Original Article

Prognostic Value of LPR and NPR for Disease Relapse in Pediatrics Leukemia

Akram Ahangarpour[1], Arash Alghasi[2], Roya Salehi Kahyesh[2], Ali Rahimi[2], Saeed Bitaraf[2], Fatemeh Bineshfar[3]

[1]*Health Research Institute, Diabetes Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvas, Iran*
[2]*Thalassemia and Hemoglobinopathy Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran*
[3]*Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran*

Received: 2026/04/04
Accepted: 2026/05/16

http://dx.doi.org/10.66224/bloodj.23.2.104

Citation:
Ahangarpour A, Alghasi A, Salehi Kahyesh R, Rahimi A, Bitaraf S, Bineshfar F. Prognostic Value of LPR and NPR for Disease Relapse in Pediatrics Leukemia. J Iran Blood Transfus. 2026: 23 (2): 104-113

Correspondence: Salehi Kahyesh, Assistant Professor of Thalassemia & Hemoglobinopathy Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapour University of Medical Sciences.
P.O.Box: 6138933333, Ahvaz, Iran.
Tel: (+98613) 33750416
E-mail:
royaarta@yahoo.com

ABSTRACT

Background and Objectives

Leukemia is the most common childhood malignancy, and disease relapse remains a major determinant of poor survival. Peripheral blood-related inflammatory markers, including lymphocyte-to-platelet ratio (LPR) and neutrophil-to-platelet ratio (NPR), have shown prognostic value in some adult cancers; however, their role in pediatric leukemia remains incompletely understood. This study aimed to investigate the association of LPR and NPR with relapse and survival in children with leukemia.

Materials and Methods

In this retrospective study over a six-year period, 230 children with various types of leukemia were enrolled, of whom 9 patients (3.9%) experienced a relapse. Demographic data including age, sex, blood group, and survival status (alive or deceased) were extracted from medical records. LPR and NPR values were calculated from complete blood count results. Statistical analyses were performed using the Mann-Whitney U test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. Regression analysis was also conducted to assess the association between clinical variables and inflammatory indices.

Results

The mean age of the relapse group (7.82±3.89 years) was higher than that of the non-relapse group (5.73±3.95 years), although this difference was not statistically significant ($p=0.12$). No significant association was found between relapse or survival with sex ($p=0.82$) or blood group ($p=0.27$). Patients with relapse had significantly poorer survival ($p<0.001$). In regression analysis, age showed a significant association with NPR ($p=0.046$), while LPR was not significantly associated with any clinical variable. Neither LPR nor NPR demonstrated predictive value for relapse or mortality.

Conclusions

Although NPR may be associated with some clinical features, neither LPR nor NPR independently predicted relapse or long-term survival. Prospective studies with larger sample sizes are necessary to further clarify the prognostic value of these markers.

Keywords: leukemia, prognosis, relapse, platelets

Copyright © 2025 Journal of Iranian Blood Transfusion, Published by Blood Transfusion Research Center.
This work is licensed under a Creative Common Attribution-Non Commercial 4.0 International license.

فصلنامه پژوهشی خون

دوره ۲۳ شماره ۲ تابستان ۱۴۰۵ (۱۱۳-۱۰۴)

مقاله پژوهشی

ارزش پیش‌بینی کننده LPR و NPR در عود لوسمی کودکان

اکرم آهنگرپور[۱]، آرش القاسی[۲]، رویا صالحی کهیش[۳]، علی رحیمی[۴]، سعید بیطرف[۴]، فاطمه بینش‌فر[۵]

۱- PhD فیزیولوژی ـ استاد پژوهشکده سلامت ـ مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه علوم پزشکی چندی شاپور اهواز ـ اهواز ـ ایران
۲- فوق تخصص خون و سرطان کودکان ـ دانشیار مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی ـ پژوهشکده سلامت دانشگاه علوم پزشکی چندی شاپور اهواز ـ اهواز ـ ایران
۳- PhD انگل‌شناسی ـ استادیار مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی ـ پژوهشکده سلامت دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز ـ اهواز ـ ایران
۴- پزشک عمومی ـ مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی ـ پژوهشکده سلامت دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز ـ اهواز ـ ایران
۵- کارشناس آزمایشگاه ـ بیمارستان بقایی۲ ـ دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز ـ اهواز ـ ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۱/۱۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۲۶

http://dx.doi.org/10.66224/bloodj.23.2.104

Citation:
Ahangarpour A, Alghasi A, Salehi Kahyesh R, Rahimi A, Bitaraf S, Bineshfar F. Prognostic Value of LPR and NPR for Disease Relapse in Pediatrics Leukemia. J Iran Blood Transfus. 2026: 23 (2): 104-113

نویسنده مسئول:
دکتر رویا صالحی کهیش. استادیار مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی ـ پژوهشکده سلامت دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور ـ اهواز ـ ایران
صندوق پستی: ۶۱۳۸۹۳۳۳۳۳
E-mail: *royaarta@yahoo.com*

