

Determination of the risk factors involved in recurrence of leukemia in children, Fars Province, Iran (2004-09)

Almasi-Hashiani A (M.Sc)^{1*}, Zareifar S (M.D)², Hosseini H(M.Sc)³, Dehghan A(M.Sc)⁴

1- Department of Biostatistics and Epidemiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

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

3- Zoonosis Research center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnord, Iran

4- Department of Biostatistics and Epidemiology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Received: 20 Jun 2011 , Accepted: 2 Aug 2011

Abstract

Background: Leukemia is the most common type of cancer in children which its relapse decreases the patients' survival rate. The aim of this study was to determine the risk factors involved in leukemia relapse in patients in Shahid Faghihi Hospital, Shiraz, during 2004-2009 years.

Materials and Methods: In this retrospective cohort study, 280 patients with acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia were included. Patient characteristics were analyzed with respect to their association with recurrence through Chi-square test, Fisher's exact test, and logistic regression model using SPSS software version 16 (P-value<0.05).

Results: Logistic regression model revealed a statistically significance relationship between age and recurrence of the disease (odds ratio (OR) = 0.35, 95% confidence interval (CI) = 0.15-0.82), odds ratio of relapse in the 5-10 years old age group was 0.35 times more than the 0-5 years old age group (p=0.01).

Conclusion: Noticing the greater likelihood of relapse in 0-5 years old age group compared with the 5-10 years old age group, more attention and better follow-up for decreasing the side effects of the disease and enhancing the survival rate of the 0-5 y/o age group are recommended.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Acute myeloblastic leukemia, Relapse, Risk factors

*Corresponding author:

Address: Department of Public Health, School of Health, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
Email: amiralmasi@arakmu.ac.ir

تعیین عوامل موثر در عود سرطان خون در کودکان، استان فارس (88-1383)

امیر الماسی حشانی^{1*}، سهیلا زارعی فر²، سیدحمید حسینی³، عزیزاله دهقان⁴

- 1- مربی، کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- 2- استادیار، فوق تخصص خون و آنکولوژی اطفال، گروه اطفال و مرکز تحقیقات هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
- 3- کارشناس ارشد آموزش بهداشت، مرکز تحقیقات زئونوز، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
- 4- دانشجوی دکترای اپیدمیولوژی، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

تاریخ دریافت: 90/4/31 تاریخ پذیرش: 90/5/12

چکیده

زمینه و هدف: شایع‌ترین نوع سرطان در بین کودکان، لوسمی می‌باشد که عود این بیماری منجر به کاهش میزان بقا بیمار می‌شود. هدف از این مطالعه شناسایی عوامل خطر تاثیر گذار در عود بیماران مبتلا به لوسمی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید فقیهی شیراز، بین سال‌های 1383 تا 1388 می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه همگروهی گذشته نگر، واحد آماری مطالعه شامل 280 بیمار مبتلا به سرطان‌های نوع لوسمی لنفوئیدی حاد و لوسمی میلوئیدی حاد بود. برای تعیین عوامل موثر در عود بیماری از آزمون‌های کای اسکوئر، آزمون دقیق فیشر و رگرسیون لجستیک استفاده شده است. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 16 انجام شد و p کمتر از 0/05 به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک مشخص گردید که متغیر سن ارتباط معنی داری ($OR=-/35$)، 95 درصد حدود اطمینان برای $OR: 0/15-0/82$ با وضعیت عود بیمار دارد به گونه‌ای که شانس عود در گروه سنی 5 تا 10 سال 0/35 برابر گروه سنی زیر 5 سال می‌باشد ($p=0/01$).

نتیجه گیری: با توجه به این که شانس رخداد عود در گروه سنی زیر 5 سال در مقایسه با گروه سنی 5 تا 10 سال بیشتر می‌باشد بنابر این این گروه سنی به منظور کاهش عوارض بیماری و افزایش میزان بقا بیمار، نیاز به توجه و پی‌گیری بیشتری دارند.

