مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی شهید صدوقی یزد
دوره شانزدهم، شماره پنجم، زمستان ۱۳۸۷، صفحات ۶۰-۵۶

ایمونوفنوتایپ اطفال مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک، مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد

دکتر اعظم السادات هاشمی*[1]، دکتر محمد علی منوچهری نائینی[2]، دکتر ضیاء اسلامی[3]، دکترمحمد حسن لطفی[4]، دکتر مریم خیراندیش[5] مهدی رفیعیان[6]

چکیده

مقدمه: ایمونوفنوتایپ یکی از فاکتورهای دخیل در تعیین نوع و شدت درمان، در بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک است. هدف از این تحقیق تعیین توزیع فراوانی فنوتایپ‌های لوسمی حاد لنفوبلاستیک براساس فلوسیتومتری در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد بود.

روش بررسی: این تحقیق از نوع مشاهده‌ای- توصیفی بوده و به روش گزارش موارد (Case Series) انجام گردید. جامعه مورد بررسی اطفال مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک ۱۴-۰ سال مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد بودند. نمونه مغز استخوان ۵۶ بیمار جهت تعیین CD Marker ها به مرکز فلوسیتومتری سازمان انتقال خون یزد فرستاده شد و سپس با توجه به حداکثر درصدCD Markerها، گروه وزیرگروه سلول لوسمیک مشخص گردید و رابطه بین فاکتورهای پروگنوستیک با نوع سلول لوسمیک (T-cell,B-cell) با استفاده از تست آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: بر اساس فلوسیتومتری ۳۱ بیمار (۵۹/۶٪) ایمونوفنوتایپ, T-cell و ۲۱ بیمار (۴۰/۴٪) ایمونوفنوتایپ B-cell داشتند. در این بررسی اگرچه فراوانی عوامل پروگنوستیک نامطلوب در گروه T-cell بیشتر از گروه B-cell بودند ولی تفاوت معنی‌داری به جز در مورد جنس مذکر وجود نداشت(P:۰/۰۲).

نتیجه‌گیری: فراوانی نسبی T-Cell در جامعه مورد بررسی ما بالاتر از سایر مناطق جهان می‌باشد که علت این امر شاید به سبب عوامل محیطی از جمله مواد سرطان‌زا باشد. از طرفی تفاوت معنی‌داری در پیامد بیماری (عود و مرگ) بین دو گروه T-Cell و B- Cell وجود نداشت که علت آن می‌تواند انتخاب نوع شیمی درمانی براساس فاکتورهای خطر باشد.

واژه‌های کلیدی: فلوسیتومتری، CD Marker، لوسمی حاد لنفوبلاستیک، ایمونوفنوتایپ

مقدمه

لوسمی حاد شایع‌ترین سرطان اطفال بوده و تقریباً ۳۰ درصد از بدخیمی‌های آنها را شامل می‌شود. از این میان لوسمی حاد لنفوبلاستیک (All)، حدود ۷۵٪ موارد را به خود اختصاص می‌دهد(۱). براساس فاکتورهای خطر، بیماران به دو گروه پرخطر و کم خطر تقسیم شده و نوع درمان براین اساس تنظیم می‌گردد. این شیوه درمانی، سبب بهبود بقا در لوسمی حاد لنفوبلاستیک در ۲۰ سال اخیر شده است. این فاکتورهای پروگنوستیک عبارتند از: تعداد گلبولهای سفید، سن بیمار در زمان تشخیص بیماری، یافته‌های سیتوژنیک، پاسخ اولیه به درمان و ایمونوفنوتایپ بیماران(۲).

