

Τι μας επιφυλάσσει στο μέλλον η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία στα παιδιά;

Ελένη Βασιλάτου - Κοσμίδη

Ογκολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παιδών
«Αγλαΐα Κυριακού»

Περίληψη: Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) αποτελεί το 25% των περιπτώσεων καρκίνου και είναι η συχνότερη μορφή καρκίνου στα παιδιά. Μελέτες έχουν δείξει καρυστυπικές ανωμαλίες στα λευχαιμικά κύτταρα, αυξημένο κίνδυνο ΟΛΛ σε ορισμένα χρωμοσωμικά σύνδρομα και αυξημένο κίνδυνο σε μονοζυγωτικούς διδύμους. Στα παιδιά ο συχνότερος τύπος ΟΛΛ είναι ανοσοφαινοτυπικά Β-προέλευσης και λιγότερο συχνά Τ-ΟΛΛ. Παρά το ότι πρόκειται για ετερογενή ομάδα, η νόσος ταξινομείται σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου ΟΛΛ με βάση κριτήρια που αφορούν τον ασθενή (ηλικία, φύλο), την νόσο (λευχαιμικό φορτίο, ανοσοφαινότυπος, κυτταρογενετικές ανωμαλίες) και την απάντηση στη χορηγούμενη θεραπεία (μορφολογική, ανοσοφαινοτυπική και μοριακή απάντηση) σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία (ημέρες 8, 15 και 33). Η Γερμανική ομάδα μελέτης και θεραπείας της ΟΛΛ που ονομάζεται BFM έχει ένα βασικό κορμό που συνίσταται σε θεραπεία εφόδου, σταθεροποίησης, προφυλακτικής θεραπείας του ΚΝΣ, επανεφόδου, επανασταθεροποίησης και συντήρησης. Η συνολική διάρκεια θεραπείας είναι 24 μήνες. Η παραμονή στην πρώτη ύφεση για > 5 χρόνια (2 υπό θεραπεία και 3 εκτός θεραπείας) θεωρείται ίαση δεδομένου ότι υποτροπή της νόσου μετά τα 5 χρόνια είναι ιδιαίτερα σπάνια. Σε περίπου 80% των παιδιών με ΟΛΛ επιτυγχάνεται ίαση και τα αποτελέσματα είναι τόσο ενθαρρυντικά που εντατικοποίηση της θεραπείας δικαιολογείται μόνο υπό 3 προϋποθέσεις: α) επιβίωση > 80% β) μείωση του κινδύνου θανάτου κατά την έφοδο σε < 1,5% των παιδιών και γ) μείωση του κινδύνου θανάτου σε πλήρη ύφεση σε < 1% των παιδιών. Η φροντίδα του παιδιού με ΟΛΛ απαιτεί γνώση για την αντιμετώπιση της άμεσης και για την αποφυγή της απώτερης τοξικότητας, ενώ δεν θα πρέπει να παραβλέπεται η ψυχοκοινωνική υποστήριξη τόσο του παιδιού που πάσχει, όσο και ολόκληρης της οικογένειας.

Εισαγωγή

Η Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) στα παιδιά αποτελεί παράδειγμα επιτυχούς αντιμετώπισης του καρκίνου στον άνθρωπο. Ήδη από την δεκαετία του 1970, διαπιστώνεται αύξηση της επιβίωσης από <20% σε 60% και περαιτέρω βελτίωση την εικοσαετία 1980-2000 σε >80%. Η φροντίδα του παιδιού που πάσχει από ΟΛΛ αποτελεί πρόκληση δεδομένης της συχνότητας της νόσου και των εξελίξεων αναφορικά με την ταξινόμηση, την αναζήτηση επιπρόσθετων προγνωστικών παραγόντων, την επιλογή θεραπείας που προσφέρει τα καλύτερα αποτελέσματα με τις λιγότερες και αποδεκτές άμεσες και απώτερες συνέπειες και την ψυχοκοινωνική υποστηρικτική φροντίδα τόσο του ίδιου του παιδιού όσο και της οικογένειάς του. Ιστορικά, για πρώτη φορά στον άνθρωπο το 1948, στη Βοστώνη χορηγήθηκε χημειοθεραπεία (αμινοπτερίνη) σε παιδί με ΟΛΛ. Επίσης σε θεραπεία ΟΛΛ με την προσθήκη και άλλων φαρμάκων δημιουργήθηκε πρωτόκολλο θεραπείας, αποφασίστηκε θεραπεία συντήρησης και το 1960, επίσης για πρώτη φορά, χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία ως προφυλακτική θεραπεία ΚΝΣ (Pinkel). Την δεκαετία του 1970, Γερμανοί ερευνητές υπό την καθοδήγηση του καθηγητή Riehm μελέτησαν την *in vivo* δράση των κορτικοστεροειδών^{1,2}.

