

მწვავე ლეიკემიები ბავშვთა ასაკში

მწვავე ლიმფოიდური ლეიკემია
და
მწვავე მიელოიდური ლეიკემია

კლინიკური მართვის ნაციონალური რეკომენდაცია

(გაიდლაინი)

კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია (გაიდლაინი) „მწავე ლეიკემიები ბავშვთა ასაკში“ მიღებულია კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაციების (გაიდლაინები) და დაავადებათა მართვის სახელმწიფო სტანდარტების (პროტოკოლები) შემუშავების, შეფასების და დანერგვის ეროვნული საბჭოს 2007 წლის 21 მარტის №1 სხდომაზე და დამტკიცებულია საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის 2008 წლის 23 აპრილის № 100/ო ბრძანებით.

მწვავე ლეიკემიის ბავშვთა ასაკში

გაიდლაინის აუცილებლობა

საქართველოში უკანასკნელი ათწლეულის განმავლობაში ბავშვთა ასაკში მწვავე ლეიკემიების მკურნალობაში მიღწეული ოპტიმისტური შედეგები უკავშირდება “BFM” (ბერლინი, ფრანკფურტი, მიუნსტერი) პროგრამის დანერგვას.

ქ. თბილისის მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალურ საავადმყოფოს ონკო-ჰემატოლოგიურ განყოფილებაში 1994 წლიდან დღემდე მწვავე ლეიკემიით და ლიმფომებით დაავადებული 600 ბავშვს, ჩაუტარდა მკურნალობა მოდიფიცირებული BFM პროგრამით, რომელთაგანაც 70%-ს სიცოცხლე შეუნარჩუნდა.

BFM პროგრამა ითვალისწინებს დიაგნოზისა და დაავადების სტადიების გათვალისწინებით მიზანმიმართულ, ოპტიმალურ ქიმიო და სხივურ თერაპიას, მონიტორინგისა და გართულებების მართვის სტანდარტებს, რომელთა ზედმიწევნით შესრულება დაავადების ოპტიმალურ გამოსავალს განაპირობებს.

მწვავე ლეიკემიების მკურნალობის ოპტიმალური შედეგის მისაღწევად მნიშვნელოვანია დაავადების სწორი, ადეკვატური მართვა, რაც გაიდლაინის შექმნის აუცილებელი პირობაა.

