

# STANDARDY POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNEGO W OSTRYCH BIAŁACZKACH SZPIKOWYCH I PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZCE SZPIKOWEJ U DZIECI

## STANDARDS OF DIAGNOSTIC MANAGEMENT IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN

Walentyna Balwierz<sup>1,2</sup>, Małgorzata Czogała<sup>1,2</sup>, Katarzyna Pawińska-Wąsikowska<sup>1,2</sup>,  
Teofila Książek<sup>3</sup>, Karolina Bukowska-Strakova<sup>4</sup>, Wojciech Czogała<sup>5</sup>,  
Tomasz Szczepański<sup>6,7</sup>, Krzysztof Kałwak<sup>8</sup>, Jan Styczyński<sup>9,10</sup>

<sup>1</sup> Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

<sup>2</sup> Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

<sup>3</sup> Zakład Immunologii Klinicznej, Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

<sup>4</sup> Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

<sup>5</sup> Ośrodek Przeszczepienia Komórek Krwiotwórczych, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

<sup>6</sup> Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>7</sup> Oddział Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 im. Prof. Stanisława Szyszko w Zabrze  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>8</sup> Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny  
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>9</sup> Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy

<sup>10</sup> Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy

### STRESZCZENIE

Ostre białaczki szpikowe (*acute myeloid leukemia* – AML) są heterogenną grupą nowotworów układu krwiotwórczego. U dzieci stanowią 10-20% ostrych białaczek. W ostatnich kilkudziesięciu latach osiągnięto znaczny postęp w leczeniu AML. Odsetek ponad 5-letnich przeżyć u dzieci z AML w Polsce wzrósł z poniżej 10% przed 1983 r. do 65% w 2015 r. Prawidłowe rozpoznanie choroby z dokładną oceną immunologiczną i genetyczną są niezbędne do zastosowania właściwego leczenia. Celem niniejszego opracowania jest wyznaczenie standardów dotyczących postępowania diagnostycznego w ostrych białaczkach szpikowych u dzieci w Polsce. Rekomendacje przygotowano na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa, aktualnej klasyfikacji WHO oraz protokołów terapeutycznych i wytycznych grupy AML-BFM. Przedstawiono również standardy diagnostyczne zalecane w przewlekłej białaczce szpikowej.

**Słowa kluczowe:** ostra białaczka szpikowa, przewlekła białaczka szpikowa, dzieci, diagnostyka

### ABSTRACT

Acute myeloid leukemia is heterogeneous group of hematopoietic malignancies. It comprises 10-20% of all acute leukemia in children. Over the past decades significant improvement of outcome in AML was achieved. Overall survival in children with AML in Poland increased from less than 10% before 1983 to 65% in 2015. Correct diagnosis with precise immunologic and genetic assessment is crucial to implement an appropriate treatment. The aim of

this paper is to set standards of diagnostics in children with AML in the pediatric hematology and oncology centers in Poland. Recommendation were prepared basing on current literature, current WHO classification, therapeutic protocols and standards of AML-BFM Study Group. It is also made diagnostic recommendation for chronic myeloid leukemia.

**Key words:** acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, children, diagnostics

## WPROWADZENIE

Ostre białaczki są złośliwymi chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego, w których występuje klonalny rozrost niedojrzałych, znajdujących się na różnych etapach różnicowania komórek poszczególnych linii krwiotwórczych, niepodlegający mechanizmom regulacyjnym organizmu, co powoduje zahamowanie prawidłowej czynności szpiku i wyparcie z niego prawidłowych komórek. Białaczki stanowią ok. 26-30% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego [1-3].

Ostre postaci białaczek u dzieci występują jako [4, 5]:

- ostra białaczka limfoblastyczna (*acute lymphoblastic leukemia* – ALL, 75-85%);
- ostra białaczka szpikowa (*acute myeloid leukemia* – AML, 10%-20%);
- ostra białaczka z niezidentyfikowanej linii (*acute leukemia of ambiguous lineage* – ALAL, <0,5%) obejmująca białaczkę niezróżnicowaną (*acute undifferentiated leukemia* – AUL) i ostrą białaczkę o mieszanym immunofenotypie (*mixed phenotype acute leukemia* – MPAL<0,5%).

Wskaźnik zapadalności na białaczki wynosi przeciętnie 3,5/100 000 osób w ogólnej populacji dziecięcej. W Polsce odpowiada to ok. 250-300 nowym zachorowaniom rocznie [2]. Białaczka może pojawić się w każdym wieku. Szczyt zachorowalności w przypadku ALL przypada na 2-5 lat, natomiast w AML wzrasta z wiekiem [1-3].

