

En México, entre 1998 y 2002, la población menor de 20 años representó 44% de la población general. En dicho lapso de tiempo se registraron 275 601 defunciones por cáncer, de las cuales 11 393 (4.13%) correspondieron a menores de 20 años. Las defunciones por leucemias en este grupo fueron 5 822, representando 51.1%. Por lo tanto, en nuestro país las leucemias en menores de 20 años representan un problema de salud pública ya que las neoplasias malignas son la segunda causa de muerte. (7)

A nivel institucional, en el año de 1999, se reportó un estudio de pacientes con alto riesgo de recaída, comparando dos protocolos de tratamiento; las defunciones fueron en la inducción a la remisión; en uno fue de 10% y en otro de 4%. Tipo de quimioterapia menos intensiva que la actual. (8)

El objetivo del tratamiento de la leucemia aguda es alcanzar la remisión de la enfermedad y mantenerla hasta 5 años después de la suspensión electiva del tratamiento, momento en el cual el paciente se considerará curado. Para que un paciente se considere en remisión deber cumplir con los siguientes criterios: no presentar datos clínicos de leucemia, hematocrito mayor de 30%, neutrófilos superiores a 1000/ μ L y plaquetas mayores a 100 000/ μ L. Médula ósea con

celularidad 1-2 y menos de 6% de blastos. Líquido cefalorraquídeo con menos de 5 leucocitos y sin reporte de blastos.

El tratamiento de los niños con leucemia aguda generalmente se divide en: tres fases: *Inducción a la remisión* (al momento del diagnóstico), terapia de *consolidación* o intensificación y *mantenimiento*.

Previo al inicio del tratamiento se clasifica a los pacientes en el grupo de riesgo de recaída, esto determinará el programa terapéutico a seguir. Se dividen en: Riesgo Bajo, Intermedio, Alto y Muy Alto de Recaída.

Riesgo Bajo: Debe cumplir las siguientes características.

Característica	Requisito
Edad	>1 año y < 6 años
Infiltración SNC	Ausente
Síndrome leucemia/linfoma*	Ausente
Leucocitos	< 10,000/ μ L
Inmunofenotipo	CALLA +
Hiperdiploidía	\geq 50 cromosomas, trisomía 4,10,17
Translocaciones	t(12;21)(p13;q28)

Riesgo Intermedio: debe cumplir con las siguientes características.

Característica	Requisito
Edad	>6 años y < 10 años
Infiltración SNC	Ausente
Síndrome leucemia/linfoma	Ausente
Leucocitos	10,000 a 24,000/ μ L
Inmunofenotipo	CALLA +
Hiperdiploidía	trisomía 4,6,10,1 ó > 46 cromosomas
Translocaciones	t(12;21)(p13;q28)

Riesgo Alto: cualquiera de las siguientes características

Característica	Requisito
Edad	10 y 11 años
Infiltración SNC	Presente
Síndrome leucemia/linfoma	Presente
Leucocitos	25,000 a 49 000/ μ L
Inmunofenotipo	CALLA - ó T
Hipodiploidía	<45 cromosomas
Translocaciones	t(1;19)(p23;q23)

Riesgo Muy Alto: cualquiera de las siguientes.

Característica	Requisito
Edad	>11 años
Leucocitos	>50,000/ μ L
Translocaciones	t(9;22)(p11;q34); t(4;11)(p21;q23)

Es importante señalar que mientras en la población anglosajona se presenta con mayor frecuencia el reordenamiento genético ETV6/RUNX1 (buen pronóstico), en América latina hay mayor frecuencia de MLL/AF4 (mal pronóstico), esto explica que en el hospital St. Jude solo el 25% de los pacientes diagnosticados cumplen criterios para alto o muy alto riesgo de recaída, mientras que en la Cd de México se reporta hasta 50%.(14)

El Children's Oncology Group (COG) incluye los siguientes fármacos, como esquema de inducción a la remisión de LLA: vincristina, corticosteroide (prednisona o dexametasona), y L-Asparaginasa. Este régimen de inducción con tres fármacos resulta en una tasa de remisión completa de más de 95% para los pacientes de riesgo estándar. (9)

El régimen de inducción de cuatro fármacos más común, grupo Berlín-Frankfurt-Münster en Europa (BFM), incluye vincristina, un corticosteroide (dexametasona o prednisona), L-Asparaginasa y doxorubicina o daunorrubicina. En algunos estudios se indicó que este régimen de inducción más intensivo puede resultar en mejor supervivencia sin complicaciones en pacientes con características de riesgo alto. (10)

