

# LEVKEMIJE OTROŠKE DOBE

## LEUKEMIAS OF CHILDHOOD

Janez Jazbec,<sup>1</sup> Vladan Rajić,<sup>1</sup> Nataša Karas-Kučelički<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Služba za onkologijo in hematologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

<sup>2</sup> Katedra za klinično biokemijo, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

---

### Izvleček

**Izhodišča** *Levkemije so najpogostejše rakave bolezni otroške dobe. V prispevku so opisani novejši pogledi na etiološke dejavnike, ki pripeljejo do razvoja levkemičnega klona. Klasična klasifikacija levkemij na osnovi morfoloških in citokemičnih lastnosti po FAB je v zadnjih letih nadgrajena s klasifikacijo, ki vključuje imunofenotipske in citogenetske značilnosti maligne celice.*

**Zaključki** *V retrospektivni analizi smo analizirali preživetje otrok, zdravljenih zaradi levkemije v Sloveniji, v obdobju od leta 1967 do 2004. Predstavljeni so trendi v sodobnem zdravljenju levkemij pri otrocih ter izzivi, ki nas pri raziskovanju levkemij čakajo v prihodnosti.*

**Ključne besede** *levkemija; otrok; akutna limfoblastna levkemija; akutna mieloblastna levkemija; preživetje*

---

### Abstract

**Background** *Leukemia is the most common malignant disease of childhood. Authors describe new insights in etiology of development of leukemic clones and new classification of acute leukemias which is based on immunophenotypic and cytogenetic characteristics of leukemic cell.*

**Conclusions** *The results of retrospective analysis of treatment of children with leukemia in Slovenia in the period from 1967 to 2004 are presented as well as new trends in treatment and challenges in future leukemia research.*

**Key words** *leukemia; child; acute lymphoblastic leukemia; acute myeloblastic leukemia; survival*

### Uvod

Levkemija je najpogostejša rakava bolezen otrok in predstavlja 25 do 30 % vseh novo odkritih rakavih bolezni pri otrocih.<sup>1</sup> V nekaj manj kot šestdesetih letih, od prve opisanečasne remisije bolezni, dosežene z uporabo kemoterapije,<sup>2</sup> je bil dosežen dramatičen napredek v poznavanju bolezni in uspešnosti zdravljenja levkemij. Sodobni načini zdravljenja omogočajo preživetje 75 % vseh otrok, zbolelih za levkemijo. Ker pa gre pri levkemiji za več biološko različnih bolezni, so med temi tudi oblike, pri katerih je možnost ozdravitve več kot 90 %, pa tudi take, pri katerih z naj sodobnejšimi načini zdravljenja še vedno ne do-

sežemo trajne ozdravitve niti pri 10 % bolnikov. V zadnjih desetletjih je poznavanje bioloških značilnosti levkemične celice izjemno napredovalo. Predvsem identifikacija genetskih razlik med morfološko in imunofenotipsko identičnimi levkemičnimi celicami je bila osnova za revizijo klasifikacije levkemij in nato novi smernicami v zdravljenju.<sup>3</sup> Tveganje, da bo človek v času svojega otroštva zbolel za eno od oblik levkemije, je 1:2000,<sup>4,5</sup> pri čemer bo okoli 80 % primerov odpadlo na ALL. V Sloveniji je v zadnjih 20 letih za to obliko levkemije zbolelo povprečno 13 bolnikov letno.<sup>6,7</sup> AML je druga oblika levkemij, ki se, sicer redkeje, pojavlja predvsem pri sta-

---

### Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Doc. dr. Janez Jazbec, dr. med., Pediatrična klinika Ljubljana, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana, e-mail: janez.jazbec@mf.uni-lj.si

---

rejših otrocih in je pri nas v zadnjem desetletju predstavljala 14 % primerov levkemij oziroma nekaj več kot 2 primera letno.<sup>7</sup> KML se pri otrocih pojavi izjemoma s posameznim primerom na nekaj let. Pri tem gre bodisi za KML, kot jo poznamo pri odraslih z značilno translokacijo (9:22) (Philadelphia), ali pa za otroško obdobje specifično juvenilno mielomonocitno levkemijo (JMML).

