

Survival rate among children with acute lymphoblastic leukemia based on their relapse status in Shiraz Shahid Faghihi hospital during 2004-9

Almasi-Hashiani A^{1*}, Zareifar S², Hashemi-Teir A³

1- Department of Epidemiology, Faculty of Health, Arak University of Medical Sciences, Arak, I. R. Iran.

2- Hematology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, I. R. Iran.

3- Department of Hematology, Faculty of Paramedicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, I. R. Iran.

Received September 4, 2011; Accepted February 23, 2012

Abstract:

Background: Relapse in leukemic patients is considered as a major cause of treatment failure and a decrease in patient survival rate. This study was conducted to determine the survival rate of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML) based on their relapse status.

Materials and Methods: This retrospective cohort study was performed on a total of 243 cases of leukemia aged less than 15 years in Shiraz Shahid Faghihi hospital. Data were analyzed using Kaplan-Meier method, log-rank test and Cox regression model.

Results: The 1- and 5-year survival rates for patients without relapsed leukemia were 96.9 and 76.9% and for relapsed leukemia were 82.4 and 28.6%, respectively. Therefore, there was a significant relationship between the relapse occurrence and survival rate among the patients ($P=0.001$).

Conclusion: The relapse occurrence is one of the main effective factors in survival rate of leukemic patients; a five-year survival rate in the patients is less than 30 percent in this center.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Acute myeloblastic leukemia, Relapse, Survival rate

* Corresponding Author.

Email: amiralmasi@arakmu.ac.ir

Tel: 0098 912 706 7291

Fax: 0098 861 417 3526

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences July, 2012; Vol. 16, No 3, Pages 248-253

Please cite this article as: Almasi-Hashiani A, Zareifar S, Hashemi-Teir A. Survival rate among children with acute lymphoblastic leukemia based on their relapse status in Shiraz Shahid Faghihi hospital during 2004-9. *Feyz* 2012; 16(3): 248-53.

تعیین میزان بقا لوسمی حاد کودکان بر اساس وضعیت عود بیماری در بیمارستان شهید فقیهی شیراز طی سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۸

امیر الماسی حبیبانی^{۱*}، سهیلا زارعی فر^۲، اکبر هاشمی طیر^۳

خلاصه:

سابقه و هدف: عود در بیماران مبتلا به لوسمی به‌عنوان دلیل عمده شکست درمان و کاهش میزان بقا به‌شمار می‌رود. هدف از این مطالعه تعیین میزان بقا بیمار بر اساس وضعیت عود در بیماران مبتلا به لوسمی نوع ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia) و AML (Acute Myeloid Leukemia) مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید فقیهی شیراز می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر، کلیه بیماران (۲۴۳ مورد) زیر ۱۵ سال مبتلا به سرطان لوسمی مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید فقیهی شیراز بین سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۸ وارد مطالعه شدند. تحلیل داده‌ها با استفاده از روش‌های کاپلان مایر، آزمون لگاریتم رتبه و مدل رگرسیونی کاکس و با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ انجام شد.

نتایج: میزان بقا ۱ و ۵ ساله در بیمارانی که سابقه عود نداشتند، ۹۶/۹ و ۷۶/۹ درصد به‌دست آمد؛ در حالی که میزان بقا در بیمارانی که سابقه عود داشتند به‌ترتیب برابر با ۸۲/۴ و ۲۸/۶ درصد برآورد گردید که نشان‌گر وجود ارتباط معنی‌داری بین سابقه عود و میزان بقا بیمار می‌باشد ($P=0/001$).

نتیجه‌گیری: سابقه عود به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل تاثیر گذار در میزان بقا بیماران مبتلا به لوسمی می‌باشد و در این مرکز میزان بقا ۵ ساله در این گروه از بیماران کمتر از ۳۰ درصد است.