Más de 95% de los niños con LLA recién diagnosticada lograrán una remisión completa (RC) dentro de las cuatro primeras semanas de tratamiento. Entre los que no logran alcanzar una RC dentro de las primeras cuatro semanas, aproximadamente la mitad experimentará muerte durante la fase de inducción

(habitualmente debido a infecciones o hemorragias) y la otra mitad presentará enfermedad resistente (leucemia morfológica persistente). (10)

Una vez que se logra la remisión completa, continúa el tratamiento sistémico aunado a la terapia de profilaxis para el sistema nervioso central. La intensidad de la quimioterapia de consolidación varía de forma considerable según la asignación de grupos de riesgo, pero todos los pacientes reciben alguna forma de intensificación después de lograr la remisión y previo al inicio de la terapia de mantenimiento.

La quimioterapia de mantenimiento continúa, por lo general, hasta 2 o 3 años después de lograr la remisión completa. La extensión en la duración de esta etapa no mejora el desenlace.

Los protocolos pediátricos contemporáneos para la LMA logran tasas de remisión completa de 85 a 90% (11). De aquellos pacientes que no entran en remisión, alrededor de la mitad tiene leucemia resistente y la otra mitad muere a raíz de las complicaciones propias de la enfermedad o de su tratamiento. Dado que la quimioterapia de inducción ocasiona una mielosupresión grave, la morbilidad y la mortalidad derivada de la aparición de infección o hemorragia durante el periodo de inducción puede ser alta.

Los regímenes de tratamiento de inducción que se emplean con frecuencia en pediatría emplean la citarabina y una antraciclina en combinación con otros fármacos como etopósido o tioguanina, en las etapas de consolidación e

intensificación se utilizan estos mismos medicamentos a dosis más altas. Si bien es cierto que el trasplante de células hematopoyéticas es una opción en estos pacientes, la tendencia actual es no trasplantarlos en la primera remisión.

El periodo de mantenimiento se prolonga durante 1 año, usando mercaptopurina vía oral y citarabina subcutánea.

La mayor prevalencia de mortalidad en niños con leucemia, se reporta posterior a una recaída, siendo la principal causa de muerte la actividad propia de la enfermedad, seguida por las infecciones. (12). Las infecciones severas se reportan hasta en un 6.5% de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) durante la inducción a la remisión. El riesgo de presentar infecciones severas es directamente proporcional a la duración de la neutropenia. El uso empírico de antibióticos ha disminuido la morbilidad y mortalidad en pacientes con LLA. (13).

Los objetivos de este estudio fueron conocer la mortalidad relacionada a leucemia aguda en tratamiento con quimioterapia de novo y recaída en el servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo del 01 febrero de 2009 al 31 de enero de 2013. Determinar el tipo de leucemia con mayor mortalidad (linfoblástica o mieloblástica) y de acuerdo a la quimioterapia por riesgo de recaída recibida. Describir la mortalidad en cada etapa del tratamiento de quimioterapia (inducción, consolidación o mantenimiento), conocer que grupo de edad y sexo tienen mayor mortalidad y finalmente establecer las principales causas de defunción relacionadas a leucemia.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio transversal retrospectivo, observacional y descriptivo.

En primer lugar analizamos la base de datos del servicio de hematología pediátrica, de ella obtuvimos el número total de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda a partir del 1 de Marzo de 2009 hasta el 31 de Diciembre de 2013.

Posteriormente revisamos el expediente electrónico de los pacientes fallecidos con diagnóstico de leucemia aguda en el periodo de tiempo ya mencionado. Se obtuvieron datos como la edad al momento del diagnóstico y al momento de la defunción, sexo, diagnóstico (LLA y LMA), causa de la defunción y etapa de tratamiento en la que ésta última se presentó.

Se excluyeron a los pacientes que se encontraban con tratamiento paliativo, a los pacientes que fueron sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y quienes no contaron con información completa en el expediente.

La información se capturó en una base de datos electrónica (Excel 2007) para su análisis estadístico. Para las variables demográficas con distribución normal se utilizaron promedios y desviación estándar, en caso de variables de distribución no paramétrica, mediana y rango intercuartil. La mortalidad se expresó en porcentajes, así como se citó dicha mortalidad en cada etapa de tratamiento.

