

AKUTNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA U DJECE

Jelena ROGANOVIĆ

Klinika za dječje bolesti,
Klinički bolnički centar Rijeka
i Katedra za pedijatriju,
Medicinski fakultet Sveučilišta
u Rijeci, Republika Hrvatska

Akutna mijeloična leukemija je heterogena grupa malignih bolesti krvi, koja se javlja u djece svih dobnih skupina. Zadnjih desetljeća postignut je izvanredan napredak u liječenju pedijatrijskih akutnih mijeloičnih leukemija. Bolje razumijevanje molekularnih mehanizama leukemogeneze, preciznije stratificiranje u grupe rizika i nove biološko-ciljne terapije pružaju realnu nadu u daljnje poboljšanje rezultata liječenja ove djece.

Ključne riječi: Akutna mijeloična leukemija ■ Dijete

Uvod

Akutna mijeloična leukemija (AML) je biološki i klinički heterogena grupa hematoloških neoplazmi. Čini 20% pedijatrijskih akutnih leukemija, s godišnjom incidencijom 7.6 : 1.000.000 djece. AML pokazuje trend porasta incidencije od rođenja do desete godine života, s većom učestalosti u periodu kasne adolescencije (30-40% svih akutnih leukemija). Kongenitalna leukemija u 80% slučajeva ima mijeloidni fenotip (1, 2).

Etiologija

AML nastaje zbog maligne alteracije matične stanice hematopoeze ili progenitorske stanice mijeloidne loze. Osnovni patofiziološki poremećaj u AML je sposobnost matičnih stanica leukemogeneze da se samoodbnavljaju i proliferiraju, pri čemu zbog mutacija, koje dovode do gubitka regulacije staničnih signalnih puteva ili gubitka kontrole transkripcijskih faktora, izostaje proces diferencijacije. Akumulacija mijeloblasta je posljedica njihovog većeg proliferativnog potencijala

Adresa za dopisivanje:
Jelena Roganović
Klinika za dječje bolesti
Istarska 43
HR - 51000 Rijeka
Republika Hrvatska
e-mail: jelena.roganovic1@ri.t-com.hr

Primljeno: 5. 3. 2008.

Prihvaćeno: 12. 3. 2008.

Pedijatrija danas 2009;5(1):24-31

u odnosu na normalne stanice hematopoeze, te izostanka apoptoze malignih stanica (1, 3).

U najvećeg broja djece nije moguće identificirati genetski ili okolišni etiološki faktor. Postoje genetski faktori rizika udruženi s nastankom AML. Visoki stupanj podudarnosti AML postoji u identičnih blizanaca, za koji se pretpostavlja da je rezultat zajedničke cirkulacije i nesposobnosti jednog od blizanaca da odbaci leukemijske stanice drugog blizanca (4). Slijedeće kromosomske abnormalnosti ili nestabilnosti udružene su s razvojem AML: Downov sindrom, Bloomov sindrom, familijarna monosomija 7, anemija Fanconi i dyskeratosis congenita. Veća je učestalost AML u djece s neurofibromatozom tip 1, Diamond-Blackfanovom anemijom, teškom kongenitalnom neutropenijom (Kostmannov sindrom) i kongenitalnom amegakariocitnom trombocitopenijom. Stečeni

poremećaji koji su udruženi s većim rizikom za razvoj AML su mijelodisplazije i mijeloproliferativni sindromi, stečena teška aplastična anemija, paroksizmalna noćna hemoglobinurija, stečena amegakariocitna trombocitopenija, primjena citostatika (alkilirajući agensi, epipodofilotoksin), te izloženost ionizirajućem zračenju i organskim otapalima (1, 5).

