

Akut Lösemide Nüks Öngörüsünde Olası Şüpheli: Trombositopeni

The Probable Suspect in the Prediction of Relapse in Acute Leukemia: Thrombocytopenia

İpek Dokurel Çetin¹, Gül Nihal Özdemir², Tülin Tiraje Celkan³, Mehmet Sarper Erdoğan⁴, Hilmi Apak³

¹Balkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nöroloji Kliniği, Balıkesir, Türkiye

²İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İş Sağlığı ve Güvenliği Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Çocukluk çağında, akut lösemi hastalarında nüks gelişmesi sık olmamakla birlikte, mortalitesi yüksek bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda, çocukluk çağı akut lösemi hastalarının nüks riskinin öngörüsünde kolaylıkla kullanılabilir kan belirteçlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde, 20 yıllık süreçte akut lösemi tanısı alan 279 çocuğun verileri geriye dönük tarandı. Tüm verilerine ulaşılabilen 42 nüks gelişmiş ve 37 nüks gelişmemiş akut lösemi olgusu çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların, tanı esnasındaki ve takip sürecindeki kan sayımı belirteçleri ve fizik muayene bulguları geriye dönük olarak değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında, Mann-Whitney U ve T-test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise, Ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Nüks gelişen çocuk değerlendirildiğinde; yirmidört çocuk B-hücreli ALL, 10 çocuk T-hücreli ALL, 8 çocuk AML tanısı almıştı. Nüks gelişmeyen olguların ise; 26 çocuk B-hücreli ALL, 10 çocuk T-hücreli ve 1 çocuk AML tanısı almıştı. Remisyon sağlandıktan sonraki izlemde, nüks gelişen 24 hastada ve nüks gelişmeyen dokuz hastada trombositopeni görüldü. Tüm hastalar değerlendirildiğinde; remisyon sonrasında, trombositopeni görülen olgularda nüks gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Remisyon döneminde, ortalama 3.86 hafta devam eden trombositopeni görülen tüm hastalarda nüks geliştiği gözlemlenmiştir.

Sonuç: Çocukluk çağı akut lösemi hastalarının, remisyon dönemindeki izlemleri esnasında trombositopeni gözlenmesi, öncelikle tedavide kullanılan kemoteröpetiklerin ve olası gelişen infeksiyonların kemik iliğine olan etkisi ile açıklanabilir. Ancak, çalışmamız göstermiştir ki; remisyon dönemi sonrasında gelişen ve üç haftadan uzun süren trombositopeni varlığı nüks gelişiminin öngörüsünde, ulaşımı kolay bir kan belirteci olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Çocuk Lösemi; Nüks; Trombositopeni.

Abstract

Objective: Relapse is not common in patients with acute leukemia in childhood, however it is a serious complication with high mortality rate. We aimed to predict relapse among pediatric acute leukemia patients in remission by using complete blood parameters which are used routinely in clinical practice.

Materials and Methods: The data of 279 children diagnosed with acute leukemia in our clinic over a 20-year period were retrospectively reviewed. Forty two children relapsed and 37 children non-relapsed acute leukemia cases, all of whose data were available, were included in the study. Blood count parameters and physical examination findings at the time of diagnosis and during the follow-up were evaluated retrospectively in all patients. Mann-Whitney U and T-test were used for comparison of numerical variables. Chi-square test was used to compare categorical variables.

Results: In the relapse group; twenty-four children were diagnosed with B-cell ALL, 10 children with T-cell ALL, and eight children with AML. In non-relapse group; 26 children had B-cell ALL, 10 children were diagnosed with T-cell and one child had AML. Thrombocytopenia was observed in 24 patients for the relapse group, compared to nine children in non-relapse group. After remission, the risk of relapse was significantly higher in patients with thrombocytopenia than in patients without thrombocytopenia among both groups. During the remission period, relapse was observed in all patients with thrombocytopenia lasting for an average of 3.86 weeks.

Conclusion: Thrombocytopenia during the remission period of pediatric acute leukemia patients can be explained primarily by the effect of chemotherapeutic drugs used in treatment and possible infections on the bone marrow. We demonstrated that the presence of thrombocytopenia which develops after the remission period and lasts longer than three weeks can be used as an easy-to-access blood parameter in the prediction of relapse.

