

# Leukemije dječje dobi

## *Childhood Leukemias*

**Ljubica Rajić**

Klinika za pedijatriju

Zavod za hematologiju i onkologiju, KBC Zagreb

10000 Zagreb, Šalata 4

**Sažetak** Leukemije dječje dobi relativno su rijetke bolesti koje zajedno čine 35% svih malignih tumora u djece. Najveći broj pripada akutnim leukemijama (AL), dok manje od 5% čine kronične leukemije. Za razliku od odraslih, najveći broj djece (75%) obolijeva od akutne limfatične leukemije (ALL), dok akutna mijeloična leukemija (AML) čini <20% svih leukemija dječje dobi. Od sredine 60-ih godina prošlog stoljeća prognoza djece s akutnom leukemijom izrazito se poboljšala. Bolesti koje su nekad bile letalne danas su izlječive i većina bolesnika s AL dugotrajno preživi bez znakova bolesti. Članak donosi pregled leukemija dječje dobi s obzirom na razdiobu, patofiziologiju, kliničku sliku, prognozu i strategije liječenja.

**Ključne riječi:** leukemije, djeca, klasifikacija, dijagnoza, liječenje

**Summary** The childhood leukemias are relatively rare diseases that collectively represent 35% of all childhood malignant tumours. The majority of them are acute leukemias (ALs), whereas less than 5% represent chronic leukemias. In contrast to adults, the majority of children (75%) suffer from acute lymphoblastic leukemia (ALL), whereas acute myeloid leukemia (AML) represents <20% of childhood leukemias. Since the 1960s, the prognosis for children with acute leukaemia has dramatically improved. Disease that were uniformly lethal are now curable and most patients have prolonged disease-free survival. This article reviews the childhood leukemias with respect to classification, pathophysiology, clinical presentation, prognosis and treatment strategies.

**Key words:** leukemias, children, classification, diagnosis, treatment

Akutne leukemije (AL) karakterizira klonska ekspanzija nezrelih mijeloidnih ili limfoidnih stanica (blasta) u koštanoj srži, perifernoj krvi i drugim organima (1, 2). Infiltracija krvotvornih organa leukemijskim stanicama dovodi do smanjene proizvodnje normalnih krvnih elemenata, što za posljedicu ima razvoj anemije, neutropenije i trombocitopenije.

Akutne leukemije čine 97% svih leukemija dječje dobi i sastoje se od sljedećih oblika (1, 2):

1. akutna limfatična leukemija (ALL) (75%);
2. akutna mijeloična leukemija (AML), poznata također kao akutna nelimfatična leukemija (ANLL) (do 20%);
3. akutna nediferencirana leukemija (ANL) (<0,5%); i
4. bifenotipska (mješovita) akutna leukemija (BAL) (<5%).

**Kronične leukemije (KL)** u djece do 15. godine života su rijetke (do 3%), a čini ih isključivo kronična mijeloična (granulocitna) leukemija (KML). Razlikujemo dva osnovna oblika KML-a (1, 2):

1. KML pozitivna na filadelfijski kromosom (Philadelphia - Ph +) i
2. juvenilna kronična mijeloična leukemija (JKML).

Iznimno, leukemija se može pojaviti pri rođenju ili u prvim tjednima života, pa tada govorimo o kongenitalnoj leukemiji.

## *Učestalost leukemija u djece*

Akutne leukemije čine >95% svih leukemija dječje dobi i oko 30% svih zloćudnih bolesti u djece (1). Incidencija AL-a iznosi 1:25.000 djece u dobi do 14 godina, a najčešće obolijevaju djeca u dobi između 2. i 5. godine života (1-3). Bolest je približno jednako zastupljena u oba spola, no postoje podaci o češćoj pojavi bolesti u dječaka (1, 2).

