



Leucemias agudas

Características clínicas y patrón estacional

Adrián Santoyo-Sánchez,^a Christian Ramos-Peñañiel,^b
Goujon Palmeros-Morgado,^c Emma Mendoza-García,^c Irma Olarte-Carrillo,^c
Adolfo Martínez-Tovar,^c Juan Collazo-Jaloma^c

Clinical features of acute leukemia and its relationship to the season of the year

Background: In 2009, 17.9 % of hospital morbidity by malignant tumors in México corresponded to hematological malignancies, mainly acute leukemia. Some studies suggest a seasonal pattern, since most of the cases are registered during summer. Our objective was to estimate the relationship between the different subtypes of acute leukemia with the age when the disease arose, and the season of the year.

Methods: Retrospective and observational study, based on records of a hematology department from January 2006 to April 2012. Only the patients diagnosed with *de novo* acute leukemia, stratified according to the French-American-British classification, were included. Seasonal analysis was performed using Edward's periodic model.

Results: The study included 833 acute leukemia cases: 48 % of women (400), and 52 % of men (433). Median age was 36.2 ± 19.8 years. Acute lymphoblastic leukemia predominated over acute myeloblastic leukemia subtype M4 ($p < 0.05$), and we found differences ($p < 0.01$) between lymphoblastic and myeloblastic leukemias: 32.3 and 41.8. Despite the existence of pronounced peaks in the time series, they did not repeat periodically.

Conclusions: The most common variety of acute leukemia was lymphoblastic type L2, followed by myeloblastic type M4. People over 40 years of age were the most affected. A seasonal pattern of acute leukemias was not observed.

Keywords

Leukemia
Seasons

Palabras clave

Leucemia
Estaciones

Diversos factores han influido en el incremento de los diversos tipos de cáncer en América Latina. En nuestro país, conforme el registro Global de Cáncer (Globocan 2008), la incidencia de leucemias es de aproximadamente 5.2 casos por 100 habitantes.¹ En cuanto a la estirpe, en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas se consigna que la variedad linfóide es la más frecuente (60 % de los casos).²

Diversos factores influyen en la aparición y pronóstico de la leucemia aguda. Tanto en la mieloblástica como en la linfoblástica, la edad es uno de los principales. En una serie pediátrica, Pérez Saldívar *et al.*³ estimaron que la leucemia linfoblástica aguda es la variedad más frecuente en la Ciudad de México (81 % de los casos) y que el principal pico de presentación sucede entre los dos y seis años de edad. Esto es semejante a lo señalado en otras series internacionales (Eurocare, *The Automated Cancer Information System*).⁴⁻⁶ En adolescentes y adultos jóvenes, la leucemia linfoblástica aguda también es la variedad más frecuente, a diferencia de la mieloblástica, que es más común en los adultos mayores.⁷

La clasificación de la Asociación Franco-América-Británica es aún de utilidad para estratificar los diferentes subtipos de leucemia, incluso, en la mieloblástica aguda su valor es mayor, ya que permite diferenciar subtipos con implicaciones pronósticas.⁸

En Pakistán, Harani *et al.*⁹ informaron que el subtipo más frecuente es la variedad M4 (36.4 %). Por su parte, Udayakumar *et al.*,¹⁰ en la República de Omán, identificaron la M2 como la más común (29 %).

En México, Buitrón Santiago *et al.*¹¹ encontraron que el subtipo M2 es el más frecuente (30.1 %), seguido del M4 (28.3 %), si bien la diferencia no tuvo relevancia pronóstica.

Por su parte, Yamamoto *et al.*¹² estimaron que la población hispana que habita en Estados Unidos muestra una prevalencia mayor de leucemias agudas linfoblástica y promielocítica en comparación con otras razas. Esta situación fue descrita por diversos autores de América Latina.^{13,14}

La estación del año es una variable que ha sido relacionada mediante técnicas metodológicas como las series temporales, el modelo periódico de Edward o la estimación de máximos y mínimos.¹⁵ En las leucemias agudas, la relación con las estaciones del año aún presenta datos contradictorios: en algunas investigaciones se ha identificado mayor predisposición para adquirir leucemia linfoblástica aguda durante la primavera; en otras se señala que es más frecuente durante el verano.¹⁶

Si bien Nyári *et al.*,¹⁷ en Hungría, no identificaron una relación con el mes de aparición de la leucemia linfoblástica aguda en niños, sugieren un patrón de

Introducción: en 2009, 17.9 % de la morbilidad hospitalaria por tumores malignos en México correspondió a neoplasias hematológicas, principalmente a leucemias agudas. Algunos estudios sugieren un patrón estacional al presentarse más casos durante el verano. El objetivo de esta investigación fue estimar la relación entre los diferentes subtipos de leucemia aguda, la edad de presentación y la estación del año.

