

АКУТНА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕУКЕМИЈА У ДЕЦЕ: ЗНАЧАЈ АКАДЕМСКИХ КЛИНИЧКИХ СТУДИЈА ЗА ПОБОЉШАЊЕ ИСХОДА ЛЕЧЕЊА

Драгана Јанић

Универзитетска децја клиника, Београд

Сажетак

Акутна лимфобластна леукемија (АЛЛ) обухвата 75–80% акутних леукемија и око 30% свих малигних обољења децје доби. У овом прегледном раду приказан је историјат лечења АЛЛ и напредак постигнут у Србији. Сведоци смо изванредних побољшања у лечењу АЛЛ које је започело шездесетих година прошлог века од када датирају први подаци о излеченој деци. Напредак у процентима преживљавања одвијао се захваљујући академским клиничким студијама чије су темеље поставили истраживачи болнице *St. Jude* у САД. Овај приступ актуелан је и данас, више од пола века касније: стандардном лечењу (које се примењује код све деце) рандомизовано се додају различите модификације, подаци се непрестано обрађују и на основу њих стандардни протокол редовно ревидира. Захваљујући томе, као и многим иновацијама везаним за различите аспекте терапије које су омогућиле новија научна открића, свеукупни успех у лечењу АЛЛ се стално увећавао и данас је досегао око 90%, што чини историјат лечења ове болести јединственим у аналима медицине. Највећи утицај на терапијске принципе у нашој средини имала је група Берлин-Франкфурт-Минстер. Захваљујући чланству у овој групи данас најбољи (и практично једини делотворан) начин унапређивања терапије децје АЛЛ примењује се у Србији.

Истраживање биолошких фактора ризика и молекуларних детерминанти токсичности лекова која се спроводе у нашем центру не би било могуће без униформне савремене терапије АЛЛ у оквиру академских клиничких студија. Центар за педијатријску онкологију према данашњим стандардима треба да буде у могућности да понуди учешће у клиничкој студији уколико пацијент то жели.

Кључне речи: акутна лимфобластна леукемија, деца, лечење, клиничке студије

Увод

Акутна лимфобластна леукемија (АЛЛ) је малигно обољење које потиче од клонског поремећаја хематопоезског система. Акутна лимфобластна леукемија (АЛЛ) обухвата 75–80% акутних леукемија и око 30% свих малигних обољења дечје доби [1]. Годишње од АЛЛ просечно оболева око 40 деце на милион, с тим што је учесталост већа у развијеним земљама. Иако се јавља у свим узрасним групама, инциденца дечје АЛЛ највећа је код деце узраста 2–5 година, при чему дечаци оболевају нешто чешће од девојчица, изузев код одојчади [2]. Просечно се око 85% АЛЛ одликује Б-ћелијским фенотипом, а око 15% Т-ћелијским. Међутим учесталост Т-АЛЛ је веома варијабилна и креће се од 6 до 47%. Србија спада у земље са просечном учесталошћу. Т-ћелијска АЛЛ је била заступљена у 14% оболелих на узорку од 335 новодијагностикованих пацијената са АЛЛ од 1996. до 2002. године [3].

АЛЛ је крајње хетерогено обољење (или, боље речено, група различитих обољења коју повезују заједнички патофизиолошки процеси). Према савременом гледишту, етиопатогенеза дечје АЛЛ подразумева комбинацију урођене (не нужно и наслеђене) биолошке предиспозиције и деловања чинилаца спољашње средине. Притом је увек потребно имати на уму да специфичне подгрупе АЛЛ могу имати међусобно различиту етиологију [4]. Наследна предиспозиција за АЛЛ постоји у оквиру одређених урођених синдрома (*Down*-ов синдром, *Li-Fraumeni*-ев синдром, *Nijmegen*-ски синдром хромозомске нестабилности, атаксија-телангиектазија), али се неки од поменутих (или других, ређих) синдрома уочава код свега око 5% деце са АЛЛ [5]. Иако су урођена

стања која предиспонирају за развој малигнитета, па тиме и АЛЛ у деце ретка [6], њихово изучавање даје важне информације о генима везаним за леукемогенезу који могу бити таргети за потенцијалне терапијске интервенције новим биолошким агенсима. У нашој сарадњи са групом из *Cancer Research* центра у Бирмингему окарактерисан је молекуларни профил у породици у којој је више деце оболело од АЛЛ и лимфома [7].

