

Historie a současnost léčby akutní lymfoblastické leukemie u dětí

Starý J.

Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. LF a FN Motol, Praha

Souhrn

Akutní lymfoblastická leukemie tvoří 25 % dětských zhoubných nádorových onemocnění a její incidence je 3 případy/100 000 dětí mladších 15 let/rok. Dlouhodobé přežití dětí s akutní lymfoblastickou leukemií stoupl v průběhu 40 let z nulové šance na přežití počátkem 60. let na 80 % počátkem 21. století. Vývoj úspěšné terapie dětské leukemie slouží jako příklad pro rozvoj léčebné strategie zhoubných nádorů všech typů. Laboratorní výzkum leukemických buněk prohloubil zásadním způsobem naše znalosti o biologii buňky. V přehledovém článku shrnuji historii mimořádného úspěchu medicíny dvacátého století jakým léčba dětské leukemie nepochybně je.

Klíčová slova: akutní lymfoblastická leukemie, děti, léčba, historie

Summary

Starý J.: History and present of the treatment of lymphoblastic leukemia in children

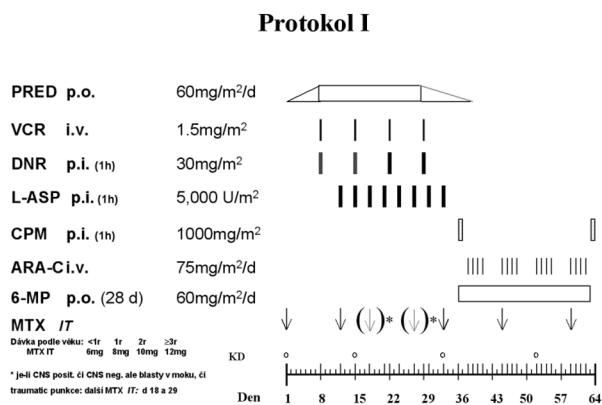
Acute lymphoblastic leukemia presents 25 % of malignant tumor diseases in children with incidence 3 cases per 100 000 children younger than 15 years/yearly. The long-term survival of children with acute lymphoblastic leukemia has risen during last 40 years. It was no chance of long-term survival in the beginning of 60th however the rate is increasing up to 80% in the beginning of 21st century. Successful treatment of leukemia in children serves as an example for progression of treatment strategy for diverse types of malignant tumors. Experimental research working on leukemic cells has contributed significantly to knowledge in cell biology. I summarize in this review history of remarkable success of medicine in the twentieth century such as, undoubtedly, treatment of leukemia in children.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, treatment, history

Trans. Hemat. dnes, 11, 2005, No. 4, p. 170–175.

V letošním roce uplynulo 40 let od zveřejnění prvních výsledků léčby souboru 41 dětí s akutní lymfoblastickou leukemií (ALL) zařazených v roce 1962 profesorem Donaldem Pinkelem v nemocnici svatého Judy (St Jude Hospital) v americkém Memphisu do legendární studie nazvané Totální Terapie I (Total Therapy I) (1). Tím byla zahájena jedna z nejúspěšnějších kapitol medicíny 20. století – ještě na počátku 60. let stoprocentně smrtelné onemocnění se v průběhu čtyřiceti let stalo pro osmdesát procent dětí nemocí vyléčitelnou. Profesor Pinkel se spolupracovníky založil svoji úspěšnou „totální“ léčbu na kombinované chemoterapii, využívající cytostatik účinných v léčbě lymfoproliferativních onemocnění, podávaných v plné terapeutické dávce a optimálním schématu. Na podobných principech byla založena úspěšná léčba pokročilých stadií Hodgkinovy nemoci programem MOPP, která byla v Bethesdě zahájena v roce 1964 (2). První úspěchy v léčbě dětské ALL byly pro tento koncept příkladem (3). U dětské ALL byly cytostatiky první volby vinkristin, prednison, daunorubicin, cyklofosfamid, merkaptopurin a metotrexát. Pinkel vytýčil základní principy úspěšné terapie ALL – indukci remise, její konsolidaci a udržovací léčbu. Kompletní remisi dosáhl u 90 % dětí souboru, 5 let bez známek nemoci přeživalo 9 % dětí (1). Většina pacientů prodělala v prvních třech letech od diagnózy relaps, u více než 50 % z nich to byl relaps v CNS. Na tuto zkušenost rea-

