

Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda nörolojik komplikasyonların ve prognozun değerlendirilmesi



Evaluation of clinical neurological complications and prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia

Öz

Amaç: Bu çalışmada, akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısıyla tedavi edilmiş çocuk hastaların tedavi esnasında görülen nörolojik komplikasyonların değerlendirilmesi, tanıda ve tedavide nörolojik komplikasyon görülme risk faktörlerinin saptanması ve nörolojik komplikasyonların prognoza etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmamızda kliniğimizde Ocak 2006 ile Aralık 2011 tarihleri arasında 18 yaş altı ALL tanısı almış ve Berlin Frankfurt Münster (BFM) TR ALL-2000 kemoterapi protokolü uygulanmış olan hastalar, hastane dosya ve kayıt sisteminden geriye dönük incelenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 200 hastanın 6'sı ilk tanıda merkezi sinir sistemi tutulumu olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Yüz doksan dört hastanın demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik ve nörolojik bulguları değerlendirmeye alındı. Nörolojik komplikasyon görülen olgularla görülmeyen olgular iki gruba ayrılıp cinsiyet, yaş, laboratuvar, tedavi, sağ kalım ve relaps açısından kıyaslandı.

Bulgular: İlk tanıda merkezi sinir sistemi tutulumu olmayan 194 hastanın 28'inde tedavi esnasında nörolojik komplikasyon görüldü. En sık saptanan nörolojik komplikasyon konvülyondu (%7,7). Nörolojik komplikasyon gelişen hastalarda erkeklerin çoğunlukta olduğu görülmekle birlikte, cinsiyet ve yaş ile nörolojik komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. ($p < 0,05$) Nörolojik komplikasyon görülen hastalarda ilk tanıda lökosit değerlerinin yüksek olduğu ve lökosit yüksekliğinin nörolojik komplikasyon riskini arttırdığı görüldü. Nörolojik komplikasyon görülen hastaların sağ kalım yüzdesinin daha düşük olduğu görülmeye rağmen bu iki grup arasında sağ kalım oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. ($p > 0,05$)

Sonuç: Çocukluk çağı ALL'sinde kötü bir prognostik faktör olduğu bilinen tanıdaki bilinen tanıdaki lökosit sayısının yüksekliğinin, tedavi esnasında görülebilecek nörolojik komplikasyonların habercisi olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Akut; çocukluk çağı; grand mal; konvülyon; lenfoblastik lösemi; nörolojik belirtiler; pediatri; sağkalım

Abstract

Aim: The aim of the present study is to evaluate the neurological complications, which occur during the treatment process, to determine the risk factors of these complications and their impact on children with acute lymphoblastic leukemia.

Methods: In our study, patients who were younger than 18 years of age with the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and who were treated with Berlin Frankfurt Münster (BFM) TR ALL-2000 chemotherapy protocol between January 2006 and December 2011 were retrospectively retrieved from our medical records. A total number of 200 patients were included in the study and 6 of them were excluded due to central nervous system involvement when diagnosed. Demographic, clinical, radiological, neurological findings and laboratory results of 194 patients were analyzed together. Patients were divided into two groups regarding the occurrence of neurological complications and were compared in terms of gender, age, laboratory findings, treatment, survival and relapse.

Results: Neurological complications were observed in 28 of 194 patients throughout the treatment process who did not have a central nervous system involvement at the time of diagnosis. The most common neurological complication was convulsion (7.7%). Although the majority of patients with neurological complications were male, no statistically significant correlation was found between gender, age and the complication occurrence. It was detected that the leukocyte levels at the time of diagnosis were high in patients with neurological complications. These high levels were found to be related with the increased the risk of complication occurrence during chemotherapy. Although the survival rate of patients with neurological complications were lower, no statistically significant difference was found in terms of survival rate between these two groups.

Conclusion: It should be kept in mind that high leukocyte level at the time of diagnosis, which is known to be a poor prognostic factor in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia, might also be a precursor of neurological complications those occur during the treatment.

Keywords: Acute; childhood; convulsions; grand mal; lymphoblastic leukemia; neurological manifestation; pediatric; survival

Özlem Kalaycık Şengül¹,
Aylin Canpolat Ayhan²,
Çetin Timur², Elif Yüksel
Karatoprak³, Müferet
Ergüven¹

¹ Medeniyet Üniversitesi, Göztepe
Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı

² Medeniyet Üniversitesi, Göztepe
Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk
Hematoloji Kliniği

³ Medeniyet Üniversitesi, Göztepe
Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk
Nöroloji Kliniği

Geliş/Received : 09.11.2022

Kabul/Accepted: 22.02.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1201526

Yazışma yazarı/Corresponding author

Özlem Kalaycık Şengül

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Kliniği, Eğitim Mah. Fahrettin Kerim Gökay
Caddesi, İstanbul, Türkiye.
E-posta: kalaycikozy@yahoo.com