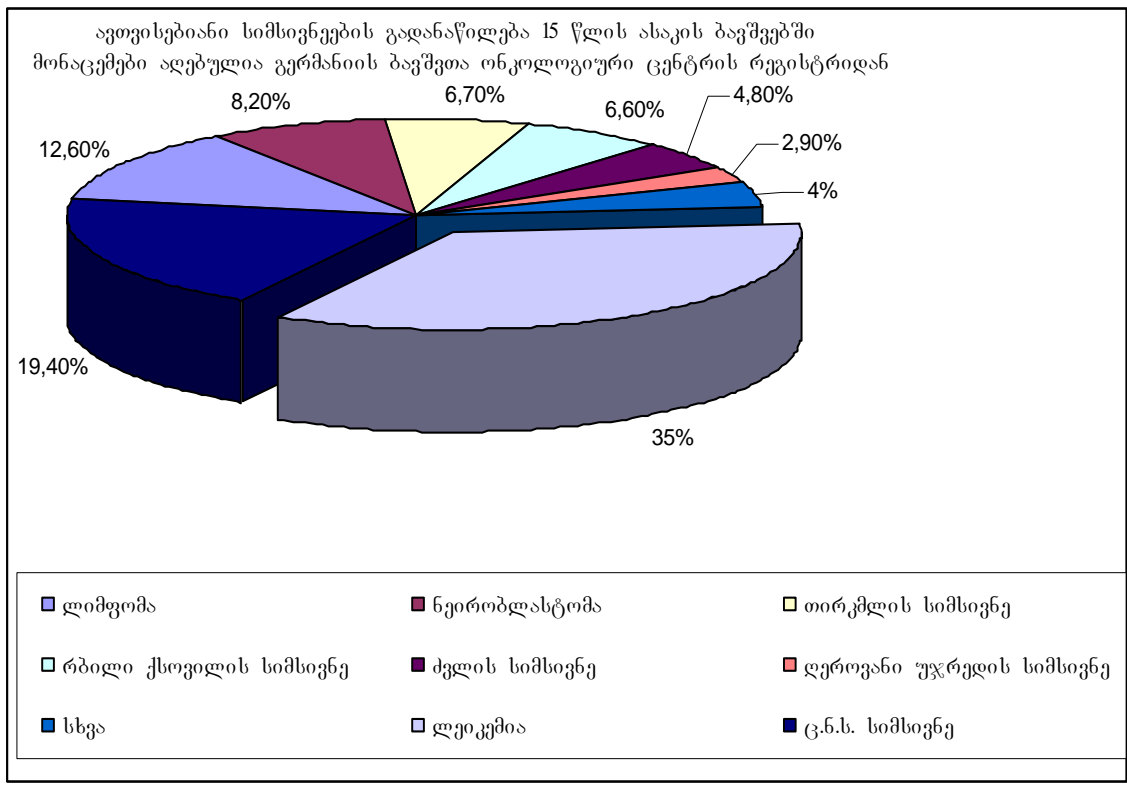
დაავადების დეფინიცია

მწვავე ლეიკემია არის პროგრესირებადი სიმსივნური დაავადება უმწიფარი უჯრედების რაოდენობის მკვეთრი მატებით, რომლებიც შეიძლება აღმოჩნდნენ სისხლში, ძვლის ტვინში, ლიმფურ კვანძებში, ელენთაში და სხვა ორგანოებში.

სინონიმები: ლეიკოზი; სისხლის სისტემური დაავადება, ჰემობლასტოზი.

ეპიდემიოლოგია

მწვავე ლეიკემიას პირველი ადგილი უჭირავს ბავშვთა ასაკის სიმსივნურ დაავადებათა სტრუქტურაში და ონკოლოგიურ ნოზოლოგიათა საერთო რაოდენობის 30%-ზე მეტს შეადგენს. 15 წლამდე ასაკის პოპულაციაში ყოველ 100 000 მოსახლეზე მწვავე ლეიკემიის 4 პირველადი შემთხვევა აღინიშნება.



საქართველოში ყოველწლიურად რეგისტრირებული პირველადი შემთხვევების რიცხვი, ემთხვევა მსოფლიოს სხვა ქვეყნების მონაცემებს და შეადგენს 4 პირველად შემთხვევას ყოველ 100 000 ბავშვზე (მწვავე ლემფოიდური ლეიკემია 70%, მიელოიდური ლეიკემია 20%). რაც ნიშნავს 30 პირველად მწვავე ლემფოიდურ და 10 მიელოიდურ ლეიკემიის შემთხვევას ყოველწლიურად.

ეტიოპათოგენეზი

მწვავე ლეიკემიის გამომწვევი მიზეზი უცნობია, რიგი შემთხვევებისა ასოცირდება თანდაყოლილ გენეტიკურ სინდრომებთან (დაუნის სინდრომი, ფანკონის სინდრომი, კოსტმანის სინდრომი, დაიმონდ-ბლეკფანის ანემია და სხვა) და გარემო ფაქტორებთან - მომატებული რადიაციული ფონი, ნავთობპროდუქტებით გარემოს დაბინძურება. აგრეთვე ასოცირდება მშობლებში ალკოჰოლისა და ნარკოტიკების მოხმარებასთან. აღსანიშნავია 1987 წელს ჩატარებული კვლევა, რომლის მიხედვითაც მწვავე მიელოიდური ლეიკემიების შემთხვევები სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო მოზარდებში რომლებიც მოიხმარდნენ მარიხუანას.

მიუხედავად მრავალრიცხოვანი კვლევებისა, სადღეისოდ მწვავე ლეიკემიის გამომწვევი ერთი რომელიმე მიზეზი არ არის დადგენილი. ამჟამად მიღებულია შეთანხმება, რომ ეს არის ჰეტეროგენული დაავადება, რომელიც ვითარდება დეროვანი უჯრედის დაზიანებით, რაც გავლენას ახდენს უჯრედების დიფერენციაციისა და პროლიფერაციის ხასიათზე.