Далеко чешће, предиспозиција за дечју АЛЛ происходи из соматских генетичких аберација, као што су хромозомске транслокације, делеције и амплификације гена, или полиморфизми појединачних нуклеотида. Студије су показале да су соматске мутације гена које стварају услове за настанак АЛЛ неретко присутне већ интраутерино. Међу спољашње чиниоце за које постоје докази да играју улогу у развоју АЛЛ убрајају се излагање јонизујућем зрачењу и мутагеним агенсима. Претпоставља се да би и неки микроорганизми могли да учествују у настанку АЛЛ, што је посредно поткрепљено епидемиолошким студијама у којима је откривен пораст инциденце дечје АЛЛ на територијама где је дошло до мешања различитих популација. Хипотези о инфективним агенсима као етиолошким чиниоцима АЛЛ, такође посредно, говори у прилог и протективни учинак исхране мајчиним млеком у првих шест месеци живота, премда је механизам у основи тог учинка засад непознат. Још једна чињеница која би се могла узети као посредно сведочанство у прилог хипотези о значајној улози неке инфекције у генези АЛЛ је повећана инциденца у група са вишим социјално-економским статусом [4].

Најчешћи генетички налаз код Б-АЛЛ је хипердиплоидија (> 50 хромозома), која се среће у до 25% случајева и повлачи релативно повољну прогнозу. Насупрот томе, хиподиплоидија (< 44 хромозома) је удружена са лошом прогнозом. Међу хромозомским реаранжманима карактеристичним за дечју АЛЛ, прво место по заступљености припада реаранжману *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)* који одговара транслокацији (12;21) [8]. Међутим, интерна амплификација гена *RUNX1 (iAMP21)*, која се може срести у око 2% педијатријских пацијената са АЛЛ, удружена је са лошом прогнозом [9]. Генска фузија *BCR-ABL* (хромозомска транслокација 9;22 – познати „филаделфијски хромозом“) среће се у 2–3% деце са АЛЛ и условљава лошу прогнозу, премда је прогноза драматично

побољшана увођењем генски циљане терапије инхибиторима тирозин-киназе [10]. Леукемије са реаранжманима у којима учествује ген *MLL* најчешће се јављају у узрасту одојчета (чинећи око 80% АЛЛ тог узраста) и прогностички су веома неповољне [11]. У серији од 111 деце са АЛЛ дијагностикованих у Србији у периоду од две године, реаранжман *TEL-AML1* је нађен код 18%, *E2A-PBX* код 3,6%, *BCR-ABL* код 3,6% и *MLL-AF4* код 2,8% [12].

Алтерације броја генских копија, по свему судећи, у леукемогенези имају синергијско дејство са малочас поменутиим предиспонирајућим променама. Неретко се откривају у генима који играју значајну улогу у контроли пролиферације Б-лимфоцита, као што су *PAX5* и *IKZF1* [13]. Анализама генске експресије идентификована је група педијатријских пацијената са АЛЛ која се клинички понаша слично АЛЛ са реаранжманом *BCR-ABL* („*Ph-like*“ АЛЛ), али се алтерације налазе у другим генима, као што су *ABL2*, *CSF1R* и *PDGFRB*, или пак гени за *Janus* киназе и одговарајуће сигналне молекуле [14]. Ген који је најчешћа мета мутација код Т-АЛЛ (у ~50% случајева) је *NOTCH1*, док су друге по учесталости (~20%) код овог облика АЛЛ мутације гена *FBXW7* [15]. За разлику од Б-АЛЛ, генетички налаз код Т-АЛЛ засад по правилу нема значајну улогу у стратификацији пацијната према ризику [10].

Клиничка слика акутне лимфобластне леукемије

Не постоје симптоми или знаци који би били патогномонични за АЛЛ [16]. Клиничко испољавање АЛЛ најчешће је условљено инфилтрацијом коштане сржи леукемијским ћелијама, што по правилу резултира би- или панцитопенијом, и/или леукемијском инфилтрацијом екстремедуларних ткива и органа (Табела 1). У почетку болести доминирају неспецифични симптоми и знаци, као што су повишена температура, бледило, малаксалост, губитак апетита и бол у екстремитетима, који је по правилу у раскораку са објективним налазом. Често се виђају крварења у кожи и слузницама. Хепатоспленомегалија и лимфаденопатија се при презентацији бележе код 50–60% деце оболеле од АЛЛ.

