Canadian Oncology Nursing Journal

Revue canadienne de soins infirmiers en oncologie

Volume 31, Issue 3 • Summer 2021
eISSN: 2368-8076

CANO
ACIO

Canadian Association of Nurses in Oncology
Association canadienne des infirmières en oncologie

Réponse à un schéma chimiothérapeutique administré à des enfants atteints de LAL à cellules pré-B à risque élevé selon le protocole COG

par Afshin Fathi, Mehrdad Mirzarahimi*, Homa Farajkhah

RÉSUMÉ

Objectif : La présente étude a pour but d'examiner la réponse à un schéma chimiothérapeutique administré à des enfants atteints de LAL à cellules pré-B à risque élevé selon le protocole COG.

Méthode : L'étude transversale porte sur 55 enfants traités selon le protocole du groupe d'oncologie pédiatrique (mieux connu sous le nom de Children's Oncology Group ou COG), de septembre 2010 à février 2015, et évalue les résultats du schéma chimiothérapeutique.

Résultats : Durant la première semaine suivant le traitement, le taux de rétablissement complet a été de 76,4 %. Les taux de survie après trois ans et cinq ans étaient respectivement de 85,5 % et de 81 %. Le taux de rechute après le premier épisode de rémission a été de 20 % et le taux de mortalité consécutif à cette rechute a été de 50 %. Trente pour cent de l'ensemble des décès ont eu lieu durant la période d'induction. Dans tous les cas, une septicémie en est la cause.

Conclusion : Les résultats indiquent que le taux de survie a augmenté. Il est donc possible d'améliorer le taux de survie en optant pour le protocole COG et en contrôlant les infections chez les patients, et ce, sans égard au groupe de risque.

Mots-clés : leucémie aiguë lymphoblastique, pédiatrie, survie, chimiothérapie

INTRODUCTION

La leucémie est l'un des types de cancer pédiatriques les plus fréquents, avec une incidence d'environ 40 cas par million de personnes par année, et représente environ 30 % de tous les cancers chez les enfants de moins de quinze ans. La leucémie

est la principale cause de décès chez les enfants aux États-Unis (Kim, Eastmond et Preston, 2006; Belson, Kingsley et Holmes, 2007). En Iran, les taux d'incidence normalisés selon l'âge (TINA) pour la leucémie chez les hommes et les femmes sont respectivement de 6,4 et 4,8 (Mesdaghinia et al., 2013) et de 4,3 et 2,9 chez les garçons et les filles (Khazaei et al., 2019).

Chez les enfants, le type de leucémie le plus courant est la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), qui représente environ 78 % des cas. La plupart du temps, la cause en est inconnue. Cependant, de nombreux facteurs génétiques et environnementaux sont associés à la leucémie infantile (Podvin, Kuehn, Mueller et Williams, 2006; Shu et al., 2002). L'exposition aux rayonnements à des fins diagnostiques durant la vie intra-utérine ou l'enfance est associée à une plus forte incidence de LAL. De plus, selon les recherches et les études issues de différentes régions géographiques, les facteurs environnementaux pourraient aussi être liés à l'incidence de LAL, qui est en augmentation (Winick, Carroll et Hunger, 2004; Kadan-Lottick, Ness, Bhatia et Gurney, 2003).

Le diagnostic de LAL repose en grande partie sur l'analyse du sang périphérique, qui révèle une insuffisance médullaire. Les cellules leucémiques ne sont pas visibles dans les tests de routine. En effet, chez de nombreux patients atteints de LAL, la leucocytémie totale est inférieure à 10 000 par µl de sang. Dans ces cas-là, les cellules leucémiques sont souvent repérées tout d'abord en tant que lymphocytes atypiques et seule une évaluation plus poussée permet de constater que ces cellules forment une colonie défectueuse. Lorsque les résultats de l'analyse de sang périphérique indiquent la possibilité d'une leucémie, on doit immédiatement effectuer un test de moelle osseuse pour établir le diagnostic. La ponction est habituellement suffisante à elle seule pour ce faire, mais une biopsie est parfois nécessaire pour obtenir suffisamment de tissu pour procéder à l'examen ou écarter d'autres causes d'insuffisance médullaire (Winick, Carroll et Hunger, 2004; Kadan-Lottick, Ness, Bhatia et Gurney, 2003). Le diagnostic de leucémie est confirmé une fois que l'évaluation de la moelle osseuse indique que les cellules médullaires comprennent plus de 25 % de lymphoblastes.