## *Etiologija ALL-a*

Etiologija ALL-a još nije poznata. Vanjski čimbenici rizika koji se povezuju s nastankom ALL-a u djece jesu ionizirajuće zračenje, kemikalije (benzen, pesticidi, teški metali, toksini) i virusne infekcije (EBV, HTLV-I) (1, 2, 4). Među genskim čimbenicima koji povećavaju rizik od nastanka ALL-a u djece razlikujemo poremećaje na razini jednog gena te poremećaje koje možemo opisati kao

konstucionalno-familijarne predispozicije (1, 4). Prvoj skupinu pripadaju ataxia-teleangiectasia, teška kombinirana imunodeficijencija, Schwachmannov sindrom, achondroplasia i xeroderma pigmentosum (1). Drugoj skupini genskih poremećaja pripadaju bolesti karakterizirane abnormalnostima kariotipa (posebno trisomija 21), familijarna leukemija, kao i znatno rjeđi sindromi (Polandov sindrom i ataxia-pancytopenia) (1).

## Leukemogeneza

Za razliku od etioloških čimbenika kao potencijalnih uzročnika leukemijskog bujanja, mehanizmi aktivacije ili inaktivacije gena odgovornih za nadzor nad rastom i diobom stanica bolje su istraženi. Osnovni mehanizmi kojima stanica izbjegava nadzor nad rastom i koji su odgovorni za nastanak transformiranog fenotipa jesu aktivacija specifičnih staničnih protoonkogenih i inaktivacija supresijskih gena (4, 5).

Stanični protoonkogeni uključeni su u vitalne funkcije stanice kojima ona regulira svoj rast (proliferaciju), diferencijaciju

i programiranu smrt (apoptozu) (4). Oni kodiraju proteine s funkcijom staničnih receptora, prijenosnike signala s površine stanice u jezgru, transkripcijske čimbenike, kao i proteine koji izravno nadziru stanični ciklus rasta i apoptozu. Mehanizmi koji dovode do aktivacije specifičnih protoonkogenih uključuju infekciju retrovirusima (u ljudi HTLV-1), točkastu mutaciju protoonkogenih (npr. *N-ras*), amplifikaciju gena (npr. *N-myc* i *D-ciklin*), deleciju i preuredbu gena (najčešće translokacijom kromosoma).

Premda se mutacije i amplifikacije onkogenih nalaze u dijelu bolesnika s ALL (npr. mutacija *N-ras* nalazi se u 10% bolesnika s ALL-om), najveća se pozornost zadnjih godina posvetila preuredbama gena nastalim kromosomskim translokacijama (tablica 1) (4, 5). Kromosomske translokacije mogu dovesti do pretjerane ekspresije normalnog gena (npr. *c-myc* u B-ALL i *TAL1* u T-ALL) ili pak do stvaranja tzv. fuzijskih ili kimeričnih gena čiji proteinski produkti imaju različitu funkciju u kontroli rasta i diferencijacije stanica. Dok se u Ph+ ALL stvara kimerični protein (*BCR-ABL*) s konstitutivnom aktivnošću kinaze, većina ostalih translokacija dovodi do aktivacije transkripcijskih čimbenika. Karakterističan nalaz u AL-u

Translokacija (citogenetski nalaz)	Zahvaćeni geni	Imunofenotip	Učestalost
<b>ALL</b>			
<b>Gena AML1(21q22)</b> t(12;21)(p13;q22)	<i>TEL/AML1</i>	ALL B-loze	25%-30% ALL
<b>Gena E2A (19p13)</b> t(1;19)(q23;p13)	<i>PBX1/E2A</i>	ALL B-loze	5%-8% ALL
t(17;19)(q22;p13)	<i>HLF/E2A</i>	ALL B-loze	
<b>Gena MLL (11q23)</b> t(1;11)(p32;q23) t(1;11)(q21;q23) t(4;11)(q21;q23) t(6;11)(27q;q23) t(9;11)(p22;q23) t(10;11)(p12;q23) t(11;17)(q23;q21) t(11;19)(q23;p13)	<i>AF1p</i> <i>AF1q</i> <i>AF4</i> <i>AF6</i> <i>AF9</i> <i>AF10</i> <i>AF17</i> <i>ELL</i>	ALL B-loze	3% ALL
<b>Gena ABL</b> t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR/ABL</i>	ALL B-loze	do 4% ALL
<b>AML</b>			
<b>Gena AML1 (21q22)</b> t(8;21)	<i>ETO/AML1</i>	FAB M2	10% AML
<b>Gena CBF-beta</b> Inv(16), 6(16;16), del(16)	<i>CBF-<math>\alpha</math>-SMMHC</i>	FAB-M4Eo	10% AML
<b>Gena MLL (11q23)</b> npr. t(4;11)	(kao u ALL)	FAB-M5	15% AML
<b>Gena RAR-<math>\alpha</math> (17)</b> t(15;17)	<i>PML-RAR<math>\alpha</math></i>	FAB-M3	5% AML

Tablica 1. Primjeri translokacija u AL-u koje dovode do stvaranja fuzijskih gena (2, 4, 5)

je da različite translokacije mogu dovesti do aktivacije jednog transkripcijskog čimbenika, kao što se vidi na primjeru gena MLL-a (lociran na 11q23) koji ima više fuzijskih partnera (4).

