Çocuk Dergisi 12(4):153-158, 2012
doi:10.5222/j.child.2012.153

Derleme

Akut Miyeloid Lösemi (AML)

Sema ANAK *, Ezgi UYSALOL *

Akut Miyeloid Lösemi (AML)

Akut miyeloid lösemi (AML) çocuklarda ikinci en sık lösemi türüdür. AML tanısı için kemik iliğinde % 30'un üstünde blast varlığı gereklidir. Destekleyici bakımdaki iyileşmelerle birlikte yoğunlaştırılmış konvansiyonel kemoterapi çocukluk çağı AML prognozunu iyileştirmiştir. AML olan çocukların tedavisinde gelişmeler, lökomogenezin ve ilaç direncinin altında yatan genetik anormallikler dikkate alınarak hastalığın biyolojisinin daha iyi anlaşılmasını gerektirir. Bu yazımızda AML genetik ve biyolojisine yeni bir bakış açısı sağlayan son çalışmaları, hastalık için risk sınıflaması ve tedavi tartışmalarını ve halen araştırılmakta olan terapötik ajanları özetledik.

Anahtar kelimeler: *Akut miyeloid lösemi, AML, çocukluk çağı lösemisi*

Çocuk Dergisi 2012; 12(4):153-158

Acute Myelogenous Leukemia (AML)

Acute myelogenous leukemia (AML) is the second most common leukemia in children. The diagnosis of AML requires the presence of blasts (>30%) in the bone marrow in most cases. The intensification of conventional chemotherapy along with improvements in supportive care has improved the prognosis in childhood AML. Instead, advances in the treatment of children with AML will require a greater understanding of the biology of the disease, with particular attention to the genetic abnormalities underlying leukemogenesis and drug resistance. In this review, we summarize recent studies that provide new insight into the genetics and biology of AML, discuss risk stratification and therapy for this disease, and profile some of the therapeutic agents currently under investigation.

Key words: *Acute myeloid leukaemia, AML, childhood leukaemia*

J Child 2012; 12(4):153-158

GİRİŞ

Akut miyeloid lösemi (AML), normal hücrelere göre proliferasyon hızı artmış, spontan apoptosisi azalmış hücrelerin kontrolsüz ve klonal proliferasyonu ile ortaya çıkan ve hızla artan bu hücrelerin kemik iliğini işgali ile seyreden bir malign hastalıklar grubudur. Uzun süreli izlemde çocuk hastalarda sürvi ülkelere göre % 40-60 oranındadır ve tüm lösemi hastalarının % 35'i hastalığa, tedavi toksisitelerine bağlı olarak kaybedilir. Son yıllarda yüksek riskli hastaların belirlenip bu hasta gruplarına daha yoğun tedavi verilmesi ile düşük riskli hastalarda % 90'lara varan olaysız sağkalım, yüksek risk hastalarda da artan bir özelliktedir ve umut vericidir.

Epidemiyoloji

AML her yıl tanı konan yeni lösemilerin yaklaşık % 20'sini oluşturur. Çocukluk çağında ALL AML'den 4 kez fazladır, ancak yenidoğan döneminde AML çok daha sıktır. Adolesanda AML oranı artmaya başlar ve yeni vakaların % 50'si AML'dir. Bu artış erişkinde de sürer. Gelişmiş ülkelerde AML lösemilerin % 15'ini oluştururken, Türkiye ve diğer gelişmekte olan ülkelerde bu oran 1:1'dir.

ALL erkeklerde daha sık görülmekteyken AML'de sıklık açısından cinsler arasında fark yoktur. Irksal farklılıklar açısından sarı ırk ön sırayı alırken bunu beyaz ve siyah ırklar izlemektedir.

AML sıklığının daha fazla olduğu kanıtlanan durumlar Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. AML sıklığının arttığı durumlar.