Métodos: estudio retrospectivo, observacional, que se llevó a cabo con los registros de enero de 2006 a abril de 2012 en un servicio de hematología; se incluyeron únicamente los pacientes con diagnósticos *de novo* de leucemia aguda, estratificada según la clasificación de la Asociación Franco-Américo-Británica. El análisis

de temporalidad se realizó con el modelo periódico de Edward.

Resultados: de los 833 casos de leucemia aguda, 48 % correspondió al sexo femenino y 52 % al masculino; la edad media fue de 36.2 ± 19.8 años. Predominó la leucemia aguda linfoblástica sobre la mieloblástica subtipo M4 ($p < 0.05$) y se encontraron diferencias ($p < 0.01$) entre la linfoblástica y la mieloblástica: 32.3 y 41.8. A pesar de existir picos pronunciados en la serie temporal, no se repitieron periódicamente.

Conclusiones: la variedad más frecuente fue la L2, seguida por la M4. El grupo de edad más afectado fue el de los mayores de 40 años. No existió patrón estacional de presentación de las leucemias agudas.

Resumen

temporalidad en cuanto al nacimiento: señalan que es mayor en los niños nacidos en febrero y agosto. Basta *et al.*,¹⁸ en el Reino Unido, también registraron una mayor frecuencia según la fecha de nacimiento, pero durante marzo ($p = 0.04$), a diferencia de Nyári. Recientemente, van Laar *et al.*¹⁹ sugirieron que la temporalidad identificada en los linfomas y en neoplasias del sistema nervioso central se debe a la diversidad de procesos infecciosos presentes en esas estaciones del año.

El objetivo del estudio que se presenta fue estimar la relación entre los diferentes subtipos de leucemia aguda y la edad de presentación, así como identificar patrones estacionales.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, de 835 casos de leucemia agudas *de novo* diagnosticados en el Servicio de Hematología del Hospital General de México O. D., Distrito Federal, entre enero de 2006 y abril de 2012. Se excluyeron dos casos por falta de datos. Para el diagnóstico morfológico y la posterior agrupación para el análisis, se utilizó la clasificación de la Asociación Franco-Américo-Británica. Previa información, los pacientes concedieron su consentimiento firmado para la realización de procedimientos diagnósticos, los cuales se efectuaron respetando los aspectos éticos y los preceptos estipulados en la Ley General de Salud en México y en la Declaración de Helsinki.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0. De forma inicial se realizó estadística descriptiva para estimar las frecuencias de los diferentes subtipos de leucemias tanto para el sexo, la edad y la estación del año. Para estimar la temporalidad se llevó a cabo una serie temporal para todos los tipos de leucemias.

Resultados

Variables demográficas (edad y sexo)

La mediana de edad en general fue de 36.2 años (rango de seis meses a 115 años), de 27 años (rango de seis meses a 115 años) en los casos con leucemia linfoblástica aguda y de 41 años (de seis meses a 90 años) en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda. La frecuencia según los grupos de edad se detalla en el cuadro I; al comparar las medias se estableció una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.001$, IC 95 %). Solo cuatro pacientes tuvieron menos de un año de edad (0.5 %) y 50 % correspondió a estirpes mieloides ($n = 2$, subtipos M4, promielocítica). Solo 2 % ($n = 17$) tuvo más de 80 años; en este subgrupo, 12 tuvieron estirpes mieloides ($p = 0.003$, IC 95 %).