## Dejavniki tveganja

Epidemiološki podatki kažejo, da imajo lahko ionizirajoče sevanje, izpostavljenost kemikalijam (npr. benzen, Baygon<sup>TM</sup>), virusi (virus Epstein-Barr, humani T-celične levkemije/limfoma virus tipa I) in bakterije (*Helicobacter pylori*) določen vpliv na razvoj nekaterih tipov levkemij in limfomov pri odraslih in otrocih. Kako odločilen je pomen izpostavljenosti dejavnikom okolja, bi lahko opredelili na podlagi velikih epidemioloških študij, s katerimi so, na primer, že ovrgli možnost izpostavljenosti elektromagnetnim poljem kot pomembnemu dejavniku za nastanek otroške levkemije.<sup>4,8</sup>

Ena od možnih hipotez za nastanek otroške levkemije predvideva, da je nenormalen odgovor organizma na običajne okužbe odločujoči dogodek v levkemoogenezi. Aberanten odgovor na banalno okužbo tako sproži odločilni drugi, postnatalni dogodek, ki pripelje do nastanka levkemije. Epidemiološka podpora hipotezi izvira iz študij, ki so pokazale, da je bila pri otrocih, ki so zboleli za levkemijo, manjša verjetnost, da so v obdobju dojenčka prebolevali okužbe, ki so za to obdobje običajne, da so v tem obdobju imeli manj socialnih stikov (manjša izpostavljenost okužbam), da so bili prvorojenci in da so bili manj verjetno cepljeni z nekaterimi vakcinami.<sup>9,10</sup> Upoštevajoč vse te dejavnike pa še vedno nimamo zadovoljive etiološke razlage za pojav levkemije v več kot 90 % primerov.<sup>3</sup> Specifičen primer je levkemija, ki se pojavi v obdobju dojenčka, pri kateri igra izpostavljenost dejavnikom okolja po rojstvu verjetno minimalno vlogo. Najverjetneje je prišlo do ključnih dogodkov že v maternici. Rezultati študije, ki je poudarila vlogo intrauterine izpostavljenosti insekticidom (Baygon<sup>TM</sup>), govorijo v prid tezi.<sup>11</sup>

Klonske kromosomske nepravilnosti lahko ugotovimo pri 80–90 % otroških levkemij.

Najpogostejše kromosomske nepravilnosti, na katere naletimo pri otroških levkemijah, so recipročne translokacije, od katerih so nekatere fenotipsko specifične in so za napoved izida pomembne. Posledica translokacije je lahko premestitev protoonkogenov v bližino aktivne promotorske sekvence, kar ima za posledico povečano tvorbo proteina, ki ga proto-onkogen kodira. Klasični primer take translokacije je t(8:14)(q24;q32.3) pri B-celični levkemiji. V tem primeru je MYC protoonkogen, ki je normalno umeščen na kromosomu 8, prestavljen na kromosom 14 pod kontrolo sekvence, ki sicer uravnava ekspresijo gena za imunoglobulin. Posledica je povečana ekspresija produkta, ki ga kodira MYC, ta pa je transkripcijski faktor, ki ob interakciji z drugim proteinom (MAX) vpli-

va na ekspresijo drugih genov, vključenih v proces celične proliferacije. BCR-ABL gen, ki ga lahko najdemo pri KML in ALL, je posledica translokacije (9:22)(q43;q11). Posledica je nastanek kromosoma Philadelphia, katerega produkt je tirozin kinaza. Le-ta ima pri za odrasle značilni KML molekulska masa 210-kd, pri otroški ALL pa 180-kd. V obeh primerih ima himerični protein transformacijski potencial, ki pa je v primeru krajšega produkta (ALL) bolj izražen, zaradi česar celica preskoči kronično fazo levkemije. V 20–25 % prekursorskih B-celičnih levkemij naletimo na translokacijo TEL-AML (t(12:22)). Otroci s to translokacijo so običajno stari od 2 do 9 let in imajo odlično napoved izida zdravljenja. Za ALL dojenčkovega obdobja je značilna t(4:11), za katero je poleg starosti bolnika značilna še hiperlevkocitoza in izjemno slaba napoved izida.