მწვავე ლეიკემიის სიმპტომატიკა

კლინიკური გამოვლინება:

- გახანგრძლივებული ცხელება;
- წონაში დაკლება;
- ზოგადი სისუსტე;
- ლიმფადენოპათია;
- ჰეპატო-სპლენომეგალია;
- ოსაღვიები;
- თავის ტკივილი;
- სისხლდენა;
- კანისა და ხილული ღორწოვანის ჰიპერპლაზია.

დამახასიათებელი ჰემატოლოგიური ცვლილებები:

- პერიფერიული სისხლი - პანციტოპენია (ანემია, თრომბოციტოპენია, ლეიკოპენია);
- ლეიკოციტოზი;
- ბლასტური უჯრედების მატება პერიფერიული სისხლში და/ან ძვლის ტვინის პუნქტატში.

დიფერენციალური დიაგნოზი

1. არასიმსივნური დაავადებები:

- ყივანახველა, პარაყივანახველა;
- მწვავე ინფექციური ლიმფოციტოზი;
- ინფექციური მონონუკლეოზი;
- იდიოპათიური თრომბოციტოპენიური პურპურა;
- იუვენილური რევმატოიდული არტრიტი;
- კალა-აზარი (ლეიშმანიოზი);
- აპლასტიური ანემია;
- პერსისტირებული ვირუსული ინფექცია (EBV).

2. სიმსივნური დაავადებები:

- ნეირობლასტომა;
- ლიმფომა;
- რაბდომიოსარკომა;
- რეტინობლასტომა.

კლასიფიკაცია

მწვავე ლეიკემიების კლასიფიკაცია ეყრდნობა FAB – (French-American-British) კლასიფიკაციას, რომელიც თავის მხრივ ეფუძნება ბლასტური უჯრედების ციტო-მორფოლოგიურ მახასიათებლებს.

1. მწვავე ლიმფოიდური ლეიკემია - მლლ (ALL- acute lymphoblastic leukemia):

- ბლასტური უჯრედის მორფოლოგიური ვარიანტი – FAB კლასიფიკაცია:

L₁; L₂; L₃;

- იმუნოფენოტიპური ვარიანტი:

1. B - უჯრედოვანი ლეიკემია, მორფოლოგიურად L₃; გვხვდება მლლ-ის 1 - 3% -ში;
2. პრე - B უჯრედოვანი ლიმფოიდური ლეიკემია, გვხვდება შემთხვევათა 80%-ში;
3. T - უჯრედოვანი ლიმფოიდური ლეიკემია, 15 – 20% -ში.

2. მწვავე მიელოიდური ლეიკემია - ამლ (AML AML – acute myeloid leukemia):

ბლასტური უჯრედის მორფოლოგიური ვარიანტი - FAB კლასიფიკაცია:

M₀ მწვავე მიელოიდური ლეიკემია მინიმალური დიფერენცირებით;

M₁ მწვავე მიელოიდური ლეიკემია მომწიფების გარეშე;

M₂ მწვავე მიელოიდური ლეიკემია მომწიფებით;

M₃ მწვავე პრომიელოციტური ლეიკემია;

M₄ მწვავე მიელომონოციტური ლეიკემია;

M₅ მწვავე მონოციტური;

M₆ მწვავე ერითოციტული ლეიკემია;

M₇ მწვავე მეგაკარიობლასტური ლეიკემია.

მწვავე ლეიკემიის ქვეტიპის (ვარიანტის) დადგენის მიზნით აუცილებელია ციტოქიმიური, იმუნოლოგიური, ციტოგენეტიკური და მოლეკულური მახასიათებლების დადგენა (ცხრილი 1).

მწვავე ლეიკემიის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები

(მორფოლოგიური, ციტოქომიური, იმუნოლოგიური, ციტოგენეტიკური)

