

*Herramienta técnica
de diagnóstico y tratamiento de la*

leucemia linfoide aguda

pediátrica



CUENTA DE ALTO COSTO
Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo

Herramienta técnica de diagnóstico y tratamiento

Leucemia linfocítica aguda en la población pediátrica

CUENTA DE ALTO COSTO

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo



CUENTA DE ALTO COSTO
Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo

Seguimos
sumando
esfuerzos

Grupo desarrollador

Lizbeth Acuña Merchán

Directora Ejecutiva
Cuenta de Alto Costo

Luis Alberto Soler Vanoy

Coordinador de Gestión del Riesgo
Cuenta de Alto Costo

Ángela Viviana Pérez Gómez

Coordinadora de gestión del Conocimiento
Cuenta de Alto Costo

María Teresa Daza Fonseca

Coordinadora de Auditoría
Cuenta de Alto Costo

Fernando Valderrama

Coordinador de gestión de la tecnología
Cuenta de Alto Costo

Paula Ximena Ramírez Barbosa

Especialista en analítica
Cuenta de Alto Costo

Diana Constanza Pulido

Especialista en analítica
Cuenta de Alto Costo

Revisión técnica

Jaime González

Médico internista, hematólogo y oncólogo clínico
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología



PRESENTACIÓN

La Cuenta de Alto Costo (CAC) en cumplimiento de las actividades misionales asignadas, ha realizado durante el año 2017 varios talleres de gestión del riesgo que han tenido como tema principal el diagnóstico y tratamiento adecuado de los tipos de cáncer más frecuentes en nuestro país.

Dada la complejidad que puede representar para los diferentes equipos de salud encargados del seguimiento de la cohorte de personas con este tipo de patologías, la CAC con el apoyo de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) y de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP), ha realizado las presentes Herramientas Técnicas para el Diagnóstico de Cáncer, en las cuales de una forma sencilla y esquemática se suministra información clave frente al proceso de abordaje diagnóstico desde el punto de vista clínico, imagenológico y paraclínico, para lograr establecer un diagnóstico adecuado y oportuno junto con un estudio de extensión que permita estadiar el tumor y de acuerdo a esto generar un plan de intervención terapéutico acorde a las necesidades y deseos de la persona.

Como otra herramienta que complementa esta inicial, la CAC generó las Herramientas Técnicas para el Tratamiento del Cáncer, en las cuales se presentan las opciones terapéuticas disponibles en nuestro país de manera tal que las personas que lideran el seguimiento de las cohortes puedan identificar la importancia de los esquemas allí descritos, las dosis y la frecuencia de administración recomendada, junto con las referencias bibliográficas necesarias en caso de querer ampliar algún tópico y la información reportada a la CAC relacionada con los esquemas de tratamiento.

Esperamos con estas Herramientas Técnicas y con las actividades promovidas y realizadas por la CAC en diferentes espacios, articular los actores para lograr impactar positivamente en los resultados en salud de la población.

DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

El cáncer pediátrico (menores de 16 años) no es prevenible, pero puede detectarse oportunamente (1). El personal de salud, que atiende a niños en nivel primario y secundario de atención, debe reconocer los síntomas y signos de sospecha diagnóstica de cáncer para hacer un diagnóstico temprano. Por esta razón, se sugiere que utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI), el cual se encuentra validado por expertos del país (1).

Los pacientes pueden ingresar al sistema por: 1) Consulta por enfermedades, 2) Control de crecimiento y desarrollo y 3) Por inmunización, sin embargo, en caso de detectarse signos y síntomas sospechosos de cáncer, debe usarse el formato AIEPI como método de evaluación de la enfermedad.