Физикални налаз	% болесника	Лабораторија	% болесника
Хепатоспленомегалија	70	Број леукоцита ($10^9/L$)	55
		<10	30
		10-49	15
Спленомегалија	65	>50	
		Хемоглобин (g/L)	
		<7,0	45
Температура	60	7,0-11,0	45
		>50	10
		Тромбоцити ($10^9/L$)	
Крварење	50	<20	30
		20-99	50
		>100	20
Лимфаденопатија	50		
Бол/оток костију и зглобова	25		

Табела 1. Акутна лимфобласта леукемија у деце: уобичајена клиничка слика и лабораторијски налази

У крвној слици може се открити леукоцитоза или леукопенија, а леукемијске ћелије могу, али не морају бити присутне на размазу периферне крви. Екстремно висок број белих крвних ћелија, односно леукемијских бласта ($> 100 \times 10^9/L$, „хиперлеукоцитоза“) чешће се виђа код Т-АЛЛ него код Б-АЛЛ. Код леукемија Т-ћелијске лозе такође је често присутна медијастинална маса, која може да угрожава дисање. Централни нервни систем је захваћен у 2–3% случајева дечје АЛЛ, што се манифестује знацима повишеног интракранијалног притиска (главобоља, повраћање централног типа, летаргија или раздражљивост, конвулзије) или лезијама кранијалних живаца (птоза, пареза фацијалног нерва). Код дечака са АЛЛ се, премда ретко, може сусрести и инфилтрација тестиса, по правилу у виду безболног увећања које може бити једнострано или обострано. Веома ретко акутној лимфобластној леукемији претходи дуготрајна аплазија костне сржи [17] или се пак болест презентује слично идиопатској тромбоцитопенијској пурпури или системском еритемском лупусу, што намеће значај размишљања о АЛЛ у диференцијалној дијагнози наведених обољења.

Историјат лечења акутне лимфобластне леукемије

Покушаји лечења акутне леукемије хемијским агенсима датирају из 19. века. Лечење је испрва било палијативно. Пут ка куративном лечењу дечје АЛЛ био је дуг и нипошто није био линеаран. *Sidney Farber* је 1947. године покушао да примени фолну киселину, будући да се тај витамин, који је откривен недуго пре тога, показао веома успешним у лечењу мегалобластне анемије. Међутим, давање фолне киселине убрзало је пролиферацију леукемијских бласта и тиме погоршало болест. То је навело *Farber*-а да примени аминокперин – агенс чије је деловање антагонистичко фолној киселини. Овај антимаболит, претеча метотрексата, синтетисали су *Siger* и његови сарадници. Он је код многе деце довео до вишемесечне комплетне ремисије болести. Иако је таква ремисија била далеко од излечења (практично је била лишена утицаја на коначну прогнозу), тим је резултатом отпочела ера специфичне терапије дечјих леукемија.

Убрзо (1949. године) је показано да адренкортикотропни хормон (АСТН) такође изазива краткотрајну ремисију код деце са леукемијом. Исти ефекат добијен је давањем глукокортикоида (кортизона, а затим преднизона), те су они заменили АСТН. Наредну откривену групу хемиотерапијских агенаса – пуринске антимаболите (6-меркаптопурин, тиогуанин) умногоме дугујемо обимној студији односа између структуре и активности хемијских једињења из групе пуринских аналога коју су крајем четрдесетих и почетком педесетих година двадесетог века извели нобеловци *Gertrude Elion* и *George Hitchings*. Прва успешна примена 6-меркаптопурина у лечењу дечје леукемије описана је 1953. године. Затим је, 1959, у терапију уведен и циклофосфамид, а 1962. године арсеналу антилеукемијских агенаса придодат је и винкристин, алкалоид изолован из зимзелена са израженим цитостатским деловањем. Чак ни комбинација свих описаних врста агенаса, међутим, по правилу није постизала ништа више од привремене ремисије.

У Мемфису (Тенеси) је 1962. године почела с радом Дечја истраживачка болница *St. Jude Children's Research Hospital*, установа у којој је развијен терапијско-истраживачки приступ који ће довести до прекретнице у лечењу дечје АЛЛ. Истраживачи болнице *St. Jude*

почели су тако што су прецизно дефинисали препреке терапијском успеху и развили стратегије којима би превазишли сваку од њих понаособ. Превладавање прве препреке – развоја резистенције леукемијских ћелија на терапијске агенсе и следственог рецидива болести – отпочело је преласком са примене појединачних лекова на комбиноване хемиотерапијске схеме, као и успостављањем лечења у више добро дефинисаних фаза (индукција, консолидација, ре-индукција, одржавање). Другу препреку представљали су чести рецидиви у централном нервном систему. Ово је превазиђено на два начина: зрачењем ендокранијума и интратекалном применом хемиотерапије. Трећа препрека састојала се у токсичности хемиотерапије, нарочито у њеном супресивном деловању на коштану срж, општој имуносупресији и оштећењу слузокожа (мукозитис). У овом погледу, постепено побољшање резултата лечења омогућено је напретком супортивне терапије. Постојала је, нажалост, и четврта препрека: општи песимизам у погледу могућег исхода лечења леукемије и следствена неспремност да се куративно лечење и покушава.