Επιδημιολογία

Η ΟΛΛ είναι ο συχνότερος τύπος καρκίνου σε παιδιά 0-15 χρόνων (25%) και το 75% των λευχαιμιών. Η ετήσια συχνότητα είναι 4 /100.000 παιδιά < 15 με συχνότερη ηλικία εμφάνισης μεταξύ 2 και 5 χρόνων και με αυξημένη συχνότητα στις ανεπτυγμένες χώρες. Στους εφήβους 15-19 χρόνων, η ΟΛΛ συνιστά το 6% των περιπτώσεων καρκίνου. Η μεγαλύτερη επίπτωση στα αγόρια (1,2/1) δεν αποδίδεται πλέον στον ρόλο των ορμονών φύλου στην λευχαιμογένεση, αλλά αναφέρεται πιθανή συσχέτιση της παρουσίας συγκεκριμένου αντιγόνου ιστοσυμβατότητας (HLA-DRB4*01) και της μετάλλαξης του γονιδίου HFE στα αγόρια που προσβάλλονται από ΟΛΛ. Άλλες μελέτες συσχετίζουν την εμφάνιση της νόσου με την μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας, την απώλεια εμβρύου (ομοζυγωτεία στο HLA-DRB4*01), το αυξημένο βάρος γέννησης, την έκθεση του πατέρα σε φυτοφάρμακα, το κάπνισμα ιδιαίτερα του πατέρα κλπ.^{3,4} Στην Ελλάδα αναμένονται κάθε χρόνο 70-75 παιδιά με ΟΛΛ.

Γενετική

Στην ΟΛΛ, η παρουσία α) καρυοτυπικών ανωμαλιών στα λευχαιμικά κύτταρα β) οικογενούς λευχαιμίας γ) κληρονομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών και αυξημένου κινδύνου ΟΛΛ και δ) αυξημένης συχνότητας σε μονοζυγωτικούς διδύμους, επιβεβαιώνουν την σημασία και τον ρόλο των γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη της νόσου. Παιδιά με σύνδρομο Down έχουν 15-20 φορές

μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΟΛΛ και παιδιά με σύνδρομο Klinefelter, μετάλλαξη του γονιδίου BRCA2, σύνδρομο Beckwith-Wiedemann, σύνδρομο Shwachmann και νευροϊνωμάτωση έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ΟΛΛ. Παιδιά με αυξημένη ευθραστότητα χρωμοσωμάτων, όπως στα σύνδρομα Bloom και Fanconi, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη οξείας μη λεμφοβλαστικής λευχαιμίας και παιδιά με το σύνδρομο αταξίας- τηλεαγγειεκτασίας (AT) έχουν αυξημένο κίνδυνο ΟΛΛ Τ-τύπου.