واژگان کلیدی: لوسمی حاد لنفوبلاستیک، لوسمی حاد میلو بلاستیک، عود، میزان بقا

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره شانزدهم، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۳۹۱، صفحات ۲۵۳-۲۴۸

مقدمه

این بیماری ۸۰ درصد لوسمی در بین کودکان زیر ۱۵ سال را در کشورهای پیشرفته به‌خود اختصاص می‌دهد [۱۳]. طی چند دهه اخیر بهبود قابل توجهی در درمان کودکان مبتلا به لوسمی مشاهده شده است، اما در حال حاضر کودکانی که دچار عود بعد از این بیماری می‌شوند، بخش عمده‌ای از کودکان مبتلا به سرطان را شامل می‌شوند [۱۴] که درمان بیماران عودی، در مقایسه با بیماران تازه تشخیص داده شده بسیار مشکل بوده و میزان بقا این گروه از بیماران در مقایسه با گروه دوم به‌طور معنی‌داری کمتر می‌باشد [۱۶، ۱۵]. مطالعات انجام شده طی سال‌های اخیر، نشان‌دهنده بهبود میزان بقا بیماران می‌باشد؛ به‌طوری‌که میزان مرگ و میر کاهش یافته و بقا بیماران افزایش یافته است [۱۸، ۱۷]. در لوسمی AML میانگین بقا بیماران به‌دنبال عود از صفر درصد در فواصل زمانی ۸۳-۱۹۷۴ به بیشتر از ۵۳ درصد در سال‌های ۲۰۰۳-۱۹۹۴ رسیده است [۱۹] که به‌نظر می‌رسد این افزایش در میزان بقا با کاهش عوامل خطر عود در بیماران مرتبط باشد. با توجه به اینکه عود لوسمی یکی از مهم‌ترین علل افزایش مرگ و میر و کاهش میزان بقا در این بیماران به‌شمار می‌رود و تاکنون مطالعه‌ای به‌منظور مقایسه میزان بقا و عوامل موثر در آن بر اساس وضعیت عود در استان فارس انجام نشده است و هم‌چنین به‌دلیل اینکه بررسی میزان بقا و عوامل

یکی از علل اصلی منجر به مرگ در بین کودکان، سرطان می‌باشد [۲، ۱]؛ به‌طوری‌که این بیماری در بین کودکان زیر ۱۵ سال، به‌عنوان دومین علت مرگ و میر محسوب می‌شود [۳-۵]. اگرچه بروز کلی سرطان خون (لوسمی) پایین است، اما شایع‌ترین نوع بدخیمی دوره کودکی می‌باشد [۵-۱۱] و حدود ۳۲ درصد از سرطان‌های کودکان، مربوط به لوسمی می‌باشد. لوسمی‌ها بر اساس منشأ سلولی، به انواع میلوئیدی و لنفوئیدی و بر اساس سیر بالینی به انواع حاد و مزمن تقسیم می‌شوند. لوسمی میلوئیدی حاد ۱۵ درصد از موارد لوسمی دوران کودکی را شامل شده و درصد بهبودی پائینی نسبت به لوسمی لنفوئیدی حاد دارد. شایع‌ترین شکل لوسمی در بین کودکان، لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) می‌باشد [۱۲].

^۱ مربی، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اراک

^۲ استادیار، مرکز تحقیقات هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

^۳ مربی، گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

*نشانی نویسنده مسئول:

اراک، میدان بسیج، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده بهداشت

تلفن: ۰۹۱۲ ۷۰۶۷۲۹۱ | دورنویس: ۰۸۶۱ ۴۱۷۳۵۲۶

پست الکترونیک: amiralmasi@arakmu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۰/۶/۱۳ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۰/۱۲/۴

نتایج

از بین ۲۸۰ بیمار مراجعه‌کننده، ۳۷ بیمار به دلیل ناقص بودن اطلاعات در تجزیه و تحلیل نهایی وارد نشدند. میانگین زمان پیگیری بیماران $28/2 \pm 16/1$ ماه بود. جدول شماره ۱ میانگین زمان بقا بیمار (بر حسب ماه) به همراه ۹۵ درصد حدود اطمینان را بر اساس متغیرهای تحت مطالعه و به تفکیک داشتن یا نداشتن سابقه عود نشان می‌دهد. در بین بیماران عودی، محل سکونت بیمار ارتباط معنی‌داری ($P=0/03$) با میزان بقا بیمار نشان داد؛ به‌طوری‌که بیماران لوسمیک ساکن در مرکز استان احتمال بیشتری برای عود بیماری و در نتیجه میزان بقای کمتری نسبت به بیماران در مناطق محروم‌تر داشتند. و داشتن فاصله دورتر از مراکز درمانی به عنوان خطر عود محسوب نمی‌شد. سایر متغیرها ارتباط معنی‌داری با میزان بقا بیمار نشان ندادند. جدول شماره ۲، میزان بقا یک تا ۵ ساله را برای هر دو گروه از بیماران نشان می‌دهد که میزان بقا ۱، ۳ و ۵ ساله در بیمارانی که سابقه عود داشته‌اند، به ترتیب برابر با $82/4$ ، $52/9$ و $28/6$ درصد بود و این در حالی است که این میزان‌ها در بیماران بدون سابقه عود به ترتیب برابر با $96/9$ ، $83/5$ و $76/9$ درصد برآورد گردید. آزمون لگاریتم رتبه‌ای نشان داد که میزان بقا به‌طور معنی‌داری ($P=0/001$) در بین دو گروه، متفاوت می‌باشد (نمودار شماره ۱). نتایج حاصل از مدل رگرسیونی کاکس نیز نشان داد که با حذف اثر عوامل مخدوش‌کننده مثل جنس، سن، محل سکونت، وزن، شمارش گلبول‌های سفید، هموگلوبین، پلاکت و نتیجه ایمونوفونوتایپ، میزان بقا بین دو گروه بیمار عود داشته و نداشته به‌طور معنی‌داری ($P=0/001$) متفاوت می‌باشد، و نسبت مخاطره مرگ در کودکانی که سابقه عود داشتند $5/21$ برابر (۹۵ درصد حدود اطمینان: $2/91-9/32$) کودکان بدون سابقه عود بود.