## Zdravljenje

Kljub velikanskemu napredku v zdravljenju levkemij je še vedno odprtih veliko izzivov. Tako lahko na področju zdravljenja ALL pričakujemo, da se doseže remisija v 97 % in trajna ozdravitev pri 75 % bolnikov. Pri četrtini bolnikov se bo bolezen ponovila in v večini primerov bo šlo ob ponovitvi za obliko, ki bo zelo neobčutljiva na ponovne poskuse zdravljenja. Po drugi strani ocenjujejo, da kar ena četrtnina bolnikov, ki so trenutno zdravljeni po intenzivnih shemah zdravljenja, tako agresivne terapije pravzaprav ne bi potrebovala in bi lahko trajno ozdravitev dosegla z manj intenzivnim zdravljenjem.<sup>12</sup> Zdravljenje je odvisno od ocene tveganja za ponovitev bolezni, le-ta pa temelji na kliničnih (starost bolnika, število levkocitov ob diagnozi) in laboratorijskih dejavnikih (pripadnost celični podvrsti, citogenetske nepravilnosti, prizadetost osrednjega živčevja, ocena zgodnjega odgovora na zdravljenje). Vse več shem zdravljenja levkemij vključuje tudi oceno minimalne preostale bolezni kot enega od kazalcev odgovora na zdravljenje. Z oceno prisotnosti bremena levkemičnih celic v obdobju klinične remisije bolezni lahko namreč izboljšamo strategijo zdravljenja in s tem povečamo bolnikove možnosti za trajno ozdravitev.<sup>13</sup>

Žal na področju zdravljenja AML uspehi zdravljenja še niso dosegli stopnje uspešnosti zdravljenja ALL. Kljub temu, da je mogoče doseči remisijo pri 70–85 % bolnikov s kombinacijo antraciklina in citarabina, pa bo vsaj pri polovici prišlo do ponovitve bolezni. Kljub biološki raznolikosti med posameznimi podtipi AML trenutno podtipu prilagojeno zdravljenje še ni mogoče. Izjema je akutna promielocitna levkemija, pri kateri z uporabo specifičnega diferenciacijskega agensa (ATRA) bistveno zvečamo stopnjo doseganja remisije in tudi zmanjšamo hemoragične zaplete v začetni fazi zdravljenja. Ob trenutnih rezultatih preživetja AML s konvencionalnimi kemoterapevtskimi shemami večina strokovnjakov priporoča alogenično presaditev kostnega mozga pri bolniku z AML, ki je dosegel prvo remisijo. Avtologna presaditev kostnega mozga ni bistveno izboljšala rezultatov preživetja AML v primerjavi s konvencionalno kemoterapijo.

Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic je edina možnost trajne ozdravitve bolnikov s KML in JMML. Predvsem pri otrocih, zbolelih za KML s prisotnim kromosomom Philadelphia, je vprašanje zdravljenja z imatinib-mesilatom (Gleevec) trenutno še vedno v fazi kliničnih raziskav. Prva poročila pa kažejo, da bo zdravilo, ki se je uveljavilo pri zdravljenju odraslih s KML, učinkovito in varno tudi za otroke.<sup>14</sup>

## Stanje na področju zdravljenja otroških levkemij v Sloveniji

V retrospektivni študiji smo želeli analizirati stanje na področju zdravljenja otroških levkemij v Sloveniji v daljšem obdobju. Zadnji dve študiji, ki sta obravnavali problematiko otroške levkemije v slovenskem prostoru, sta zajemali sorazmerno kratki obdobji.<sup>6,7</sup> Glede na dostopnost podatkov, ki omogočajo analizo preživetja in ki so na voljo v Registru raka republike Slovenije, smo v analizo želeli vključiti bolnike z akutno levkemijo v daljšem obdobju in analizirati spremembe v uspešnosti zdravljenja glede na spremembe v načinu zdravljenja.

## Metode

V študijo so bili vključeni otroci in mladostniki, ki so bili v Sloveniji zdravljeni zaradi levkemije in so registrirani v Registru raka RS. Vključili smo bolnike, zdravljene v obdobju od leta 1967 do 2004, ki so bili ob postavitvi diagnoze mlajši od 17 let. Osnovne podatke o bolniku in bolezni (ime priimek, starost, spol, diagnoza, datum diagnoze), ki so vsebina registra, smo dopolnili s dodatnimi podatki o načinu zdravljenja, podtipu levkemije in datumu smrti oz. datumu zadnjega pregleda. Na osnovi teh podatkov smo opravili analizo preživetja.