U zaključku se može istaknuti da je usklađeno djelovanje staničnih onkogeni i antionkogeni ključno za normalan tok proliferacije i diferencijacije stanica. Drži se da klonaska evolucija, koja se može lako dokazati u većine tumora, nastaje nizom aktivacija onkogeni i inaktivacije antionkogeni. Štoviše, i u malignoj stanici onkogeni međusobno surađuju kako bi izbjegli nadzorne mehanizme normalnih stanica. Nažalost, naše znanje o tim važnim genima još je na molekularnoj razini, no otkriće i primjena specifičnog inhibitora abnormalne tirozin-kinaze *abl* u KML-u (lijek Glivec) daje nadu u iznalaženje tzv. pametnih lijekova koji ciljaju maligno transformiranu stanicu (6, 7).

## Podjela akutnih leukemija dječje dobi

Akutne leukemije mogu se klasificirati na osnovi citomorfoloških, citokemijskih, imunofenotipskih, citogenetičkih i molekularnih (genskih) karakteristika (2, 8). Premda je nova klasifikacija limfoidnih neoplazmi prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (9) umanjila značenje nekih od navedenih metoda time što rezultate pojedinih pretraga ne uključuje u konačnu klasifikaciju, te su metode i dalje važne za karakterizaciju ALL-a u svakodnevnome dijagnostičkom radu.

### Citomorfologija

Citomorfološka podjela ALL-a prema FAB-u (kratica od French - American - British Cooperative Study Group) više nije u uporabi, ponajviše zato što nije imala prognostičko značenje (2, 9). Na osnovi veličine, morfologije i citokemijske reaktivnosti blasta, FAB-klasifikacija razlikovala je tri osnovna oblika ALL - L1, L2 i L3 - i sedam citomorfoloških oblika akutne mijeloidne leukemije (AML): M1 (mijeloblastna), M2 (mijeloblastna s maturacijom), M3 (promijelocitna), M4 (mijelomonocitna), M5 (monocitna), M6 (eritroidna) i M7 (megakariocitna) (2, 8).

### Imunofenotipizacija

Suvremena imunološka fenotipizacija i dijagnostika leukemija osniva se na primjeni monoklonalnih protutijela koja otkrivaju tzv. *leukocitne diferencijacijske antigene (LDA)* u citoplazmi i na membrani krvotvornih stanica (10, 11). Prema međunarodnoj klasifikaciji, LDA su razvrstani u tzv. diferencijacijske skupine (engl. clusters of differentiation, *CD*). U tom kontekstu pojam *imunofenotip* označava kombinaciju (sklop) biljega koji karakterizira jedan razvojni stadij T i B-limfocita, odnosno mijeloidne loze. Drugim riječima, imunofenotip leukemijskih stanica oponaša (više-manje) imunofenotip normalnih krvotvornih stanica određenog razvojnog stadija. Slično kao i u slučaju citomorfologije, nova podjela limfoidnih

neoplazmi prema WHO ne uvrštava imunofenotipsku supklasifikaciju ALL-a, nego sve ALL dijeli u dvije osnovne skupine - ALL prekursora B-limfocita i ALL prekursora T-limfocita (9). Budući da je nova podjela limfoidnih neoplazmi klinički orijentirana, u svakodnevnom radu laboratoriji još primjenjuju velik broj biljega kojima supklasificiraju ALL. Drugi je razlog mogućnost praćenja uspješnosti liječenja s pomoću otkrivanja rezidualnih leukemijskih stanica u koštanoj srži (minimalna ostatna bolest).