goval tým lékařů ze St Jude Hospital výzkumem definujícím hematoencefalickou bariéru, kterou překonaly leukemické buňky, nikoliv však v účinné koncentraci běžně používané dávky cytostatik (4). Leukemické buňky infiltrují především mozkomíšni obaly, v adventicii cév ale pronikají i do mozkového parenchymu (5). Eradikaci blastů z mozku měly zařídít preventivní ozáření krania ložiskovou dávkou 24 Gy a opakovaná intratekální aplikace metotrexátu, které byly zařazeny do studie „Total Therapy V“. Díky tomuto léčebnému opatření klesl výskyt leukemické infiltrace mozku na 10 % a celkové přežití bez selhání (EFS) stoupl na počátku 70. let na 36 % (6). V Evropě byly respektovány úspěchy amerických vědců a přední evropská centra přebírala protokoly Donalda Pinkela. Výjimkou byla jiná osobnost, měnící historii léčby nejčastějšího dětského zhoubného nádorového onemocnění. Byl jí německý profesor Hansjörg Riehm, který zahájil v roce 1970 na dětské klinice v západním Berlíně tzv. West Berlin studii léčby dětské ALL, založené na principu „více léčby je lépe“ („more is better“). Podkladem jeho úspěchu byla aplikace slavného **Protokolu I**, který v průběhu prvních 64 dní léčby obsahoval 8 různých cytostatik – vinkristin, prednison, daunorubicin, asparaginázu, cyklofosfamid, cytosin arabinosid, merkaptopurin a metotrexát intratekálně, a který je v prakticky nezměněné podobě používán dosud (obr. 1). V kombinaci s preventivním ozářením CNS a s udr-



Obr. 1. Riehmův Protokol I BFM studií.

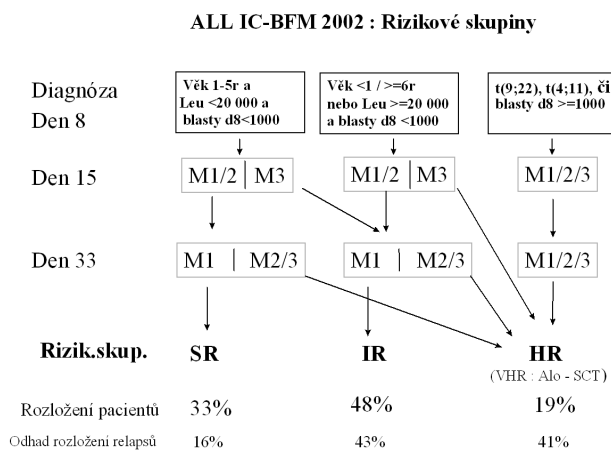
Vysvětlivky: Pred = prednison, VCR = vinkristin, DNR = daunorubicin, L-asp = asparagináza, CPM = cyklofosfamid, Ara-C = cytosin arabinosid, 6-MP = merkaptopurin, MTX IT = intratekální metotrexát

