

Immunophenotypically Subtypes of Acute Lymphoblastic Leukemia Among the patients referred to the Tabriz Children Hospital (2003-2006)

Azim Rezamand¹, Mohammadamin Rezazadehsaatlou², Kazem Ghafarzadeh Sakha¹, Neda Daeiogly Leilabadi²

¹Children's Health Research Center, Children's Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Chronic Kidney Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 2 Dec, 2013 Accepted: 6 Mar, 2014

Abstract

Background and Objectives: Acute leukemia is the most common childhood malignancy, which accounts for approximately one-third of all pediatric cancers; meanwhile, Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) constituted about 75% of pediatric acute leukemias. Common constitutional symptoms include fever, fatigue, pallor, bone pain and disruption of normal hematopoiesis. Immunophenotyping by flow cytometry is performed to further characterization of ALL subtypes. This study was designed and performed in order to determine the Immunophenotypically Subtypes of Acute Lymphoblastic Leukemia in children in Azerbaijan region.

Materials & Methods: This study was performed as a cross-sectional descriptive survey. The population under concern contained children suffering from ALL who were admitted to Tabriz Children Hospital during 2003- 2008. Data required for this survey was worked out by the researchers from patient's files in the hospital.

Results: All of 150 patients with ALL who had complete file data were enrolled in this study, 84 were males (56%) and 66 were females (44%). The patient's mean age was 6.62 ± 4.03 years. The mean hemoglobin and platelet count were 8.76 ± 2.45 gr/dl and 116000 ± 10720 mm³, respectively. The most prevalent immunophenotype was pre-Bcell and the least one was mixed type.

Conclusion: Epidemiologic distribution of blood parameters and some clinical signs also ALL immunophenotype in East Azerbaijan are compatible with other studies in other parts of the world.

Keywords: *Acute Lymphoblastic Leukemia, Immunophenotype, Flow Cytometry, Children*

*Corresponding author:

E-mail: dr_amin_re@yahoo.com

مقاله پژوهشی

ایمونوفونوتیپ لوسمی لنفوبلاستیک حاد در کودکان مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز در سالهای (۸۵-۸۲)

عظیم رضامند^۱، محمد امین رضازاده ساعتلو^{۲*}، کاظم غفارزاده سخا^۱، ندا دائی اوغلی لیل آبادی^۲

^۱مرکز تحقیقات سلامت کودکان، بیمارستان کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۲/۱۱/۲۳ پذیرش: ۹۳/۱/۲۸

چکیده

زمینه و اهداف: لوسمی حاد شایعترین بدخیمی دوران کودکی می باشد و تقریباً یک سوم سرطانه‌های کودکان را شامل می شود. لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) تقریباً ۷۵٪ لوسمی های حاد کودکان را شامل می شود. بیماران مبتلا به ALL با علائمی نظیر تب، ضعف، رنگ پریدگی و کاهش وزن تظاهر می یابند. ایمونوفونوتایپ که توسط فلوسیتومتری انجام می شود یکی از راههای تشخیص ALL می باشد و در تعیین لوسمی و زیرگروه ALL بکار می رود. این مطالعه جهت بررسی لوسمی لنفوبلاستیک حاد و فنوتیپ های آن در کودکان منطقه آذربایجان طراحی و اجرا شده است.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت توصیفی - مقطعی طراحی و اجرا شده است. جمعیت مورد مطالعه این تحقیق شامل ۱۵۰ کودک مبتلا به ALL مراجعه کننده به بیمارستان کودکان تبریز در فاصله سالهای ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۷ بوده است. اطلاعات مورد نیاز این تحقیق از پرونده بیماران که در بیمارستان موجود بوده است استخراج گردید.

یافته ها: تعداد ۱۵۰ بیمار که اطلاعات پرونده آنها کامل بود وارد این تحقیق شدند. از این تعداد، ۸۴ نفر از بیماران (۵۶٪) مذکر و ۶۶ نفر (۴۴٪) مونث بودند. میانگین سن بیماران در این مطالعه $4/03 \pm 6/62$ سال بدست آمد. میانگین هموگلوبین و پلاکت بیماران $8/76 \pm 8/76$ گرم در دسی لیتر و 10720 ± 16000 میلیمتر مکعب بود. شایعترین ایمونوفونوتایپ، pre-B Cell و ایمونوفونوتایپ نوع Mixed با کمترین شیوع می باشد.