واژگان کلیدی: لوسمی حاد لنفوبلاستیک، لوسمی حاد میلو بلاستیک، عود، عوامل خطر

* نویسنده مسئول: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه آمار و اپیدمیولوژی

Email: amiralmasi@arakmu.ac.ir

مقدمه

بیماری سرطان در برخی از کشورها به عنوان دومین علت مرگ و میر (1، 2) و در ایران بعد از بیماری‌های قلبی - عروقی و سوانح و حوادث، به عنوان سومین علت مرگ و میر محسوب می‌شود (3). سرطان در بین کودکان نیز دیده می‌شود، هر چند که در این گروه سنی (0-14 سال) رخداد آن بسیار نادر می‌باشد (4-9) و کمتر از یک درصد از کل سرطان‌ها را شامل می‌شود (4، 6، 8). سرطان یکی از علل اصلی منجر به مرگ در بین کودکان به شمار می‌رود (9، 10)، به طوری که در ایالت متحده آمریکا، در بین کودکان 0-14 سال، بعد از جراحات غیر عمد، دومین علت مرگ و میر محسوب می‌شود (11-14). شایع‌ترین نوع سرطان در کودکان لوسمی می‌باشد (15-18)، به طوری که حدود 32 درصد از سرطان‌های کودکان، مربوط به لوسمی می‌باشد (19). شایع‌ترین شکل لوسمی در بین کودکان زیر 19 سال از نوع لوسمی حاد لنفوبلاستیک (Acute Lymphoblastic Leukemia-ALL) می‌باشد (20) که 80 درصد سرطان‌های لوسمی در بین کودکان در کشورهای پیشرفته را به خود اختصاص می‌دهد (21). اگر چه طی 30 سال اخیر بهبود قابل توجهی در درمان کودکان مبتلا به سرطان ALL مشاهده شده است اما در حال حاضر این نوع سرطان به عنوان شایع‌ترین سرطان در بین کودکان به شمار می‌رود و کودکانی که دچار عود بعد از این سرطان می‌شوند کسر عمده‌ای از کودکان مبتلا به سرطان را به خود اختصاص می‌دهند (22). درمان بیماران عودی، در مقایسه با بیماران تازه تشخیص داده شده بسیار مشکل بوده و پروتکل درمانی مشخصی ندارد و میزان بقا این گروه از بیماران در مقایسه با گروه دوم بسیار کمتر است (23). هدف از این مطالعه شناسایی عوامل خطر تاثیر گذار در عود بیماران مبتلا به لوسمی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید فقیهی شیراز، بین سال‌های 1383 تا 1388 می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه همگروهی گذشته نگر بوده که واحد آماری مطالعه شامل کلیه بیماران (280 مورد)

زیر 15 سال مبتلا به سرطان‌های نوع ALL و لوسمی میلوئیدی حاد (Acute myeloid leukemia-AML) بوده است، که از پاییز سال 1383 تا پاییز 1388 در بیمارستان شهید فقیهی شیراز بستری شده‌اند. از این بین اطلاعات مربوط به 37 بیمار به دلیل ناقص بودن در تجزیه و تحلیل نهایی وارد نشد. اطلاعات مورد نیاز برای این مطالعه از قبیل سن، جنس، محل سکونت، ایمونوفنوتایپ، نوع تومور، تعداد گلبول‌های سفید، پلاکت خون، هموگلوبلین و وضعیت عود بیمار از پرونده‌های موجود در بخش بایگانی درمانگاه شهید مطهری شیراز جمع‌آوری گردید. برای بررسی رخداد عود نیز بیماران حداقل برای مدت 6 ماه بعد از شروع درمان تحت پیگیری قرار گرفتند.

با توجه به این که اطلاعات مورد نیاز در این مطالعه از پرونده بیماران جمع‌آوری شده و این پرونده‌ها نیز به منظور انجام کارهای تحقیقاتی تهیه می‌شوند، مشکل اخلاقی در انجام این طرح وجود نداشت. برای شناسایی عوامل موثر در عود بیماری از آزمون‌های کای اسکور و آزمون دقیق فیشر استفاده شد. همچنین برای کنترل اثر عوامل مخدوش کننده از مدل سازی آماری (روش لوجستیک رگرسیون، مدل Enter) استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 16 انجام شد و مقدار p کمتر از 0/05 به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از بین کلیه بیماران، 81 مورد (33 درصد) بیمار عودی و 162 مورد (67 درصد) بدون عود شناخته شدند. از بین بیمارانی که سابقه عود داشتند 45 مورد (55/5 درصد) یک بار و 36 مورد نیز سابقه بیش از یک بار عود را داشتند. میانگین زمان پی گیری در بیماران عودی $28/6 \pm 18/5$ و در بیماران بدون عود $28/03 \pm 14/85$ ماه بوده است. بر اساس نتایج حاصل از آنالیز تک متغیره (جدول 1) مشخص شد که سن بیمار ($p=0/001$) و پلاکت ($p=0/03$) از عوامل تاثیر گذار در عود بیماری می‌باشند و متغیرهای جنسیت، وزن،

دارد. عود بیماری از آنجایی حائز اهمیت می باشد که در بیماران مبتلا به لوسمی شایع ترین علت شکست درمان منظور می شود (26)، که منجر به کاهش میزان بقا و افزایش میزان مرگ و میر در این گروه از بیماران می شود.