V obdobju od leta 1967 do 1973 so bili otroci z ALL zdravljeni po protokolu, prirejenem po različnih shemah zdravljenja in so vsebovali kombinacijo kortikosteroida, vinkristina, antraciklina v indukcijskem zdravljenju ter 6-merkaptopurina, metotreksata in vinkristina v vzdrževalni shemi. V letu 1973 smo prešli na protokol, povzet po Pediatric Oncology Group (POG). Največja novost, ki je posledica prehoda na novo shemo, je aktivnejše zdravljenje oziroma zaščita centralnega živčnega sistema z uvedbo profilaktičnega obsevanja nevrokraniuma. Leta 1983 smo prešli na shemo zdravljenja, povzeto po skupini Berlin-Frankfurt-Münster (BFM ALL 83). Osnovna shema zdravljenja je dvomesečna indukcija remisije s kombinacijo osmih citostatikov (pronizon, vinkristin, daunorubicin, asparaginaza, ciklofosamid, citozin arabinosid, metotreksat). Novost je uvedba enotedenskega uvodnega citoreduktivnega zdravljenja s pronizonsko monoterapijo, uvedba bloka štirih dajanj srednjega odmerka methotrexata (500 mg/m<sup>2</sup>) v kombinaciji s purinetholom in znižanje doze radioterapije na 18 Gy za bolnike s standardnim tveganjem.<sup>15</sup> V letu 1988 smo prešli na protokol ALL-BFM 86, ki pri naša skrajšanje vzdrževalnega zdravljenja na 54 tednov, kar se je v originalni študiji pokazalo kot ne-

ugodno, zato smo že leta 1992 prešli na novejšo shemo (BFM 90) z višjimi odmerki metotreksata v fazi M (5000 g/m<sup>2</sup>) in podaljšanim vzdrževalnim zdravljenjem na 74 tednov. Leta 1999 smo prešli na shemo BFM 95, ki je vzdrževalno zdravljenje za dečke podaljšala na 124 tednov (deklice 74 tednov), hkrati pa znižala odmerek kranialnega obsevanja na 12 Gy. Ta shema se je uporabljala do leta 2004, ko smo bili kot polnopraven center vključeni v skupino IC-BFM in so bili vsi naši bolniki z ALL vključeni v interkontinentalno študijo ALL IC BFM 2002. Štirje bolniki so bili zdravljeni po drugih protokolih (PATCO, YU84, BFM 79 in interfant). Za statistično obdelavo smo uporabili programski paket SPSS 16.0 for Windows.

## Rezultati

V obdobju od 1967 do 2004 je bilo v Registru raka RS evidentiranih 540 otrok, ki so bili ob postavitvi diagnoze levkemija mlajši od 17 let. Med njimi je 399 bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo, 103 otroci z akutno mieloblastno levkemijo, 5 bolnikov s kronično mieloično levkemijo in 1 bolnik z juvenilno mielomonocitno levkemijo. V 32 primerih je bil tip levkemije neopredeljen. Vsi primeri bolnikov z neopredeljenim tipom levkemije so iz zgodnejših let. Po letu 1982 ni več primerov, ko tip levkemije ne bi bil opredeljen.

V naši seriji 399 bolnikov z ALL je razmerje med dečki (204) in deklicami (195) 1:1. Povprečna starost ob diagnozi je bila 5,9 let (SD 4,3), najmlajši otrok je bil ob diagnozi mlajši od enega meseca. Pri analizi smo bolnike razdelili po obdobjih, ki se pokrivajo z obdobji uporabe posameznih terapevtskih protokolov.

