

Zdravljenje in preživetje otrok z AML v Sloveniji v obdobju od leta 1991 do 2010

Treatment and survival of children with AML in Slovenia in the period from 1991 to 2010

Orjana Velikonja, Milica Stefanovič, Vladan Rajić, Janez Jazbec

KO za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana, Bohoričeva 20, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Orjana Velikonja, dr. med., Milica Stefanovič, dr. med., KO za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana, Bohoričeva 20, Ljubljana

Ključne besede:

akutna mieloblastna levkemija, zdravljenje, preživetje

Key words:

acute myeloid leukemia, treatment, survival

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81 supl 2: II-224-32

Prispelo: 10. apr. 2012,
Sprejeto: 16. maj 2012

Izvleček

Izhodišča: Predstavljamo pregled zdravljenja in preživetja otrok z akutno mieloblastno levkemijo (AML) v Sloveniji 1991–2010.

Metode: Zbrali smo demografske podatke, podatke o času in poteku zdravljenja. Ocenjevali smo delež remisij (R), čas preživetja brez dogodka (PBD), pojavnost ponovitve bolezni (PB), sekundarnih novotvorb (SN), sekundarne AML, delež bolnikov, zdravljenih s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC), in vzroke smrti. Ocenili smo dvo- in petletno celokupno preživetje (2CP, 5CP), ju primerjali glede na starostne skupine, skupini tveganja in prisotnost remisije.

Rezultati: Zdravili smo 50 bolnikov, 18 dečkov (36 %) ter 32 deklic (64 %). Sekundarno AML so imeli štirje bolniki. S PKMC smo zdravili 18 bolnikov (36 %), od tega 9 v prvi remisiji.

2CP je bilo pri vseh bolnikih $63,7 \pm 6,8$ %, 5CP pa $55,0 \pm 7,2$ %. Razlike v 2CP in 5CP med starostnimi skupinami (0–5 let, 6–10 let in več kot 10 let) ni bilo. Vsi bolniki s standardnim tveganjem (SR) so živeli več kot dve leti, v skupini z velikim tveganjem (HR) pa je bilo 2CP $56,7 \pm 7,7$ %. Preživetje se je med skupinama tveganja pomembno razlikovalo ($p=0,05$). Prisotnost remisije je bila pomembna pri napovedi izida bolezni ($p=0,01$). 2CP je bilo pri bolnikih v remisiji $77,8 \pm 7,4$ %, 5CP pa $63,8 \pm 8,8$ %. Pri bolnikih, kjer remisije nismo dosegli, je bilo 2CP enako 5CP ($37,5 \pm 12,1$ %). 2CP pri bolnikih s PKMC v 1. remisiji je bilo 62 %. Pri 17 bolnikih (34 %) je prišlo do PB. Umr-

lo je 23 bolnikov (64 %), od tega 14 (61 %) zaradi napredovanja bolezni.

Zaključki: Rezultati zdravljenja AML našega centra so primerljivi z rezultati drugih evropskih centrov. Preživetje je bilo boljše v skupini s SR ter pri bolnikih, ki so pred drugim blokom kemoterapije dosegli remisijo. Statistično pomembnega izboljšanja v preživetju v zadnjih 20 letih nismo dokazali, smo pa opazili trend izboljšanja preživetja v opazovanem času.

Abstract

Background: A review of treatment and survival of children with acute myeloid leukemia (AML) in Slovenia between the years 1991 and 2010.

Methods: We collected demographic data and the data about timing and course of treatment. We monitored the presence of remission (R), event-free survival (EFS), the incidence of recurrence of the disease (RD), secondary neoplasms (SN), secondary AML, the proportion of patients treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and causes of death. We estimated two- and five-year survival (2OS, 5OS), compared them by age group, risk group and the presence of remission.

Results: 50 patients, 18 boys (36 %) and 32 girls (64 %) were treated. Four patients had secondary AML. 18 patients (36 %) were treated with HSCT, 9 in the first remission. 2OS in all patients was $63,7 \pm 6,8$ %, 5OS was $55,0 \pm 7,2$ %. There was no difference in 2OS and 5OS between age groups

(0–5 years, 6–10 years, more than 10 years). All patients with standard risk (SR) lived more than two years; 2OS in high-risk (HR) patients was $56.7 \pm 7.7\%$. The difference in survival between the risk groups was significant ($p = 0.05$). The presence of remission was important for prediction of the outcome of the disease ($p = 0.01$). 2OS of $77.8 \pm 7.4\%$ was archived in patients in remission, 5OS was $63.8 \pm 8.8\%$. In patients who failed to achieve remission 2OS and 5OS were the same ($37.5 \pm 12.1\%$). 2OS was 62% in patients who underwent HSCT in the first remission. 17 patients

(34%) had RD. 23 patients (64%) died, 14 (61%) due to progression of AML.

Conclusions: Our results of AML treatment are comparable with the results from other European centers. Overall survival was better in the standard risk (SR) group and in patients who achieved remission after the initial cycle of chemotherapy. We observed a trend of overall survival improvement in the observation period, which was not statistically significant.