Key words: Child; Leukemia; Recurrence; Thrombocytopenia

Giriş

Akut lösemiler, hematopoetik kök hücrelerinin olgunlaşmasında duraklama ve neoplastik dönüşüm gösteren hücre klonlarının anarşik çoğalması ile karakterize bir kemik iliği hastalığıdır. Çocukluk çağının kötücül hastalıklarının % 25- 30 'unu oluşturur. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve Akut myeloid lösemi (AML) çocuklarda ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre çocuklarda akut lösemi sıklığı yılda 3.4/ 100.000 iken ülkemizde ALL 'nin 0- 14 yaş arasında insidansı 41.4/ 1.000.000 olarak bildirilmektedir (2,3). Çocukluk çağında ALL, AML' ye kıyasla beş kat daha sık gözlenmektedir ve tedavi yöntemlerinin gelişmesine rağmen; nüks AML hastalarında prognoz kötü seyredir (4).

Çocukluk çağı akut lösemi tanısı konulan hastalarda tedavi stratejileri belirlenirken prognoza yönelik sınıflandırmalar yapılır ve hastalar risk gruplarına uygun kemoterapi protokolleri ile tedavi edilirler. Ancak hematopoetik kök hücre transplantı dahil olmak üzere tüm tedavi protokollerine rağmen hastaların %25 'inde nüks saptanır. Nüks oranı az gibi görünse dahi çocukluk çağı lösemilerinin toplumda görülme sıklığının yüksek olmasından dolayı; gelişmiş ülkelerde nüks saptanan lösemiler, kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelir. Lösemi tedavisi altındayken nüks gelişimi, tedavi başarısızlığının esas nedenlerindedir (5). Akut lösemi hastaları, nüksün önlenmesi için idame tedavisine gereksinim duyarlar. Bu hastaların tedavilerinin idame ve remisyon dönemlerinde karşılaşılan kan sayımı değerlerindeki beklenmedik yüksek veya düşük seviyeler; olası infeksiyonlara veya kullanılan kemoterapötiklere bağlı olabildiği gibi, akut lösemi olgularında nüksün habercisi olarak da karşımıza çıkabilir. Bu çalışmamızda, akut lösemi tanılı hastaların remisyon dönemindeki izlemlerinde; nüks olgularının öngörüsünde, klinisyenlerin kullanılabilecekleri, ulaşımı kolay kan değerlerini belirlemeyi amaçladık.