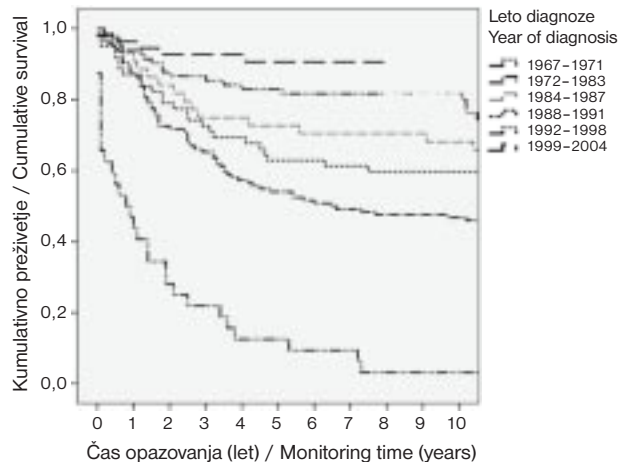
Pri analizi preživetja otrok z ALL glede na obdobja lahko ugotovimo, da je trend izboljšanja rezultatov zdravljenja sledil napredku v svetu. Velik preskok v uspešnosti pomeni prehod na protokol POG v letu 1972, saj se je stopnja 5-letnega preživetja premaknila z manj kot 10 % na prek 50 %. V naslednjih obdobjih ugotavljamo manj dramatičen, vendar konstanten trend izboljšanja rezultatov zdravljenja, pri čemer ne gre prezreti dejstva, da so bili rezultati v obdobju 1984–1987 celo za spoznanje boljši. Rezultati so prikazani v Razpredelnic 1 in na Slikah 1 in 2.

### Razpr. 1. Preživetje otrok z ALL glede na obdobje zdravljenja.

Table 1. *Survival of children with ALL according to time period of treatment.*

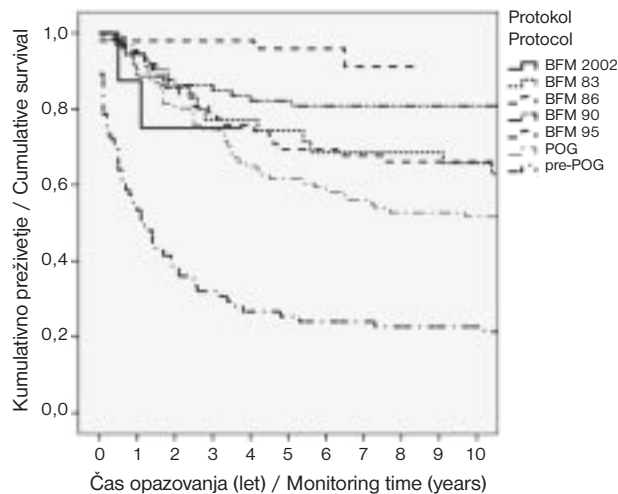
Obdobje / protokol Period / protocol	Število bolnikov N° of patients	5-letno preživetje v % Five years survival
1967-1971	32	9,4
1972-1983 (POG)	124	54
1984-1987 (BFM 83)	44	72
1988-1991 (BFM 86)	62	63
1992-1998 (BFM 90)	82	81
1999-2004 (BFM 95)	55	90

Glede na to, da je iz literature znano, da naj bi imeli starejši otroci z ALL slabšo napoved izida, kot mlajši,<sup>16</sup> smo analizirali preživetje naših bolnikov z ALL glede



Sl. 1. Preživetje otrok z akutno limfoblastno levkemijo v Sloveniji glede na leto diagnoze.

Figure 1. Survival of children with acute lymphoblastic leukemia in Slovenia regarding the year of diagnosis.



Sl. 2. Kumulativno preživetje otrok z akutno limfoblastno levkemijo glede na protokol zdravljenja.

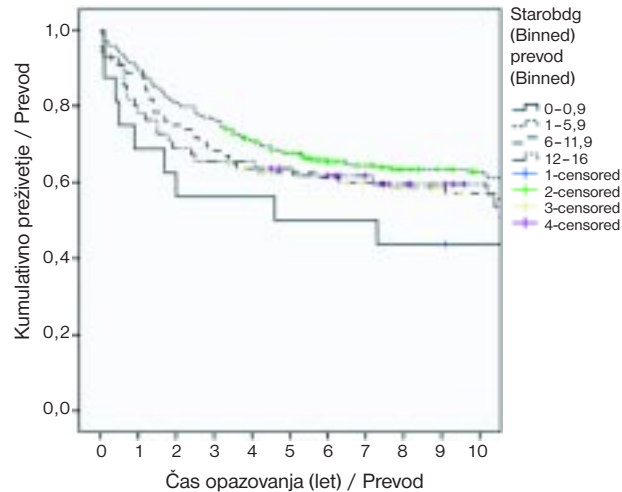
Figure 2. Cumulative survival of children with acute lymphoblastic leukemia according to the protocol of treatment.