Prema imunofenotipskim karakteristikama, sve AL dječje dobi dijele se na akutne limfatične (ili limfoblastične) (ALL), akutne mijeloidne (AML), akutne neklasificirane ili nediferencirane leukemije (ANL) te mješovite ili bifenotipske leukemije (BAL) (2, 8, 11). ALL se dijele na leukemije B i T-loze, a prema stupnju diferenciranosti stanica u nekoliko imunofenotipskih skupina. Akutne leukemije B-loze dijele se u pet skupina: pro-B ili "nula", „common“, pred-B i B-ALL. Akutne leukemije T-loze razvrstane su prema stupnju diferencijacije timocita u četiri skupine: pro-T, pre-T, kortikalna T i zrela (medularna) T-ALL. Sve ALL s koekspresijom mijeloidnih biljega izdvajaju se u zasebnu skupinu, bez obzira na vrst aberantnog biljega (11).

U dijela bolesnika s AL-om leukemijske stanice izražavaju biljege dviju ili više loza, pa se nazivaju *bifenotipskim (BAL) ili mješovitim* akutnim leukemijama. Prave mješovite AL vjerojatno ne čine više od 5% svih AL-a (9, 11).

## Citogenetske promjene u ALL-u dječje dobi

Napredak citogenetskih tehnika omogućio je bolje upoznavanje numeričkih i strukturnih poremećaja kromosoma u leukemijskim stanicama djece oboljele od ALL-a (tablica 1) (4, 5). Danas je poznato da leukemijske stanice u 70% do 75% djece s ALL-om pokazuju neku od citogenetskih abnormalnosti (5). Citogenetičke promjene u ALL mogu se općenito razvrstati u numeričke i strukturne. Najčešće strukturne promjene uključuju translokacije kromosoma (87%), pri čemu dolazi do stvaranja fuzijskih gena koji se povezuju s patogenezom leukemijskog bujanja. Numeričke promjene obuhvaćaju višak (hiperploidija) ili manjak (hipoploidija) kromosoma, pa se u ovisnosti o broju kromosoma razvrstavaju u podskupine (5). Danas se strukturnim i numeričkim promjenama pridaje posebna važnost u dijagnostici i liječenju ALL-a u djece. Pokazano je, naime, da obje kategorije poremećaja imaju prognostičko značenje, pa je tako hiperploidija obično povezana s boljom prognozom, dok su pseudodiploidija, hipoploidija, te kromosomske translokacije izrazito nepovoljan prognostički znak (4, 5).

## Klinička slika leukemije

Akutne leukemije najčešće se očituju bljedilom, malaksalošću, umorom, gubitkom apetita te tahikardijom i

dispnejom (zbog anemije), znakovima hemoragijske dija-teze (zbog trombocitopenije) te nerijetko povišenom tem-peraturem, ulceracijama bukalne sluznice i drugim znakovima infekcije (zbog granulocitopenije) (12, 13). Vrlo čest simptom su bolovi u kostima, a posljedica su infil-tracije periosta i kostiju leukemijskim stanicama.

Limfni su čvorovi gotovo uvijek povećani, kao i slezena, dok se povećanje jetre rjeđe nalazi. U bolesnika s pove-ćanim limfnim čvorovima medijastinuma obično se radi o T-ALL (12-13).

Središnji živčani sustav zahvaćen je u manje od 5% djece s akutnom limfatičnom leukemijom (12). Tada se leuke-mija očituje i simptomima povišenog intrakranijalnog tla-ka (jutarnje glavobolje, povraćanje, edem papile itd.), znakovima i simptomima infiltracije parenhima mozga (fokalni neurološki znakovi, hemipareza, konvulzije, atak-sija, hipotonija, hiperfleksija itd.) te pleocitozom u likvoru. Kožni infiltrati najčešći su znakovi kongenitalne leukemije.

Ukratko, simptomi i fizikalni nalazi posljedica su infiltra-cije organa leukemijskim stanicama, odnosno smanje-nja produkcije normalnih stanica hematopoeze.

## Dijagnoza

Dijagnoza akutne leukemije postavlja se na temelju cito-morfološke i citokemijske analize periferne krvi i koštane srži te na osnovi njezine imunofenotipske, citogenetičke i molekularne analize (2, 8, 12, 13).