Uvod

Akutna mieloblastna levkemija (AML) je heterogena skupina malignih mielocitnih novotvorb, za katere je značilna klonska proliferacija blastnih celic mieloične vrste in zmanjšano nastajanje normalnih krvnih celic.¹ Čeprav je AML predvsem bolezen odraslih z mediano starosti 65 let,² je v otroški populaciji druga najpogostejša oblika levkemije (15–20% vseh levkemij).³ Relativna pogostost AML je v starostni skupini do 10 let 13–14%, v obdobju od 15–19 let pa se poveča na 36%.⁴ AML je pri otrocih in mladostnikih v primerjavi z akutno limfoblastno levkemijo (ALL) redkejša, kljub temu pa je vzrok za več kot eno tretjino smrti zaradi levkemij v tej populaciji.¹ Po poročilih Svetovne zdravstvene organizacije ima AML v celem svetu stabilno incidenco, ki je ocenje-

na na 5–9 primerov na milijon prebivalcev na leto.³

Izid zdravljenja otrok z AML se je znatno izboljšal v zadnjih treh desetletjih.¹ Izboljšanje smo dosegli z vključevanjem pediatričnih bolnikov v klinične študije, z bolj intenzivnim zdravljenjem (vključno s presaditvijo krvotvornih matičnih celic) ter z izboljšanjem podpornega zdravljenja.¹ Stopnja ozdravitve otrok z AML še vedno zaostaja za stopnjo ozdravitve otrok z ALL in po različnih podatkih znaša med 41 in 75%.^{1,3,7,14} Glavni razlogi za neuspeh zdravljenja so ponovitve bolezni ter smrti, povezane z zdravljenjem.¹

Želeli smo pripraviti pregled nad zdravljenjem in preživetjem otrok z AML v Sloveniji v zadnjih 20 letih in naše podatke primerjati s podatki drugih centrov, ki pri zdravljenju uporabljajo enake ali podobne protokole.

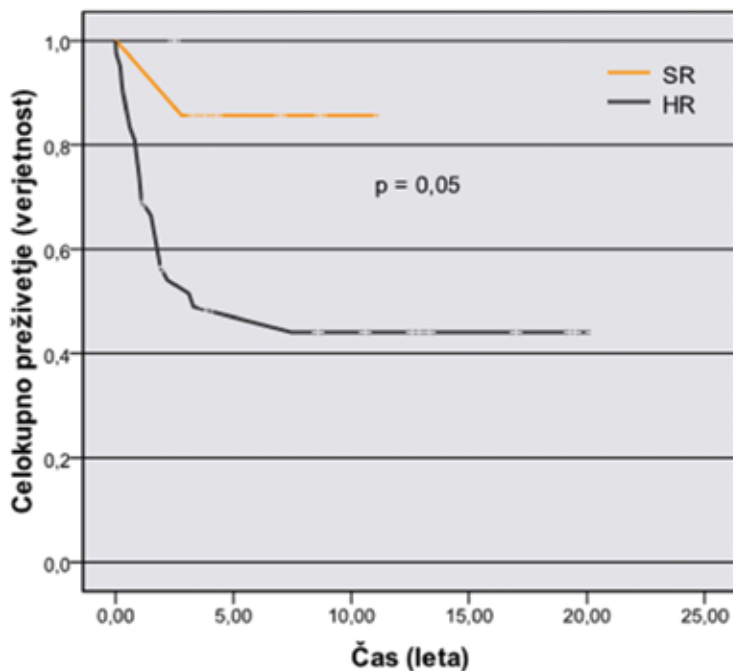
Materiali in metode

V študijo smo vključili otroke in mladostnike, ki so se zdravili zaradi akutne mieloblastne levkemije v Sloveniji v obdobju od 1991 do 2010. Vsi so bili zdravljeni na oddelku za otroško hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike v Ljubljani (KOOHO).

Iz oddelčnega registra bolnikov, popisov hospitalnih obravnav ter Registra raka Republike Slovenije smo zbrali osnovne demografske podatke, podatke o podtipu bolezni po klasifikaciji FAB, protokolu zdravljenja, remisiji po prvem ciklusu kemoterapije, pojavnosti ponovitve bolezni (PB), sekundarnih novotvorbah (SN), pojavnosti

Tabela 1: Demografske značilnosti bolnikov in dejavniki ob diagnozi. MDS – mielodisplastični sindrom; AML – akutna mieloblastna levkemija; M – moški spol; Ž – ženski spol.

	Število (%)
Skupaj bolnikov	50 (100)
Spol	
M	18 (36)
Ž	32 (64)
Starost ob diagnozi	
< 5 let	16 (32)
5–10 let	9 (18)
> 10 let	25 (50)
MDS pred pojavom AML	3 (6)
Downov sindrom	3 (6)
Sekundarni AML	4 (8)



Slika 1: Ocena CP glede na skupino tveganja (Log rank test; $p=0,05$). SR – skupina s standardnim tveganjem; HR – skupina z velikim tveganjem

AML kot sekundarne novotvorbe, pojavnosti MDS pred AML ter času zadnje kontrole ali času smrti. V omenjenem obdobju smo bolnike zdravili po standardiziranih protokolih BFM AML, in sicer po protokolih BFM AML 83, 93, 98 in 04. V skladu z merili omenjenih protokolov smo bolnike razporedili v skupini s standardnim (SR) ali velikim tveganjem (HR). V skupino SR smo uvrstili bolnike, ki so imeli:

- po klasifikaciji FAB AML tipa M1 ali M2 s prisotnimi Auerjevimi paličicami, M3 ali M4eo, ali;
- v levkemičnih celicah prisotno mutacijo t(8;21), t(15;17) ali inv(6);

Tabela 2: Zdravljenje in potek bolezni. SR – skupina s standardnim tveganjem; HR – skupina z velikim tveganjem; PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic

	Število (%)
Skupina tveganja	
SR	8 (16)
HR	42 (84)
Doseženost remisije (pred 2. blokom kemoterapije)	32 (64)
Zdravljenje s PKMC	18 (36)
v 1. remisiji	9 (18)
v 2. remisiji	9 (18)
Ponovitev bolezni	17 (34)
Sekundarne novotvorbe	1 (2)

- in je bila 15. dan zdravljenja v kostnem mozgu prisotna remisija.