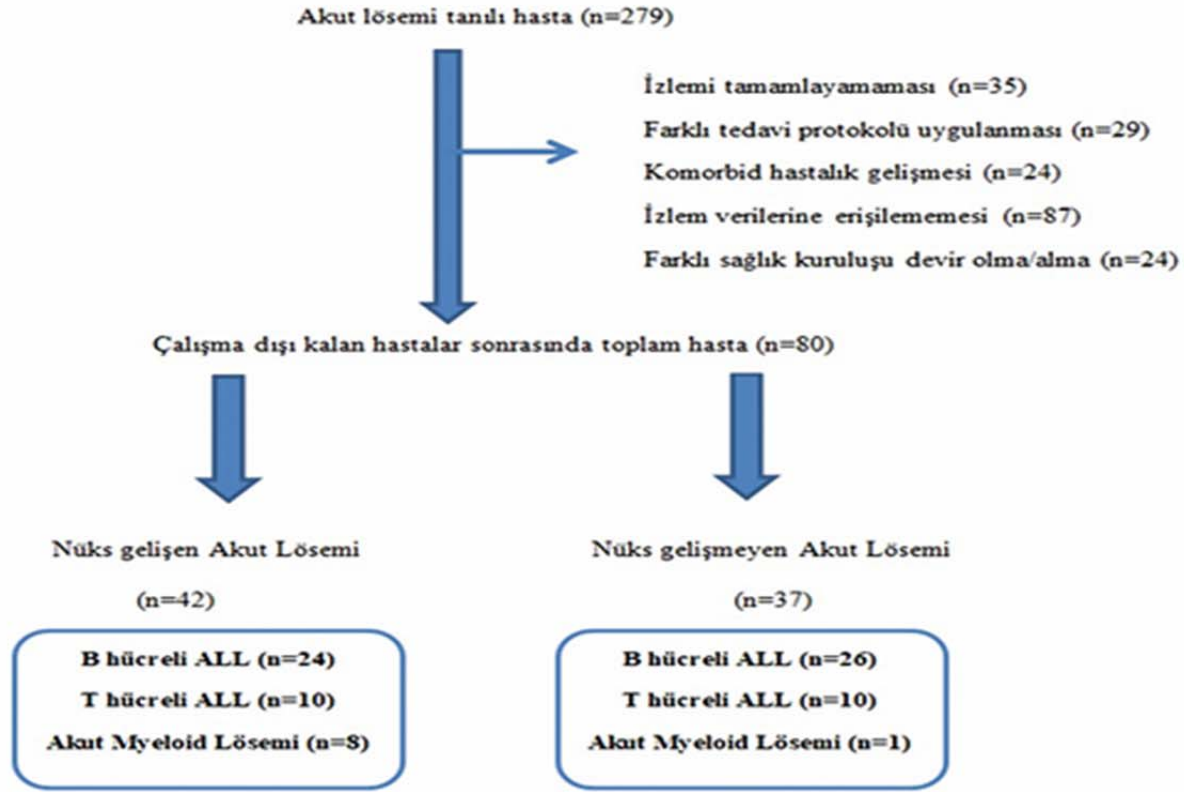
Gereç ve Yöntem

Hematoloji ve Onkoloji kliniğinde 1990- 2010 yılları arasında akut lösemi tanısı ile izlenmekte olan 279 hastanın verileri, hasta dosyaları ve elektronik sistem kayıtları incelenerek geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışma için etik kurul onayı, İstanbul Üniversitesi Cerrah Paşa Tıp Fakültesinin etik kurulu komitesinden alınmıştır (onay tarihi: 04.07.2014, sayısı: 83045809/ 604/01-01/114321). Çalışma Helsinki ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Akut lösemi

tanısı konulup remisyona giren ve sonrasında tekrar nüks saptanan 42 hasta ile remisyon sonrasında nüks saptanmayan 37 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 1). Türk Çocuk Akut lenfoblastik lösemi (ALL) protokolu (TRALL) BFM 2000 protokolünü tamamlayan ALL hastaları ile AML-BFM 2004 protokolünü tamamlayan AML hastaları izlemlerinde kaydedilen fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları incelendi. Tanı anında kemik iliği aspirasyonu yapılarak May Grünwald- Giemsa ile boyanıp ışık mikroskopunda morfolojik olarak incelendi ve FAB kriterleri uygulanarak kemik iliğindeki blast oranı yüzde olarak belirlendi. Aynı aspirasyondan hazırlanan kemik iliği yaymaları Hemopatoloji kliniğinde PAS, Sudan Black ve Myeloperoksidaz boyaları ile boyanarak tanı kesinleştirildi. Tanı anında hastaların kemik iliği aspirasyonu materyali flow sitometri yöntemi ile immünofenotipleme yapıldı. Hastalarda miyeloid işaretleyiciler (CD13, CD14 ve CD33) ve lenfoid işaretleyiciler (B hücre serisi için CD19, CD20, CD22, CD24 ve CD10; T hücre serisi için CD3, CD5, CD7) kullanıldı. Hastalar tanı anındaki lökosit sayısı, yaşı, 8. Gün periferik yayma blast sayısı, 33. Gün kemik iliği yanıtı, translokasyonuna bakılarak TRALL BFM 2000 protokolüne göre standart, orta ve yükek risk gruplarına ayrılmıştı. Hastalardan tam kan sayımı için etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA) tüpe alınan kan örnekleri Beckman Coulter LH780 cihazı kullanılarak incelendi. Total lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı yaşa göre standart değerler ile karşılaştırılarak belirlendi. İstatistiksel analiz için SPSS programı (20.0 sürümü, IBM Company, SPSS Inc.) kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma; kategorik değişkenler ise yüzde ve frekans değerleriyle ifade edildi. Sayısal değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında, şayet normal dağılım koşulları sağlanıyorsa t-testleri, normal dağılım koşulları karşılanmıyorsa Mann- Whitney U testleri uygulandı. Kategorik değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında Ki-kare testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak tanımlandı.