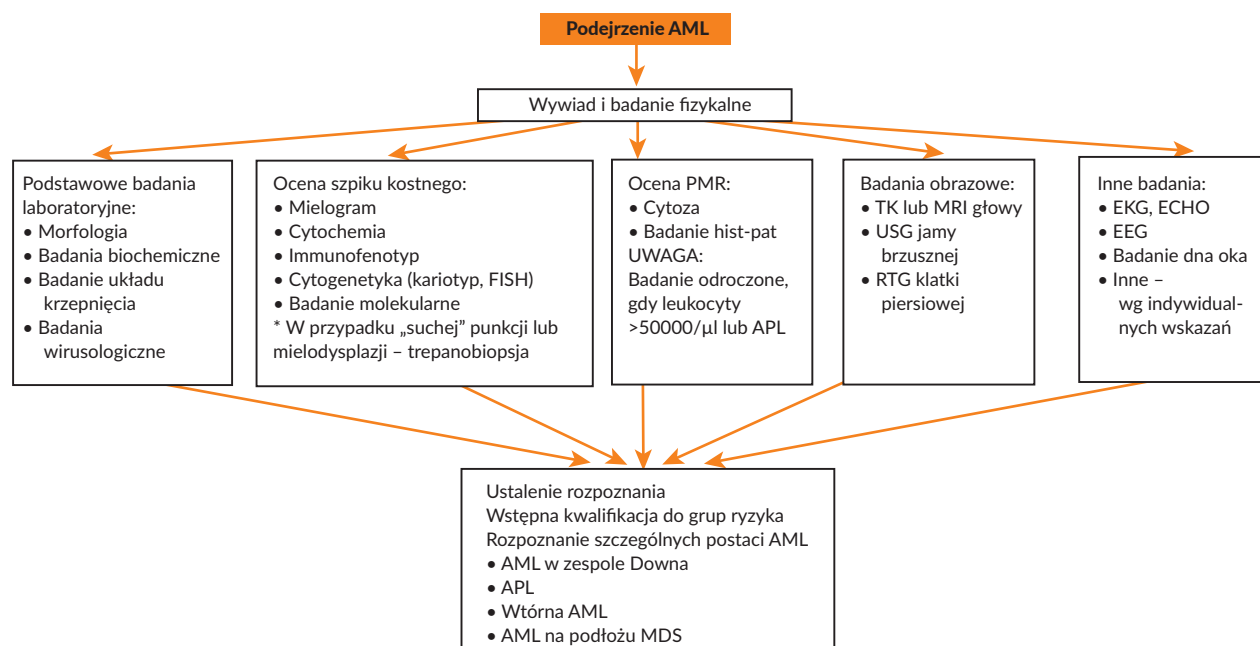
Ostre białaczki szpikowe stanowią ok. 10-20% wszystkich białaczek u dzieci, co odpowiada ok. 50 zachorowaniom rocznie wśród dzieci w Polsce [1]. W ostatnich kilkudziesięciu latach osiągnięto znaczny postęp w leczeniu AML u dzieci. Odsetek ponad 5-letnich przeżyć w Polsce wzrósł z poniżej 10% przed 1983 r. do 65% w 2015 r. Postęp był możliwy m.in. dzięki wprowadzeniu nowych metod badań genetycznych (cytogenetycznych i molekularnych) pozwalających na określenie zaburzeń genetycznych istotnie wpływających na rokowanie i będących aktualnie podstawą do kwalifikacji do grup terapeutycznych [4, 5]. Wyodrębniono również szczególne postaci AML wymagające specyficznego postępowania, takie jak ostra białaczka promielocytowa, pro-

liferacje mieloidalne związane z zespołem Downa [prześciowa nieprawidłowa mielopoieza (*transient abnormal myelopoiesis* – TAM) i białaczka szpikowa związana z zespołem Downa], wtórna białaczka szpikowa i białaczka szpikowa z mielodysplazją [4-7]. Prawidłowe rozpoznanie choroby z dokładną oceną immunologiczną i genetyczną jest niezbędne do zastosowania właściwego leczenia. Celem niniejszego opracowania jest wyznaczenie standardów dotyczących postępowania diagnostycznego w ostrych białaczkach szpikowych u dzieci w ośrodkach Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. Rekomendacje przygotowano na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa, aktualnej klasyfikacji WHO z 2016 r. oraz protokołów terapeutycznych i wytycznych grupy AML-BFM.

## WYWIAD

W ostrych białaczkach wywiad na ogół obejmuje okres nie dłuższy niż 2-6 tygodni. Rodzice spostrzegają postępującą bladłość, apatię, osłabienie, zwiększoną skłonność do siniaczenia, krwawienie z błon śluzowych jamy ustnej i nosa oraz powiększenie węzłów chłonnych obwodowych. Często pojawiają się stany gorączkowe i bóle kończyn. Mogą wystąpić inne nietypowe objawy, takie jak: powiększenie ślinianek i gruczołów łzowych (zespół Mikulicza), swoiste zmiany skórne i kostne, objawy leukostazy [niepokój, zaburzenia oddychania, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego (OUN)], objawy skazy mogące sugerować ostrą białaczkę promielocytową (liczne wybroczyny krwawe, krwawienia). W przypadku podejrzenia wtórnej białaczki wywiad powinien uwzględnić szczegóły dotyczące leczenia pierwszego nowotworu.

**Rekomendacja:** Zaleca się staranne zebranie wywiadu pozwalającego na szybkie wdrożenie odpowiedniej diagnostyki przy podejrzeniu białaczki, stwierdzenie stanów bezpośredniego zagrożenia życia (objawy leukostazy, krwawienia do OUN) oraz ukierunkowanie rozpoznania szczególnych postaci AML (wtórna AML, transformacja z MDS, AML związana z zespołem Downa). Dane uzyskane z wywiadu mogą być podstawą do ustalenia wskazań do wykonania dodatkowych badań laboratoryjnych lub obrazowych.



Ryc. 1. Schemat diagnostyczny w AML.

Fig. 1. Diagnostic algorithm of AML.

## BADANIE FIZYKALNE

Białaczki są nowotworami uogólnionymi. Poza białkością najczęściej stwierdza się objawy skazy krwotocznej na skórze i błonach śluzowych o różnym nasileniu. Ponadto często powiększone są wątroba i śledziona oraz węzły chłonne obwodowe. Na podstawie obrazu klinicznego nie jest możliwe zróżnicowanie ALL od AML, ale w AML częściej występuje znaczna hepatosplenomegalia, jawne zajęcie OUN, zespół hiperleukocytozy i leukostaza, zajęcie jąder, zlokalizowane nacieki w kościach i nadtwardówkowe (mięsak granulocytarny), nacieki dziąseł i skóry. Jawna białaczka OUN może manifestować się wymiotami i bólami głowy, a także porażeniem nerwów czaszkowych.

**Rekomendacja:** U każdego pacjenta z podejrzeniem białaczki niezbędne jest dokładne badanie fizykalne z oceną stanu ogólnego oraz objawów mogących świadczyć o bezpośrednim zagrożeniu życia (objawy leukostazy, krwawienia, zaburzenia ze strony OUN). Na podstawie badania fizykalnego ustalane są wskazania do wykonania dodatkowych badań laboratoryjnych i obrazowych.

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Diagnostyka różnicowa ostrych białaczek powinna uwzględniać: zakażenia (posocznica, zapalenie kości, mononukleozę zakaźną, cytomegalia, toksoplazmoza), choroby układowe, przerzuty nowotwo-

rowe (zwojak zarodkowy współczulny i inne guzy lite), niedokrwistość aplastyczną, zespół mielodysplastyczny, zespół mieloproliferacyjny i niezróżnicowane chłoniaki złośliwe.