La stadification d'une LAL se fonde en partie sur l'examen du liquide céphalorachidien (LCR). La présence de lymphoblastes et une leucocytémie élevée dans le LCR indiquent un diagnostic de leucémie méningée. Ces résultats indiquent une aggravation du stade de la maladie et nécessitent la mise en œuvre de traitements systémiques additionnels et au niveau du SNC. Si le diagnostic de leucémie a déjà été confirmé par évaluation de la moelle osseuse, la stadification de la maladie se fera alors par une ponction lombaire effectuée

Afshin Fathi, MD, Professeur agrégé en pédiatrie, Département de pédiatrie, École de médecine, Université des sciences médicales d'Ardabil, Ardabil, Iran

Mehrdad Mirzarahimi, MD, Professeur agrégé en pédiatrie, Département de pédiatrie, École de médecine, Université des sciences médicales d'Ardabil, Ardabil, Iran

Homa Farajkhah, MD, Médecin généraliste, Université des sciences médicales d'Ardabil, Ardabil, Iran.

Auteur-ressource : Dr Mehrdad Mirzarahimi

Courriel : m.mirzarahimi2014@gmail.com

Conflit d'intérêts : Aucun

DOI:10.5737/23688076313334338

au moment de l'injection de la première dose de médicaments dans la moelle osseuse (Winick, Carroll et Hunger, 2004; Kadan-Lottick, Ness, Bhatia et Gurney, 2003).

L'incidence la plus élevée de leucémie se situe dans la tranche d'âge de 2-5 ans. Le système nerveux central est touché en premier lieu dans moins de 5 % des cas de LAL (Shu et al., 2002). La classification franco-américano-britannique (FAB) distingue trois types de lymphoblastes : L1, L2 et L3. Dans 85 % des cas, les enfants atteints de LAL présentent de façon prédominante la morphologie L1, dans 14 % des cas, la morphologie L2, et dans 1 % des cas, la morphologie L3 (Farhangi, Badiie et Bani-Hashem, 2018). Les patients entre 1 et 9 ans qui ont une leucocytémie d'au plus 50 000 par mm³ sont considérés comme présentant un risque standard (Farhangi, Badiie et Bani-Hashem, 2018).

La littérature médicale décrit divers protocoles thérapeutiques relatifs au traitement des patients atteints de LAL, protocoles ayant été développés pour tenir compte de la condition personnelle de chaque patient ainsi que des particularités des différents centres de soins. Les centres sont plutôt semblables en ce qui a trait à l'ensemble des méthodes et principes de soins retenus, mais ils diffèrent sur le plan des détails relatifs à la mise en œuvre de ces méthodes et principes. La condition du patient et les équipements disponibles déterminent le choix de traitement choisi pour chacun des patients. Le but de la présente étude consiste à examiner la réponse à un schéma chimiothérapeutique administré à des enfants admis dans notre hôpital avec un diagnostic de LAL à cellules pré-B à risque élevé et traités selon le protocole COG.