U perifernoj krvi karakterističan su nalaz anemija i trom-bocitopenija, dok broj leukocita može biti smanjen, nor-malan ili povećan. Nalaz leukemijskih stanica (blasta) u perifernoj i/ili koštanoj srži potvrđuje dijagnozu. U oko 20% djece s AML-om nalazi se povećan broj bazofila. Medijastinalna masa na rendgenskoj snimci prsnog koša govori u prilog ALL-u podrijetla T-loze (12-13).

Osnovno je prije početka liječenja učiniti kompletnu klini-čku, hematološku, citološku, imunološku, citogenetičku i molekularnu dijagnostiku i na taj način sasvim jasno postaviti dijagnozu prije početka terapije. Svi parametri dobiveni na početku važni su za kasnije praćenje tijeka bolesti, prognozu i terapiju, a osobito za praćenje mini-malne ostatne bolesti.

## Liječenje

Cilj liječenja akutnih leukemija u djece jest u što kraćem vremenu eliminirati što više leukemijskih stanica (tumor-sku masu) (14). Svi antileukemijski lijekovi koji se daju za liječenje akutne leukemije u djece djeluju neselektiv-no, tj. uništavaju i normalne stanice u diobi, pa djeluju izrazito mijelosupresivno i imunosupresivno. Ovo neže-ljeno djelovanje ograničava, odnosno usmjerava način i opseg primjene pojedinog antileukemijskog lijeka.

Suvremeno liječenje akutnih leukemija obuhvaća prim-jenu više različitih antitumorskih lijekova prema tzv. *pro-tokolima liječenja* (13-14). Protokol liječenja određuje se nakon cjelokupne kliničkolaboratorijske dijagnostike kojom se utvrđuje oblik (vrsta) AL-a i težina (rizik) bolesti prema poznatim prognostičkim pokazateljima. Protokol sadržava antitumorske lijekove, njihove doze, te način i vrijeme primjene, kao i sve potporne mjere (zaštita od infekcija, liječenje infekcija, supstitucijska terapija derivatima krvi i sl.). Protokol liječenja zahtijeva i evalu-aciju postignutog liječenja primjenom kliničkolaborato-rijskih analiza (14).

Prije početka liječenja djeca s akutnom leukemijom svrstavaju se prema prognostičkim faktorima u nekoliko skupina rizika, a na osnovi toga protokolom se određuje intenzitet i trajanje liječenja. Prognostički pokazatelji za svrstavanje oboljelih u rizične skupine ALL uključuju: dob, broj leukocita, nalaz specifične kromosomske ab-normalnosti (npr. t(9;22) i t(4;11)), T-imunofenotip, udio blasta u perifernoj krvi 8. dana liječenja (odgovor na steroidnu terapiju), postignuće kompletne remisije bole-sti 33. dana liječenja (2, 14). Prognostički kriteriji za AML uključuju citomorfologiju te udio blasta u koštanoj srži 15. dana liječenja (odgovor na terapiju) (8, 14).

Liječenje AL-a u djece podijeljeno je u nekoliko faza: indukcija remisije, konsolidacija postignute remisije, profilaksa leukemije središnjega živčanog sustava, intenzifikacija remisije i na kraju faza održavanja posti-gnute remisije (14). Liječenje traje ovisno o vrsti leu-kemije od 1,5 do 3 godine.

Suvremeni protokoli liječenja ALL-a uključuju više lijeko-va, a najčešće su to: prednison, deksametazon, vinkri-stin, L-asparaginaza, antraciklini, ciklofosamid, citozin-arabinozid, metotreksat, purinetol i tiogvanin za ALL, a citozin-arabinozid, daunorubicin, etopozid, pronizon, vin-kristin, ciklofosamid, metotreksat i tiogvanin za AML (12, 13, 14).

Prva faza liječenja jest *indukcija remisije* kojom se nas-toji u što kraćem vremenu uništiti što veći broj leukemij-skih stanica i na taj način postići klinička, odnosno he-matološka remisija bolesti.