#### Razpr. 2. Preživetje glede na starost ob diagnozi ALL.

Table 2. Cumulative survival of children with ALL according to age at the diagnosis.

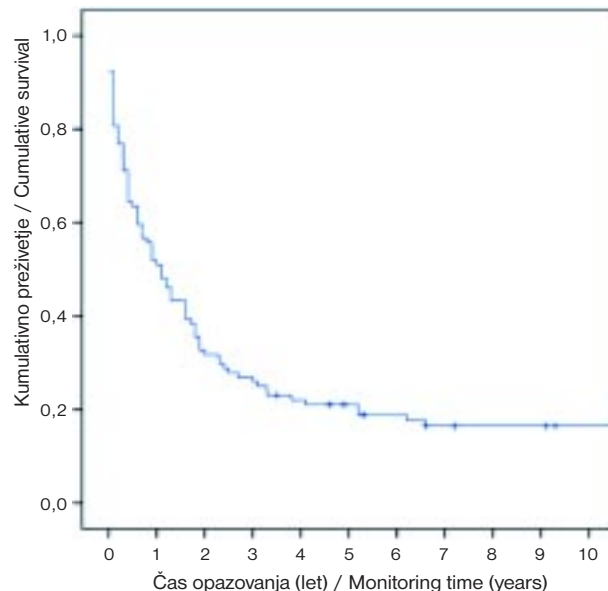
Starost ob diagnozi (let) Age at diagnosis (years)	Število bolnikov Number of patients	Umrli Dead	Petletno preživetje Five years survival
0-0,9	16	9	50 %
1-5,9	238	97	67 %
6-12	88	43	61 %
> 12	55	28	61 %

na starost ob diagnozi. Preživetje otrok, ki so za ALL zboleli v obdobju dojenčka, je bistveno slabše od preživetja bolnikov v drugih starostnih obdobjih. Zani-



Sl. 3. Kumulativno preživetje otrok z ALL glede na starost ob diagnozi.

Figure 3. Cumulative survival of children with ALL according to age at the diagnosis.

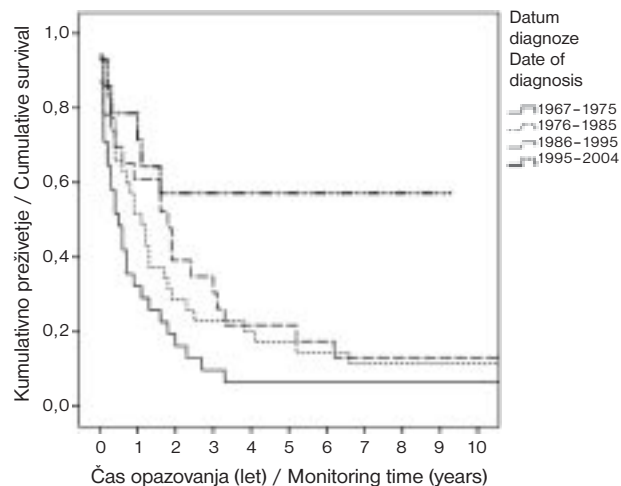


Sl. 4. Kumulativno preživetje otrok, zdravljenih zaradi AML, v obdobju 1967 do 2004.

Figure 4. Cumulative survival of children with AML in period from 1967 to 2004.

mivo je, da se preživetje v ostalih treh starostnih obdobjih ne razlikuje bistveno med seboj. Rezultati so prikazani v Razpredelnici 2 in na Sliki 3.

Preživetje otrok z akutno mieloblastno levkemijo je bistveno slabše kot preživetje njihovih vrstnikov z ALL, saj je, če upoštevamo celotno kohorto 103 otrok, ki so bili v obdobju od leta 1967 do leta 2004 zdravljeni zaradi AML, 19 %. Če kohorto razdelimo na obdobja 1967-1975, 1976-1985, 1986-1995 in od 1995 naprej, je mogoče ugotoviti izboljšanje rezultatov zdravljenja v zadnjem obdobju, v katerem petletno preživetje pravič preseže 50 %.