*۱- نویسنده مسئول: استادیار گروه اطفال- فوق تخصص همـاتوانکولوژی اطفـال
مرکز تحقیقات خون و سرطان استان یزد
تلفن:۸۲۲٤۰۰۱-۰۳۵۱ ؛ نمابر: ۸۲۲٤۱۰۰-۰۳۵۱
Email: dr_a_ hashemi@ yahoo- com
۲- متخصص گروه اطفال
۳- استادیار گروه اطفال
٤- استادیار گروه آمار و اپیدمیولوژی - دانشکده بهداشت
۵- پزشک عمومی
٦-دانشجوی پزشکی
٦-۱- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
تاریخ دریافت:۱۳۸٦/۵/۲۸ تاریخ پذیرش:۱۳۸۷/۲/۱۹

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

سلولهای لوسمیک براساس مرحله‌ای که در آن دچار توقف (Arrest) می‌شوند آنتی‌ژنهای مخصوصی را در سطح سلول و داخل سیتوپلاسم خود ظاهر می‌سازند که به وسیله اضافه‌کردن مونوکلونال آنتی‌بادیها قادر به شناسایی این آنتی‌ژنها به وسیله دستگاه فلوسیتومتری هستیم. به این آنتی‌ژنها اصطلاحاً CD Marker اطلاق می‌شود و براین اساس بیماران به دو گروه B-cell,T-cell و ۶ زیر گروه تقسیم می‌گردند(۳).

ایمونوفنوتایپ در تعیین شدت درمان در بیماران لوسمی حاد لنفوبلاستیک دخیل است و از توزیع فراوانی انواع ایمونوفنوتایپ لوسمی حاد لنفوبلاستیک در منطقه اطلاعی در دسترس نیست. هدف از این پژوهش، بررسی توزیع فراوانی فنوتایپ‌های لوسمی حاد لنفوبلاستیک براساس فلوسیتومتری و تعیین ارتباط نوع سلول لوسمیک با عوامل پروگنوستیک و پیامد بیماری (مرگ و عود) است.

روش بررسی

این تحقیق از نوع توصیفی- تحلیلی می‌باشد. جامعه مورد بررسی در این مطالعه، تمامی کودکان مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک (۱۴-۰ سال) که در طی چهار سال به بیمارستان شهید صدوقی یزد مراجعه کرده بودند را شامل می‌شد.

اطلاعات بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک همچون سن، جنس، زمان تشخیص، یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی در هنگام تشخیص بیماری در پرسشنامه وارد شد. دراین مطالعه، بیماران مشکوک به لوسمی (براساس علایم بالینی و آزمایشگاهی) جهت تشخیص بیماری تحت آسپیراسیون مغز استخوان قرار گرفته و لامهای تهیه شده از نمونه آسپیراسیون توسط هماتولوژیست و پاتولوژیست مورد ارزیابی قرارگرفت و به طور همزمان نمونه‌ای از آسپیراسیون مغز استخوان جهت تعیین CD Marker ها به مرکز فلوسیتومتری سازمان انتقال‌خون یزد فرستاده شد و با استفاده از دستگاه فلوسیتومتر(PAS III (http:/www.partec.de، درصد CD Markerهای مختلف(HLA-DR , CD34,CD33,CD13,-CD20,CD19,CD10,CD7,CD5, CD3, CD2) روی نمونه مشخص گردید و سپس با توجه به حداکثر درصدCD Markerها، گروه و زیرگروه سلول لوسمیک مشخص شد به طوری که بیماران مبتلا به دو گروه B-cell و T-cell و ۶ زیر گروه (Pro B-cell, Mature ،Intermediate T-cell ،Immature T-cell T-cell، Pre B-cell و Mature B-cell) تقسیم گردیدند.

تجزیه و تحلیل آماری: اطلاعات با استفاده از از نرم افزار SPPS، تست های آماری کای اسکوار و آزمون دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در این بررسی P- valueهای کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردیدند.

نتایج

در این مطالعه ۵۶ مورد کودک مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک (۱۴-۰ سال) مورد بررسی قرار گرفتند. از این میان فلوسیتومتری ۵۲ بیمار در دسترس بود(۴ مورد به دلیل عدم دسترسی به فلوسیتومتری از مطالعه خارج شدند). بیماران ۳۴ نفر (۶۰/۷٪) مذکر و ۲۲ نفر(۳۹/۳٪) مؤنث بودند. از نظر سنی بیماران به سه گروه سنی، زیر یک سال ۲ نفر (۳/۶٪)، ۱ تا ۱۰ سال ۴۲ نفر(۷۵٪) و بالای ۱۰ سال ۱۲ نفر(۲۱/۴٪) تقسیم شدند.