## BADANIA LABORATORYJNE

**Rekomendacja:** W każdym przypadku konieczne jest wykonanie:

- Morfologii z obrazem odsetkowym krwi obwodowej.
- Badania szpiku kostnego (konieczne do rozpoznania białaczki). Szpik kostny do badania powinien być pobierany w specjalistycznym ośrodku, dysponującym możliwościami wykonania:
  - badań cytomorfologicznych – AML rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia w rozmazie szpiku kostnego ponad 20% blastów wywodzących się z linii mieloidalnej (z układów: granulocytarnego, monocytarnego, erytroidalnego i megakariocytarnego). Kryterium liczbowe nie dotyczy dzieci z zespołem Downa oraz w przypadku stwierdzenia zaburzeń genetycznych: inv16, t(16;16), t(8,21) lub t(15;17). W tych przypadkach AML rozpoznaje się już nawet przy mniejszej liczbie blastów [4].
  - Weryfikacja badań cytomorfologicznych przy rozpoznaniu ostrej białaczki szpikowej oraz przy ocenie odpowie-

**Tabela I.** Grupy terapeutyczne w stosowanym obecnie w Polsce międzynarodowym programie terapeutycznym (AML-BFM-2017)**Table I.** Therapeutic groups in the international therapeutic program currently in use in Poland (AML-BFM-2017)

| Grupa standardowego ryzyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Grupa pośredniego ryzyka                                                                                                                                                                          | Grupa wysokiego ryzyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Obecne zmiany genetyczne o korzystnym znaczeniu rokowniczym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>t(8;21) <i>AML1/ETO (RUNX1/T1RUNX1)</i></li> <li>inv(16) <i>CBFβ/MYH11</i></li> <li>prawidłowy kariotyp, obecna mutacja <i>NPM1</i></li> <li>prawidłowy kariotyp, obecna podwójna mutacja <i>CEBPα</i></li> </ul> <p>i<br/>dobra odpowiedź na leczenie indukcyjne<br/>&lt;10% blastów w 28. dniu leczenia<br/>i &lt;5% blastów po drugiej indukcji<br/>i<br/>bez FLT3 ITD/TKD</p> | <p>Brak zmian genetycznych o korzystnym lub niekorzystnym rokowaniu i dobra odpowiedź na leczenie indukcyjne<br/>&lt;10% blastów w 28. dniu leczenia<br/>i &lt;5% blastów po drugiej indukcji</p> | <p>Obecne zmiany genetyczne o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>12p/t(2;12)</li> <li>Monosomia 5/5q</li> <li>Monosomia 7 (niezwiązana z rokującymi korzystnie aberracjami MLL)</li> <li>t(4;11)(q21;q23); MLL/AF4</li> <li>t(5;11)(q35.3;p15); NUP98/NSD1</li> <li>t(6;11)(q27;q23); MLL/AF6</li> <li>t(10;11)(p12;q23); MLL/AF10</li> <li>t(6;9)(p23;q34)</li> <li>t(7;12)(q36;p13)</li> <li>t(9;22)(q34;q11)</li> <li>Kariotyp złożony (więcej niż 3 aberracje; jedna zmiana strukturalna, bez rokujących korzystnie aberracji, bez rearanżacji MLL)</li> <li>inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2)</li> <li>t(16;21)(p11;q22); FUS/ERG</li> <li>inv16(p13.3;q24.3) CBFA2T3-GLIS2 w DS-AMKL</li> <li>WT1mut i FLT-ITD</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Obecne zmiany genetyczne o korzystnym rokowaniu i zła odpowiedź na leczenie indukcyjne<br/>≥10% blastów w 28. dniu leczenia</p>                                                                | <p>Wstępnie grupa pośredniego ryzyka ze złą odpowiedzią na leczenie indukcyjne<br/>≥10% blastów w 28. dniu leczenia<br/>lub<br/>wstępnie grupa standardowego lub pośredniego ryzyka i ≥5% blastów po drugiej indukcji</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

dzi na leczenie wykonywana jest dla wszystkich pacjentów w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Krakowie;

- badań cytochemicznych i cytoenzymatycznych;
- badań określających immunofenotyp – szczegółowe dane zawarte w odrębnej rekomendacji;
- badań cytogenetycznych – szczegółowe dane zawarte w odrębnej rekomendacji;
- badań molekularnych – szczegółowe dane zawarte w odrębnej rekomendacji.
  - Badania molekularne wykonywane są dla wszystkich pacjentów w centralnym laboratorium w Zakładzie Genetyki Medycznej Instytut Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.
- W przypadku „suchej punkcji” lub podejrzenia kilku-/wieloliniowej dysplazji wskazane jest wykonanie również trepanobiopsji [4].
- Badań biochemicznych – jonogram, LDH, stężenie kwasu moczowego, badania oceniające funkcję nerek i wątroby.

- Badań układu krzepnięcia – APTT, protrombina, fibrynogen, produkty rozpadu fibrynogeny, białko C i białko S.
- Badań wirusologicznych.
- Badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) – badania biochemiczne, komórkowość, ocena cytomorfologiczna cytospinów, badania mikrobiologiczne.
  - W przypadku liczby leukocytów ≥50 000/μl, nakłucie lędźwiowe może być wykonane dopiero po redukcji liczby leukocytów <50 000/μl [6, 7].
  - U pacjentów z APL przeciwwskazane jest wykonywanie wstępnego nakłucia lędźwiowego [6, 7] z uwagi na wysokie ryzyko krwawienia do OUN.
  - Kryteria zajęcia OUN zawarte są w odrębnej rekomendacji.
- Badań obrazowych: zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, MRI lub TK głowy, USG jamy brzusznej, inne badania w zależności od wywiadu i badania fizykalnego, uwzględniające ewentualne ogniska pozaszpikowe.
- W przypadku ognisk pozaszpikowych (mięsak granulocytarny) badanie histopatologiczne

**Tabela II.** Rekomendowany panel przeciwciał grupy AIEOP-BFM w przypadku ostrych białaczek u dzieci  
**Table II.** Set of the antibodies recommended by the AIEOP-BFM group in the case of acute leukemia in children