Sl. 5. Preživetje otrok z akutno mieloblastno levkemijo, glede na časovno obdobje zdravljenja.

Figure 5. Survival of the children with acute myeloblastic leukemia regarding time period of treatment.

## Razpravljanje

Nedvomno je, da je napredek pri zdravljenju otroških levkemij, ki se je začel v svetu v poznih 70. letih 20. stoletja, ena od zgodb o uspehu medicine. Rezultati zdravljenja otrok z levkemijo v Sloveniji so s prehodom na sheme zdravljenja, ki so bile oblikovane v okviru mednarodnih kooperativnih študij, sledili trendu izboljšanja in so v zadnjih letih na področju zdravljenja akutne limfoblastne levkemije primerljivi z rezultati, objavljenimi v strokovni literaturi. Prvi pomembnejši preskok v uspešnosti zdravljenja po letu 1972 sovpada s prehodom na zdravljenje po shemi POG, ki je poleg steroidov, 6-merkaptopurina in vinkristina vsebovala še antracikline in l-asparaginazo, predvsem pa je vključevala sistematično profilakso pred meningealnim recidivom s profilaktičnim obsevanjem nevrokraniuma. Prehod na sheme zdravljenja, povzete po študijski skupini BFM po letu 1972, je pomenil nadaljnjo nadgraditev, saj je osnovna shema indukcijskega zdravljenja že takrat vsebovala osem citostatikov, ki se še vedno uporabljajo v indukcijskem zdravljenju v sodobnem protokolu BFM. Evolucija protokolov BFM se nato dogaja na ravni modifikacij meril za stratifikacijo na skupine s tveganjem in spremembe v odmerjanju citostatikov v posameznih fazah zdravljenja. Posledica skrajšanja trajanja vzdrževalne faze zdravljenja v protokolu ALL-BFM 86 je na primer prinesla slabše rezultate celokupnega preživetja bolnikov v primerjavi s protokolom ALL-BFM 83, zaradi česar smo tudi pri nas zelo hitro prešli na protokol ALL-BFM 90. Moricke in sod. v poročilu o študiji BFM 95 poročajo o 79-odstotnem šestletnem preživetju celotne kohorte 2169 otrok in adolescentov z ALL.<sup>17</sup> Podskupina otrok s standardnim tveganjem ponovitve je imela v tej študiji 89-odstotno šestletno preživetje, kar se skoraj natanko ujema z rezultati zdravljenja naših otrok po protokolu ALL-BFM 95. Do podobne ugotovitve pridemo tudi s primerjavo rezultatov zdravljenja po protokolu ALL-BFM 90, kjer je petletno preživetje naših otrok

82 %, preživetje otrok v izvorni skupini 2178 otrok, zdravljenih v okviru študije ALL-BFM 90 pa je 78 %.<sup>18</sup> Pri primerjavi je potrebno upoštevati, da so bili otroci v izvorni študiji naključno razporejeni v študijsko in kontrolno skupino, medtem ko so otroci, zdravljeni po protokolih BFM pri nas, do vključitve v študijo IC ALL-BFM 2002, vedno prejeli kemoterapijo po shemi za kontrolno skupino.

Analiza preživetja glede na starostno obdobje bolnikov z ALL je skladna z znanim dejstvom, da je ALL v obdobju dojenčka bolezen s slabšo napovedjo izida, je pa zanimivo, da se preživetje otrok v starostnem obdobju od 6 do 12 let in od 12 do 16 let ne razlikuje bistveno od preživetja skupine otrok, starih od 1 do 6 let, ki naj bi imela najboljšo napoved izida. Ta trend verjetno velja tudi za adolescente, saj se vse bolj uveljavlja spoznanje, da imajo adolescenti z ALL, ki so zdravljeni po pediatričnih protokolih, bistveno boljše preživetje od tistih, ki so zdravljeni po protokolih za odrasle.<sup>16, 19</sup>

Preživetje otrok z AML je bistveno slabše od njihovih vrstnikov z ALL, saj dosega 35 do 50 % v različnih študijah.<sup>20</sup> V naši kohorti so otroci z AML ena četrtna bolnikov z akutno levkemijo. Preživetje se je bistveno popravilo šele v zadnjem desetletju, kar je verjetno kombinacija izboljšanja kemoterapevtske strategije (protokol AML-BFM 98), izboljšanja podpornega zdravljenja, predvsem pa večjega števila alogeničnih presaditev krvotvornih matičnih celic pri bolnikih v prvi remisiji.