ORCID

Özlem K. Şengül: 0000-0001-9594-5231

Aylin C. Ayhan: 0000-0001-6173-2350

Çetin Timur: 0000-0002-5739-3146

Elif Y. Karatoprak: 0000-0003-2515-1764

Müferet Ergüven: 0000-0002-3255-1208

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk döneminin ek sık malign hastalığıdır ve çocukluk çağındaki bütün kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturur. Modern tedavi rejimleri ile çocukluk çağındaki ALL sağ kalım oranları %90'lara yaklaşmaktadır (1). Daha güçlü kemoterapilerin kullanıma girmesiyle sağ kalım oranlarında belirgin yükselme sağlanmış olmakla birlikte bu durum tedavi sırasında görülen nörolojik komplikasyonların sıklığı ve şiddetinde artışa yol açmıştır. Çocukluk çağı ALL tedavisi esnasında görülen nörolojik komplikasyonlar önemli bir klinik problem olmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada çocukluk çağında ALL tanısı ile tedavi edilmiş hastalarımızın nörolojik komplikasyonların değerlendirilmesi, tanı ve tedavide nörolojik komplikasyon risk faktörlerinin ve nörolojik komplikasyonların prognoza etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar ve retrospektif tarama protokolü

Çalışmamıza İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde Ocak 2006 ve Aralık 2011 tarihleri arasında ALL tanısı alan ve BFM TR ALL-2000 kemoterapi protokolü uygulanan 18 yaşından küçük olgular dahil edildi. Çalışma için Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 31.10.2012, karar no: 27/C).

Bu tarihten önce tanı almış ve tedavisi hastane-mizde tamamlanmamış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen olguların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların kayıtları ince-nerek lökosit sayısı, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, laktat dehidrogenaz (LDH) değeri, hepatomegali varlığı, splenomegali varlığı, lenfadenomegali varlığı, toraks grafi ile mediastinal tutulum varlığı, French-American-British (FAB) sınıflaması (L1, L2), akım sitometrik inceleme ile yapılan immunfenotiplendirme, translokasyonlar (t(4;11), t(9;22)), risk grubu (Standart risk grubu (SRG), orta risk grubu (ORG), yüksek risk grubu (YRG)), 8. günde yapılan periferik yaymada blast oranı (<1000/mm³ steroid yanıtı var, ≥1000/mm³

steroid yanıtı yok), 33. gün kemik iliği incelemesinde blast oranı (< %5 blast remisyona var, >%5 remisyona yok) ve aldığı tedaviler not edildi. Tanı anında nörolojik muayenede patoloji saptanan ve/veya kranial görüntüleme santral tutulum gözlenen veya lomber ponksiyonla alınan BOS örneğinin sitolojik ve/veya biyokimyasal incelemesinde şüphe uyandıran bulguların varlığı merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu olarak değerlendirildi. İlk tanıda MSS tutulumu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İlk tanıda MSS tutulumu olmayan hastaların tedavisi sırasında görülen nörolojik komplikasyonlar, varsa oluşma zamanı (tedavi protokolünün hangi aşamasında olduğu, 15 gün içinde intratekal tedavi uygulanıp uygulanmadığı), yapılmış görüntüleme yöntemi varsa sonuçları (beyin bilgisayarlı tomografi (BT), beyin manyetik rezonans (MR), elektroensefalografi (EEG), uygulanan protokoldeki metotreksat dozu (1 gr/m², 5 gr/m²) hastaların kayıtlarından retrospektif olarak incelenerek not edildi. Ek olarak; takip süresi, nüks varsa zamanı ve nüks bölgesi, eksitus olmuştusa zamanı hasta kayıtlarından retrospektif olarak araştırıldı.

Başlangıç lökosit sayısı 20.000/mm³'ün altında olan, 7 günlük prednizon tedavisi sonrası 8. günde periferik yaymada malign hücre sayısı 1000/mm³'ten az olan, T-immunolojisi görülmeyen, 33. günde tam remisyona ulaşılan, t(9;22) ve t(4;11) olmayan, 1-6 yaş arasındaki hastalar SRG'yi oluşturdu. Tedavinin 8. gününde periferik kan değerlendirmesinde malign hücre sayısı 1000/mm³ altında olan, 33. günde remisyona sağ-lanan ve translokasyonları negatif olan hastalarda SRG için belirtilen diğer şartlardan herhangi birinin pozitif olması durumunda hasta ORG olarak kabul edildi. Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı >1000/mm³ olması veya 33. günde tam remisyona elde edilememesi veya t(9;22), t(4;11) translokasyonlarından birinin pozitif olması durumunda hasta YRG olarak değerlendirildi.

Nörolojik komplikasyon görülen hastalar ile nörolojik komplikasyon görülmeyen hastalar olarak iki grup oluşturuldu. Bu iki grup demografik özellikler, laboratuvar değerleri, tedaviye yanıt, nüks ve sağ kalım açısından incelendi.