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antygeny obligatoryjne oraz opcjonalne (oceniane w kombinacji z CD45)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Wewnątrzkomórkowe <sup>a,b</sup><br>iCD3, iCD22, iCD79a, iIgM (I-chain), iLysozym, iMPO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Powierzchniowe <sup>a</sup><br>CD2c, CD3, CD4 <sup>i</sup> , CD5, CD7; CD10, CD19, CD20; CD11c, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD33, CD64, CD65d, CD117; CD34, (CD45), CD56, HLA-DR<br>jeśli T-ALL: CD1a, CD8, TCRab, TCRgd<br>jeśli podejrzenie B-IV: λ-chain, κ-chain<br>(barwienie powierzchniowe po uprzednim odpłukaniu komórek lub barwienie cytoplazmatyczne)<br>jeśli AML: CD41 <sup>h</sup> , CD61 <sup>h</sup> |
| Opcjonalne/rekomendowane<br>Wszystkie przypadki: NG2 <sup>e</sup> , CD371 <sup>c,f</sup> , <b>CD11a<sup>h</sup></b> , <b>CD99<sup>h</sup></b> , <b>CD45RA<sup>h</sup></b><br>jeśli BCP-ALL: CD11a <sup>c</sup> , CD22, CD24, CD38, CD44, CD58, CD66c, CD123c, CRLF2 <sup>c,g</sup><br>jeśli T-ALL: CD99, iTdT<br><b>jeśli AML: CD42<sup>h</sup>, CD133<sup>h</sup></b><br>jeśli BAL: CD24, iTdT                    |

<sup>a</sup> Antygeny obligatoryjne wg klasyfikacji WHO, EGIL, ETP.

<sup>b</sup> Przedrostek „i” oznacza barwienie wewnątrzkomórkowe.

<sup>c</sup> Rekomendowane przeciwciała sprzężone z fikoerytryną (PE).

<sup>d</sup> Dostępne wyłącznie w formie sprzężonej z izotiocyanianem fluoresceiny (FITC).

<sup>e</sup> Klon 7.1.

<sup>f</sup> Klon 50C1.

<sup>g</sup> Klon1D3.

<sup>h</sup> Antygeny rekomendowane na spotkaniu Grupy Roboczej *International-BFM-FLOW-network*.

<sup>i</sup> Oryginalnie zalecane w przypadku rozpoznania T-ALL, na spotkaniu Grupy Roboczej *International-BFM-FLOW-network*, antygen przeniesiony do panelu ogólnego.

ne wycinka uwzględniające immunofenotyp komórek nowotworowych i badania genetyczne zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi badań szpiku kostnego [6, 7].

- EKG i ECHO serca.
- EEG.
- Badania okulistycznego z oceną dna oka.
- Badania laryngologicznego – w zależności od wskazań.
- Badania neurologicznego – w zależności od wskazań.

Przeprowadzone badania pozwalają nie tylko na postawienie diagnozy, ale również na wyodrębnienie czynników prognostycznych, na podstawie których kwalifikuje się pacjentów do terapeutycznych grup ryzyka w celu zastosowania optymalnego leczenia. W tabeli I przedstawiono zmiany genetyczne decydujące o zakwalifikowaniu dziecka z ostrą białaczką szpikową do odpowiedniej grupy terapeutycznej [6, 7].

Wśród znanych czynników prognostycznych najistotniejsze są aberracje/zaburzenia genetyczne w komórkach białaczkowych i odpowiedź na wstępne etapy terapii, z uwzględnieniem poziomu minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease* – MRD), czyli obecności przetrwałych komórek nowotworowych ocenianej metodą cytometrii przepływowej oraz molekularnie na różnych etapach leczenia [4, 6, 7].

## REKOMENDACJE DOTYCZĄCE OCENY IMMUNOFENOTYPU KOMÓREK BIAŁACZKOWYCH

Preferowanym/optymalnym materiałem do immunofenotypowania jest szpik kostny (BM) [8]. Jednak w sytuacji, gdy nie ma możliwości jego pobrania (np. z powodu złego stanu ogólnego pacjenta), pobrana próbka BM jest złej jakości, a we krwi obwodowej stwierdza się dużą liczbę blastów, wystarczającym materiałem do oceny immunofenotypu komórek nowotworowych może być również krew obwodowa. Określenie immunofenotypu komórek białaczkowych jest możliwe wtedy, gdy udaje się odróżnić populację blastów od normalnych komórek, niezależnie od ich liczby. Nawet w przypadku stwierdzenia obecności patologicznych komórek w liczbie poniżej progu odcięcia odsetkowego dla rozpoznania białaczki (20% blastów) należy bezwzględnie zaznaczyć na wyniku jako patologiczną populację (tab. II).

Obecność niektórych antygenów powierzchniowych wiąże się ze zmianami genetycznymi. Markery związane z obecnością zmian genotypowych w przypadku ALL i/lub AML to CD123 (hiperdiploidia), CD66c (hiperdiploidia, BCR/ABL), NG2 (rearanżacja MLL), CRLF2 (rearanżacja CRLF2) lub brak dodatniego CD44 (TEL/AML1; z translokacją MYC).

Immunofenotypową analizę blastów zawsze rozpoczyna się, stosując parametry CD45/SSC w celu

**Tabela III.** Ocena linii dominującej na podstawie AIEOP-BFM**Table III.** Assessment of the dominant cell lineage based on AIEOP-BFM

| Linia   | Kryteria        | Antygeny                                |
|---------|-----------------|-----------------------------------------|
| BCP-ALL | ≥2 pozytywnych: | CD19; CD10,<br>(i)CD22, iCD79a          |
| T-ALL   | Wszystkie 3:    | (i)CD3pos, CD7pos;<br>iMPO neg lub weak |
| AML     | ≥2 pozytywnych: | iMPO, CD13, CD33,<br>CD64, CD65, CD117  |
|         | oraz:           | Nie spełnia kryteriów BCP-/T-ALL        |

**Tabela IV.** AML z ekspresją CD19 i patologiczna populacja mieloidalna**Table IV.** AML with CD19 expression and pathological myeloid population

|                                     |                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AML z ekspresją CD19:               | FDE: 52%<br>STRONG: CD11c, 13, 15, 33, 34, 38, 45, 65, HLA-DR, iMPO<br>WEAK: CD19<br>NEGATIVE: CD3, i3, 4, 7, 8, 10, 22, i79a; AML (with myeloid differentiation)                                |
| Patologiczna populacja mieloidalna: | FDE: 12%<br>STRONG: CD7, 13, 33, 34, 45, 65, 117<br>WEAK: CD4<br>NEGATIVE: CD2, 3, i3, 8, 10, 14, 15, 19, 22, i79a<br>NOT EVALUATED: iMPO, iTdT<br>Pathological immature myeloid cell population |

wyznaczenia regionu blastycznego oraz, jeśli to możliwe, stosując dodatkowo markery progenitorowe CD34 i/lub CD117 i markery liniowe.