Μελέτες αίματος ομφαλίου λώρου, αλλά και αίματος προερχόμενου από τις νεογνικές κάρτες Guthrie, έδειξε ότι 1/100 έως 1/1000 νεογνά εμφανίζουν στη γέννηση προλευχαιμικές χρωμοσωμικές μεταθέσεις, αλλά στην πλειονότητα δεν εμφανίζουν λευχαιμία. Ειδικότερα *in utero* σύντηξη των γονιδίων TEL και AML1 οδηγεί στην μετάθεση t(12;21) που παρατηρείται στο 25% των ΟΛΛ και έχει ευνοϊκή πρόγνωση. Ωστόσο ο κίνδυνος μετατροπής του προλευχαιμικού (λανθάνοντος) κλώνου σε ΟΛΛ είναι πολύ μικρός. Αντίθετα *in utero* σύντηξη των γονιδίων MLL και AF4 οδηγεί στην μετάθεση t(4;11) που παρατηρείται στο 80% των βρεφικών ΟΛΛ και 5% των ΟΛΛ σε μεγαλύτερα παιδιά. Στην περίπτωση αυτή ο κίνδυνος ΟΛΛ είναι μεγάλος. Σύμφωνα με την θεωρία του Knudson για την ανάπτυξη καρκίνου απαιτούνται «δύο χτυπήματα» (two-hit hypothesis). Στην πρώτη περίπτωση (TEL/AML1), απαιτείται «δεύτερο χτύπημα» μετά την γέννηση που πιθανόν πρόκειται για λοίμωξη και πιο συγκεκριμένα ειδική απάντηση στη λοίμωξη (σχήμα3). Στην δεύτερη (MLL/AF4), που πρόκειται για λευχαιμικό κλώνο, δεν απαιτείται «δεύτερο χτύπημα».^{5,6}

Η πλοειδία έχει από μακρού μελετηθεί στην ΟΛΛ. Η πλοειδία εκτιμάται με μέτρηση του αριθμού των χρωμοσωμάτων στη μετάφαση ή με μέτρηση του ποσού του DNA με κυτταρομετρία ροής (DNA index –DI). Διπλοειδικά κύτταρα φυσιολογικά ή παθολογικά (βλάστες) έχουν DI 1,0, υπερδιπλοειδικά κύτταρα έχουν DI >1,0 και υποδιπλοειδικά <1,0. Υπερδιπλοειδισμός με αριθμό χρωμοσωμάτων 52 έχουν DNA index^{1,16} και έχουν καλή πρόγνωση όπως έχουν οι τρισωμίες 4,10, 17. Η παρουσία του χρωμοσώματος Φιλαδελφείας t(9;22) και t(4;11) όπως και η μετάθεση t(1;19) επιβαρύνουν την πρόγνωση της νόσου⁷. Η συχνότητα των μεταθέσεων αυτών δεν είναι συχνή (5% η κάθε μία). Όπως αναφέρθηκε, η μετάθεση t(12;21) έχει ευνοϊκή πρόγνωση κατά το ότι απαντά στην αρχική θεραπεία, ωστόσο 10% των υποτροπών ανήκει στην ομάδα αυτή¹.

Ανοσοφαινότυπος

Τα περισσότερα παιδιά (85%), έχουν ΟΛΛ Β προέλευσης και 15% έχουν Τ-ΟΛΛ. Στην πρώτη ομάδα, η ΟΛΛ διαχωρίζεται σε υποομάδες όπως είναι η πρώιμη προ-Β, η προ-Β και σπανιότερα η ώριμη Β-ΟΛΛ. Τα περισσότερα παιδιά με πρώιμη προ-Β ΟΛΛ φέρουν το κοινό για την ΟΛΛ αντιγόνο (CD10), ενώ λιγότερα (περίπου 20%) έχουν κυτταροπλασματική ανοσοσφαιρίνη (cIlg)³.

Ταξινόμηση

Η ΟΛΛ είναι βιολογικά ετερογενής ομάδα και οι πα-

ράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση σχετίζονται με: α) χαρακτηριστικά του ασθενούς (ηλικία, φύλο) β) χαρακτηριστικά της νόσου (λευχαιμικό φορτίο, ανοσοφαινότυπος, κυτταρογενετική) και γ) μορφολογική, ανοσοφαινοτυπική, μοριακή απάντηση και ταχύτητα απάντησης στη θεραπεία (ημέρα 8, 15, 33 από την έναρξη της θεραπείας).