Primera evaluación

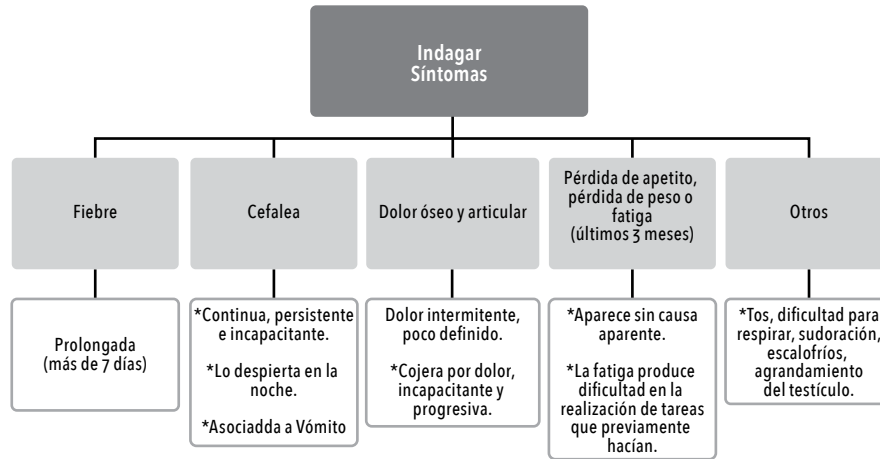
El formato AIEPI incluye: “Investigar y Determinar” signos de sospecha de cáncer mediante observación, preguntas relacionadas con la historia clínica y examen físico completo. Considerando la población en riesgo, en TODOS los casos la anamnesis debe dirigirse al cuidador principal, por lo general, la madre (2). Al no existir pruebas de tamizaje, el examen físico y la anamnesis se convierten en puntos clave para la detección temprana de pacientes con LLA.

Lo siguiente es adaptado de las recomendaciones AIEPI:



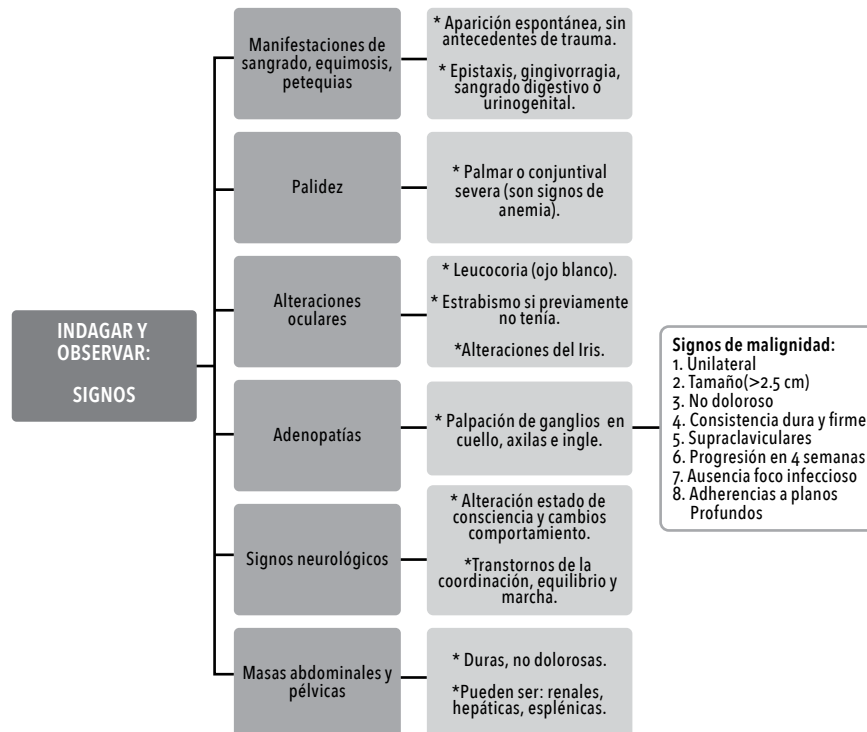
Examen físico y anamnesis (indagar y observar)

Figura 1



Fuente: producción propia, adaptado de: Diagnóstico temprano del cáncer en la niñez. Manual AIEPI, 2014.

Figura 2



Fuente: producción propia, adaptado de: Diagnóstico temprano del cáncer en la niñez. Manual AIEPI, 2014.