Respecto al sexo, 48 % correspondió al femenino ($n = 400$) y 52 % al masculino ($n = 433$). No se estableció relación entre los diferentes subtipos de leucemia y el sexo ($p = 0.461$, IC 95 %), pero al agrupar los casos en menores de 21 años se identificó relación significativa entre el sexo masculino y la leucemia linfoblástica aguda ($p = 0.001$, IC 95 %).

Cuadro I Frecuencia de leucemias según los grupos etarios y el sexo

Grupos de edad (años)	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
< 1-10*	16	31	47
11-21*	67	101	168
22-55	220	234	454
> 55*	97	67	164
Total	400	433	833

* $p = 0.001$ (IC 95 %)

Cuadro II Frecuencia de las diferentes variedades de leucemia aguda

Variedad*	Casos		Variedad*	Casos		Total
	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	
LLA1	16	1.9	LMA3	83	10.0	N = 833, 100%
LLA2	457	54.9	LMA4	121	14.5	
LLA3	18	2.1	LMA5	8	1.0	
LMA0	2	0.2	LMA6	12	1.4	
LMA1	17	2.0	LMA7	0	0.0	
LMA2	99	11.9				

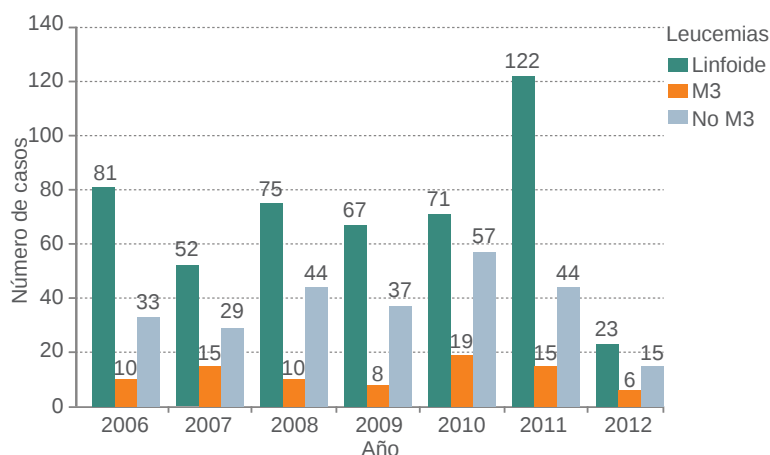
*Clasificación de la Asociación Franco-Américo-Británica

Variedades y su relación con la edad

De las leucemias diagnosticadas, 58.9 % ($n = 491$) correspondió a estirpe linfóide y 41.1 % ($n = 342$), a mieloide. Las variedades según la clasificación de la Asociación Franco-Américo-Británica se describen en el cuadro II. En las estirpes linfoides, el subtipo más frecuente fue el L2 (54.9 %); en las mieloides, el M4 (14.5 %), seguido de M2 (11.9 %). La leucemia promielocítica constituyó 10 % de todas las leucemias agudas diagnosticadas. No se registraron casos de leucemia mieloide M7. La distribución de los tipos conforme a los grupos de edad se muestra en la figura 1.

Diagnóstico anual y su relación con la estación del año

El año con mayor número de diagnósticos de leucemia aguda fue 2011, con 181 casos. No existió una tendencia significativa en cuanto al número de casos nuevos ($p = 0.13$, IC 95 %), como se observa en las figuras 2 y 3. En cuanto a la estación del año, 29.9 % de las leucemias ($n = 294$) se diagnosticó durante el verano y 70.1 % ($n = 584$) en otra estación. En cuanto a tipos específicos de leucemia, se diagnosticaron 223

**Figura 1** Frecuencia de las leucemias en los diferentes años de estudio

casos de leucemia mieloblástica aguda promielocítica durante el verano (frente a 527 casos), sin identificar una correlación significativa ($p = 0.764$, IC 95 %). Otras variedades como la leucemia mieloblástica aguda mielomonoblástica o linfoblástica aguda tampoco mostraron predominio en alguna estación del año ($p = 0.971$ y 0.818 , respectivamente, IC 95 %). Al realizar las series temporales, tampoco se logró establecer un patrón de aparición.