- ***Genetik hastalıklar***
  Down sendromu (x15), Fankoni anemisi, Bloom sendromu, Kostmann sendromu, Diamond Blackfan anemisi, Nörofibromatozis, Ataksi-Telenjektiazi, Shwachman-Diamond sendromu, Klinefelter sendromu, Trombositopeni-radius eksikliği (TAR) sendromu, Ailevi trombositopeni
- ***Çevresel faktörler***
  Maternal ilaç / sigara / alkol kullanımı, Maternal topoisomeraz II içeren yiyecek alımı, radyasyon, iyonizan ışınlar*, sitotoksik kemoterapi (alkilleyiciler ve epipodofilotoksinler)*, petrol ürünleri, pestisidler, benzen*, ağır metaller
  (*İspatlanmış faktörler)
- ***Sekonder AML nedenleri***
  Miyelodisplastik sendromlar ve miyeloproliferatif sendromlar, İyonizan radyasyon tedavisi ve bazı kemoterapötik ajanlar: Nitrogen mustard, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Chlorambucil, Melphalan, Etoposide

Alındığı tarih: 27.02.2013
Kabul tarihi: 13.03.2013
* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı
Yazışma adresi: Prof. Dr. Sema Anak, İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul
e-posta: sanak@istanbul.edu.tr

Klinik Tanı

Semptomlar ya normal fonksiyonlu hücrelerin yetersizliğine ya da anormal lösemik hücre yüküne ve infiltratif hastalığa bağlı olarak gelişir. Sitopeniler (anemi, trombositopeni) solukluk, halsizlik, kanama bulguları ve sıklıkla infeksiyona sekonder ateşe yol açar. İnfiltratif hastalık ise kemik ve eklem ağrısı, hepatosplenomegali ve LAP ile kendini gösterir.

Ender olarak mediastinal LAP'a bağlı solunum yetersizliği, vena cava superior sendromu görülebilir. Batın kitleleri gastrointestinal traktus ve urogenital sistemde basılara yol açabilir.

Ekstramedüller tutulum olarak sıklıkla granülositik sarkom, cilt infiltrasyonu, jinjiva hipertrofisi ve lenfadenopati görülebilir. Granulositik sarkom da denen kloromalar myeloblast nodülleridir ve özellikle deri, MSS ve diğer organlarda görülebilir.

Monoblastik lösemide gingiva hiperplazisi ve MSS tutulumu sıktır. Kranial sinir tutulumları, MSS kanamaları da gelişebilir. Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve kanama tüm AML türlerinde olabileceği gibi özellikle M3, M4 ve M5 alt tiplerinde daha fazladır.

Tablo 2 AML'de sıklıkla görülen semptom ve laboratuvar bulgularını özetlemektedir.

Tablo 2. AML'de sıklıkla görülen semptom ve laboratuvar bulguları.

Bulgu	Sıklık (%)
Ateş	30
Kanama	33
Kemik ve eklem ağrısı	18
Splenomegali	16-18
Hepatomegali	19-21
Kloroma	2-16
MSS tutulumu	6-25
Lökosit sayısı < 25.000/mm^3	54-60
Lökosit sayısı > 100.000/mm^3	13-18
Hemoglobin < 9 gr/dL	56
Trombosit sayısı < 100.000/mm^3	70-72
Koagülopati	13-17

Lökosit sayısı > 200.000/mm^3 olan hastalarda, lösemik blastlar damar içinde kümelenebilir. Küçük damarlar tıkanarak hipoksi, infeksiyon ve hemorajilere neden olabilir. Lökostasis denilen bu tablo en sık akciğerler ve MSS'nde görülür. AML M5'te monositler daha büyük olduğundan lökosit sayısı > 100.000/mm^3 olduğunda lökostasis riski vardır. Yüksek lökosit sayısında tümör lizis sendromu da görülebilir. Mutlak nötrofil sayısı (MNS) < 1.000/mm^3 olduğunda ateş ve bakteriyemi sıklığı yüksektir.

Laboratuvar Tanı

AML laboratuar tanısında esas normal hematopoetik hücrelerin azalması ve kaybına bağlı olarak gelişen normositik bir anemi, retikülositopeni, trombositopeni, düşük veya yüksek bir lokosit sayısıdır. Formülde nötrofiller görülmez, primitif miyeloid ve monositoid hücreler tipiktir. M3'te promyelositlerde Auer çubukları da görülebilir.

Biyokimyasal incelemede ürik asit ve LDH düzeyleri artmış proliferasyon ve yıkım nedeniyle yüksektir. Tümör lizise bağlı hiperpotasemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi ve laktik asidoz saptanabilir.

