

Çocukluk Çağı Akut Miyeloid Lösemisinde Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

Treatment Results in Childhood Acute Myeloid Leukemia: Single Center Experience

Esra ARSLANTAŞ¹, Ali AYÇİÇEK¹, Ayşe ÖZKAN KARAGENÇ¹, Sibel AKPINAR TEKGÜNDÜZ¹, Duygu YILDIRGAN¹, Tuba Nur TAHTAKESEN GÜÇER¹, Ayşe Gonca KAÇAR¹, Özgü HANÇERLİ¹, Cengiz BAYRAM¹, Gül Nihal ÖZDEMİR²

¹ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

² İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, akut miyeloid lösemi (AML) tanısı almış çocuk hastaların klinik özellikleri, tedavi sonuçları ve sağkalımlarını sunmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 2016-2023 yılları arasında AML tanısı ile tedavi edilmiş 0-18 yaş aralığındaki 65 hasta (erkek/kız: 1.7) dâhil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir. İstatiksel yöntem olarak SPSS kullanılmıştır.

Bulgular: Ortanca tanı yaşı 7.7 yıldır (aralık= 0.9-17.2). Hastalar ortanca 21.5 ay (aralık= 0.7-89) takip edildi. En sık izlenen AML alt tipi AML M4 ve AML M2 (%25 ve %23) iken, AML M3 sıklığı %14 tespit edildi. Sekiz hastada (%12) nüks etme görüldü, nükse kadar geçen ortanca süre 13.8 ay (aralık 4.1-28.3) olarak saptandı. İki yıllık genel sağkalım (GS) ve olaysız sağkalım (OS) sırasıyla %71 ± 6.3 ve %67 ± 6.2 iken, standart, orta ve yüksek risk grupları için GS ve OS sırasıyla %95, %74, %40 ve %95, %74 ve %20 bulundu (p < 0.001 ve p < 0.001). Tanı anındaki beyaz küre (BK) sayısının (≥50000/mm³) ve yaşın GS'ye ve OS'ye etkisi yoktu (p = 0.492, p = 0.530 ve p = 0.840, p = 0.634).

Sonuç: Takip süresi içinde GS ve OS oranları gelişmiş ülke verilerine yakındır. Sağkalım üzerinde risk grubu etkinken, yaş ve tanı anı BK sayısı etkisiz bulunmuştur. Standart risk grubunda sağkalım sonuçları iyi iken, özellikle yüksek risk grubunda sağkalım oranlarında belirgin düşüş dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi; çocuklar; sağkalım

ABSTRACT

Objective: This study aims to present the clinical characteristics, treatment results, and survival rates of pediatric patients diagnosed with acute myeloid leukemia (AML).

Patients and Methods: Sixty-five patients aged 0-18 years (boy/girl: 1.7) who were diagnosed with AML and treated between 2016-2023 were included in the study. The demographic characteristics, clinical and laboratory findings, and treatment results of the patients were examined retrospectively. SPSS was used as the statistical method.

Results: Median age at diagnosis was 7.7 years (range= 0.9-17.2). The median follow-up period of the patients was 21.5 months (range= 0.7-89). The most common AML subtypes were AML M4 and AML M2 (25% and 23%), while the frequency of AML M3 was 14%. The remission rate after the first induction was 78%. Relapse occurred in eight patients (12%), with a median time to relapse of 13.8 months (range= 4.1-28.3). Two-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were 71 ± 6.3% and 67 ± 6.2%, respectively. OS and EFS for standard, medium, and high-

Makale atfı: Arslantaş E, Ayçiçek A, Özkan Karagenç A, Akpınar Tekgündüz S, Yıldırğan D, Tahtakesen Güçer TN ve ark. Çocukluk çağı akut miyeloid lösemisinde tedavi sonuçları: Tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2024;8(2):57-64.

Yazışma Adresi

Esra ARSLANTAŞ

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş: 27.05.2024 - Kabul: 15.08.2024

E-posta: arsllesra@hotmail.com

risk groups were 95%, 74%, 40% and 95%, 74%, and 20%, respectively ($p < 0.001$ and $p < 0.001$). White blood cell (WBC) count at diagnosis ($\geq 50000/\text{mm}^3$) and age did not affect OS and EFS ($p = 0.492$, $p = 0.530$ and $p = 0.840$, $p = 0.634$).

Conclusion: During the follow-up period, OS and EFS rates are close to developed country data. While risk groups were effective on survival, age, and WBC at diagnosis were found to be ineffective. Although there were high survival rates in the standard-risk group, a serious decrease in survival rates was detected in the high-risk group.