Bulgular

Araştırmamızın çalışma grubunu oluşturan 79 hastanın 29 'u kız, 50 'si erkek ve ortalama tanı yaşı 7.39 ± 4.14 yıl idi. Tüm olgular ele alındığında cinsiyet ve yaş grupları ile nüks gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı saptanmadı (sırasıyla $p = 0.110$ ve $p = 0.407$). Çalışmamıza uygun kriterleri karşılayan 79 hastanın 42'si nüks



Şekil 1. Çalışmanın akış şeması

Tablo 1. Hastaların immünofenotipik sınıflama ve prognoz belirteçlerinin karşılaştırılması

	Nüks (+) n=42		Nüks (-) n=37		P
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kız	12	28.6	17	46	>0.05
Erkek	30	71.4	20	54	
Yaş					
<10yıl	15	35.7	10	27	>0.05
>10yıl	27	64.3	27	73	
T(9,22)					
Yok	38	90.5	35	94.6	>0.05
Var	4	9.5	2	5.4	
T hücre fenotipi					
Yok	29	69	29	78.4	>0.05
Var	13	31	8	21.6	
Sitogenetik anomali					
Yok	38	90.5	27	73	>0.05
Var	4	9.5	10	27	

n: Olgu sayısı

lösemi (% 57.1 B hücreli ALL (n=24), % 23.9 T hücreli ALL (n=10), % 19 AML (n=8)) ve 37'si nüks saptanmayan lösemi hastalarından (% 70.3 B hücreli ALL (n=26), % 27 T hücreli ALL (n=10), % 2.7 AML (n=1)) oluşmaktaydı. ALL tanılı nüks olguların TRALL BFM 2000 protokolüne göre dağılımı; standart risk grubu (n=6, % 17.6), orta risk grubu (n=20, % 58.8) ve yüksek risk grubu (n=8, % 23.5) olarak ayrılmıştı. Tüm olguların prognozu belirleyen verilerinin karşılaştırılması Tablo 1' de sunulmuştur. Başvuru anındaki hastaların yaşlarının dağılımı karşılaştırıldığında; nüks saptanan olguların 15'inin (% 35.7) yaşları on yılın altında iken, 27 olgununki (% 64.3) on yılın üstündeydi. Nüks saptanmayan on olgunun (% 27) yaş dağılımı on yılın altında iken, 27 olgunun (% 73) yaş dağılımı on yılın üzerindedir. Nüks gelişen hastaların 4'ünde kötü prognoz kriterlerinden biri olan t(9,22) varlığı tespit edilirken, nüks gelişmeyen iki olguda gözlemlendi. T hücre fenotipi varlığı (CD3, CD5, CD7) nüks saptanan 13 hastada (% 31) tespit edilirken, 29 olguda (% 69) gözlenmemiştir. Nüks gelişmeyen sekiz hastada T hücre fenotipi gözlenirken, 29 olguda (% 78.4) gözlenmemiştir (p >0.513). Nüks gelişen olguların yalnızca dördünde sitogenetik anomali saptanırken, nüks gelişmeyen grupta on olguda saptanmıştır. Bunlar 46 XY,45 XX, 21. kromozomda hipodiploidi, diğer vakada 46 XX 45 XX 13. kromozomda hipotetraploidi, bir diğer vakada 46 XY 19. kromozomda hipodiploidi ve 46 XY 4.kromozomda hipodiploidi varlığını içermektedir. Hastaların immunfenotipik sınıflamaya göre sitopenilerinin dağılımı Tablo 2' de sunulmuştur. B hücreli ALL tedavisinin tamamlanmasının ardından poliklinik takibine alınan 50 olgunun izleminde; nüks gelişimi açısından trombositopeni ve nötropeni olması istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı göstermezken (sırasıyla p =0.164; p =0.602); lökopenisi olan olgularda nüks gelişim riski istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü (p =0.001). T hücreli ALL tanısı ile takip edilen 20 olgunun incelenen kan değerlerinin karşılaştırılmasında trombositopeni varlığı nüks gelişimini arttırırken (p =0.006) nötropeni ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı gözlenmedi (p=0.121). Lökopeni varlığı ise nüks gelişme riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürmekteydi (p=0.001). Akut myeloid lösemi (AML) tanılı dokuz hastanın izleminde ise, trombositopeni ve nötropeni varlığı ile nüks gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı gözlenirken, lökopeni ile anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0.029; p=0.008; p =0.486).