Klasifikacija

Tradicionalno se AML klasificira prema tzv. FAB sistemu (FAB = French-American-British kooperativna grupa) na osnovu morfologije malignih stanica i njihovih citokemijskih karakteristika. Prema FAB klasifikaciji kriterij za definiciju leukemije je više od 30% blasta u koštanoj srži. Najnovija revizija FAB klasifikacije zahtijeva i imunofenotipska ispi-

Tablica 1 FAB klasifikacija AML*

Table 1 FAB classification for AML*

Podtip/Subtype	Naziv/Name
M0**	Akutna mijeloblastična leukemija bez diferencijacije (MPO*** negativna)/Acute myeloblastic leukemia without differentiation (MPO*** negative)
M1	Akutna mijeloblastična leukemija s minimalnom diferencijacijom (MPO pozitivna)/Acute myeloblastic leukemia with minimal differentiation (MPO positive)
M2	Akutna mijeloblastična leukemija s diferencijacijom/Acute myeloblastic leukemia with differentiation
M3	Akutna promijelocitna leukemija (APL) hipergranularni tip/Acute promyelocytic leukemia (APL) hypergranular type
M3v	APL, mikrogranularna varijanta/APL, microgranular variant
M4	Akutna mijelomonocitna leukemija (AMML)/Acute myelomonocytic leukemia (AMML)
M4Eo	AMML s eozinofilijom/AMML with eosinophilia
M5	Akutna monocitna leukemija (AMoL)/Acute monocytic leukemia (AMoL) M5a: AMoL bez diferencijacije (monoblastična)/M5a: AMoL without differentiation (monoblastic) M5b: AMoL s diferencijacijom/M5b: AMoL with differentiation
M6	Akutna eritroidna leukemija (AEL)/Acute erythroid leukemia (AEL)
M7	Akutna megakariocitna leukemija (AMKL)/Acute megakaryocytic leukemia (AMKL)

** M0 AML je definirana ekspresijom grupnih (engl. CD = cluster determinants) biljega kao CD13, CD33 i CD117 u odsutnosti limfoidne diferencijacije. M0 blasti nemaju specifične morfološke ili citokemijske značajke ni AML niti akutne limfatične leukemije./M0 AML is defined by expression of cluster determinant (CD) markers such as CD13, CD33 and CD117 in the absence of lymphoid differentiation. M0 blasts do not display specific morphologic or cytochemical features of either AML or acute lymphoblastic leukemia.

*** MPO = mijeloperoksidaza/MPO = myeloperoxidase

*Iz/From: <http://www://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childAML>

tivanja linijskih biljega (Tablica 1). Pedeset do 60% djece s AML ima podtipove M1, M2, M3, M6 ili M7; 40% ima podtipove M4 ili M5. Otprilike 80% djece mlađe od 2

godine ima M4 ili M5 podtip. Odgovor na citostatsku terapiju u djece s različitim podtipovima AML je relativno sličan. Izuzetak je M3 podtip, kod kojega se kombinacijom ke-