Key Words: Acute myeloid leukemia; children; survival rate

GİRİŞ

Akut miyeloid lösemi (AML), miyeloid kökenli hematopoetik progenitör hücrelerinin farklılaşma yeteneklerinin bozulması ve klonal proliferasyonu sonucunda oluşan, heterojen morfolojik ve sitogenetik özellikler taşıyan bir kanser türüdür. Dünya genelinde tüm çocukluk çağı lösemileri içinde akut lenfoblastik lösemiden (ALL) sonra ikinci sırada yer alır. Tüm lösemilerin yaklaşık %15-20'sini oluşturur ve ALL ile kıyaslandığında daha kötü sağkalım oranlarına sahiptir (1,2). AML'li çocuk hastalarda tedavi sonuçları daha önceki yıllarda yüz güldürücü olmasa da güncel klinik çalışmalarda genel sağkalım (GS) oranlarının %70-80'lere, olaysız sağkalım (OS) oranlarının %50-60'lara ulaştığı bildirilmiştir (3-5). Artan tedavi başarısının nedenleri arasında, hastaların risk gruplarının erken kemoterapi yanıtı ve sitogenetik çalışma sonuçlarına göre belirlenmesi ve tedavinin risk gruplarına göre düzenlenmesi, destek tedavisindeki iyileştirmeler, hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) deneyimlerindeki artış ve moleküler hedef tedavilerinin ve kuratıcı tedavi rejimlerinin geliştirilmesi sayılabilir (5-8). Mortaliteyi etkileyen ana unsurlar; tedavi yanıtı, nüks ve yoğunlaştırılmış tedavinin beraberinde getirdiği toksisite ve enfeksiyonlardır (9-11). Tedavi sonuçlarında; tedavi yanıtı, risk grubu, minimal kalıntı hastalık (MKH) gibi hastalığın kendi özellikleri dışında, ırk ve sosyo-ekonomik durumunun da etkin faktörler arasında olduğu bildirilmiştir (12).

Bu çalışmada, AML tanılı çocuk hastaların klinik özelliklerini, tedavi ve sağkalım sonuçlarını sunmayı amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Hastalar ve Tedavi Protokolleri

Çalışmaya Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğimizde 2016 Ocak-2023 Aralık tarihleri arasında AML tanısı almış 0-18 yaş arası hastalar dâhil edildi. Bifenotipik lösemi ($n = 2$), daha önce başka bir kanser nedeniyle tedavi almış hastalar ($n = 3$), henüz tedavisine başlanılmadan vefat eden hastalar ($n = 2$), başka merkezde tedavi almak üzere takipten çıkan ve yetersiz verisi olan hastalar ($n = 4$) çalışma dışı bırakıldı. Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularına ait veriler hasta dosyaları ve hastane bilişim sistemi kayıtlarından geriye dönük olarak toplandı. Hastalara ait demografik özellikler, şikâyetler, tanı anındaki beyaz küre (BK) sayıları, santral sinir sistemi (SSS) tutulum durumu, miyeloid sarkom (MS) varlığı, tedavi yanıtları,

takip süresi ve tedavinin nihai sonuçları kaydedildi. Hastalık tanısı ve alt gruplarının tayini kemik iliği aspirasyonu ve çevre kan örneklerinden morfolojik ve akım sitometrisi ile immüfenotipik değerlendirmeye French-American-British (FAB) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre yapıldı (13,14). İndüksiyon tedavisinin başlangıçtan itibaren 28. gününde kemik iliği aspirasyon örneklerinden morfoloji ve akım sitometrisi ile indüksiyon tedavi yanıtı değerlendirmesi yapıldı. Tanı anındaki kemik iliği aspirasyon örneğinde $>20\%$ miyeloid blast olması ve nüks durumunda ise kemik iliği aspirasyon örneğinde $>5\%$ miyeloid blast olması tanısal kabul edildi. Tanı anındaki kemik iliği aspirasyon örneklerinden asgari olarak, $t(8;21)$, $inv(16)$ ya da $t(16;16)$, $t(15;17)$, FLT-3 (FLT3-ITD) ve MLL geni translokasyonlarının varlığı, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve/veya revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemleriyle araştırıldı. Risk grupları sitogenetik/moleküler bulgulara, ilk ve ikinci indüksiyon tedavi yanıtına göre belirlendi. SSS tutulumu beyin omurilik sıvısında >5 lökosit/ mm^3 ve blast izlenmesi ya da kranial sinir tutulumlarının olması durumunda kabul edildi.

Tedavi protokolleri olarak uluslararası Berlin-Frankfurt-Münih (BFM) çalışma grubu 2012, 2019 protokolü ($n = 61$) ve daha az sayıda hastada ($n = 4$) olmak üzere Birleşik Krallık Tıbbi Araştırma Konseyi (Medical Research Council 2012/MRC AML-12) protokolü kullanıldı. Down sendromu tanısı olan hastalar ile AML M3 tanısı ile izlenen hastalar AML BFM grubunun bu hasta gruplarındaki önerilerine göre modifiye edilmiş protokolleri ile tedavi edildi. Nüks gelişen hastalar için pediatrik nüks AML protokolü 2010 (pediatric relapse AML 2010/01) kullanıldı. Yüksek risk grubunda olan ya da nüks etmiş ve uygun kemik iliği donörü olan tüm hastalarda HKHN yapıldı.

Tedavi Yanıtı Tanımlamaları ve Risk Grupları

Tam remisyon (TR) normal hematopoez ile birlikte kemik iliğinde blast oranının $<5\%$ olması, çevre kanında blast izlenmemesi ve ekstremiteler hastalığın olmaması olarak tanımlandı. Parsiyel yanıt (PY) indüksiyon tedavisinin ilk kürün sonunda kemik iliğindeki blast oranının $5-25\%$ arasında olması, tedavi yanıtı (TY) ise indüksiyon tedavisinin ilk kürü sonrası kemik iliğinde blast oranının $5-25\%$ üzerinde veya indüksiyon tedavisinin ikinci kürü sonrası kemik iliğinde blast oranının 5% üzerinde olması olarak tanımlandı.

GS tanı anından itibaren, ölüm ya da son kontrole kadar geçen süre; OS tanı anından son takibe kadar ya da ilk olay gelişimine kadar süre (olay tanımı; nüks, tedavi yanıtı, ikincil kanser gelişimi, herhangi bir nedenden kaynaklı ölüm); erken ölüm (EÖ) tedavinin ilk altı haftasında izlenen ölüm olarak tanımlandı.