V skupino HR smo uvrstili tiste bolnike, ki niso izpolnjevali pogojev za uvrstitev v skupino SR, ter bolnike, ki so imeli prisotno mutacijo notranje tandemske duplikacije v genu FLT3 (FLT3/ITD).

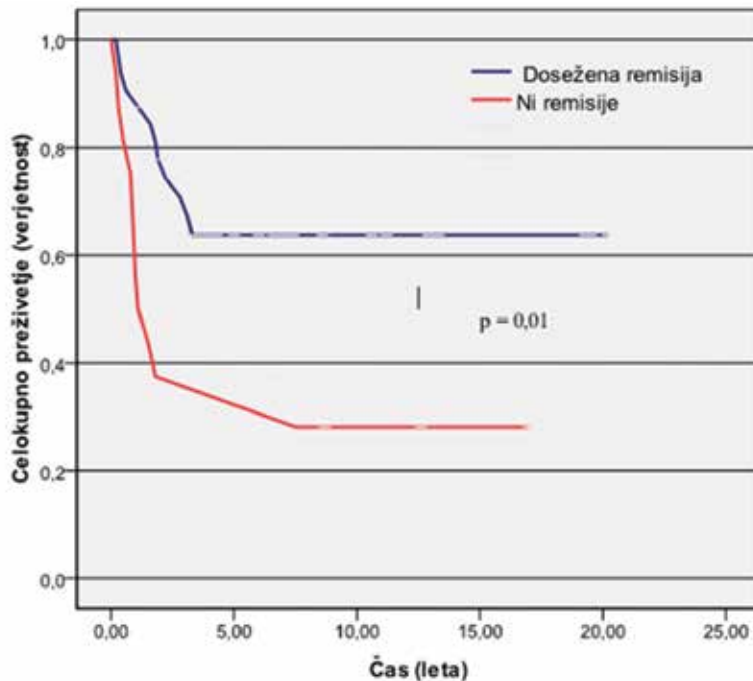
V študiji smo spremljali oceno remisije pred drugim blokom zdravljenja (R), 2-letno (2CP) in 5-letno celokupno preživetje (5CP) \pm vrednost standardnega odklona, 2-letno (2PBD) in 5-letno preživetje brez dogodka (5PBD) \pm vrednost standardnega odklona, pojavnost PB, pojavnost SN in sekundarne AML. Prisotnost R smo ocenjevali morfološko, pri čemer smo R opredelili kot stanje, ko je delež blastov v razmazu kostnega mozga zmanjšan na 5 % ali manj. Preživetje brez dogodka smo opredelili kot čas od postavitve diagnoze do ponovitve bolezni, smrti, pojava sekundarne neoplazme ali datuma zadnje kontrole. Celokupno preživetje smo definirali kot čas od postavitve diagnoze do datuma zadnje kontrole ali smrti. CP in PBD smo ocenjevali glede na starostno skupino, skupino tveganja, prisotnost remisije pred drugim blokom kemoterapije ter glede na obdobje zdravljenja.

Opredelili smo delež bolnikov, ki smo jih zdravili s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) po 1. ali 2. remisiji, ter primerjali oceno preživetja pri bolnikih, ki smo jim opravili presaditev po 1. remisiji, s tistimi, ki presaditve niso imeli. Opredelili smo tudi vzroke smrti.

Pri statistični analizi smo uporabili program SPSS 18.0. Celokupno preživetje smo ocenjevali s pomočjo Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja. Razlike v krivuljah preživetja smo ugotavljali z Log rank testom, pri čemer smo razliko opredelili kot statistično pomembno pri vrednosti $p \leq 0,05$.

Rezultati

V obdobju od leta 1991 do 2010 smo na KOOHO zdravili 50 otrok z AML. Od tega je bilo 18 dečkov (36 %) ter 32 deklic (64 %). Povprečna starost ob diagnozi je bila 9,6 let. V starostni razporeditvi bolnikov opazimo dva vrhova, prvi v starosti 2,5 let, drugi pa v starosti 15 let. AML se je pojavila kot se-



Slika 2: Ocena CP glede na prisotnost remisije pred drugim blokom kemoterapije. (Log rank test; $p = 0,01$)

kundarna neoplazma pri štirih bolnikih (8 %). Pred pojavom AML je bil pri treh bolnikih ugotovljen mielodisplastični sindrom (MDS). Pri bolnikih z MDS v otroški dobi je bil prehod v AML hiter (v povprečju 0,2 leti), pri MDS v adolescenci (1 bolnik) pa daljši (1,3 leta). Bolniki z Downovim sindromom so bili trije (6 %) (Tabela 1).

Bolnike smo zdravili po protokolih BFM AML 83 (6 bolnikov), 93 (11 bolnikov), 98 (26 bolnikov) in 04 (5 bolnikov). Dva bolnika smo zdravili po prilagojenem protokolu BFM AML, prvega zaradi osnovne bolezni (Fanconijev sindrom), drugega zaradi predhodnega zdravljenja germinoma centralnega živčnega sistema. Dva bolnika sta bila zdravljeni zaradi refraktarne anemije s presežkom blastov (RAEB), od tega smo enega zdravili samo s PKMC. V skupino SR smo vključili 8 bolnikov (16 %), 42 bolnikov (84 %) je bilo v skupini HR. S PKMC smo zdravili skupaj 18 bolnikov (36 %), od tega 9 v 1. remisiji in 9 v 2. remisiji. Pri 17 bolnikih (34 %) se je pojavila ponovitev bolezni (PB), v časovnem razponu od 0,4 do 4,0 let po postavitvi diagnoze AML (povprečje 1,4 let). Pojav sekundarne neoplazme smo opazili pri enem bolniku, ki je 1,7 leta po postavljeni diagnozi zbolel za Hodgkinovim limfomom (Tabela 2).