Управо је ову последњу препреку савладао иновативни и свеобухватни приступ терапији дечје АЛЛ који је од њених почетака до наших дана одликовао болницу Сент Џуд, а окосница тог приступа је рандомизација. Истраживачи су, наиме, успоставили научне и етичке стандарде који у исти мах омогућују емпиријско тестирање различитих варијанти терапијског протокола и обезбеђују пацијентима најбоље могуће изгледе излечења. Овај приступ поставио је темеље академских клиничких студија, које су и данас најбољи (и практично једини делотворан) начин унапређивања терапије дечје АЛЛ (као и многих других обољења). Један од добрих примера ваљаности и огромног потенцијала описаног приступа је пилот-студија започета децембра 1967. године, која је упоредила тада уобичајен терапијски протокол са протоколом у којем је терапија комбинована са ирадијацијом ендокранијума високим дозама и интратекалним давањем метотрексата да би се компензовао слаб пролазак главних хемиотерапеутика кроз хематоенцефалну баријеру. Већ након шест месеци постало је очигледно да овај протокол даје супериорне резултате, те је постао стандардан [18]. Временом се установило да је „цена“ смањења процента менингеалних рецидива постигнутог

овим терапијским приступом превисока. Зрачена деца су имала когнитивне и ендокрине секвеле и ми смо били међу ауторима који су то бележили [19].

Када се започело са применом високих доза метотрексата којима се постиже пенетрација овог лека кроз хемаоенцефалну баријеру дозе зрачења су значајно смањене [20]. Принципи студија *St. Jude* болнице примењује се и данас, више од пола века касније: стандардном лечењу (које се примењује код све деце) рандомизовано се придодају различите модификације, подаци се непрестано обрађују и на основу њих стандардни протокол редовно ревидира. Захваљујући томе, као и многим иновацијама везаним за различите аспекте терапије које су омогућила новија научна открића, свеукупни успех у лечењу АЛЛ се стално увећавао и данас је досегао око 90%, што чини историјат лечења ове болести јединственим у анализима медицине. Томе су допринеле бројне националне и интернационалне кооперативне групе које спроводе академске клиничке студије. Највећи утицај на терапијске принципе у нашој средини имала је група Берлин-Франфурт-Минстер (БФМ) [21].

Историјат групе Берлин-Франфурт-Минстер

Студијску групу БФМ основали су 1975. године у Немачкој *Hansjörg Riehm* из Берлина, *Bernhard Kornhuber* из Франфурта и *Günther Schellong* из Минстера, отпочевши прву мултицентричну клиничку студију лечења дечје АЛЛ. Окосницу терапијског концепта БФМ представљала је примена комбинације осам различитих хемиотерапеутика, која је довела до револуционарног повећања стопе преживљавања деце и адолесцената лечених од АЛЛ. Та основа терапијских протокола очувала се и до данас, уз постепено усавршавање и додавање нових елемената, а групи БФМ прикључио се велики број центара из различитих земаља. Сви ови центри настављају да кроз међусобну плодотворну сарадњу раде на даљем унапређењу терапије дечје АЛЛ, под окриљем интернационалне студијске групе И-БФМ, која је основана 1987. године, како би „окупила породицу“ националних студијских група Аустрије (БФМ), Француске/Белгије (EORTC-CLG), Немачке (БФМ),

Италије (*AIEOP*) и Холандије (*DCLSG*). Заједнички напори учесника И-БФМ имају за циљ развој заједничких стандарда дијагностике и лечења, као и нових терапијских модалитета који би понудили одговоре на идентификоване препреке и изазове. Студијска група се једном годишње окупља ради конструктивне дискусије, као и планирања, спровођења и евалуације колаборативних клиничких и лабораторијских пројеката. Сходно томе, И-БФМ је постала значајна међународна платформа за промоцију научних истраживања и лечења деце оболеле од АЛЛ [22]. У групи се негује инклузивна атмосфера, а истраживачи из свих земаља, средина и институција охрабрују се да износе предлоге и обогаћују рад групе својим иницијативама. И-БФМ тренутно обједињује 28 студијских група из 34 земље (*International BFM Study Group*) [23].