Risk grupları sitogenetik değişiklikler ve indüksiyon tedavisinin yanıtına göre düzenlendi: Kemik iliği aspirasyonu örneğinde t (8;21), inv (16), t (15;17), t (1;11) saptanması hâlinde hastalar standart risk grubuna (SRG), monozomi 5/5q-, WT3 ve FLT-ITD, monozomi 7, t (4;11), t (5;11), t (6;11), t (10;11), t (9;22), kompleks karyotip, inv (3), t (16;21) saptanması hâlinde yüksek risk grubuna (YRG) dâhil edildi. Tanımlanan sitogenetik değişikliklerin saptanmadığı hastalar orta risk grubuna (ORG) dâhil edildi. Tedavi yanıtına göre ise, ilk indüksiyon sonrası (28. gün) TR sağlanamaması durumunda hastalar SRG'den, ORG'ye ve ORG'den YRG'ye yükseldi. İkinci indüksiyon sonrası remisyonun sağlanmadığı tüm hastalar YRG'ye dâhil edildi.

Etik Kurul

Bu çalışma için Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 14.03.2022, Karar no: KAEK/2022.03.82). Çalışma Helsinki Bildirgesi'nin insan deneklerinin yer aldığı tıbbi araştırmalara ilişkin etik ilkelere uygun olarak yürütüldü. Hastalardan çalışma için onam alındı.

İstatistik

İstatistiksel analizler Windows IBM SPSS sürüm 23.0 (IBM Inc., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Niceliksel veriler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (aralık) kullanılırken kategorik veriler için sıklık ve yüzde kullanılmıştır. GS ve OS analizleri için Kaplan-Meier hayatta kalma analizleri kullanılırken, GS ve OS eğrileri için değişkenlerin önemini tahmininde log-rank testi kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların (erkek/kız): 1.7/1 iken, tanı anı ortanca yaş 7.7 (sınır 0.9-17.2) yılı. Başvuru anında BK sayısı ortanca $23.375/\text{mm}^3$ (sınır $750-430000/\text{mm}^3$) iken, hastaların %17'sinde (n= 11) tanı anında $\text{BK} > 100000/\text{mm}^3$ saptandı. Takip süresi ortanca 21.5 ay (sınır 0.7-89 ay) bulundu. Başvuru şikâyetleri içinde en sık görülenler hâlsizlik, iştahsızlık (%34) iken bunları trombositopeniye ikincil kanama semptomları, morarma ve peteşiyal döküntüler izliyordu (%32). Ateş, karın ağrısı-kusma, aşikâr kitle ya da kitleye ikincil şikâyetler, lenfadenopati ve diş eti hipertrofisi diğer nadir başvuru nedenleri olarak kaydedildi. Hastaların %6'sı (n= 4) Down sendromu tanısıyla takipliydi. Fanconi anemisi (n= 1), nörofibromatozis (n= 1) ve musküler distrofi (n= 1) AML'ye eşlik eden diğer tanılardı. Tanı anında hastaların

%9.2'sinde (n= 6) SSS tutulumu saptandı ve %9.2'sinde (n= 6) miyeloid sarkom (orbita, spinal kanal, kranial yerleşimli) mevcuttu. En sık izlenen AML alt tipleri; AML M4 (%25), AML M2 (%23), AML M3 (%14) iken, t (15;17) ve t (8;21) (%14 ve %12) en sık izlenen genetik yeniden düzenlenmelerdi. Hastaların %48'i (n= 31) ORG, %31'i (n= 20) SRG ve %15'i (n= 10) YRG'ye dâhil oldu. Dört hastada (%6) EÖ gerçekleşmesi nedeniyle risk grubu değerlendirmesi yapılamadı. Hastaların %12'sine (n= 8) HKHN yapıldı. Hastaların demografik özellikleri ve hastalık özelliklerine dair bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir.

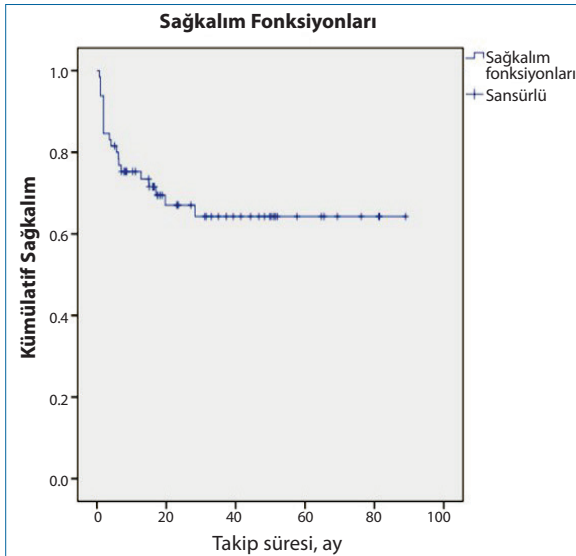
Tablo 1. Hastalara ait temel özellikler

| Hastalar | |
|---|--------------------|
| Yaş (Ortanca, Aralık, Yıl) | 7.7 (0.9-17.2) |
| Beyaz Küre Sayısı (Ortanca, Aralık, mm^3) | 23375 (750-430000) |
| | n (%) |
| Erkek | 41 (63) |
| Kız | 14 (37) |
| FAB Alt Grubu | |
| M0 | 3 (4.6) |
| M1 | 5 (7.6) |
| M2 | 15 (23) |
| M3 | 9 (14) |
| M4 | 16 (25) |
| M5 | 8 (12) |
| M6 | 0 (0) |
| M7 | 6 (9.2) |
| Bilinmeyen | 3 (4.6) |
| Sitogenetik | |
| t (15;17) | 9 (14) |
| t (8;21) | 8 (12) |
| inv (16) | 5 (7.7) |
| FLT 3 mutasyonları | 5 (7.7) |
| MLL mutasyonları | 5 (7.7) |
| Kompleks karyotip | 1 (1.5) |
| Diğer sitogenetik anomaliler | 6 (9.2) |
| Saptanmamış | 26 (40) |
| Bilinmeyen | 3 (4.6) |
| Risk Grubu | |
| Standart risk | 20 (31) |
| Orta risk | 31 (48) |
| Yüksek risk | 10 (15) |
| Tanımlanmamış | 4 (6) |
| Miyeloid sarkom | 6 (9.2) |
| SSS tutulumu | 6 (9.2) |
| HKHN | 8 (12) |

