

Akut Lenfoblastik Lösemide İmmüfenotiplleme ve Klinik ile İlişkisi

Mesut Garipardıç ©
Zeynep Karakaş ©
Rumeysa Tuna ©
Ayşegül Ünüvar ©

Immunophenotyping and its Association with Clinical Characteristics in Acute Lymphoblastic Leukemia

Öz

Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı çocuk hastalarda immüfenotiplleme ve klinik özelliklerle ilişkisini değerlendirmek.

Yöntem: Merkezimizde 1989-2007 yılları arasında ALL tanısı almış ve tedavi edilmiş olan 18 yaş altındaki 192 hastada akım sitometri ile incelenen immüfenotiplleme sonuçlarının klinik özellikler ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Vakaların 79'unu (%41,1) kız, 113'ünü (%58,9) ise erkek hastalar oluşturmaktaydı. Vakalar prekürsör-B hücreli ve T hücreli ALL olarak 2 gruba ayrıldı. T hücreli ALL erkeklerin %27,6'sında görülürken, bu oran kızlarda %14,2 idi ($p=0,038$). Yaş grupları immüfenotipllemeye göre değerlendirildiğinde, 1 yaş altında tüm hastalar prekürsör-B ALL grubunda iken, 1-10 yaş arasındaki vakaların %82,9'u prekürsör B ALL, %17,1'i T-ALL'li grubunda, ≥ 10 yaş üzerindeki vakaların %58,6'sı prekürsör B ALL'li, %41,4'ü T-ALL grubunda idi ($p: 0.002$). Hiperlökositoz, ekstrapedüller tutulum, lenfadenopati ve mediastinel kitle T hücreli ALL grubunda anlamlı olarak daha sık görüldü. T hücreli ALL sıklığının yıllar içinde azaldığı görüldü.

Sonuç: Akut lenfoblastik lösemi erkeklerde kız cinsiyete göre daha fazla görülmektedir. Erkek çocuklarda ve 10 yaş üstünde T hücreli ALL sıklığı artmaktadır. Lenfadenomegali, mediastinel kitle, ekstrapedüller tutulum ve hiperlökositoz sıklığı, T hücreli ALL grubunda prekürsör B hücreli ALL grubuna göre anlamlı olarak artmaktadır. T hücreli ALL sıklığının yıllar içinde azaldığı bunun sosyoekonomik düzeyde iyileşme ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, immüfenotip, klinik özellikler

ABSTRACT

Objective: To evaluate the relationship between immunophenotyping and clinical characteristics of children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Method: The relationship between immunophenotyping results examined by flowcytometry and clinical features of 192 patients under 18 years who were diagnosed with ALL between 1989 and 2007 in our center were evaluated.

Results: Of the patients, 79 (41,1 %) were girls and 113 (58,9 %) were boys. The cases were divided into two groups as those with precursor-B cell ALL, and precursor T cell ALL groups. Cases of precursor B, and T-ALL were seen in 27,6 % of male, and 14,2 % of female patients ($p=0,038$). Age groups were also evaluated according to age groups. All patients under 1 year of age were in the precursor-B cell ALL group, while 82,9% of the cases between 1 and 10 years were in precursor-B cell ALL group, and 17,1% of them in T cell ALL group. Still 58 % of the cases above ≥ 10 years of age were in the precursor-B cell ALL group, and 41,4 % were in the T cell ALL group. Hyperleukocytosis, extramedullary involvement, lymphadenopathy and mediastinal mass were significantly more frequent in the T cell ALL group. The frequency of T cell ALL was found to decrease over time.