Özellikle promyelositik lösemide DIC tanısı için koagulasyon testleri yapılmalıdır. Akciğer grafisi mediastinal kitle şüphesi olanlarda çekilmeli, karın ağrısı ve distansiyonu olanlarda batın görüntülemesi yapılmalıdır. Gereğinde ekstremite grafileri ile kemik tutulumunu düşündürebilecek periostal yeni kemik oluşumu, fokal litik lezyonlar, patolojik kırıklar değerlendirilmelidir. Nörolojik bulgusu olanlarda kanama ve tutulumu dışlamak için BT veya MR kontrolu gerekir Hem infeksiyon, hem de antrasiklin kemoterapisinin toksisitesi izleminde ekokardiografi gereklidir.

AML'de kesin tanı kriteri, kemik iliği aspirasyonu ve biopsisinde blast sayısının % 30'un üstüne çıkmasıdır. Bu nedenle tanı için kemik iliği aspirasyonu / biyopsisi kesinlikle gereklidir. Periferik kanda blast görülemeyebileceğinden ve periferik kandaki blastların morfolojisi kemik iliğindekilerden farklı olabileceğinden tanı için kemik iliği örneklemesi altın standarttır. Standart boyalı preparatta mikroskopide tüm alanları kaplayan blastik hücreler ve normal hücrelerin yokluğu tipik görüntüdür.

Morfolojik Sınıflama

Risk gruplarını da saptayabilmek için morfolojik ve

sitogenetik özellikler göz önüne alınarak sınıflamalar yapılmışsa da ilk lökosit sayısı, yaş, ırk, primer/sekonder AML ve remisyona giriş hızı da önemli kriterler olmuştur. 1976 yılında Fransa-ABD-İngiliz (FAB) grubu morfolojik ve sitokimyasal özelliklere dayanan bir sınıflama yaptı. M6 ve M7 dışında tanı için istenen, kemik iliğinde > %30 blast olmasıdır.

Tablo 3'te FAB kriterlerine göre morfolojik AML sınıflaması görülmektedir.

Tablo 3. FAB kriterlerine göre morfolojik AML sınıflaması.

FAB sınıflaması	İsim	Sıklık
M0	Minimal diferansiye AML	% 2-6
M1	Az diferansiye (maturasyonun olmadığı) AML	% 12-21
M2	Maturasyonun olduğu AML	% 27-30
M3	Promyelositik lösemi	% 5-17
M4	Myelomonositik lösemi	% 16-25
M4Eo	Eosinofilik M4 variantı	
M5	Monositik lösemi	% 13-22
M6	Eritrolösemi	% 1-5
M7	Megakaryositik lösemi	% 4-8

AML blastları sıklıkla lenfoid yüzey antijenleri taşıyabilir (% 30-60) ve bu bulgu sonucu etkilemez. Bu nedenle günümüzde sıklıkla lenfoid markerli myeloid lösemi olasılığı ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında ender olarak bifenotipik lösemiler de vardır. Burada karışık bir popülasyon vardır, tek bir progenitör hücreden köken alan lenfoid veya myeloid klonlar bulunmaktadır.

Genetik incelemeler ve moleküler yöntemler de tanı da kullanılmaktadır. AML'li hastaların yaklaşık % 80'inde klonal kromozomal anormallikler saptanır. t(9;22) varlığı altta yatan bir KML olasılığını düşündürür ve tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımını gündeme getirir. Benzer şekilde FLT3 varlığı da prognozda önemlidir.

Tablo 5. Çocuklarda AML'de prognostik kriterler.

Düşük risk	Standart risk	Yüksek risk
• inv(16) veya t(16;16) • t(8;21) • t(15;17) • Down sendromu	• Düşük risk özelliklerinin olmaması • Yüksek risk özelliklerinin olmaması	• FLT3-internal tandem duplikasyonu • M6 ve M7 • t(6;9) • Monosomi 7 • del5q • Tedaviye-bağlı AML • MDS/AML • RAEB-T • Primer indüksiyon başarısızlığı

Tablo 4'te AML'de görülen sitogenetik bozukluklar ve özellikleri görülmektedir.

Günümüzde farklı çalışma gruplarının uygulamakta olduğu risk sınıflama kriterleri ve prognostik faktörler Tablo 5'te verilmektedir.