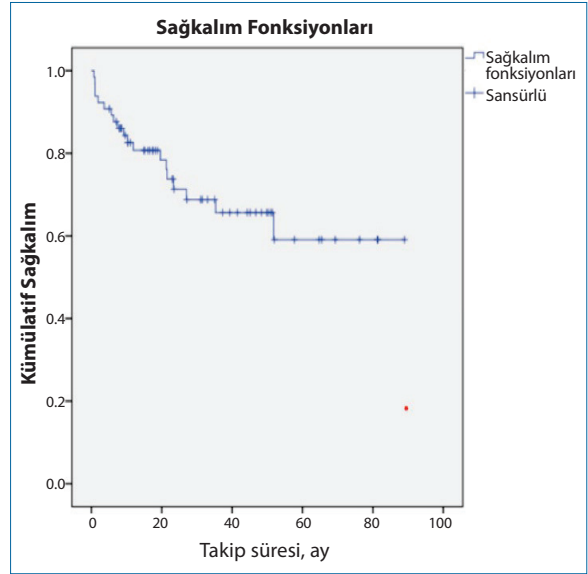
FAB: French-American-British sınıflandırması; SSS: Santral sinir sistemi; HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli.

İlk indüksiyon yanıtları 28. günde yapılan kemik iliği aspirasyonu ile değerlendirildi ve hastaların %78'inde (n= 51) TR elde edilirken, TY oranı %9.2 (n= 6) ve PY %3 (n= 2) saptandı. Hastaların %9.2'sine (n= 6) EÖ ve/veya klinik durumun elverişli olmaması nedenleriyle 28. gün kemik iliği aspirasyon değerlendirmesi yapılamadı. Hastaların %12'si (n= 8) nüks etti, tanıdan nükse kadar geçen süre ortanca 13.8 ay (aralık 4.1-28.3) olarak kaydedildi. Ölüm oranı %29 (n= 19) iken, EÖ %6.1 (n= 4) oranında izlendi. EÖ gelişen dört hastanın üçünde DS tanısı vardı ve hastalık gruplarına özelleştirilmiş tedavi alan bu hastalar indüksiyon sonuna erişmeden öldüler. Diğer bir hasta ise hastaneye status epileptikus ile başvurmuştu. Başvuru sırasında intrakraniyal kanaması vardı. Diğer ölümler incelendiğinde 1/19'u henüz TR sağlanmadan ve ikinci indüksiyon yanıtı izlenmeden sepsis nedeniyle ve 3/19'u remisyonunda iken sepsis nedeniyle gerçekleşirken, kalan 11/19 ölüm hastalıklı olarak ve bunların 5/11'i de HKHN sonrasında gerçekleşti. AML M3 tanılı hastaların (n= 9) tedavi sonuçları ayrıca incelendiğinde ortanca 33 aylık (aralık 11.1-89) takip süresince hiçbir hastada nüks hastalık ve ölüm izlenmedi. Tanı anında BK > 100000/mm³ olan hastaların tedavi sonuçları ayrıca incelendiğinde ise, sonuçlar genel hasta popülasyonuna benzerdi, bu hastalarda ortanca 39.3 ay (aralık 6.3-51.8) takip süresince nüks hastalık 1/11 (%9) ve ölüm 3/11 (%27) oranında izlendi.

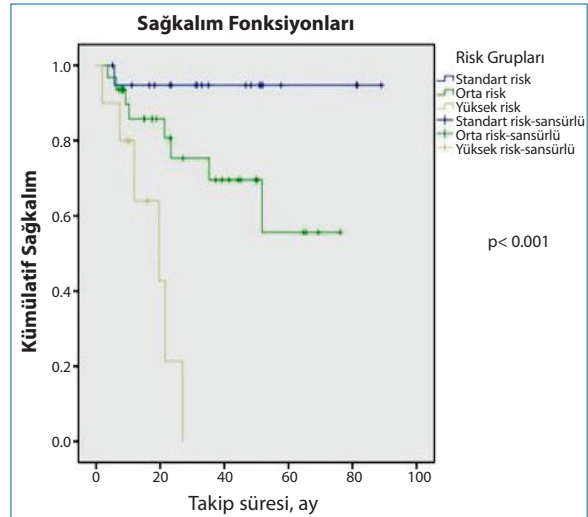
İki yıllık GS ve OS sırasıyla %71 ± 6.3 ve %67 ± 6.2 idi (Şekil 1A,1B). Risk gruplarına göre standart, orta ve yüksek risk grupları için GS ve OS sırasıyla %95, %74.2 ve %40 ve %95, %74.2 ve %20 idi (p< 0.001 ve p< 0.001) (Şekil 2A, 2B). Tanı anı BK ≥ 50000/mm³ olan hastalar ile <50000/mm³ olan hastalar karşılaştırıldığında GS ve OS sırasıyla %77.3, %67.4 ve %72.7, %65.1 bulundu (p= 0.492 ve p= 0.530),



Şekil 1A. Çalışmaya katılan hastaların genel sağkalımının incelenmesi.