Tedavi Protokolü

Hastalara rutin olarak BFM TR ALL-2000 kemoterapi

Tablo 1. Tüm olguların tanımlayıcı özelliklerine ilişkin dağılımlar

		Min-Maks	Ort ± SD
Tanı yaşı (yıl)		0,1-17,7	6,53±4,42
Takip süresi (yıl)		0,05-6,89	3,46±1,98
İlk geliş lökosit (u/L)		796,31-420836,63	12859,01±4,11
İlk geliş hemoglobün (gr/dl)		3-14	7,46±2,37
İlk geliş trombosit (u/L)		699,24-927263,94	46756,10±2,87
İlk geliş LDH (U/L)		139,77-29436,77	631,37±2,48
		n	%
Yaş grubu	< 1 yaş	3	1,5
	1-10 yaş	149	76,8
	≥ 10 yaş	42	21,6
Cinsiyet	Kız	93	47,9
	Erkek	101	52,1
Tanı	ALL L1	99	51
	ALL L2	91	46,9
	ALL L1-L2	4	2,1
İmmunfenotip	B ALL	7	3,6
	Common B ALL	137	70,6
	Pre B ALL	14	7,2
	Pro B ALL	8	4,1
	T ALL	16	8,2
	Pre T ALL	6	3,1
	AUL	5	2,6
	Bifenotipik	1	0,5
Risk grubu	SRG	67	34,5
	ORG	108	55,7
	YRG	19	9,8
Ek hastalık	Yok	180	92,8
	Var	14	7,2
Nüks	Yok	172	88,7
	Var	22	11,3
Hepatomegali	Yok	50	25,8
	Var	116	59,8
	Masif hepatomegali	28	14,4
Splenomegali	Yok	68	35,1
	Var	91	46,9
	Masif splenomegali	35	18,0
Lenfadenomegali	Yok	139	71,6
	Var	55	28,4
Mediastinal tutulum	Var	7	3,6
	Yok	187	96,4
8. gün yanıtı	Var	177	91,2
	Yok	17	8,8
33. gün yanıtı	Var	190	97,9
	Yok	2	1,0
	Yapılmamış	2	1,0
Metotreksat dozu	1 gr/m ²	173	89,2
	5 gr/m ²	21	10,8

**ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AUL: Sınıflanamayan lösemi, LDH: Laktat dehidrogenaz, Maks: Maksimum, Min: Minimum, n: Hasta sayısı, ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, SRG: Standart risk grubu, ORG: Orta risk grubu, YRG: Yüksek risk grubu.

Tablo 2. Nörolojik komplikasyon alt tipleri

Tanı	n	%
Konvülsyon	12	42,9
Ptozis	3	10,7
Konvülsyon, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı	2	7,1
Konvülsyon, halüsinasyon	1	3,6
Posterior reversibl ensefalopati sendromu	1	3,6
Tremor	2	7,1
Düşük ayak	1	3,6
Ellerinde uyuşma	1	3,6
Geçici hemiparezi	1	3,6
Geçici parapleji	1	3,6
Polinöropati	2	7,1
Periferik vertigo	1	3,6
Toplam	28	14,4

n: Hasta sayısı

Tablo 3. Nörolojik komplikasyon görülen grupla görülmeyen grubun yaş ve laboratuvar değerleri ile karşılaştırılması

	Nörolojik komplikasyon		P
	Yok (n=166)	Var (n=28)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Tanı yaşı	6,41±4,21 (5,17)	7,22±5,52 (5,57)	0,854
İlk geliş lökosit	9,34±1,39	10,18±1,35	0,004**
İlk geliş hemoglobin	7,41±2,24	7,72±3,03	0,524
İlk geliş trombosit	10,77±1,04	10,63±1,17	0,495
İlk geliş LDH	6,42±0,89	6,58±1,01	0,412

Student t test **p<0,01 * LDH: Laktat dehidrogenaz, n: Hasta sayısı, ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon.

Maks: Maksimum, Min: Minimum, n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon.

Tablo 4. Nörolojik komplikasyon görülen grupla görülmeyen grubun karşılaştırılması