جدول 1. بررسی عوامل موثر در عود بیماران مبتلا به لوسمی در کودکان زیر 15 سال

متغیر	عود داشته	عود نداشته	p
جنسیت			
مرد	48(59/3)	93(57/4)	0/8
زن	33(40/7)	69(42/6)	
محل سکونت			
شهر شیراز	29(35/8)	56(34/6)	0/98
سایر	30(37)	61(37/7)	
شهرستان ها			
سایر	22(27/2)	45(27/8)	
استان ها			
سن			
0-5	16(19/8)	62(38/3)	0/001
5-10	43(53/1)	48(29/6)	
10-15	22(27/2)	52(32/1)	
نوع			
ALL	61(75/3)	118(72/8)	0/7
AML	20(24/7)	44(27/2)	
تومور			
لکوپنی	53(65/4)	93(57/4)	0/23
نرمال	14(17/3)	44(27/2)	
لکوسیتوز	14(17/3)	25(15/4)	
پلاکت			
ترمبوسیتوپنی	59(72/8)	96(59/3)	0/03
نرمال	16(19/8)	58(35/8)	
ترمبوسیتوز	6(7/4)	8(4/9)	
عود			
غیر طبیعی	64(79)	118(72/8)	0/3
طبیعی	17(21)	44(27/2)	
وزن			
25/2±14/7		21/9±11/9	0/059
شمارش گلبول سفید			
11/5±28/9		8/05±22/3	0/3
پلاکت			
119±137/2		149±144/6	0/12
هموگلوبین			
8/8±3/03		9/4±2/7	0/08
تعداد کل			-
81(33/3)		162(66/7)	

محل سکونت، ایمونوفنوتایپ، نوع تومور، شمارش گلبول سفید و هموگلوبین ارتباط معنی داری با عود بیماری نشان ندادند. البته متغیر وزن با استفاده از روش لوجستیک رگرسیون تک متغیره ارتباط معنی داری را با وضعیت عود بیمار نشان داد ($OR=-/97$)، 95 درصد حدود اطمینان برای $OR: 0/94-0/99$). در این حالت پلاکت خون که در آنالیز تک متغیره با آزمون کای اسکور ارتباط معنی داری با وضعیت عود نشان داده بود با استفاده از لوجستیک رگرسیون تک متغیره ارتباط معنی داری را با وضعیت عود بیمار نشان نداد. با توجه به این که در آنالیز تک متغیره مبحث مخدوش کنندگی روابط وجود دارد، تاثیر عوامل مخدوش کننده با استفاده از مدل سازی آماری کنترل شد که نتایج آن در جدول 2 نشان داده شده است. بر اساس این نتایج، متغیر سن ارتباط معنی داری را با وضعیت عود بیمار نشان داد ($OR=-/35$)، 95 درصد حدود اطمینان برای $OR: 0/15-0/82$)، بدین معنی که شانس عود در گروه سنی 5 تا 10 سال 0/35 برابر گروه سنی زیر 5 سال می باشد ($p=0/01$).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که 33 درصد بیماران سابقه عود دارند که متغیر سن ارتباط معنی داری را با عود بیماری نشان داد، در حالی که متغیرهای جنسیت، وزن، محل سکونت، ایمونوفنوتایپ، نوع تومور، شمارش گلبول سفید، پلاکت و هموگلوبین ارتباط معنی داری با رخداد عود در بیماران مبتلا به لوسمی نشان ندادند.