MÉTHODE

Devis de l'étude et échantillon

La présente étude transversale porte sur l'analyse du taux de survie de 80 patients atteints de LAL pathologiquement confirmée et suivis à l'hôpital de la ville d'Ardabil (Iran) de septembre 2010 à février 2015. Pour chacun des patients, les renseignements suivants ont été recueillis : sexe, âge, symptôme qui motive la première consultation, premières manifestations cliniques, leucocytémie initiale, taux initial d'hémoglobine (Hb), numération initiale des plaquettes, grade de la maladie selon la classification FAB, ainsi que type histologique. De plus, après le début de l'administration du traitement de la LAL à cellules pré-B à risque élevé selon le protocole COG, on a recueilli des données sur les éléments suivants : rétablissement initial, rechutes (moment et siège de la reprise de la maladie) et, le cas échéant, décès (moment et cause). Les taux de survie après trois et cinq ans ont aussi été compilés.

Démarche thérapeutique

Le traitement des patients s'est échelonné sur une période variant de 2,5 à 3 ans selon trois phases : induction, consolidation, entretien. Les substances utilisées : prednisolone, vincristine, daunomycine, PEGasparaginase, cytarabine et méthotrexate. Par ailleurs, avant et pendant le traitement, on a effectué plusieurs échantillonnages de LCR, prélèvements de moelle osseuse à des fins diagnostiques, injections

intrathécales de médicaments (pour prévenir les rechutes à hauteur du CNS). Certains patients ont également subi d'autres traitements. Une fois le traitement complété et les interventions visant à contrôler les effets secondaires terminées, les patients ont été suivis durant au moins cinq ans; ils se sont prêtés mensuellement à des examens cliniques et à des hémogrammes qui ont été enregistrés. Les données recueillies ont été versées dans la version 21 du logiciel statistique SPSS et analysées à l'aide de méthodes de statistique descriptive, sous forme de nombres, de pourcentages et de tableaux. En ce qui a trait à l'évaluation de la survie trois ans et cinq ans après le diagnostic, on s'est limité à évaluer la survie ou le décès d'échantillons de patients trois ans et cinq ans après le début du traitement. Aucun modèle de survie n'a été utilisé dans la présente étude en raison de l'absence des conditions nécessaires à une telle analyse.

L'étude a été menée à la suite de l'obtention d'une autorisation du Comité d'éthique biomédicale de l'Université des sciences médicales d'Ardabil sous le numéro IR.ARUMS.REC.1398.439.

RÉSULTATS

Population étudiée

Dans le cadre de la présente étude, 55 patients atteints d'une LAL à cellules pré-B à risque élevé ont été traités selon le protocole COG. La majorité des sujets (n = 51; 92,7 %) appartenaient au groupe d'âge des 1-9 ans. L'ensemble des patients comptait 30 garçons (54,5 %), les autres étaient des filles. Le type histologique le plus fréquemment rencontré était celui à cellules B, avec 52 patients (94,5 %). Les symptômes motivant la première consultation étaient principalement liés à la faiblesse et à la léthargie, avec 25 patients (45,5 %). Venait ensuite la douleur osseuse, avec 16 patients (29,1 %). De tous les patients, 32 (58,2 %) ne montraient aucun signe clinique et 11 (20 %) présentaient une hépatosplénomégalie. La leucocytémie de départ était inférieure à 10 000 chez 24 patients (43,6 %). Le taux initial d'hémoglobine plafonnait entre 7 et 11 chez 30 patients (54,5 %). La numération initiale des plaquettes variait entre 20 000 et 100 000 chez 31 patients (56,4 %). Selon la classification FAB, le grade de la maladie correspondait au type L1 chez 34 patients (61,8 %).

Évolution de l'état de santé

Parmi les patients atteints de LAL à cellules pré-B à risque élevé et traités selon le protocole COG, 42 patients (76,4 %) se sont rétablis dans la semaine suivant le traitement, et 7 (12,7 %) peu après la deuxième semaine. Seulement 4 patients (7,3 %) ont connu un échec thérapeutique et ne se sont jamais rétablis; 3 de ceux-ci (75 %) sont décédés durant la phase d'induction (figure 1). Toujours parmi les patients atteints de LAL à cellules pré-B à risque élevé et traités selon le protocole COG, 10 patients (18,2 %) sont décédés; 5 de ceux-ci (50 %) sont décédés pendant une rechute, 3 (30 %) pendant la phase d'induction et 2 (20 %) après celle-ci. Dans tous les cas le décès a été causé par une septicémie.