		Nörolojik komplikasyon		p
		Yok (n=166)	Var (n=28)	
	n (%)	n (%)		
Mediastinal tutulum	Var	7 (%4,2)	0 (%0)	0,596
	Yok	159 (%95,8)	28 (%100)	
Cinsiyet	Kız	82 (%49,4)	11 (%39,3)	0,432
	Erkek	84 (%50,6)	17 (%60,7)	
8. gün yanıtı	Var	151 (%91,0)	26 (%92,9)	1,000
	Yok	15 (%9,0)	2 (%7,1)	
33. gün yanıtı	Var	162 (%98,8)	28 (%100,0)	1,000
	Yok	2 (%1,2)	0 (%0)	
Metotreksat dozu	1 gr/m²	150 (%90,4)	23 (%82,1)	0,196
	5 gr/m²	16 (%9,6)	5 (%17,9)	
Nüks	Var	21 (%12,7)	1 (%3,6)	0,210
	Yok	145 (%87,3)	27 (%96,4)	
Mortalite	Var	24 (%14,5)	7 (%25,0)	0,168
	Yok	142 (%85,5)	21 (%75,0)	

n: hasta sayısı

protokolü uygulandı. Relaps durumunda ALL BFM 95 Rezidiv protokolleri ve tedaviye yanıt vermeyen veya kısmi yanıt veren ve YRG'ye giren hastalara BFM HR blokları uygulandı. Tedavi protokolünün 8. gününde periferik yaymadaki blast sayısı <1000/mm³ ise remisyon olarak kabul edildi. Ayrıca; 33. gündeki kemik iliği preparatlarındaki blast oranının < %5 olması remisyon göstergesi olarak değerlendirildi. Kemik iliğinde %25'ten fazla blast veya herhangi bir bölgede lösemik infiltrasyon olması tedaviye yanıtın olmaması olarak değerlendirildi. Ayrıca; 2 yaş ve üstü ORG'ye giren hastalar 12 Gy ile kraniyospinal olarak ışınıldı. YRG hastalarından 1-2 yaş arasındakiler 12 Gy, 2 yaş ve üstündekiler ise 18 Gy ile kraniyospinal olarak ışınıldı. MSS tutulumu olan hastalardan 1 ile 2 yaş arasında olanlar 12 Gy ile ve 2 yaş ve üstü olanlar ise 18 Gy ile kraniyospinal olarak ışınıldı. Ancak; SRG hastaları, ORG olup MSS tutulumu olmayan 2 yaştan küçük hastalar ışınlanmadı.

İstatistiksel analiz

İstatistik analiz NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum Maksimum) ile niceliksel verilerin karşılaştırmalı değerlendirilmesinde normal dağılım gösteren parametreler için Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare, Yates Continuity Correction (Yates düzeltmeli Ki-kare) ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sağ kalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier Sağ kalım analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0,01 ve p<0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada 200 ALL'li olgu retrospektif olarak değerlendirildi. İlk tanı anında MSS tutulumu pozitif olan 6 olgu çalışma dışı bırakıldı. İlk tanıda MSS tutulumu negatif olan 194 hastanın, %52,1'i (101) erkek olup yaşlarının ortalama dağılımı 6,53±4,42 yıl (1 ay ile 17,7 yıl) saptandı. Takip süreleri ise 0,05 ila 6,89

yıl arasında olup, ortalama 3,46±1,98 yıldır. Hastaların FAB sınıflamasına göre dağılımı incelendiğinde toplam 194 olgunun %51'i (99) ALL L1 alt grubunda, %46,9'u (91) ALL L2 alt grubunda iken %2,1'i (4) de ALL L1-L2 tanısı almıştı. Akım sitometrik inceleme ile yapılan immunfenotiplendirmeye göre incelendiğinde; %83,3 B ALL, %11,7 T ALL olarak değerlendirildi. Hastalar BFM grubunun prognostik kriterlerine göre gruplandırıldığında; %34,5'i (67) SRG, %55,7'si (108) ORG ve %9,8'i (19) YRG saptandı. Olguların tanımlayıcı özelliklerine ilişkin dağılımlar tablo halinde gösterildi (Tablo 1).

İlk tanıda MSS tutulumu olmayan bu olguların sitogenetik sonuçlara göre dağılımına bakıldığında, hastaların %97,4'ünde (189) t(4;11) ölçümü negatifken, %1'inde (2) pozitif, 3 olguya ise t(4;11) ölçümü yapılamamıştı. t(9;22) translokasyonu ise olguların %94,8'inde (184) negatifken, %3,6'sında (7) pozitif, yine üç olguya t (9;22) ölçümü yapılamamıştı. Her iki translokasyonun birlikte pozitif olduğu olguya rastlanmadı.

Olguların 8. gün steroid yanıtı ve 33. gün kemik iliği yanıtına bakıldığında hastaların %91,2'sinde (177) 8. gün yanıt alınırken; 33. gün kemik iliği incelemesinde yanıt alınan 190 (%97,9) olgu, yanıt alınamayan 2 (%1) olgu bulunmaktaydı ve geriye kalan 2 hasta tedaviye başlandıktan 33 gün içinde eksitus ile sonuçlandı için bu hastalara 33. gün kemik iliği yapılamamıştı.

