

Epidemiología de las leucemias en la infancia y la adolescencia

**Humberto Rocha, Octavio Martínez, Esperanza Guevara,
Teresa Lopera de Garrido · Santa Fe de Bogotá, Colombia**

Objetivos: establecer la frecuencia de presentación de las leucemias en niños y adolescentes según tipos nosológicos y morfológicos, y postular hipótesis sobre el predominio de ciertas subclases de leucemias en diferentes edades. Adicionalmente, discutir las diferentes consideraciones que pueden llevar a interpretaciones erróneas de los hallazgos citomorfológicos en leucemias.

Tipo de estudio: poblacional, descriptivo de variables y de sus patrones de distribución.

Lugar y tiempo de estudio: Unidad de Hematología del Hospital infantil Lorencita Villegas de Santos de Santa Fe de Bogotá, durante el período comprendido entre enero de 1984 y diciembre de 1997.

Pacientes y métodos: pacientes con edad igual o inferior a 18 años, con diagnóstico de leucemia, establecido según criterios del Grupo Cooperativo Francés-Americano-Británico (FAB) para la clasificación de las leucemias linfoblástica y mielocítica agudas (LLA y LMA) y los síndromes mielodisplásicos (SMD). Se definió leucemia congénita como aquella diagnosticada en las cuatro primeras semanas de vida. Los datos corresponden a una población perfectamente definida de pacientes leucémicos y por tanto los resultados obtenidos son evidencia de parámetros de dicha población; por ende, la estadística empleada es solamente descriptiva.

Resultados: se diagnosticaron 522 casos de leucemias, de los cuales 511 (97.9%) correspondieron a leucemias agudas, 10 (1.9%) a leucemia mieloide crónica y 1 (0.2%) a SMD. De las leucemias agudas, 85.1% (435/511) correspondió a LLA y 14.9% (76/511) a LMA, con una relación LLA: LMA de 5.7:1. La distribución total de casos de leucemias por sexos fue equiparable, con 242 (46.4%) en mujeres y 280 (53.6%) en hombres. Igualmente equiparable fue la distribución de las subclases de leucemia por sexos. La edad promedio de la población con leucemia fue 6.4 años (DE 4.2 años). La mayor frecuencia de LLA correspondió a la subclase L1 con 239 pacientes (54.9%), seguida por la subclase L2 con 176 pacientes (40.4%) y 20 pacientes con la subclase L3 (4.6%). La distribución de LLA por subclases mostró el predominio de L1 en el intervalo de uno a nueve años de edad. El 40% de los casos de LMA correspondió a la suma de frecuencias de las subclases con componente monocítico, M4 y M5. El intervalo de edad de mayor presentación de casos de LMA fue el comprendido entre cinco y 14 años. Dos casos, ambos LLA-L2, cumplieron con los criterios diagnósticos de leucemia congénita.

Discusión: la identificación de subclases de leucemia aguda sigue siendo importante, entre otras razones, porque las leucemias tienen edades de presentación predominantes que obligan la búsqueda de potenciales leucemógenos que incrementan el riesgo relacionado con la edad de sufrir una leucemia específica; se discute la hipótesis de la doble mutación en relación con agentes infecciosos. La presentación de la leucemia aguda reproduce el pico unimodal de frecuencia, observado en diferentes estudios, en niños entre 1 y 4 años de edad para las LLA y de 5 a 14 años para las LMA. (*Acta Med Colomb* 1999;24:19-24).

Palabras clave: Leucemias: agudas, frecuencia, tipos.

Introducción

La leucemia se ha definido como la proliferación neoplásica generalizada, con evolución rápida o lenta, de uno de los tejidos hematopoyéticos, habitualmente acom-

Drs. Humberto Rocha Arévalo, Octavio Martínez Betancur: Profesores Asistentes, Unidad de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; Lies. Esperanza Guevara, Teresa Lopera de Garrido: Bacteriólogas, Hospital Infantil Lorencita Villegas de Santos. Santa Fe de Bogotá, Colombia.

pañada de invasión de la corriente sanguínea y producción temprana o tardía de metástasis, con mayor o menor grado de desorganización de los tejidos invadidos. En consecuencia, la leucemia no es una enfermedad de la sangre, sino de los tejidos formadores de la sangre (1).