Inmunofenotipo de las leucemias

Leucemia mieloide aguda

La positividad de los blastos con el panel de anticuerpos para leucemia mieloblástica aguda se detalla en el cuadro III. De los 42 casos, MPO (38/42), CD33 (32/44) y CD13 (17/42) fueron los anticuerpos los que se expresaron con mayor frecuencia. La expresión aberrante de CD7 se identificó en nueve pacientes. El subtipo con mayor expresión de CD7 fue el M4 (cuatro pacientes), seguido de M2 ($n = 3$), M3 ($n = 1$) y M6 ($n = 1$). La expresión de CD117 se observó en 27 pacientes. Se encontró mayor expresión de CD117 en los subtipos M2 (13 casos), en comparación con los subtipos M4 ($n = 8$), M6 ($n = 1$) y M0 ($n = 1$), lo cual tuvo significación estadística ($p = 0.004$, IC 95 %).

En cuanto a la edad, la media en los pacientes con CD117+ fue mayor en comparación con los CD117- (42 frente a 32.5), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.009$, IC 95 %); sin embargo, al agrupar los casos, en los mayores de 60 años no se encontró diferencia significativa ($p = 0.239$, IC 95 %).

Leucemia linfoblástica aguda

La positividad de los blastos linfoides al panel de anticuerpos de leucemia linfoblástica aguda se describe en el cuadro III. De las 83 leucemias linfoblásticas agudas que contaban con inmunofenotipo al diagnóstico, 46 expresaron CD79a (media de expresión recortada a 5 %: 32.7 %, mediana de 18.8 %, IC 95 %); 2.9 % de las leucemias linfoides expresó algún antígeno mieloide ($n = 4$). La subclasificación inmunológica de la leucemia de linaje B demostró que la variedad más frecuente correspondió a la leucemia B común (CALLA+), con 63 casos. El marcador CD20 fue positivo en 37 de los 83 casos de leucemias de precursores B (media recortada a 5 %: 26.63 %, mediana de expresión de 13.5 %, IC 95 %). La edad tampoco influyó en la expresión de CD20 ($p = 0.298$, IC 95 %). La leucemia de precursores T se identificó en nueve casos. Todas las leucemias de precursores T expresaron CD7 (9/9), seguido del marcador CD5 (6/9) y CD3 (5/9). Solo un caso mostró la expresión de CD117.

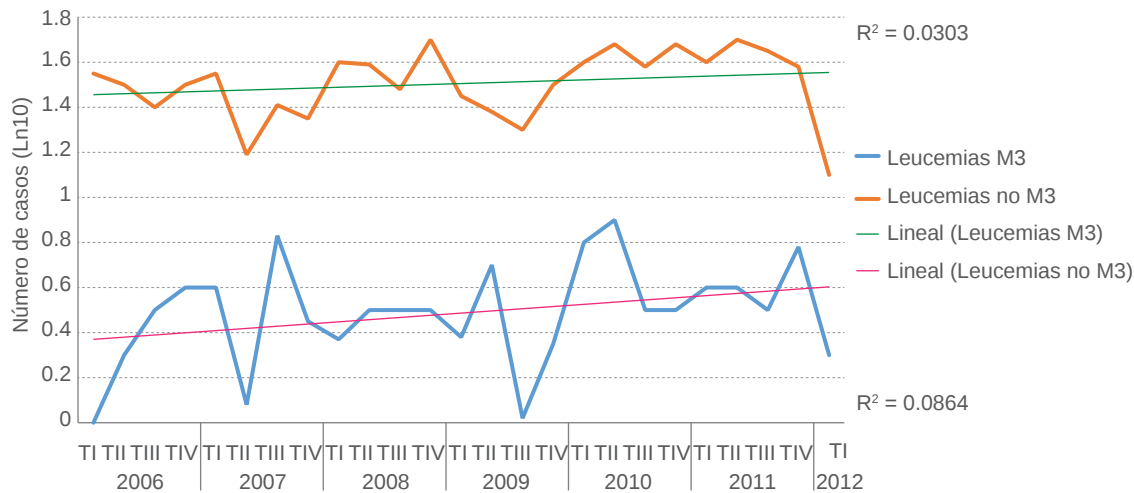


Figura 2 Serie temporal de casos (Ln10) de leucemias M3 y no M3 conforme a la estación del año. T1 = primavera, TII = verano, TIII = otoño, TIV = invierno

Discusión

En México son escasos los registros que abordan el aspecto epidemiológico de las leucemias en la población adulta. Para el año 2010, solo 18 investigaciones de esta índole se encontraban registradas en PubMed.²⁰ Por lo anterior, es importante establecer inicialmente si existe un patrón de presentación estacional y los principales tipos de leucemia en el país.