Tablica 2 Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije AML*

Table 2 World Health Organization classification of AML*

1.	<i>AML s rekurentnim genetskim abnormalnostima/AML with recurrent genetic abnormalities</i>
a.	AML s t(8;21)(q22;q22); (AML1 [CBFA]/ETO)/AML with t(8;21)(q22;q22); (AML1 [CBFA]/ETO)
b.	AML s abnormalnim eozinofilima u koštanoj srži/AML with abnormal marrow eosinophils i. inv(16)(p13q22)/inv(16)(p13q22) ii. t(16;16)(p13;q22) (CBFB/MYH11)/t(16;16)(p13;q22) (CBFB/MYH11)
c.	Akutna promijelocitna leukemija (AML s t(15;17)(q22;q12) (PML/RARA) i varijante (uključene kao M3 u FAB klasifikaciji)/Acute promyelocytic leukemia (AML with t(15;17)(q22;q12) (PML/RARA) and variants (included as M3 in FAB classification)
d.	AML s 11q23 (MLL) abnormalnostima/AML with 11q23 (MLL) abnormalities
2.	<i>AML s multilinijskom displazijom/AML with multilineage dysplasia</i>
3.	<i>AML vezana uz terapiju/AML, therapy related</i>
a.	AML vezana uz terapiju alkilirajućim agensima/Alkylating agent-related AML
b.	AML vezana uz terapiju topoizomeraza II inhibitorima/Topoisomerase II inhibitor-related AML
4.	<i>Akutna leukemija dvoznačnih linija:/Acute leukemia of ambiguous lineage:</i>
a.	Nediferencirana akutna leukemija /Undifferentiated acute leukemia
b.	Bilinijska akutna leukemija (leukemijska transformacija više od jedne stanične linije)/Bilineal acute leukemia (more than one cell lineage that demonstrates leukemic transformation)
c.	Bifenotipska akutna leukemija (jedna populacija blasta ima istovremenu ekspresiju biljega različitih hematopoetskih linija)/Biphenotypic acute leukemia (a single population of leukemic blasts has simultaneous expression of markers of different hematopoietic cell lineages)
5.	<i>AML koja nije drugačije klasificirana (uključujući FAB M0-M2 i M4-M7 podtipove)/AML not otherwise categorized (including FAB M0-M2, and M4-M7 subtypes)</i>
a.	AML s minimalnom diferencijacijom (FAB M0)/AML minimally differentiated (FAB M0)
b.	AML bez sazrijevanja (FAB M1)/AML without maturation (FAB M1)
c.	AML sa sazrijevanjem (FAB M2)/AML with maturation (FAB M2)
d.	AML (FAB M4)/AML (FAB M4)
e.	Akutna monoblastična i monocitna leukemija (FAB M5a i M5b)/Acute monoblastic and monocytic leukemia (FAB M5a and M5b)
f.	Akutna eritroidna leukemija (FAB M6)/Acute erythroid leukemia (FAB M6) i. Eritroleukemija (FAB M6a)/Erythroleukemia (FAB M6a) ii. Čista eritroidna leukemija (FAB M6b)/Pure erythroid leukemia (FAB M6b)
g.	Akutna megakarioblastična leukemija (FAB M7)/Acute megakaryoblastic leukemia (FAB M7)
h.	Akutna bazofilna leukemija/Acute basophilic leukemia
i.	Akutna panmijeloza s mijelofibrozoza/Acute panmyelosis with myelofibrosis
j.	Mijeloidni (granulocitni) sarkom/Myeloid (granulocytic) sarcoma

*Iz/From: <http://www://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childAML>

moterapije i transretinoične kiseline postiže remisija u 70 do 80% djece (1, 6, 7).

Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO = World Health Organization) osim morfoloških, uključuje i imunofenotipske, citogenetske i molekularne karakteristike malignih stanica (Tablica 2). Prema WHO klasifikaciji za definiciju ALL potrebno je više od 20% blasta u koštanoj srži. Djeca s kromosomskim aberacijama tipičnim za AML, kao t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22), t(16;16)(p13;q22) i t(15;17)(q22;q12) klasificiraju se kao AML bez obzira na postotak blasta u koštanoj srži (8, 9).

Citogenetska evaluacija i molekularne abnormalnosti

Citogenetski nalaz je vrlo važan dijagnostički i prognostički biljeg u djece s AML, koji je uz inicijalni broj leukocita i odgovor na indukcijsku kemoterapiju kriterij za stratifikaciju u grupe rizika. Klonalne kromosomske abnormalnosti u blastima identificiraju se u 75% djece s AML. Neke od njih, kao monosomija ili delecija kromosoma 5 i 7, javljaju se nevezano za FAB podtip, dok su translokacije i fuzijski proteini karakteristični za određene FAB podtipove dobro poznati (10, 11). Aberantni fuzijski proteini djeluju kao inaktivatori transkripcijskih faktora ili modulatori transkripcije. Najčešći fuzijski geni u pedijatrijskim AML su CBFA2/ETO ili AML1/ETO (CBF = core binding factor; ETO = eight-twenty-one) u t(8;21) udružen s FAM M2 podtipom, i CBF β /MYH11 (MYH = Mut Y Homolog) u inv(16) udružen s FAB M4Eo podtipom i povoljnijom prognozom (12, 13, 14).

Prognoza AML ovisi i o postojanju mutacija receptora tirozin kinaze FLT3 (FLT = FMS-like tyrosine kinase 3) i mutacija gena za nukleofozmin. FLT3 receptor je dio signalnog puta uključen u prijenos signala vezanih za proliferaciju. Prisutnost FLT-ITD mutacija (ITD = internal tandem duplication)

uvjetuje stalno postojanje signala za diobu stanica. Ova mutacija je prisutna u 5 do 10% djece s AML, u usporedbi s 30% u odraslih, i udružena je s lošijom prognozom. FLT-ITD i točkaste mutacije javljaju se u 30 do 40% djece i odraslih s APL (15, 16).