La leucemia constituye una colección heterogénea de neoplasias hematológicas. El término *agudo* implica tanto la presencia de una población de células blásticas pobremente diferenciadas como también un síndrome clínico que conduce, cuando no es tratado, a una evolución rápidamente fatal. Con el advenimiento de la quimioterapia intensiva, incluyendo el trasplante de médula ósea como complemento de la terapia citostática, los pacientes con leucemia aguda de variadas clases y subclases morfológicas pueden lograr remisión completa, e incluso curación, por lo que el término *agudo* se mantiene únicamente por razones nosológicas (2).

Las leucemias agudas ocurren en todas las edades, pero su frecuencia, como todos los otros cánceres, aumenta generalmente con el incremento de la edad. De los dos tipos celulares mayores, series extranjeras muestran que la leucemia mielocítica aguda (LMA) es la responsable de la gran mayoría de los casos en adultos, mientras que la leucemia linfoblástica aguda (LLA) predomina en los niños (3-6). Sin embargo, una revisión hecha en nuestro medio en 173 adultos, muestra una predominancia de la LLA, 85 pacientes (49,7%), sobre la LMA, 64 pacientes (37%) (7).

En los países desarrollados se observa un pico significativo de incidencia de la LLA entre las edades de dos y cinco años (3,4, 8,9). Este pico no se sucede en muchos países en vías de desarrollo, postulándose la posibilidad de que aspectos asociados con la modernización, como la exposición tardía a agentes infecciosos, puedan dar cuenta de este pico de incidencia (10).

La incidencia de la LMA es constante desde el nacimiento hasta la edad de 10 años. Tras un ligero pico que ocurre en la adolescencia tardía, ésta permanece estable hasta la edad de 55 años, cuando progresivamente aumenta. La LMA representa en la mayoría de las series el 15 a 20% de las leucemias en niños y adolescentes (8, 11-14).

De las leucemias crónicas, sólo la mieloides (LMC) se ve con cierta frecuencia en niños, constituyendo en algunas series entre 2 y 5% de todos los casos de leucemia (1, 14).

El término *síndrome mielodisplásico* (SMD) involucra un rango de enfermedades hematológicas con control anormal de la proliferación y la diferenciación celulares que se originan por una mutación inicial de células madres hematopoyéticas pluripotentes. Uno de los problemas encontrados en el diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD) en la infancia es el hecho que mientras más joven es el paciente menos pronunciadas son las manifestaciones displásicas sobre las cuales se basa generalmente el diagnóstico. Igualmente, la progresión de la enfermedad hacia la leucemia aguda es más rápida en los pacientes más jóvenes y

existe una confusa sobreposición entre mielodisplasia y enfermedad mieloproliferativa en los niños (15).

La frecuencia de SMD en niños se ha estimado en sólo 1% de las leucemias agudas. Debido a las dificultades experimentadas en el diagnóstico y la distinción del SMD de algunas otras enfermedades, la displasia hematopoyética puede ser más común en la infancia de lo que hasta ahora se ha reconocido, sugiriéndose que su incidencia es similar a la de los adultos (15-17).

La epidemiología descriptiva de las leucemias en la infancia y la adolescencia, objetivo del presente estudio, establece la frecuencia de presentación de las leucemias según los diferentes tipos nosológicos y morfológicos, distribuidos por edad y sexo, y permite elaborar hipótesis de por qué diferentes leucemias predominan en diferentes edades.

La interpretación de los hallazgos morfológicos en la sangre periférica y la médula ósea conlleva dificultades para la clasificación de las leucemias, no obstante las propuestas hechas para que los observadores concuerden en dichas clasificaciones. Es un objetivo adicional de nuestro estudio discutir las diferentes consideraciones que pueden llevar a interpretaciones erróneas de los hallazgos citomorfológicos en las leucemias.