Conclusion: Acute lymphoblastic leukemia is more frequently seen in males when compared with females. The incidence of T cell ALL increases in male children, and those aged over 10 years of age. The frequency of lymphadenomegaly, mediastinel mass, extramedullary involvement and hyperleukocytosis is significantly increases in the T cell ALL group compared to the precursor B-cell ALL group. It is thought that the decrease in the frequency of T cell ALL over the years may be related to the improvement in socio-economic level.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, clinical features, immunophenotype

Alındığı tarih: 05.03.2019

Kabul tarihi: 08.03.2019

Yayın tarihi: 30.04.2019

Rumeysa Tuna

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

İstanbul - Türkiye

✉ rumeysatuna@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1821-3947

M. Garipardıç 0000-0001-7191-9274

Z. Karakaş 0000-0002-8835-3235

A. Ünüvar 0000-0002-4730-7697

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

İstanbul - Türkiye



GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi en sık görülen pediatrik kanserdir. Gelişen tedavi ve destek bakımı olanakları ile birlikte kür oranı %80 düzeyini aşmıştır. İmmunfenotipleme lösemik hücrenin köken ve farklılaşma evresinin hızlı bir şekilde tanınmasını sağlayarak, risk gruplaması ve tedavi planında merkezi bir önem göstermektedir. Lösemi hücrelerinin köken ve evresi ile klinik özellikler arasında ilişki bulunmaktadır ⁽¹⁾. Bu çalışmada, 3. basamak bir pediatrik hematoloji-onkoloji merkezinde tanı alan ve tedavi edilen akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların klinik ve immunfenotipik özelliklerini inceledik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Kliniğinde Haziran 1989- Şubat 2007 tarihleri arasında akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı alan ve immunfenotiplendirme yapılan 18 yaş altı 192 hasta etik kurul onamı alınarak dâhil edildi. Hastaların cinsiyeti ile birlikte tanı anındaki yaşı, lökosit sayısı, hematokrit değeri, trombosit sayısı, hepatomegali, splenomegali, lenfadenomegali, kanama, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu, testis tutulumu, mediastinal kitle ve diğer ekstremiteler tutulum varlığı, French-American-British (FAB) sınıflaması (L1, L2, L3), akım sitometrik inceleme ile yapılan immünfenotiplendirme, translokasyonlar (t(4;11), t(9;22), t(12;21)), 8. gün steroid yanıtı varlığı, 14. gün ve 33. gün tedavi yanıtı, verilen protokoller hasta kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki kemik iliği aspirasyonundan hazırlanan kemik iliği yaymaları İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji ABD Hemopatoloji Bölümünde PAS, Sudan Black ve Myeloperoksidaz boyama yöntemleri ile boyanıp değerlendirildi. EDTA'lı tüpe alınan kemik iliğinden, aynı merkezin Moleküler Onkoloji ve Hematopatoloji Araştırma Merkezi'nde akım sitometri yöntemi ile immünfenotiplendirme yapıldı. Aynı aspirasyon materyalinden bakılan t(9;22), t(4;11), t(1;19) ve t(12;21) translokasyonları Deneysel Tıp Araştırma Enstitü

Genetik Anabilim Dalı'nda, sitogenetik çalışma ise İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Genetik Bilim Dalında araştırılmıştı. Hastaların mediastinal tutulumları toraks grafileri ile araştırıldı ve lomber ponksiyonla alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinin sitolojik ve biyokimyasal incelemesi ile merkezi sinir sistemi tutulumu değerlendirildi.