CP in PBD smo ocenjevali glede na starost ob diagnozi, skupino tveganja in prisotnost remisije po končanem prvem bloku kemoterapije (Tabela 3).

Glede na starost nismo ugotovili statistično pomembne razlike v CP ($p = 0,64$) in PBD ($p = 0,76$). V skupini SR so vsi bolniki živeli več kot dve leti od postavitve diagnoze. CP bolnikov med skupinama tveganja ni bilo statistično pomembno ($p = 0,05$) (slika 1). V skupini SR opazimo tudi boljše PBD v primerjavi s skupino HR, vendar razlika ni statistično pomembna ($p = 0,06$). Remisijo po začetnem bloku zdravljenja je doseglo 32 bolnikov (64 %). Bolniki, ki so dosegli remisijo, so imeli boljše CP in PBD (Slika 2).

Pri bolnikih, zdravljenih v obdobju od leta 1991 do 2000, je ocena 5CP $45 \pm 11,1$ %, v obdobju od leta 2001 do 2010 pa $62,3 \pm 9,0$ % ($p = 0,29$) (Slika 4). Ocena 2CP bolnikov, ki so imeli PKMC po doseženi 1. remisiji, je bilo $65 \pm 7,5$ %, v primerjavi z ostalimi bolniki, kjer je bila ocena 2CP $64,8 \pm 16,5$ % ($p = 0,58$).

V času sledenja je umrlo 23 bolnikov (46 %). Pogostost vzrokov smrti prikazuje Slika 3.

Razpravljanje

AML kot duga najpogostejša levkemija pri otrocih in mladostnikih je pomembna maligna bolezen v tej starostni skupini. Za zdravljenje AML se v svetu uporabljajo protokoli različnih onkoloških skupin in po poročilih vseh se je preživetje otrok z AML od 60. let prejšnjega stoletja naprej pomembno izboljševalo.^{5,6} Čeprav trend izboljšanja preživetja otrok in mladostnikov z AML nedvomno obstaja, še vedno ni primerljiv z uspehom, ki smo ga dosegli v zdravljenju ALL.^{3,7} K boljšemu preživetju je predvsem prispeval začetek uporabe shem zdravljenja, ki so standardizirane in oblikovane v mednarodnih študijah.^{5,6} V Sloveniji smo sledili sodobnim trendom zdravljenja AML in v času sledenja (1991–2010) vključevali vse novo zbolele v protokole BFM-AML. S tem smo dosegli rezultate zdravljenja in preživetja naših bolnikov, ki so primerljivi z drugimi svetovnimi centri, ki uporabljajo iste ali podobne protokole.

Med 50 bolniki, ki smo jih v obdobju od 1991 do 2010 zdravili za AML, je bilo nekoliko več deklic (64 %) kot dečkov (36 %), čeprav se v literaturi incidenca AML med spoloma ne razlikuje pomembno.⁴ Prave razlage, zakaj v naši skupini bolnikov z AML prevladujejo deklice, nimamo. Mediana starosti ob postavitvi diagnoze je bila 10,2 leti, najmlajši bolnik je imel le 10 dni, najstarejši pa 18 let. Po podatkih iz literature se incidenca AML s starostjo spreminja. Medtem ko je ALL najpogostejša v starostni skupini 2–3 let in nato naglo upada, je AML najpogostejša do drugega leta življenja, z vrhom incidence v drugem letu 11 primerov na milijon prebivalcev na leto. Najnižja incidenca je v starosti 9 let, nato se počasi viša in v adolescenci doseže incidenco 9 primerov na milijon prebivalcev na leto. V drugem desetletju življenja predstavlja AML tako 36 % vseh levkemij.^{4,6} Tudi mi smo v skupini naših bolnikov opazali dva vrhova v pojavnosti AML, in sicer v starosti 2,5 in 15 let.

Z intenzifikacijo kemoterapije drugih malignih bolezni so opazali porast pojavnosti sekundarnih AML, ki se po različnih raziskavah pojavi pri do 6,7 % otrok, ki so že bili zdravljeni zaradi maligne bolezni.^{3,6,8} V naši študiji smo opazovali pojav AML kot sekundarne neotvorbe v štirih primerih (8 %), kar je glede na majhen vzorec, primerljivo s podatki iz literature. Pri dveh bolnikih je bila primarna neoplazma ALL, pri enem osteogeni sarkom in pri enem bolniku germinom.