V bližnji prihodnosti bo verjetno največ pozornosti raziskovalcev, ki se ukvarjajo z otroško levkemijo, usmerjene k še boljšemu in natančnejšemu prepoznavanju dejavnikov, na podlagi katerih je mogoče predvideti tveganje za neuspeh zdravljenja oz. ponovitev bolezni; predvsem na področju molekularne genetike, farmakogenetike in farmakodinamike je še precej odprtih vprašanj. Tudi izboljšanje tehnik za odkrivanje minimalne preostale bolezni in pa predvsem razumevanje pomena prisotnosti in dinamike rezidualnega klona bo dodatno prispevalo k boljšim rezultatom zdravljenja. Pri zdravljenju ALL so tako največja uganika bolniki, ki po vseh dosežanih merilih sodijo v skupino s standardnim tveganjem za recidiv, pa pri njih do njega pride. Ker je skupina s standardnim tveganjem največja, je največ bolnikov s ponovitvijo ALL prav iz te skupine. Če bomo z novimi pristopi lahko to skupino identificirali in ji prilagodili način zdravljenja, bomo morda uspeli preprečiti večino recidivov.

## Literatura

1. Neglia JP, Robinson L. Epidemiology of the childhood leukemias. *Ped Clin North Am* 1988; 35: 675-92.
2. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4-Aminopteroyl-glutamic acid (Aminopterin). *New Engl J Med* 1948; 238: 787.
3. Pui CH. Childhood leukemias. *New Engl J Med* 1995; 323: 1618-29.
4. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 138-45.
5. Greaves N. Childhood leukemia. *BMJ* 2002; 324: 283-7.

6. Anžič J, Kragelj-Zaletel L. Akutna limfoblastna levkemija otrok. *Zdrav Vestn* 1995; 64: 673-6.
7. Mali P, Jazbec J. Preživetje otrok in mladostnikov z akutno levkemijo v Sloveniji v obdobju 1990-1999. *Slov Pediatr* 2002; 9: 86-9.
8. UK Childhood Cancer Study Investigators. Childhood cancer and proximity to power lines. *Br J Cancer*. 2000; 83: 1573-80.
9. Dockerty JD, Draper G, Vincent T, Rowan SD, Bunch KJ. Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancer. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1428-37.
10. Auvinen A, Hakulinen T, Groves F. Haemophilus influenzae type B vaccination and risk of childhood leukemia in a vaccine trial in Finland. *Br J Cancer* 2000; 83: 956-8.
11. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, Brandalise S, Cabrera ME, Chan LC, et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res* 2001; 61: 2542-6.
12. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukemia: current status and future perspective. *Lancet Oncol* 2001; 14: 823-38.
13. Cazzaniga G, Biondi A. Molecular monitoring of childhood acute lymphoblastic leukemia using antigen receptor gene rearrangements and quantitative polymerase chain reaction. *Hematologica* 2005; 90: 382-90.
14. Millot F, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, De Bont ES, Bekassy AN, et al. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. *Leukemia* 2006; 20: 187-92.
15. Rhiem H, Reiter A, Schrappe M, Berthold F, Dopfer R, Gerein V, et al. Die corticosteroid-abhängige Dezimierung der Leukämiezellzahl im Blut als prognosefaktor bei der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindersalter (Therapiestudie ALL-BFM 83). *Klin Pädiat* 1986; 199: 151-60.
16. Sallan SE. Myths and lessons from adult/pediatric interface in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2006; : 128-32.
17. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gardner H, Stanulla M, et al. Risk adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008; (Epub ahead print).
18. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000; 95: 3310-22.
19. Ziegler DS, DalLa Pozza L, Waters KD, Marshal GM. Advances in childhood leukemia: successful clinical-trials research leads to individualised therapy. *MJA* 2005; 182: 78-81.
20. Ravindranath Y. Recent advances in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 23-35.

---

Prispelo 2008-02-28, sprejeto 2008-03-04