žovací léčbou, která v souladu s memphiskými principy obsahovala perorální merkaptopurin a metotrexát a pravidelné reindukce vinkristinem a prednisonem, mohl ve druhé polovině 70. let vítězně předstoupit před odbornou veřejnost s výsledky, které dokladovaly dlouhodobé přežití v remisi u 55 % dětí (7). Výsledky amerických vědců tak byly překonány, což jimi nebylo přijato bez výhrad, zvláště když profesor Riehm uveřejnil své klíčové práce v méně prestižních časopisech té doby. Opozici měl jeho přístup ale i v Německu, kde byl používán memphiský protokol a profesor Riehm byl kritizován za přílišnou toxicitu léčby a výskyt toxických smrtí (10 až 15 % dětí), které byly důsledkem nejen do té doby nepoznané intenzity léčby, ale i faktu, že zásady účinné podpůrné léčby, bez které si současnou léčbu zhoubných nádorů neumíme představit, se teprve vytvářely. Profesoru Riehmovi se podařilo pro svou ideu léčby dětské ALL získat přednosty dětských klinik ve Frankfurtu a Münsteru. Léčbou dětí s ALL na třech pracovištích tak bylo rychleji dosaženo vyšších počtů pacientů nutných pro statistické hodnocení výsledků a zvýšil se respekt studie. Základ nesmírně úspěšné a v současném světě široce rozšířené studie léčby dětské ALL s názvem BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) tak byl vytvořen. Dalším krokem BFM skupiny bylo použití tzv. **protokolu II** ve druhé polovině sedmdesátých let. Protokol II byl zkrácenou verzí protokolu I aplikovanou 6 měsíců od diagnózy jako pozdní reindukce. Velmi prozíravě zde byl zaměněn prednison za dexametazon, o kterém je známo, že lépe proniká přes hematoencefalickou bariéru. Tato léčba měla nejen za následek zlepšení celkových výsledků léčby (EFS > 60 %), ale byla zejména účinná ve snížení výskytů relapsů ve skupině dětí s vysokým rizikem (leukocyty nad 50x10⁹/l) (8). Tyto principy léčby byly rovněž velmi úspěšné v léčbě v té době nově definované skupiny pacientů s ALL z T lymfocytů, která vykazovala při běžné chemoterapii horší prognózu ve srovnání s početnější skupinou leukemií z B-prekursorů (9). Nicméně počátkem osmdesátých let se ukázalo, že pozdní reindukce (protokol II) má zásadní význam i pro skupinu dětí standardního rizika. Randomizovaná studie léčby dětí stan-

dardního rizika s a bez aplikace protokolu II musela být předčasně ukončena pro signifikantní nárůst relapsů ve skupině dětí léčených bez pozdní reindukce (10). Rovněž pokusy o zkrácení celkové délky léčby z tradičních 2 let na 1,5 roku se ukázaly jako problematické a kratší léčba zaznamenala horší výsledky (10).

Během 20 let, v období 1962-1982, tak byly vytýčeny zásadní principy léčby dětské ALL. Přežití dětských pacientů se zvýšilo z nuly na 60 %. Byl potvrzen význam indukční fáze léčby, konsolidace, pozdní reindukce, prevence CNS leukemie a udržovací léčby. Délka léčby se ustálila na 2 letech, intenzivní terapie zabírala přibližně 1/3 této doby. Výskyt relapsů klesl na 30 %, CNS leukemie postihovala méně než 10 % dětí, 5 % chlapců prodělalo leukemickou infiltraci varlat jako důsledek existence hematogonadální bariéry. Nepříjemným důsledkem dávky ozáření mozku 24 Gy byla porucha kognitivních funkcí a nárůst výskytu nádorů mozku. Riziko jejich vzniku dosahovalo 15 let po léčbě 1–1,5 %, manifestovaly se za 8–12 roků od diagnózy ALL (11–13).

Osmdesátá léta byla vyhrazena hledání rizikových faktorů nepříznivého průběhu leukemie a pokusům o stratifikaci léčby zařazením pacientů do rizikových skupin. Nejčastějšími kategoriemi byly nízké (standardní) a vysoké riziko, řada pracovních skupin včetně BFM ale rovněž řadila pacienty do středního rizika. Snahou tohoto dělení bylo poskytnout pacientům vysokého rizika velmi intenzivní léčbu za cenu vyššího rizika vzniku časných a pozdních následků léčby. Naopak u pacientů nízkého rizika byla snaha formou kontrolovaných studií intenzitu léčby redukovat. Do vysokého rizika byly nejčastěji řazeni pacienti s leukocyty nad 50x10⁹/l krve a/nebo děti starší 10 let při diagnóze (14). Německá BFM skupina charakterizovala riziko dle indexu zohledňujícího absolutní počet blastů v periferní krvi a velikost jater a sleziny pod oblouk žeberní (10). Dalším mimořádným příspěvkem profesora Riehma byla definice významu časné odpovědi na léčbu geniálně jednoduše hodnocená podle úbytku blastů v periferní krvi po týdenní léčebné předfázi prednisonem a jednou intratekální injekcí metotrexátu. Pacienti s poklesem blastů pod 1x10⁹/l krve byli dobrými respondery na prednison. Ve skupině špatných responderů (blasty ≥ 1x10⁹/l) se významně častěji vyskytovaly relapsy leukemie. Tyto děti proto byly řazeny do vysokého rizika (15). Dalším významným rizikovým faktorem se ukázal být genotyp leukemie. Prognóza v dětství vzácné Ph1+/BCR-ABL+ ALL (4 % ALL) se ukázala být velmi špatná (16). Stejně tak nález translokace t(4;11)/fuzního genu MLL-AF4, typický pro leukemie dětí mladších jednoho roku (50% všech kojeneckých leukemií), významně zhoršoval prognózu postižených dětí (17). EFS obou skupin pacientů dodnes nepřesahuje 30 % přes jejich řazení do vysokého rizika a indikaci k transplantaci kostní dřeně v první remisi. Naopak vysoký počet chromozomů v leukemické buňce (≥ 50), rovněž definovaný DNA indexem ≥ 1,16 v průtokové cytometrii (25 % dětí), charakterizoval skupinu pacientů s velmi dobrou prognózou (EFS v součas-