Parmi les patients atteints de LAL à cellules pré-B à risque élevé et traités selon le protocole COG, 11 sujets (20 %) ont

connu une rechute après leur rétablissement initial, dont 6 au bout de 18 mois. Parmi les 11 patients ayant rechuté, 7 d'entre eux (63,6 %) ont vu la maladie récidiver dans la moelle osseuse (figure 2). Par ailleurs, 80 % des sujets traités n'ont connu aucune rechute.

Sur les 55 patients à l'étude, 47 (85,5 %) ont atteint la barre des trois ans de survie. De ces 47 sujets, 37 étaient âgés de plus de cinq ans, dont 30 (81 %) ont affiché une survie à cinq ans (figure 3).

DISCUSSION

Dans la présente étude, un peu plus de la moitié des patients est de genre masculin ($n = 43$; 53,8 %), à l'image d'autres études déjà publiées dans lesquelles le genre masculin domine (Draper, Kroll et Stiller, 1994; Gurney, Davis, Severson, Fang, Ross et Robinson, 1996). Les données recueillies montrent que dans le centre de soins où notre étude se déroule, la plupart des cas étudiés appartiennent à la tranche d'âge de 1–9 ans. Dans l'étude de Pedram, Fathi et Hiraifar (2010), 75 % des patients appartenaient à la tranche d'âge de 1–10 ans. Dans la présente étude, le type histologique le plus fréquemment rencontré était celui à cellules B, avec 52 patients (94,5 %). Dans l'étude de Hashemi et collaborateurs (2009) et celle de Pedram et collaborateurs (2010), cette proportion est de 60 %. La prévalence du type à cellules B englobe les cellules matures et les précurseurs, et est supérieure à celle des autres types (Hashemi et al., 2009; Pedram et al., 2010). Par ailleurs, les symptômes motivant la première consultation étaient principalement liés à la faiblesse et à la léthargie, avec 25 patients (45,5 %). Dans l'étude de Hashemi et collaborateurs (2009), la faiblesse et la léthargie venaient en deuxième place, après la fièvre (68 %). Lors de l'examen initial, la plupart des patients (58,2 %) ne présentaient aucun signe clinique, mais 20 % avaient une hépatosplénomégalie (un taux supérieur à celui observé dans d'autres études). La plupart des études font état d'une tuméfaction du foie et de la rate à l'examen initial (Hashemi et al., 2009; Pedram et al., 2010).

En ce qui a trait aux résultats de laboratoire, la leucocytémie initiale était inférieure à 10 000 chez 24 patients (43,6 %), ce qui rejoint l'étude de Hashemi et collaborateurs (2009), où c'est le cas de 48 % des patients. Dans l'étude de Pedram et collaborateurs (2010) menée à Ahvaz (Iran), 80,4 % des patients avaient une leucocytémie inférieure à 50 000 au moment du diagnostic. Le taux initial d'hémoglobine plafonnait entre 7 et 11 chez 30 patients (54,5 %). Dans l'étude de Pedram et collaborateurs (2010), la plupart des patients (73 %) avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10 et dans l'étude de Hashemi et collaborateurs (2009), 90 % des patients étaient anémiques, dont 48 % avec un taux d'hémoglobine inférieur à 7 (Greaves, 1997; Hashemi, Manochchri, Eslami, Bahrami, Khery et Rafeian, 2009). La numération initiale des plaquettes atteignait entre 20 000 et 100 000 chez 31 patients (56,4 %); d'autres études parviennent à un résultat équivalent (Greaves, 1997; Hashemi, Manochchri, Eslami, Bahrami, Khery et Rafeian, 2009). Selon la classification FAB, le grade de la maladie correspondait au type L1 chez 34 patients (61,8 %), tandis que dans le groupe d'oncologie pédiatrique ce taux correspondait à 82 %

Figure 1. Temps de rétablissement requis pour les patients traités au moyen du protocole COG

Figure 2. Taux de rechute pour tous les patients traités avec le protocole COG

Figure 3. Taux de survie des patients traités avec le protocole COG

des patients. Dans d'autres études, le taux de L1 signalé est de 86 % (Hjalgrim et al., 1999), et le taux de L3 est de 1 % (Ishii et al., 2001). Dans notre étude, ce dernier est de 7,5 %.