نتیجه گیری: توزیع اپیدمیولوژیک پارامترهای خونی و برخی علائم بالینی و همچنین ایمونوفونوتیپ ALL در استان آذربایجان شرقی با مطالعات دیگر در مناطق گوناگون جهان همخوانی دارد.

کلید واژه: لوسمی لنفوبلاستیک حاد، کودکان، ایمونوفونوتیپ، فلوسیتومتری

* ایمیل نویسنده رابط: dr_amin_re@yahoo.com

مقدمه

۷۵٪ لوسمی های حاد کودکان را به خود شامل می شود. بروز ALL در آمریکا حدود ۳/۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر زیر ۱۵ سال است. شایعترین سن میزان بروز ALL در برخی مطالعات بین سنین ۳ و ۴ سالگی و در برخی مطالعات ۵-۲ سالگی است (۲-۳).

حدود یک درصد موارد جدید سرطان در ایالات متحده در افراد کمتر از ۱۹ سال روی می دهد (۱). لوسمی حاد شایعترین بدخیمی دوران کودکی می باشد و تقریباً یک سوم سرطانه‌های کودکان شامل می شود. لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) تقریباً

این بیماران وجود ندارد. اما برخی عوامل نظیر سن، جنس و تعداد لکوسیت در آغاز بیماری بعنوان عوامل موثر در پیش آگهی معرفی شده اند (۱۴). شیوع ALL در پسرها بیشتر از دخترها است (۱۵-۱۶). در نژاد سفید نسبت به نژاد سیاه و اسپانیایی شیوع بالاتر اما پیش آگهی بهتری دارد (۱۸).

سن بین ۲ تا ۱۰ سال پیش آگهی بهتری نسبت به سایر سنین دارد در حالی که ALL در دوران زیر ۲ سالگی با پیش آگهی بد همراه است. این بیماران تمایل زیاد به لکوسیت بالا حین آغاز بیماری دارند. درگیری CNS هنگام بروز بیماری، ترومبوسیتوپنی و ارگانومگالی شدید از دیگر ویژگیهای این بیماران می باشد (۱۹).

شناخت بیشتر در مورد هر نوع بیماری پایه علوم می باشد. این مطالعه جهت افزایش آگاهی پزشکان در خصوص ALL و فنوتیپ های آن در کودکان منطقه آذربایجان طراحی و اجرا شده است. این مطالعه با هدف بررسی ایمونوفونوتیپ ALL در کودکان مراجعه کننده به بیمارستان کودکان تبریز طراحی و اجرا شده است.

مواد و روش ها

۱-۲: نوع مطالعه:

این مطالعه به صورت توصیفی - مقطعی (Cross-sectional) طراحی و اجرا شده است.

۲-۲: روش اجرا:

جمعیت مورد مطالعه این تحقیق شامل کلیه کودکان دچار ALL مراجعه کننده به بیمارستان کودکان تبریز در فاصله سالهای ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۷ بوده است. اطلاعات مورد نیاز این تحقیق توسط مجریان تحقیق از پرونده بیماران که در بیمارستان موجود بوده است استخراج و در فرم پرسشنامه (ضمیمه) مطالعه ثبت گردید. سپس با کنترل مجدد جهت دقیق بودن کار و کاهش احتمال خطا، توسط نرم افزار آماری SPSS مورد تحلیل قرار گرفته و نتایج به صورت داده های آمار توصیفی و با استفاده از جدول ها و نمودارها مورد استخراج و ارائه واقع شده است.

۳-۲: ملاحظات اخلاقی

با توجه به حفظ مشخصات فردی بیماران، رعایت چارچوب اخلاق پزشکی کاملاً مد نظر مجریان طرح بوده و اجرا شده است.