Obr. 3. Studie ALL IC-BFM 2002: stratifikace pacientů do rizikových skupin.

Vysvětlivky: M1 = kostní dřeň s méně než 5 % blastů, M2 = kostní dřeň s 5-25 % blastů, M3 = kostní dřeň s více než 25 % blastů

Hradci Králové, Ústí nad Labem, Plzeň a Českých Budějovicích. Kompletní remise byla v souboru 339 dětí léčených v období 1986–1990 dosažena v 90,5 %, 5letý EFS byl 62 % (27). Všechny děti byly preventivně ozářeny na kranium dávkou 12 Gy a dávka MTX v konsolidaci byla 0,5 g/m². Následující protokol ALL-BFM 90 vynesl ozáření CNS pro děti standardního rizika (35 % dětí) a zvýšil dávku MTX na 5 g/m². Úspěšnost v dosažení remise v souboru 356 dětí léčených v období 1990–1996 byla 94,3 %, 5letý EFS byl ve srovnání s předchozím protokolem významně zlepšen – 71,3 %, Relaps prodělalo 17,8 % pacientů. Mimořádně nízká byla incidence CNS relapsů – pouze 1,8 %, zatímco testikulární relaps postihl 5,4 % chlapců (28). Studie ALL-BFM 95 proběhla v České republice v letech 1996–2002. Výsledky léčby byly hodnoceny u 371 dětí. Procento dosažených remisí se opět zlepšilo na 95,4 %, 5letý EFS je 71,8 %, při mediánu sledování souboru 5 let. Z významných změn ve srovnání s předchozí studií je nutné zdůraznit další snížení počtu dětí preventivně ozářených na kranium (pouze vysoké riziko a T-ALL, celkem 20 % dětí), snížení dávky antracyklinů v indukci na polovinu u dětí standardního rizika, snížení dávky asparaginázy v indukci všech pacientů na polovinu a naopak zvýšení dávky antracyklinů a alkylačních agens u dětí vysokého rizika. Přesto, že pro většinu dětí byla tedy intenzita léčby snížena, celkové výsledky léčby jsou shodné s předchozí studií. V roce 2002 jsme zahájili novou celostátní studii léčby dětské ALL, tzv. ALL IC (Intercontinental)-BFM 2002 (obrázek 2). Jedná se o mezinárodní multicentrickou randomizovanou studii, které se účastní více než 10 zemí tří kontinentů (mimo jiné Chile, Argentina, Uruguay, Izrael, HongKong, Maďarsko, Polsko, Slovensko a další). Každoročně je do studie zařazeno více než 800 dětí ve věku 0–18 let. Počtem zařazených pacientů a mezinárodní účastí se jedná o jednu z největších klinických studií v historii světové dětské onkologie. Koncept nové studie vychází z detekce časné odpovědi na léčbu podle redukce blastů v periferní krvi a kostní dřeni 8. den léčby podáním prednisonu a jedné intratekální aplikace metotrexátu, počtu blastů v kostní dřeni ode-