Tedavi yanıtının erken dönemde sağlanması (15. gün veya 1. kür sonu) birçok çalışma grubu tarafından olumlu bir prognostik kriter olarak saptanmıştır. Bazı kromozomal anomaliler iyi prognoz göstergesi kabul edilmektedir: t(15;17)(q22;q12), inv(16)(p13q22) ve t(8;21)(q22;q22). Tüm gruplar M3'ün çok iyi risk grubuna dâhil olduğunu göstermiştir. Bu alt grupta t(15;17) tipik translokasyondur. Bu translokasyonların izlemi minimal kalıntı hastalık izleminde de kullanılmaktadır, ancak AML'de henüz tam verimli kullanılamamaktadır.

Ayırıcı Tanı

AML ayırıcı tanısında sıralanan tüm hastalıklar göz

Tablo 4. AML'de görülen sitogenetik bozukluklar ve özellikleri.

FAB	Kromozomal bozukluklar	Etkilenen gen	Yorum
M1/M2	t(8;21)	ETO-AML 1	Auer çubukları
M3	t(15;17)	PML-RARA	Koagulopatili promiyelositik lösemi; ATRA* yanıtlılığı
	t(11;17)		Koagulopati; ATRA * yanıtsızlığı
M4 veya M5	t(9;11)	AF9-MLL	Sütçocuğu; yüksek lokosit sayısı
M5	t(11q;23)	MLL	Sütçocuğu; yüksek lokosit sayısı
M5	t(1b;11)	AF10-MLL	Sütçocuğu; yüksek lokosit sayısı
M5	t(11;17)	AF17-MLL	Sütçocuğu; yüksek lokosit sayısı
M6			Glikoforin (+)
M7	t(1;22)		Down sendromlu sütçocukları

** ATRA: All-trans retinoik asid*

önünde bulundurulmalıdır: Viral Pansitopeni, İlaca bağlı pansitopeni, SLE, Viral infeksiyonlar (infeksiyoz mononukleoz (EBV), CMV, HIV, Parvovirus B19 vb.), ALL, Gaucher hastalığı, Histiositoz (HLH, MAS), Juvenil romatoid artrit, Aplastik anemi, Edinsel nötropeni, Megaloblastik anemi, Otoimmun sitopeni, Lökomoid reaksiyon, Down sendromlu sütçocuklarının geçici miyeloproliferatif sendromu, Metastatik nöroblastom, rabdomiyosarkom, retinoblastom, non-Hodgkin lenfoma, Lenfoproliferatif hastalıklar, Miyelodisplastik sendrom, Miyeloproliferatif sendrom, Myelofibroz, Juvenil miyelomonositik lösemi ve kronik miyeloid lösemi.

Tedavi

Tedavinin esasını sitoredüksiyon ve remisyonun sağlanması için yapılacak kemoterapiler oluşturur. 1970'lerde kullanıma giren sitarabin ve antrasiklinler (genellikle daunomycin kullanılır) AML tedavisinin temelini oluşturmaktadırlar. Diğer kullanılan ilaçlar etoposide, amsacrine, dexamethasone, 6-thioguanine, cyclophosphamide, mitoxantrone olarak sıralanabilir. Doz intensifikasyonu ve artan destek tedavileri remisyon oranlarını ve EFS'yi arttırmıştır, ancak refrakter AML hâlâ % 50 vakada ölüm nedenidir.

Kemoterapi aşamaları, remisyon indüksiyon, MSS proflaksisi ve post remisyon tedavisi evrelerinden oluşur. Remisyon sağlandıktan sonra postindüksiyon tedavileri şarttır, yapılmazsa % 90 hastada relaps olur. Risk grubuna göre ve uygun verici varlığında KİT yapılabilir. KİT yapılamadığında sitozin arabinosid, etoposide, mitoxantrone ve yüksek doz sitozin arabinosid ile L-asparaginase'dan oluşan konsolidasyon kürleri uygulanır. ALL'nin aksine idame tedavisi sürviyi arttırmamaktadır, bu nedenle yeni protokollerin çoğunda uygulanmamaktadır.

Radyasyon terapisi yaşamsal bası yapan ve kalıcı hasar riski olan kloromalarda kullanılır. Spinal kord basısı, vena cava superior sendromu, mediastinal kitleye bağlı solunum yolu basısı önemli indikasyonlardır. Steroidler ve kemoterapi de bu komplikasyonları giderir. Düzelmeyen MSS tutulumunda kranial radyoterapi gerekir. KİT'de TBI ciddi komplikasyonları nedeniyle pek kullanılmamaktadır.