Είναι γνωστό ότι τα βρέφη, οι έφηβοι και τα αγόρια έχουν χειρότερη πρόγνωση. Επίσης, αυξημένο λευχαιμικό φορτίο (αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, εκσεσημασμένη ηπατοσπληνομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια), μη κοινού τύπου ΟΛΛ και ορισμένες αριθμητικές και δομικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες όπως υποδιπλοειδισμός (<46 χρωμοσώματα) και, όπως αναφέρθηκε, οι μεταθέσεις t(9;22), t(4;11) και η μετάθεση t(1;19) έχουν δυσμενή πρόγνωση. Τέλος, βραδεία απάντηση στην πρεδνιζόνη στο περιφερικό αίμα και μη ικανοποιητική απάντηση στο μυελό των οστών μετά 15 και 33 ημέρες θεραπείας καθώς και παρουσία ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (minimal residual disease –MRD), συνιστούν νόσο υψηλού κινδύνου.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, στα περισσότερα θεραπευτικά πρωτόκολλα η νόσος κατατάσσεται σε χαμηλού (αδόκιμη μετάφραση του standard, κατ'άλλους σταθερού), ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου ΟΛΛ. Το ανώτερο όριο ηλικίας προκειμένου ένα παιδί να χαρακτηριστεί χαμηλού κινδύνου για ορισμένα Αμερικανικά πρωτόκολλα (πχ του NCI-National Cancer Institute) είναι τα 9 χρόνια, ενώ για ευρωπαϊκά πρωτόκολλα (πχ BFM-Berlin, Frankfurt, Muenster) είναι τα 6 χρόνια. Τα βρέφη αντιμετωπίζονται με το Διεθνές πρωτόκολλο interinfant. Αντίστοιχα, ο ανώτερος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων είναι 50x10⁹/lt (NCI) και 20x10⁹/lt (BFM). Στον πίνακα 2 αναφέρεται η κατάταξη σύμφωνα με το Διεθνές πρωτόκολλο ALLIC 2009 (ΟΛΛ intercontinental), το οποίο στηρίζεται στα πρωτόκολλα BFM και στο οποίο συμμετέχει και η Ελληνική ομάδα εργασίας για την ΟΛΛ.

Η Αμερικανική ομάδα COG (Children's Oncology Group) που προέκυψε από την συγχώνευση των ομάδων CCG (Children's Cancer Group) και POG (Pediatric Oncology Group), κατατάσσει την ΟΛΛ σε 4 ομάδες με βάση την ηλικία, τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, την κυτταρογενετική, την απάντηση στον μυελό την ημέρα 14 και την υπολειπόμενη νόσο μετά την θεραπεία εφόδου): χαμηλότερου κινδύνου (27% των παιδιών), standard κινδύνου (32%), υψηλού κινδύνου (37%), πολύ υψηλού κινδύνου (4%).^{2,8,9}

Απάντηση στη θεραπεία

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο BFM, η απάντηση στο περιφερικό αίμα μετά χορήγηση πρεδνιζόνης επί μία εβδομάδα και μίας δόσης ενδορραχιαίας μεθοτρεξάτης, αποτελεί in vivo δράση που διαχωρίζει τα παιδιά με ΟΛΛ σε ομάδα καλών απαντητών στην πρεδνιζόνη (prednisone good responders -PGR-) εάν ο απόλυτος αριθμός βλαστών είναι <1000/μl και κακών απαντητών (prednisone poor responders –PPR). Στην ομάδα των καλών απαντητών ανήκουν τα περισσότερα (90%) παιδιά.

Μελέτες της ομάδας του BFM έδειξαν ότι παιδιά που ήταν καλοί απαντητές στην πρεδνιζόνη είχαν 81% επιβίωση σε σχέση με τους κακούς απαντητές των οποίων η επιβίωση ήταν σαφώς χειρότερη (33%)².

Εκτός από την ταχύτητα απάντησης στη θεραπεία την 8η ημέρα, ελέγχεται η απάντηση την 15η και την 33η ημέρα οπότε εκτός από την επιθυμητή μορφολογική ύφεση στον μυελό με παρουσία <5% βλαστών, η αναζήτηση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD) ακόμη και επί μορφολογικής ύφεσης (παραμονή % βλαστών σε έλεγχο με κυτταρομετρία ροής ή/και μοριακή ανάλυση), διαχωρίζει τα παιδιά την ημέρα 15 και 33 με βάση ποσοστά της MRD (μεταξύ 0,1% και 10% ή > 10%) και εντατικοποιείται ή όχι η θεραπεία. Σε παιδιά με ποσοστό βλαστών την ημέρα 15 στον μυελό των οστών < 5%, 5-25% και >25% είχαν αντίστοιχα επιβίωση χωρίς νόσο 84%, 72% και 40%^{1,2}.