کد اخلاق:
IR.AJUMS.MEDICINE.REC.1403.039

چکیده

سابقه و هدف

لوسمی شایع‌ترین بدخیمی کودکان است و عود بیماری تأثیر قابل توجهی بر بقای بیماران دارد. شاخص‌های التهابی مرتبط به خون محیطی، از جمله نسبت لنفوسیت به پلاکت (LPR) و نسبت نوتروفیل به پلاکت(NPR)، در برخی سرطان‌های بزرگسالان ارزش پیش‌آگهی نشان داده‌اند؛ با این حال، نقش آن‌ها در لوسمی کودکان به‌طور کامل روشن نیست. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط LPR و NPR با عود و بقای کودکان مبتلا به لوسمی انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه گذشته‌نگر، در یک دوره شش ساله، ۲۳۰ کودک مبتلا به انواع لوسمی، بررسی شدند که از میان آن‌ها ۹ نفر (۳/۹٪) دچار عود شدند. اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، گروه خونی و وضعیت بقا (درقید حیات بودن یا فوت شده)، از پرونده‌های پزشکی استخراج گردید و مقادیر LPR و NPR از نتایج شمارش خون محیطی محاسبه شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از آزمون من‌ویتنی برای متغیرهای پیوسته و آزمون دقیق فیشر برای متغیرهای طبقه‌بندی شده انجام شد. علاوه بر این، از تحلیل رگرسیون برای ارزیابی ارتباط بین متغیرهای بالینی و شاخص‌های التهابی استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین سنی در گروه عود (۷/۸۲±۳/۸۹ سال) بیشتر از گروه بدون عود (۵/۷۳±۳/۹۵ سال) بود، اگرچه این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود (p=۰/۱۲). هیچ ارتباط معناداری بین عود یا بقا با جنسیت (p= ۰/۸۲) یا گروه خونی (p=۰/۲۷) یافت نشد. در بیماران مبتلا به عود، بقا به طور قابل توجهی ضعیف‌تر بود. (p<۰/۰۰۱). در تحلیل رگرسیون، سن ارتباط معناداری با NPR نشان داد (p=۰/۰۴۶)، در حالی که LPR با هیچ متغیر بالینی ارتباط معناداری نداشت. هم چنین نه LPR و نه NPR ارزش پیش‌بینی‌کننده‌ای برای عود یا مرگ و میر نشان ندادند.

نتیجه گیری

اگرچه NPR ممکن است با برخی ویژگی‌های بالینی مرتبط باشد، اما LPR و NPR به طور مستقل قادر به پیش‌بینی عود یا بقای طولانی‌مدت نبودند. انجام مطالعه‌های آینده‌نگر با حجم نمونه بیشتر برای تعیین ارزش پیش‌آگهی این شاخص‌ها توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: لوسمی، پیش‌آگهی، عود، پلاکت‌ها

مقدمه

لوسمی شایع‌ترین بدخیمی در کودکان است و هم‌چنان یکی از علل اصلی مرگ و میر و عوارض در سراسر جهان محسوب می‌شود. دو نوع غالب در کودکان، لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) و لوسمی میلوئیدی حاد (AML) هستند. با وجود پیشرفت‌های درمانی، عود بیماری هم‌چنان یک چالش کلیدی است که بر پیامدهای بقا در کودکان مبتلا تأثیر می‌گذارد (۳-۱).

اخیراً، چندین شاخص التهابی خونی به عنوان نشانگرهای زیستی پیش‌آگهی بالقوه، از جمله نسبت لنفوسیت به پلاکت (LPR) و نسبت نوتروفیل به پلاکت (NPR) مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این پارامترهای ارزان، به راحتی در دسترس هستند و ممکن است نشان‌دهنده تعاملات بین التهاب سیستمیک، عملکرد مغز استخوان و ریزمحیط تومور باشند. مطالعه‌های قبلی ارتباط احتمالی بین چنین نسبت‌هایی با پیش‌آگهی در بدخیمی‌های خونی بزرگسالان را نشان داده‌اند. با این حال، شواهد در جمعیت کودکان هم‌چنان محدود است (۴).

شمارش کامل خون (CBC) یک آزمایش آسان، زمان‌بر و مقرون به صرفه است که به طور گسترده در دسترس می‌باشد و در تشخیص و پایش انواع بیماری‌های پزشکی اهمیت دارد (۶، ۵). کاربردهای جدید CBC، با تمرکز بر نسبت بین انواع مختلف سلول‌های خونی، در بسیاری از اختلالات پزشکی مانند عفونت‌ها، بیماری‌های التهابی، اورژانس‌های جراحی، عوارض بعد از عمل و حوادث قلبی ـ عروقی در حال بررسی است (۱۰-۷). علاوه بر این، با توجه به اهمیت روزافزون سلول‌های ایمنی و التهابی که ریزمحیط تومور را تشکیل می‌دهند، مطالعه‌های متعددی اهمیت نسبت‌های بین سلول‌های خونی مختلف را به عنوان یک عامل پیش‌آگهی در انواع تومورهای جامد گزارش کرده‌اند (۱۱).

پایش نشانگرهای التهابی مانند نسبت لنفوسیت به پلاکت (LPR) و نسبت نوتروفیل به پلاکت (NPR) در کودکان مبتلا به لوسمی بسیار مهم است. بررسی این نشانگرها می‌تواند به درک بهتر تعاملات بین سیستم ایمنی و تومور کمک کند (۱۲). این مطالعه با هدف ارزیابی ارتباط بین LPR و NPR و عود بیماری در کودکان مبتلا به لوسمی بستری در بیمارستان بقایی۲ بین سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۳ انجام شد. درک این ارتباطات ممکن است طبقه‌بندی خطر را بهبود بخشد، مدیریت بیمار را بهینه کند و به نتایج درمانی بهتر در این جمعیت آسیب‌پذیر کمک کند. علاوه بر این، این کار زمینه را برای تحقیقات آینده در مورد ارتباط پیش‌آگهی نشانگرهای التهابی در لوسمی کودکان فراهم می‌کند و ممکن است درک ما از عوامل مؤثر بر عود بیماری را افزایش دهد.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه و جمعیت:

این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر در بیمارستان بقایی۲، اهواز، بین ژانویه ۲۰۱۷ و دسامبر ۲۰۲۳ انجام شد. این مطالعه شامل بیماران کودک (کمتر از ۱۸ سال) با تشخیص قطعی لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) یا لوسمی میلوئیدی حاد (AML) بود. بیماران واجد شرایط دارای مدارک بالینی کامل، پارامترهای شمارش کامل خون (CBC) پایه در زمان تشخیص قبل از شروع شیمی‌درمانی (از آزمایشگاه بیمارستان بقایی۲) و اطلاعات پی‌گیری مستند در مورد عود و وضعیت بقا بودند. بیمارانی که پرونده پزشکی ناقص، بیماری‌های التهابی یا خود ایمنی مزمن هم‌زمان یا داده‌های خونی از دست رفته داشتند، از مطالعه حذف شدند. مدت زمان پی‌گیری و پایش بیماران طبق پروتکل‌های درمانی، از جمله ارزیابی‌های بالینی، ارزیابی مغز استخوان و شمارش دوره‌ای خون محیطی در طول شیمی‌درمانی و ویزیت‌های پی‌گیری، به طور منظم به مدت ۲۴-۹ ماه بودند.