بحث

در این مطالعه برای بیمارانی که سابقه عود بیماری نداشتند، میزان بقاء ۱، ۳ و ۵ ساله به ترتیب $96/9$ ، $83/5$ و $76/9$ درصد و برای بیمارانی که سابقه عود بیماری داشتند این میزان به ترتیب $82/4$ ، $52/9$ و $28/6$ درصد برآورد گردید. میانگین بقا به‌طور معنی‌داری در بین دو گروه متفاوت بود ($P<0/001$)؛ به‌طوری‌که میانگین بقا در بیماران بدون سابقه عود بیماری $58/3$ ماه ($62-54$) و در بیماران با سابقه عود $37/8$ ماه ($43-32$) تعیین شد. همچنین، نسبت مخاطره مرگ در کودکان با سابقه عود بیماری در مقایسه با کودکان بدون سابقه عود $5/21$ برابر بود. در بررسی سایر متغیرهای مورد مطالعه هم‌چون جنس، سن، شمارش تام گلبول‌های

موثر در آن به تفکیک وضعیت عود بیماران لوسمی به‌طور جامع انجام نشده است، هدف از این مطالعه تعیین میزان بقا بیمار بر اساس وضعیت عود در بیماران مبتلا به لوسمی نوع ALL و AML مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید فقیهی شیراز بین سال‌های ۸۸-۱۳۸۳ می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر بوده که در آن کلیه بیماران زیر ۱۵ سال مبتلا به لوسمی‌های نوع ALL و AML که از پاییز سال ۱۳۸۳ تا پاییز ۱۳۸۸ در بیمارستان شهید فقیهی شیراز بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. تعداد کل بیماران بستری شده طی این دوره زمانی ۲۸۰ مورد بوده است و بیمارانی که کمتر از ۶ ماه پیگیری شده‌اند، وارد مطالعه نشدند. زمان دقیق تشخیص بیماری (با استفاده از نتیجه ایمونوفونوتایپ) به عنوان رویداد اولیه (Initial event)، تاریخ دقیق فوت بیمار به عنوان رویداد پایانی (End point event) و در مواردی که رویداد پایانی به دلیل پایان یافتن مطالعه، از دست رفتن پیگیری یا فوت بیمار به دلایلی غیر از لوسمی‌های ALL و AML رخ نداده است به عنوان داده‌های ناتمام (Censored data) محسوب شده‌اند. داده‌های مورد نیاز برای این کار، از پرونده‌های موجود در بخش بایگانی درمانگاه شهید مطهری شیراز جمع‌آوری شده و اطلاعات مورد نیاز برای تعیین وضعیت بقا بیمار نیز از اطلاعات پزشک فرد بیمار، پرونده‌های موجود و در مواردی هم با استفاده از شماره تلفن‌های ثبت شده در پرونده بیماران جمع‌آوری شده است. با توجه به اینکه اطلاعات مورد نیاز در این مطالعه از پرونده بیماران جمع‌آوری شده و این پرونده‌ها نیز به‌منظور انجام کارهای تحقیقاتی تهیه می‌شوند، مشکل اخلاقی در انجام این طرح وجود نداشته است. برای تعیین میزان بقا از روش کاپلان مایر و برای مقایسه بین منحنی‌های بقا از آزمون لگاریتم رتبه‌ای استفاده شده است. هم‌چنین، به‌منظور کنترل اثر عوامل مخدوش‌کننده از مدل رگرسیونی کاکس استفاده شده است. فرض ثابت بودن نسبت مخاطره (به عنوان یکی از مفروضات مدل کاکس) با استفاده از دو روش گرافیکی یعنی نمودار پراکنش $\text{Log}(-\text{log}(t))$ بر روی $\text{log}(t)$ و نمودار Observed در کنار Predicted بررسی شد، که این فرض در مورد متغیر وارد شده به مدل برقرار بود. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ انجام شده است. مقدار P کمتر از $0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است.