یافته ها

۱-۳: توزیع سن و جنس

تعداد ۱۵۰ بیمار که اطلاعات پرونده آنها کامل بود وارد این تحقیق شدند. از این تعداد، ۸۴ نفر از بیماران (معادل ۵۶٪) مذکر و

برخلاف آنچه در بزرگسالان رخ می دهد، تومورهای اپی تلیال درصد بسیار کمی از سرطانهای کودکان را شامل می شوند. سرطانهای کودکان از نظر پیش آگهی، نوع بافت شناختی و محل تومور با بزرگسالان تفاوت مشخص دارند. ALL، سرطان مغز و لنفوما شایعترین تومورهای کودکان هستند. در حالیکه در بالغین تومورهای برخاسته از سلولهای اپیتلیال همانند سرطان ریه و کولون شیوع بیشتری دارند. طی یک سال اول عمر، تومورهای آمبریونال همانند نورو بلاستوم، نفرو بلاستوم و رتینوبلاستوم شایعترین تومورها هستند این تومورها به همراه لوسمی های حاد و لنفوم هوچکین شایعترین تومورهای سنین ۵-۲ سالگی را تشکیل می دهند (۴).

هر چند برخی شرایط ژنتیکی با افزایش خطر سرطان کودکان ارتباط دارد اما این شرایط تنها حدود ۵٪ علل را شامل می شود. (۶). در بین عوامل محیطی، انرژی های غیر یونیزه، مواجهه مادر با مواد شیمیایی حین کار و قرار گرفتن در معرض حشره کشها و مصرف الکل و سیگار توسط مادر از این جمله می تواند باشند و شایعترین علل شناخته شده خطر ساز برای کانسر در کودکان هستند (۷-۸). برخی عوامل ویروسی نظیر اپشتن - بار و وروس نیز بعنوان عوامل مرتبط با کانسر کودکان شناخته شده اند. بیماران مبتلا به ALL با علایمی نظیر تب، ضعف، رنگ پریدگی و کاهش وزن تظاهر می یابند. درد استخوان و اختلال تولید گلبولهای قرمز از دیگر علایمی می باشند. ترومبوسیتوپنی همراه با پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰ در ۷۵٪ بیماران دیده می شود. حدود ۴۰٪ بیماران سطح هموگلوبینی کمتر از ۷ گرم در دسی لیتر دارند. تعداد لکوسیت در ۲۰٪ موارد بالای ۵۰۰۰۰ است و نوتروپنی (تعداد نوتروفیل کمتر از ۵۰۰) نیز شایع است و با خطر بالای عفونت همراه می باشد (۹-۱۰). انفلتراسیون سیستم لنفوئیدی منجر به لنفادنوپاتی و هپاتو اسپلنومگالی می شود. درگیری CNS در کمتر از ۵٪ موارد دیده می شود. در صورت درگیری CNS علایمی مانند سردرد، استفراغ، ادم پایی و فلج عصب ششم دیده می شود (۱۱).

گلبولهای سفید نابالغ بد خیم در مغز استخوان این بیماران تولید می گردد. بطور کلی حدود ۸۰٪ بیماران بهبود می یابند و ۶۰-۳۵٪ بیماران زندگی طولانی مدت بدون بیماری دارند. (۱۲). تشخیص قطعی ALL بر پایه آسپراسیون یا بیوسپی مغز استخوان انجام می گیرد که بصورت لنفوبلاست بیش از ۲۵٪ نمایان می شود. ایمونوفونوتایپ که توسط فلوسیتومتری انجام می شود یکی از راههای تشخیص ALL می باشد و در تعیین زیر گروه و درمان ALL بکار می رود (۱۳-۱۴).

طی دهه اخیر پیشرفت در درمان ALL کودکان منجر به افزایش طول عمر این بیماران شده است. به طوری که دوره حیات بدون رخداد عود در ۸۰٪ این بیماران دیده می شود. علی رغم پیش آگهی خوب برخی زیرگروههای غیرشایع در خطر بالای عود قرار دارند. توافق عمومی جهت تعیین فاکتورهای موثر در پیش آگهی