Nukleofozmin (NPM1, B23, NO38 ili numatrin) je nukleolarni protein, s pozitivnom ulogom u rastu i proliferaciji stanice. Najvažnija mu je funkcija nukleolarno-citoplazmatski prijenos ribosomskih komponenti, a uključen je u održavanje stabilnosti genoma, kontrolu popravka DNK i duplikaciju centrosoma tijekom mitoze. Mutacije nukleofozmina su udružene s AML s normalnim kariotipom i boljom prognozom (17, 18).

Klinička slika

Simptomi su posljedica infiltracije koštane srži malignim stanicama i sekundarne medularne insuficijencije, i ne razlikuju se od simptoma u akutnoj limfatičnoj leukemiji (ALL). Bolest često počinje neupadljivo, s nejasnim febrilitetom, umorom i gubitkom apetita. Dijete je blijedo i bez volje za igru. Djeca unatrag 1 do 2 mjeseca često imaju rekurentne infekcije, pretežno respiratornog trakta. Kako bolest progredira, znaci insuficijencije koštane srži su jače izraženi, s kožnim krvarenjima ili epistaksom zbog trombocitopenije, izrazitim bljedilom i umorom zbog anemije, povišenom temperaturom vezanom uz infekcije zbog neutropenije. Bolovi u kostima i zglobovima posljedica su naglog bujanja malignih stanica u koštanoj srži.

U fizikalnom nalazu dominira bljedoća, adinamičnost, kožna i mukozna krvarenja. Može biti prisutna splenomegalija, katkad limfadenopatija i hepatomegalija. U djece s bolovima u kostima i zglobovima prisutna je osjetljivost na dodir, ili otok/izljevanje zgloba. Znaci povećanog intrakranijalnog tlaka ili paralize kranijalnih živaca javljaju se zbog leukemijske infiltracije centralnog nervnog

sistema. Za razliku od ALL, u pacijenata s AML mogu biti prisutni potkožni noduli, mekotiivni ili koštani tumori poznati kao kloromi ili granulocitni sarkomi (često udruženi s FAB M2) i infiltracija gingive (1, 5).

Laboratorijski nalazi

Za dijagnozu je neophodna punkcija koštane srži koja pokazuje hipercelularnost s monomorfnom populacijom nezrelih mijeloidnih stanica. U 10% djece prisutni su blasti u perifernoj krvi (5). Definitivna dijagnoza se postavlja na osnovu citomorfološke, citokemijske, imunofenotipske, citogenetske i molekularne analize leukemijskih stanica. Hiperleukocitoza je češća u djece do dvije godine, i praćena je metaboličkim poremećajima. Uobičajeni je nalaz trombocitopenija, normocitna anemija i ubrzana sedimentacija. Akutna promijelocitna leukemija često je udružena s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom. Obavezna je citološka pretraga likvora kojom se utvrđuje prisustvo blasta u centralnom nervnom sistemu.

Liječenje

Osnova liječenja je sistemsko davanje kombinirane citostatske terapije. Petogodišnje preživljenje odnosno izlječenje postiže se u 60% djece s AML, u usporedbi s više od 80% djece s ALL (19). Najčešći razlog za terapijski neuspjeh je recidiv.

Kemoterapija pedijatrijskih AML se sastoji od terapije indukcije (1 ili 2 ciklusa) kojoj je cilj postizanje remisije, iza koje slijedi postremisijska terapija konsolidacije i intenzifikacije. Terapija centralnog nervnog sistema (intratekalna kemoterapija s ili bez kranijalne radioterapije) sastavni je dio većine protokola za liječenje AML (20). Danas je prihvaćen stav da terapija održavanja, osim za akutnu promijelocitnu leukemiju, ne poboljšava rezultate liječenja (21).