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo transversal, clasificando desde el punto de vista nosológico y morfológico todos los casos de leucemia diagnosticados en el Hospital Infantil Lorecita Villegas de Santos de Santa Fe de Bogotá, en pacientes con edad igual o inferior a 18 años, durante el lapso comprendido entre enero de 1984 y diciembre de 1997.

La clasificación nosológica y morfológica de las leucemias agudas fue realizada por un solo observador, siguiendo los criterios establecidos por el Grupo Cooperativo Francés-Americano-Británico (Grupo FAB), inicialmente propuestos en 1976 y posteriormente revisados y expandidos en 1985 (18-20). No se consideraron en la clasificación las subclases de leucemia mieloides aguda mínimamente diferenciada (FAB-MO) ni la leucemia aguda de linaje megacariocítico (FAB-M7), por no contarse con los requisitos mínimos para su diagnóstico (21, 22). Se excluyeron del estudio los casos de leucemias indiferenciada y bifenotípica.

Para el diagnóstico y la clasificación de los síndromes mielodisplásicos se siguió la clasificación del Grupo Cooperativo FAB la cual, aunque basada principalmente en casos adultos, asume restricciones al tomar en consideración la posible falta de cambios displásicos obvios en pacientes jóvenes (23).

Se tuvieron en consideración las guías del Grupo Cooperativo FAB para distinguir la leucemia granulocítica crónica de la leucemia mielomonocítica crónica, aunque una verdadera diferenciación siempre será aproximada (24).

Se definió la leucemia congénita como el proceso leucémico que se presenta en cualquier momento desde el nacimiento hasta las cuatro semanas de vida. Tres criterios

fueron obligados para su diagnóstico: (1) proliferación de células hematopoyéticas inmaduras; (2) infiltración de estas células en tejidos no hematopoyéticos; y (3) ausencia de procesos conocidos como causas de reacciones leucemoides (25).

Métodos estadísticos. Los datos corresponden a una población perfectamente definida de pacientes leucémicos y por tanto los resultados obtenidos son evidencia de parámetros de dicha población; por ende, la estadística empleada es solamente descriptiva.

Para la descripción de la edad se emplearon la media y la desviación estándar (DE). Con la finalidad de establecer el intervalo de edad con la frecuencia más alta de leucemia (clase modal), se conformaron cinco categorías de edades, así: pacientes menores de un año; entre uno y cuatro años; entre cinco y nueve años; entre diez y 14 años; y entre 15 y 18 años.

Las descripciones de variables categóricas y de asociaciones entre variables se realizaron mediante frecuencias y porcentajes.

Resultados

Durante un período de 14 años, de 1984 a 1997, en el Hospital Infantil Lorencita Villegas de Santos de Santa Fe de Bogotá, en pacientes con edad igual o inferior a 18 años, se diagnosticaron 522 casos de leucemias, de los cuales 511 (97.9%) correspondieron a leucemias agudas, 10 (1.9%) a leucemia mielóide crónica y 1 (0.2%) a SMD. De las leucemias agudas, 85.1% (435/511) correspondió a LLA y 14.9% (76/511) a LMA, con una relación LLA: LMA de 5.7:1.

La mayor frecuencia de LLA según la clasificación FAB correspondió a la subclase L1 con 239 casos (54.9%), seguida por la subclase L2 con 176 casos (40.4%) y 20 casos de la subclase L3 (4.6%). La distribución de LMA por subclases FAB se muestra en la Tabla 1, observándose que el 40% de los casos correspondió a la suma de frecuencias de las variedades M4 y M5.

La distribución total de casos de leucemia por sexos fue equiparable, con 242 (46.4%) en mujeres y 280 (53.6%) en hombres. Igualmente equiparable fue la distribución de las subclases de leucemia por sexos (Tabla 2).

La edad promedio de la población con leucemia fue 6.4 años (DE 4.2 años). Entre las variedades de leucemia, el

Tabla 1. Distribución de frecuencias de LMA por subclases FAB.