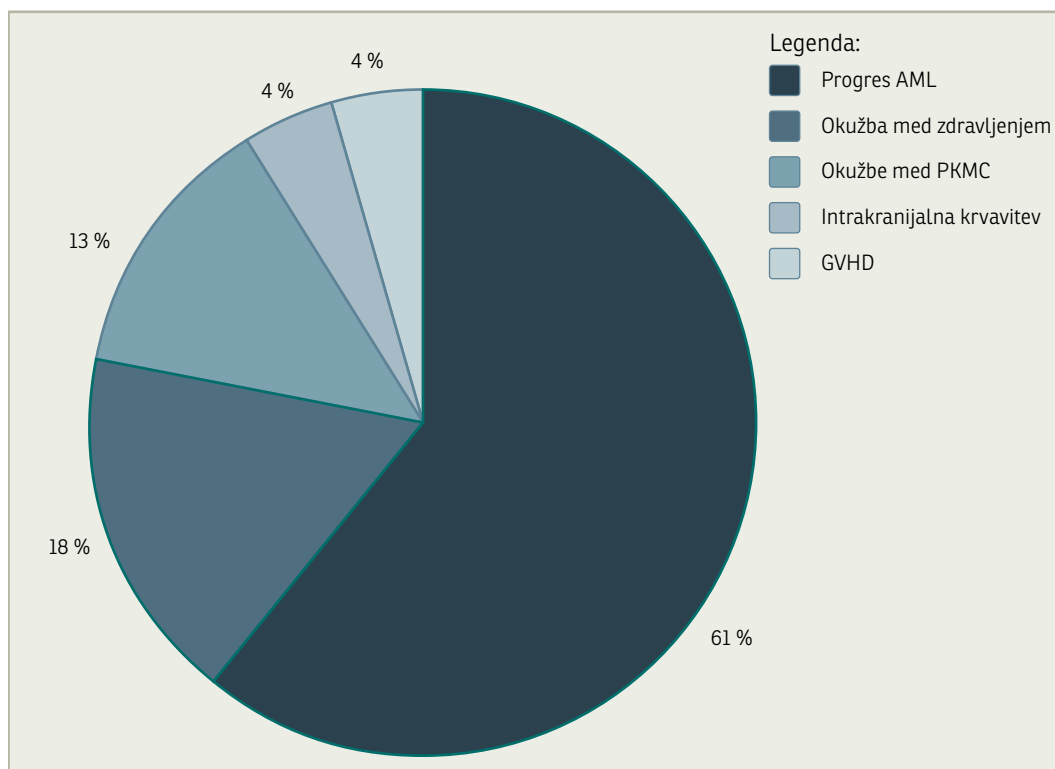
Znano je dejstvo, da so otroci z Downovim sindromom bolj dovzetni za nekatere bolezni. Med njimi je tudi AML. V času sledenja so bili novo zboleli otroci z Downovim sindromom trije. Vsi otroci s trisomijo kromosoma 21 so zaradi povečane občutljivosti na kemoterapevtike, predvsem na citarabin, uvrščeni v skupino SR in imajo dobro napoved izida. Vsi bolniki z Downovim sindromom, uvrščeni v študijo POG 8498, so preživeli, v drugih študijah, pa je bilo PBD pri teh bolnikih 75–80 %, kar je še vedno več kot PBD pri ostalih bolnikih z AML. Znano je tudi, da je pri otrocih z Downovim sindromom najpogostejši tip AML po klasifikaciji FAB M7.⁹ Omenjeni podatki so primerljivi z našimi rezultati: 2 od 3 otrok z Downovim sindromom sta imela podtip M7, prav tako nobeden v času sledenja ni imel relapsa bolezni.

MDS je v populaciji otrok in mladostnikov redka maligna bolezen (1–5,5 % vseh malignomov v tej skupini) in je po svojih kliničnih in epidemioloških karakteristikah drugačna bolezen kot MDS pri odraslih. V 90. letih prejšnjega stoletja je bila pri tej skupini bolnikov na mestu intenzivna KT (po protokolu za AML).¹⁰ Ker ima nezdravljen MDS zelo slabo napoved izida, je po sodobnih priporočilih zdravljenje izbire PKMC, ki jo opravimo v najkrajšem času po postavitvi diagnoze. Intenzivna kemoterapija pred PKMC se svetuje samo pri bolnikih, pri katerih je MDS že prešel v AML.^{11,12} Med našimi bolniki sta dva imela RAEB in sta oba

Tabela 3: Celokupno preživetje in preživetje brez dogodka glede na starost, skupino tveganja in prisotnost remisije po začetnem bloku zdravljenja. SR – skupina s standardnim tveganjem; HR – skupina z velikim tveganjem; 2CP – 2-letno celokupno preživetje; 5CP – 5-letno celokupno preživetje; 2PBD – 2-letno preživetje brez dogodka; 5PBD – 5-letno preživetje brez dogodka; SD – standardna deviacija; p – p vrednost.

	2CP ± SD (%)	5CP ± SD (%)	p	2PBD ± SD (%)	5PBD ± SD (%)	p
Vsi bolniki	63,7 ± 6,8	55,0 ± 7,2	/	59,8 ± 7,0	52,4 ± 7,3	/
Starost						
< 5 let	62,5 ± 12,1	49,2 ± 12,7	0,64	56,3 ± 12,4	50,0 ± 12,5	0,76
5–10 let	77,8 ± 13,9	64,8 ± 16,5		66,7 ± 15,7	66,7 ± 15,7	
> 10 let	59,5 ± 9,9	55,2 ± 10,1		60,0 ± 9,8	49,8 ± 10,5	
Skupina tveganja						
SR	100	85,7 ± 13,2	0,05	87,5 ± 11,7	87,5 ± 11,7	0,06
HR	56,7 ± 7,7	49,0 ± 7,8		54,5 ± 7,7	45,7 ± 8,0	
Remisija						
Da	77,8 ± 7,4	63,8 ± 8,8	0,01	71,5 ± 8,1	64,3 ± 8,7	0,01
Ne	37,5 ± 12,1	37,5 ± 12,1		37,5 ± 12,1	30,0 ± 11,8	

Slika 3: Vzroki smrti. AML – akutna mieloblatna levkemija; PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic; GVHD – bolezen presadka proti gostitelju



živa. Ena bolnica z Downovim sindromom se je zaradi osnovne bolezni zdravila samo s KT, drugi je bil zdravljen s PKMC. Oba bolnika, ki sta pred AML imela MDS, sta bila transplantirana in sta umrla zelo hitro po prehodu MDS v AML, eden zaradi napredovanja bolezni (0,5 leta po AML), drugi zaradi zapletov PKMC (1 leto po AML).