Примена модификованог БФМ протокола у Србији у периоду 1995-2002. године описана је у две публикације. У првој [24] је наведено преживљавање без нежељених догађаја (*event-free survival, EFS*) од око 70% у групи пацијената који су лечени на Универзитетској дечјој клиници. Друга студија [25], са већим бројем пацијената из четири центра за лечење дечје леукемије у Србији и једног из Републике Српске лечених између 1995. и 2002. године и са дужим периодом праћења, сведочи о петогодишњем *EFS* од 73,1% и десетогодишњем *EFS* од 70,5%. Иако се ови резултати могу сматрати прихватљивим за период у коме су постигнути, БФМ протокол није био примењиван у целости и пацијенти нису проспективно праћени као што се обавезно чини у оквиру академских студија. Овде се налазио очигледан простор за побољшавање терапијских концепата код нас, што је ускоро и учињено. У периоду 2002–2007. године, учешће Србије у академској клиничкој студији *ALL-IC-BFM* 2002. године, заједно са још четрнаест земаља са три континента допринело је уједначавању лечења АЛЛ у сва четири центра у Србији и омогућило мерљиво побољшање учинка на националном нивоу. Резултати ове студије [26] посведочили су да се проценти излечења не разликују у односу на европске центре високо развијених земаља.

Интензификацију терапије за АЛЛ која би била потенцијално куративна у највећој мери ограничавају токсични ефекти који могу да буду тако озбиљни да угрозе живот пацијента [27–29]. С друге стране побољшање исхода лечења резултат је не само нових

терапијских принципа, већ и боље потпорне терапије. У томе спремност, обученост и уиграност целог медицинског тима има велики утицај, што подвлачи значај мултицентричних програма едукације специјализованог медицинског кадра. Наш се центар придружио иницијативи Европског удружења за рак (*The European Cancer Organization - ECCO*), Интернационалног удружења педијатријске онкологије (*The International Society of Paediatric Oncology - SIOP*) и Европског удружења онколошких сестара (*The European Oncology Nursing Society - EONS*) да кроз побољшање вештина и знања обезбеди висок ниво неге пацијената [30].

Међутим, ваља напоменути да, и поред дуге традиције академских клиничких студија, и даље постоје бројни озбиљни проблеми у њиховом спровођењу. *SIOPE (The European Society of Pediatric Oncology - Европско удружење педијатријске онкологије)* је 2008. године у сарадњи са европским студијским групама идентификовало главне препреке: академска клиничка истраживања се у Европи још увек умногоме изводе фрагментарно, а истраживачи имају мноштво тешкоћа да прилагоде своје студије Директиви о клиничким студијама Европске Уније. Приступ новијим хемиотерапеутицима често није могуће остварити, упркос Одредби о педијатријским медикаментима из 2007. године. Премда је ЕУ уистину финансирала неколико пројеката транслационих истраживања из области дечје онкологије, постоји општа сагласност да је неопходно много више. Ниво интегрисаности биологије и клиничких истраживања сасвим је неадекватан, а разлике у приступу највишим стандардима лечења малигних болести дечјег доба толико су велике да представљају легитиман повод за биоетичку дебату [31].

Прогностички маркери акутне лимфобластне леукемије

Од првих успеха у лечењу АЛЛ идентификација клиничких и биолошких параметара који утичу на исход лечења заузима значајно место. Ове маркере називамо прогностичким факторима. Уопштено гледајући, прогностички фактори су мера несавршености наших терапијских концепата, јер их узимамо у разматрање тамо где не постижемо повољан исход у свих

пацијената. Узраст између једне и шест година и иницијални број леукоцита испод $20.000/mm^3$ јасно издвајају групу са повољном прогнозом. Један од првих покушаја сагледавања значаја биолошких маркера за прогнозу је био да се утврди утицај морфологије бласта по ФАБ класификацији. Није уочена разлика између *L1* и *L2* морфологије, док је *L3* морфологија имала лошију прогнозу. Данас се зна да *L3* морфологији одговара зрела Б-леукемија која се више не убраја у АЛЛ. Следећи маркер који је укључен у рутинску дијагностику је била имунофенотипизација бласта и разликовање прекурсора Б од прекурсора Т-ћелијске лозе. Врло брзо је уочено лошије преживљавање Т-АЛЛ. Терапијске стратегије су убрзо прилагођене интензивирањем терапије усмерене ка централном нервном систему код групе са Т-ћелијским фенотипом, што је довело готово до изједначавања преживљавања у обе групе. Лош одговор на пронизон након седмодневне примене у почетку лечења (присуство више од 1000 бласта/ mm^3 у крвној слици) се убрзо показао као значајан фактор за стратификацију оболеле деце у групу која треба да прима интензивну терапију. Концепт минималне резидуалне болести (МРБ) се појавио још осамдесетих година прошлог века, али је своју пуну примену у АЛЛ сачекао двадесетак година. У акутној мијелоидној леукемији још увек није део свакодневне праксе. Присуство бласта који се не могу морфолошки идентификовати уочено је обележавањем ћелијских маркера моноклонским антителима конјугованим са флуоресцентним обележивачем. На тај начин се са великом поузданошћу открива аберантно присуство имунофенотипских маркера које карактерише малигно измењену ћелије лимфоидне лозе у АЛЛ. МРБ је могуће одредити и *PCR* методом и то на два начина: први је детекција реаранжмана гена за имуноглобулине или Т-ћелијски рецептор [32], а други је перзистенција транскрипта фузионог гена (*TEL/AML1*, *BCR/ABL*, *MLL-AF4*, *E2A-PBX1*) ако је такав био присутан на почетку болести. У нашем центру, у студији која је обухватила 70 пацијената, нађено је да је заступљеност реаранжмана *TEL-AML1* (данас се ова транслокација *t(12;21)* означава као *ETV6-RUNX1*) износила 17,1%, *E2A-PBX1* 8,6%, *BCR-ABL* 10%, док у тој популацији ниједно дете није имало реаранжман *MLL-AF4*. У моменту процене ремисије 33. дана *BFM* протокола *TEL-*