جمع‌آوری داده‌ها و متغیرها:

متغیرهای جمعیت‌شناختی و بالینی از پرونده‌های پزشکی، از جمله سن در زمان تشخیص، جنس، گروه خونی ABO ، زیرگروه لوسمی (ALL) یا (AML)، وضعیت عود و وضعیت بقا استخراج شدند. شاخص‌های خونی پایه از نتایج CBC انجام شده در زمان تشخیص، قبل از شروع درمان به دست آمدند. نسبت‌های زیر محاسبه شدند:

تعداد مطلق لنفوسیت/تعداد پلاکت= نسبت لنفوسیت به پلاکت (LPR)

تعداد مطلق نوتروفیل/تعداد پلاکت= نسبت نوتروفیل به پلاکت (NPR)

تعاریف پیامد:

عود بیماری به صورت ظهور مجدد بلاست‌های لوسمی در مغز استخوان (>۵٪)، خون محیطی یا نواحی خارج از

مغز استخوان پس از دستیابی به بهبودی کامل تعریف شد. بقای کلی (OS) به صورت زمان از تشخیص تا مرگ به هر علتی یا آخرین پیگیری تعریف شد.

متغیرهای مخدوش‌کننده:

برای به حداقل رساندن سوگیری، مخدوش‌کننده‌های بالقوه اصلی که بر نشانگرهای التهابی یا پیامدهای لوسمی تأثیر می‌گذارند، ثبت و در صورت لزوم در تجزیه و تحلیل رگرسیون گنجانده شدند. این عوامل مخدوش‌کننده شامل موارد زیر بودند:

سن در زمان تشخیص، جنسیت، زیر گروه لوسمی ALL در مقابلAML، تعداد گلبول‌های سفید خون در شروع مطالعه، وجود عفونت در زمان تشخیص، تعداد پلاکت‌ها و ناهنجاری‌های نوتروفیل/ لنفوسیت،تغییرات پروتکل درمان و بیماری‌های زمینه‌ای همراه

تحلیل آماری:

تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام شد. متغیرهای پیوسته به صورت میانگین ± انحراف معیار (SD) و متغیرهای دسته‌بندی شده به صورت فراوانی و درصد بیان شدند. مقایسه گروه‌ها با استفاده از آزمون‌های t مستقل یا کای دو در صورت لزوم انجام شد. اندازه‌های اثر با استفاده از Cohen's d برای متغیرهای پیوسته و Cramer's V برای ارتباطات دسته‌بندی شده محاسبه شدند. برای بررسی بیشتر عوامل مرتبط با تغییرات در شاخص‌های التهابی، تحلیل رگرسیون با LPR و NPR به عنوان متغیرهای وابسته و ویژگی‌های جمعیت‌شناختی (مانند سن و جنس) به عنوان متغیرهای مستقل انجام شد. علاوه بر این، از مدل‌های رگرسیون خطی چندگانه برای بررسی ارتباط بین ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی پایه (مانند سن، جنس، زیرگروه لوسمی) و مقادیر اولیه LPR و NPR در زمان تشخیص استفاده شد. با توجه به تعداد محدود موارد عود، یافته‌های رگرسیون با احتیاط تفسیر شدند. تحلیل بقای کاپلان - مایر برای مقایسه توزیع بقا بین گروه‌های عود انجام شد. مقدار $p< ۰/۰۵$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد. به دلیل تعداد کم موارد عود، از آزمون دقیق فیشر برای مقایسه‌های طبقه‌بندی شده استفاده شد. علاوه بر این، از Firth's penalized logistic regression کاهش سوگیری در نمونه‌های کوچک و ارائه تخمین‌های قابل اعتمادتر برای پیش‌بینی عود استفاده شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های پایه:

در مجموع ۲۳۰ بیمار کودک مبتلا به لوسمی حاد مورد بررسی قرار گرفتند که ۹ نفر (۳/۹٪) از آن‌ها در طول پی‌گیری عود بیماری را تجربه کردند. میانگین سنی بیماران بدون عود ۵/۷۳ ± ۳/۹۵ سال بود، در مقایسه با ۷/۸۲ ± ۳/۸۹سال در بیماران با عود. اگرچه گروه عود به طور متوسط مسن‌تر بودند، اما این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود (p= ۰/۱۲) . اندازه اثر سن Cohen's d = ۰/۵۳ تفاوت متوسطی را نشان داد.

تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک هیچ ارتباط معناداری بین سن و خطر عود نشان نداد (OR= ۱/۱۸ ، ۹۵٪ CI: ۰/۴-۲۹/۸۴ ، p= ۰/۲۹). عود در ۳ بیمار زن و ۶ بیمار مرد رخ داد. توزیع جنسی بین گروه‌های عود تفاوت معناداری نداشت، (p = ۰/۸۲). نسبت شانس تخمین زده شده نیز هیچ تفاوت معناداری در خطر عود بین مردان و زنان نشان نداد (OR= ۱/۰۳ ، ۹۵٪ CI: ۰/۳-۳۱/۴۱ ، p= ۰/۸۲). به طور مشابه، گروه خونی ABO هیچ ارتباط آماری معناداری با عود نشان نداد (p= ۰/۲۷) . تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک نیز به طور مشابه هیچ ارتباط معناداری بین گروه خونی و خطر عود بیماری نشان نداد (OR= ۱/۱۲ ، ۹۵٪ CI: ۰/۴۷ -۲/۶۵ ، p= ۰/۲۷). ویژگی‌های پایه در جدول خلاصه شده‌اند (جدول ۱). اندازه اثر سن (Cohen's d) و محاسبه Cohen's d=-۰/۵۳ به دلیل میانگین بالاتر گروه عود، تفاوت جهت‌داری را نشان داد. این مقدار نشان دهنده یک اثر متوسط است؛ یعنی، اگرچه سن از نظر آماری معنادار نبود، اما تأثیر بالینی نسبتاً معناداری در تمایز دو گروه دارد. توزیع جنسیتی از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت (p = ۰/۸۲). هم‌چنین تفاوت معناداری بین گروه‌های خونی در بیماران با و بدون عود وجود نداشت (p = ۰/۲۷). به دلیل عدم وجود تفاوت‌های معنادار و تعداد کم عودها، اندازه اثر برای گروه خونی از نظر بالینی قابل تفسیر نیست.