Clasificación posibilidad de cáncer

A continuación, se presenta el formato AIEPI que permite el diagnóstico temprano del cáncer en niños y con el cual se hace la clasificación de riesgo según lo "Indagado y Observado" previamente.

Formulario de registro detección de cáncer infantil		
Nombre: _____		Fecha: _____
Edad: _____		
¿Qué problema tiene el niño? _____		

Consulta inicial _____ Control _____ Peso _____ Talla _____ PC _____ FC _____ FR _____ T° _____ TA _____		
<p>PREGUNTAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Ha tenido fiebre por más de 7 días y/o sudoración importante? Sí _____ NO _____ • ¿Presenta recientemente dolor de cabeza que ha ido en aumento? Sí _____ NO _____ • ¿Despierta el dolor de cabeza al niño? Sí _____ NO _____ • ¿Se acompaña de algún otro síntoma como vómito? Sí _____ NO _____ • ¿Presenta dolores de huesos en el último mes? Sí _____ NO _____ • ¿Qué interrumpe sus actividades? Sí _____ NO _____ • ¿Qué ha ido en aumento? Sí _____ NO _____ • ¿Ha presentado cambios como pérdida de peso o fatiga en los últimos 3 meses? Sí _____ NO _____ ¿Cuáles y desde cuándo? _____ <p>OBSERVACIONES:</p>	<p>OBSERVACIONES Y DETERMINAR: (encierre en un círculo lo positivo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Petequias, moretes o sangrado • Palidez palmar y/o conjuntival: leve__ intensa__ • Anormalidad en los ojos: ojo blanco__ falta de iris__ estrabismo adquirido__ ojo salido__ • Ganglios tamaño > 2.5 cm • Sin dolor ni inflamación__ consistencia dura y firme > 4 semanas de evolución • Signos y síntomas neurológicos focales de aparición aguda o progresiva: • Debilidad unilateral: debilidad unilateral, una de las extremidades o de un lado del cuerpo <ul style="list-style-type: none"> - Asimetría física (facial= - Cambios en el estado de conciencia o mental (en el comportamiento, confusión) - Pérdida del equilibrio al caminar - Cojea por dolor - Dificultad para hablar - Alteración en la visión: (borrosa, doble, ceguera súbita) • Presencia de masa palpable abdominal • Hematomegalia y/o esplenomegalia • Aumento de volumen en alguna región del cuerpo (masa) 	<p>CLASIFICAR</p> <p>POSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE</p> <p>ALGÚN RIESGO DE CÁNCER</p> <p>POCA PROBABILIDAD DE CÁNCER</p>

Fuente: tomado de: Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes, 2013.

Al diligenciar el formato AIEPI en las consultas de nivel primario y secundario se debe clasificar al paciente según la posibilidad o no de presentar cáncer, en este caso LLA. A continuación, se presenta la clasificación y las acciones requeridas sugeridas por la GPC según recomendaciones de la estrategia AIEPI:



Cuadro de clasificación de la probabilidad de cáncer de niños y niñas

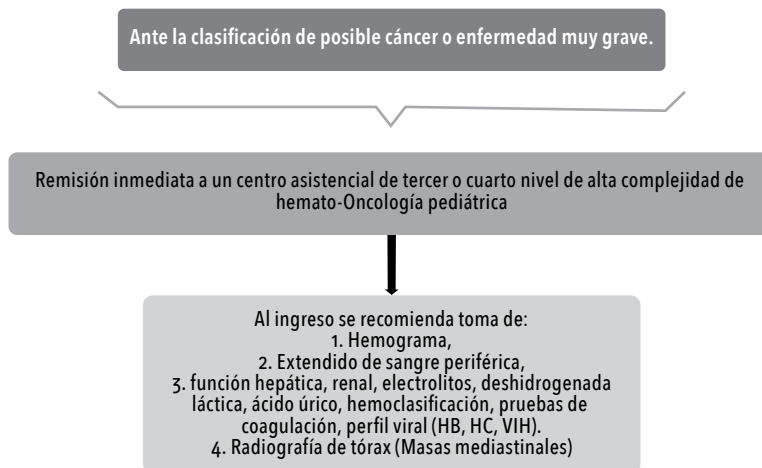
Evaluar	Clasificar	Tratar
<p>Uno de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre por más de 7 días sin causa aparente • Dolor de cabeza, persistente y progresivo; de predominio nocturno, que despierta al niño o aparece al momento de levantarse en la mañana y puede acompañarse de vómitos • Dolores óseos que han aumentado progresivamente en el último mes e interrumpen su actividad • Petequias, moretes y /o sangrados • Palidez palmar o conjuntival severa • Leucocoria (ojo blanco) • Estrabismo que ha ido apareciendo • Aniridia (falta de iris) • Heterocromía (ojos de diferente color) • Hifema (sangre dentro del ojo) • Proptosis (ojo saltado) • Granglios > 2.5 cm diámetro, duros, no dolorosos, con evolución > 4 semanas • Signos y síntomas neurológicos focales, agudos y/o progresivos: • Convulsión sin fiebre ni enfermedad neurológica de base • Debilidad unilateral (de una de las extremidades o de un lado del cuerpo) • Asimetría física (facial) • Cambios del estado de conciencia o mental (en el comportamiento, confusión) • Pérdida del equilibrio al caminar • Cojea por el dolor • Dificultad para hablar • Alteraciones en la visión (borrosa, doble, ceguera súbita) • Masa palpable en el abdomen • Hepatomegalia y/o esplenomegalia • Masa en alguna región del cuerpo sin signos de inflamación 	<p>POSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Referir urgentemente a un hospital de alta complejidad con servicio de hemato-oncología pediátrica, si no es posible a un servicio de hospitalización de pediatría • Estabilizar al paciente, si es necesario iniciar líquidos intravenosos, oxígeno, manejo del dolor • Si se sospecha tumor cerebral y hay deterioro neurológico iniciar manejo para hipertensión endocraneana • Hablar con los padres, explicar la necesidad e importancia de la referencia y la urgencia de la misma • Resuelva todos los problemas administrativos que se presenten • Comuníquese con el centro de referencia
<p>Uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de apetito en los últimos 3 meses • Pérdida de peso en los últimos 3 meses • Cansancio o fatiga en los últimos 3 meses • Sudoración nocturna importante, sin causa aparente • Palidez palmar o conjuntival leve • Linfadenopatía dolorosa o con evolución < 4 semanas o con diámetro < 2.5 cm o consistencia no dura • Aumento de volumen en cualquier región del cuerpo con signos de inflamación 	<p>ALGÚN RIESGO DE CÁNCER</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Examen físico completo en busca de una causa para los signos encontrados • Revise la alimentación del niño y corrija los problemas encontrados • Si hay pérdida de peso, pérdida de apetito, fatiga o cansancio refiera a consulta con el pediatra para iniciar estudios e investigar posible TBC, VIH • Si tiene palidez palmar leve, inicie hierro y controle cada 14 días. Si empeora, referir urgentemente. Si en control del mes no hay mejoría, solicitar hemograma y frotis de sangre, buscar causa de anemia y tratar o referir según corresponda • Tratar la causa de la linfadenopatía con antibiótico si es necesario y control en 14 días, si no hay mejora referir • Tratar con antibiótico el proceso inflamatorio que produce aumento de volumen en una región del cuerpo y controle en 14 días, si no mejora referir • Enseñe signos de alarma para regresar de inmediato • Asegure inmunizaciones y control de crecimiento y desarrollo
<p>No cumple criterios para clasificarse en ninguna de las anteriores</p>	<p>NO TIENE CÁNCER</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Asegure inmunizaciones y control de crecimiento y desarrollo • Asegure un ambiente libre de tabaco • Recomiende alimentación saludable y actividad física regular

Fuente: tomado de: Diagnóstico temprano del cáncer en la niñez. Manual AIEPI, 2014.