توزیع فراوانی نسبی یافته‌های بالینی و پاراکلینیکی به ترتیب در جداول ۱ و ۲، توزیع فراوانی زیر گروه لوسمی حاد لنفوبلاستیک براساس فلوسیتومتری در جدول ۳ و توزیع فراوانی عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی نامطلوب برحسب نوع سلول لوسمی حاد لنفوبلاستیک در جدول ۴ آورده شده است.

جدول ۱: نشان دهنده توزیع فراوانی یافته‌های بالینی در بیماران مورد مطالعه است ۳۵/۷ درصد بیماران اسپلینومگالی،۳۳/۹ درصد هپاتومگالی، ۲۵درصد آدنوپاتی و ۵/۴ درصد درگیری CNS داشتند.

پیامد بیماری از نظر عود و مرگ در بیماران مورد مطالعه با ایمونوفنوتایپ B-cell All به ترتیب (۱۳/۶٪)۳ و (۱۳/۶٪)۳ بود در حالی که در بیماران باایمونوفنوتایپ T-cell All میزان عود و مرگ به ترتیب برابر با (۲۶/۷٪)۸ و (۱۰٪)۳ بود که با بکارگیری آزمون آماری کای اسکوار ارتباط معنی‌دار آماری بین پیامد بیماری و نوع سلول لوسمی وجود نداشت.

جدول ۲: نشانگرتوزیع فراوانی طبقات مختلف متغیرهای آزمایشگاهی در بیماران مورد مطالعه‌است. همانگونه‌که مشاهده

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

می‌شود ۱۹/۶٪ بیماران مبتلا به ALL، WBCبالای ۵۰۰۰۰، ۷۱/۴٪ پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰، ۲۶/۸٪ هموگلوبین بیشتر یا مساوی ۱۰ و ۵۷/۱٪ بیماران، LDH بیشتر یا مساوی ۸۰۰ داشتند.

همانگونه که در جدول ۳ دیده می‌شود بیشترین فراوانی مربوط به ساب تایپ Mature Tcell (۴۶/۲٪) بود.

طبق جدول ۴: فراوانی نسبی عوامل پروگنوستیک نا مطلوب (سن کمتر ازیک سال و یا بیش از ۱۰ سال، جنسیت مذکر، هپاتومگالی، اسپلنومگالی، درگیری CNS، WBC≥50000 در گروه T سل بیشتر از گروه B سل می باشد ولی تنها تفاوت معنادار در جنسیت مذکر می‌باشد.

جدول ۱: توزیع فراوانی نسبی یافته‌های بالینی دربیماران با لوسمی حاد لنفوبلاستیک اطفال

	یافته‌ها بالینی	فراوانی	درصد
اسپلنومگالی	دارد	۲۰	٪۳۵/۷
	ندارد	۳۶	٪۶۴/۳
هپاتومگالی	دارد	۱۹	٪۳۳/۹
	ندارد	۳۷	٪۶۶/۱
آدنوپاتی	دارد	۱۴	٪۲۵
	ندارد	۴۲	٪۷۵
توده مدیاستن	دارد	۲	٪۳/۶
	ندارد	۵۴	٪۹۶/۴
گرفتاری CNS	دارد	۳	٪۵/۴
	ندارد	۵۳	٪۹۴/۶
جمع		۵۶	٪۱۰۰

جدول ۲: توزیع فراوانی نسبی اندکس‌های آزمایشگاهی در بیماران با لوسمی لنفوبلاستیک حاد اطفال

اندکس‌های آزمایشگاهی		فراوانی	درصد
WBC	کمتر از ۵۰۰۰۰	۴۵	٪۸۰/۴
	مساوی یا بیشتر از ۵۰۰۰۰	۱۱	٪۱۹/۶
PLT	کمتر از ۱۰۰۰۰۰	۴۰	٪۷۱/۴
	مساوی یابیشتراز ۱۰۰۰۰۰	۱۶	٪۲۸/۶
Hg	کمتر از ۱۰	۴۱	٪۷۳/۲
gr/dl	مساوی یا بیشتراز ۱۰	۱۵	٪۲۶/۸
LDH	کمتر از ۸۰۰	۲۴	٪۴۲/۹
u/l	مساوی یا بیشتر از ۸۰۰	۳۲	٪۵۷/۱
جمع		۵۶	٪۱۰۰