سفید و پلاکت و هم‌چنین حضور هموگلوبین غیرطبیعی با بقای بیمار ارتباط معنی‌داری وجود نداشت.

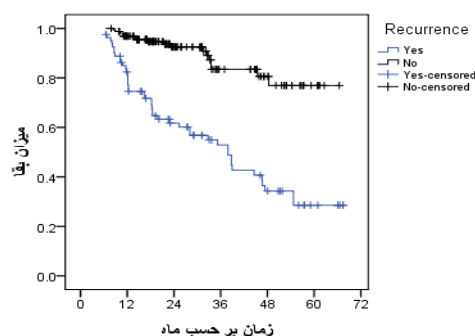
جدول شماره ۱- بررسی عوامل موثر در میزان بقا لوسمی حاد بر اساس وضعیت عود در کودکان مورد مطالعه

متغیر	عود داشته		عود نداشته	
	میانگین بقا (ماه)	P	میانگین بقا (ماه)	P
جنسیت	مرد	۰/۴	۵۶/۲(۵۱-۶۱)	۰/۴۲
	زن	۰/۴	۵۶/۲(۵۲-۶۰)	
محل سکونت	شهر شیراز	۰/۰۳	۳۹/۷(۳۲-۴۷)	۰/۵۳
	سایر شهرستان‌ها	۰/۰۳	۴۷/۸(۳۹-۵۶)	
	سایر استان‌ها	۰/۰۳	۳۱/۴(۲۵-۳۷)	
سن	۰-۵	۰/۹	۵۱/۱(۴۵-۵۷)	۰/۱۸
	۵-۱۰	۰/۹	۶۰/۵(۵۵-۶۶)	
	۱۰-۱۵	۰/۹	۵۵/۷(۵۲-۵۹)	
ایمونوفنوتایپ	Pre B-ALL	۰/۰۹	۴۷/۳(۱۹-۳۵)	۰/۵
	Common ALL	۰/۰۹	۴۴/۵(۳۶-۵۳)	
	T-Cell ALL	۰/۰۹	۲۶/۵(۱۱-۴۱)	
	AML	۰/۰۹	۳۷/۱(۲۷-۴۹)	
نوع تومور	ALL	۰/۸	۵۸/۶(۵۴-۶۲)	۰/۸
	AML	۰/۸	۵۴/۲(۴۸-۶۰)	
شمارش گلبول سفید	لکوپنی	۰/۵	۵۸/۹(۵۴-۶۳)	۰/۹
	نرمال	۰/۵	۵۳/۷(۴۶-۶۰)	
	لکوسیتوز	۰/۵	۴۹/۴(۴۱-۵۷)	
پلاکت	ترمبوسیتوپنی	۰/۱	۵۳/۲(۴۹-۵۷)	۰/۱۹
	نرمال	۰/۱	۶۲/۲(۵۷-۶۷)	
	ترمبوسیتوز	۰/۱	۴۳/۴(۳۰-۵۶)	
هموگلوبین	غیرطبیعی	۰/۰۹	۵۷/۷(۵۳-۶۲)	۰/۷
	طبیعی	۰/۰۹	۵۶/۹(۵۲-۶۲)	

جدول شماره ۲- میزان بقا لوسمی حاد در افراد مورد مطالعه بر اساس وضعیت عود بیماری

وضعیت عود	۱ ساله	۲ ساله	۳ ساله	۴ ساله	۵ ساله	میانگین بقا (ماه)	P
عود داشته	۸۲/۴	۶۱/۸	۵۲/۹	۳۴/۳	۲۸/۶	۳۷/۸(۳۲-۴۳)	۰/۰۰۱
عود نداشته	۹۶/۹	۹۲/۵	۸۳/۵	۸۰/۶	۷۶/۹	۵۸/۳(۵۴-۶۲)	