۳-۶: بدخیمی

بدخیمی‌های مشاهده شده در افراد تحت مطالعه شامل بدخیمی‌های زیر است: ۱- T-Cell (۲۷/۳۳٪)، ۲- B-Cell (۱۵/۳۳٪)، ۳- Pre-BCell (۴۹/۳۳٪) -۴ Mixed (۸٪). بدین ترتیب شایعترین بدخیمی، Pre-B Cell و کم شیوع ترین بدخیمی نوع Mixed بود. در گروه‌های سنی ۲ و ۳ سال، ۴ و ۵ سال، ۸ و ۹ سال و ۱۰ و ۱۱ سال تمام بدخیمی‌های مورد بررسی دیده می‌شود ولی در سایر گروه‌ها فقط برخی از بدخیمی‌ها مشاهده گردید. در جنس مذکر درصد فراوانی شیوع انواع بدخیمی‌های بررسی شده به ترتیب شامل Pre- B Cell (۴۸/۸٪)، T Cell (۲۸/۶٪)، B Cell (۱۳/۱٪) و Mixed (۹/۵٪) بدست آمد. در حالیکه در جنس مونث این درصد فراوانی شامل Pre B Cell (۵۰٪)، T Cell (۲۵/۸٪)، B Cell (۱۸/۲٪) و Mixed (۶/۱٪) بود.

بحث

لوسمی حاد جزو شایعترین بدخیمی دوران کودکی می‌باشد که در این بین میزان بروز ALL در آمریکا حدود ۳/۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر زیر ۱۵ سال گزارش گردیده است. بطور میانگین سن بروز این بیماری بین ۲ تا ۵ سال گزارش گردیده است. در مطالعه ما حداقل سن بیماران ۳ ماه و حداکثر سن آنها ۱۵ سال بود. میانگین سن بیماران در این مطالعه $4/03 \pm 6/62$ سال بدست آمد. مشاهدات ما نشان داد ۲۴/۶۷٪ بیماران ما در گروه سنی ۲ و ۳ سال قرار دارند (بیشترین فراوانی) و از این نظر منطبق بر مطالعات دیگر و منابع معتبر است. از نظر توزیع جنسی بیماران می‌توان گفت که با توجه به نتیجه این مطالعه که در آن ۸۴ نفر از بیماران (۵۶٪) مذکر و تعداد ۶۶ نفر (۴۴٪) مونث بودند، نسبت جنس مذکر به مونث تقریباً ۱/۵ برابر است. این یافته نیز همانند یافته‌های دیگر مطالعات می‌باشد (۲-۳).

از نظر تست‌های سلولهای خونی مشاهده کردیم که حداقل هموگلوبین برابر با ۲/۸ گرم در دسی لیتر و حداکثر آن برابر با ۱۴ گرم در دسی لیتر بوده و میانگین هموگلوبین ۸/۷۶ گرم در دسی لیتر می‌باشد. میزان هموگلوبین ۵-۱۰ دارای شایعترین درصد فراوانی (۶۴/۷٪) و هموگلوبین کمتر از ۵ دارای کمترین درصد فراوانی می‌باشد. در اغلب مطالعات سطح هموگلوبین حدود ۴۰٪ بیماران کمتر از ۷ گرم در دسی لیتر عنوان شده است. بنابر این به نظر می‌رسد بیماران ما از این نظر نیز نتایج مشابهی دارند (۸).

میزان گلبول سفید در این مطالعه دارای توزیعی بصورت حداقل ۲۰۰ و حداکثر ۲۲۸۰۰۰ با میانگین ۱۶/۴۰۰ بود. مشاهده گردید ۳۵/۳۳٪ بیماران دارای WBC کمتر از ۴۵۰۰ (بیشترین فراوانی) و ۴/۷٪ بیماران دارای WBC بالای ۵۰۰۰۰ (کمترین فراوانی) بودند. در مطالعات دیگر موارد بالای ۵۰۰۰۰ در ۲۰٪ بیماران گزارش شده است. به نظر می‌رسد در این مورد اختلاف

تعداد ۶۶ نفر (معادل ۴۴٪) مونث بودند. حداقل سن بیماران ۳ ماه و حداکثر سن آنها ۱۵ سال بود. میانگین سن بیماران در این مطالعه $4/03 \pm 6/62$ سال بدست آمد. بیماران از نظر گروه‌های سنی به ۸ گروه با فواصل دو سال تقسیم گردیدند. مشاهدات ما نشان داد که ۲۴/۶۷٪ بیماران ما در گروه سنی ۲ تا ۴ سال قرار دارند (بیشترین فراوانی). گروه سنی بالای ۱۴ سال نیز با فراوانی معادل ۳/۳٪ کمترین فراوانی را دارد.