Ekspresję antygeny w obrębie blastów uważa się za dodatnią w momencie, gdy przekracza ona 10%. Próg ten stosowany jest dla antygenów zarówno powierzchniowych, jak i tych o lokalizacji wewnątrzkomórkowej. Do oceny ekspresji poszczególnych antygenów stosuje się opis zgodny z trójstopniową oceną WHO (*negative/weak/strong*), poszerzony dodatkowo o bardziej szczegółowy opis rozkładu i gęstości antygenów (ocena na podstawie Bethesdy). Na podstawie tego zapisu, wykorzystując skalę opisową i półilościową, można np. wykazać obecność subklonów komórek białaczkowych. Zarówno w kategorii słabo (*weak*) i silnie (*strong*) prezentowanych antygenów można dodatkowo opisać obecność dwóch populacji, stosując określenie „częściowo dodatni” (*partially positive* 1 lub 2, odpowiednio w kategorii *weak* i *strong*), jak również opisać całościowe przesunięcie komórek pod względem obecności antygeny (dim lub med, odpowiednio w kategorii *weak* i *strong*). W kategorii silnej (*strong*) ekspresji antygenów można dodatkowo zastosować określenie *bright* dla antygenów, które podlegają bardzo wysokiej ekspresji na wszystkich komórkach białaczkowych, bądź określenia *heterogeneous* dla antygenów, których ekspresja jest różnorodna, tj. rozciąga się od ujemnej do silnie dodatniej.

Populacja komórek białaczkowych może być heterogenna, szczególnie w podtypach AML z cechami

dojrzewania. Dlatego należy bezwzględnie unikać łącznego raportowania immunofenotypu blastów jednocześnie z dojrzewającymi komórkami. Należy opisać osobno immunofenotyp blastów, natomiast komórki dojrzewające dodatkowo jako kolejną pozycję.

Kryteria stosowane do charakterystyki linii dominującej przedstawiono w tabeli III.

Z uwagi na fakt, że wyniki z opisu immunofenotypowego komórek białaczkowych są zbyt długie do raportowania do baz danych oraz dla ułatwienia wymiany wyników między ośrodkami międzynarodowymi przyjęto, by na końcu wyniku umieszczać krótki zapis uniwersalny – tzw. kod FDE (*Flow Diagnostics Essential*), opisujący komórki patologiczne [9]. Kod FDE rozpoczyna się od podania odsetka tych komórek. Następnie w kolejności rosnącej, a potem alfabetycznej, zapisuje się analizowane antygeny, wpisując je kolejno w kategorii *strong*, *weak* oraz *negative*. Na końcu kodu umieszcza się krótki wniosek. Przykład podano w tabeli IV.

## REKOMENDACJE DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI GENETYCZNEJ W AML

W AML u dzieci profilowanie genetyczne komórek białaczkowych jest standardową procedurą w postępowaniu diagnostycznym. Wykrycie obecności charakterystycznych zaburzeń genetycznych pełni

**Tabela V.** Markery genetyczne decydujące o zakwalifikowaniu dziecka z ostrą białaczką szpikową (AML) do odpowiedniej grupy terapeutycznej wg stosowanego w Polsce protokołu terapeutycznego AML BFM 2017  
**Table V.** Genetic markers determining the qualification of a child with acute myelogenous leukemia (AML) to the appropriate therapeutic group according to the therapeutic protocol used in Poland AML BFM 2017

| Korzystne zmiany genetyczne kwalifikujące pacjenta do grupy standardowego ryzyka     | Niekorzystne zmiany genetyczne kwalifikujące pacjenta do grupy wysokiego ryzyka |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1                                                       | 12p/t(2;12)                                                                     |
| inv(16)(p13;q22) lub t(16;16)(p13.1;q22) / CBFB-MYH11                                | Monosomia 5/5q                                                                  |
| t(15;17)(q24;q21)/PML-RARA (leczenie wg odrębnego schematu z zastosowaniem ATRA/ATO) | Monosomia 7 (niezwiązana z rokującymi korzystnie aberracjami KMT2A)             |
| t(1;11)(q21;q23)/KMT2A (MLL)-MLLT1                                                   | t(4;11)(q21;q23)/KMT2A (MLL)-AFF1                                               |
| Prawidłowy kariotyp, obecna mutacja w genie NPM1                                     | t(6;11)(q27;q23)/KMT2A (MLL)-MLLT4                                              |
| Prawidłowy kariotyp, obecna bialleliczna mutacja w genie CEPB $\alpha$               | t(10;11)(p12;q23)/KMT2A (MLL)-MLLT10                                            |
|                                                                                      | t(5;11)(q35;p15.5)/NUP98-NSD1                                                   |
|                                                                                      | t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214                                                      |
|                                                                                      | t(7;12)(q36;p13)                                                                |
|                                                                                      | t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1                                                     |
|                                                                                      | t(7;12)(q36;p13)/ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1)                                          |
|                                                                                      | inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2)                                              |
|                                                                                      | t(16;21)(p11;q22); FUS/ERG                                                      |
|                                                                                      | inv16(p13.3;q24.3) CBFA2T3-GLIS2 w DS-AMKL                                      |
|                                                                                      | Złożony kariotyp                                                                |
|                                                                                      | Równoczesna obecność mutacji w genie WT1 oraz FLT3/ITD                          |

istotną rolę przy ustaleniu prawidłowego rozpoznania wg wytycznych zebranych w najnowszych opracowaniach WHO [10]. Swoiste zmiany genetyczne są także ważnymi czynnikami prognostycznymi dotyczącymi przebiegu choroby, decydującymi o stratyfikacji ryzyka niepowodzenia leczenia i wyborze jego intensywności.