جدول ۳: توزیع فراوانی نسبی ساب تایپ‌های لوسمی حاد لنفوبلاستیک براساس نتایج به دست آمده از فلوسیتومتری

ساب تایپ	فراوانی	درصد
Immature Tcell	۵	٪۷/۷
Intermediate Tcell	۲	٪۵/۸
Mature Tcell	۲۴	٪۴۶/۲
Pro B cell	۶	٪۱۱/۵
Pre B cell	۱۱	٪۱۲/۲
Mature B cell	۴	٪۷/۷
جمع	۵۲	٪۱۰۰

جدول٤: توزیع فراوانی عوامل پروگنوستیک نامطلوب در کودکان ١٤-٠ ساله بر حسب نوع سلول لوسمی حاد لنفوبلاستیک براساس فلوسیتو متری

عامل نوع سلول / پروگنوستیک نامطلوب	B سل	Tسل	P
سن کمتر از یکسال یا بیش از ۱۰ سال	۶(٪۴۰)	۹(٪۶۰)	O.O5
جنسیت مذکر	۱۰(٪۳۰/۳)	۲۳(٪۶۹/۷)	O.O2
هپاتومگالی	۷(٪۳۱/۸)	۱۱(٪۳۶/۷)	O.O7
آدنوپاتی	۵(٪۲۲/۷)	۸(٪۲۶/۷)	O.O8
اسپلنومگالی	۵(٪۲۲/۷)	۱۴(٪۴۶/۷)	O.O7
درگیری CNS	۰(٪۰)	۳ (٪۱۰)	O.O6
WBC مساوی یا بیشتر از ۵۰۰۰۰	۲(٪۹/۱)	۹(٪۳۰)	O.O3
Hgمساوی یا بالاتر از ۱۰	۶(٪۲۷/۳)	۸(٪۲۶/۸)	O.O6
پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰	۷(٪۳۱/۸)	۸(٪۲۶/۸)	O.O9
LDH	۱۴(٪۶۳/۶)	۱۵(٪۵۰)	O.O6

بحث

مطالعه حاضر شامل بررسی فلوسیتومتری ۵۲ بیمار مبتلا به All مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد می‌باشد. از این تعداد ۳۳ نفر مذکر شامل ۲۳ نفر با ایمونوفنوتایپ T-cell و ۱۰ نفر با ایمونوفنوتایپ B-cell و ۱۹ نفر مؤنث شامل ۷ نفر با ایمونوفنوتایپ T-cell و ۱۲ نفر با ایمونوفنوتایپ B-cell بودند. به طوری که نسبت مرد به زن ۱/۷۳ بود. از نظر سنی ۲بیمار(٪۳/۶) سن کمتر یا مساوی ۱ سال، ۴۲ بیمار(٪۷۵) سن ۱ تا ۱۰ سال و ۱۲بیمار(٪۲۱/۴) سن بیشتر یا مساوی ده سال داشتند.

براساس فلوسیتومتری ۲۱ بیمار(٪۴۰/۴)، ایمونوفنوتایپ B-cell و ۳۱ بیمار (٪۵۹/۶) ایمونوفنوتایپ T-cell داشتند. توزیع فراوانی زیر رده‌های لوسمی حاد لنفوبلاستیک اطفال بر اساس فلوسیتومتری

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

در جدول ۳ آورده شده است.

توزیع فراوانی زیررده‌های لوسمی حاد لنفوبلاستیک براساس فلوسیتومتری در مطالعات مشابه در جدول ۵ آورده شده است.