تحلیل بقا:

در مقابل، وضعیت بقا ارتباط معناداری با عود بیماری نشان داد. در میان بیمارانی که زنده بودند، تنها ۴ مورد عود بیماری را تجربه کردند، در حالی که ۵ مورد عود در میان

جدول۱: ویژگی‌های جمعیت‌شناسی بیماران

متغیر		فراوانی موارد بدون عود	فراوانی موارد عود	p value*	Odds Ratio (OR)	فاصله اطمینان ٪۹۵	p value**
سن (**Mean ± SD**)		۵/۷۳ ± ۳/۹۵	۷/۸۲ ± ۳/۸۹	۰/۱۲	۱/۱۸	۰/۲۹ -۴/۸۴	۰/۲۹
جنسیت	دختر	۸۲	۳	۰/۸۲	۱/۰۳	۰/۳-۳۱/۴۱	۰/۸۲
	پسر	۱۳۹	۶				
گروه خون	A^+	۵۰	۲	۰/۲۷	۱/۱۲	۰/۴۷ -۲/۶۵	۰/۲۷
	A^-	۴	۰				
	AB^+	۱۸	۰				
	AB^-	۲	۱				
	B^+	۴۹	۱				
	B^-	۸	۰				
	O^+	۷۵	۵				
	O^-	۱۰	۰				
بقا	در قید حیات	۲۰۱	۴	۰/۰۲	۱۲/۵۶	۳/۱۲ -۵۰/۵۸	۰/۰۰۸
	فوت شده	۲۰	۵				

نسبت‌های شانس و فواصل اطمینان با استفاده از Firth penalized logistic regression برای بررسی تعداد کم رویدادهای عود (n= ۹) تخمین زده شدند. سن به عنوان یک متغیر پیوسته در نظر گرفته شد. متغیرهای دسته‌بندی‌شده نسبت به گروه‌های مرجع خود تجزیه و تحلیل شدند.

*مقادیر p با استفاده از آزمون Mann–Whitney U برای متغیرهای پیوسته و آزمون دقیق فیشر برای متغیرهای دسته‌بندی‌شده محاسبه شدند.

**مقادیر p حاصل از تحلیل رگرسیون لجستیک

بیماران فوت شده رخ داد. این تفاوت از نظر آماری معنادار بود (p< ۰/۰۱). تجزیه و تحلیل رگرسیون هم‌چنین تأیید کرد که عود بیماری به شدت با مرگ و میر مرتبط است، و بیماران فوت شده به طور قابل توجه شانس بالاتری در رابطه با عود بیماری داشتند (OR= ۱۲/۵۶ ، ۵۰/۵۸- ٪۹۵ CI: ۳/۱۲ ، p< ۰/۰۰۱).

مرگ و میر در بین بیمارانی که عود بیماری داشتند در مقایسه با بیمارانی که عود نداشتند، بیشتر رخ داد (۱۴/۸۰ = χ^2) ، (p< ۰/۰۰۱) اندازه اثر (Cramer's V= ۰/۲۵) نشان‌دهنده ارتباط کوچک تا متوسط بود.

تحلیل بقا کاپلان- مایر، احتمال بقا را در بیماران مبتلا به عود بیماری در مقایسه با بیماران غیر عود کننده به طور قابل توجهی کاهش داد (log-rank p< ۰/۰۰۱)(نمودار ۱).

ارتباط LPR و NPR با پیامدهای بالینی:

LPR و NPR ارتباط معناداری با وضعیت بقا در بیماران مبتلا به انواع لوکمی نداشتند. به طور مشابه، هیچ ارتباط معناداری بین این شاخص‌های التهابی و عود بیماری در هیچ یک از زیرگروه‌های لوسمی مشاهده نشد (p> ۰/۰۵). نسبت‌های شانس و فواصل اطمینان در جدول ۲ ارائه شده است.

تحلیل‌های رگرسیون:

پیش‌بینی‌کننده LPR:

تحلیل رگرسیون خطی چند متغیره نشان داد که سن، جنس، وضعیت عود و وضعیت بقا ارتباط معناداری با LPR نداشتند (p> ۰/۰۵). سن به سطح معنادار آماری نزدیک شد، اما به آستانه نرسید (p= ۰/۰۶۱).

پیش‌بینی‌کننده NPR:

در مقابل، سن تنها متغیری بود که به طور قابل توجهی با NPR مرتبط بود (β= ۰/۰۲، ۰/۰۳- ۰/۰۱ :CI ٪۹۵ ، p= ۰/۰۴۶)، که نشان می‌دهد NPR با افزایش سن افزایش می‌یابد. هیچ ارتباط معناداری برای جنس، عود یا وضعیت

بقا یافت نشد. نتایج رگرسیون دقیق در جدول ارائه شده است (جدول ۳).