Subclases LMA	Frecuencia (N = 76)	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado
M1	13	17.1	17.1
M2	19	25.0	42.1
M3	13	17.1	59.2
M4	24	31.6	90.8
M5	6	7.9	98.7
M6	1	1.3	100.0

promedio de edad fue levemente mayor en los casos de LMA (Tabla 3).

El intervalo de edad con la mayor frecuencia modal, 195 casos (37.3%), fue el de uno a cuatro años, seguido por el intervalo de cinco a nueve años, con 183 casos (35.0%). Esta frecuencia modal se observó como resultado del mayor número de casos de LLA en ambos intervalos (Tabla 4).

Las subclases FAB de LLA se distribuyeron por intervalos de edad como lo muestra la Tabla 5, observándose el

Tabla 2. Distribución de frecuencias de subclases de leucemias en niños y adolescentes, por sexos.

Subclase de leucemia	Sexo	
	Hombre	Mujer
LLA-L1	128	111
LLA-L2	99	77
LLA-L3	10	10
LMA	38	38
SMD	0	1
LMC	5	5
Totales	280	242

Tabla 3. Promedios de edad en leucemias de la infancia y adolescencia.

Leucemia	Promedio de edad (años)	DE (años)
LLA	6.0	4.0
LMA	8.6	4.5
LMC	5.7	3.4
DE: desviación estándar.		

Tabla 4. Distribución de frecuencias de leucemias por grupos de edad.

Grupos etáreos	LLA	LMA	LMC
< 1 año	13	0	0
1 a 4 años	173	17	4
5 a 9 años	153	25	5
10 a 14 años	77	29	1
> 15 años	19	5	0
Total	435	76	10

Tabla 5. Distribución de frecuencias de subclases FAB de LLA por grupos de edad.

Grupos etáreos	Leucemia linfoblástica aguda		
	L1	L2	L3
< 1 año	5	8	0
1 a 4 años	101	63	9
5 a 9 años	85	59	9
10 a 14 años	39	37	1
> 15 años	9	9	1

Tabla 6. Distribución de frecuencias de subclases de LMA por grupos de edad.

Grupos etáreos	Leucemia mieloide aguda					
	M1	M2	M3	M4	M5	M6
< 1 año	0	0	0	0	0	0
1 a 4 años	4	2	1	10	0	0
5 a 9 años	2	6	5	9	2	1
10 a 14 años	6	9	7	5	2	0
> 15 años	1	2	0	0	2	0

predominio de LLA-L1 en el intervalo de uno a nueve años.

Las subclases FAB de LMA se distribuyeron igualmente por intervalos de edad como lo muestra la Tabla 6, observándose el mayor número de casos en el intervalo de cinco a 14 años.

Dos casos, ambos LLA-L2, cumplieron con los criterios diagnósticos de leucemia congénita.

Discusión

Los efectos de la quimioterapia combinada y los avances en la terapia de soporte han alterado marcadamente la historia natural de las leucemias y anulado el significado original de los términos "agudo" y "crónico". Citológicamente sería más apropiado sustituir leucemia aguda y crónica por los términos "pobremente diferenciada" y "bien diferenciada", respectivamente, pero las implicaciones clínicas de tal distinción aún no están claras (14).

La identificación de subclases de leucemia aguda sigue siendo importante por varias razones. Primero, algunas leucemias tienen hallazgos clínicos que influyen en la terapéutica; por ejemplo, el sistema nervioso central se afecta más frecuentemente en la LLA que en la LMA. La leucemia promielocítica aguda hipergranular (FAB-M3) está asociada con coagulación intravascular diseminada y la leucemia con componente monocítico con infiltraciones cutáneas y de encías. Segundo, son diferentes las tasas de respuesta y de supervivencia tras el tratamiento de la LLA y de la LMA. Tercero, la clasificación facilita grandemente la comunicación y la cooperación entre los grupos de trabajo y sólo a través de definiciones de leucemia aguda que sean reproducibles es posible que se comparen resultados. Por último, las diferentes variedades de leucemias descritas tienen edades de presentación predominantes, teniendo que buscar la razón en potenciales leucemógenos que incrementan el riesgo relacionado con la edad de sufrir una leucemia específica (2, 26)

La variedad de leucemia con mayor frecuencia de presentación en nuestra población de estudio fue la LLA, con intervalo modal entre 1 y 4 años, hecho que reproduce lo observado en países desarrollados. De un par de teorías para explicar tal pico de presentación, que sugieren ambas una respuesta inusual a las infecciones en la infancia, tiene peso la que establece que en la LLA de la infancia ocurren por lo menos dos mutaciones espontáneas.