Hastalara 1989-Mart 1999 yıllarında CCG modifiye standart (Berlin-Frankfurt-Münih) BFM protokolü, Mart 1999-2007 yılları arasında ise standart risk grubuna CCG 57 modifiye standart BFM, yüksek risk grubunda ise Augmented BFM protokolleri uygulandı. Tedavi protokolünün 8. gününde periferik yaymadaki blast oranına göre, blast sayısının <1.000/mm³ olması remisyona kabul edildi ve 14. gündeki kemik iliği preparatlarındaki blast oranının %25 veya üzerinde olması M3 kemik iliği, %5-24 olması M2 kemik iliği, <%5 olması ise M1 kemik iliği olarak değerlendirildi. Ayrıca 33. gündeki kemik iliği preparatlarındaki blast oranının <%5 olması remisyona göstergesi olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, IL) programı yardımıyla yapıldı. Gruplar arasındaki (prekürsör B ve T hücreli ALL) karşılaştırmalarda; klinik özellikler için ki-kare, Fisher ki-kare testleri kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada, ALL tanısı alan 192 vaka retrospektif olarak değerlendirildi. Vakaların 79'unu (%41,1) kız, 113'ünü (%58,9) ise erkek hastalar oluşturmaktaydı. Vakalar prekürsör-B hücreli ve T-hücreli ALL olarak 2 gruba ayrıldı. T hücreli ALL erkeklerin %27,6'sında görülürken, bu oran kızlarda %14,2 idi (p=0.038) (Tablo 1). Hastaların 5'i (%2,6) 1 yaş altında, 140'i (%72,9) 2-10 yaş arasında ve 47'si (%24,5) ise 10 yaşından büyüktü (Tablo 1). Yaş grupları immünfenotiplendirmeye göre değerlendirildiğinde, 1 yaş altında tüm hastalar prekürsör-B ALL grubunda iken, 1-10 yaş arasındaki vakaların %82,9'u prekürsör B ALL, %17,1'i T-ALL'li grubunda, ≥10 yaş üzerindeki vakala-

Tablo 1. Vakaların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi.

	Tüm vakalar		Prekürsör B hücreli ALL		T hücreli ALL		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet							
Kız	79	(41.1)	60	(85.8)	10	(14.2)	0,038
Erkek	113	(58.9)	76	(72.4)	29	(27.6)	
Yaş							
<1	5	(2.6)	5	(100.0)	-	(0)	0,002*
1-10	140	(72.9)	107	(82.9)	22	(17.1)	
≥10	47	(24.5)	24	(58.6)	17	(41.4)	

Yüzdeler satır toplamına göre hesaplanmıştır. * İstatistiksel analizin geçerli olması amacıyla <1 yaş grubundaki 5 hasta analiz dışında bırakılmıştır. ki-kare testi kullanılmıştır.

rın %58,6'sı prekürsör B ALL'li, %41,4'ü T-ALL grubunda idi (p: 0,002) (Tablo 1).

Fizik muayenede B-prekürsör ALL ve T-hücreli ALL grupları arasında hepatomegali ve splenomegali saptanması açısından farklılık saptanmadı (p: 0.329 ve p:0.489) (Tablo 2). Gruplar lenfadenopati açısından incelendiğinde >2 cm lenfadenomegali sıklığının T hücreli ALL grubunda (%35.9) prekürsör B-ALL'den (%11.6) daha sık olduğu görüldü (p: 0.001).

Tanı anındaki lökosit sayıları incelendiğinde, prekürsör-B ALL'li vakaların %48,4'ünde <10.000/mm³, %33,6'sı 10.000-50.000/mm³ arasında ve %18'inin ise >50.000/mm³ olduğu saptandı. Buna karşın, T-hücreli ALL'li vakaların %29,7'si <10.000/mm³, %18,9'unun 10.000-50.000/mm³ ve %51,4'ünün ise >50.000/mm³ lökosit sayısına sahip olduğu tespit edildi (p: 0.0001) (Tablo 2). Her iki grup anemi açısından (hematokrit değerinin %30'un altında olması) değerlendirildiğinde, prekürsör B hücreli ALL grubun %78,4'ünde, buna karşın T hücreli ALL grubun ise %57,1'inde tanı anında anemi belirlendi (p: 0.021). Her iki grup arasında trombosit sayısı yönünden anlamlı farklılık gözlenmedi (p: 0.127).