En caso de encontrar un signo o síntoma sospechoso, el paciente siempre debe ser referido a un centro especializado, sin estudiarlo y aun sin certeza del diagnóstico (1,3).



Figura 3

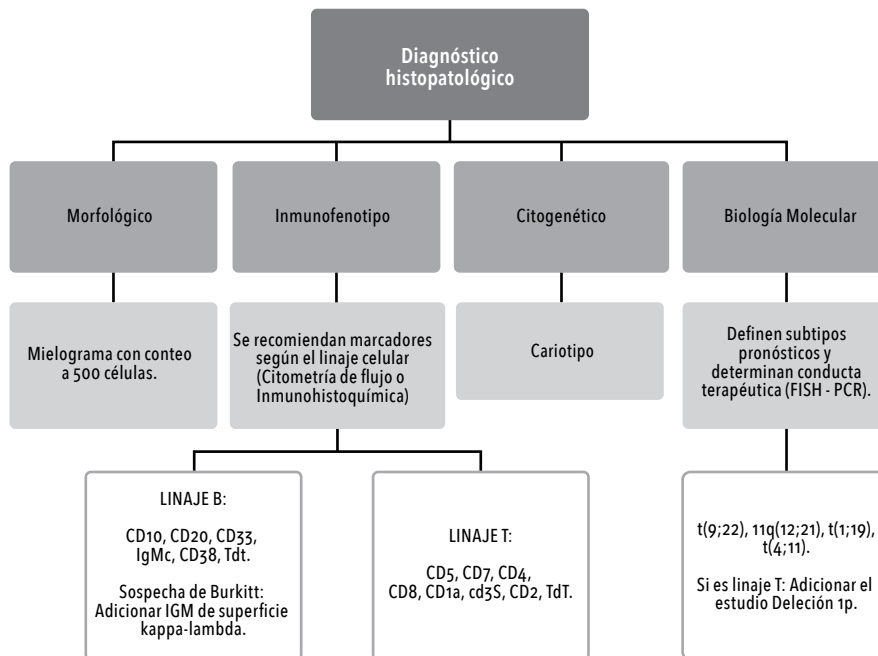


- En el hemograma se determinan niveles de:
 - Glóbulos rojos: Pueden estar disminuidos (anemia) o normales.
 - Glóbulos blancos: Pueden estar disminuidos (leucopenia), elevados (leucocitosis) o normales.
 - Plaquetas: Pueden estar disminuidos (trombocitopenia) o normales.
- En sangre periférica: Se busca la presencia de células inmaduras o blastos.

Diagnóstico histopatológico

La confirmación diagnóstica se hace con biopsia de médula ósea. En el reporte histopatológico debe contener la realización de los siguientes estudios (1,4):

Figura 4



Fuente: Tomado y adaptado de: Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes, 2013; Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Hematopoietic Neoplasm Involving the Bone Marrow, 2010.



En la evaluación de compromiso en sistema nervioso central se debe hacer un estudio de líquido cefalorraquídeo, para el cual se recomienda la citología convencional; la citometría de flujo adicional se recomienda para pacientes que requieren estadificación y que no han recibido tratamiento o que recibieron esteroides u otros medicamentos citotóxicos para el tratamiento de comorbilidades diferentes al cáncer (1).