	მწვავე ლიმფოიდურ ლეიკემია	მწვავე მიელოიდური ლეიკემია
ციტომორფოლოგია FAB-კლასიფიკაცია	L ₁ L ₂ L ₃	M ₀ M ₁ M ₂ M ₃ M ₄ M ₅ M ₆ M ₇
ციტოქიმია	პეროქსიდაზა და /ან სუდან შავი რეაქცია უარყოფითი ან სუსტად დადებითი	პეროქსიდაზა, ლიპიდები, დიფუზურად დადებითი PAS რეაქცია, არასპეციფიური ესტერაზა
იმუნოფენოტიპირება	COMON-ALL: TdT; HLA-DR; CD-19; CD-10; PRE-PRE-B-ALL: CD-19; CD-24; HLA-DR; TdT PRE-B-ALL: CD -19; CD-10;Cyt ...; HLA-DR,TdT B-ALL: HLA-DR; CD-19; (CD10); CD-20; Smlg T-ALL: CD-7;CD-2; CD-5; CD-3; CD8/CD4(TdT)	M ₀ CD-33;CD-13; CD-14; HLA-DR; M ₁ CD-33;CD-13; CD-11; HLA-DR; M ₂ CD-33;CD-13; CD-11 M ₃ CD-33;CD-13; CD-11; M ₄ CD-33;CD-13; CD-11; HLA-DR; M ₅ CD-33;CD-13; CD-11; HLA-DR; M ₆ Glicophorine+spectrin+ HLA-DR; M ₇ Glikoproyeini CD- 41; CD61 ⁺
ციტოგენეტიკა	COMON-ALL: CD 19; CD10;HLA-DR;TdT PRE-B-ALL: CD 19; CD10; Cyt ^ψ ; HLA-DR; TdT PRE-PRE-B-ALL: CD19; CD24; HLA-DR; TdT B-ALL: CD19+/SigM+; kappa/lambda; HLA-DR PRE-T/T-ALL: CD7;CyD3;TdT	M ₁ + 8; -5; -7 M ₂ t (8;21) M ₃ t(15;17) M ₅ t(1;11) t(9;11) M ₇ t(3;13)T(1;23)

გამოკვლევის სქემა

ინიციალური დიაგნოზი მწვავე ლეიკემიების შემთხვევაში

დიაგნოზი და ლეიკემიის ბიოლოგიური დახასიათება:

1. პერიფერიული სისხლის ანალიზი;
2. ძვლის ტვინის ასპირატის ციტომორფოლოგია;
3. ძვლის ტვინის ასპირატის ციტოქიმიური კვლევა;
4. იმუნოფენოტიპირება;
5. ციტოგენეტიკა (რიცხოობრივი და სტრუქტურული აბერაციების კვლევა);
6. მოლეკულური გენეტიკა (FISH; PCR).

ექსტრა მედულარული ლეიკემიის დიაგნოსტიკა:

7. ლუმბალური პუნქცია და პუნქტატის სრული კვლევა;
8. გულმკერდის რენტგენოგრაფია 2 პროექციაში;
 - გულმკერდის კომპიუტრული ტომოგრაფია საჭიროების შემთხვევაში;
9. წელის მალეების რენტგენოგრაფია (გვერდით პროექციაში);
10. კისრის, შუასაყრის, მუცლის და სათესლე პარკების ექოსკოპია;
11. ცენტრალურ ნერვულ სისტემის დაზიანების შემთხვევაში თავის ტვინის MRI (მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია);
12. ელექტროკარდიოგრაფია;
13. ექოკარდიოგრაფია;
14. ენცეფალოგრაფია;
15. თვალის ფსკერის გამოკვლევა.

ძვლოვანი სისტემის გამოკვლევა:

16. ჩონჩხის სცინტიგრაფია;
17. ჩონჩხის MRI;

დიაგნოსტიკური მანიპულაციები:

ძვლის ტვინის პუნქცია (2 წერტილიდან)
თავ-ზურგტვინის პუნქცია (1 წერტილიდან).
ტრეპანობიოფსია (საჭიროების შემთხვევაში)

დაავადების სიმძიმის ხარისხი:

1. მწვავე ლეიკემიების ოპტიმალური, ადექვატური თერაპიის შესარჩევად რისკ-ჯგუფების განსაზღვრა მნიშვნელოვანია, რათა დაზოგვითი ქიმიოთერაპიული რეჟიმების შერჩევით მიღწეული იქნეს მაქსიმალური შედეგი

დაავადების სიმძიმე განისაზღვრება პაციენტების რისკ-ჯგუფებად დაყოფის გზით.