İlk tanı anında MSS tutulumu negatif olan hastaların tedavi sürecindeki takiplerinde 28 hastada (%14,4) nörolojik komplikasyon görüldü. Nörolojik komplikasyon tanıları tablo halinde gösterilmiştir (Tablo 2). Nörolojik komplikasyon görülen 28 olgudan; beyin BT uygulanan 17 olgu bulunmakta olup, bunlardan 16 olgunun BT bulgusu normalken bir vakada sağ temporoparietal bölgede kontrast tutan yaygın lezyon görüldü. On iki (%43) hastaya beyin MR çekilmişti. Bu olguların %66,7'sinin (8) MR sonucu normalken; 4 hastada (%33,3) anormal bulgular saptandı. Bir hastanın MR'ında PRES ile uyumlu tutulum, bir hastada subaraknoid hemoraji, bir hastada kaudat alanda iskemik lezyon ve bir hastada da hemorajik evölüsyon gösteren subakut enfarkt alanı görüldü. İki hastaya EEG çekilmiş olup bir hastanın EEG bulgusu normalken, diğer hastada sağ oksipital bölgede biyoelektrik aksama görüldü. Nörolojik

komplikasyon görülen hastalara; kemoterapi protokolüne uygun olarak tedavide; %76,7'sinde (23) 1 gr/m² metotreksat dozu uygulanırken, %23,3'ünde (7) 5 gr/m² metotreksat kullanılmıştır. Komplikasyon görülme zamanları incelendiğinde; %76,7'sinde (23) 15 günden kısa, %23,3'ünde (7) 15 günden uzun sürede intratekal tedavinin uygulanmış olduğu tespit edildi. Nörolojik komplikasyon görülme zamanları incelendiğinde; 12 hastada Protokol I Faz II'de, 9 hastada Protokol I Faz I'de, 2 hastada Protokol II Faz II'de, 2 hastada Protokol M'de, bir hastada 2. HR1 Bloğu'nda, 1 hastada 2. HR2 Bloğu'nda ve 1 hastada da idame tedavisi almaktayken nörolojik komplikasyon görüldüğü tespit edildi.

Nörolojik komplikasyon görülen hastalar ile nörolojik komplikasyon görülmeyen hastalar iki grup oluşturularak incelendiğinde, her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Ancak bu iki grup arasında ilk geliş lökosit ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$) (Tablo 3). Nörolojik komplikasyon görülen olguların ilk tanı anındaki lökosit ölçümleri nörolojik komplikasyon görülmeyen olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p<0,01$). Bununla birlikte her iki grubun tanı anındaki hemoglobin, trombosit ve LDH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Her iki grup risk gruplarına, FAB sınıflamasına ve immunfenotiplendirme sonuçlarına göre incelendiğinde; nörolojik komplikasyon görülen olgular ile görülmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Sitogenetik sonuçları değerlendirildiğinde; nörolojik komplikasyon görülen 28 olgunun tümünde $t(4;11)$ ölçümleri negatifken, nörolojik komplikasyon görülmeyen 163 olgunun ise %98,8'inde (161) negatif, %1,2'sinde (2) pozitif. Buna göre olguların $t(4;11)$ ölçümlerinin pozitif ve negatif görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Nörolojik komplikasyon görülen 28 olgunun %96,4'ünün (27) $t(9;22)$ ölçümleri negatifken, %3,6'sının (1) pozitif; nörolojik komplikasyon görülmeyen 163 olgunun ise %96,3'ünde (157) negatifken, %3,7'sinde (6) pozitif. Buna göre olguların $t(9;22)$ ölçümlerinin pozitif ve negatif görülme oranları arasında istatistiksel olarak

anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Her iki grubun tanı anındaki hepatomegali, splenomegali ve lenfadenomegali görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Nörolojik komplikasyona görülen grup ile görülmeyen grup tanı anındaki mediastinal tutulum oranlarına göre değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Her iki grubun 8. gün steroid yanıtı ve 33. gün kemik iliği yanıtı değerlendirildiğinde, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Nörolojik komplikasyon görülen olgularla görülmeyenler arasında uygulanan metotreksat dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Her iki gruba göre nüks oranı değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Nörolojik komplikasyon görülen 28 olgudan; 21'nin (%75) yaşadığı; 7 vakanın ise eksitus ile sonuçlandığı; ortalama sağ kalım süresinin $5,38\pm 0,49$ yıl olduğu saptanmıştır. Nörolojik komplikasyon görülmeyen 166 olgudan ise; 142 (%85,5) olgunun yaşadığı; 24 vakanın ise eksitus ile sonuçlandığı; ortalama sağ kalım süresinin $5,93\pm 0,17$ yıl olduğu görülmüştür. Nörolojik komplikasyon görülen ve görülmeyenlerin sağ kalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, 7 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