Kemik İliği Nakli

AML'de kemik iliği naklinde hangi alt grup hastalara, ne zaman, hangi donörden tartışması henüz netlik kazanmamıştır. Allo KİT'in yararını araştıran birçok çalışmada relaps oranındaki azalmaya bakılmakta, transplanta bağlı mortalite (TRM) göz ardı edilmektedir. TRM yüksekliği başarıyı düşürmektedir. Otolog kemik iliği nakli ile ilgili veriler ise çelişkilidir.

Destek Tedavi

AML tedavisi, yoğun ve miyeloablatif olduğundan yoğun destek tedavileri gerekmektedir. Pansitopeni dönemlerinde trombosit, eritrosit ve ağır infeksiyonlarda granulosit desteği gerekir. DIC olan vakalarda koagulopatiyi düzeltmek için taze donmuş plazma (TDP) uygulanır. Tüm ürünler gereklilikler çerçevesinde filtre edilmeli ve GvHH'ı riski nedeniyle ışınlanmalıdır. Hiperlökositoz ve hiperviskozite durumları da lökoferez veya çift volüm kan değişimi ile tedavi edilmelidirler.

AML'de infeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. AML'li febril nötropenik (MNS <7.5-10 X 109/L (< 750-1000/μL)) hastalarda infeksiyonlar ciddi kabul edilmeli ve ampirik, geniş spektrumlu antibakteriyal antibiotiklerle tedavi edilmelidir. Ateş 3-5 günü geçerse ve kültürlerde üreme yoksa ampirik antifungaller (Amfotericin B veya Caspofungin) başlanır.

Proflakside Sulfamethoxazole-trimethoprim (Pneumocystis carinii için), fluconazole, acyclovir, bazen de bazı antibiotikler (ciprofloxacin vb.) kullanılabilir. Granulosit koloni sitimulan faktör (G-CSF) nötropeni süresini kısaltsa da sürviyi etkilememektedir. AML'deki yeri tartışmalıdır.

Uygun diyet uygulaması gereklidir. Uzamış nötropeni, iştah azalması, yineleyen mukozitler nedeniyle yüksek kalorili oral destekler yararlıdır. Bazı hastalarda (özellikle KİT hastalarında) iv TPN veya nazogastrikle besin desteği gerekir.

MSS Proflaksisi ve Tedavisi

AML'de MSS tutulumu % 20'dir ve en sık yüksek lökosit sayısında ve M4 ve M5 gruplarında görülür.

AML'de profilaktik MSS ışınlaması gerekliliği de tartışılan bir konudur.

Ekstramedüller Lösemi

Ekstramedüller tutulum olarak sıklıkla granülositik sarkom, cilt infiltrasyonu, jinjiva hipertrofisi ve lenfadenopati görülebilir. Kloroma tüm organlarda olabilmekle beraber özellikle Türk çocuklarında orbitada daha sık bildirilmiştir. Kloromalar sıklıkla AML M2 ve t(8;21) translokasyonu ile birliktedir. Özellikle M4 ve M5 alt grubundaki sütçocuklarında MSS tutulumu daha sıktır. ALL'den farklı olarak AML'de testiküler lösemi çok enderdir. İzole ekstramedüller lösemide AML tedavileri oldukça başarılıdır, yaşamı tehdit eden kloroma basılarında ışınlama da kemoterapiye eklenebilir.

Akut Promyelositik Lösemi (AML M3-APL)

AML M3 prognozu en iyi AML alt grubudur. Tedavi başarı oranı % 70-90 olarak bildirilmektedir. APL'deki t(15;17) promeyelositik düzeyde maturasyon arrestine neden olmaktadır. All trans retinoik asit (ATRA) bu maturasyon duraklamasını düzeltebilmektedir. ATRA sıklıkla kemoterapinin indüksiyon fazında verilir, böylece özellikle APL'ye özgü dissemine intravasküler koagülopatiye bağlı kanamalarla gelişen mortaliyeti azaltır, ayrıca remisyon sağlamada da çok etkindir. ATRA tedavisinin yan etkisi olarak ortaya çıkan ATRA sendromu (ateş, tartı alımı, solunum sıkıntısı, plevral ve perikardiyal efüzyon) hastaların yaklaşık % 10'unda görülür. Yüksek lokosit sayılı AML M3'hastalarına lökoferez kontrindikedir, promyelositlerin degranulasyonunu aktive ederek kanama riskini arttırır.