U svim hrvatskim centrima za liječenje akutnih leukemi-ja u djece primjenjuju se njemački protokoli BFM (prema kooperativnoj skupini Berlin-Frankfurt-Münster) (15). Ovim protokolima kompletna klinička i hematološka remisija postiže se u >95% djece s ALL-om te u 80%-85% djece s AML-om. Većina bolesnika postiže remisi-ju u razdoblju od 3 do 4 tjedna od dijagnoze bolesti. Bolesnici koji ne postignu remisiju jesu oni s refrak-tornom bolesti ili oni koji umiru od neposrednih poslje-dica bolesti i/ili liječenja (krvarenje, sepsa).

*Profilaksa leukemije središnjega živčanog sustava* po-činje tijekom indukcijske terapije (2, 15, 16). Cilj je spri-ječiti leukemiju središnjega živčanog sustava koja može biti ishodište sistemskog (hematološkog) relapsa. Obično se sastoji od intratekalne primjene lijeka i/ili kranijalnog zračenja.

*Terapija održavanja* nastavlja se nakon konsolidacije i profilakse središnjega živčanog sustava (2, 15). Primjenjuje se s ciljem eliminacije ostatnih leukemijskih stanica (postizanje molekularne remisije) i očuvanja normalne hematopoeze i imunopoeze bolesnika. Naime, pored kliničke i hematološke remisije, danas sve više govorimo o remisiji bolesti na staničnoj razini. U procjeni učinkovitosti liječenja AL-a određuje se tzv. minimalna ostatna bolest (engl. *minimal residual disease, MRD*), tj. broj ostatnih leukemijskih stanica u organizmu. U tu se svrhu najčešće rabe metode citogenetičke i molekularne analize za one bolesnike s AL-om u kojih je utvrđen specifični leukemijski biljeg pri postavljanju dijagnoze (2, 4, 15). Nepostojanje stanica sa specifičnim citogenetičkim biljegom tijekom liječenja govori u prilog tzv. citogenetičke remisije bolesti, a negativan nalaz molekularnog biljega govori u prilog tzv. molekularne remisije. Jasno je da bolesnici u hematološkoj (odnosno kliničkoj) remisiji bolesti mogu i dalje imati leukemijski klon, odnosno ne postižu citogenetičku i/ili molekularnu remisiju. Dok za neke od oblika AL-a taj nalaz nema posebno dijagnostičko značenje (npr. biljeg AML-ETO u AML-M4), nalaz filadelfijskog kromosoma i specifičnog biljega *bcr/abl* u AL-u izrazito je loš prognostički znak (2, 8, 15). U terapiji održavanja najčešće se primjenjuje kombinacija dvaju lijekova, obično 6-merkaptopurin i metotreksat u određenoj shemi doziranja i načinu primjene. Dodatak drugih citostatika (npr. vinkristina s prednisonom) u obliku pulsova terapije sastavni je dio pojedinih protokola liječenja (tzv. reindukcije) (15).

U djece s akutnom limfatičnom leukemijom petogodišnje preživljenje bez znakova bolesti postiže se u 83% djece, i to u skupini standardnog rizika 93%, u skupini srednjeg rizika 84%, a u skupini visokog rizika u 49% oboljele djece (15). U djece s akutnom mijeloičnom leukemijom petogodišnje preživljenje bez znakova bolesti postiže se u 54% djece, i to u skupini standardnog rizika u >67%, a u skupini visokog rizika u 47% oboljele djece (15).

Intenzivna i vrlo agresivna kombinirana terapija značajno je smanjila udio relapsa nakon provedenog liječenja ALL-a u djece. Učestalost relapsa nakon provedenog liječenja iznosi oko 15%, a najčešće se javlja u prvoj godini nakon prestanka liječenja. Općenito, liječenje se prekida dvije do tri godine nakon dijagnoze. Produženje liječenja na tri godine ima učinka u dječaka s ALL-om standardnog rizika za tijek i ishod bolesti u kojih postoji velik rizik od testikularnog relapsa. Očekuje se da će određivanje MRD-a imunofenotipskim i molekularnim metodama dati nove smjernice za liječenje djece s ALL-om (2, 15).