عود لوسمی بسیار شایع می باشد و همان طور که در این مطالعه مشاهده شد حدود 30 درصد از کودکان زیر 15 سال مبتلا به لوسمی، سابقه عود بیماری داشته اند، این درصد در مطالعات دیگر (24) بین 20 تا 25 درصد گزارش شده است و هم چنین در مطالعه انجام شده در ترکیه (25) نیز، عود بیماری در حدود 20 درصد از بیماران گزارش شده است که این نتایج با نمونه تحت مطالعه ما نیز هم خوانی

جدول 2. مدل سازی عوامل موثر در عود بیماران مبتلا به لوسمی در کودکان زیر 14 سال (لوجستیک رگرسیون)

متغیر	زیر گروه	نسبت شانس (OR)	p	نسبت شانس تطبیق شده (95 درصد حدود اطمینان)	p
وزن		0/97 (0/94-0/99)	0/04	0/981 (0/962-1/001)	0/06
سن	0-5	1/6 (0/78-3/4)	0/19	0/94 (0/31-2/8)	0/9
	5-10	0/47 (0/2-0/9)	0/02	0/35 (0/15-0/82)	0/01
	10-15	1	-	1	0/3
ایمونوفنوتایپ	Pre B-Cell	1/03 (0/32-3/2)	0/9	1/25 (0/36-4/3)	0/72
	Common	0/64 (0/2-1/9)	0/4	0/63 (0/18-2/1)	0/46
	AML	0/9 (0/28-2/9)	0/8	1/26 (0/36-4/3)	0/71
	T-Cell	1	-	1	-
شمارش	لکوپنی	0/98 (0/47-2)	0/96	1/2 (0/54-2/6)	0/65
گلبول سفید	نرمال	1/7 (0/72-4/2)	0/2	2/2 (0/8-6)	0/12
	لکوسیتوز	1	-	1	-
پلاکت	ترمبوسیتوپنی	1/2 (0/4-3/6)	0/72	1/1 (0/32-4/3)	0/79
	نرمال	2/7 (0/82-8/9)	0/1	2/6 (0/67-10/1)	0/16
	ترمبوسیتوز	1	-	1	-
هموگلوبین	غیر طبیعی	0/71 (0/37-1/3)	0/2	1/3 (0/62-3/07)	0/41
	طبیعی	1	-	1	-

* نتایج حاصل از آنالیز تک متغیره ** نتایج حاصل از آنالیز چند متغیره (لوجستیک رگرسیون)

وزن بیمار در این مطالعه، با استفاده از تحلیل تک متغیره، ارتباط معنی داری با رخداد عود نشان داد، هر چند که با حذف عوامل مخدوش کننده این ارتباط نیز مشاهده نشد، در حالی که چاقی و اضافه وزن، در مطالعه ای که بر روی 181 بیمار مبتلا به ALL انجام شده است به عنوان یک عامل پیش گو کننده عود در بیماران مبتلا به لوسمی شناخته شده است (27).

در این هم گروه حتی با کنترل اثر عوامل مخدوش کننده، سن به عنوان یک عامل خطر برای رخداد عود شناخته شد و موارد عود به طور معنی داری در گروه سنی 5 تا 10 سال بیشتر از گروه سنی زیر 5 سال بود. در مطالعه ای که رخداد پیامدهای ناشی از لوسمی بررسی شده است سن به عنوان یکی از مهم ترین پیش گو کننده های مرگ شناخته شد (25) که مطالعه ما تایید دیگری بر این ارتباط می باشد. در صورتی که در مطالعه آریا و همکاران (28) بین سن افراد و ابتلا به عود بیماری، ارتباط معنی داری گزارش نشد. در مورد جنس بیماران نیز همانند مطالعه آریا و همکاران ارتباط معنی داری بین جنسیت بیمار با ابتلا به عود مشاهده نشد (28).

بر اساس تحلیل آماری چند متغیره، نتایج این مطالعه نشان داد که بین پلاکت، هموگلوبین خون و شمارش گلبول های سفید و هم چنین ایمونوفنوتایپ با عود بیماری ارتباط معنی داری وجود ندارد. این در حالی است که در مطالعات دیگر (25، 28، 29) شمارش گلبول های سفید و ایمونوفنوتایپ (نوع T-Cell) ارتباط معنی داری با پیامدهای وخیم (عود و مرگ) بیماری نشان داده اند.

از جمله محدودیت های این مطالعه عدم توانایی در پی گیری تمام بیماران تشخیص داده شده و استفاده از پرونده های پزشکی بوده است که ممکن است در برخی از موارد اطلاعات کاملی برای بیماران ثبت نشده باشد. هم چنین عدم بررسی نقش پیشرفت های احتمالی در نحوه تشخیص و درمان بیماری طی این سال ها از دیگر محدودیت های این مطالعه می باشد.