Parmi les patients atteints de LAL à cellules pré-B à risque élevé et traités selon le protocole COG, 42 patients (76,4 %) se sont rétablis dans la semaine suivant le traitement et seulement 4 patients (7,3 %) ont connu un échec thérapeutique et ne se sont jamais rétablis. Chez les patients traités de la même manière dans l'étude de Goodarzi et collaborateurs (2018) à l'hôpital de Mazandaran, ce taux était de 5,9 %. En général, il

est rare (moins de 5 % des cas) d'enregistrer un échec thérapeutique à la phase d'induction dans le traitement d'une LAL (Draper, Kroll et Stiller, 1994). Dans notre étude, ce pourcentage se rapproche de ce chiffre. Il est également semblable aux résultats de Pedram et collaborateurs (2010) à Ahvaz (5 %) et de Silverman et collaborateurs (1999) obtenus avec le protocole du United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG).

Dans notre étude, chez les patients qui ont rechuté, le taux de récidence dans la moelle osseuse est de 63,6 %, ce qui est inférieur à ce que l'on note dans l'étude de Goodarzi et collaborateurs (2018). Au total, dans l'ensemble des patients traités, le taux de récidence dans la moelle osseuse a été de 12,7 %, ce qui est inférieur au taux de 25 à 30 % observé à l'échelle planétaire chez les enfants atteints de LAL (Draper, Kroll et Stiller, 1994). Avec le protocole du UKCCSG utilisé par Pedram et collaborateurs (2010), ce taux est de 17,3 %. Ces taux nous indiquent que le recours au protocole COG chez les patients atteints de LAL à cellules pré-B à risque élevé leucocytémie pour effet de réduire le taux de rechute (Eden, Lilleyman, Richards, Shaw et Peto, 1991; Kaiserová et al., 2011; Research Council Leukemia Trial, 1985).

Sur les 55 patients à l'étude, 47 (85,5 %) ont atteint la barre des trois ans de survie. Sur les 37 patients qui étaient âgés de plus de cinq ans lors du diagnostic, 30 (81 %) ont bénéficié d'une survie à cinq ans. Le taux de survie à cinq ans était de 54 % dans l'étude de Chali et collaborateurs réalisée entre 2000 et 2009 (Research Council Leukemia Trial, 1985), de 17,7 % chez des patients traités en Slovaquie (Stiller et Eatokk, 1999) et de 80,3 % dans l'étude de Friedman et Weinstein (2000), inférieur au nôtre. Ces résultats peuvent être en lien avec le type de traitement appliqué, ainsi qu'avec le fait d'avoir jumelé les résultats des traitements contre la leucémie à cellules B avec ceux de la leucémie à lymphocytes T dans ces études. Quant aux résultats de l'étude réalisée à Mazandaran, où le traitement appliqué était le même que dans notre étude, le taux de survie à cinq ans de 96,1 % s'explique par un plus faible taux de septicémie dans ce centre (31,5 %) (Pedram, Fathi et Hradfar, 2010). Nous pouvons dire que la survie plus faible dans notre centre par rapport à celle de Mazandaran peut s'expliquer par une moins bonne observance des principes d'isolement des patients en chimiothérapie, ou par l'exclusion de patients à risque élevé de l'étude. Toutefois, en ce qui concerne

le taux de survie à quatre ans, il est de 80 % chez les patients atteints de LAL à cellules B qui appartiennent au groupe de risque standard (Farhangi, Badiie et Bani-Hashem, 2018).