Respecto a la edad, como era de esperar, los portadores de leucemia linfoblástica aguda eran de menor edad que aquellos con leucemia mieloblástica aguda, conforme a los resultados obtenidos en otras investigaciones,²¹⁻²³ aunque diferente a lo encontrado en poblaciones anglosajonas, en las que la edad osciló entre los 33 y 41 años.^{6,24} En cuanto a las leucemias mieloides, la mediana de edad fue menor que la informada en otras

series,^{6,24-27} con excepción de la descrita por Udayakumar *et al.*, que es la menor registrada: 25 años.

En cuanto al sexo, a pesar del ligero predominio del masculino no se identificó correlación con las diferentes variedades de leucemia, excepto la comentada en el cuadro I: al analizar de forma conjunta el sexo y la edad (estratificada en cuatro grandes grupos) se identificó que los hombres menores de 21 años suelen ser los más afectados. Estos datos concuerdan con los de Xie *et al.*,²⁵ quienes analizaron los datos recabados en el programa SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) en Estados Unidos (de 1973 a 1998). Desconocemos si existe una razón biológica que justifique dicha distribución o si se trata de factores confusores influidos por la forma de capturar los casos.

Es importante señalar que la estirpe más frecuente en nuestra serie fue la linfoide, a diferencia de la

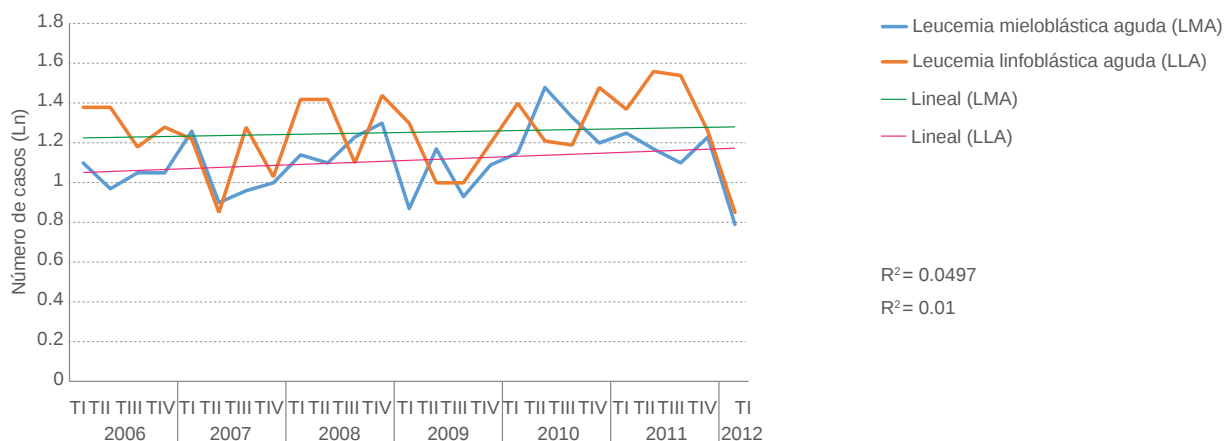


Figura 3 Serie temporal de casos (Ln10) conforme a la estación del año. T1 = primavera, TII = verano, TIII = otoño, TIV = invierno

Cuadro III Positividad de blastos sometidos a inmunofenotipo

Casos positivos (n)	
Leucemia mieloide aguda (n = 42)	
MPO	38
CD33	32
CD117	27
CD13	17
CD7	9
Leucemia linfoblástica aguda de precursores B (n = 83)	
CALLA	63
CD20	20
Pre-B	11
B madura	6
Leucemia linfoblástica aguda de precursores T (n = 9)	
CD7	9
CD5	6
CD3	5

mieloide, identificada en las grandes series anglosajonas.^{6,7,10,12} Cabe destacar que existe controversia respecto al subtipo de leucemia mieloblástica aguda más frecuente. De forma general existe un predominio de la variedad mieloide con diferenciación,^{10,26,28} aunque en años recientes se ha señalado a las variantes M1, M2 o M4 como las más comunes.^{9,27,29}