Tüm olguların tedavisinin tamamlanması sonrası izlemlerinde periyodik olarak değerlendirilen kan sayımı tetkiklerinin incelenmesi sonucunda, trombositopeni nüks olguların 24'ünde (%57.1) saptanırken, nüks saptanmayan olguların dokuzunda (% 24.3) gözlemlendi. Remisyonadaki lösemi olgularının tümü ele alındığında izleminde trombositopeni gözlenen hastalarda nüks gelişimi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0.003). Aynı hastaların poliklinik ziyaretlerindeki kan sayımında lökopeni, nüks gelişen olguların 12' sinde (% 28.6) saptanırken; nüks saptanmayan olguların 33'ünde (%89.2) gözlemlendi. Tüm olgular değerlendirildiğinde lökopeni varlığında, nüks gelişim riski istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (p=<0.001). Nötropeni, nüks gelişen olguların 32'sinde (% 76.2) gözlenirken, nüks gelişmeyen olguların 30'unda (%81.1) saptandı. Nötropeni ile nüks gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı gözlenmedi (p= 0.598) (Tablo 3). Trombositopeni gelişen ve nüks saptanmayan olguların tedavi başlangıcından itibaren trombositopeni geliştirdikleri zaman aralığı 8- 33 ay arasında olup ortalama süre 1.56 yıl, ortanca 1.67 yıldır (standart sapma 0.6 yıl). Nüks saptanan hastalarda ise tedavi başlangıcından itibaren trombositopeni geliştirdikleri zaman aralığı 3-132 ay arasında olup ortalama süre 25.13 ay, ortanca 14 ay idi (standart sapma 29.18 ay). Nüks olgular değerlendirildiğinde; nüks tanısı almadan ortalama 3.86 hafta öncesinde trombositopeninin başladığı belirlendi.

Tartışma

Kanser çocuklarda ölümlerin en sık ikinci nedeni, lösemi ise kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindedir. Akut lösemi hastalarında güncel tedavilerle beş yıllık sağkalım %90'a ulaşmaktadır. Nüks gelişiminin prognozu kötü etkilemesi ve mortaliteye neden olması, hastaların yakın tıbbi izlemini gerektirmektedir (5-7). Çocukluk çağı lösemilerinde nüks gelişiminin %15-20 oranında gözlemlendiği ve nüks gelişen olguların sonraki tedavi protokollerine daha dirençli olduğu bilinmektedir (8). Ülkemizde, Türk Çocuk Akut lenfoblastik lösemi protokolü (TRALL 2000) ile başlatılan çalışmada çocuklarda nüks oranı %15 olarak gözlemlenmiştir. Literatürde nüks öngörüsü için kesin kriterler belirlenmemiştir. Ancak yakınmalar ve kan sayımındaki anormal değerler nüks şüphesini akla getirerek kemik iliği incelemesi sonrası nüks tanısı konabilmektedir. Zaman zaman hastada kemoterapi etkisi veya enfeksiyona bağlı oluşan

Tablo 2: Hastaların immünofenotipik sınıflamaya göre sitopenilerinin dağılımı

	Nüks (+)		Nüks (-)		P
	n	%	n	%	
B hücreli ALL	24		26		
Trombositopeni(+)	11	45.8	7	26,9	0.164
Nötropeni (+)	20	83.3	23	88,4	0.602
Lökopeni (+)	7	29.1	24	92,3	0.001
T hücreli ALL	10		10		
Trombositopeni	7	70	1	10	0.006
Nötropeni	9	90	6	60	0.121
Lökopeni	-	-	9	90	0.001
AML	8		1		
Trombositopeni	6	75	-	-	0.029
Nötropeni	3	37.5	1	100	0.486
Lökopeni	5	62.5	-	-	0.008

n: Olgu sayısı, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut myeloid lösemi