2-letno celokupno preživetje (2CP) $63,7 \pm 6,8$ in 5-letno celokupno preživetje (5CP) $55,0 \pm 7,2$ v naši študiji sta primerljivi z rezultati iz literature. Jeffrey in sod. v preglednem članku prikazujejo rezultate protokolov zdravljenja AML 13 nacionalnih skupin v času med leti 1988 in 2002, kjer je 5CP med 36 in 66 %. Najboljše rezultate sta imela Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology, NOPHO AML93 (1993–2001) in UK MRC AML13 (1995–2002).⁶ Childrens oncology group je objavil, da je bilo 5CP v populaciji belcev v protokolu CCG 2891 (1989–1996) 48 %, v protokolu pa CCG 2961 (1996–2002) 60 %. Novejše študije kažejo še boljše rezultate: 3CP v protokolu NOPHO AML 2004 (2004–2009) je bilo 69 %.¹³ Najboljše rezultate preživetja so objavili Tsukimoto in sod. v svoji študiji, narejeni med letoma 2000 in 2002. V študiji, v kateri je bilo vključenih 260 otrok, starosti od 0 do 18

let, in so bili zdravljeni po japonskem protokolu AML99, je bilo 5CP 75,5 %. Za razliko od evropskih protokolov razvrščajo Japonci bolnike z AML v tri skupine s tveganjem samo na podlagi citogenetskih značilnosti, pri zdravljenju pa uporabljajo višje kumulativne odmerke citarabina in etoposida. Pri izbiri sheme indukcijskega zdravljenja pa upoštevajo tudi starost.¹⁴

Rezultati študij, ki so kot protokol zdravljenja uporabljale BFM AML, kažejo na trend zvišanja preživetja. Tako je bilo 5CP v protokolu BFM AML 78, 42 %, BFM AML 83 52 %, BFM AML 87 49 % in BFM AML 93 57 %.¹⁵ Kar se novejših študij tiče Creutzig in sod. v protokolu BFM AML 98 poročajo o še boljnjih rezultatih (5CP je 62 %).¹⁶ Tudi v analizi bolnikov, zdravljenih po BFM AML protokolih, opažamo trend izboljšanja preživetja v zadnjih dvajsetih letih, čeprav statistično pomembnega izboljšanja zaradi majhnega števila bolnikov in krajšega časa sledenja nismo uspeli prikazati (Slika 4). Poročila BFM AML protokolov omenjajo kot vzroke za izboljšanja preživetja predvsem boljše podporno zdravljenje zapletov ter uvedba citarabina v visokih odmerkih pri bolnikih v skupini s HR.¹⁵

Starost kot neodvisni napovedni dejavnik pri otrocih in mladostnikih z AML ni povsem jasno opredeljena. Retrospektivna študija dveh ameriških onkoloških centrov kaže na slabše CP in pogostejše pojavljanje PB pri otrocih, starejših od 10 let.¹⁷ V isti starostni skupini opažajo tudi višjo smrtnost med indukcijskim zdravljenjem in v fazi prve remisije v primerjavi z mlajšimi otroki.¹⁸ Creuzig in sod. poročajo o slabšem izidu AML med adolescenti (13–21 let) in mlajšimi odraslimi (21–30 let), pri katerih opažajo manjše pojavljanje napovedno ugodnih genetskih mutacij in nižji odstotek dosežene remisije po indukcijskem zdravljenju.¹⁹ Tudi zapleti v povezavi s PKMC (predvsem bolezen presadka proti gostitelju) naj bi bili pogostejši pri otrocih, starejših od 10 let.²⁰ Po drugi strani Schoch in sodelavci ugotavljajo napovedno vrednost starosti le pri bolnikih, starejših od 50 let, ne pa pri otrocih in mladostnikih.²¹ Japonska študija prav tako ni potrdila vpliva starosti na izid bolezni pri otrocih z AML.²² V naši analizi opažamo sicer nižji oceni 5CP in 5PBD pri bolnikih, starejših od 10 let, v primerjavi z bolniki, starimi od 5 do 10 let, vendar statistično pomembnih razlik ni (Tabela 1). Podrobnejša analiza s primerjavo več spremenljivk zaradi majhnega števila bolnikov ni bila smiselna. Potrebne so nadaljnje študije, ki bi natančneje opredelile napovedno vrednost starosti na preživetje otrok z AML oziroma opredelile vzroke za domnevno slabše rezultate zdravljenja med starejšimi otroki (citogenetika, farmakodinamika kemoterapevtikov ipd.), predvsem pa možnosti novih terapevtskih režimov za izboljšanje preživetja (kondicioniranje zmanjšane intenzitete pri PKMC, tarčna zdravila ipd.).