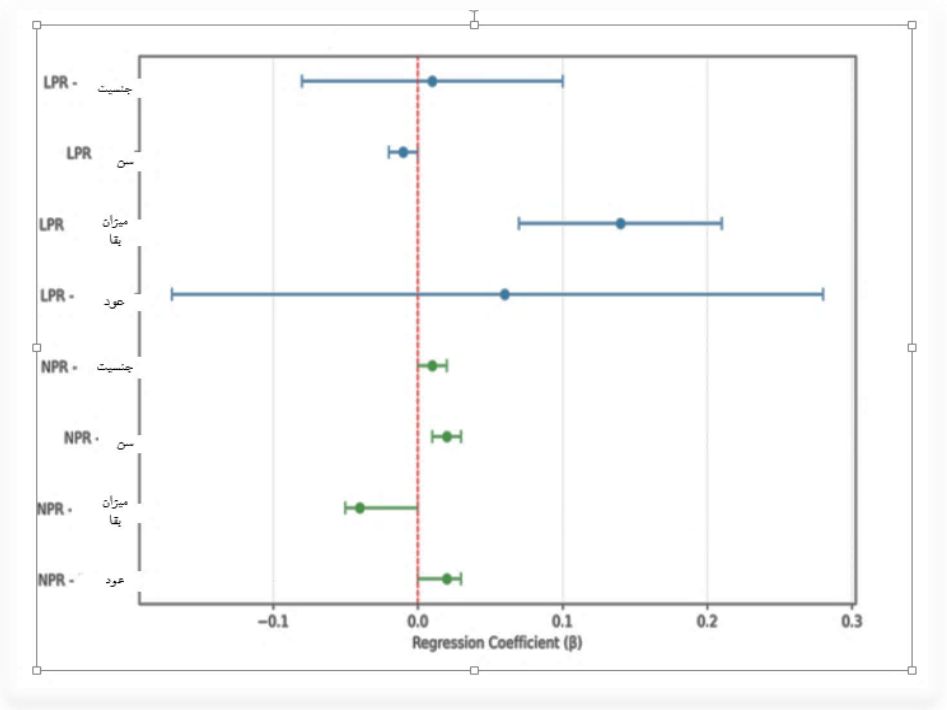
از بین ۲۳۰ کودک مورد مطالعه، ۹ نفر (۳/۹٪) دچار عود بیماری شدند. عود بیماری ارتباط معناداری با سن (p= ۰/۱۲)، جنسیت (p= ۰/۸۲) یا گروه خونی (p= ۰/۲۷) ABO نداشت. با این حال، عود بیماری به شدت با مرگ و میر مرتبط بود؛ نسبت بیماران فوت شده در گروه عود کننده به طور قابل توجهی بیشتر از گروه بدون عود بود (p< ۰/۰۱)(جدول ۲).

جدول ۲: ارتباط بین نمرات پیش‌آگهی (LPR و NPR) و وضعیت بقا بر اساس نوع لوسمی

متغیر	ضریب تغییرات	فاصله اطمینان کمتر از ۹۵٪	فاصله اطمینان بیشتر از ۹۵٪	p-value
LPR در ALL	۰/۷۵۶	۰/۲۴	۲/۴۲	۰/۶۳۷
LPR در AML	۰/۸۲۶	۰/۰۱	۲۴/۰	۰/۹۵۱
NPR در ALL	۴/۲۶۸	۰/۶۴	۲۸/۵	۰/۱۳۵
NPR در AML	۰/۰۰	۰/۰۰	۳۰/۵	۰/۵۴۲

جدول ۳: نتایج تحلیل رگرسیون برای پیش‌بینی متغیر وابسته نسبت لنفوسیت به پلاکت و نوتروفیل

متغیر		ضریب تغییرات	فاصله اطمینان کمتر از ۹۵٪	فاصله اطمینان بیشتر از ۹۵٪	p-value
نسبت لنفوسیت به پلاکت	جنسیت	۰/۰۱	- ۰/۰۸	۰/۱۰	۰/۸۰۱
	سن	- ۰/۰۱	- ۰/۰۲	۰/۰	۰/۰۶۱
	وضعیت بقا	۴/۲۶۸	۰/۰۷	۰/۲۱	۰/۳۳۶
	عود	۰/۰۶	- ۰/۱۷	۰/۲۸	۰/۶۱۹
نسبت نوتروفیل به پلاکت	جنسیت	۰/۰۱	۰/۰۰	۰/۰۲	۰/۵۳
	سن	۰/۰۲	۰/۰۱	۰/۰۳	۰/۰۴۶
	وضعیت بقا	- ۰/۰۴	- ۰/۰۵	۰/۰۰	۰/۷۲۳
	عود	۰/۰۲	۰/۰۰	۰/۰۳	۰/۲۵۱



نمودار ۱: ارتباط سن، جنسیت، عود و بقا با میزان LPR و NPR

بحث

این مطالعه ارتباط پیش‌آگهی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی، توزیع گروه خونی ABO و شاخص‌های خونی مبتنی بر التهاب را در گروهی متشکل از ۲۳۰ کودک مبتلا به لوسمی حاد ارزیابی کرد. در مجموع، میزان عود در جمعیت ما نسبتاً پایین (۳/۹٪) و نتایج بقا مطلوب بود که نشان‌دهنده کنترل مؤثر بیماری تحت پروتکل‌های درمانی فعلی است. اگرچه بیمارانی که عود را تجربه کردند، به طور متوسط سن بیشتری نسبت به بیمارانی که عود نداشتند، داشتند، اما این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود. با این وجود، اندازه اثر متوسط مشاهده شده ممکن است نشان‌دهنده یک روند بالینی بالقوه باشد، که نشان می‌دهد سن هنوز هم می‌تواند نقش مؤثری در خطر عود داشته باشد و تحقیقات بیشتر در گروه‌های بزرگتر را ضروری می‌کند. مطالعات قبلی که رابطه بین سن و عود در لوسمی کودکان را بررسی کرده‌اند، نتایج ناهمگنی داشته‌اند، به طوری که برخی سن را به عنوان یک عامل تعدیل‌کننده خطر در زیرگروه‌های خاص گزارش کرده‌اند، در حالی که برخی دیگر هیچ ارتباط ثابتی نیافته‌اند (۱۴، ۱۳).

در مطالعه حاضر، نه توزیع جنسیت و نه توزیع گروه‌های خونی ABO ارتباط معناداری با عود یا پیامدهای بقا نشان ندادند. این یافته‌ها با اکثر مطالعه‌های سرطان خون کودکان مطابقت دارد، که عموماً تأثیر پیش‌آگهی جنسیت یا گروه خونی ABO را بر پیشرفت بیماری یا بقا، حداقل یا هیچ گزارش می‌کنند (۱۶-۱۴). اگرچه آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO در زیست‌شناسی و پیش‌آگهی چندین بدخیمی، به ویژه تومورهای جامد، نقش داشته‌اند، شواهد فزاینده نشان می‌دهد که نقش آن‌ها در بدخیمی‌های خونی مانند سرطان خون محدود است و بعید است که تأثیر قابل توجهی بر عود یا پیشرفت بیماری داشته باشند.