Tablo 3: Tüm lösemi hastalarının izleminde sitopeni saptanma oranlarının karşılaştırılması

	Nüks (+)		Nüks (-)		p
	n	%	n	%	
Trombositopeni (+)	24	57.1	9	24.3	0.003
Trombositopeni (-)	18	42.9	28	75.7	
Lökopeni (+)	12	28.5	33	89.1	0.001
Lökopeni (-)	30	71.5	4	10.2	
Nötropeni (+)	32	76.1	30	81	0.598
Nötropeni (-)	10	23.9	7	18.9	

n: Olgu sayısı

kan sayımı değişiklikleri takip eden hekimin ve ailelerin kafa karışıklığına neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) kayıtlarına göre erkeklerde lösemi sıklığı kızlara göre 1,1- 1,4 kat fazladır (9). Shuster ve ark. (10) da çalışmalarında erkek hastalarda lösemi sıklığının yüksek olduğunu destekler. Bulgularımızda benzer olarak 279 akut lösemi olgusunun erkek / kız oranı 1.55/ 1 iken, araştırma için seçilen nüks olgularda cinsiyet dağılımı ağırlıklı olarak erkek cinsteydi (E:K = 2.5: 1). Literatürde tüm akut lösemi vakalarının yaklaşık % 85'i B- hücre orijinli iken; T hücreli ALL ise % 15 oranında görülmektedir. Çalışmamızda oluşturduğumuz örnekleme ise hastaların dağılımı % 63.3'ü B hücreli, % 25.3'i T hücreli ALL idi. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal SEER verilerine göre AML yüzdesi toplumda %4 oranında

gözlenmesine rağmen bizim örneklemede ise AML % 11.4 gibi yüksek orana tekabül etmekteydi (2). Nguyen ve ark. (11) çalışmalarında, nüks için risk faktörü olarak; erkek cinsiyet, yaşın<1 yaş veya ≥10 yaş olması, T hücre fenotipi ve tanı anında merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ve tanıdan sonraki nüksün zamanı ile nüksün yerini anlamlı bulmuştur. St. Jude Children's Research Hospital' da 1- 9 yaş olguların değerlendirmesinde; infantlar ve adölesanlara kıyasla tedaviyle daha iyi sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir (12). Araştırmamızda da nüks saptanan olguların, % 71.4'ünü erkek cins oluşturmaktaydı ve % 64'ünün yaşları on yılın üzerindeydi ancak bu fark tüm olgular ele alındığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Nüks saptanan hastaları, nüks zamanı ve nüks yerine göre grupladıkları Einsiedel ve ark. (13) çalışmalarında T hücre immunofenotipi varlığının ve nüksün erken dönemde gelişmesinin;