Şekil 1B. Çalışmaya katılan hastaların olaysız sağkalımının incelenmesi.

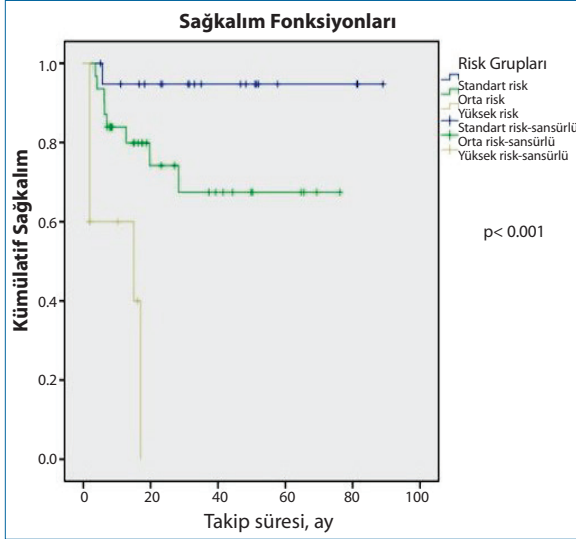


Şekil 2A. Çalışmaya katılan hastaların risk gruplarına göre genel sağkalımının incelenmesi.

yaş gruplarına göre <10 yaş ve ≥10 yaş GS ve OS sırasıyla %69.2, %73.1 ve %69.2, %65.4 (p= 0.840 ve p= 0.634) bulundu. Hasta alt gruplarının GS ve OS'ye dair verileri Tablo 2'de özetlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çocukluk çağı AML tedavisinde temel hedef en az toksisite ve en düşük nüks sıklığı ile en iyi hayatta kalma oranlarına ulaşmaktır ve bu hastalığın optimal yönetimi ile mümkündür. Hastalık yönetiminde dört ana unsurdan ilki morfolojik değerlendirme, akım sitometri, genetik araştırma ve evreleme ile yapılan tanısal ve biyolojik sınıflama; ikincisi risk gruplarına göre belirlenmiş indüksiyon,



Şekil 2B. Çalışmaya katılan hastaların risk gruplarına göre olaysız sağkalımının incelenmesi.

konsolidasyon ve idame kemoterapisi ve seçili gruplarda HKHN ile tedavi; üçüncüsü kan ürünlerinin transfüzyonu, beslenme, enfeksiyon profilaksisi ve tedavisi, psikososyal destek ile destekleyici bakım ve ayrıca görüntüleme, akım sitometri, RT-PZR ve yeni gelişen tekniklerle minimal kalıntı hastalık ve tedavi yanıtının takibidir (11). Yoğun kemoterapinin temel ajanlarını antrasiklinler ve sitozin arabinozid kombinasyonları oluştururken yüksek riskli genetik aberasyonlar veya kemoterapiye yetersiz yanıtta veya nüks gelişmesi hâlinde HKHN gündeme gelir.

Bu çalışmada Türkiye'deki üçüncü basamak bir merkezden AML tanılı çocuk hastalarımızın klinik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını sunduk. Hastalarımızın ortanca yaşı 7.7 yıldır ve erkek cinsiyeti kız cinsiyetine oranla daha yüksekti. Hem yaş grubu hem de hafifçe yüksek erkek cinsiyet oranı, çocukluk çağı AML hastalarının sonuçlarının sunulduğu hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yapılmış diğer bir çok çalışma ile benzerdir (10,15-17).

Hastalarımızın %78'i ilk indüksiyon sonrası TR'ye ulaştı. İki yıllık GS ve OS sırası ile %71 ve %67, nüks oranı %12 bulundu. AML BFM çalışma grubu 1987-2012 arasında tanı alan ve tedavi gören pediyatrik AML hastalarını geriye dönük inceledikleri çalışmada, GS ve OS'de yıllar içinde anlamlı iyileşme olduğunu gösterdiler ve beş yıllık GS'nin %49'dan (1987-1992), %76'ya (2010-2012) yükseldiğini, beş yıllık OS'nin %41'den (1987-1992) %50'ye yükseldiğini bildirdiler (8). Avusturya'da yapılan 249 çocuk ve adolosa-na ait sonuçların sunulduğu AML çalışmasında, tüm hastalar AML-BFM protokollerine göre tedavi edilmişti. Beş yıllık kümülatif nüks oranı AML-BFM 93, AML-BFM 98 ve AML-BFM 2004 protokollerine göre sırasıyla %40, %21 ve %39 iken, beş yıllık GS sırasıyla %57, %75 ve %62, OS sırasıyla %48, %61, %50 saptanmıştı ve hem GS'de hem de OS'de protokollere göre anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca nüks dışı ölüm oranları AML-BFM 93'ten AML BFM 2004'e doğru azalarak sırasıyla %12, %9 ve %5'e gerilemiştir (18). 1996-2019 yılları arasında tanı alan ve tedavi edilen 860 AML tanılı çocuk hastanın verilerinin bölünmüş zaman periyotlarına göre (1996-2001, 2002-2007, 2008-2012 ve 2013-2019) sunulduğu bir çalışmada (ikincil AML, DS ve AML