AML1 и *E2A-PBX* транскриптје задржало по 16,6% пацијената, док је *BCR-ABL* био присутан у 57,1% пацијената [33].

Закључак

Сведоци смо изваредних побољшања у лечењу АЛЛ. Бројна истраживања биолошких фактора ризика брзо су прелазила из лабораторије у клиничку рутину. Пример за то су и молекуларне детерминанте токсичности лекова. У нашем центру највише смо се бавили утицајем варијанти ензима тиопурин-метил трансферазе на лечење АЛЛ [34–40], а у последње време и генетичким факторима ризика за токсичност метотрексата [41]. Тумачење ових резултата не би било могуће без униформне савремене терапије АЛЛ у оквиру академских клиничких студија, која је и наш дуг према пацијентима. У регулативи здравствених система многих развијених земаља постоји директива да центар за педијатријску онкологију мора да буде у стању да понуди учешће у клиничкој студији уколико пацијент то жели [42].

Литература

1. Siegel DA, King J, Tai E, Buchanan N, Ajani UA, Li J. Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in the United States, 2001–2009. *Pediatrics* 2014;134(4):e945–e55.
2. Spector LG, Ross JA, Robison LL, Bhatia S. Epidemiology and etiology. In: C.H. Pui, editor. *Childhood leukemias*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. p. 48–66.
3. Slavković B, Guč-Ščekić M, Đuričić S, Janić D, Gaipa G, Janković M, et al. Immunophenotypic and cytogenetic features of childhood acute leukemia in Serbia and Montenegro. *Korean J Genetics*. 2007;29(1): 99–106.
4. Greaves M. Childhood leukemia. *BMJ* 2002;324(7332):283–87.
5. Janić D, Dokmanović L, Jovanović N, Lazić J. T-cell acute lymphoblastic leukemia in a child with ataxia-telangiectasia: case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(10):713–15.
6. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, et al. Childhood cancer predisposition syndromes—a concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A* 2017;173(4):1017–37.
7. Byrd PJ, Stewart GS, Smith A, Eaton C, Taylor AJ, Guy C, [Eringyte J](#), [Fooks P](#), [Last JJ](#), [Horsley R](#), [Oliver AW](#), Janić D, [Dokmanović L](#), [Stanković T](#), [Taylor AM](#).