فراوانی نسبی T-cell All در تایلند (۱۸/۴٪)(۴)، بلغارستان (۲۸٪)(۵)، مالزی (۲۲ ٪)(۶) هلند (۹٪)(۷)، عمان (۷٪)(۸) و مکزیک (۹/۴٪)(۹) می‌باشد. در مطالعه‌ای که در تبریز انجام شد H1 با فلوسیتومتری مقایسه شده، مقدار متوسط درصد بلاست‌های به دست آمده در H1 برای لوسمی‌های حاد لنفوییدی B و حاد لنفوییدی T و میلوییدی حاد از جمله میلوییدی مزمن در فاز بلاستیک به ترتیب ۱۶/۳ درصد و ۲۷ درصد و ۶۹/۶ درصد بود. مقادیر متوسط در فلوسیتومتری به ترتیب ۶۶/۶ و ۷۹/۷ و ۸۷ درصد به دست آمد. هیچکدام از سیستم‌های یاد شده برای CLL بلاست نشان ندادند(۱۰) در حالی که در مطالعه حاضر همانطور که در بالا اشاره شد فراوانی نسبی T-cell در جامعه مورد بررسی (۵۹/۶٪) بود که این مقدار خیلی بالاتر از سایر مناطق جهان می‌باشد که علت این امر شاید به سبب تأثیر عوامل محیطی از جمله مواد سرطان‌زا محیط و مواد سرطان‌زا باشد این مسئله توسط Ramot و همکاران مورد تأکید قرار گرفته است. که انسیدانس بالای T-cell در کشورهای صنعتی را احتمالاً، تماس با مواد سرطان‌زای محیطی دانسته است(۱۱).

در این مطالعه فراوانی نسبی عوامل پروگنوستیک نامطلوب مثل سن کمتر از یک سال و بیشتر از ۱۰ سال، جنسیت مذکر، اسپلنو مگالی، هپاتومگالی، WBC≥50000، و درگیری CNS در گروه T-cell بیشتر از گروه B-cell بودند ولی تنها تفاوت معنی‌دار در جنس مذکر بود (P:0.02) که این موضوع با نتایج سایر مطالعات در مورد ارتباط T-cell All با جنس مذکر، همخوانی دارد(۱۲،۱۳).

مطالعه ما تفاوت معنی‌داری را بین پیامد بیماری (مرگ و عود) و نوع سلول لوسمیک نشان نداد که علت آن می‌تواند مربوط به نوع درمان اتخاذ شده براساس فاکتورهای خطر در گروه T-cell باشد و این موضوع با نتایج مطالعات مشابه نیز همخوانی دارد. که در این مطالعات بیان گردیده، کهT-cell ALL سرانجام بدتری نسبت به B-cell,Progenitor دارد. اما چنانچه تحت شیمی درمانی قوی و شدید قرار گیرند تفاوتی در پروگنوز آنها وجود نخواهد داشت(۱۴،۱۵).

جدول ۵ : توزیع فراوانی ساب تایپ‌های لوسمی حادلنفوبلاستیک براساس فلوسیتومتری در مطالعات سایر مناطق جهان

	سال	کشور	Pro B-cell	Early pre B-cell	Pre B-cell	Transitronal B-cell	Mature B-cell	T-cell
Pui و همکاران	۱۹۹۳		٪۵-۱۰	٪۵۵-۶۵	٪۲۰-۲۵	٪۲-۳	٪۲-۳	٪۱۳-۱۵
Tiensiwakul و همکاران	۱۹۹۹	تایلند	٪۶۵/۸				٪۱۵/۸	٪۱۸/۴
Taskov و همکاران	۱۹۹۵	بلغارستان	٪۱۳	٪۴۲	٪۱۱		٪۱۱	٪۲۸
Nieto و همکاران	۱۹۹۹	مکزیک	٪۷/۵	٪۷۴/۶			٪۳/۵	٪۹/۴
Leonard و همکاران	۲۰۰۳	عمان	٪۵/۱	٪۷۱/۲	٪۱۲/۸		٪۷	٪۷
Zapolska	۲۰۰۴	هلند	٪۶	٪۷۹/۳			٪۱/۳	٪۱۳/۴

نتیجه‌گیری

در جامعه مورد مطالعه ما ایمونوفنوتایپ T-cell دارای بیشترین توزیع فراوانی بود و اگرچه شیوع بیشتر عوامل پروگنوستیک همراه با T-cell All مثل جنسیت مذکر، سطح گلبول سفید بالاتر و غیره، سبب سرانجام بدتر این بیماران می‌شود ولی انجام شیمی درمانی براساس فاکتورهای خطرمی‌تواند با کاهش تأثیر این عوامل همراه و پیامد را بهبود بخشد.