Ekstramedüller tutulum 32 vakada (%16.7) saptandı. Bunlardan 23 vakada mediasten tutulumu, 4 vakada kemik tutulumu, 3 vakada MSS tutulumu, 2 vakada böbrek tutulumu, 1 vakada testis tutulumu saptandı. Mediasten tutulumu olan bir vakada aynı zamanda

MSS tutulumu vardı. Ekstramedüller tutulum varlığı, immünofenotip yönünden değerlendirildiğinde, T hücreli ALL tanılı vakaların 21'inde (%53.8) ve prekürsör B hücreli ALL tanılı vakaların ise 11'inde (%8,1) tutulum saptandı (p:0.000). Mediastinal kitle, T hücreli vakalarda (%52,6) prekürsör B-hücreli vakalara (%2,2) göre belirgin derecede yüksek saptandı (p:0.000). MSS tutulumu yönünden değerlendirildiğinde ise prekürsör B-hücreli 1 vakada, T hücreli 2 vakada tanı anında tutulum olduğu saptandı (p=0.121) (Tablo 2).

Sitogenetik inceleme yapılan 111 vakadan 16'sında (%14.4) tranlokasyon saptandı. Bunlardan 10 vakada t (4;11), 3 vakada t (9;22) ve 3 vakada t (12;21) tespit edildi. Vakaların geri kalan %85.6'sında (95 vaka) bu translokasyonlardan hiçbiri saptanmadı. Translokasyon (4;11) pozitif saptanan vakaların 8'i prekürsör B hücreli, 2'si ise T hücreli ALL grubunda, t(9;22) saptanan vakaların 1'i prekürsör B hücreli ALL, 2'si T hücreli ALL grubunda, t(12;21) ise prekürsör B hücreli ALL tanılı 3 vakada saptandı.

Vakaların immünofenotip alt gruplarına ve yıllara göre dağılımı incelendiğinde, T hücreli ALL oranı 1989 - Mart 1999 yıllarında %25 iken, Mart 1999-2007 yıllarında azalarak %13,1 olmuştur (p=0.021) (Tablo 3).

Mart 1999 tarihine kadar (n=116 vaka), standart CCG modified BFM protokolü almış, Mart 1999'dan sonra standart risk grubundaki vakalar (n=43) aynı

Tablo 2. Vakaların klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması.

	Tüm vakalar		Pretürsör B hücreli ALL		T hücreli ALL		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Lökosit							
≤10 bin/mm ³	80	(41,1)	62	(48,4)	11	(29,7)	0,000
10 bin-50 bin/mm ³	55	(28,6)	43	(33,6)	7	(18,9)	
≥50 bin/mm ³	46	(24)	23	(18,0)	19	(51,4)	
Hepatomegali							
0-2 cm	80	(41,7)	62	(47,7)	15	(39,5)	0,329
2-5 cm	73	(38,0)	50	(58,5)	14	(36,8)	
≥5 cm	32	(16,7)	18	(13,8)	9	(23,7)	
Splenomegali							
0-2 cm	95	(49,5)	70	(53,8)	17	(44,7)	0,489
2-5 cm	57	(29,7)	39	(30,0)	12	(31,6)	
≥5 cm	33	(17,2)	21	(16,2)	9	(23,7)	
Lenfadenomegali							
<2 cm	154	(80,2)	114	(88,4)	25	(64,1)	0,001
≥2 cm	31	(16,1)	15	(11,6)	14	(35,9)	
Hematokrit							
<%30	131	(68,2)	98	(78,4)	20	(57,1)	0,021
≥%30	45	(23,4)	27	(21,6)	15	(42,9)	
Trombosit							
<20 bin/mm ³	22	(11,5)	62	(48,4)	11	(29,7)	0,127
20 bin-100 bin/mm ³	101	(52,6)	43	(33,6)	7	(18,9)	
≥100 bin/mm ³	54	(28,1)	23	(18,0)	19	(51,4)	
Mediastinal kitle							
Yok	167	(87,0)	133	(97,0)	18	(47,4)	0,000
Var	23	(12,0)	3	(2,2)	20	(52,6)	
MSS tutulumu							
Yok	187	(97,4)	135	(99,3)	36	(94,7)	0,121***
Var	3	(1,6)	1	(0,7)	2	(5,3)	
Ekstramedüller tutulum							
Yok	160	(83,3)	125	(91,9)	18	(46,2)	0,000
Var	32	(16,7)	11	(8,1)	21	(53,8)	

Yüzdeler sütun toplamına göre hesaplanmıştır. ** Fischer kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Diğerlerinde ki-kare testi kullanılmıştır.