Λευχαιμία ΚΝΣ

Κατά την διάγνωση <5% των παιδιών εμφανίζουν διήθηση ΚΝΣ. Η διήθηση μπορεί να οφείλεται α) σε αιματογενή διασπορά είτε λόγω μετανάστευσης κυκλοφορούντων λευχαιμικών κυττάρων δια του φλεβικού ενδοθελίου, είτε λόγω τοπικής αιμορραγίας ιδιαίτερα εφόσον υπάρχει θρομβοπενία σοβαρού βαθμού και β) σε άμεση επέκταση λευχαιμικών κυττάρων από τον διηθημένο μυελό των οστών του κρανίου.

Η διήθηση του ΚΝΣ κατατάσσεται σε 3 ομάδες : ΚΝΣ 1 (απουσία βλαστών στην κυτταροφυγοκέντρηση του ENY), ΚΝΣ 2 (<5 κύτταρα στο ENY που στην κυτταροφυγοκέντρηση έχουν χαρακτηριστικές βλαστών), ΚΝΣ 3 (> 5 κύτταρα στο ENY με μορφολογικούς χαρακτηριστικές βλαστών ή παραλύσεις εγκεφαλικών συζυγίων). Η πρόσμιξη αίματος στην πρώτη οσφυονωτιαία παρακέντηση λαμβάνεται υπόψη και προστίθενται ενδορραχιαίες εγχύσεις. Η ενδορραχιαία χημειοθεραπεία, η χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης και κυτοσίνης αραβινοσίδης που διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και η ακτινοθεραπεία ΚΝΣ, θεραπευτικές επιλογές που εθεωρούντο προφυλακτικής φύσης θεραπείες, σήμερα ονομάζονται προσυμπτωματικές θεραπείες ΚΝΣ.

Η χορήγηση προσυμπτωματικής ακτινοθεραπείας του ΚΝΣ σε δόση 12 Gy (1200 rads), έχει περιοριστεί σε ορισμένες ομάδες: ΟΛΛ υψηλού κινδύνου και ΟΛΛ T –τύπου.

Θεραπεία ΟΛΛ

Μετά την διάγνωση της νόσου, την κατάταξη στην προγνωστική ομάδα και την ενημέρωση της οικογένειας και του παιδιού, αρχίζει η θεραπεία. Στα περισσότερα σύγχρονα πρωτόκολλα, η αντιμετώπιση ακολουθεί 5 θεραπευτικά βήματα: έφοδος, σταθεροποίηση, προσυμπτωματική θεραπεία ΚΝΣ, επανέφοδος και θεραπεία συντήρησης. Η διάρκεια θεραπείας είναι συνήθως 24 μήνες. Η εξέλιξη των θεραπευτικών πρωτοκόλλων (και κατά συνέπεια τα αποτελέσματα από την θεραπεία), έχει στηριχθεί σε μεγάλες συνεργατικές μελέτες τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική.

Αποτελέσματα της Θεραπείας

Με την χρησιμοποίηση της «εξατομικευμένης» για το παιδί με ΟΛΛ θεραπείας (αφού ληφθούν υπόψη οι αρχικοί προγνωστικοί παράγοντες και η απάντηση στη θεραπεία), τα περισσότερα παιδιά έχουν μακρά συνολική επιβίωση σε πρώτη ύφεση (EFS). Η παραμονή στην πρώτη ύφεση για > 5 χρόνια θεωρείται ίαση δεδομένου ότι μετά τα 5 χρόνια (2 υπό και 3 εκτός θεραπείας), η υποτροπή είναι ιδιαίτερα σπάνια..

Η ομάδα BFM μετά θεραπεία με το πρωτόκολλο BFM 95 έδειξε στα 6 χρόνια EFS 79,6% (89,5%, 79,7% και 42,7% σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου αντίστοιχα). Τα αντίστοιχα αποτελέσματα της Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας (ΕΕΠΑΟ) έδειξαν EFS 79,8% (80,8%, 85,9% και 54,1% σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου ΟΛΛ αντίστοιχα).