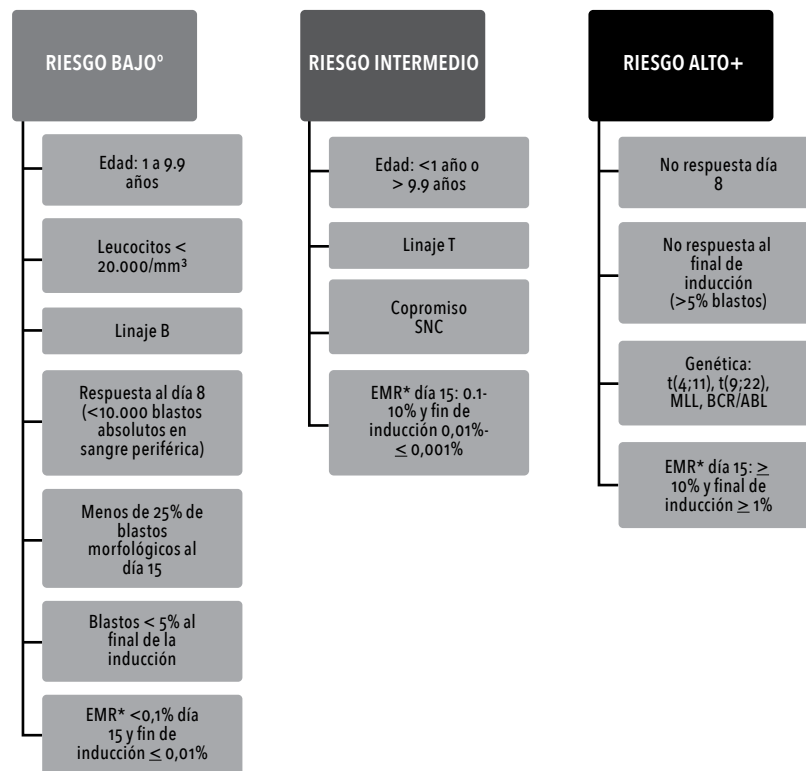
Estratificación de riesgo en pacientes con diagnóstico confirmado

La clasificación en grupos de riesgo pretende definir el tratamiento según el grupo de riesgo, esto con el fin de disminuir la toxicidad en pacientes de bajo riesgo, mientras se asegura una terapia más agresiva para aquellos con riesgo alto de recaída.

Para realizar una clasificación adecuada se deben incluir las siguientes características clínicas y de tratamiento: edad al diagnóstico, recuento de leucocitos al diagnóstico, linaje de células leucémicas, compromiso por infiltración del sistema nervioso central, anomalías citogenéticas y más recientemente fue incluida la respuesta al tratamiento y la enfermedad mínima residual (1).

Los pacientes se clasifican así:

Figura 5



Fuente: Tomado y adaptado de: Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda en niños, niñas y adolescentes, 2013.

Riesgo bajo: Deben cumplirse todos los criterios.

Riesgo alto: Con al menos un criterio se incluye.

*EMR: Enfermedad Mínima Residual: Método utilizado para la detección de blastos en pacientes morfológicamente en remisión completa.

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

El manejo de la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en población pediátrica comprende un tratamiento sistémico para control de la enfermedad hematológica y extrahematológica (sistema nervioso central,



testículos, ojo y otros sitios). Los protocolos recomiendan el manejo según las siguientes etapas: inducción a la remisión, profilaxis al sistema nervioso central con o sin radioterapia, consolidación/intensificación, tratamiento de continuación o mantenimiento y en algunos casos específicos trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y otras terapias.

Los adultos jóvenes entre 16 y 21 años de edad con LLA han tenido menor sobrevida global y sobrevida libre de evento comparado con pacientes de menor edad. Esto en parte relacionado a otros factores de riesgo como mayor incidencia de linaje T y presencia de Cromosoma Filadelfia, por ello la guía de práctica clínica colombiana recomienda tratarlos con los mismos protocolos de la población pediátrica (1).

Fase de inducción

El objetivo de esta etapa es erradicar más del 95% de la carga inicial de células leucémicas, restaurar la hematopoyesis normal y un estado clínico libre de síntomas y signos (1). La inducción está compuesta por la combinación de 2 a 4 medicamentos: vincristina más glucocorticoides (prednisona o dexametasona), L-asparaginasa y antraciclinas (daunorrubicina, doxorubicina y epirubicina) cuyo uso cada día es más discutido en los pacientes de bajo riesgo.

La recomendación que hace la GPC colombiana es la administración de prednisona en todos los pacientes con diagnóstico de LLA en la fase de inducción independiente del riesgo.