Tablo 2. Hasta alt gruplarının yaşam verilerine dair bilgiler

| | Hastalar (n, %) | Genel Sağkalım (%) | p | Olaysız Sağkalım (%) | p |
|------------------------|-----------------|--------------------|--------|----------------------|--------|
| Yaş | | | | | |
| <10 yaş | 39 (60) | 69.2 | 0.864 | 69.2 | 0.634 |
| ≥10 yaş | 26 (40) | 73.1 | | 65.4 | |
| Cinsiyet | | | | | |
| Kız | 24 (37) | 70.8 | 0.695 | 68.3 | 0.874 |
| Erkek | 41 (63) | 70.7 | | 66.7 | |
| Risk Grubu | | | | | |
| DR | 20 (31) | 95 | | 95 | |
| OR | 31 (48) | 74.2 | <0.001 | 74.2 | <0.001 |
| YR | 10 (15) | 40 | | 20 | |
| Tanımsız | 4 (6) | 0 | | 0 | |
| Beyaz Küre | | | | | |
| <50000/mm ³ | 43 (66) | 67.4 | 0.492 | 65.1 | 0.530 |
| ≥50000/mm ³ | 22 (34) | 77.3 | | 72.7 | |
| FAB Alt Tipi | | | | | |
| AML M3 | 9 (14) | 100 | 0.045 | 100 | 0.035 |
| Diğer | 56 (86) | 66.1 | | 62.5 | |
| 28. Gün Yanıtı | | | | | |
| TR | 51 (79) | 80.4 | <0.001 | 80.4 | <0.001 |
| PY ya da TY | 8 (12) | 50 | | 25 | |
| yapılamayan | 6 (9) | 16.7 | | 16.7 | |

AML M3: Akut miyeloid lösemi M3; TR: Tam remisyona; PY: Parsiyel yanıt; TY: Tedavi yantısızlığı.

FAB M3 hastalar dâhil edilmemiştir) son zaman periyodunda en yüksek sağkalım sonuçları elde edilmiş, beş yıllık GS'nin gittikçe iyileşerek %38'den %60'a, beş yıllık OS'nin ise %33'den %55'e yükseldiği bildirilmiştir (7). Hastaların yaklaşık yarısının son periyotta olduğu ve BFM protokollerine göre tedavi edildiği başka bir çalışmada ise üç yıllık GS'nin artarak %34'ten son periyotta %75'e, OS'nin ise %31'den %67'ye yükseldiği bildirilmiştir (19). Çalışmamızın zaman aralığı görece olarak kısa olmasından dolayı, tedavi sonuçlarımız bölünmüş zaman periyotlarında verilmemiştir. Ancak uzun periyotlarda yapılmış pediyatrik AML çalışmalarının sonuçları birbirine paralel şekilde zamanla artan tedavi başarısındaki olumlu gelişmeleri desteklemektedir. Bu durumda tedavi protokollerinin etkin kemoterapi ajanları ile geliştirilmesi ve standartlaştırılması, genetik çalışmalardaki ilerlemeler, destekleyici bakımdaki gelişmelerin rolü büyüktür.

Daha düşük gelirli ve gelişmekte olan ülkelerde ise pediyatrik AML'de henüz sağkalım oranları gelişmiş ülke verilerine ulaşamamıştır. Günümüzde geçmiş dönemlere göre standartlaştırılmış yoğun kemoterapiler ile tedavi sonuçlarında iyileşme kaydedilmiş ve bu kemoterapi rejimleri ulaşılabilir olsa da, gelişmekte olan ülkelerde destek tedavideki yetersizlikler hâlen yüksek mortalite ile ilgilidir. Ayrıca genetik çalışmalar, kalıntı hastalık takibi ve HKHN'inde katedilmesi gereken yollar, optimal yanıtı ulaşmada engel görünmektedir. Pakistan'da yapılan bir pediyatrik AML çalışmasında ortalama 40.96 aylık bir takip ile beş yıllık GS ve hastalısız sağkalım oranları %40.6 ile %38 olarak bildirildi (17). Gupta ve arkadaşları El Salvador'da yaptıkları çalışmalarında hem ALL hem de AML hastalarının sonuçlarını paylaşmışlardır. Çalışmalarında AML tanılı 78 hasta için iki yıllık ve beş yıllık GS'yi sırasıyla %34 ve %26, OS'yi ise sırasıyla %28 ve %23 bulmuşlardır (20). Ülkemizde Zengin ve arkadaşları Haziran 2005-Şubat 2016 arasında tanı alan 49 AML tanılı çocuk ile yaptıkları ve tedavi protokolü olarak (MRC) AML-10 kullandıkları çalışmalarında, remisyon oranını ilk basamak kemoterapi ile %85.7 olarak bildirmişlerdir. Tedavi sonuçları gelişmekte olan ülke verilerine göre daha iyi bulunmuştur ve altı yıllık GS ve OS sırasıyla %61.2 ve %42.9 olarak bildirilmiştir (21).

Çalışmamızda hem tanı anı BK'nin $\geq 50000/\text{mm}^3$ olması hem de tanı yaşının ≥ 10 yıl olması sağkalıma etkisizdir. BK'nin sağkalıma etkinliğinin araştırıldığı diğer pediyatrik AML çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Gaffor ve arkadaşları başvuru sırasında BK $> 50000/\text{mm}^3$ olanlarda anlamlı düşük GS ve OS saptandığını bildirirken, diğer bir pediyatrik AML çalışmasında sonuçlar bizim çalışmamızla benzerdir; tanı anı BK'nin ve tanı yaşının hem GS hem de OS üzerinde anlamlı etkisi yoktur (16,17). Passion ve arkadaşları tanı anında BK $> 100000/\text{mm}^3$ olan AML'li çocuklarda daha düşük OS ile tedavi sonuçlarının daha kötü olduğunu,

tanı yaşının ise tedavi sonuçlarına etkili olmadığını bildirmişlerdir (15). Benzer diğer çalışmada yazarlar tanı anı BK $> 100000/\text{mm}^3$ olan hastaların diğerleriyle karşılaştırıldığında TR oranlarının benzer olduğunu ancak 10 yıllık OS'nin anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirdiler (22). Bizim olgularımızda hem GS hem de OS, BK $> 100000/\text{mm}^3$ olanlarla diğerleri için benzerdir ($p=0.773$ ve $p=0.872$).