Indukcijskom terapijom postiže se prva hematološka remisija u 80-90% djece s AML. Činjenica da je broj izliječene djece daleko manji ukazala je na potrebu za drugim terapijskim postupcima, kojima bi se hematološka remisija održala trajno. Stoga je transplantacija koštane srži ili transplantacija perifernih krvotvornih matičnih stanica postala sastavni dio postremisijske terapije pedijatrijskih AML. Nisu, međutim, usaglašeni stavovi o indikacijama i vrsti transplantacije. Većina hematologa se slaže da se rezultati liječenja autolognom transplantacijom ne razlikuju od rezultata liječenja intenzivnom polikemoterapijom, ali se razilazi u stavovima o primjeni alogene transplantacije od tkivno podudarnog srodnog davatelja u prvoj remisiji. Naime, iako djeca transplantirana u prvoj remisiji imaju manju vjerojatnost za nastanak recidiva, imaju veću akutnu toksičnost, ali i kasne posljedice transplantacijske terapije koje smanjuju tijekom vremena ukupno preživljenje. U Sjedinjenim Američkim Državama transplantacija u prvoj remisiji je standardni oblik liječenja sve djece s AML koja imaju tkivno podudarnog srodnog davatelja. Prema europskom BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) protokolu alogena transplantacija nije indicirana u prvoj remisiji u grupi djece s AML tzv. standardnog ili niskog rizika: AML M1/M2 s Auerovim štapićima ili t(8;21), M4Eo ili s inv(16) i manje od 5% blasta u koštanoj srži 15. dana kemoterapije, te u djece s t(15;17) bez obzira na broj blasta u koštanoj srži 15. dana kemoterapije. Ukoliko se ovi pacijenti liječe kemoterapijom vjerojatnost preživljenja je 73%. Stoga je u njih transplantacija indicirana u slučaju recidiva u drugoj remisiji. U ostale djece s AML koja pripadaju tzv. grupi visokog rizika (otprilike 70% sve djece s AML) indicirana je alogena transplantacija u prvoj remisiji (22, 23, 24, 25).

Akutna promijelocitna leukemija je na molekularnom nivou karakterizirana genskim preuređenjem receptora retinoične kiseline. Izvanredni rezultati u ove djece se postiže

kombiniranim liječenjem transretinoičnom kiselinom i antraciklinima (26, 27).

Djeca s Downovim sindromom, u koje je u prve 3 godine života povišen rizik za nastanak AML, i to akutnu megakariocitnu leukemiju, imaju povoljnu prognozu (28, 29).

U ove djece postiže se visok postotak izlječenja (80%) s reduciranim dozama cito-

statika, što se tumači većom osjetljivošću megakarioblasta na citostatike, prvenstveno citozin-arabinozid (30, 31).

Primjena novih targetiranih lijekova, kao monoklonalnih antiCD33 antitijela (gemtuzumab ozogamacin) i inhibitora FTL3 tirozin kinaze (CEP-701 ili lestaurtinib), pruža realnu nadu u daljnje poboljšanje rezultata liječenja djece s AML (32, 33).

Literatura

1. Bennett C, Hsu K, Look TA. Myeloid leukemia, myelodysplasia, and myeloproliferative disease in children. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look TA, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2003. p. 1167-209.
2. Langmuir PB, Aplenc R, Lange BJ. Acute myeloid leukaemia in children. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001;14(1):77-93.
3. Stirewalt DL, Meshinchi S, Kopecky KJ, Fan W, Pogossova-Agadjanyan EL, et al. Identification of genes with abnormal expression changes in acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47(1):8-20.
4. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood*. 2003;102(7):2321-33.
5. Dahl GV, Weinstein HJ. Acute myeloid leukemia in children. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatil SJ, Furie B, Cohe HJ, editors. *Hematology: Basic principles and practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. p. 1121-33.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-8.
7. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4642-9.
8. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292-302.
9. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JV, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2001.
10. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998;92(7):2322-33.
11. Avivi I, Rowe JM. Prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2005;12(1):62-7.
12. Rubnitz JE, Raimondi SC, Halbert AR, Tong X, Srivastava DK, Razzouk BI, et al. Characteristics and outcome of t(8;21)-positive childhood acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia*. 2002;16(10):2072-7.
13. Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*. 2004;18(2):115-36.
14. Raimondi SC, Chang MN, Ravindranath Y, Behm FG, Gresik MV, Steuber CP, et al. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in a cooperative pediatric oncology group study-POG 8821. *Blood*. 1999;94(11):3707-16.