Tablo 3. Vakaların immünofenotip alt gruplarına ve yıllara göre dağılımı.

	1989 - Mart 1999		Mart 1999-2007		p	1989-2007	
	n	(%)	n	(%)		n	(%)
CALLA+B ALL	48	(41,4)	52	(68,4)	0,021	100	(52,1)
Pre B ALL	25	(21,6)	11	(14,5)		36	(18,8)
Matür B Hücreli	11	(9,5)	2	(2,6)		13	(6,8)
T hücreli	29	(25,0)	10	(13,1)		39	(20,3)
Bifenotipik	1	(0,9)	1	(1,3)		2	(1,0)
Hibrit (mix)	2	(1,7)	-	(-)		2	(1,0)
Toplam	116	(100)	76	(100)		192	(100)

Tablo 4. İmmünofenotip alt gruplarına göre tedavi yanıtının değerlendirilmesi.

İmmünofenotip	8. gün PY yanıtı (%)		p*	14. gün KİA yanıtı (%)		p*	33. gün KİA yanıtı (%)		p*
	var	yok		var	yok		var	yok	
Prekürsör B hücreli ALL	77 (90,6)	8 (9,4)	,641	93 (88,6)	12 (11,4)	1,0	132 (99,2)	1 (0,8)	-
T-hücreli ALL	13 (86,7)	2 (13,3)		17 (89,5)	2 (10,5)		37 (97,4)	1 (2,6)	
Toplam	90 (90)	10 (10)		110 (88,7)	14 (11,3)		174 (98,3)	3 (1,7)	

* Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. ** Yeterli vaka sayısına ulaşamadığından istatistiksel analiz yapılamadı.

tedaviyi almaya devam ederken, yüksek risk grubundakilere (n=33) Augmented BFM protokolü uygulanmıştı.

Vakaların 8. gün steroide, 14. gün ve 33. gün indüksiyon tedavisine yanıtı immünofenotiplendirme alt gruplarına göre değerlendirildiğinde, 8. gün periferik yaymada blast sayısı açısından prekürsör B ALL'li vakaların %90,6'sı tedaviye yanıt verirken, T-ALL vakaların %86,7'si tedaviye yanıt vermişti (p:0.641). On dördüncü gün kemik iliği aspirasyon yanıtı prekürsör B hücreli ALL'li tanılı hastalarda %88,6, T hücreli ALL tanılı hastalarda %89,5 (p:1.00) iken, 33. gün kemik iliği aspirasyon yanıtı prekürsör B hücreli ALL tanılı hastalarda %99,2, T hücreli ALL tanılı hastalarda ise %97,4 idi (Tablo 4).

TARTIŞMA

Akut lenfoblastik lösemiler tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu, çocukluk çağı lösemilerinin %97'sini oluşturmaktadır (2). Risk faktörü olarak birtakım ailesel, genetik ve çevresel etkenler tanımlansa da %75-90 oranında etken bilinmemektedir (3). Genel olarak erkek cinsiyette ve 1-10 yaş arasında daha sık görülmektedir (4,5). Bu yaş grubunda prekürsör B hücreli ALL daha sık görülmekte ve daha iyi prognoz göstermektedir. Erkek cinsiyet ve hiperlökositoz daha kötü prognoz göstergesidir (6). On yaş üzerinde T hücreli ALL sıklığı artmaktadır (7,8). Literatür ile uyumlu olarak hiperlökositoz, ekstrapedüller tutulum, lenfadenopati ve mediastinel kitle T hücreli ALL grubunda daha sık görülmüştür (7,9), ancak organomegali açısından prekürsör B hücreli ALL grubu ile arasında