Çalışmamızın risk grubuna göre yapılan sağkalım analizinde, başlangıçta YR özellikleri taşıyan hastaların diğerlerine göre anlamlı olarak düşük GS ve OS oranları olduğunu gözlemledik, bu diğer çalışmalarla benzerdir (15,16,23). Nüks eden hastaların hepsi öldü. Nüks gelişen hastalarda gelişmiş ülke sağkalım oranları da benzer şekilde düşüktür. AML-BFM ve COG'un ortak çalışmasında bu hastalarda beşinci yılda GS, AML-BFM grubunda %42, COG'da ise %35 verilmiş ve sağkalıma olumsuz etkili iki faktörün başlangıçta YR kriterlerine sahip olma ve nüks süresinin kısaldığı belirtilmiştir; tanıdan itibaren ilk bir yıl içinde nüks edenlerin sağkalımları anlamlı oranda düşüktür (%29'a %55) (24). Bizim kohortumuzda nüks zamanı ortalama 13 ay ve nüks edenlerin %38'i tanıdan itibaren <12 ayda nüks etmiştir. Ayrıca nüks eden hastaların 2/8'i yüksek risk grubuna dâhildi ve bunlardan biri tanıdan itibaren 15. ayda, diğeri 17. ayda nüks etmiştir. Bununla birlikte nüks olan hastaların 6/8'inin AML'ye eşlik eden ciddi enfeksiyonlarının olması, bu hasta grubunda beklenenden daha düşük başarı oranını açıklayabilir.

Miyeloid sarkom, myeloblastlardan köken alan, deri ve orbita en sık olmak üzere; kemik, periost, lenf nodları, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi gibi yaygın bir yerleşim alanına sahip ekstramedüller tümördür. Tek başına ya da AML, myelodisplastik sendrom ya da myeloproliferatif hastalıklara eşlik edebilir, yeni tanı olarak ya da nüks hastalık sırasında ortaya çıkabilir. Çocuklarda MS görülme sıklığı erişkinlere göre daha yüksektir ve literatürde %40'lara ulaşan yüksek oranlar bildirilmiştir (25,26). Bizim kohortumuzda hastalarımızın %9.2'sinde ($n=6$) MS saptadık. Bu hastaların tümünde MS ve AML birlikteydi ve literatürle uyumlu olarak MS'nin en sık yerleşim yeri orbitaydı (4-6). Diğer bir ekstramedüller tutulum alanı olan SSS tutulumu, çocukluk çağı AML'sinde ALL'ye göre daha nadir görülse de ve prognostik önemi tartışmalı olsa da hâlen ilk tanı sırasında rutin olarak değerlendirilmektedir. Çalışmalarda SSS tutulum sıklığı %5 ile %16 arasında bildirilmiştir (10,27,28). Bu çalışmada tanı anı SSS tutulumu sıklığı %9.2 ($n=6$) bulundu ve bu hastaların hiçbirinde takipleri sırasında nüks hastalık ve ölüm görülmedi.

Sonuçlarımız AML tanılı çocuk hastalarda düşük ve orta risk grubunda gelişmiş ülke verilerine yakın iken, yüksek risk hastalarda tatmin edici değildi. Yüksek risk grubunda ve nüks eden hastalarda yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 14.03.2022, Karar no: KAEK/2022.03.82).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: EA, AÖK, ÖH; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: EA, AÖK, SAT, TNTG, DY; Verilerin toplanması: EA, AÖK; Makalenin yazımı: EA, AA; Onaylama: AA, GNÖ.