La primera mutación es probable que ocurra en útero, cuando las células B fetales inmaduras se están dividiendo rápidamente. La segunda mutación ocurre más tarde en la infancia, como resultado de la exposición a virus comunes. Si la exposición a los agentes infecciosos se retarda hasta el segundo o tercer año de vida, la teoría dice que la respuesta inmune puede ser mayor, y que estas células B sufrirán un "estrés proliferativo" exagerado, incrementando así la probabilidad de una segunda mutación. Los niños expuestos tempranamente en la vida ya habrían desarrollado inmunidad parcial, y así sus células B no estarán bajo el mismo estrés proliferativo cuando son expuestas a agentes infecciosos tardíamente en la infancia (10).

La frecuencia de presentación de las LMA en nuestra población (14,6%) se acerca a la informada en el país por Levy y col (5), ocurriendo en edades mayores que las LLA, con predominio de subclases con diferenciación monocítica, pero sin acercarse al comportamiento que describe Weinstein (8).

La mayoría de leucemias agudas de la infancia (85 a 90%) pueden ser rápidamente separadas en subclases linfóide o mieloide con base en la morfología. Algunas veces, mieloblastos pequeños pueden ser confundidos con linfoblastos. Alternativamente, linfoblastos grandes con bajas relaciones núcleo: citoplasma, nucléolo prominente y aun presencia de gránulos citoplasmáticos, pueden ser equivocadamente identificados como células mieloides. Mientras en nuestro estudio informamos una relación LLA: LMA de 5.7:1, los informes de la literatura hablan insistentemente de relaciones 4:1 (8, 11, 12), lo que sugiere un evento poblacional real, o bien, coloraciones citoquímicas confirmatorias interpretadas equivocadamente. En tal situación, el diagnóstico final descansará en estudios citogenéticos e inmunológicos adicionales (27).

El sistema de puntaje de Bennett y col (18) ha refinado la distinción entre LLA-L1 y L2, consecuencia de lo cual es la disminución en la frecuencia informada de LLA-L2 en todas las series, a proporciones entre 14 y 16%. La frecuencia de casos de LLA-L2 en nuestro estudio (40,4%) puede ser el reflejo de la aún imperfecta utilización de dicho puntaje, o bien un verdadero evento epidemiológico propio de nuestra población.

Las diferentes series de leucemias en niños informan una mayor frecuencia en niños que en niñas (3-6, 14), sin que se cuente con una clara explicación de dicha tendencia; en nuestro estudio no se reproduce este hallazgo, siendo equiparables las distribuciones de casos y de variedades de leucemias por sexo.

Nuestra serie encontró menos de 1% de SMD, considerando como criterios diagnósticos los mismos empleados para pacientes adultos. Puesto que los hallazgos displásicos hematopoyéticos no están específica y consistentemente asociados con el SMD, su valor para establecer el diagnóstico es limitado (15). En niños, para el diagnóstico de SMD se impone la obligación de buscar asociación de hallazgos

citológicos en sangre periférica y médula ósea con la presencia de anormalidades constitucionales mayores, afectando particularmente el sistema nervioso central, el sistema tegumentario y el crecimiento somático. Estos hallazgos no son propios del SMD del adulto (17).