یکی از مهم‌ترین یافته‌های این مطالعه، ارتباط قوی بین عود و مرگ و میر بود. کودکانی که عود را تجربه کردند، در مقایسه با کودکانی که در بهبودی باقی ماندند، به طور قابل توجهی میزان مرگ و میر بالاتری داشتند. این مشاهده، این مفهوم تثبیت شده را تقویت می‌کند که عود هم‌چنان مهم‌ترین عامل پیش‌آگهی نامطلوب در لوسمی دوران کودکی است. علی‌رغم پیشرفت‌های قابل توجه در شیمی‌درمانی تطبیقی با ریسک، درمان‌های هدفمند و مراقبت‌های حمایتی، عود؛ همچنان عامل اصلی تعیین‌کننده بقای طولانی مدت در لوسمی کودکان است.

مشاهدات مشابهی به طور مداوم در مطالعه‌های گروهی بزرگ بین‌المللی گزارش شده است، که در آن‌ها عود با کاهش قابل توجه بقای بیماران در مقایسه با بیمارانی که بهبودی پایدار را حفظ می‌کنند، همراه است (۲۴-۱۷).

برخلاف عود بیماری، شاخص‌های خونی مبتنی بر التهاب که در این مطالعه ارزیابی شدند، به ویژه نسبت لنفوسیت به پلاکت (LPR) و نسبت نوتروفیل به پلاکت (NPR)، ارتباط معناداری با عود یا بقا نشان ندادند. اگرچه نشانگرهای التهابی سیستمیک مانند نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR)، نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) و شاخص‌های مرتبط به طور گسترده به عنوان نشانگرهای پیش‌آگهی در سرطان‌های بزرگسالان، از جمله بدخیمی‌های خونی و تومورهای توپر، مورد بررسی قرار گرفته‌اند، اما ارزش پیش‌آگهی آن‌ها در لوسمی کودکان هم‌چنان نامشخص است. مطالعه‌های متعددی در انکولوژی بزرگسالان نشان داده‌اند که نسبت‌های التهابی بالا ممکن است نشان‌دهنده التهاب مرتبط با تومور، اختلال در تنظیم ایمنی یا پاسخ‌های استرس سیستمیک باشد که با شدت بیماری و پیامدهای بقای ضعیف‌تر مرتبط هستند. با این حال، یافته‌های ما نشان می‌دهد که چنین روابطی ممکن است به طور مستقیم برای جمعیت‌های لوسمی کودکان قابل اجرا نباشد.

لوسمی دوران کودکی عموماً در مقایسه با بسیاری از سرطان‌های بزرگسالان، زیست‌شناسی بیماری همگن‌تری را نشان می‌دهد و کودکان معمولاً بیماری‌های التهابی مزمن کمتری دارند که می‌توانند بر نشانگرهای التهابی سیستمیک تأثیر بگذارند. علاوه بر این، رژیم‌های شیمی‌درمانی فشرده اغلب باعث نوسانات قابل توجهی در تعداد سلول‌های خون محیطی، از جمله نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و پلاکت‌ها می‌شوند. این تغییرات مرتبط با درمان ممکن است الگوهای التهابی پایدار را مبهم کرده و قابلیت اطمینان پیش‌آگهی نسبت‌های التهابی مشتق از خون محیطی را در بیماران کودک کاهش دهند (۲۴-۱۱).

جالب توجه است که سن در این مطالعه، ارتباط معناداری با NPR نشان داد. این مشاهده ممکن است نشان‌دهنده بلوغ ایمونولوژیکی مرتبط با سن باشد که بر فعالیت نوتروفیل‌ها، عملکرد پلاکت‌ها و پاسخ‌های التهابی سیستمیک در دوران کودکی و نوجوانی تأثیر می‌گذارد. تغییرات در رشد سیستم ایمنی، از جمله تغییرات در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و مسیرهای سیگنالینگ التهابی،

می‌تواند تا حدی رابطه مشاهده شده بین افزایش سن و مقادیر بالاتر NPR را توضیح دهد. با این حال، از آن جا که NPR با عود یا پیامدهای بقا مرتبط نبود، اهمیت بالینی این یافته محدود به نظر می‌رسد و ممکن است در درجه اول نشان دهنده یک پدیده فیزیولوژیکی باشد تا یک پدیده خاص بیماری.

نتایج کلی بقا مشاهده شده در این مطالعه دلگرم‌کننده و مطابق با داده‌های بین‌المللی گزارش‌شده قبلی بود که نشان می‌داد میزان بقای طولانی‌مدت در لوسمی حاد کودکان در صورت درمان با پروتکل‌های سازگار با ریسک معاصر بیش از ۸۰ تا ۸۵ درصد است (۲۷-۲۵). میزان عود نسبتاً پایین مشاهده شده در گروه ما ممکن است نشان‌دهنده اجرای مؤثر پروتکل‌های درمانی استاندارد و بهبود در اقدامات مراقبت‌های حمایتی باشد. با این وجود، ارتباط واضح بین عود و مرگ و میر، اهمیت مداوم تشخیص زودهنگام و مدیریت تهاجمی بیماری عودکننده را به منظور بهبود پیامدهای بلندمدت برجسته می‌کند.

روی هم رفته، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که نسبت‌های مبتنی بر التهاب محیطی مانند LPR و NPR ممکن است کاربرد محدودی در پیش‌آگهی سرطان خون کودکان داشته باشند. در حالی که این شاخص‌ها به عنوان نشانگرهای پیش‌آگهی در چندین بدخیمی بزرگسالان نویدبخش بوده‌اند، یافته‌های ما نشان می‌دهد که آن‌ها به طور قابل اعتمادی عود یا بقا را در کودکان مبتلا به سرطان خون حاد پیش‌بینی نمی‌کنند. بنابراین، تحقیقات آینده باید بر ادغام نشانگرهای التهابی با شاخص‌های پیش‌آگهی تثبیت شده، از جمله بیماری باقی‌مانده حداقل (MRD)، ناهنجاری‌های سیتوژنتیکی و عوامل خطر مولکولی، تمرکز کنند تا مدل‌های پیش‌آگهی جامع‌تر و دقیق‌تری برای سرطان خون کودکان ایجاد شود.