Recomienda que, en la inducción, los pacientes de bajo riesgo sean manejados con protocolos con menos intensidad/dosis frente a los pacientes de riesgo intermedio y alto quienes requieren protocolos de intensidad/dosis aumentada de medicamentos (1):

Medicamentos en inducción

	Fase de inducción	
	Bajo riesgo	Riesgo intermedio y alto
Corticoide (prednisolona)	60mg/m ²	60mg/m ²
Asparaginasa	5000 u/m ² x 8 dosis	5000 u/m ² x 8 dosis
Vincristina	1,5 mg/m ² semanal x 4 semanas	1,5 mg/m ² semanal x 4 semanas
Antraciclina (daunorrubicina o doxorubicina)	30 mg/m ² semanal x 2 dosis	30 mg/m ² semanal x 4 semanas

Fuente: Tomado y adaptado de: Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes, 2013.

La dosis total acumulada de antraciclina recomendada debe ser menor de 300 mg/m² debido al riesgo de cardiotoxicidad. Recomiendan administrar la antraciclina en infusión continua entre 6 a 24 horas para disminuir dicha cardiotoxicidad pero se debe vigilar mielotoxicidad (1).

Fase pos-inducción (consolidación/reinducción)

La posinducción es la etapa siguiente a la fase de inducción, luego de lograr la remisión. Se define como uno o más períodos de tratamiento intensificados cuyo objetivo es mantener la remisión continuada y limitar un nuevo crecimiento de células malignas resistentes a los antineoplásicos. La terapia que hace parte de esta etapa varía según el grupo de riesgo en el cual se clasifique al paciente. Incluye la radioterapia craneal en algunos casos específicos (1).

La GPC colombiana recomienda algunos puntos específicos dentro de esta etapa:

- Recomiendan quimioterapia posinducción intensiva para todos los pacientes independiente del riesgo.
- Recomiendan una reinducción para los pacientes de riesgo bajo y una o dos reinducciones para los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto que incluya corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginasa, citarabina y ciclofosfamida.



- Sugiere intensificación tardía de 1 ciclo para los pacientes de riesgo bajo y 1 o 2 ciclos para los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto.
- En la fase de consolidación, indican para los pacientes de bajo riesgo dosis de metotrexato de 1 a 2,5 gr/m² en infusión de 24 horas en la fase de consolidación.
- En posinducción el glucocorticoide recomendado es la dexametasona oral (1).

Con respecto a la quimioterapia intratecal, se administra de forma triple: metotrexato, dexametasona y citarabina en pacientes con riesgo intermedio o alto, la quimioterapia intratecal solo con metotrexato se reserva para paciente de riesgo bajo (1). Su objetivo es evitar la infiltración de células leucémicas a SNC.

Fase de mantenimiento

Esta es la última fase del tratamiento, en ella se utilizan medicamentos que no han sido administrados en la fase de inducción. Los esquemas que han obtenido mejores resultados son aquellos que incluyen antimetabolitos como la mercaptopurina diaria y el metotrexato de forma semanal. Los refuerzos con diferentes agentes también han sido estudiados a lo largo del tiempo sin mejorar los resultados en la supervivencia global.

Con este esquema se debe realizar recuento de los leucocitos y según resultados se realizan el reajuste de las dosis de mercaptopurina y metotrexato. La duración de esta fase de tratamiento es de 2 años (1). La falta de cumplimiento con la terapia con mercaptopurina en la fase de mantenimiento, se ha relacionado con un aumento significativo del riesgo de recaída (5).

LLA y compromiso a SNC

La terapia preventiva y curativa para la enfermedad leucémica a sistema nervioso central comprende quimioterapia intratecal y radioterapia. Sin embargo, la radioterapia tiene unas consideraciones especiales debido a las posibles complicaciones y secuelas neuroendocrinas, de tal forma su uso es debatido y por el momento se mantiene para pacientes de riesgo alto, hiperleucocitarios y linaje T por el potencial riesgo de recaída a sistema nervioso central (1).