CP med bolniki v skupini SR in HR se je pomembno razlikovalo (5CP v SR je $85,7 \pm 13,2$; 5CP v HR pa $49,0 \pm 7,8$; $p=0,05$). Podobne rezultate opisujejo tudi druge študije.^{14,15} Remisijo pred drugim ciklom kemoterapije, ki je eden od dejavnikov za razvrščanje v skupine tveganja, je v celotnem obdobju sledenja doseglo 64 % bolnikov. Remisija je bila pomembna pri napovedi CP ($p=0,01$) in PBD ($p=0,01$). Neposredno neugodna je bila odsotnost remisije, saj sta bila pri teh bolnikih tako CP kot tudi

PBD izrazito nižja kot v celotni populaciji bolnikov (Tabela 1). Bolniki, ki so bili ob diagnozi uvrščeni v skupino s SR in po začetnem bloku niso dosegli remisije, so bili premeščeni v skupino s HR. Tudi Kern in sod., ki so ocenjevali preživetje bolnikov z AML v protokolu AMLCG, ugotavljajo, da je delež blastov 16. dan zdravljenja (kot zvezna spremenljivka) neodvisen napovedni dejavnik preživetja in poleg citogenetike najpomembnejši.²³ To kaže, da so kljub stratifikaciji bolnikov v skupine tveganja le-te še vedno zelo heterogene, in nakazuje potrebo po novih merilih za razvrščanja bolnikov v skupine tveganja in prilagajanju zdravljenja pri bolnikih z visokim tveganjem.

V zadnjem času se veliko pozornosti posveča novim načinom za opredelitev zgodnjega odgovora na zdravljenje oziroma remisije, na podlagi katerega bi lahko prilagajali raven nadaljnega zdravljenja. Določanje t. i. minimalne preostale (rezidualne) bolezni (MRD) z molekularnimi metodami (PCR ali pretočno citometrijo) pri AML je, za razliko od ALL, še v povojih. Nekatere študije so pokazale, da lahko z zaznavanjem fuzijskih prepisov AML1-ETO in CBFbeta/MYH11 pri bolnikih z mutacijami t(8;21) in inv(6) prepoznamo tiste, ki imajo večje tveganje za recidiv bolezni,²⁴⁻²⁸ vendar pa je možnost določanja MRD v tem primeru omejena le na manjši delež bolnikov, ki ima v klonu prisotne omenjene mutacije. Tudi odkrivanje FLT3/ITD mutacije, ki je pri AML v otroški dobi prisotna pri približno 15 % bolnikov,²⁹ je kot način za določanje MRD vprašljivega pomena zaradi nestabilnosti tega označevalca v poteku bolezni.³⁰

Pri naših bolnikih smo se enako pogosto odločali za PKMC v 1. in 2. remisiji. Po presaditvi v 2. remisiji je v času sledenja živ le en bolnik. Preživetje v populaciji bolnikov, ki smo jim opravili presaditev v 1. remisiji, je 62 %, in se bistveno ne razlikuje od preživetja bolnikov, ki v 1. remisiji niso imeli presaditve. Podobne rezultate so pokazale študije, objavljene v literaturi. V japonski študiji AML99 so bili bolniki v skupini srednjega tveganja randomizirani glede na zdravljenje s PKMC. Študija je pokazala, da so imeli bolniki, ki so bili zdravljeni s presaditvijo, daljše preživetje brez bolezni, ne pa CP. V

njihovi naslednji študiji AML 05 je japonska skupina za levkemijo in limfome uvedla bolj ostre indikacije za PKMC. Podobne rezultate, glede na uspešnost transplantacije v zdravljenju AML, so objavili tudi NOPHO AML93 in MRC AML10.¹⁴ V preglednem članku, objavljenem leta 2010, upoštevajoč rezultate vseh večjih onkoloških skupin so Creutzig in sod. zaključili, da PKMC ni indicirana pri bolnikih z dobro prognozo in da ima pri zdravljenju bolnikov v skupini s HR nejasen pomen.³¹

Kljub izboljšanju preživetja otrok z AML v zadnjih desetletjih je umrljivost še vedno velika v primerjavi z ALL. Od naših otrok je v času sledenja umrlo 23 otrok (46 %). Večina (61 %) jih je umrla zaradi napredovanja bolezni, 31 % pa zaradi okužbe med zdravljenjem. Za nadaljnje izboljšanje preživetja otrok z AML je pomembno še naprej dvigovati raven podpornega zdravljenja med intenzivno kemoterapijo, opredelitev novih napovednih dejavnikov za razvrščanje bolnikov v skupine tveganja (citogenetika) ter usmerjeno zdravljenje predvsem bolnikov z velikim tveganjem. V uporabo prihajajo tarčna zdravila (gemtuzumab, inhibitorji tirozin kinaze, ...), s katerimi bi lahko dosegli večjo učinkovitost zdravljenja in zmanjšanje zapletov zdravljenja visoko intenzivne kemoterapije.^{6,32-34}