۳-۲: هموگلوبین

در بررسی میزان هموگلوبین خون بیماران مشاهده گردید که حداقل هموگلوبین برابر با ۲/۸ گرم در دسی لیتر و حداکثر آن برابر با ۱۴ گرم در دسی لیتر بوده و میانگین هموگلوبین ۸/۷۶ گرم در دسی لیتر می‌باشد. بمنظور بررسی آماری، هموگلوبین به ۳ دسته کمتر از ۵۰۰ گرم در دسی لیتر، ۵-۱۰ و بیشتر از ۱۰ گرم در دسی لیتر تقسیم گردید و نتایج بدست آمده نشان داد که میزان هموگلوبین ۵-۱۰ دارای شایعترین درصد فراوانی (۶۴/۷٪) و هموگلوبین کمتر از ۵ دارای کمترین درصد فراوانی می‌باشد.

۳-۳: گلبول سفید

میزان گلبول سفید دارای توزیعی بصورت حداقل ۲۰۰ و حداکثر ۲۲۸۰۰۰ با میانگین ۱۶۴۰۰ در میلی متر مکعب بود. میزان گلبول سفید به ۴ دسته زیر تقسیم گردید: ۱- کمتر از ۴۵۰۰؛ ۲- ۴۵۰۰-۱۱۰۰۰؛ ۳- ۱۱۰۰۰-۵۰۰۰۰؛ ۴- بالای ۵۰ هزار در میلی متر مکعب با در نظر گرفتن این تقسیم بندی مشاهده گردید ۳۵/۳۳٪ بیماران دارای WBC کمتر از ۴۵۰۰ (بیشترین فراوانی) و ۴/۷٪ بیماران دارای WBC بالای ۵۰۰۰۰ (کمترین فراوانی) بودند.

۳-۴: پلاکت

میانگین پلاکت بیماران ۱۱۶۰۰۰ بدست آمد که حداقل آن ۹۰۰ و حداکثر آن ۵۳۷۰۰۰ میلی متر مکعب بود. پلاکت بیماران نیز به ۴ گروه تقسیم گردید: ۱- کمتر از ۲۰۰۰۰؛ ۲- ۲۰۰۰۰-۱۵۰۰۰۰؛ ۳- ۴۵۰۰۰ - ۱۵۰۰۰۰؛ ۴- بیش از ۴۵۰۰۰۰ در میلی متر مکعب. بیشترین فراوانی در این گروه‌ها مربوط به گروه ۲ (۱۵۰۰۰۰-۲۰۰۰۰۰) و کمترین فراوانی مربوط به گروه ۴ (بیش از ۴۵۰۰۰۰) بود.

۳-۵: ارگانومگالی

از نظر ارگانومگالی، طبق سونوگرافی اولیه بررسی ما نشان داد که هیپاتومگالی شایعترین نوع ارگانومگالی در بیماران می‌باشد (۳۰/۶۷٪). اسپلنومگالی با شیوع ۲۶٪ و هیپاتواسپلنومگالی با شیوع ۲۲/۶۷٪ در رده‌های بعدی قرار دارند. ۲۰/۶۷٪ بیماران نیز فاقد هر گونه ارگانومگالی بودند.

آنان Pre-B cell ۴۰٪، B cell ۲۳٪ و T cell برابر با ۳۷٪ گزارش شده است (۲۱).

نتیجه گیری

در مجموع بر اساس نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد تفاوت چندانی در توزیع فراوانی اکثر متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه با سایر مطالعات که در کشورهای گوناگون صورت گرفته است و همچنین منبع معتبری چون درسنامه طب کودکان نلسون، وجود ندارد.

پیشنهادها

هرچند تفاوت چندانی در توزیع فراوانی اکثر متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه با سایر مطالعات که در کشورهای گوناگون صورت گرفته است و همچنین منبع معتبری چون درسنامه طب کودکان نلسون وجود ندارد، اما ضرورت مطالعات بیشتر در این زمینه و بررسی ابعاد دیگر موضوع همواره ضروری است.