uzun dönem sağkalım açısından önemli prognostik faktörler olduğunu belirtmiştir. Goldberg ve ark. (14) ise uygun tedavi protokolleri uygulandığında T hücreli ve B hücreli ALL'de elde edilen sonuçların benzer olduğunu öne sürmekteyken; T hücreli ALL hastalarında, B hücreli ALL'ye kıyasla, erken nüks gelişimi ve izole MSS nüksü için risk faktörü olduğunu tanımlamıştır. Bir diğer çalışmada hiperlökositoz olmaksızın sadece T hücre immunofenotipinin bulunmasını prognostik belirteç olmadığını savunur (15). Çalışmamızın sonuçlarında T hücre immunofenotipi varlığı, nüks gelişen hastalarda % 31'inde, nüks gelişmeyen hastaların ise % 21.6'de saptanmasına rağmen; diğer vakalar ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Kromozomal anomalilerden biri olan anöploid, ALL' de prognostik belirteçtir. Kromozom sayısının 50'nin üzerinde olması olarak tanımlanan hiperdiploidi; iyi prognozun göstergesidir. Hipodiploidi ise, kromozom sayısının 46'nın altında olması olarak tanımlanır. ALL vakalarının %2-3'ünde gözlenir ve kötü prognoz ile ilişkilendirilir (16-18). Araştırma grubunda nüks saptanan ALL olguların %4'ünde hipodiploidi tespit edilirken; nüks saptanmayan olgularda % 27 oranında hipodiploidi varlığı tespit edilmiştir. Bu alanda daha büyük örneklem ile yapılacak gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Akut lösemi hastalarının takibinde; sitopeni gelişimi, lösemik hematopoezin normal hemopoetik farklılaşmayı etkilediğinin göstergesidir ve yaklaşımakta olan nüksün işareti olabilir. Fakat hastalarda kemik iliğine etki eden diğer nedenlerin de dışlanması gerekmektedir. Bunların başında infeksiyonlar gelir. Örneğin hematolojik maligniteleri olan hastalarda, Parvovirüs B19 infeksiyonunun neden olduğu şiddetli sitopeni; lösemik nükse bağlı sitopeniyi taklit edebilmektedir (19). Ayrıca uzamış lenfopeni ile febril nötropeni varlığı, akut lösemi tedavisi alan çocuklarda CMV infeksiyonlarını düşündürmelidir (20). Bunu destekleyen bir araştırmada, çocukluk çağı ALL'de kemoterapinin ardından uzamış sitopeni (ortalama 28 gün) varlığında, kemoterapi toksisitesi ile açıklanamayan durumlarda; CMV infeksiyonu açısından değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (21). Çalışmamızda remisyonda akut lösemi hastalarının poliklinik izleminde başka nedenlerle açıklanamayan 3 haftadan uzun süren ısrarcı trombositopeni varlığı, nüks gelişimi riskini arttırırken; lökopeni varlığının ise nüks gelişim riskini azalttığı gözlemlenmiştir. Heckman ve ark. (22) ise, akut lösemi tedavisi tamamlanması sonrası inatçı trombositopenileri olan hastaların sitopenisi

olmayanlara kıyasla yüksek relaps riski altında olmadığını öne sürmüşlerdir. Lösemi hastalarında sitopeninin diğer nedeni; sitotoksik ajanlara maruziyet sonucunda, Miyelodisplastik sendrom gelişimidir. Bu hastalarda periferik sitopeni, etkisiz hematopoez gözlenir (23). Tedaviye bağlı miyelodisplastik sendrom (t-MDS), pediatrik kanserlerde, uzun vadede gelişen korkulan bir komplikasyondur. Osteosarkom tedavisi tamamlanan çocuk hastaların izleminde; üçte birinden fazlasının, erken MDS'ye benzer farklı hematolojik anormallikler (trombosit, lökosit ve absolü nötrofil sayısının median değerinin referans aralığının altında olması) geliştirdiğini; ancak sadece birinde t-MDS geliştirdiğini gözlemlemiştir (24). Bizim çalışmamızda, hastaların tedavisinin bitimi ile kan değerlerinin normale dönmesi sonrasındaki dönemde sitopeni gelişmişti. Çalışmamızda, akut lösemi remisyonu sonrasında gelişen lökopeninin genelde kemik iliği baskılanmasına bağlı geliştiği ve bunun nüks gelişme riskini arttırmadığı sonucuna ulaştık. Literatürde trombositozun kolorektal tümörler, pankreas, akciğer ve meme kanseri gibi solid tümörlerde dahi kötü prognostik belirteç olduğu belirtilmesine rağmen; izlemede trombositopeni gelişiminin önemine değinen çalışma gözlenmemiştir (28). Literatür incelendiğinde; remiyon sonrası çocukluk çağı akut lösemi olgularında nüks gelişmesinin öngörüsünde, tam kan sayımı parametrelerinin bütüncül değerlendirildiği bir çalışmaya da rastlanmamıştır. Çalışmamızın verileri irdelendiğinde; remiyon sonrasındaki hastaların izleminde, hastada gelişen lökopeni varlığında; ön planda nüks düşünülmemesi, hastanın öncelikle ilaç yan etkisi veya enfeksiyona bağlı kemik iliği baskılanması açısından detaylı değerlendirmesi önerilir. Ancak lökopeninin eşlik etmediği 3 haftadan uzun süreli trombositopeni görülen hastalarda ise, ön planda nüks ihtimalinin düşünülmesi ve bu doğrultuda ileri tetkiklerin yapılması gerektiği kanısına varıldı. Çalışmamızın, tek bir kliniğin uzun süreli verilerini kapsamayı güçlü yönümüz olarak karşımıza çıksa da geriye dönük olarak planlanması, görece az hasta sayısı içermesi dezavantajları arasında değerlendirilebilir. Bu nedenle, örneklem grubunun daha geniş tutulduğu, çok merkezli ve ileriye dönük çalışmalar ile tekrar değerlendirilip doğrulanmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz. Sonuç olarak; çalışmamızda çocukluk çağı akut lösemi hastalarının remiyon sonrası izleminde; lökopeni görülmesi, kullanılan ilaçların yan etkilerine ve enfeksiyona bağlı kemik iliği baskılanmasını ön planda düşündürürken, üç