Sekonder AML

Diğer çocukluk çağı kanserlerinden kurtulan çocuk hasta sayısı arttıkça, ikincil AML oranları da çoğalmaktadır. Özellikle monosomi 7 (+) olan tedaviye bağlı AML riskini arttıran nedenler arasında radyasyon, siklofosfamid, ifosfamide, nitrogen mustard ve melphalan gibi alkilleyici ajanlar sayılabilir. Temastan 4-7 yıl sonra en sık görülürler. Epipodofilotoksinler (ör. VP-16) MLL (+) AML'lere yol açabilir.

Down Sendromu ve AML

Down sendromlu (DS) çocuklarda lösemi gelişme oranı topluma göre x15 kez daha fazladır. Megakaryoblastik lösemi gelişme oranı daha da yüksektir. AML yanında, DS'lu hastaların % 10'u geçici miyeloproliferatif bozukluk (TMD) geçirir ve AML'den klinik ayırımı zordur, ancak spontan düzelirler, % 20-30'u daha sonra AML geliştirir. DS'lu çocuklarda AML tedavisi de daha başarılıdır.

Refrakter/Relaps AML'de Tedavi

AML'de remisyon oranı % 80'lerde ise de uzun süreli sürvi % 50 civarındadır. Relaps veya refrakter vakalar reindüksiyona daha az yanıtlıdır ve 2. remisyon sağlansa da ilk remisyona göre kısa sürer.

Geç Etkiler

AML'den kurtulup uzun sürvi gösteren çocuklarda geç yan etkilerin değerlendirilmesi bir gereklilik haline gelmiştir. Tüm gruplarda hastalar aldığı tedavi göz önünde bulundurularak büyüme-gelişme, endokrin bozukluklar, kronik GvHH, kas-iskelet sistemine ışının direkt etkisi, puberte gelişimi ve fertilite, katarakt, diş sorunları, kalp fonksiyonları ve potansiyel ikincil tümörler açısından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Weinblatt ME, Arceci RJ, et al.** Pediatric acute myelocytic leukemia. Emedicine, Medscape Reference, Updated: Sep 12, 2012.
2. **Anak S, Sarıbeyoğlu E.** Akut Miyeloit Lösemi (AML). Anak S, Aydoğan G, Çetin M et al (eds). Pediatrik Hematoloji. İstanbul Tıp Kitabevi, 1. Baskı, İstanbul, 2011;623-40.
3. **Tubergen DG, Bleyer A.** The Leukemias. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). In Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. Philadelphia, Saunders, Elsevier Inc., 2007. Chapter 495: 2116-22.
4. **Redner A.** Leukemias. Lanskowsky P (ed). In Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 4th ed. Burlington, San Diego London, Elsevier Academic Press, 2005;14:415-51.
5. **Kean LS, Arceci RJ, Woods WG.** Acute Myeloid Leukemia. Arceci RJ, Hann IM, Smith OP (eds). In Pediatric Hematology. 3rd ed. Oxford, Blackwell Publishing, 2006. Section 4, Chapter 16:360-383.
PMid:20113895
6. **Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO.** Acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:35-63.
http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.11.008
PMid:20113895
7. **Pereira FG, Metze K, Costa FP, et al.** Phenotypic quantitative features of patients with acute myeloid leukemia. *Neoplasma* 2006;53(2):155-60.
PMid:16575472
8. **Kaspers GJ, Zwaan CM.** Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *Haematologica* 2007;92:1519-32.
http://dx.doi.org/10.3324/haematol.11203
PMid:18024401
9. **Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al.** Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in

children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood 2012;120:3187-205.
http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-03-362608
PMid:22879540

10. **Rubnitz JE, Hiroto Inaba.** Childhood acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology* 2012;159:259-87.
http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12040
PMid:22966788

11. Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment (PDQ®), National Cancer Institute, 2012;1-14.

12. **Niewerth N, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJL.** A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. Prepublished online June 10, 2010.
http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-01-261800