W przyjętym w Polsce protokole terapeutycznym leczenia AML u dzieci – AML BFM 2012, ocena występowania konkretnych zmian genetycznych w blastach białaczkowych stanowi kluczowe kryterium doboru optymalnej intensywności stosowanej chemioterapii. Do znaczących markerów genetycznych zaliczane są zarówno zmiany na poziomie genomowym (np. monosomia 7), poprzez rearanżacje chromosomowe [np. t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1], jak i mutacje punktowe w sekwencji nukleotydowej poszczególnych genów (np. FLT3, NPM1 i WT1) – tabela V [4]. Dlatego niezwykle istotne jest wykonanie pełnego zakresu genetycznych badań diagnostycznych, zarówno cytogenetycznych, jak i metodami biologii molekularnej.

U wszystkich dzieci przy rozpoznaniu choroby należy wykonać ocenę klasycznego kariotypu ze szpiku kostnego (materiał pobierany do próbki z heparyną) w celu detekcji zmian w liczbie i strukturze chromosomów, w tym także złożonego kariotypu u pacjenta. Jednak nie wszystkie translokacje czy ubytki materiału genetycznego są widoczne za pomocą klasycznych metod cytogenetycznych. W celu oznaczenia rearanżacji chromosomowych o znacze-

niu diagnostycznym i prognostycznym w dziecięcej AML (tab. V) analiza klasycznego kariotypu może być wspomagana badaniem fluoescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). Należy jednak pamiętać, że technika FISH należy do metod celowanych, zatem jej użycie powinno być ukierunkowane na zmiany w konkretnych regionach chromosomalnych.

Do charakterystycznych w AML u dzieci zmian genetycznych w blastach białaczkowych zalicza się strukturalne aberracje chromosomowe (translokacje, inwersje), dające początek genom fuzyjnym. Podlegają one ekspresji, powodując zaburzenie prawidłowej funkcji ich produktów białkowych [11]. Diagnostyczne analizy molekularne (materiał pobierany do próbek z EDTA) na poziomie mRNA pozwalają na ocenę obecności w komórkach białaczkowych transkryptów genów fuzyjnych. Wykrycie transkryptu danego genu fuzyjnego potwierdza obecność chromosomowych aberracji strukturalnych w komórkach białaczkowych prowadzących do jego ekspresji. Techniki molekularne znalazły szerokie zastosowanie diagnostyczne w wykrywaniu genów fuzyjnych charakterystycznych dla AML, w tym m.in. w wykrywaniu partnerów fuzyjnych przy rearanżacji genu KMT2A (dawniej MLL) o zróżnicowanym znaczeniu prognostycznym (tab. V) [4, 12].

Diagnostyka molekularna u dzieci w AML powinna być także przeprowadzana w kierunku detekcji mutacji punktowych obecnych w wybranych genach o znanym znaczeniu prognostycznym. Do takich markerów genetycznych należą m.in. muta-

cja FLT3/ITD oraz zmiany w sekwencji nukleotydowej w genach *WT1*, *NPM1* oraz *CEBPα*. Niezbędne jest więc wykonanie genotypowania wyżej wskazanych zmian wystandaryzowanymi metodami biologii molekularnej.

## REKOMENDACJA DOTYCZĄCA ROZPOZNANIA ZAJĘCIA OUN [6, 7]

Kryteria zajęcia OUN:

- >5 leukocytów/mm<sup>3</sup> (>5/μl lub >15/3) i jednoznaczne stwierdzenie obecności blastów w PMR bez domieszki krwi
- i/lub objawy kliniczne (drgawki, porażenie nerwów czaszkowych, objawy zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego) niewynikające z innego schorzenia
- i/lub cechy białaczkowego nacieku OUN w badaniach obrazowych.

W przypadku skrwawionej punkcji łądźwiowej zajęcie OUN może być ustalone, jeśli:

- liczba leukocytów w PMR wynosi >5/μl
- i w cytospinie dominują komórki białaczkowe
- i stosunek liczby erytrocytów do leukocytów jest mniejszy niż 100:1
- lub odsetek blastów w PMR jest wyższy niż w krwi obwodowej.

## PROLIFERACJE MIELOIDALNE ZWIĄZANE Z ZESPOŁEM DOWNA

Choroby mieloproliferacyjne związane z zespołem Downa zgodnie z wytycznymi WHO 2016 należą do nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego zakwalifikowanych do grupy ostrych białaczek szpikowych i nowotworów związanych z prekursorami mieloidalnymi [5, 10].

W obrębie proliferacji związanych z zespołem Downa (DS) wyróżnia się dwie jednostki chorobowe:

- przejściową nieprawidłową mielopoezę, określaną również jako przejściowy zespół mieloproliferacyjny (*transient myeloproliferative syndrome* – TMS lub *transient abnormal myelopoiesis* – TAM);
- białaczkę szpikową związaną z DS.

## PRZEJŚCIOWA NIEPRAWIDŁOWA MIELOPOEZA

TAM stanowi jednostkę kliniczną występującą u noworodków i niemowląt do 3. m.ż. z DS lub mo-

zaikową postacią trisomii 21, charakteryzującą się przejściową proliferacją najczęściej komórek linii megakarioblastycznej.

TAM występuje u ok. 5% dzieci z DS. Nie jest znana częstość u pacjentów z mozaikową postacią trisomii 21. Wyjątkowo była stwierdzana u dzieci z prawidłowym kariotypem [4, 13].

Istotną rolę w patogenezie zaburzeń dotyczących megakarioblastów w DS pełni gen *GATA1*, zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu X (Xp11). Koduje on białko będące czynnikiem transkrypcyjnym, zawierającym domenę typu „palec cynkowy” wiążącą DNA. Czynnikiem ten podlega ekspresji w megakariocytach, komórkach linii erytroidalnej, w eozynofilach oraz w multipotencjalnych hematopoetycznych komórkach progenitorowych. Mutacje w genie *GATA1* stwierdza się w 90% przypadków TAM [13].