დაავადების რისკ-ჯგუფების განსაზღვრის კრიტერიუმები:

მწვავე ლიმფოიდური ლეიკემია:

ა) სტანდარტული რისკი (SR)
ლეიკოციტები <20 000
ასაკი >1 < 6 წელი
არა T ვარიანტი

ბ) საშუალო რისკი (IR):
ლეიკოციტები >20 000;
ასაკი <1 და >6 წელი

გ) მაღალი რისკი (HR):

t (9;22), t (4;11);

ცუდი პასუხი პრედნიზოლონოთერაპიაზე-

ბლასტური უჯრედების აბსოლუტური რიცხივი მე-7 დღეზე >1000

მწვავე მიელოიდური ლეიკემია:

ა) სტანდარტული რისკი (SR)

(FAB – კლასიფიკაცია)

- M₁/ M₂ აუერის ჩანართები;
- M₃ ;
- M₄ ეოზინოფილიით

ბ) მაღალი რისკი (HR)

- მღვ ეველა დანარჩენი ფორმა: (M₅, M₆, M₇)

2. ნეიროლეიკემია - ბლასტური უჯრედების არსებობა თავ-ზურგ-ტვინის სითხეში რომელიც კლინიკურად შეიძლება გამოვლინდეს:

- ლეიკოზური მენინგოენცეფალიტის სინდრომი (69%);
- ფსევდო ტუმოროზული ფორმა – თავის ტვინის ლოკალური დაზიანების სინდრომი (4,5%);
- ქალა-ტვინის ნერვების დაზიანების სინდრომი (22%);
- პერიფერიული ნერვებისა და ფესვების დაზიანების სინდრომი (4,5%);

ნეიროლეიკემია გვხვდება მწვავე ლეიკემიების შემთხვევათა დაახლოებით 5%-ში (Riehm et.al., 1986).

მკურნალობა

მწვავე ლეიკემიების მკურნალობა მოიცავს შემდეგ ძირითად პრინციპებს:

1. პროგრამული პოლიქიმიოთერაპია:

1. რემისიის ინდუქცია;
2. კონსოლიდაცია;
3. ინტენსიფიკაცია;
3. **სხივური თერაპია** – ტარდება ქიმიო-თერაპიულ ოქმებში მინიმუმებული კრიტერიუმების დაცვით;
4. **დაცვითი თერაპია**
5. **მონიტორინგი**

მწვავე ლიმფოციტური ლეიკემიის მკურნალობის პროგრამა:

ALL IC – BFM 2002 (მტკიცებულება I რეკომენდაციის ხარისხი A) (იხ. პროტოკოლი)

მწვავე მიელოციტური ლეიკემიის მკურნალობის პროგრამა;

AML-BFM 2004 (მტკიცებულება I რეკომენდაციის ხარისხი A) (იხ. პროტოკოლი)

ბართულებები:

ქიმიოთერაპიის დროს მოსალოდნელი გართულებები

1. ადრეული გართულებები:

- სიმსივნის მწვავე ლიზისის სინდრომი;
- ქიმიური პრეპარატების ტოქსიური ზემოქმედებით განვითარებული გართულებები: (ტოქსიური ჰეპატიტი, ნეიროტოქსიკოზი, კარდიომიოპათია და ა.შ.);
- მიელოსუპრესია, პანციტოპენია (ანემია, ლეიკოპენია, თრომბოპენია);
- ნეიტროპენიური ცხელება (მიკრობული, ფუნგალური და ვირუსული).

2. მოგვიანებითი გართულებები:

- მეორადი სიმსივნეები;
- ზრდის ჰორმონის დეფიციტი;
- ოსტეოპენია.

თითოეული გართულების მართვის დეტალური სტრატეგია მოწოდებულია **BFM პროგრამაში** (მტკიცებულება I რეკომენდაციის ხარისხი A)

(იხ. **ALL IC-BFM 2002, AML – BFM 2004** პროგრამა - დანართის სახით).

მწვავე ლეიკემიის ბამოსავალი და ბაღარჩენის სისშირე - BFM პროგრამით ნამკურნალევი პაციენტებში

1. ლიმფოიდური ლეიკემია:

ცხრილი 2

რისკის ჯგუფი	SR	IR	HR
% განაწილება	33	48	19
რეციდივი %	14	38	48
5 წლიანი გადრჩენა %	90.6	80.9	47.0

2. მიელოიდური ლეიკემია – შემთხვევის გარეშე გადარჩენის სისშირე (EFS- Event Free Survival) არ აღემატება 50%- ს.