brané za 14 dní od začátku léčby po 2 týdnech léčby prednisonem, dvou intratekálních aplikacích metotrexátu, jedné dávce vinkristinu, daunorubicinu a asparaginázy a podle počtu blastů a regenerace krvetvorby v kostní dřeni 33. den od začátku léčby (po skončení indukce). Pacienti jsou děleni do rizikových skupin podle věku, počtu leukocytů v periferní krvi, přítomnosti fuzních genů BCR/ABL a MLL/AF4 a podle časné odpovědi na léčbu (obrázek 3). Špatní respondéři na prednisonovou předfázi jsou řazeni do vysokého rizika, děti s více než 25 % blastů v kostní dřeni 2 týdny od začátku léčby (5 % dětí standardního rizika a 10 % dětí středního rizika) jsou řazeny do vyššího rizika. Tato stratifikace umožňuje definitivně zařadit pacienty do rizikových skupin ihned po skončení indukce, o 3 měsíce dříve než současná stratifikace německo-italského MRN protokolu (s časovými body 1 a 3 měsíce od zahájení léčby, stratifikace prováděna jeden měsíc po odebrání druhého vzorku kostní dřeni). Dávka MTX je pro děti s leukemií z B prekurzorů standardního a středního rizika snížena na 2g/m², děti s T-ALL a pacienti vysokého rizika dostávají MTX 5g/m². Cílem nového protokolu je zlepšení celkových výsledků léčby. V každé rizikové skupině bude srovnán typ a intenzita pozdní intenzifikace (reindukce) formou randomizované studie:

- Standardní riziko (SR): jsou dva kratší elementy reindukce (protokol III) účinnější než jeden (protokol II), i když není kumulativní dávka většiny léků zvýšena?
- Střední riziko (IR): může být zvýšené riziko selhání u pacientů středního rizika kompenzováno aplikací třetí reindukce (protokol III x 3)?
- Vysoké riziko (HR): může užití tří elementů reindukce (protokol III) dosáhnout stejné nebo lepší výsledky než současný přístup německého BFM (HR bloky x 6 plus protokol II) či italského AIEOP protokolu (HR bloky x 3 plus protokol II x 2)?

Randomizace pozdní reindukce při současné redukcí léčby iniciální dávkou předpokládá redukcí toxicity při stejném nebo nižším počtu relapsů než v předchozí studii. Předlohou pro navrhovaný vzhled intenzifikace opakovaním protokolu II a III je úspěšná studie americké skupiny CCG (25). Protokol vychází ze zkušenosti německé školy BFM studií a má řadu léčebných elementů (včetně pozdní intenzifikace) společných se současně probíhající italsko-německou studií AIEOP/BFM 2000. V rámci interkontinentálního projektu probíhá studie detekce minimální reziduální nemoci průtokovou cytometrií a molekulárně geneticky podle přestaveb IgH/TCR. Vyšetření probíhá v národních referenčních laboratořích některých zúčastněných zemí. V rámci cytometrické studie jsou měřeny čtyři standardní čtyřkombinace, resp. trojkombinace monoklonálních protilátek, zvláště pro B a T řadu. Z každé kombinace se analyzují standardní subpopulace bez ohledu na iniciální fenotyp pacienta. Předmětem analýzy jsou otázky: Jaké jsou mezinárodní rozdíly v zastoupení subtypů ALL při diagnóze? Jsou mezinárodní rozdíly v hladinách MRN? Srovnání hladin MRN získaných cytometrií a PCR. Hladina MRN stanovená pomocí molekulární genetiky je především kvanti-

tativně detekována u pacientů skupiny SR. Data slouží výhradně k výzkumným účelům a nejsou používána pro klinická rozhodnutí. Na skupinu SR se zaměřujeme z důvodu velké finanční náročnosti projektu. Základní otázky, které náš projekt zodpoví jsou následující: Jsou do SR v německo/italské studii ALL-BFM/AIEOP 2000 založené na stratifikaci pacientů podle MRN a ve studii ALL IC-BFM 2002 řazeni stejní pacienti? Určují morfoloická kritéria správně pacienty vhodné k desintenzifikaci léčby? Korelují hladiny MRN určené průtokovou cytometrií a Ig/TCR?

Je nepravděpodobné, že zmíněná studie přinese zásadní změnu prognózy celého souboru dětí s ALL. Budeme velmi spokojeni, naplní-li se předpoklady: snížení intenzity léčby dětí standardního rizika nezhorší jejich prognózu, posílení intenzity léčby pacientů středního a vysokého rizika formou pozdní reindukce sníží výskyt relapsů.