haftadan uzun süren trombositopeni görülmesi, klinisyeni nüks gelişimi açısından uyarmalı ve ileri tetkiklere yönelmesini sağlamalıdır.

Teşekkür: Prof. Dr. Alp Özkan'a katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Çıkar çatışması ve finansal destek: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını ve çalışma için herhangi bir finansal destek sağlanmadığını beyan ederler.

Etik onam: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 04.07.2014 tarih, 83045809/ 604/01-01/114321 karar no ile etik kurul onayı verilmiştir.

Yazar katkıları: İpek Dokurel Çetin: Veri toplama ve işleme, literatür taraması, makale yazımı Gül Nihal Özdemir: Veri toplama, Literatür taraması Mehmet Sarper Erdoğan: Veri işleme Tülin Tiraje Celkan: Literatür taraması, veri işleme, tasarım ve dizayn, makale yazımı Hilmi Apak: veri işleme, tasarım ve dizayn, makale yazımı

Kaynaklar

- Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary M, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2625-2634.
- Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
- Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanselerinin Epidemiyolojisi ve Türkiye'deki Durum Türkiye Klinikleri *J Pediatr Sci.* 2009;5(4):1-8.
- Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2949-2962.
- Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol.* 2005; 131(5):579-587.
- Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, Bhakta N, Pui CH, Ehrhardt MJ, et al. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Haematol.* 2019;6(6):e306-e316.
- Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541-1552.
- Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006;354(2):166-78.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/
- Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, Humbert J, Land VJ, Mahoney DH Jr, et al. Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2854-2863.
- Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia.* 2008;22(12):2142-2150.
- Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukaemia--current status and future perspectives. *Lancet Oncol.* 2001;2(10):597-607.
- Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87 (published correction appears in *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2238).
- Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol.* 2003;21(19):3616-3622.
- Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E, Montgomery S, Bottai M, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica.* 2016;101(1):68-76.
- Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, Cheung KL, Harris RL, Reza Jalali G, et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2004;125(5):552-559.

17. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, Camitta B, Forestier E, Harrison CJ, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007;110(4):1112-1115.
18. Carroll AJ, Shago M, Mikhail FM, Raimondi SC, Hirsch BA, Loh ML, et al. Masked hypodiploidy: Hypodiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) mimicking hyperdiploid ALL in children: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer Genet*. 2019;238:62-68.
19. Lindblom A, Heyman M, Gustafsson I, Norbeck O, Kaldensjö T, Vernby A, et al. Parvovirus B19 infection in children with acute lymphoblastic leukemia is associated with cytopenia resulting in prolonged interruptions of chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2008;46(4):528-536.
20. Jain R, Trehan A, Mishra B, Singh R, Saud B, Bansal D. Cytomegalovirus disease in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;33(4):239-247.
21. Kanvinde S, Bhargava P, Patwardhan S. Cytomegalovirus infection as a cause of cytopenia after chemotherapy for hematological malignancies. *Indian Pediatr*. 2013;50(2):197-201.
22. Heckman KD, Weiner GJ, Burns CP. Persistent thrombocytopenia during remission in acute leukemia does not preclude long-term disease-free survival. *Am J Hematol*. 2002;71(3):236-237.
23. Løhmann DJ, Hasle H. Hematological Changes Mimicking Myelodysplastic Syndrome Following Treatment for Osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(3):170-174.
24. Ye Q, Cheng J, Ye M, Liu D, Zhang Y. Association of pretreatment thrombocytosis with prognosis in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(1):e5.