15. Zwaan CM, Meshinchi S, Radich JP, Veerman AJ, Huismans DR, Munske L, et al. FLT3 internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia: prognostic significance and relation to cellular drug resistance. *Blood*. 2003;102(7):2387-94.
16. Arrigoni P, Beretta C, Silvestri D, Rossi V, Rizzari C, Valsecchi MG, et al. FLT3 internal tandem duplication in childhood acute myeloid leukaemia: association with hyperleucocytosis in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2003;120(1):89-92.
17. Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rücker FG, Corbacioglu A, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*. 2005;106(12):3740-6.
18. Cazzaniga G, Dell'Oro MG, Mecucci C, Giarin E, Masetti R, Rossi V, et al. Nucleophosmin mutations in childhood acute myelogenous leukemia with normal karyotype. *Blood*. 2005;106(4):1419-22.
19. Kaspers GJ, Zwaan CM. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *Haematologica*. 2007;92(11):1519-32.
20. Laningham FH, Kun LE, Reddick WE, Ogg RJ, Morris EB, Pui CH. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology*. 2007;49(11):873-88.
21. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Michel G, Vannier JP, Dalle JH, et al; Group LAME; French Society of Pediatric Hematology and Immunology. Maintenance therapy in childhood acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2004;83(1):S116-9.
22. Neudorf S, Sanders J, Kobrinsky N, Alonzo TA, Buxton A, Buckley JD, et al. Autologous bone marrow transplantation for children with AML in first remission. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(4):313-8.
23. Castellino SM, Alonzo TA, Buxton A, Gold S, Lange BJ, Woods WG. Outcomes in childhood AML in the absence of transplantation in first remission-Children's Cancer Group (CCG) studies 2891 and CCG 213. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(1):9-16.
24. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*. 2005;19(12):2030-42.
25. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 2004;22(21):4384-93.
26. Feusner J, Gregory JJ Jr. Update on the management of pediatric acute promyelocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2006;4(11):854-5.
27. Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, Moleti ML, Giordano F, Vignetti M, et al. GIMEMA-AIEO PAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood*. 2005;106(2):447-53.
28. Ravindranath Y. Down syndrome and leukemia: new insights into the epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(1):1-7.
29. Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR, Arthur DC, Buckley JD, Howells WB, et al. Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. *Blood*. 1998;91(2):608-15.
30. Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S, Dworzak M, Stary J, Zimmermann M. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia*. 2005;19(8):1355-60.
31. Ge Y, Stout ML, Tatman DA, Jensen TL, Buck S, Thomas RL, et al. GATA1, cytidine deaminase, and the high cure rate of Down syndrome children with acute megakaryocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):226-31.
32. Arceci RJ, Sande J, Lange B, Shannon K, Franklin J, Hutchinson R, et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in pediatric patients with advanced CD33+ acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005;106(4):1183-8.
33. Brown P, Meshinchi S, Levis M, Alonzo TA, Gerbing R, Lange B, et al. Pediatric AML primary samples with FLT3/ITD mutations are preferentially killed by FLT3 inhibition. *Blood*. 2004;104(6):1841-9.

Summary

ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN

Jelena ROGANOVIĆ

Children's Hospital, Clinical Hospital Center and Medical School University of Rijeka, Croatia

Acute myeloid leukemia represents a heterogenous group of hematopoietic malignancies, affecting every age group in childhood. Over the past decades, the treatment of pediatric acute myeloid leukemia has made remarkable progress. Better understanding of the molecular mechanisms of leukemogenesis, more precise risk-group stratification, and new biologically-targeted therapies offer the reasonable promise of further improvement of treatment outcome in these children.

Key words: Acute myeloid leukemia ▪ Child

Received: March 5, 2008

Accepted: March 12, 2008