Συμπέρασμα

Κατά το παρελθόν, είχε υιοθετηθεί το δόγμα «περισσότερο είναι το καλύτερο» προκειμένου να επιτευχθεί ίαση στα περισσότερα παιδιά με ΟΛΛ. Αντίθετα σήμερα εντατικοποίηση της θεραπείας δικαιολογείται μόνο με την προϋπόθεση ότι α) επιτυγχάνεται επιβίωση σε >80% των παιδιών β) μειώνεται ο θάνατος κατά την θεραπεία εφόδου σε <1,5% των παιδιών και γ) μειώνεται ο θάνατος σε φάση πλήρους ύφεσης σε <1% των παιδιών. Η δεύτερη προϋπόθεση σημαίνει γνώση και εφαρμογή υποστηρικτικής αγωγής (λοιμώξεις, αιμορραγία κλπ) και η τρίτη αποφυγή των απώτερων από την θεραπεία επιπλοκών ⁴.

Κατά την διάρκεια της 8ης συνάντησης της Διεθνούς ομάδας μελέτης της ΟΛΛ των παιδιών κατατέθηκε η απόφαση που ονομάστηκε “Ponte di Legno Concensus” σύμφωνα με την οποία «κάθε παιδί στην υφήλιο που πάσχει από ΟΛΛ, πρέπει να έχει πρόσβαση σε σύγχρονη, αποτελεσματική και μη τοξική θεραπεία» ¹⁰.

Η ΟΛΛ είναι ιάσιμη νόσος στην πλειονότητα των παιδιών, απαιτείται ωστόσο γνώση και σύγχρονη τεχνολογία προκειμένου να επιλεγεί η αγωγή και να αποφευχθούν άμεσες και απώτερες συνέπειες. Η παράλληλη ψυχοκοινωνική στήριξη του παιδιού και της οικογένειάς του είναι επίσης επιβεβλημένη.

Summary

What are we expecting for the future in childhood acute lymphoblastic leukemia ?

Helen Vasilatou-Kosmidis MD

Abstract: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) comprises 25% of cancer cases and is the commonest type of cancer among children. Various studies have shown cytogenetic abnormalities in leukemic cells, increased incidence in syndromes with chromosomal alterations

and increase incidence in monozygotic twins. In children, B origin ALL is more common whereas T ALL comprises 15%. Although ALL is a highly heterogeneous disease the disease is classified in standard, intermediate and high risk ALL according to factors related to the patient (age, sex), the disease (leukemic burden, immunophenotype and cytogenetics) and the morphologic, immunophenotypic and molecular response to therapy in specific time points (days 8, 15 and 33). The German group BFM for ALL therapy has designed a backbone which includes induction, consolidation, CNS prophylaxis, reinduction, reconsolidation and maintenance therapy. Total duration of therapy is 24 months. Cured are those children who remain in their first remission for > 5 years (2 under and 3 off therapy) since relapses beyond this point are rare. In approximately 80% of children ALL is cured and these results are encouraging. Any treatment intensification is justified if a) > 80% are cured b) death during induction remains < 1.5% and c) death in remission is < 1%. Complete care of children with ALL requires knowledge of the disease and of the early and late toxicities as well as psychosocial support of the suffering child and his family.

Βιβλιογραφία

1. Moricke a, Reiter A, Zimmermann 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;11:4477-4489
2. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M et al. Long term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL –BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000; 14:2205-2222
3. Carroll WL, Bhojwani DJ et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2003;102-131
4. Winick NJ, Carroll WL, Hunger SP. Childhood leukaemia –new advances and challenges. *N Engl J Med* 2004; 351:601-603
5. Greaves M. Molecular Genetics, Natural history and the Demise of childhood Leukaemia. *Eur J Cancer* 1999; 35(2): 173-185
6. Greaves M. Science, medicine and the future: childhood leukaemia. *BMJ* 2002; 324: 283-287
7. Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol* 2005; 130: 489-500
8. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-178
9. Eden OB Therapeutic trials in childhood ALL : what's their future? *J Clin Pathol* 2000; 53:55-59
10. Gadner H, Masera G, Schrappe M, et al The Eighth International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop (“Ponte di Legno meeting”) report: Vienna, Austria, April 27-28, 2005 *Leukemia* 2006; 20:9-17