## DIAGNOSTYKA

**Wywiad.** U dzieci z TAM mogą nie występować żadne objawy kliniczne lub stwierdza się powiększone wątrobę i śledzionę. Może być obecna bladeść lub objawy skazy krwotocznej.

**Badanie fizykalne.** W badaniu fizykalnym może być stwierdzana bladeść, powiększenie wątroby i śledziony oraz objawy skazy krwotocznej spowodowanej zarówno obniżoną liczbą płytek krwi, jak i stężenia protrombiny. Stan ogólny w chwili rozpoznania jest dobry, ale może się pogorszyć, najczęściej z powodu niewydolności wątroby spowodowanej postępującym włóknieniem.

**Diagnostyka różnicowa.** TAM należy różnicować przede wszystkim z zakażeniami oraz ostrą białaczką szpikową związaną z DS.

## REKOMENDACJE DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI TAM [7, 14]

**Badania laboratoryjne i obrazowe.** Wśród zalecanych badań laboratoryjnych powinny znaleźć się:

- morfologia i obraz krwi obwodowej – stwierdza się podwyższoną liczbę krwinek białych z obecnością blastów (erytroblastów/megakarioblastów). Może być obecna niedokrwistość i obniżona lub prawidłowa liczba płytek krwi;
- ocena immunofenotypowa (CD13, CD7, CD56, CD34, CD33, CD117, CD19, CD45, CD14, CD11a, CD61, CD42b), cytogenetyczna i molekularna blastów (mutacja *GATA1*) –



fenotyp blastów najczęściej ma cechy białaczki megakariocytowej. W blastach stwierdza się trisomię 21 oraz patognomiczną mutację GATA1;

- badania w kierunku zakażeń oraz oceniające funkcję wątroby i nerek – z powodu niewydolności wątroby może występować obniżenie albumin i protrombiny;
- badania obrazowe (radiogram klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej).

W większości przypadków w okresie od 2 do 8 tygodni dochodzi do spontanicznego i stopniowego zmniejszania się liczby blastów we krwi obwodowej. Leczenie należy wdrożyć w przypadku obecności zagrażających życiu objawów klinicznych związanych z proliferacją blastów (objawy ze strony układu oddechowego i krążenia sprzężone z hiperleukocytozą, znaczną organomegalią), cytopenią (niedokrwistość i/lub małopłytkowość wymagająca transfuzji) lub wzrostem bilirubiny bezpośredniej (sprzężonej) po 10 dniach (wskaźnik wewnątrzwątrobowej proliferacji blastów związany z wysokim ryzykiem ciężkiego, nieodwracalnego zwłóknienia wątroby). Niebezpiecznym, zagrażającym życiu objawem TAM jeszcze w okresie prenatalnym może być uogólniony obrzęk płodu. Terapia opiera się na podawaniu arabinozydu cytarabiny (ARAC) w dawce 1-1,5 mg/kg masy ciała przez 5-7 dni.

## REKOMENDACJA DOTYCZĄCA DALSZEJ OBSERWACJI U DZIECI Z TAM

Z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia białaczki szpikowej związanej z DS (10-20%) konieczna jest obserwacja dzieci z TAM z oceną remisji choroby (morfologia z obrazem krwi obwodowej oraz oceną obecności GATA1) w 4., 8., 12. tygodniu, 6., 12., 18., 24., 36. i 48. miesiącu życia [14].

## BIAŁACZKA SZPIKOWA U DZIECI Z ZESPOŁEM DOWNA

Dzieci z DS cechuje 14-20 razy większe ryzyko wystąpienia ostrych białaczek, natomiast do 4. r.ż. ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej jest nawet 500 razy większe w porównaniu z rówieśnikami bez tego zespołu [4]. Białaczka szpikowa stwierdzana u dzieci z DS (DS-ML) po okresie noworodkowym często charakteryzuje się obecnością blastów, które mają morfologiczne i immunologiczne cechy białaczki megakariocytowej. U dzieci z DS należy rozpoznać ostrą białaczkę szpikową bez względu

na liczbę białaczkowych blastów z linii mieloidalnej. Z reguły choroba ma powolny przebieg i charakteryzuje się występowaniem fazy preleukemii z trombocytopenią, dysplazją komórek oraz obecnością poniżej 30% blastów w szpiku kostnym. Mutacje GATA1 występują w ok. 85% przypadków ostrej białaczki megakarioblastycznej u dzieci z DS i obejmują one głównie ekson 2 tego genu. Mutacji genu GATA1 nie stwierdza się natomiast u dzieci bez DS w AML M7 ani w innych postaciach ML-DS.

W wywiadzie u dzieci występują bladeść, osłabienie, brak łaknienia i powtarzające się zakażenia, łatwe siniaczenie oraz krwawienia.

W chwili rozpoznania białaczki u dzieci z DS obserwuje się najczęściej bladeść, powiększenie śledziony i wątroby, a także węzłów chłonnych.

Stwierdzane u dzieci z białaczką szpikową i DS różnorodne objawy kliniczne, nieprawidłowości hematologiczne we krwi obwodowej i w szpiku kostnym występują również w wielu innych chorobach wieku dziecięcego. Dlatego też w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić: zakażenia, szczególnie wirusowe, niedokrwistość aplastyczną, przejściowe zespoły mielodysplastyczne i zespoły mieloproliferacyjne, ostrą białaczkę limfoblastyczną i powikłania występujące po niektórych lekach.

**Rekomendacja:** U dzieci z DS wskazane jest wykonywanie regularnych, profilaktycznych kontroli morfologii krwi z obrazem odsetkowym, w celu wczesnego wykrycia zmian. W przypadku podejrzenia preleukemii lub AML wskazane jest pogłębienie diagnostyki:

- Badanie krwi obwodowej: morfologia, obraz odsetkowy, retikulocyty, kariotyp.
- Badanie szpiku kostnego wg rekomendacji jak dla pozostałych AML z uwzględnieniem badania:
  - cytologicznego z barwieniem na syderoblasty,
  - cytogenetycznego i molekularnego (z oceną mutacji GATA1),
  - trepanobiopsji w przypadku wątpliwości diagnostycznych lub trudności w uzyskaniu materiału z biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego.
- Badania biochemiczne: poziom żelaza w surowicy oraz zdolność jego wiązania, poziom kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> oraz HbF, LDH, kwas moczowy, jonogram, ocena funkcji nerek i wątroby.
- Badania obrazowe: radiogram klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, TK głowy, inne w zależności od wskazań.

## PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA SZPIKOWA

Standardy diagnostyczne w przewlekłej białaczce szpikowej (*chronic myeloid leukemia* – CML) u dzieci zostały opracowane na podstawie obowiązującego w Polsce niemieckiego protokołu CML-paed II, obecnie prowadzonego przez prof. dr. Markusa Metzlera z Uniwersytetu w Erlangen (Niemcy) (rekomen-dacja AII) [15-19].

Przy rozpoznaniu CML wykonuje się: badanie morfologii krwi z rozmazem, aspiracyjną biopsję szpiku z badaniem morfologicznym, cytogenetycznym (klasyczna hodowla i FISH), ocenę ilościową transkryptu BCR-ABL/ABL1 w szpiku kostnym i krwi obwodowej. Ponadto konieczna jest trepano-biopsja szpiku z oceną histopatologiczną (rekomen-dacja AII).

Badania ilościowe transkryptu BCR-ABL/ABL1 z krwi obwodowej i szpiku kostnego oraz cytogene-tyczne ze szpiku kostnego są wykonywane co 3 mie-siące, a trepanobiopsja szpiku co 6 miesięcy do roku od rozpoznania, a następnie co 12 miesięcy. U dzie-ci, u których po roku stwierdzono stabilnie utrzymu-jącą się większą remisję molekularną (MMR, <0,1% kopii BCR-ABL/ABL w skali międzynarodowej), można rozważyć wydłużenie przerw pomiędzy ba-daniami szpiku kostnego z cytogenetyką do 12 mie-sięcy. W przypadku pacjentów, u których doszło do utraty MMR lub pierwotnej oporności na leczenie imatynibem, należy wykonać badanie w kierunku mutacji domen kinazowych BCR-ABL. W przypad-ku możliwości odstawienia leczenia z powodu utrzy-mywania się MMR przez okres min. 2 lat, należy wy-konywać badania ilościowe transkryptu BCR-ABL/ABL1 co miesiąc (rekomen-dacja AII).

## PIŚMIENNICTWO

1. Balwierz W.: Ostra białaczka szpikowa. [W:] Krzakowski M., Warzocha. (red.): Zalecenia postępowania diagno-tyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, t. 3. Via Medica, Gdańsk 2013: 1018-1035.
2. Kowalczyk J., Gorkczyńska E.: Ostra białaczka limfobla-tyczna. [W:] Krzakowski M., Warzocha K. (red.): Zalece-nia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w no-wotworach złośliwych 2013 rok, t. 3. Via Medica, Gdańsk 2013: 996-1017.
3. Lanzkowsky P., Lipton J.M., Fish J.D. (red.): Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology, wyd. 6. El-sevier INC, San Diego 2016.
4. Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B. i wsp.: Diagnosis and management of acute myeloid leuke-mia in children and adolescents. Recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012; 120: 3187-3205.
5. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. i wsp.: The 2016 re-vision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-2405.
6. AML-BFM 2012 Recommendations for diagnostics, risk group definition and therapy of acute myeloid leukemia in children and adolescents. AML-BFM Study Group.
7. Recommendations for diagnostics, therapy and follow-up care of children and adolescents with Acute Myeloid Leu-kemia (AML). AML-BFM Study Group 2019.
8. Dworzak M.N., Buldini B., Gaipa G. i wsp.: AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immuno-phenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2018; 94: 82-93.
9. Hrušák O., Basso G., Ratei R. i wsp.: Flow diagnostics es-sential code. A simple and brief format for the summary of leukemia phenotyping. *Cytometry B Clin Cytom* 2014; 86: 288-291.
10. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp.: WHO clas-sification of tumours of haematopoietic and lymphoid tis-sues, t. 2. wyd. 4 popr., International Agency for Research on Cancer 2017.
11. Pui C.H., Carroll W.L., Meshinchi S. i wsp.: Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias. An update. *J Clin Oncol* 2011; 29 (5): 551-565.
12. Balgobind B.V., Zwaan C.M., Pieters R. i wsp.: The hetero-geneity of pediatric MLL-rearranged acute myeloid leuke-mia. *Leukemia* 2011; 25 (8): 1239-1248.
13. Khan I., Malinge S., Crispino J.D.: Myeloid leukemia in Down syndrome. *Crit Rev Oncog* 2011; 16: 25-36.
14. Protokół ML-DS 2006. AML-BFM Study Group.
15. Suttorp M., Schulze P., Glauche I. i wsp.: Front-line imat-inib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia. Results from a phase III trial. *Leukemia* 2018; 32 (7): 1657-1669, doi: 10.1038/s41375-018-0179-9.
16. Suttorp M., Bornhäuser M., Metzler M. i wsp.: Pharma-cology and pharmacokinetics of imatinib in pediatric pa-tients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11 (3): 219-231. doi: 10.1080/17512433.2018.1398644.
17. Hijiya N., Schultz K.R., Metzler M. i wsp.: Pediatric chron-ic myeloid leukemia is a unique disease that requires a dif-ferent approach. *Blood* 2016; 127 (4): 392-399. doi: 10.1182/blood-2015-06-648667.
18. Hijiya N., Millot F., Suttorp M.: Chronic myeloid leuke-mia in children. Clinical findings, management, and un-answered questions. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62 (1): 107-119. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.008.
19. De la Fuente J., Baruchel A., Biondi A i wsp.: Recom-mendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol* 2014; 167 (1): 33-47. doi: 10.1111/bjh.12977.

### Adres do korespondencji:

**Prof. dr hab. n. med. WALENTYNA BALWIERZ**

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Instytut Pediatrii UJ CM  
ul. Wielicka 265, 30-665 Kraków  
tel.: 12 333 92 20  
e-mail: walentyna.balwierz@uj.edu.pl