Filozofie léčby dětské ALL obstála ve srovnání s léčebnými postupy u dospělých pacientů. Srovnání skupin dospívajících starších 15 let léčených pediatrickými a „dospělými“ protokoly prokázalo jednoznačnou výhodu pro postupy pediatrické (29). Charakteristické jsou odlišné kumulativní dávky některých klíčových léků ALL (prednison, vinkristin, asparagináza) i odlišné schéma jejich podání. Pacienti léčení v centrech pro dospělé jsou častěji indikováni k alogenní či autologní transplantaci. Výsledky léčby v protokolech pro dospělé pacienty jsou horší. Vykytuje se zde více relapsů i více toxicity. Nicméně k plánování nových klinických studií je nutné přistupovat s vědomím, že i dětská ALL je smrtelným onemocněním. Za porušení ověřených pravidel léčby platí děti vyšším výskytem relapsů (30). Mezinárodní spolupráce se soustřeďuje na vybrané podskupiny pacientů se špatnou prognózou, jako jsou kojenci mladší jednoho roku (protokol Interfant 99, kombinující elementy léčby ALL i akutní myeloidní leukemie), děti s Ph1+ALL (chemoterapie v kombinaci s Glivecem), společné postupy při transplantaci kostní dřeně vysoce rizikových pacientů. Kombinace chemoterapie s prostředky cílené léčby a imunoterapie (monoklonální protilátky, vakcinace dendritickými buňkami) umožní snižovat intenzitu protinádorové chemoterapie při současném zlepšení celkových výsledků.

Čtyřicet let od studie „Total Therapy I“ byla v St Jude Hospital v Memphis zahájena studie „Total Therapy XV“, která individualizuje léčbu dle poznatků farmakogenetiky, řídí se výší MRN a preventivně nezařazuje CNS žádného dítěte (31). Pravděpodobnost přežití do „selhání“ (EFS) stoupla z 9 % u 41 dětí zařazených do „Total Therapy I“ na 90 % pro 250 dětí v „Total Therapy XV“ (Pui CH, ústní sdělení, Vídeň 2005). Fascinující příběh úspěchu léčby dětské leukemie pokračuje.

Studie ALL IC-BFM 2002 je v České republice podpořena grantem IGA MZ ČR NE 6929-3.

Poděkování: Za technickou pomoc při přípravě obrazové dokumentace děkuji ing. A. Vrzalové.

Literatura

1. **Pinkel D, Simone J, Hustu O, et al.** Nine years experience with „Total Therapy“ of childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr* 1972; 50: 246–251.
2. **DeVita VT, Simon RM, Hubbard SM, et al.** Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. *Ann Intern Med* 1980; 92: 587–595.
3. **DeVita VT, Serpick AA, Carbone PP.** Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970; 73: 881–895.
4. **Aur RJA, Simone J, Hustu O, et al.** Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. *Blood* 1971; 37: 272–281.
5. **Bleyer WA.** Biology and pathogenesis of CNS leukemia. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 1989; 11: 57–63.
6. **Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, et al.** Treatment of acute lymphoblastic leukemia. 30 years experience at St. Jude Children's Research Hospital. *New Engl J Med* 1993; 329: 1289–95.
7. **Riehm H, Gadner H, Henze G, et al.** The Berlin Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy Study, 1970–1976. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 1980; 2: 299–306.
8. **Henze G, Langermann HJ, Bramswig J, et al.** Ergebnisse der Studie BFM 76/79 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen. *Klin Pädiatr* 1981; 193: 145–154.
9. **Henze G, Langermann HJ, Kaufmann U, et al.** Thymic involvement and initial white blood count in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 1981; 3: 369–376.
10. **Riehm H, Gadner H, Henze G, et al.** Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Haematol Blood Transf* 1990; 33: 439–450.
11. **Löning L, Zimmermann M, Reiter A, et al.** Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000; 95: 2770–2775.
12. **Walter AW, Hancock ML, Pui CH, et al.** Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3761–3767.
13. **Waber DP, Tarbell NJ, Fairclough D, et al.** Cognitive sequelae of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: cranial radiation requires an accomplice. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2490–2496.
14. **Smith M, Artur D, Camitta B, et al.** Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 18–24.
15. **Riehm H, Reiter A, Schrappe M, et al.** Die corticosteroid-abhängige Dezimierung der Leukämiezellzahl im Blut als Prognosefaktor bei der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter (Therapiestudie ALL-BFM 83). *Klin Pädiatr* 1986; 199: 151–160.
16. **Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al.** Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 342: 998–1006.
17. **Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, et al.** Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002; 359: 1909–1915.
18. **Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al.** Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004; 104: 2690–2696.
19. **Conter V, Schrappe M, Arico M, et al.** Role of cranial radiotherapy for childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with high WBC count and prednisone good response. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2786–2791.