El capítulo de las leucemias congénitas considera varios tópicos: (i) la leucemia neonatal o verdaderamente congénita; (ii) la leucemia verdadera y "transitoria" en niños con síndrome de Down; (iii) la leucemia "transitoria" en recién nacido fenotípicamente normal; y (iv) la leucemia en un recién nacido cuya madre tiene leucemia o ha estado expuesta a agentes leucemógenos durante el embarazo (14). Las leucemias verdaderas en el período neonatal son raras y se informan como LMA, informes basados exclusivamente en criterios morfológicos (8). Nuestra serie encontró sólo dos casos de leucemia neonatal, ambos LLA-L2. Una gran variedad de enfermedades puede remedar los signos de leucemia en el recién nacido, incluyendo la sepsis bacteriana, la eritroblastosis fetal, las infecciones virales congénitas, la cirrosis congénita.

La frecuencia de leucemia mieloide crónica, cercana al 2% de los casos de leucemia en nuestro estudio, corrobora que no es una patología de importancia epidemiológica en la población infantil.

Summary

Objectives: the main purpose of our study was to establish the frequency of different nosologic and morphologic classes and subclasses of leukemias in children and adolescents. We postulated hypothesis about the predominance of certain morphologic subclasses of leukemias for different groups of age. An additional objective was to discuss some possible misinterpretation of cytomorphologic features of leukemias.

Type of study: populational descriptive study of variables and their distribution patterns.

Place and duration: "Unidad de Hematología, Hospital Infantil Lorencita Villegas de Santos", Santa Fe de Bogotá, from January 1984 to December 1997.

Patients and methods: patients with any class of leukemia, eighteen years old or younger were included. The classification of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloblastic leukemia (AML) was made following the criteria proposed by the French-American-British (FAB) Cooperative Group, as well as the myelodysplastic syndrome. Congenital leukemia was defined as that diagnosed in the first four weeks of life. Statistical methods employed were merely descriptive.

Results: leukemia was diagnosed in 522 patients; 511 (97.9%) were acute leukemias, 10 (1.9%) chronic myeloid leukemias and 1 (0.2%) myelodysplastic syndrome (MDS). Acute leukemias were distributed as follows: 85.1% (435/511) as lymphoblastic and 14.9% (76/511) as myeloblastic, with an ALL: AML ratio of 5.7: 1. Distribution of the total number of leukemias by sex was comparable, 242 cases in

female and 280 in male patients. Sex distribution according to cytomorphologic types was equally comparable. Mean age for the total leukemia population was 6.4 years (SD 4.2 years). Among ALL, the most frequent type was L-1, 239 cases (54.9%), followed by type L-2, 176 (40.4%) and type L-3, 20 cases (4.6%). Distribution of ALL by morphologic types showed a predominance of LI in the age group between one and nine years. Leukemias with monocytic component, M4 and M5, summarized 40% of the AML type. Acute Myeloblastic Leukemia was more frequent in patients between five and 14 years old. Two cases, both classified as ALL-L2, fulfilled the criteria for congenital leukemia.

Discussion: the identification of different types of leukemias is important, because, among other features, age of presentation points to potential leukemogenic agents. The hypothesis of a double mutation related to infectious agents was discussed. The age of presentation of acute leukemia, reproduced the unimodal peak of frequency between patients one and four years old, for ALL and five to 14 years old, for patients with AML, as have been observed in other studies.

Key words: Leukemias: acute, frequency, types.