Aun cuando algunos autores señalan elevada incidencia de leucemia mieloblástica aguda promielocítica en pacientes de origen latinoamericano, no sucedió así en el presente estudio, ni tampoco en otras investigaciones realizadas en el continente americano.^{11-14,27,29}

El segundo objetivo del estudio fue verificar si existía un patrón de aparición estacional, como ha sido postulado en 49 artículos publicados hasta 2007. Gao *et al.*, en su revisión, concluyeron que no existía un patrón de aparición.²⁸ El modelo estacional fue adaptado en oncología^{19,28} a partir de los estudios en patologías infecciosas que tienden a afectar en temporadas específicas del año. Los pioneros en intentar establecer una relación entre las leucemias y la estación del año fueron Lambin y Gerard, en 1934, quienes indicaron que de noviembre a febrero existía un pico de incidencia en la población de Bélgica.²⁸ A ese estudio se sumaron estudios provenientes de España, Estados Unidos, Italia y Dinamarca que resaltaban la incidencia elevada durante los meses invernales. En 1963, Lee¹⁶ comenzó la controversia al comunicar que en la pobla-

ción de Inglaterra y Gales el mayor número de casos de leucemia linfoblástica aguda se presentaba en verano. A partir de entonces se han dado diversos enfoques a esta teoría, principalmente en el aspecto de la fecha por registrar para el análisis: el mes en que se realiza el diagnóstico, el de arribo al hospital, el de inicio de los síntomas, el de nacimiento del paciente. Incluso, se ha postulado que la diferencia entre los patrones estacionales pudiera deberse a la localización geográfica.^{17,18,28}

Para realizar el análisis epidemiológico estacional se eligió el método de Edward como lo describen Brookhart y Rothman,¹⁵ basado en una regresión múltiple de Poisson y con modelos paramétricos armónicos para lograr el ajuste de una curva sinusoidal a una serie de tiempo de las raíces cuadradas de las frecuencias mensuales, a partir de lo cual puede derivar la aceptación de hipótesis nula de no temporalidad, o su negación y la estimación de la intensidad de la aparición estacional por medio de la diferencia entre la curva sinusoidal y la serie estimada. En la figura 2 se aprecia la serie temporal de la leucemia mieloblástica aguda, la cual muestra picos de incidencia temporal impredecibles, es decir, cada año se modifican las estaciones en las cuales se diagnostica, lo que difiere de las pocas publicaciones que abordan la temporalidad de las leucemias mieloblásticas, en las que se señala aumento en el número de casos durante diciembre y enero.³⁰ Al realizar una superposición de las series temporales de las leucemias agudas linfoblástica y mieloblástica, se confirmó la ausencia de relación entre las temporadas, los picos de aumento y la disminución del número de casos que se repitan cada año.

Conclusiones

Aun cuando nuestra serie fue pequeña, se dispuso de los suficientes datos para establecer que en nuestra población no existió un patrón de presentación estacional. Como esperábamos, la variedad linfóide fue la estirpe más frecuente, seguida de la leucemia mieloide variante M2, que afecta principalmente a los sujetos mayores de 40 años.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aFacultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria

^bServicio de Hematología, Hospital General de México, O. D.

^cLaboratorio de Hematología, Hospital General de México, O. D.