KAYNAKLAR

- Seth R, Singh A. Leukemias in children. *Indian J Pediatr* 2015;82(9):817-24. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1695-5>
- Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont EB, et al. AML Committee of the International BFM study group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120(16):3187-205. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-362608>
- Rubnitz JE. Current management of childhood acute myeloid leukemia. *Paediatr Drugs* 2017;19(1):1-10. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0200-6>
- Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatr Int* 2016;58(2):71-80. <https://doi.org/10.1111/ped.12865>
- Reedijk AMJ, Klein K, Coebergh JWW, Kremer LC, Dinmohamed AG, de Haas V, et al. Improved survival for children and young adolescents with acute myeloid leukemia: A Dutch study on incidence, survival and mortality. *Leukemia* 2019;33(6):1349-59. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0314-7>
- Alexander TB, Wang L, Inaba H, Triplett BM, Pounds S, Ribeiro RC, et al. Decreased relapsed rate and treatment-related mortality contribute to improved outcomes for pediatric acute myeloid leukemia in successive clinical trials. *Cancer* 2017;123(19):3791-8. <https://doi.org/10.1002/cncr.30791>
- Yang YL, Jaing TH, Chen SH, Liu HC, Hung IJ, Lin DT, et al. Treatment outcomes of pediatric acute myeloid leukemia: A retrospective analysis from 1996 to 2019 in Taiwan. *Sci Rep* 2021;11(1):5893. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85321-3>
- Rasche M, Zimmermann M, Borschel L, Bourquin JP, Dworzak M, Klingebiel T, et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: A retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia* 2018;32(10):2167-77. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0071-7>
- Xu XJ, Tang YM, Song H, Yang SL, Shi SW, Wei J. Long-term outcome of childhood acute myeloid leukemia in a developing country: Experience from a children's hospital in China. *Leuk Lymphoma* 2010;51(12):2262-9. <https://doi.org/10.3109/10428194.2010.518653>
- de Lima MC, da Silva DB, Freund AP, Dacoregio JS, Costa Tel J, Costa I, et al. Acute myeloid leukemia: Analysis of epidemiological profile and survival rate. *J Pediatr (Rio J)* 2016;92(3):283-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.08.008>
- Rubnitz JE, Kaspers GJL. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2021;138(12):1009-18. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011694>
- Hossain MJ, Xie L, Caywood EH. Prognostic factors of childhood and adolescent acute myeloid leukemia (AML) survival: Evidence from four decades of US population data. *Cancer Epidemiol* 2015;39(5):720-6. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.06.009>
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937-51. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262>
- Creutzig U, Ritter J, Ludwig WD, Harbott J, Löffler H, Schellong G. Klassifikation der AML nach morphologischen, immunologischen und zytogenetischen Kriterien. Übersicht unter Berücksichtigung der subtypen in der studie AML-BFM-87 [Classification of AML by morphologic, immunologic and cytogenetic criteria. Review with reference to subtypes in the AML-BFM-87 study]. *Klin Padiatr* 1993;205(4):272-80. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1025237>
- Pession A, Masetti R, Rizzari C, Putti MC, Casale F, Fagioli F, et al. AIEOP AML study group. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(2):170-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-491621>
- Lee JM, Yang EJ, Park KM, Lee YH, Chueh H, Hah JO, et al. Treatment outcomes of pediatric acute myeloid leukemia in the Yeungnam region: A multicenter retrospective study of the study alliance of Yeungnam pediatric hematology-oncology (SAYPH). *Children (Basel)* 2021;8(2):109. <https://doi.org/10.3390/children8020109>
- Ghafoor T, Khalil S, Farah T, Ahmed S, Sharif I. Prognostic factors in childhood acute myeloid leukemia; Experience from a developing country. *Cancer Rep (Hoboken)* 2020;3(5):e1259. <https://doi.org/10.1002/cnr.1259>
- Boztug H, Mühlegger N, Glogova E, Mann G, Urban C, Meister B, et al. Development of treatment and clinical results in childhood AML in Austria (1993-2013). *Memo* 2014;7(1):63-74. <https://doi.org/10.1007/s12254-014-0135-y>
- Czogała M, Balwierz W, Pawińska-Wąsikowska K, Książek T, Bukowska-Strakova K, Czogała W, et al. Advances in the first line treatment of pediatric acute myeloid leukemia in the Polish pediatric leukemia and lymphoma study group from 1983 to 2019. *Cancers (Basel)* 2021;13(18):4536. <https://doi.org/10.3390/cancers13184536>
- Gupta S, Bonilla M, Fuentes SL, Caniza M, Howard SC, Barr R, et al. Incidence and predictors of treatment-related mortality in paediatric acute leukaemia in El Salvador. *Br J Cancer* 2009;100(7):1026-31. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604895>
- Zengin E, Sarper N, Aylan Gelen S, Demirsoy U, Karadoğan M, Çakı Kılıç S, et al. High infection-related mortality in pediatric acute myeloid leukemia without preventive antibiotics and antifungals: Retrospective cohort study of a single center from a middle-income country. *Turk J Haematol* 2017;34(4):340-4. <https://doi.org/10.4274/tjh.2017.0052>

22. Inaba H, Fan Y, Pounds S, Geiger TL, Rubnitz JE, Ribeiro RC, et al. Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. *Cancer* 2008;113(3):522-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.23581>
23. Hu Y, Chen A, Gao L, He H, Jiang S, Zheng X, et al. Minimally myelosuppressive regimen for remission induction in pediatric AML: Long-term results of an observational study. *Blood Adv* 2021;5(7):1837-47. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003453>
24. Rasche M, Zimmermann M, Steidel E, Alonzo T, Aplenc R, Bourquin JP, et al. Survival following relapse in children with acute myeloid leukemia: A report from AML-BFM and COG. *Cancers (Basel)* 2021;13(10):2336. <https://doi.org/10.3390/cancers13102336>
25. Arslantaş E, Bayram C, Odaman Al I, Uysalol E, İribaş A, Akı H, et al. A rare cause of paraplegia: Myeloid sarcoma. *Turk J Haematol* 2018;35(3):206-7. <https://doi.org/10.4274/tjh.2017.0423>
26. Samborska M, Derwich K, Skalska-Sadowska J, Kurzawa P, Wachowiak J. Myeloid sarcoma in children - diagnostic and therapeutic difficulties. *Contemp Oncol (Pozn)* 2016;20(6):444-8. <https://doi.org/10.5114/wo.2016.65602>
27. Ganzel C, Lee JW, Fernandez HF, Paietta EM, Luger SM, Lazarus HM, et al. CNS involvement in AML at diagnosis is rare and does not affect response or survival: Data from 11 ECOG-ACRIN trials. *Blood Adv* 2021;5(22):4560-8. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004999>
28. Felix A, Leblanc T, Petit A, Nelkem B, Bertrand Y, Gandemer V, et al. Acute myeloid leukemia with central nervous system involvement in children: Experience from the French protocol analysis ELAM02. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(1):43-7. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001034>