در مطالعه Feltbower و همکاران [۱۹] که بر روی ۱۱۷۷ بیمار صفر تا ۱۴ سال مبتلا به بدخیمی‌های خونی که بین سال‌های ۱۹۷۴ تا ۲۰۰۳ در یورکشیر انگلیس تشخیص داده شده بودند، انجام شد، میزان بقا ۵ ساله در بیماران با عود مجدد ۴۶ درصد و در بیماران بدون داشتن سابقه عود بیماری ۷۹ درصد بود؛ در حالی که در مطالعه ما میزان بقا ۵ ساله در بین بیماران عودی ۲۸ درصد برآورد گردید که در مقایسه با مناطق ذکر شده به‌طور قابل توجه‌ای کمتر می‌باشد. اما میزان بقا ۵ ساله در بیماران بدون سابقه عود ۷۵ درصد برآورد گردید که مشابه سایر مراکز ذکر شده می‌باشد. در مطالعه مذکور [۱۹] کودکان با سنین ۱۰ تا ۱۴ ساله نسبت به کودکان



نمودار شماره ۱- میزان بقا لوسمی حاد در کودکان بررسی شده بر اساس وضعیت عود بیماری

عنوان یک ابزار مفید در تعیین میزان بقا به دنبال عود بیماری باشد. برای مثال جابه‌جایی کروموزومی 11q23 و کروموزوم فیلادلفیا در لوسمی لنفوبلاستیک حاد بیان‌گر پیش‌آگهی نامطلوب بوده و با بقای کم بیمار همراه می‌باشد [۲۲]. این در حالی است که جابه‌جایی کروموزومی ۸:۲۱ که در واقع الحاق ژن‌های TEL-Aml1 می‌باشد، پیش‌آگهی مطلوبی را در بیماران دچار لوسمی حاد میلو-بلاستیک (AML) بیان می‌کند [۲۳]. از جمله محدودیت‌های این مطالعه عدم توانایی در پیگیری ۳۷ مورد از بیماران از دیگر محدودیت‌های این مطالعه به‌شمار می‌رود.

نتیجه‌گیری

سابقه عود به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل تاثیر گذار در میزان بقا بیماران مبتلا به لوسمی به‌شمار می‌رود؛ به‌نحوی که میزان بقا ۵ ساله در این گروه از بیماران ۰/۳۷ برابر بیمارانی است که سابقه عود نداشته‌اند. بنابراین، شناسایی عوامل موثر در عود و تا حد امکان کنترل اثر آنها می‌تواند نقش به‌سزایی در افزایش میزان بقا کودکان مبتلا به لوسمی داشته باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند تا از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز به‌دلیل تامین اعتبار طرح و همچنین، از کلیه کارکنان بخش هماتولوژی و آنکولوژی بیمارستان شهید فقیهی و درمانگاه مطهری به‌دلیل همکاری صمیمانه تشکر و قدردانی نمایند.

References:

- [1] Peris-Bonet R, Salmerón D, Martínez-Beneito MA, Galceran J, Marcos-Gragera R, Felipe S, et al. Childhood cancer incidence and survival in Spain. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 3: iii103-110.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(2): 106-30.
- [3] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1): 43-66.
- [4] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71-96.
- [5] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4): 225-49.
- [6] Mousavi SM, Pourfeizi A, Dastgiri S. Childhood Cancer in Iran. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32(5): 376-82.

صفر تا ۴ ساله احتمال بیشتری برای داشتن عود مجدد بیماری داشتند و همچنین خانم‌های مبتلا به ALL و AML نسبت به آقایان احتمال کمتری برای عود مجدد داشتند. ممکن است هورمون‌های جنسی زنانه و سایر عوامل وابسته به جنس عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی و مکانیسم دفاعی میزان را تحت تاثیر قرار دهند [۲۰]. در مطالعه Feltbower و همکاران [۱۹] همانند مطالعه ما اگرچه جنسیت ارتباط معنی‌داری با میزان بقا نشان نداد، اما ارتباط سن بیماران و میزان بقا معنی‌دار بود؛ به‌طوری‌که خطر رخداد مرگ در کودکان ۱۰ تا ۱۴ ساله به‌طور معنی‌داری بیشتر از کودکان صفر تا ۴ ساله بوده است. همچنین، محل عود بیماری نیز ارتباط معنی‌داری با رخداد مرگ نشان داد و در بیماران مبتلا به ALL عود بیماری در سیستم اعصاب مرکزی و بیضه نسبت به عود در مغز استخوان بقای بیشتری را به‌همراه داشت [۱۹]؛ این در صورتی است که سن و جنسیت در مطالعه ما ارتباط معنی‌داری با میزان بقا نشان ندادند. همچنین، در یک مطالعه انجام شده در ترکیه [۲۱] که بر روی ۱۴۲ بیمار ۱ تا ۱۸ سال مبتلا به ALL که بین سال‌های ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۷ (میان زمان پیگیری ۴۶ ماه) تحت درمان بوده‌اند انجام شد، با استفاده از مدل آماری کاکس مشخص گردید که متغیرهای شمارش گلوبول‌های سفید، ایمونوفونوتایپ، سن و جنس، عوامل پیش‌آگهی دهنده مهمی در تعیین میزان بقا به‌شمار نمی‌روند، که مطالعه ما نیز به‌دلیل داشتن نتیجه مشابه، تایید دیگری بر عدم وجود ارتباط بین این متغیرها با میزان بقا می‌باشد. متأسفانه در این مطالعه جزئیات اطلاعات بیولوژیکی و ژنتیک مولکولی در دسترس نبود. اطلاعات بیولوژیکی و ژنتیک مولکولی می‌توانند به-