RESULTADOS.

Se realizó el estudio en el Servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo del 01 de marzo de 2009 al 31 de diciembre de 2013. En dicho periodo se diagnosticaron un total 181 pacientes con leucemia aguda de novo, de los cuales 149 (82%) fueron LLA y 32 (18%) se diagnosticó como LMA (los diagnósticos de leucemia bifenotípica se agruparon, de acuerdo al tratamiento recibido).

Durante el periodo de estudio hubo 59 defunciones y de estos, solo 45 pacientes cumplieron con todos los criterios para inclusión a la presente revisión, se excluyeron 14 pacientes (6 por manejo paliativo, 6 pasaron a trasplante hematopoyético, uno refractario a la remisión y uno referido a otra hospital por pérdida de la vigencia institucional).

La mortalidad general fue del 24.8%, es decir, 45 pacientes en tratamiento de los 181 pacientes diagnosticados. La mortalidad en pacientes con LLA fue de 21% y en los de LMA fue de 32%.

La edad promedio al momento de la defunción fue de 8.5 ± 4.8 años. La relación M:H fue de 1:1.2 de todos los pacientes, esta relación se invierte (M:H 1.2:1) en el grupo de las defunciones.

De los pacientes con diagnóstico de LLA (149) 122 recibieron quimioterapia de alto riesgo, significando más del 80%. Únicamente 27 pacientes con LLA recibieron quimioterapia de bajo riesgo (19%).

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	N=181
EDAD PROMEDIO AL MOMENTO DE LA DEFUNCIÓN	8.5 a.
HOMBRES (%)	55.2
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (149)	82%
RIESGO DE RECAIDA ALTO (122)	67%
RIESGO DE RECAIDA BAJO (27)	14%
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (32)	18%

El diagnóstico de defunción más frecuente fue *choque séptico* en 47%. Seguido por hemorragia pulmonar, neumonía y coagulación intravascular diseminada. Juntos, estos 4 diagnósticos representan cerca del 80% de las causas de defunción en nuestro grupo de estudio. Durante la inducción fallecieron 26 pacientes; 13 (50%) de choque séptico, 5 (19%) de hemorragia pulmonar (este diagnóstico se presentó con mayor frecuencia en los pacientes con LMA), 2 de neumonía y 6 de otros diagnósticos (CID, perforación intestinal, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar agudo, choque mixto y lisis tumoral). En la consolidación se registraron 8 defunciones 5 con diagnóstico de choque séptico, 2 con hemorragia pulmonar y 1 por lisis tumoral. Los 3 pacientes que fallecieron durante el mantenimiento tenían LLA las causas de muerte en esta etapa fueron neumonía, CID y choque mixto; finalmente en la etapa de segunda reinducción por recaída, fallecieron 8 pacientes, 7 de ellos con diagnóstico de LLA, la causa de defunción más común fue el choque séptico 3 pacientes.