از طرفی ایمونوفنوتایپ T-cell در جامعه ما از فراوانی نسبی بیشتری نسبت به سایر جوامع برخوردار است و چون سایر مطالعات نقش عوامل سرطان‌زای محیطی را در ایجاد T-cell دخیل دانسته‌اند، لذا اقدام در جهت کشف و حذف این عوامل محیطی احتمالی پیشنهاد می‌شود.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]

References

1- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. ***Cancer statistics.*** CA-cancer J clin 2007; 57(1); 43-66.

2- Pui CH, Sandlund JT, Pei D,Campana D,Rivera GK, Ribeiro RC, etal: ***Improved out come for children with acute lymphoblastic leukemia.*** Blood 2004; 104 (9) :2690-6.

3- Pui CH, Behm FG, Crist WM: ***Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic.*** leukemia Blood 1993 ; 82(2):576-80

4- Tiensiwakul P, lertlum T, Nuchprayoon I, Sexsarn P: ***Immunophenotyping of acute lymphoblastic leukemia in pediatric patients by three-color flow cytometry analysis.*** Asian pac J allergy immunol 1999 Mar; 17(1):17-21.

5- Taskov H, Dimitrova E, Serbinova M, Mendisova L, Bobev D: ***Immunological subtype of childhood acute lymphoblastic leukemia In Bulgaria.*** Department of immunology. Louk Res 1995 Nov; 19 (11): 877-81.

6- Menon BS, Dasgupta A, Jackson N: ***Immunophenotyping pediatric leukemias in kelantnn Malaysia .*** Pediatric Hematol oncol 1998 mar-Apr15(2): 175– 8.

7- Zapolska B, krawczuk-Rybak M, luczynski W, Zak J, leszczynska E. ***Immunophenotype of lymphoblastic leukemia in children in relation to clinical symptoms and laboratory tests, preceding its diagnosis.*** Med wieku Rozwoj 2004 oct; 8(4pt2): 1071-80.

8- Brown LC, Knox-Macaulay HH. ***Analysis of the immunophenotypes of de Novo acute lymphoblastic leukemia (All) in the sultanate of oman.*** Leuk Res 2003; 27(7): 649-54 .

9- Nieto-Martinez S, del-Campo Martinez A: ***Immunophenotyping of acute lymphoblastic leukemia in Mexican children.*** sangre 1999 Jun; 44(3): 188-94.

۱۰- سیدهادی ملجایی، جلیل واعظ. ***:سلول های بلاست در خون بیماران مبتلا به لوسمی های حاد:مطالعه مقایسه ای در سیستم H1 و فلوسیتومتری و مروری بر عملکرد دو سیستم*** . مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز زمستان ۱۳۸۵؛ ۲۸(۴): ۱۱۳-۱۰۹.

11- Ramot B, Margrath I. ***Hypothesis : the environment is a major determinant of the immunological subtype of lymphoma and acute lymphoblastic leukemia in children.*** Br J Haematol 1982; 50(2): 183-9.

12- Uckun FM, Sensel MG, Sun L, Steinherz PG, Trigg ME, Heerema NA, etal: ***Biology and Treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia.*** Blood 1998; 91(3):735-746.

13- Hann IM, Richards SM, Eden OB, Hill FG: ***Analysis of the immunophenotype of children treated on the Medical Research council united kingdom acute lymphoblastic leukemia trial XI.*** Leukemia 1998; 12(8):1249-55.

14- Advani S, Pai S, Venzon D, Adde M, Kurkure PK, Nair CN, etal. ***Acute lymphoblastic leukemia in India: an analysis of prognostic factors using a single treatment regimen.*** Ann oncol 1999 feb; 10 (2):167-76.

15- Chen BW, Lin DT, Chuu WM, SUS, Lin KS. ***An analysis of risk factor and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia.*** Zhonghua 1989 sep; 30 (5): 299-308.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-26]