- [7] Swaminathan R, Rama R, Shanta V. Childhood cancers in Chennai, India, 1990–2001: incidence and survival. *Int J Cancer* 2008; 122(11): 2607-11.
- [8] Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(4): 277-85.
- [9] Stanulla M, Schrappe M. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46(1): 52-63.
- [10] Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19(3): 173-81.
- [11] Milne E, Laurvick CL, de Klerk N, Robertson L, Thompson JR, Bower C. Trends in childhood acute lymphoblastic leukemia in Western Australia, 1960–2006. *Int J Cancer* 2008; 122(5): 1130-4.
- [12] Karimi M, Mehrabani D, Yarmohammadi H, Safari Jahromi FS. The prevalence of signs and symptoms of childhood leukemia and lymphoma in

Fars Province, Southern Iran. *Cancer Detect Prev* 2008; 32(2): 178-83.

[13] Coebergh JW, Pastore G, Gatta G, Corazziari I, Kamps W. Variation in survival of European children with acute lymphoblastic leukemia, diagnosed I n 1978-1992: the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 687-94.

[14] Malempati S, Gaynon PS, Sather H, La MK, Stork LC. Outcome After Relapse Among Children With Standard- Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Study CCG-1952. *J Clin Oncol* 2007; 25(36): 5800-7.

[15] Lawson SE, Harrison G, Richards S, Oakhill A, Stevens R, Eden OB, et al. The UK experience in treating relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: a report on the Medical Research Council UKALLR1 study. *Br J Haematol* 2000; 108(3): 531-43

[16] Arellano ML, Langston A, Winton E, Flowers CR, Waller EK. Treatment of Relapsed Acute Leukemia after Allogeneic Transplantation: a Single Center Experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(1): 116-23.

[17] Becton D, Dahl GV, Ravindranath Y, Chang MN, Behm FG, Raimondi SC, et al. Randomized use of cyclosporin A to modulate P-glycoprotein in children with AML in remission. *Blood* 2006; 107(4): 1315-24.

[18] Chan LL, Abdel-Latif ME, Ariffin WA,

Ariffin H, Lin HP. Treating childhood acute myeloid leukaemia with the AML-BFM-83 protocol: experience in a developing country. *Br J Haematol* 2004; 126(6): 799-805.

[19] Feltbower RG, Kinsey SE, Richards M, Shenton G, Michelagnoli MP, McKinney PA. Survival following relapse in childhood haematological malignancies diagnosed in 1974-2003 in yorkshire, UK. *Br J Cancer* 2007; 96(7): 1147-52.

[20] Adami HO, Bergström R, Holmberg L, Klareskog L, Persson I, Pontén J. The effect of female sex hormones on cancer survival. A register-based study in patients younger than 20 years at diagnosis. *JAMA* 1990; 263(16): 2189-93.

[21] Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Pesiz A, Yesilipek A. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Turkey: Factors Influencing Treatment and Outcome: a single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32(8): e317-22.

[22] Chessells JM, Veys P, Kempinski H, Henley P, Leiper A, Webb D, et al. Long-term Follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2003; 123(3): 396-405.

[23] Seeger K, Adams HP, Buchwald D, Beyer-mann B, Kremens B, Niemeyer C, et al. TEL-AML1 fusion transcript in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. The Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. *Blood* 1998; 91(5): 1716-22.