Referencias

1. **Ucru'00** Leucemias. Consideraciones generales. En: Salas M. Neoplasias Malignas en los Niños. México: Nueva Editorial Interamericana. S.A.: 1988:181-196.
2. **Vw|wpgt'PP.'Dgppgv'LO 0** Classification of the acute leukemias: Cytochemical and morphologic considerations. In: Wiernick PH, Canellos GO, Dutcher JO, Kyle RA. Neoplastic disease of the blood. Third edition. N.Y.: Churchill Livingstone Inc.; 1996:191-209.
3. **J ge vj' EY 0** Epidemiology and hereditary aspects of acute leukemia. In: Wiernick PH, Canellos GO, Dutcher JO, Kyle RA. Neoplastic disease of the blood. Third edition. N.Y.: Churchill Livingstone Inc.; 1996:177-190.
4. **O emppc'UO.'Dcgj pgt'TN0** Diagnosis and treatment of childhood acute lymphocytic Leukemia. In: Wiernick PH, Canellos GO, Dutcher JO, Kyle RA. Neoplastic disease of the blood. Third edition. N.Y.: Churchill Livingstone Inc.; 1996:271-294.
5. **Ngx{ 'I.'Rgtgt c'H'I w| o ' p'P0** Leucemias en niños. Una revisión de historias clínicas. *Colombia Médica* 1982;35:61-65.
6. **Rqr wemFI 0** Acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1985;54:669-697.
7. **Tqej c'J 0** Leucemia aguda. Actas. I Curso bianual. Departamento de medicina interna. Universidad nacional de Colombia. Bogotá: Ediciones Acta Médica Colombiana; 1982:96-115.
8. **Y gpvuglp'J L0** Diagnosis and treatment of childhood acute myelocytic leukemia. In: Wiernick PH, Canellos GO, Dutcher JO, Kyle RA. Neoplastic disease of the blood. Third edition. N.Y.: Churchill Livingstone Inc.; 1996:321-330.
9. **Uvgpj gt| 'RI 0** Acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1987; 3:549-566.
10. **Ucpl fngt'FR.'Tqu'LC0** Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Seminars in Oncology* 1997; 46:3-16.
11. **I t lgt'J G.'Y glpvuglp'J L0** Acute nonlymphocytic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1985= 55:653-668.
12. **Qf qo 'NH0** Acute nonlymphocytic leukemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ. Hematology. Basic principles and practice. N.Y.: Churchill Livingstone Inc.; 1991:748-759.
13. **J cmco KP.'LO qpl qp'EO 0** Acute nonlymphocytic leukemia in children. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1987; 1:567-575.
14. **I t gubn'O X.'Hgt pdcej 'FL0** Leukemia in childhood. In: Finegold M. Pathology of neoplasia in children and adolescents. Volume 18 in the series major problems in pathology. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1986: 46-86.
15. **I ctf pgt'J.'J ccu'QC0** Experience in pediatric myelodysplastic syndromes. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1992-5:655-672.

16. **Drupe L, Ncpi g D0** Preleukemia in children. *J Pediatr* 1981;;:565-568.
17. **Mqdtlpun PN, Pgnls OG, Tco uc PM'gv'bn** Hematopoietic dysplasia and marrow hypocellularity in children: A preleukemic condition. *J Pediatr* 1982;322:907-913.
18. **Dgppgv'LO . 'Ecvxun' F . 'Fcpkn' O V . 'gv'bn** Proposal for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. *Br J Haematol* 1976-55:451-458.
19. **Dgppgv'LO . 'Ecvxun' F . 'Fcpkn' O V . 'gv'bn** The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981;69:553-561.
20. **Dgppgv'LO 0'Ecvxun' F 0'Fcpkn' O V . 'gv'bn** Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985-325:626-629.
21. **Dgppgv'LO . 'Ecvxun' F . 'Fcpkn' O V . 'gv'bn** Proposal for the recognition of minimally Differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO). *Br J Haematol* 1991;9: :325-329.
22. **Dgppgv'LO . 'Ecvxun' F . 'Fcpkn' O V . 'gv'bn** Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985-325:460-462.
23. **Dgppgv'LO . 'Ecvxun' F . 'Fcpkn' O V . 'gv'bn** Proposal for the classification of the myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol* 1982;73:189-199.
24. **Dgppgv'LO . 'Ecvxun' F . 'Fcpkn' O V . 'gv'bn** The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. *Br J Haematol* 1994;:9:746-754.
25. **Rt qxlut 'CLO** Congenital leukemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ. Hematology. Basic principles and practice. N.Y.: Churchill Livingstone Inc.; 1991:760-763.
26. **Dwvwtlpk'COI cng' TR0** Age of onset and type of leukaemia. *Lancet* 1989-4:789-791.
27. **Dgj p'HI 0'** Morphologic and cytochemical characteristics of childhood lymphoblastic leukemia. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1990;6:715-741.