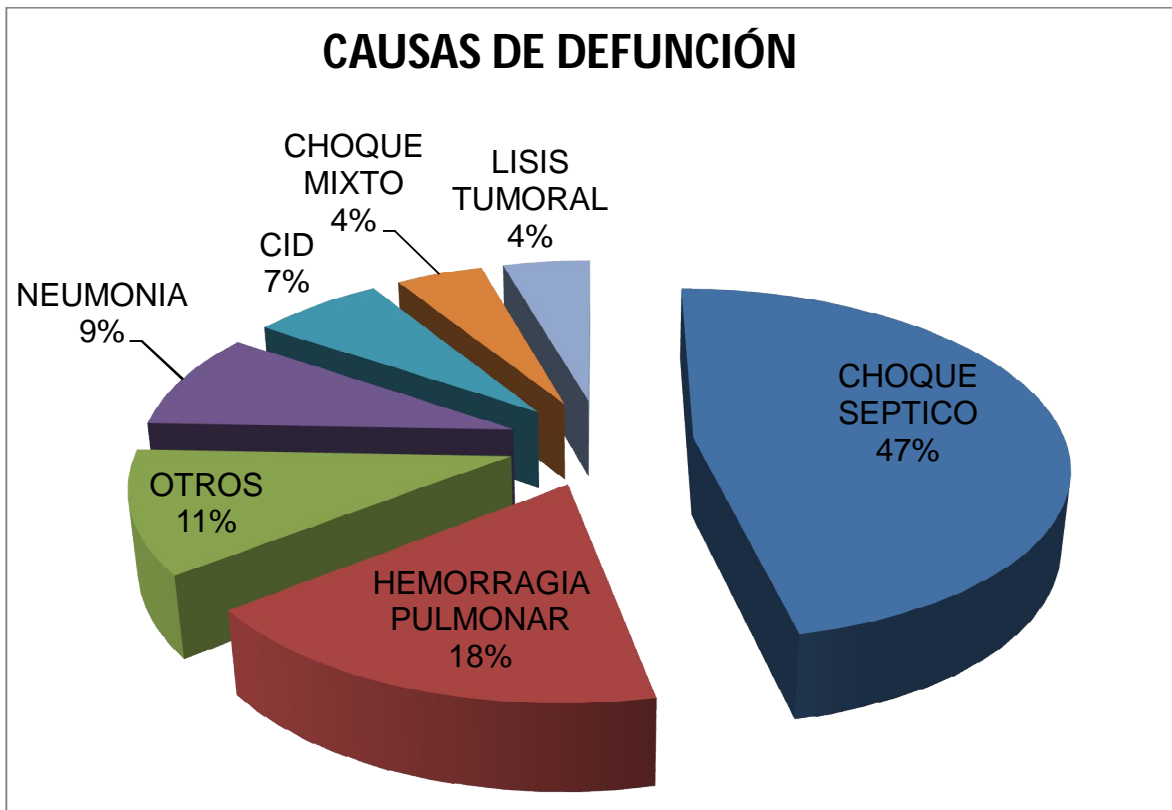
En general, las causas de defunción que se reportaron con baja frecuencia fueron edema agudo pulmonar, meningitis, síndrome de Fourniere, insuficiencia respiratoria y perforación intestinal. En conjunto representan el 12 % de las defunciones.

Tabla 2.

DIAGNÓSTICO	No. DE DEFUNCIONES
CHOQUE SEPTICO	21
HEMORRAGIA PULMONAR	8
NEUMONÍA	4
CID	3
LIISIS TUMORAL	2
CHOQUE MIXTO	2
OTROS	5

*CID- coagulación intravascular diseminada.

Gráfica 1.



En la tabla 3 se presenta la etapa del tratamiento en la cual ocurrió la muerte, separado por tipo de leucemia y sexo. De 181 pacientes, 26 pacientes fallecieron durante la inducción a la remisión 14.3%, de los pacientes con LLA (149) fallecieron 16 durante la etapa de inducción a la remisión (10.7%), 6 en la etapa de consolidación (4.4%), 3 durante el mantenimiento y 7 en la segunda inducción (2 y 4.6%) respectivamente.

Existe una mayor mortalidad durante la etapa de inducción en pacientes con LMA con una diferencia significativa en comparación con los de LLA ($p=0.01$).

Así mismo, durante la etapa de inducción a la remisión, existe mayor mortalidad en las mujeres con respecto a los hombres con una diferencia significativa ($p=0.02$). Tabla 3.

Tabla 3.

MOMENTO DE DEFUNCIÓN	N= 181		
	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
INDUCCIÓN A LA REMISIÓN (14.3%)	26	10	16
LLA (10.7%)	16	4	12
LMA (31%)	10	6	4
CONSOLIDACION (4.4%)	8	5	3
LLA (4%)	6	5	1
LMA (6%)	2	0	2
MANTENIMIENTO (1.6%)	3	2	1
LLA (2%)	3	2	1
LMA	0	0	0
2ª INDUCCION POR RECAIDA (4.4%)	8	4	4
LLA (4.6%)	7	3	4
LMA (3%)	1	1	0

DISCUSIÓN.

Las cifras de mortalidad son una herramienta útil para conocer los problemas de salud que presenta una determinada población. En nuestro país son pocos los estudios de mortalidad en pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia aguda. La incidencia de leucemias en México y América latina es más alta comparada con la reportada en Estados Unidos. Saldívar (15) reporta en México 49.6 casos de *novo* por cada millón de niños, mientras que en E.U. se reportan 35/millón de niños (incluyendo latinos), incrementándose en la comunidad hispana hasta 46/millón de niños. Países como Costa rica y Brasil tienen cifras similares a las nuestras.