- A hypomorphic PALB2 allele gives rise to an unusual form of FA-N associated with lymphoid tumour development. *PLoS Genet* 2016;12(3):e1005945.
8. Madhusoodhan PP, Carrol WL, Bhatia T. Progress and prospects in pediatric leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016;46(7):229–41.
 9. Harrison CJ. Blood spotlight on iAMP21 acute lymphoblastic leukemia (ALL), a high-risk pediatric disease. *Blood* 2015;125(9):1383–6.
 10. Chiaretti S, Gianfelici V, O'Brien SM, Mullighan CG. Advances in the genetics and therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Adv Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:e314–22.
 11. Ghazavi F, Lammens T, Van Roy N, Poppe B, Speleman F, Benoit Y, et al. Molecular basis and clinical significance of genetic aberrations in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol* 2015;43(8):640–53.
 12. Krstić AD, Mičić D, Lakić N, Guč-Šćekić M, Janić D. Molecular diagnosis of childhood acute leukemia: Serbian experience. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(2):394–5.
 13. Carrol WL, Raetz EA. Clinical and laboratory biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 2012;160(1):10–18.
 14. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, Cheok MH, Buijs-Gladdines JG, Peters ST. A subtype of childhood lymphoblastic leukemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009;10(2):125–34.
 15. Pui CH, Carrol WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29(5):551–65.
 16. Janić D. Akutna limfoblastna leukemija. U: Marisavljević D, Mihaljević B, Elezović I, Popović S, Suvajdžić-Vuković N, Vujić D i sar, urednici. *Klinička hematologija*. Beograd; Zavod za udžbenike: 2012. str. 1103–16.
 17. Janić D, Stojimirović E. Preleukemia. *Bilt Hematol Transfuz* 1983;11(2-3):97–103.
 18. Pinkel D. Historical perspective. In: Pui CH, editor. *Childhood leukemias*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. p. 3–21.
 19. Janić D, Stojanović M, Stojimirović E. Thyroid function in children treated for malignang diseases. *Srp Arh Celok Lek* 1988;116(4):297–304.
 20. Reiter A. Therapy of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: the BFM experience. *Baillieres Clin Hematol* 1994;7(2):321–37.
 21. Janić D. Update on treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. 4th Balkan Hematology Meetings, Sofia 2009. *Clin Transf Hematol* 2009;14(2):23–7.
 22. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol* 2015;33(27):2938–48.
 23. [Internet] <https://bfminternational.wordpress.com> Accessed Jyly 17, 2017
 24. Janić D, Dokmanović L, Jovanović N, Škorić D, Lazić J. Results of treatment of children with acute lymphoblastic leukemia with a modified BFM protocol. *Srp Arh Celok Lek* 2004;132 Suppl 1:17–22.
 25. Mičić D, Slavković B, Rašović Gvozdenović N, Kuzmanović M, Dokmanović L, Krstovski N, Janic D. History of treatment and long-term outcome in children with acute lymphoblastic leukemia in Serbia. *MEMO* 2011;4:174.
 26. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, [Gonzalez A](#), [Israeli S](#), [Janic D](#), [Jazbec J](#), [Konja J](#), [Kaiserova E](#), [Kowalczyk J](#), [Kovacs G](#), [Li](#)

- [CK](#), [Magyarosy E](#), [Popa A](#), [Stark B](#), [Jabali Y](#), [Trka J](#), [Hrusak O](#), [Riehm H](#), [Masera G](#), [Schrapppe M](#). Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014;32(3):174–84.
27. Miolski J, Lazić J, Radulović S, Petrović M, Bogičević V, Janković S, Janić D. Spontaneous perforation of sigmoid colon in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Srp Arh Celok Lek* 2017;145(1-2):81–4.
 28. Janić D, Dokmanović L, Krstovski N, Škorić D, Lazić J, Rodić P. Toksičnost terapije dva različita protokola za akutnu limfoblastnu leukomiju dece. *BiltHematol* 2007;35 (1/2):16–20.
 29. Janić D. Hitna stanja u dečjoj hematologiji i onkologiji. U: Vučović D, urednik. *Urgentna medicina*. Beograd: Obeležja; 2002. str 987–98.
 30. Lazić J, Radenović M, Arnfield A, Janić D. Implementation of a nurse education programme in paediatric oncology using Appreciative Inquiry: a single centre experience in Belgrade, Serbia. *Eur J Oncol Nurs* 2011;15(5):524–7.
 31. Vassal G, Fitzgerald E, Schrappe M, Arnold F, Kowalczyk J, Walker D, Hjorth L, Riccardi R, Kienesberger A, Jones KP, Valsecchi MG, Janic D, Hasle H, Kearns P, Petrarulo G, Florindi F, Essiaf S, Ladenstein R. Challenges for children and adolescents with cancer in Europe: the SIOP-Europe agenda. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(9):1551–7.
 32. Lazić J, Dokmanović L, Krstovski N, Predojević J, Tošić N, Pavlović S, Janić D. Immunoglobulin genes and T-cell receptors as molecular markers in children with acute lymphoblastic leukemia. *Srp Arh Celok Lek* 2009;137(7-8):384–90.
 33. Lazić J, Tošić N, Dokmanović L, Krstovski N, Rodić P, Pavlović S, Janić D. Clinical features of the most common fusion genes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Oncol* 2010;27(2):449–53.
 34. Dokmanović L, Urošević J, Janić D, Jovanović N, Petručev B, Tošić N, Pavlović S. Analysis of thiopurine S-methyltransferase polymorphism in the population of Serbia and Montenegro and mercaptopurine therapy tolerance in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ther Drug Monit* 2006;28(6):800–6.
 35. Dokmanović L, Janić D, Krstovski N. Farmakogenomika u terapiji akutnih leukemija dece. *Bilt Hematol* 2007;35(1/2):5–9.
 36. Dokmanović L, Janić D, Krstovski N, Zukić B, Tošić N, Pavlović S. Značaj određivanja genotipa tiopurin S-metiltransferaze kod dece sa akutnom limfoblastnom leukemijom tokom faze održavanja. *Srp ArhCelokLek* 2008;136 (11-12):609–16.
 37. Zukić B, Radmilović M, Stojiljković M, Tosić N, Pourfarzad F, Dokmanović L, Janić D, Colović N, Philipsen S, Patrinos GP, Pavlović S. Functional analysis of the role of the TPMT gene promoter VNTR polymorphism in TPMT gene transcription. *Pharmacogenomics* 2010;11(4):547–57.
 38. Kotur N, Stanković B, Kassela K, Georgitsi M, Vicha A, Leontari I, Dokmanović L, Janić D, Krstovski N, Klaassen K, Radmilović M, Stojiljković M, Nikčević G, Simeonidis A, Sivolapenko G, Pavlović S, Patrinos GP, Zukić B. 6-mercaptopurine influences TPMT gene transcription in a TPMT gene promoter variable number of tandem repeats – dependent manner. *Pharmacogenomics* 2012;13(3):283–95.
 39. Kotur N, Dokmanović L, Janić D, Stanković B, Krstovski N, TošićN, et al. TPMT gene expression is increased during maintenance therapy in childhood acute