მიუხადავად მკურნალობის ოპტიმალური რეჟიმების გამოყენებისა მწვავე ლეიკემიებით დაავადებულ პაციენტთა გარკვეული ნაწილს აღენიშნება დაავადების რეციდივი, რომელიც საჭიროებს ადექვატურ დიაგნოსტიკასა და მკურნალობას.

რეციდივის ფორმებია:

1. ლოკალიზაციის მიხედვით:

- იზოლირებული ძვლისტვინოვანი რეციდივი;
- ექსტრამედულარული იზოლირებული რეციდივი;
- კომბინირებული ძვლისტვინოვანი რეციდივი

2. დროის მიხედვით:

- ძალიან ადრეული - დამთავრებიდან < 6 თვეზე;
- ადრეული - თერაპიის დამთავრებიდან < 18 თვეზე;
შენიშვნა: ორივე შემთხვევაში პროგნოზი ძალიან ცუდია
- გვიანი - თერაპიის დამთავრებიდან > 18 თვეზე.

რეციდივის მკურნალობის პროგრამა: ALL-REZ-BFM 2002 (იხ. პროტოკოლი)

(მტკიცებულება I, რეკომენდაციის ხარისხი A)

ეთიკურ-სამართლებრივი რეკომენდაციები

ლეიკემიებით დაავადებული ბავშვების ოჯახები უზრუნველყოფილნი უნდა იყვნენ დამაკმაყოფილებელი სოციალური პირობებით, რის გამოც მათ ესაჭიროებათ მატერიალური დახმარება პენსიის სახით, რაც ხელს შეუწყობს განკურნებული ბავშვების სოციალურ გარემოში ადაპტაციის საკითხის მოგვარებასა და შესაბამისად მათი ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებას.

პრაქტიკაში ადაპტაციის და პროტოკოლების შემუშავების რეკომენდაციები*

მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ონკო-ჰემატოლოგიური ცენტრის ათწლიანი მუშაობის შედეგების შეფასების საფუძველზე, "BFM" პროგრამა რეკომენდირებულია ბავშვთა ასაკში მწვავე ლეიკემიების მკურნალობისათვის დამოუკიდებელი ექსპერტის, ქ. ფრაიბურგის საუნივერსიტეტო კლინიკის პედიატრიული ონკოლოგიისა და ჰემატოლოგიური განყოფილების ხელმძღვანელის პროფ. ნიმაერის მიერ (თბილისი, 2003წ. 13-20 იანვარი).

გაიდლინის გადასინჯვის და განახლების ვადა

BFM – პროგრამა (მტკიცებულება 1 რეკომენდაციის ხარისხი A) – წარმოადგენს სარწმუნო სტატისტიკურ მონაცემებზე დაფუძნებულ 25 წლიან კვლევას, რომელიც ითვალისწინებს პროგრამაში ცვლილებების დანერგვას, 5 წლიან ანალიზზე დაყრდნობით, ქიმიოთერაპიის ტოქსიურობის შემცირებისა და გადარჩენის სიხშირის გაზრდის მიზნით. აღნიშნულიდან გამომდინარე გაიდლინის გადასინჯვის ვადა რეკომენდირებულია განისაზღვროს 5 წლით.

გაიდლინის მიღების ხერხი/წყარო

BFM – პროგრამა, რომელიც თარგმნილია ქართულ ენაზე და ადაპტირებულია საქართველოში გამოყენებისათვის. აღნიშნული პროგრამა გამოიყენება საქართველოში მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ონკო-ჰემატოლოგიური განყოფილებაში და ექსპერტირდება ქ. ფრაიბურგის საუნივერსიტეტო კლინიკის პროფესორ ნიმაერის მიერ.

აღტერნატიული პროგრამა: **POG, AIEOP, USCCSG,**

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. Pediatrics 99 (1): 139-41, 1997.
2. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999. Last accessed December 18, 2006.
3. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649., pp 17-34. Last accessed December 19, 2006.

4. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, et al.: Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). *Cancer* 97 (9): 2229-35, 2003.
5. McNeil DE, Coté TR, Clegg L, et al.: SEER update of incidence and trends in pediatric malignancies: acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 39 (6): 554-7; discussion 552-3, 2002.
6. Ross JA, Davies SM, Potter JD, et al.: Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiol Rev* 16 (2): 243-72, 1994.
7. Hasle H: Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol* 2 (7): 429-36, 2001
8. Avet-Loiseau H, Mechinaud F, Harousseau JL: Clonal hematologic disorders in Down syndrome. A review. *J Pediatr Hematol Oncol* 17 (1): 19-24, 1995.
9. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M: Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 355 (9199): 165-9, 2000.
10. Bassal M, La MK, Whitlock JA, et al.: Lymphoblast biology and outcome among children with Down syndrome and ALL treated on CCG-1952. *Pediatr Blood Cancer* 44 (1): 21-8, 2005. [
11. Zeller B, Gustafsson G, Forestier E, et al.: Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol* 128 (6): 797-804, 2005.
12. Strevens MJ, Lilleyman JS, Williams RB: Shwachman's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *Br Med J* 2 (6129): 18, 1978.
13. Woods WG, Roloff JS, Lukens JN, et al.: The occurrence of leukemia in patients with the Shwachman syndrome. *J Pediatr* 99 (3): 425-8, 1981.
14. Passarge E: Bloom's syndrome: the German experience. *Ann Genet* 34 (3-4): 179-97, 1991.
15. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, et al.: Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 87 (2): 423-38, 1996
16. Taub JW, Konrad MA, Ge Y, et al.: High frequency of leukemic clones in newborn screening blood samples of children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 99 (8): 2992-6, 2002.
17. Greaves MF, Wiemels J: Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 3 (9): 639-49, 2003.
18. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, et al.: Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 102 (7): 2321-33, 2003
19. Pui CH, Campana D, Evans WE: Childhood acute lymphoblastic leukaemia--current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2 (10): 597-607, 2001.
20. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al.: Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* 14 (12): 2223-33, 2000.
21. 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. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 95 (11): 3310-22, 2000.
22. Harms DO, Janka-Schaub GE: Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia* 14 (12): 2234-9, 2000.
23. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al.: Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 97 (5): 1211-8, 2001.
24. Maloney KW, Shuster JJ, Murphy S, et al.: Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994. *Leukemia* 14 (12): 2276-85, 2000.
25. Eden OB, Harrison G, Richards S, et al.: Long-term follow-up of the United Kingdom Medical Research Council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-1997. Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. *Leukemia* 14 (12): 2307-20, 2000.
26. Progress against childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *Pediatrics* 89 (4 Pt 1): 597-600, 1992. [

27. Bleyer WA: The U.S. pediatric cancer clinical trials programmes: international implications and the way forward. Eur J Cancer 33 (9): 1439-47, 1997.
28. McKinney ,P.A., Cartwright,R.A., Saiu, J.M.T. et.al (1987) The inter-regional epidemiological study of childhood cancer; a case control study of aetiological factors in Leukemia and Lymphoma. Arch.Dis.Child., 62, 279-87

ავტორთა ჯგუფი

საქართველოს პედიატრ-ჰემატოლოგთა და ონკოჰემატოლოგთა კავშირი

- ⇒ ასმათ შენგელაია – სს მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ჰემატოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; პროფესორი; საქართველოს პედიატრ-ჰემატოლოგთა კავშირის პრეზიდენტი;
- ⇒ თამარ ჯავახიძე – სს მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ონკოჰემატოლოგიის ამბულატორიული მიმართულების ხელმძღვანელი; მედიცინის დოქტორი; საქართველოს პედიატრ-ჰემატოლოგთა კავშირის ვიცე-პრეზიდენტი;
- ⇒ ნინო ტოტოლაშვილი – სს მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ონკოლოგიური დაავადებების მიმართულების ხელმძღვანელი.

ემსაერთო ჯგუფი:

- ⇒ საქართველოს ონკოლოგთა ასოციაცია – გ.შანიძე, თ.ზუსბაია;
- ⇒ მამუკა ზოდელავა – თსსუ ონკოლოგიის დეპარტამენტის ონკოჰემატოლოგიის მიმართულების სრული პროფესორი;
- ⇒ ლელა წოწორია – საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს ჯანდაცვის დეპარტამენტი;
- ⇒ თეა თავიდაშვილი – საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს ჯანდაცვის დეპარტამენტი.