İlk tanıda MSS tutulumu olmayan 194 hastanın genel sağ kalım oranlarına bakıldığında %84'ünün (163) yaşadığı tespit edilmiştir. İzlem süresi içinde nüks oranı ise %11,3 (22 hastada) saptandı. İlk tanıda MSS tutulumu olan hastalar da dahil edildiğinde toplam 200 hastanın izlem süresi içinde %83,5'inin yaşadığı tespit edildi. Ortalama sağ kalım süresi $5,85\pm 0,16$ yıldır. En son ölüm 5. yılda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağ kalım oranı %80,3, standart hatası %3,6'dır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Modern kemoterapi protokolleri sayesinde akut lösemi hastalarının sağ kalım oranları yükselmiştir (1). Daha güçlü kemoterapotik ilaçların kullanıma girmesiyle sağ kalım oranlarında belirgin yükselme sağlanmış

olmakla birlikte bu durum tedavi sırasında görülen komplikasyonların sıklığı ve şiddetinde artışa yol açmıştır (2-5). Sekel bırakabilecek hasara neden olabilen nörolojik komplikasyonların zamanında tanınıp tedavi edilmesi önemlidir. Çalışmamızda çocukluk çağı ALL tedavisi esnasında görülen nörolojik komplikasyonlar değerlendirilmiştir. Nörolojik komplikasyonlar tedaviden çok hastalıkla ilişkili olabileceğinden, tanı anında MSS lösemik tutulumu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çocukluk çağındaki ALL'ler daha sık olarak 2-5 yaş arasında görülmekte ve özellikle T hücreli ALL başta olmak üzere, erkeklerde daha sık rastlanmaktadır (6). Çalışmamızda da hastaların %52,1'i erkek olup hastaların %76,8'ini 1-10 yaş arasındaki hastalar oluşturmaktaydı. Yaşlarının ortalama dağılımı ise $6,50 \pm 4,41$ yıl (min:1 ay-maks:17,7 yıl) olarak saptandı. Bhatia ve ark.'ın 8447 vaka üzerinde yaptıkları bir çalışmada ortalama yaş 6,5 bulunmuş olup bizim çalışmamız ile benzerdir (7).

Çalışmamızda (ilk tanı anında MSS tutulumu olmayan) ALL için tedavi edilen hastaların %14,4'ünde tedavileri sırasında nörolojik komplikasyon görüldü. Literatürde nörotoksosite insidansı %3 ile %18 arasında bildirilmiştir (8-13). Serimizde en sık görülen nörolojik komplikasyon konvülzyondu (%53,3). Schmidt ve ark.'ın 904 çocuk olguyu içeren incelemesinde, nörolojik komplikasyon olarak çalışmamıza benzer şekilde %50,6 oranında konvülzyon görüldüğü bildirilmiştir (14). ABD'den Mahoney ve ark.'ın 1218 vakayı içeren çalışmasında da en sık nörotoksosite olarak konvülzyon gözlemlendiği belirtilmiştir (15). Bu veriler çalışmamızı destekler niteliktedir. Ancak 2020 yılında yapılan bir çalışmada tüm MSS komplikasyonların üçte birini oluşturan PRES en sık nörolojik komplikasyon saptanmıştır (8). Bu çalışmada yüksek doz vinkristin kullanılmasının daha yüksek PRES insidansı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda ise sadece 1 hastada PRES görülmüştür. PRES insidansındaki farklılığın nedeni farklı protokollerin kullanılması veya MR'ın sınırlı kullanılması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda nörolojik komplikasyon görüldüğü esnada hastaların yarısına MR çekilebilmiştir.

Nörolojik komplikasyon görülen olgularımızın komplikasyon görülme zamanları incelendiğinde;

%76,7'sinde 15 günden kısa sürede intratekal tedavi uygulandığı tespit edildi. Çalışmamızla uyumlu olarak literatürde nörolojik komplikasyon oluşma riskinin intratekal tedavi ile arttığı bildirilmiştir (11,16-18). Buna ek olarak, çalışmamızda nörolojik komplikasyonların çoğunun (%76,7'sinin) Protokol I tedavisi sırasında olduğu görülmüştür. Literatürde akut MSS semptomlarının görülme ihtimalinin indüksiyon tedavisi esnasında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (%29-57) (8-10,13).

Nörolojik komplikasyon gelişmiş olgularla görülenler arasında metotreksat dozları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında metotreksat dozu ile nörolojik komplikasyon görülme sıklığı arasında ilişki kurulamamıştır ($p>0,05$). Halbuki Mahoney ve ark.'ın 1218 vakayı içeren çalışmasında tekrarlayan intravenöz metotreksat ile kümülatif doz arttıkça nörotoksosite görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (15). ABD'den Reddick ve ark.'ın incelemesinde de, intravenöz metotreksatın sıklığı ve dozu arttıkça başka bir deyişle metotreksata maruziyet arttıkça lökoensefalopati prevalansının arttığı vurgulanmıştır (18). Çalışmamızda nörolojik komplikasyon görülen hastaların %17,9'unun, nörolojik komplikasyon görülmeyen grupta ise %9,6'sının 5 gr/m² metotreksat aldığı görüldü. Nörolojik komplikasyon görülen hastalarda daha yüksek oranda yüksek doz metotreksat kullanıldığı görülmüş ancak iki grup arasında hasta sayılarının farklı olmasından dolayı istatistiksel fark saptanmamış olabileceği düşünüldü.