L'absence de suivi à long terme et de constance dans les visites assumées par les parents a rendu difficile le suivi des patients. Cette situation pourrait être résolue dans une certaine mesure en améliorant le climat de confiance avec les parents ainsi que leur compréhension du projet de recherche. Compte tenu du coût élevé des examens et des mesures en lien avec le suivi parental consécutif à l'amélioration initiale du patient, les parents refusent souvent de s'engager dans un processus de suivi. Pour contrer cette limitation, on pourrait avoir recours à de l'aide financière fournie par des ONG.

CONCLUSION

À partir des résultats de la présente étude, on peut conclure que l'application du protocole COG dans le traitement de patients atteints de LAL à cellules pré-B à risque élevé augmente la survie des patients. Nous avons observé une diminution des taux de rechute au niveau de la moelle osseuse, des testicules et du SNC par comparaison avec d'autres études dans le monde entier (la baisse du taux pour la moelle osseuse étant plus forte que pour les testicules et le SNC). On devrait donc renforcer le traitement à l'égard du SNC avec ce protocole de traitement. En ce qui concerne le taux de survie, la comparaison de nos résultats avec ceux d'autres protocoles et ceux tirés d'autres sources scientifiques montre que le protocole COG, conjugué au contrôle des infections sans égard au groupe de risque, améliore le taux de survie à trois et cinq ans chez tous les patients atteints de LAL à cellules pré-B à risque élevé. De plus, puisque tous les décès dans notre étude ont été causés par une septicémie, nous croyons possible de réduire le taux de mortalité et d'augmenter le taux de survie des patients en contrôlant les agents infectieux (notamment par l'observance stricte de l'isolement et des précautions en matière d'asepsie) à l'égard des patients en chimiothérapie, autant à l'hôpital qu'à la maison, en améliorant le système de soins infirmiers. Par ailleurs, la migration que l'on observe chez certains patients fait que l'on perd de vue ces derniers. Pour pallier ce problème, nous devons augmenter le nombre de sujets nécessaires estimé, mais aussi travailler avec d'autres établissements de santé pour assurer un suivi à long terme.

RÉFÉRENCES

- Belson, M., Kingsley, B., & Holmes, A. (2007). Risk factors for acute leukemia in children: A review. *Environmental Health Perspectives*, 115(1), 138–45.
- Chali et al., (1985). Research Council Leukemia Trial. UKALL VII: A report to the council by the working party on leukemia in childhood. *Arch Dis Child*, 60, 1050–4.
- Draper, G. J., Kroll, M. E., & Stiller, C. A. (1994). Childhood Cancer. *Cancer Surv*, 307, 493–517.
- Eden, O. B., Lilleyman, J. S., Richards, S. M., Shaw, M. P., & Peto, J. (1991). Results of Medical Research Council Childhood Leukaemia Trial UKALL VIII (report to the Medical Research Council on behalf of the working party on leukaemia in childhood). *British Journal of Haematology*, 78(2), 187–96.
- Farhangi, H., Badiie, Z., & Bani-Hashem, A. (2018). *Evaluation of clinical symptoms and laboratory tests in patients with acute leukemia in Dr. Sheikh Hematology-Oncology Children's Hospital*. Presentation at 6th Meeting held 19–21 February 2010.
- Friedmann, A. M., & Weinstein, H. J. (2000). The role of prognostic features in the treatment of Childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Oncologist*, 2000 (4), 321–328.
- Goudarzi, K. P., Eshghi, P., & Naderisorki, M. (2018). A comparison of two chemotherapeutic regimes in children with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Comprehensive Pediatrics*, 9(4), e64153.
- Greaves, M. F. (1997). Aetiology of acute leukaemia. *The Lancet*, 349(9048), 344–9.