- lymphoblastic leukemia patients in a TPMT gene promoter variable number of tandem repeat-dependent manner. *Pharmacogenomics* 2015;16(15):1701–12.
40. Marjanović I, Kostić J, Stanić B, Pejanović N, Lukić B, Karan-Đurašević T, Janić D, Dokmanović L, Janković S, Vuković NS, Tomin D, Perišić O, Rakočević G, Popović M, Pavlović S, Tošić N. Parallel targeted next generation sequencing of childhood and adult acute myeloid leukemia patients reveals uniform genomic profile of the disease. *Tumour Biol* 2016;37(10):13391–401.
 41. Lazić J, Kotur N, Krstovski N, Dokmanović L, Zukić B, Predojević-Samardžić J, Životić M, Milošević G, Đorić M, Janić D, Pavlović S. Importance of pharmacogenetic markers in the methylenetetrahydrofolate reductase gene during methotrexate treatment in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Arch Biol Sci* 2017;69(2):239–46.
 42. Pritchard-Jones K, Lewison G, Camporesi S, Vassal G, Ladenstein R, Benoit Y, Predojevic J, Sterba J, Sary J, Eckschlager T, Schroeder H, Doz F, Creutzig U, Klingebiel T, Kosmidis H, Garami M, Pieters R, O'Meara A, Dini G, Riccardi R, Rascon J, Ragelienė L, Calvagna V, Czauderna P, Kowalczyk J, Gil-da-Costa M, Norton L, Pereira F, Janić D, Puskacova J, Jazbec J, Canete A, Hjorth L, Ljungman G, Kutluk T, Morland B, Stevens M, Walker D, Sullivan R. The state of research into children with cancer across Europe: new policies for a new decade. *Ecancermedicalscience* 2011;5:210.

ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: IMPACT OF ACADEMIC CLINICAL STUDIES ON TREATMENT OUTCOME

Dragana Janic

University Children`s Hospital, Belgrade

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) represents 75-80% of all acute leukemia cases and 30% of all malignancies in childhood. This review summarizes historical perspectives of ALL treatment and advances made in Serbia. We have witnessed remarkable advances in ALL treatment starting with first cures in the sixties of the previous century. Increase in survival percentages is mainly achieved through academic clinical studies instituted by St. Jude Children`s Research Hospital in USA. Same principles are valid even today, after more than half a century: on top of the standard treatment applied in all patients different modifications are added in a randomized way, such as data continuously collected and analyzed are base for protocol revisions. Based on this remarkable progress and numerous breakthroughs resulting from the research of different aspects of therapy, overall survival rate in ALL reaches 90% today, which makes history of ALL treatment a unique example in the history of medicine. The greatest influence on treatment principles in our country was exerted by Berlin-Frankfurt-Minster Group. Being part of this international consortium, Serbia offers the best (and practically the only effective) way of advancing the outcome of ALL pediatric patients.

Research on biological risk factors, as well as molecular determinants of drug toxicities, conducted in our center would be impossible without uniform up-to-date therapy of ALL within academic clinical studies. According to contemporary standards, pediatric oncology centers are to be able to offer participation in academic clinical studies to their patients.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, children, treatment, clinical studies

Проф. др Драгана Јанић
Краља Милутина 73
11000 Београд
dragana.janic@udk.bg.ac.rs