این مطالعه چندین محدودیت دارد که باید به آن‌ها توجه شود. اول، طراحی گذشته‌نگر ممکن است توانایی کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده بالقوه را محدود کرده باشد. دوم، تعداد نسبتاً کم موارد عود، قدرت آماری را برای تشخیص ارتباطات ظریف بین شاخص‌های التهابی و پیامدهای بالینی کاهش داده است. بنابراین، ارتباط مرزی مشاهده شده بین سن و NPR باید با احتیاط تفسیر شود، زیرا حجم نمونه محدود و اهمیت آماری حاشیه‌ای، این احتمال را افزایش می‌دهد که این یافته ممکن است منعکس‌کننده تغییرات تصادفی باشد تا یک رابطه بیولوژیکی واقعی. علاوه بر این، NPR تحت تأثیر تعداد نوتروفیل‌ها و پلاکت‌ها قرار دارد که خود آن‌ها نیز ممکن است تحت تأثیر عوامل مختلف بالینی و مرتبط با درمان قرار گیرند. علاوه بر این، ماهیت تک مرکزی مطالعه ممکن است تعمیم‌پذیری یافته‌ها را محدود کند. عوامل پیش‌آگهی بیولوژیکی مهم، از جمله وضعیت بیماری باقیمانده حداقل (MRD) و زیرگروه‌های سیتوژنتیکی یا مولکولی، برای تجزیه و تحلیل در دسترس نبودند. محدودیت دیگر این است که بیماران مبتلا به AML و ALL در یک گروه واحد تجزیه و تحلیل شدند. اگرچه این بیماری‌ها از نظر ویژگی‌های بیولوژیکی و سیر بالینی متفاوت هستند، اما تعداد محدود موارد عود مانع از تجزیه و تحلیل قوی زیرگروه‌ها شد. مطالعه‌های چند مرکزی آینده با جمعیت‌های بزرگتر بیمار و ارزیابی طولی نشانگرهای زیستی التهابی برای روشن شدن بهتر نقش بالقوه التهاب سیستمیک در پیشرفت و پیش‌آگهی لوسمی کودکان مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که شاخص‌های ساده مبتنی بر التهاب که از شمارش‌های روتین خون (LPR و NPR) به دست می‌آیند، ارزش پیش‌آگهی برای عود یا بقا در لوسمی کودکان نشان نمی‌دهند. در مقابل، عود بیماری همچنان قوی‌ترین عامل تعیین‌کننده مرگ و میر است که اهمیت نظارت بالینی دقیق و مدیریت به موقع موارد عود را برجسته می‌کند. این نتایج نشان می‌دهد که نسبت‌های هماتولوژیک، بعید است که از طبقه‌بندی خطر در لوسمی کودکان پشتیبانی کنند و رویکردهای جامع‌تری - ادغام پارامترهای بالینی، مولکولی و پاسخ به درمان - برای اصلاح ارزیابی پیش‌آگهی مورد نیاز است. مطالعه‌های چند مرکزی آینده با گروه‌های بزرگتر و ارزیابی سریالی نشانگرهای زیستی ممکن است به روشن شدن نقش التهاب سیستمیک در لوسمی کودکان کمک کند.

حمایت مالی

این تحقیق بدون تخصیص بودجه به تصویب رسیده و انجام شده است.

ملاحظات اخلاقی

این تحقیق با کد اخلاق IR.AJUMS.MEDICINE.REC.1403.039 در دانشگاه

علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز ثبت شده است.

عدم تعارض منافع

نویسندگان اظهار می‌دارند که هیچ گونه تعارض منافعی در مطالعه وجود ندارد.

نقش نویسندگان

دکتر اکرم آهنگرپور: همکاری در انجام پژوهش
دکتر آرش القاسی: نظارت بر مطالعه
دکتر رویا صالحی کهیش: طراحی مطالعه، نگارش مقاله و تحلیل داده‌ها
دکتر علی رحیمی: جمع‌آوری داده‌ها
دکتر سعید بیطرف: مشاور آمار
فاطمه بینش‌فر: جمع‌آوری داده‌ها

تشکر و قدردانی

این مطالعه در دانشگاه جندی شاپور اهواز تصویب شده است. نویسندگان این مقاله، از کادر پرستاری، پرسنل آزمایشگاه و مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقایی ۲ اهواز به دلیل همکاری صمیمانه در اجرای این پژوهش تشکر می‌نمایند.

References:

1- De Rooij JD, Zwaan CM, Van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. J Clin Med. 2015 Jan 9; 4(1): 127-49. [DOI:10.3390/jcm4010127] [PMID] [PMCID]
2- Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. Pediatr Int. 2016 Feb; 58(2): 71-80. [DOI:10.1111/ped.12865] [PMID]
3- Rubnitz JE, Kaspers GJ. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2021 Sep 23; 138(12): 1009-18. [DOI:10.1182/blood.2021011694] [PMID]
4- Rugambwa TK, Abdihamid O, Zhang X, Peng Y, Cai C, Shen H, *et al*. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as potential predictive markers of treatment response in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2023 Oct 26; 13: 1181248. [DOI:10.3389/fonc.2023.1181248] [PMID] [PMCID]
5- Creutzig U, Kutny MA, Barr R, Schlenk RF, Ribeiro RC. Acute myelogenous leukemia in adolescents and young adults. Pediatr blood cancer. 2018 Sep; 65(9): e27089. [DOI:10.1002/pbc.27089] [PMID] [PMCID]
6- Zhou D , Yang H, Zeng L, Yang W, Guo F, Cui W ,*et al* .Calculated inflammatory markers derived from complete blood count results, along with routine laboratory and clinical data, predict treatment failure of acute peritonitis in chronic peritoneal dialysis patients. Ren Fail. 2023 Dec; 45(1) :2179856. [DOI:10.1080/0886022X.2023.2179856] [PMID] [PMCID]
7- Agnello L, Giglio RV, Bivona G, Scazzone C, Gambino CM, lacona A, *et al*. The value of a complete blood count (CBC) for sepsis diagnosis and prognosis. Diagnostics. 2021 Oct 12 ;11(10): 1881. [DOI:10.3390/diagnostics11101881] [PMID] [PMCID]
8- Kamyab A, Cook J, Sawhney S, Milshteyn M, Mittal V. The Role of a Complete Blood Count with Differential for the Surgeon. Am Surg. 2012 Apr; 78(4): 493-5. [DOI:10.1177/000313481207800445] [PMID]
9- Delgado-Corcoran C, Bodily S, Frank DU, Witte MK, Castillo R, Bratton SL. Reducing blood testing in pediatric patients after heart surgery: a quality improvement project. Pediatr Crit Care Med. 2014 Oct; 15(8): 756-61. [DOI:10.1097/PCC.0000000000000194] [PMID]
10- Seo IH, Lee YJ. Usefulness of complete blood count (CBC) to assess cardiovascular and metabolic diseases in clinical settings: a comprehensive literature review. Biomedicines. 2022 Oct 25; 10(11): 2697. [DOI:10.3390/biomedicines10112697] [PMID] [PMCID]
11- Sadovsky M, Feller AA, Martynova EA, Chernyaev DV, Semenov EV, Slepov EV, *et al*. CBC effectively stratifies the patients with different types of malignant tumors. Journal of Physics: Conference Series. 2020 Nov 1; 1679 (4): 042019. IOP Publishing. [DOI:10.1088/1742-6596/1679/4/042019]
12- Tan S, Day D, Nicholls SJ, Segelov E. Immune checkpoint inhibitor therapy in oncology: current uses and future directions: JACC: cardioOncology state-of-the-art review. JACC Cardio Oncol .2022 Dec; 4(5): 579-97. [DOI:10.1016/j.jaccao.2022.09.004] [PMID] [PMCID]
13- Van Weelderen RE, Klein K, Natawidjaja MD, De Vries R, Kaspers GJ. Outcome of pediatric acute myeloid leukemia (AML) in low-and middle-income countries: a systematic review of the literature. Expert Rev Anticancer Ther. 2021 Jul 3; 21(7): 765-80. [DOI:10.1080/14737140.2021.1895756] [PMID]
14- Elzein HO. Association of leukemia with ABO blood group distribution and discrepancy: A Review Article. Cureus. 2024 Mar 24; 16(3): e56812. [DOI:10.7759/cureus.56812] [PMID] [PMCID]
15- Rothenberg-Thurley M, Amler S, Goerlich D, Köhnke T, Konstandin NP, Schneider S, *et al*. Persistence of pre-leukemic clones during first remission and risk of relapse in acute myeloid leukemia. Leukemia. 2017 Dec 18:1-27. [DOI:10.1038/leu.2017.350] [PMCID]
16- Lo MY, Tsai XC, Lin CC, Tien FM, Kuo YY, Lee WH, Peng YL, Liu MC, Tseng MH, Hsu CA, Chen JC. Validation of the prognostic significance of the 2022 European LeukemiaNet risk stratification system in intensive chemotherapy-treated treated aged 18 to 65 years patients with de novo acute myeloid leukemia. American journal of hematology. 2023 May;98(5):760-9. [DOI:10.1002/ajh.26892] [PMID]
17- Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, Biondi A,

Borowitz M, Campbell M, Cario G, Cazzaniga G, Escherich G, Harrison CJ, Heyman M. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2022 Mar 24;139(12):1785-93. [DOI:10.1182/blood.2021012328] [PMID] [PMCID]

18- Mushtaq MU, Chaudhary SG, Murthy GS, Hall AC, Atallah EL, Mattison RJ. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Blood. 2018 Nov 29;132:5246. [DOI:10.1182/blood-2018-99-112204]

19- Kumarasamy C, Sabarimurugan S, Madurantakam RM, Lakhotiya K, Samiappan S, Baxi S, Nachimuthu R, Gothandam KM, Jayaraj R. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer-A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine. 2019 Jun 1;98(24):e14834. [DOI:10.1097/MD.0000000000014834] [PMID] [PMCID]

20- Kahn JM, Keegan TH, Tao L, Abrahão R, Bleyer A, Viny AD. Racial disparities in the survival of American children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia, acute myelogenous leukemia, and Hodgkin lymphoma. Cancer. 2016 Sep 1;122(17):2723-30. [DOI:10.1002/cncr.30089] [PMID] [PMCID]

21- Queiroz MP, Costa LD, Lisboa ES, Silva SN, Azambuja AP, Nunes EC, Bendlin RM. Survival benefit of pediatric-based regimen for adults with acute lymphoblastic leukemia: A single-center retrospective cohort. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2023 Jul 9;45(suppl 2):S18-24. [DOI:10.1016/j.htct.2021.08.016] [PMID] [PMCID]

22- Huang JY, Wang R, Gao YT, Yuan JM. ABO blood type and the risk of cancer-Findings from the Shanghai Cohort Study. PloS one. 2017 Sep 7;12(9):e0184295. [DOI:10.1371/journal.pone.0184295] [PMID] [PMCID]

23- Ansarian MA, Fatahichegeni M, Ren J, Wang X. Sex and Gender in Myeloid and Lymphoblastic Leukemias and Multiple Myeloma: From Molecular Mechanisms to Clinical Outcomes. Current Oncology. 2025 Mar 31;32(4):204. [DOI:10.3390/curroncol32040204] [PMID] [PMCID]

24- Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, Šeruga B, Ocana A, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2014 Jul 1;23(7):1204-12. [DOI:10.1158/1055-9965.EPI-14-0146] [PMID]

25- Pui CH, Yang JJ, Bhakta N, Rodriguez-Galindo C. Global efforts toward the cure of childhood acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet Child & Adolescent Health. 2018 Jun 1;2(6):440-54. [DOI:10.1016/S2352-4642(18)30066-X] [PMID] [PMCID]

26- Schüller SS, Barman S, Mendez-Giraldez R, Soni D, Daley J, Baden LR, Levy O, Dowling DJ. Immune profiling of age and adjuvant-specific activation of human blood mononuclear cells in vitro. Communications biology. 2024 Jun 8;7(1):709. [DOI:10.1038/s42003-024-06390-4] [PMID] [PMCID]

27- Jensen KS, Oskarsson T, Lähteenmäki PM, Flaegstad T, Jonsson OG, Svenberg P, Schmiegelow K, Heyman M, Norén-Nyström U, Schrøder H, Albertsen BK. Temporal changes in incidence of relapse and outcome after relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia over three decades; a Nordic population-based cohort study. Leukemia. 2022 May;36(5):1274-82. [DOI:10.1038/s41375-022-01540-1] [PMID]