- Gurney, J. G., Davis, S., Severson, R. K., Fang, J. Y., Ross, J. A., & Robison, L. L. (1996). Trends in cancer incidence among children in the US. *Cancer*, 78(3), 532–41.
- Hashemi, A., Manocheri, N. M., Eslami, Z., Bahrani, A. A., Kheyr, A. M., Rafieian, M. (2009). Evaluation of prognostic and predictive factors in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients admitted to Shahid Sadoughi Hospital. *JSSU*, 16(5), 14–19.
- Hjalgrim, L. L., Rostgaard, K., Schmiegelow, K., Söderhäll, S., Kolmannskog, S., Vattenranta, K., Kristinsson, J., Clausen, N., Melbye, M., Hjalgrim, H., Gustafsson, G., & Mahoney, D. H. (1999). Acute lymphoblastic leukemia. In: McMillan, J. A., DeAngelis, C. D., Feigin, R. D. (Eds.), *Oski's Pediatrics Principles and Practice*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1999. 1493–1501.
- Ishii, E., Eguchi, H., Matsuzaki, A., Koga, H., Yanai, F., Kuroda, H., Kawakami, K., Ayukawa, H., Akiyoshi, K., Kamizono, J., & Tamai, Y. (2001). Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with AL90 regimen: Impact of response to treatment and sex difference on prognostic factors. *Medical and Pediatric Oncology*, 37(1), 10–9. 24
- Kadan-Lottick, N. S., Ness, K. K., Bhatia, S., & Gurney, J. G. (2003). Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*, 290(15), 2008–14.
- Kaiserová, E., Bubánska, E., Oravkinová, I., Šubová, Z., Kolenová, A., Foltinová, A., & Čáp, J. (2011). Results of acute lymphoblastic leukemia treatment in children in the Slovak Republic. *Magazine of European Medical Oncology*, 4(3). 190.
- Khazaei, Z., Goodarzi, E., Adinch, H. A., Morandi, Y. ... Dehghani, L. (2019). Epidemiology, incidence and mortality of leukemia in children early infancy to 14 years of age in South Central Asia: A global ecological study. *Journal of Comprehensive Pediatrics*, 10(1), e82258. <https://doi.org/10.5812/compreped.82258>
- Kim, A. S., Eastmond, D. A., Preston, R. J. (2006). Childhood acute lymphocytic leukemia and perspectives on risk assessment of early-life stage exposures. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 613(2–3), 138–60.
- Mesdaghinia, A., Etemad, K., Gouya, M. M., Ramezani-Daryasari, R., Modiriyani, M., Partovipour, E., et al. (2013). *Iranian Annual of National Cancer Registration Report, 2009–2010*. Tehran: Ministry of Health and Medical Education, Health and Treatment Deputy.
- Pedram, M., Fathi, A., & Hiraifar, A. A. (2010). Results of chemotherapy by UKCCSG protocol in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical characteristics and outcome. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 26(3), 562–6.
- Podvin, D., Kuehn, C. M., Mueller, B. A., & Williams, M. (2006). Maternal and birth characteristics in relation to childhood leukaemia. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 20(4), 312–22.
- Shu, X.O., Han, D., Severson, R.K., Chen, Z., Neglia, J. P., Reaman, G. H., Buckley, J. D., & Robison, L. L. (2002). Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States). *Cancer Causes & Control*, 13(1), 15–25.
- Silverman, L. B., Gelber, R. D., Young, M. L., Dalton, V. K., Barr, R. D., & Sallan, S. E. (1999). Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer*, 85(6), 1395–404.
- Stiller, C. A., & Eatock, E. M. (1999). Patterns of care and survival for children with acute lymphoblastic leukaemia diagnosed between 1980 and 1994. *Archives of Disease in Childhood*, 81(3), 202–8.
- Winick, N. J., Carroll, W. L., & Hunger, S. P. (2004). Childhood leukemia—new advances and Challenges, *New Eng J Med*, 351(6), 601–603.