Olgularımızda yaş ve cinsiyetin bağımsız değişkenler olarak incelendiğinde, nörolojik komplikasyon görülme sıklığını etkilemedikleri saptandı ($p>0,05$). Ülkemizde yapılan, Kuşkonmaz ve ark.'ın 203 olguyu içeren retrospektif incelemesinde; 20 vakada nörolojik komplikasyon gözlenmiş ve bu hastaların 14'ünün (%70) erkek olduğu saptanmıştır (20). Çalışmamızda da nörolojik komplikasyon görülen hastaların %60,7'si erkekti ancak her iki grup kıyaslandığında cinsiyetin nörolojik komplikasyon görülme riskini arttırmadığı görüldü. Parasole ve ark.'ın 2010 yılında 253 ALL'li çocuk olguyu içeren çalışmasında; 18'i kız, 9'u erkek olmak üzere toplam 27 (%11) vakada merkezi sinir sistemi komplikasyonları görüldüğü bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada bu olguların ortalama yaşlarının 69 ay olduğu ve nörotoksitenin yaşla birlikte art-

madığı belirtilmiştir (11). Ülkemizde Apak ve ark.'ın çalışmasında ise; çalışmamıza benzer şekilde nörolojik komplikasyonlar ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır (21). Bununla birlikte yaş açısından bakıldığında, literatürde metotreksat ile ilişkili akut ensefalopatinin 10 yaş ve üzerinde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır (22-25).

Çalışmamızda her iki grup arasında tanı anındaki lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Nörolojik komplikasyon görülen olguların tanı anındaki lökosit değerleri nörolojik komplikasyon görülmeyen olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Kim ve ark.'ın akut lösemi tanılı 792 çocuk olguyu içeren retrospektif incelemesinde; hiperlökositoz ile intrakranial kanama arasında ilişki olduğu görülmüş ve çocukluk çağı ALL'de tanı anında lökosit değeri yüksekliğinin intrakranial kanama ve erken ölüm için önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (26).

Her iki grubun tanı anındaki hemoglobin, trombosit ve LDH ölçümleri bağımsız değişkenler olarak değerlendirildiğinde ise nörolojik komplikasyon görülme ihtimalini arttırmadıkları saptandı ($p>0,05$). Parasole ve ark.'ın yaptığı çalışmada, ciddi trombositopeni %18,5 ve LDH yüksekliği %18,5 oranında nörotoksititeye eşlik eden komorbiditeler olarak görülmüştür (11).

Olgularımızda FAB morfolojisi, immunfenotip alt grupları ve BFM risk grupları bağımsız değişkenler olarak incelendiğinde nörolojik komplikasyon görülme sıklığını etkilemedikleri görüldü ($p>0,05$). Pui ve ark.'ın 498 ALL'li çocuk olguyu içeren çalışmasında; 22 (%4,4) vakada konvülzyon görülmüş, bu hastaların 8'inin (%36,3) SRG olduğu belirtilmiş ve sonuç olarak risk grubuyla bu toksisite arasında çalışmamıza benzer şekilde ilişki olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte yine bu çalışmada, T hücreli ALL'de, B hücreli ALL'ye kıyasla konvülzyon görülme olasılığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (27). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da risk grubuyla nörolojik komplikasyon arasında ilişki saptanmamıştır (21).

Çalışmamızda nörolojik komplikasyon görülen olguların %76,7'sinin yaşadığı; ortalama sağ kalım süresinin $5,38\pm 0,49$ yıl olduğu saptanmıştır. Nörolojik komplikasyon görülmeyen grupta ise %84,7 olgunun yaşadığı; ortalama sağ kalım süresinin $5,93\pm 0,17$ yıl

olduğu görülmüştür. Bu iki grup arasında sağ kalım oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Ülkemizde Kuşkonmaz ve ark.'ın 203 ALL'li çocuk olguyu içeren çalışmasında nörolojik komplikasyon görülen vakaların %70'inin yaşadığı belirtilmiştir (20). Lo Nigro ve ark.'ın 122 B ALL tanılı çocuk olguyu içeren incelemesinde; hastalara 3 farklı tedavi protokolü uygulanmış ve daha güçlü kemoterapi protokolleriyle olaysız sağ kalım oranlarında belirgin yükselme sağlanmakla birlikte bu durumun nörolojik komplikasyon oranlarında belirgin artışa yol açtığı vurgulanmıştır (28).

Çalışmamızda nörolojik komplikasyon gelişen vakaların %3,6'sı, gelişmeyenlerin %12,7'sinde relaps görüldü. Nörolojik komplikasyonun relaps ihtimalini arttırmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Rahman ve ark.'ın 133 ALL'li olguyu içeren çalışmasında, relaps gözlenen grupta nörolojik komplikasyon görülme oranı 4 kat daha fazla bulunmuş ve bu durum istatistiki olarak anlamlı tespit edilmiştir (18).