Distrito Federal, México

Comunicación con: Adrián Santoyo-Sánchez

Teléfono: (55) 5588 5864

Correo electrónico: adr_blue_red@hotmail.com

Referencias

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Matehns C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
2. Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas. *Cancerología. Rev Inst Nal Cancerol Mex*. 2007;2(2):109-20.
3. Pérez-Saldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Ávalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011 Aug 17;11:355.
4. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
5. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(4):277-85.
6. Wu XC, Chen VW, Steele B, Roffers S, Klotz JB, Correa CN, et al. Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States, 1992-1997. *J Adolesc Health*. 2003;32(6):405-15.
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al. editores. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations) [Internet], Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2012. Disponible en http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/
8. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van't Veer MB. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783-6.
9. Harani MS, Adil SN, Shaikh MU, Kakepoto GN, Khurshid M. Frequency of FAB subtypes in acute myeloid leukemia patients at Aga Khan University Hospital Karachi. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2005;17(1):26-9.
10. Udayakumar AM, Pathare AV, Al-Kindi S, Khan H, Rehmen JU, Zia F, et al. Cytogenetic, morphological, and immunophenotypic patterns in Omani patients with de novo acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2007;177(2):89-94.
11. Buitrón-Santiago N, Arteaga-Ortiz L, Rosas-López A, Aguayo A, López-Karpovitch X, Crespo-Solís E. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda. *Cohorte 2003-2008. Rev Invest Clin*. 2010;62(2):100-8.
12. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control*. 2008;19(4):379-90.
13. Ribeiro RC, Rego E. Management of APL in developing countries: epidemiology, challenges and opportunities for international collaboration. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:162-8.
14. Otero JC, Santillana S, Fereyros G. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996;88(1):377.
15. Brookhart MA, Rothman KJ. Simple estimators of the intensity of seasonal occurrence. *BMC Med Res Methodol*. 2008 Oct 22;8:67.
16. Lee JAH. Seasonal variation in leukaemia incidence. *Br Med J*. 1963;2(5357):623.
17. Nyári TA, Kajtár P, Parker L. Seasonality of birth and acute lymphoblastic leukemia. *J Perinat Med*. 2006;34(6):507-8.
18. Basta NO, James PW, Craft AW, McNally RJ. Season of birth and diagnosis for childhood cancer in Northern England, 1968-2005. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24(3):309-18.
19. Van Laar M, Kinsey SE, Picton SV, Feltbower RG. First description of seasonality of birth and diagnosis amongst teenagers and young adults with cancer aged 15-24 years in England, 1996-2005. *BMC Cancer*. 2013 Jul 31;13:365.
20. Crespo-Solís E. Epidemiología de las leucemias agudas. *Rev Hematología* 2010;11(Supl 1):37-9.
21. Arteaga-Ortiz L, Buitrón-Santiago N, Rosas-López A, Rosas-Arzate G, Armengol-Jiménez A, Aguayo A, et al. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda. *Cohorte 2003-2007 con esquemas de tratamiento Hiper-CVAD y Protocolo 0195. Rev Invest Clin*. 2008;60(6):459-69.
22. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Büchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71(1):123-31.
23. Sobrevilla-Calvo P, Acosta-Barreda A, López-Karpovitch X, Salles-Manuel MT, Reynoso-Gómez E, Guarner-Lans J. Respuesta al tratamiento y supervivencia de adultos con leucemia aguda clasificados mediante inmunofenotipo y citoquímica. *Rev Invest Clin*. 1994;46(5):399-406.
24. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006;354(2):166-78.
25. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, Robison LL, Ross JA. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). *Cancer*. 2003;97(9):2229-35.
26. Thalhammer-Scherrer R, Mitterbauer G, Simonitsch I, Jaeger U, Lechner K, Schneider B, et al. The immunophenotype of 325 adult acute leukemias: Relationship to morphologic and molecular classification and proposal for a minimal screening program highly predictive for lineage discrimination. *Am J Clin Pathol*. 2002;117(3):380-9.
27. Callera F, Mulin CC, Rosa ES, Melo DB, Melo CM. High prevalence of morphological subtype FAB M1 in adults with de novo acute myeloid leukemia in São José dos Campos, São Paulo. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(1):45-7.
28. Rego MF, Pinheiro GS, Metze K, Lorand-Metze I. Acute leukemias in Piauí: comparison with features observed in other regions of Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(3):331-7.
29. Gao F, Chia KS, Machin D. On the evidence for seasonal variation in the onset of acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Leuk Res*. 2007;31(10):1327-38.
30. Calip GS, McDougall JA, Wheldon MC, Li CI, De Roos AJ. Evaluation of seasonality in the diagnosis of acute myeloid leukaemia among adults in the United States, 1992-2008. *Br J Haematol*. 2013;160(3):343-50.