20. **Schrappe M, Camitta B, Pui CH, et al.** Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 2193–2320.
21. **van Dongen JJM, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, et al.** Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 1998; 352: 1731–38.
22. **Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al.** Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 96: 2691–2696.
23. **Trka J, Zuna J, Haškovec C, et al.** Detekce hybridních genů BCR/ABL, MLL/AF4 a TEL/AML1 a sledování minimální reziduální nemoci u dětských pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií. *Čas Lék čes* 1999; 138: 12–17.
24. **Eckert C, Biondi A, Server K, et al.** Prognostic value of minimal residual disease in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2001; 358: 1239–1241.
25. **Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al.** Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1663–1671.
26. **Arico M, Valsecchi MG, Conter V, et al.** Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II. *Blood* 2002; 100: 420–426.
27. **Starý J a Pracovní skupina pro dětskou hematologii České republiky.** Léčba dětí s akutní lymfoblastickou leukémií v České republice podle protokolu ALL-BFM 83. *Čs Pediatr* 1993; 48: 391–397.
28. **Starý J, Gajdoš P, Blažek B, et al.** Zlepšení výsledků léčby dětí s akutní lymfoblastickou leukémií podle protokolu ALL-BFM 90 v České republice. *Čas Lék čes* 2003; 142: 404–409.
29. **Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, et al.** Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 774–780.
30. **Chessells JM, Harrison G, Richards SM, et al.** Failure of a new protocol to improve treatment results in paediatric lymphoblastic leukaemia: lessons from the UK Medical Research Council trials UKALL X and UKALL XI. *Br J Haematol* 2002; 118: 445–455.
31. **Evans WE, Relling MV.** Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004; 429: 464–468.

*Prof. MUDr. J. Starý, DrSc.
Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. LF
Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84
150 56 Praha 5*

POZOR !

Vážení předplatitelé,

blíží se konec kalendářního roku a tedy i předplatitelského roku.

Pro přechod předplatného do roku 2006 nadále platí:

1. V případě, že nemáte zájem v předplatném pokračovat, je třeba se odhlásit, a to písemně. Pokud se neodhlásíte, budeme Vás dále považovat za předplatitele a budeme vymáhat platbu. Vyloučena není ani penalizace, neboť v souvislosti s vymáháním nám jako vydavateli vznikají vícenáklady.
2. Nastaly-li u Vás jakékoliv změny (adresy, jména, bydliště, zaměstnání, firmy atd.), ohlaste nám tuto změnu ihned, tedy dříve, než začneme rozesílat nové složenky a faktury.
3. Pokud hodláte pokračovat v předplatném beze změn, není třeba činit žádné zvláštní kroky. Složenky a faktury na rok 2006 obdržíte od nás samostatně poštou, nikoli vložené k časopisu.

Děkujeme za pochopení a těšíme se na další spolupráci.

*Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP
Sokolská 31, 120 26 Praha 2
fax: 224 266 226, e-mail:*

Zájemci o nové předplatné mohou využít elektronické přihlášky na adrese <http://www.clsjep.cz>

MUDr. Zdena Gašová členkou výboru ESFH

Na 15. kongresu ESFH (Interdisciplinary European Society for Haemapheresis and Haemotherapy) v říjnu 2005 v Antalyi v Turecku byla MUDr. Zdena Gašová (ÚHKT Praha) zvolena členkou výboru ESFH do funkce PRESIDENT ELECT. Pro Českou republiku je to jistě pocta, když se členové Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS J.E.P. uplatní jako odborníci ve významné evropské či světové instituci a mohou tak ovlivňovat další dění v transfuzním lékařství. Nový výbor byl zvolen pro roky 2005–2007 a prezidentem je Dr. Stegmayr ze Švédska.