anlamli fark saptanmamıştır. Anemi prekürsör B hücreli ALL'de daha fazla görülmüştür. T hücreli ALL sıklığının yıllar içinde azaldığı görülmüştür. 1995 yılında yapılan bir değerlendirmede, ABD ve batı Avrupa ülkelerinde T hücreli ALL sıklığı ortalama %13 olarak bildirilirken, Bulgaristan'da %28, Fransa'da %20, Yunanistan'da %26 ve İtalya'da da %28,1 oranlarında bildirilmiştir (10). Afrika'dan bir yayında 1996-2000 yılları arasında T hücreli ALL oranını %37 olarak bildirilmiştir (11). T hücreli ALL sıklığının, ülkeler arasında ve aynı ülkede yıllar içinde değişiklik göstermesinde ekonomik ve sosyal gelişmişlik yanında coğrafik ve ırksal farklılıklar gibi faktörlerin de rol oynayabileceği düşünülmüştür.

SONUÇ

Akut lenfoblastik lösemi erkeklerde kız cinsiyete göre daha fazla görülmekte, 2-10 yaş arasında sıklığı artmaktadır. Erkek çocuklarda ve 10 yaş üstünde T hücreli ALL sıklığı artmaktadır. Lenfadenomegali, mediastinel kitle, ekstrapedüller tutulum ve hiperlökositoz sıklığı, T hücreli ALL grubunda prekürsör B hücreli ALL grubuna göre anlamli olarak daha fazla saptanmıştır. T hücreli ALL sıklığının yıllar içinde azaldığı bunun gelişmiş ülkelere benzer şekilde sosyoekonomik düzeyde iyileşme ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Teşekkür

Prof. Dr. Leyla Ağaoğlu, Prof. Dr. Ömer Devocioğlu, Prof. Dr. Sema Anak, Prof. Dr. Gülyüz Öztürk, Prof. Dr. Nukhet Tüzüner ve Doç. Dr. Deniz Tuğcu'ya hasta takip ve tedavilerine katkıları dolayısıyla teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest.

Funding: None

KAYNAKLAR

1. Weir EG, Borowitz MJ. Flow cytometry in the diagnosis of acute leukemia. *Seminars in Hematology*. 2001;38(2):124-38.
[https://doi.org/10.1016/S0037-1963\(01\)90046-0](https://doi.org/10.1016/S0037-1963(01)90046-0)
2. Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999; 91(12):1051-8.
<https://doi.org/10.1093/jnci/91.12.1051>
3. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343(2):78-85.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200007133430201>
4. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental Health Perspectives*. 2007;115(1):138-45.
<https://doi.org/10.1289/ehp.9023>
5. Linet MS, Wacholder S, Zahm SH. Interpreting epidemiologic research: lessons from studies of childhood cancer. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 2):218-32.
6. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*: Academic Press; 2016.
7. Pui CH, Behm FG, Singh B, Schell MJ, Williams DL, Rivera GK, et al. Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1990;75(1):174-9.
8. Nachman J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2005;130(2):166-73.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05544.x>
9. Uckun FM, Sensel MG, Sun L, Steinherz PG, Trigg ME, Heerema NA, et al. Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1998;91(3):735-46.
10. Taskov H, Dimitrova E, Serbinova M, Mendisova L, Bobev D. Immunological subtypes of childhood acute lymphoblastic leukemia in Bulgaria. *Leukemia Research*. 1995;19(11):877-81.
[https://doi.org/10.1016/0145-2126\(95\)00075-5](https://doi.org/10.1016/0145-2126(95)00075-5)
11. Dakka N, Bellaoui H, Khattab M, Brahimi-Horn MC, Aoued L, Bouzid N, et al. Immunologic profile and outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Morocco. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2007;29(8):574-80.
<https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181256b8f>