Factor estimulante de colonias de granulocitos

La GPC no recomienda el uso del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos como tratamiento complementario en pacientes pediátricos con LLA, algunos estudios sobre su uso no han sido concluyentes (1).

Tratamiento en primera recaída

Las opciones de tratamiento estándar para la primera recaída en la médula ósea son dos: quimioterapia de reinducción o terapia de posreinducción para pacientes que logran una segunda remisión completa. El primero se realiza mediante un régimen de reinducción de cuatro fármacos (similar al que se administra a los pacientes de riesgo alto en fase de inducción) o un régimen alternativo que incluye dosis altas de metotrexato y citarabina (5).

En el segundo caso, para LLA de células B, se debe tener en cuenta si la recaída es temprana o tardía, si es temprana, el trasplante alogénico de un hermano con antígenos leucocitarios humanos (HLA) idénticos o de un donante compatible no emparentado que se realiza en segunda remisión da lugar a una supervivencia sin leucemia más alta que la de un enfoque quimioterapéutico. Cuando la recaída es tardía el abordaje quimioterapéutico primario después de lograr la segunda remisión completa produce tasas de supervivencia de aproximadamente 50 %; no está claro si el trasplante alogénico se relaciona con una tasa de curación superior. En LLA de células T, los pacientes se tratan con trasplante alogénico en la segunda remisión completa, independientemente del momento de la recaída (5).

Trasplante de células madre hematopoyéticas

Los componentes del proceso de trasplante que han mostrado ser importantes para mejorar o pronosticar el resultado del TCMH en los niños con LLA son (5):



- Regímenes preparatorios para el trasplante con irradiación corporal total (ITC).
- Detección de la enfermedad residual mínima inmediatamente antes del trasplante.
- Detección de la enfermedad residual mínima después del trasplante.
- Tipo de donante y compatibilidad del antígeno leucocitario humano.
- Función de la enfermedad de injerto contra huésped o injerto contra leucemia en la LLA y la modulación inmunitaria después del trasplante para evitar una recaída.

Cromosoma Filadelfia positivo

En pacientes pediátricos con LLA, la translocación cromosómica de Filadelfia es poco frecuente, con una frecuencia inferior al 5%. Sin embargo, estos pacientes se clasifican como alto o muy alto riesgo, y sólo el 20-30% de los niños con cromosomas Filadelfia positivos (Ph +) se curan con quimioterapia sola. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas de un donante emparentado cura al 60% de los pacientes en primera remisión completa (6).

La quimioterapia más los inhibidores de tirosina quinasa pueden ser el tratamiento inicial de elección para la LLA Ph + en niños, sin embargo, se requiere una observación más prolongada para determinar si el resultado a largo plazo con imatinib intensivo y quimioterapia es equivalente a aquel con trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico. Los informes sobre el uso de inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación en niños con LLA Ph + son limitados. Algunos informes de casos han indicado la viabilidad y el beneficio clínico de usar dasatinib como terapia de rescate, sin embargo, se necesitan datos más extensos de ensayos clínicos para determinar si la administración de estos medicamentos en niños es comparable a la de adultos (6).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud y CINETS. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. 2013. 1-391 p.
2. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Diagnóstico temprano del cáncer en la niñez. Manual AIEPI. 2014. 45 p.
3. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Plan de acción para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles en las Américas 2013-2019 [En línea]. 2014. 64 p. Disponible en: http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=31439&lang=es
4. Bradley KT, Arber DA, Brown MS, Chang CC, Coupland SE, De Baca ME, et al. Protocol for the Examination of specimens from Patients with Hematopoietic Neoplasm Involving the Bone Marrow. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(3):336-40.
5. National Cancer Institute. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)-Health Professional Version [En línea]. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>
6. Koo HH. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in childhood. Korean J Pediatr [En línea]. 2011;54(3):106-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3120995/>



Se ^osumamos
o ^osumando
esfuerzos ^o

Este documento fue realizado en caracteres Avenir Next Condensed
en el mes de marzo de 2018
Bogotá, D. C., Colombia