بین نتایج ما و سایر بررسی‌ها وجود دارد (۹-۱۰). تایید قطعی این نکته نیاز به تحقیق بیشتر دارد.

از نظر ایمونوفنوتایپ در مطالعه ما شایعترین بدخیمی، Pre-B Cell و کم شیوع ترین بدخیمی نوع Mixed بود. این یافته نیز همگام با سایر مطالعات است. در مطالعه Den Boer (۲۰۰۹) نیز Pre-B cell برابر ۶۰-۵۰٪ و T cell برابر ۲۰٪ و B cell برابر ۲۰-۱۵٪ گزارش شد (۱۱).

در مطالعه Bachir و همکاران (۲۰۰۹) بر روی ۲۷۹ بیمار زیر ۱۸ سال، ۷۷٪ لوسمی Pre-B cell، ۲۱٪ T cell و ۲٪ لوسمی B-cell مشاهده شده است. در این مطالعه شایعترین سن بروز بیماری ۳-۵ سالگی بوده و ۱۶۵ مورد پسر و ۱۱۴ مورد دختر بودند. لوسمی Pre-B cell در ۱۱۷ پسر و ۹۹ دختر دیده شد. در حالی که نوع B cell فقط در پسران و T cell در ۴۲ پسر و ۱۵ دختر مشاهده شد (۲۰).

Dakka و همکاران (۲۰۰۷) در بررسی ۱۰۰ کودک ۱۶-۶ ساله ۶۹٪ بیماران را پسر و ۳۱٪ آنها را دختر گزارش کردند. در گزارش

References

1. Belson M, Kingley. Risk factors for acute lymphoblastic leukemia in children. *Environ Health Perspect* 2007; **115**(10): 138-145.
2. Pui CH. Acute lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Clin North Am* 1997; **44**: 831-846.
3. Diangio GJ. Acute lymphoblastic leukemia. *The Flow of Pediatric Oncology* 2001; **15**: 599- 607.
4. Behraman RE, Kilegman R, Jenson M. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 11th ed. Saunders pub, 2010; PP: 1540- 1546.
5. Shuster JJ, Fatlata JM .prognostic Factors in childhood Tcell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric oncology. Blood* 1990; **75**(1): 166-173.
6. Greaves M. Infection, Immune response and the etiology of childhood leukemia. *Not Rev Cancer* 2006; **6**(3): 193- 203.
7. Bungaro S, Dell orto MC, Zangrando A, Basso D, Gorletta T, Lonigre L. Integration of genomic and gene expression data of childhood All with out known aberrations identifies subgroups with specific genetic hallmarks. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; **48**(1): 22-38.
8. Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. *J Immunol Methods* 2000; **243**: 59-78.
9. Reiter A, Schrappe M, Ludwing WD. Results and conclusions of the multicenter trial acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1994; **84**: 3122-3123.
10. Esparza SD. Topics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Med Gen Med* 2005; **7**(1): 23.
11. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX. "A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study". *Lancet Oncol* 2009; **10**(2): 125.
12. Ribera JM, Oriol A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; **23**(5): 1033-1042.
13. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; **354**(2): 166-178.
14. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; **371**(9617): 1030-1043.
15. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; **23**(5): 1065-1082.
16. Pui CH, Campana D, Pei D. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009; **360**(26): 2730-2741.

17. Rubnitz JE, Pui CH. Molecular diagnostics in the treatment of leukemia. *Curr Opin Hematol* 1999; **6**(4): 229-223.
18. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukaemia--current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2001; **2**(10): 597-607.
19. Hamouda F, El-Sissy A, Radwan A. Correlation of Karyotype and Immunophenotype in childhood ALL. *J Egyptian Nat* 2007; **19**: 87-95.
20. Bachir F, Lahgeugi A, Behhani S. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Moroccan children. *Journal Hematol Oncology* 2009; **20**: 674-801.
21. Dakka N, Khattab M, Bellaui H. Immunophenotype profile and outcome of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Moroccan. *American Cancer Society* 2007; **29**(8): 574-580.