Literatura

1. Ching-Hong Pui. Childhood leukemias. Cambridge University Press; 2006.
2. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer* 2006; 107: 2099–107.
3. World health organization – Europe. Incidence of childhood leukemia. Fact sheet 4.1, December 2009, Code: RPG4_Rad_Ei.
4. Smith M, Gloeckler Ries L, Gurney J, Ross J. Leukemija. SEER Pediatric Monograph, National Cancer Institute: 17–34. Malkom
5. Woods, W. G. Curing childhood acute myeloid leukemia (AML) at the half-way point: Promises to keep and miles to go before we sleep. *Pediatric Blood & Cancer*, 46: 565–569. doi: 10.1002/pbc.20646.
6. Rubnitz J, Gibson B, Smith F. Acute Myeloid Leukemia. *Hematology/ Oncology Clinics of North America* 24 (2010) 35–63 doi: 10.1016/j.hoc.2009.11.008. JEFry
7. Avčin S, Prelog T, Kavčič M, Kitanovski L, Anžič J, Benedik Dolničar M, Rajič V, Zadravec Zaletel L, Debeljak M, Jazbec J. Zdravljenje akutne limfoblastne levkemije pri otrocih v Sloveniji. *Slovenska pediatrija* 2011; 18: 239–249.
8. Barnard DR, Lange B, Alonzo TA, Buckley J, Kobrinsky JN, Gold S, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children treated for cancer: comparison with primary presentation. *Blood* 2002 100: 427–434. sekundarni AML
9. Ravindranath Y. COMMENTARY Down Syndrome and Leukemia: New Insights Into the Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Pediatric Blood & Cancer* 2005; 44: 1–7.
10. Creutzig U, Bender-Gotze C, Ritter J, Zimmermann M, Stollmann-Gibbels B, Korholz D and Niemeyer C. The role of intensive AML-specific therapy in treatment of children with RAEB and RAEB-t. *Leukemia* 1998; 12: 652–659.
11. Hasle, H. and Niemeyer, C. M. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. *British Journal of Haematology*, 154: 185–195. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08724.x.
12. Tilak V, Sookmane DD, Gupta V, Shukla J. Myelodysplastic Syndrome. *Indian J Pediatr* 2008; 75 (7) : 729–732.
13. Abrahamsson J, Forestier E, Heldrup J, Jahnukainen K, et al. Response-Guided Induction Therapy in Pediatric Acute Myeloid Leukemia With Excellent Remission Rate. *J Clin Oncol* 2011; 29: 310–315. NOPHO
14. Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, Tabuchi K, et al. Risk-Stratified Therapy and the Intensive Use of Cytarabine Improves the Outcome in Childhood Acute Myeloid Leukemia: The AML99 Trial From the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4007–4013. Japanci
15. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005; 19: 2030–42.
16. Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, Graf N, et al. Less Toxicity by Optimizing Chemotherapy, but Not by Addition of Granulocyte Colony-

- Stimulating Factor in Children and Adolescents With Acute Myeloid Leukemia: Results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4499–4506.
17. Razzouk BI, Estey E, Pounds S, Lensing S, Pierce S, Brandt M, et al. Impact of age on outcome of pediatric acute myeloid leukemia: a report from 2 institutions. *Cancer* 2006; 106(11): 2495–502.
 18. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, Sandlund JT, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer* 2004; 101(7): 1677–84.
 19. Creutzig U, Büchner T, Sauerland MC, Zimmermann M, Reinhardt D, Döhner H, et al. Significance of Age in Acute Myeloid Leukemia Patients Younger Than 30 Years: A Common Analysis of the Pediatric Trials AML-BFM 93/98 and the Adult Trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer* 2008; 112: 562–71.
 20. Neudorf S, Sanders J, Kobrinsky N, Alonzo TA, Buxton AB, Gold S, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myelocytic leukemia in first remission demonstrates a role for graft versus leukemia in the maintenance of disease-free survival. *Blood* 2004; 103: 3655–61.
 21. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Büchner T, Hiddemann W, Torsten Haferlach The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups. *Haematologica* 2004; 89: 1082–90.
 22. Horibe K, Tsukimoto I, Ohno R. Clinicopathologic characteristics of leukemia in Japanese children and young adults. *Leukemia* 2001; 15: 1256–61.
 23. Kern W, Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Heinecke A, et al. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial.
 24. Goulden N, Virgo P, Grimwade G. Minimal residual disease directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: the time is now. *Br J Haematol* 2006; 134: 273–82.
 25. Perea G, Lasa A, Aventin A, et al. Prognostic value of minimal residual disease (MRD) in acute myeloid leukemia (AML) with favorable cytogenetics [t(8; 21) and inv(16)]. *Leukemia* 2006; 20: 87–94.
 26. Tobal K, Newton J, Macheta M, et al. Molecular quantitation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia with t(8; 21) can identify patients in durable remission and predict clinical relapse. *Blood* 2000; 95: 815–9.
 27. Guerrasio A, Pilatino C, De Micheli D, et al. Assessment of minimal residual disease (MRD) in CBFbeta/MYH11-positive acute myeloid leukemias by qualitative and quantitative RT-PCR amplification of fusion transcripts. *Leukemia* 2002; 16: 1176–8.
 28. Viehmann S, Teigler-Schlegel A, Bruch J, et al. Monitoring of minimal residual disease (MRD) by real-time quantitative reverse transcription PCR (RQ-RT-PCR) in childhood acute myeloid leukemia with AML1/ETO rearrangement. *Leukemia* 2003; 17: 1130–6.
 29. Meshinchi S, Stirewalt DL, Alonzo TA, et al. Structural and numerical variation of FLT3/ITD in pediatric AML. *Blood* 2008; 111: 4930–3.
 30. Kottaridis PD, Gale RE, Langabeer SE, et al. Studies of FLT3 mutations in paired presentation and relapse samples from patients with acute myeloid leukemia: implications for the role of FLT3 mutations in leukemogenesis, minimal residual disease detection, and possible therapy with FLT3 inhibitors. *Blood* 2002; 100: 2393–8.
 31. Niewerth D, Creutzig C, Bierings MB, Kaspers GJL. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116: 2205–2214.
 32. Burnett A, Kell WJ, Goldstone A, et al. The addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy for AML improves disease free survival without extra toxicity: preliminary analysis of 115 patients in the MRC AML15 trial. *Blood* 2006; 108: 13.
 33. Smith BD, Levis M, Beran M, et al. Single-agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103(10): 3669–76.
 34. Brown P, Meshinchi S, Levis M, et al. Pediatric AML primary samples with FLT3/ITD mutations are preferentially killed by FLT3 inhibition. *Blood* 2004; 104(6): 1841–9.