Bu çalışmanın limitasyonları, retrospektif olması nedeniyle hastaların nörogörüntülemelerinin eksik olması, pediatrik nöroloji tarafından değerlendirilme oranının belirlenememiş olmasıdır.

Çalışmamızın en önemli sonucu, çocukluk çağı ALL'sinde kötü bir prognostik faktör olduğu bilinen tanıdaki lökosit sayısının yüksekliğinin, tedavi esnasında görülebilecek nörolojik komplikasyonların habercisi olabileceğidir.

Bu çalışma ile çocukluk çağı lösemilerinin izlediği seyir ve tedavide yer alan kemoterapotik ajanlar nedeniyle çoklu sistem ilişkili komplikasyonlar açısından riskli olduğu ve multidisipliner izlem ve tedavinin yamsal önemi vurgulanmıştır.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Karbuz A, Yaralı N, Işık P, Bay A, Kara A, Tunç B. Akut lösemi hastalarının demografik özellikleri ve tedavi sırasında görülen komplikasyonları: tek merkez deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg. 2017;1:19-26

2. Aricò M, Valsecchi MG, Rizzari C, et al. Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):283-9.
3. Chen CY, Zimmerman RA, Faro S, Bilaniuk LT, Chou TY, Molloy PT. Childhood leukemia: central nervous system abnormalities during and after treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(2):295-310.
4. Gervasini G, Vagace JM. Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Genet.* 2012;3:249.
5. Vagace JM, de la Maya MD, Caceres-Marzal C, Gonzalez de Murillo S, Gervasini G. Central nervous system chemotoxicity during treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;84(2):274-86.
6. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008;371(9617):1030-43.
7. Bhatia S. Disparities in cancer outcomes: lessons learned from children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(6):994-1002.
8. Banerjee J, Niinimäki R, Lähteenmäki P, et al. The spectrum of acute central nervous system symptoms during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(2):e27999.
9. Millan NC, Pastrana A, Guitter MR, Zubizarreta PA, Monges MS, Felice MS. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2018;65:86-93.
10. Baytan B, Evim MS, Güler S, Güneş AM, Okan M. Acute Central Nervous System Complications in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Neurol.* 2015;53(4):312-8.
11. Parasole R, Petruzzello F, Menna G, et al. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(6):1063-71.
12. Aytac S, Yetgin S, Tavit B. Acute and long-term neurologic complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Pediatr.* 2006;48(1):1-7.
13. Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):199-209.
14. Schmidt K, Schulz AS, Debatin KM, Friedrich W, Clasen CF. CNS complications in children receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis and clinical study of survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(2):331-6.
15. Mahoney DH Jr, Shuster JJ, Nitschke R, et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy - a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998;16(5):1712-22.
16. Anastasopoulou S, Heyman M, Eriksson MA, et al. Seizures during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: A population-based cohort study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;27:72-7.
17. Taylor OA, Brown AL, Brackett J, et al. Disparities in neurotoxicity risk and outcomes among pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Clin Cancer Res.* 2018;24(20):5012-7.
18. Rahman AT, Mannan MA, Sadeque S. Acute and long-term neurological complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2008;34(3):90-3.
19. Reddick WE, Glass JO, Helton KJ, et al. Prevalence of leukoencephalopathy in children treated for acute lymphoblastic leukemia with high-dose methotrexate. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(5):1263-9.
20. Kuskonmaz B, Unal S, Gumruk F, Cetin M, Tuncer AM, Gurgey A. The neurologic complications in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients excluding leukemic infiltration. *Leuk Res.* 2006;30(5):537-41.
21. Apak H, Ekici B, Albayram S, et al. The impact of low dose methotrexate on cerebral complications in acute lymphoblastic leukemia treatment. *Turk Arch Pediatr.* 2009;44(2):62-7.
22. Dufourg MN, Landman-Parker J, Auclerc MF, et al. Age and high-dose methotrexate are associated to clinical acute encephalopathy in FRALLE 93 trial for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia.* 2007;21(2):238-47.
23. Rubnitz JE, Relling MV, Harrison PL, et al. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998;12(8):1176-81.
24. Fisher MJ, Khademian ZP, Simon EM, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Diffusion-weighted MR imaging of early methotrexate-related neurotoxicity in children. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(7):1686-9.
25. Lee AC, Li CH, Wong YC. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(1):101.

26. Kim H, Lee JH, Choi SJ, et al. Risk score model for fatal intracranial hemorrhage. *Leukemia*. 2006;20(5):770-6.
27. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia without prophylactic cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2730-41.
28. Lo Nigro L, Di Cataldo A, Schiliro G. Acute neurotoxicity in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) treated with intermediate risk protocols. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35(5):449-55.