نتیجه گیری

با توجه به این که شانس رخداد عود با سن ارتباط معنی داری نشان داده است، به گونه ای که رخداد عود در گروه سنی زیر 5 سال در مقایسه با گروه سنی 5 تا 10 سال

9. Yang L, Fujimoto J, Qiu D, Sakamoto N. Childhood cancer in Japan: focusing on trend in mortality from 1970 to 2006. *Ann Oncol*. 2009;20(1):166-74.
10. 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:iii103-10.
11. 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.
12. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43-66.
13. 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.
14. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-49.
15. Swaminathan R, Rama R, Shanta V. Childhood cancers in Chennai, India, 1990-2001: incidence and survival. *Int J Cancer*. 2008;122(11):2607-11.
16. Desandes E, Berger C, Tron I, Demeocq F, Bellec S, Blouin P, et al. Childhood cancer survival in France, 1990-1999. *Eur J Cancer*. 2008;44(2):205-15.
17. Podvin D, Kuehn CM, Mueller BA, Williams M. Maternal and birth characteristics in relation to childhood leukaemia. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006;20(4):312-22.
18. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect*. 2007;115(1):138-45.
19. The Leukemia and Lymphoma Society. Facts 2007-2008 [Monograph on the Internet]. White Plains NY: Leukemia and Lymphoma Society. Available at: http://www.leukemia-lymphoma.org/attachments/National/br_1182779969.pdf
20. Karimi M, Mehrabani D, Yarmohammadi H, 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.
21. Coebergh JW, Pastore G, Gatta G, Corazziari I, Kamps W, Group EW. Variation in survival of European children with acute

بیشتر می‌باشد، بنابراین توجه بیشتر به این گروه سنی به منظور کاهش عوارض بیماری و افزایش میزان بقا بیماری توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز به دلیل تامین اعتبار این طرح و هم‌چنین کلیه کارکنان بخش هماتولوژی آنکولوژی بیمارستان شهید فقیهی و درمانگاه مطهری تشکر و قدردانی می‌نمایم.

منابع

1. Alsayyad J, Hamadeh R. Cancer incidence among the Bahraini population: a five-year (1998-2002) experience. *Ann Saudi Med*. 2007;27(4):251-8.
2. Díaz MeP, Osella AR, Aballay LR, Muñoz SE, Lantieri MJ, Butinof M, et al. Cancer incidence pattern in Cordoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18(4):259-66.
3. Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. *Ann Oncol*. 2009;20(3):556-63.
4. Buka I, Koranteng S, Osornio Vargas AR. Trends in childhood cancer incidence: review of environmental linkages. *Pediatr Clin North Am*. 2007;54(1):177-203.
5. Bao PP, Zheng Y, Wang CF, Gu K, Jin F, Lu W. Time trends and characteristics of childhood cancer among children age 0-14 in Shanghai. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(1):13-6.
6. Michel G, von der Weid NX, Zwahlen M, Redmond S, Strippoli MP, Kuehni CE, et al. Incidence of childhood cancer in Switzerland: the Swiss Childhood Cancer Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(1):46-51.
7. Stack M, Walsh PM, Comber H, Ryan CA, O'Lorcain P. Childhood cancer in Ireland: a population-based study. *Arch Dis Child*. 2007;92(10):890-7.
8. Moradi A, Semnani S, Roshandel G, Mirbehbehani N, Keshtkar A, Aarabi M, et al. Incidence of childhood cancers in Golestan province of Iran. *Iran J Pediatr*. 2010;20(3):335-42.

- lymphoblastic leukaemia, diagnosed in 1978--1992: the EURO CARE study. *Eur J Cancer*. 2001; 37(6):687-94.
22. Malempati S, Gaynon PS, Sather H, La MK, Stork LC, Group CsO. 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.
23. 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.
24. Szczepanek J, Styczyński J, Haus O, Tretyn A, Wysocki M. Relapse of acute lymphoblastic leukemia in children in the context of microarray analyses. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2011; 59(1):61-8.
25. Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Küpesiz 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.
26. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol*. 2005; 131(5):579-87.
27. Gelelete CB, Pereira SH, Azevedo AMB, Thiago LS, Mundim M, Land MGP, et al. Overweight as a Prognostic Factor in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Obesity*. 2011; 19(9):1908-11.
28. Arya LS, Kotikanyadanam SP, Bhargava M, Saxena R, Sazawal S, Bakhshi S, et al. Pattern of relapse in childhood ALL: challenges and lessons from a uniform treatment protocol. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(5):370-5.