Además de lo anterior en México existen factores como la falta de infraestructura, bajo nivel socioeconómico, retraso en el diagnóstico y la prevalencia de leucemias con alto riesgo de recaída, hasta del 50% (15), en nuestro estudio fue de 80%; a pesar de lo anterior en nuestra institución alcanzamos tasas de remisión logradas en países del primer mundo como Dinamarca y Canadá, las cuales se reportan alrededor de 90%. El sistema estadístico y epidemiológico de defunciones reporta un predominio de LLA hasta 75% de leucemias agudas en edad pediátrica (2), coincidiendo con lo reportado en nuestro estudio, en donde encontramos un 82%.

La mortalidad en LLA, en inducción a la remisión es similar a la reportada por Dinamarca y Canadá. En países de Latinoamérica la mortalidad más baja se reporta en Argentina con 19%, Salmerón-Castro J (5). Asim M. reportó una mortalidad del 52% en Pakistan. (16).

Probablemente la diferencia en la mortalidad observada en los esquemas de inducción a la remisión entre LLA y LMA se deba a una mayor toxicidad y periodos de aplasia más prolongados en la LMA; en este grupo se incluyeron a pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica la cual presenta alta incidencia de complicaciones de tipo hemorrágicas al diagnóstico.

De las mujeres con LLA que fallecieron durante la etapa de inducción a la remisión, todas recibieron quimioterapia de riesgo alto de recaída.

CONCLUSIONES.

En nuestra institución, en pacientes con LLA la mortalidad durante la etapa de inducción es similar a la reportada en países desarrollados.

El uso de quimioterapias intensivas incrementa el riesgo de defunción durante la inducción.

La prevención de infecciones continúa siendo el punto más importante en el que se debe trabajar para reducir la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Mckenzie SB. Hematología clínica 2a ed. México: Manual Moderno; 2000. P. 429-478)
2. Dirección General de Epidemiología. Sistema estadístico y epidemiológico de defunciones, 1998-2002 Secretaría de Salud. Registro histopatológico de neoplasias malignas en México. Secretaría de Salud, México, 2004.
3. La Vecchia C, Levi F, Lucchini F et al. Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world. *Cancer* 1998;83(10):2223-7
4. López Facundo NA, Talavera Piña JO, Tejocote Romero Mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo; factores asociados con el pronóstico. *GAMO Vol. 7 Núm. 3*, mayo – junio 2008
5. Salmerón-Castro J, Franco-Marina F, Salazar-Martínez E, Lazcano-Ponce EC. Panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer en el Instituto Mexicano del Seguro Social: 1991-1995. *Salud Publica Mex.* 1997; 39: 226-73.)
6. Arturo Fajardo–Gutiérrez. Mortalidad por cáncer en niños, *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* v.62 n.1 México ene./feb. 2005
7. Rizo–Ríos P, Sánchez–Cervantes F, González–Rivera A, Betancourt–Cravioto M, Meneses–García A, Mohar A, et al. Mortalidad por leucemias

en menores de 20 años, México 1998–2002. Bol Med Hosp Infant Mex. 2005; 62: 9–18

8. de Diego J, López MA, Trueba E. Seguimiento a largo plazo de dos programas terapéuticos para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica infantil de riesgo alto. Experiencia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Gac Med Méx 1999;135-3:253-258.
9. Pui CH, Evans WE: Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 354 (2): 166-78, 2006.
10. Mörücke A, Zimmermann M, Reiter A, et al.: Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia 24 (2): 265-84, 2010.
11. Kaspers GJ, Creutzig U: Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. Leukemia 19 (12): 2025-9, 2005
12. Al-Asiri RH, Mott MG, Oakhill A. Causes of death in a pediatric oncology unit. Med Pediatr Oncol 1992;20:315-20
13. Chessells JM, Leiper AD. Infection during remission induction in childhood leukemia. Arch Dis Child 1980;55:118-23
14. Gaston K. Rivera Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia -- 30 Years' Experience at St. Jude Children's Research Hospital. N Engl J Med 1993; 329:1289-1295

15. Saldivar. Childhood acute leukemias are frequent in México City: Descriptive Epidemiology. Biomed central.com/1471-2407/11.
16. Asim M. Death analysis of childhood acute lymphoblastic leukaemia; experience at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Centre, Pakistan. [J Pak Med Assoc.](#) 2011 Jul;61(7):666-70