Općenito, većina bolesnika s ALL-om u kojih dođe do *relapsa bolesti* ima lošu prognozu (2, 8, 14). To, međutim, ovisi o nekoliko čimbenika kao što su trajanje remisije i mjesto relapsa. Razlikujemo rane i kasne relapse. Rani su relapsi oni koji se pojavljuju tijekom liječenja, odnosno do 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Većina djece koja uđu u relaps bolesti tijekom prvih 18 mjeseci liječenja ima manje šanse za dugotrajno preživljenje konvencionalnom kemoterapijom (14, 15). U tih je bolesnika izbor liječenja alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica (13-15). Kasni relapsi ALL-a jesu oni koji se razviju nakon 6 mjeseci od završetka terapije. Premda se remisija može postići u >90% bolesnika u relapsu, dugotrajno preživljenje bez znakova bolesti je skromno (oko 30% bolesnika) (14-15). Ti se bolesnici liječe konvencionalnom kemoterapijom ili alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica.

**Kronična mijeloična leukemija (KML)** najčešća je mijeloproliferativna bolest dječje dobi, a pojavljuje se vrlo rijetko (2-5% svih leukemija dječje dobi) (8). Razlikujemo dva osnovna oblika kronične mijeloične leukemije u djece - Ph-pozitivan adultni oblik KML-a i juvenilni oblik (JKML). Terapija izbora je alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece koja imaju HLA-podudarnog davatelja, a kod onih koji nemaju davatelja primjenjuju se različiti kemoterapijski protokoli (hidroksiurea, busulfan ili interferon, u posljednje vrijeme i inhibitor tirozin kinaze *abl* - lijek Glivec).

## Literatura

1. DILLER L, Li FP. Epidemiology of Cancer in Childhood. U: Nathan DG, Orkin SH, ur. Hematology of Infancy and Childhood. 5th Edition. Volume 2. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 1071-91.
2. NIEMEYER CM, SALLAN SE. Acute lymphoblastic leukemia. U: Nathan DG, Orkin SH, ur. Hematology of Infancy and Childhood. 5th Edition. Volume 2. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998; 1245-85.
3. BATINIĆ D, BORANIĆ M, TIEFENBACH A, RAJIĆ LJ, FEMENIĆ-KES R, KONJA J. Subsets of childhood acute lymphoblastic leukemia in Croatia. Biomed&Pharmacother 1988;42:133-4.
4. GOLUB TR, GILLILAND DG. The Molecular Biology of Cancer. U: Nathan DG, Orkin SH, ur. Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998;2: 1092-146.
5. SATO Y, ROWLEY JD. Chromosomal abnormalities in childhood hematologic malignant diseases. U: Nathan DG, Orkin SH, ur. Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998; 2: 1147-82.
6. GOLDMAN JM, MELO JV. Targeting the BCR-ABL kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001;344: 1031-7.
7. GOLDMAN J. STI-571 for chronic myeloid leukemia. 6th seminar "New Trends in the Treatment of Acute Leukemia", Book of Abstracts, 2001.
8. GRIER HE, CIVIN CI. Myeloid leukemias, myelodysplasia, and myeloproliferative disease in children. U: Nathan DG, Orkin SH, ur. Hematology of Infancy and Childhood. 5th Edition. Volume 2. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 1286-321.
9. HARRIS NL, JAFFE ES, DIEBOLD J, FLANDRIN G, MULLER-HERMELINK HK, VARDIMAN J, LISTER TA, BLOOMFIELD CD. The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Mod Pathol 2000 13(2):193-207.
10. BATINIĆ D, MARUŠIĆ M. Ljudski leukocitni biljezi: podjela, funkcija, važnost. Acta Derm lug 1988;15:223-32.
11. BATINIĆ D. Imunološka fenotipizacija akutnih leukemija dječje dobi. Paediat Croat 1997; 41(S1):83-90.
12. TIEFENBACH A. Akutne leukemije u djece. Bilten Hematol Transf 1983;10:51-9.
13. LABAR B, HAUPTMANN E. Hematologija. Zagreb: Školska knjiga, 1998.
14. BERG SL, BALIS FM, POPLACK DG. Cancer Chemotherapy. U: Nathan DG, Orkin SH, ur. Hematology of Infancy and Childhood. 5th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998;2:1201-32.
15. Protocols and Committees Progress Reports of the 11th Annual Meeting of the International BFM Study Group. Groningen, 2000.
16. MARKUS KC, TARBELL NJ. Principles of Pediatric Radiation Therapy. U: Nathan DG, Orkin SH, ur. Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998;2: 1233-44.