

DOI: 10.4274/tpa.46.60

## Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde tedavinin ortalama eritrosit hacimleri üzerine etkisi

*The effect of acute lymphoblastic leukemia treatment on mean cell volume of erythrocytes in children*

Tiraje Celkan, Nihal Özdemir, Zekeriya Bilgi, Gülşah Oktay, Hilmi Apak, İnci Yıldız  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul Türkiye

### Özet

**Amaç:** Eritrosit ortalama hacmi (MCV) özellikle anemilerin sınıflandırılmasında kullanılan, otomatik kan sayım cihazlarının günlük kullanıma girmesinden sonra kolay değerlendirilebilen bir kan değişkenidir. Folik asit antagonistleri, DNA sentez inhibitörleri ve siklofosfamid içeren protokollerin kullanıldığı kemoterapi yönteminde eritrosit ortalama hacmi'nin yükseldiği bilinmektedir. Lösemili hastalarımızda kemoterapi etkisi ile MCV değişiminin ve tedavi sonrası değerlerinin seyir ve nüks ile ilişkisini incelemeyi hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 1995 sonrasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı ve tedavi almış 125 akut lenfoblastik lösemi hastasının dosyası geriye dönük olarak incelendi. Olguların (yaşları 1-15 ortalama 5,99+ 3,94 olan 42 kız, 83 erkek) tanı sırasında, yoğun kemoterapi bitiminde ve idame tedavi sonrasında MCV değerlerine bakıldı.

**Bulgular:** Hastaların tanı sırasında, yoğun kemoterapi bitiminde ve idame tedavi sonrasında MCV değerleri sırası ile 78,5+3,9 fL; 89,1+6,8 fL ve 95,6+3,8 fL olarak bulundu. Tedavi sonrasında MCV değerlerinin ortalama ayda 1 fL gerilediğini saptandı. Bir talasemi minör olan olgumuzun antimetabolitlere rağmen MCV değerlerinin maksimum 73 fL olduğunu gördük. Nüks saptanan 15 olgunun verileri 110 nüks saptanmayan olgu ile karşılaştırıldı. Aralarında MCV değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Çıkarımlar:** Eritrosit ortalama hacmi'nin lösemi izleminde seyir ve nüks açısından önemi gösterilememiştir. (*Türk Ped Arş 2011; 46: 133-6*)

**Anahtar sözcükler:** Akut lenfoblastik lösemi, çocukluk çağı, nüks, ortalama eritrosit hacmi (MCV)

### Summary

**Aim:** Mean Cell Volume (MCV) is an easily obtained parameter with the use of automatic blood counters in daily life and is mainly evaluated in the classification of anemias. Treatment protocols that include folic acid antagonists, DNA synthase inhibitors and cyclophosphamide may increase MCV. Our aim was to evaluate MCV changes of children with acute lymphoblastic leukemia under chemotherapy and to compare before and after treatment MCV values in relation to prognosis and relapse.

**Material and Method:** One hundred-twenty-five children who were diagnosed as acute lymphoblastic leukemia after January 1995 in our centre were included in this retrospective study. The MCV values of patients (age 1-15 years, mean 5,99+3,94; 83 boys, 42 girls) at diagnosis, at induction/consolidation chemotherapy and after maintenance treatment were evaluated.

**Results:** The MCV values of patients at diagnosis, at induction/consolidation chemotherapy and after maintenance treatment were 78,5+3,9 fL; 89,1+6,8 fL and 95,6+3,8 fL, respectively. On follow-up, MCV values were found to decrease with a mean of 1 fL per month after chemotherapy was completed. An ALL patient with concomitant thalassemia minor had a maximum MCV of 73 fL in spite of antimetabolite treatment. The results of 15 relapsed patients were compared with results of 110 patients without relapse, there was no difference in MCV values statistically ( $p>0.05$ ).

**Conclusions:** MCV was not found to be a significant parameter in relation to prognosis and relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. (*Türk Arch Ped 2011; 46: 133-6*)

**Key words:** Acute lymphoblastic leukemia, children, mean cell volume (MCV), relapse

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Tiraje Celkan, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: tirajecelkan@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 31.08.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.12.2010

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing.*

## Giriş

Çocukluk çağında en sık görülen malin hastalık akut lösemidir. Akut lösemiler içinde ise akut lenfoblastik lösemi (ALL) en sık rastlanılan tipidir (%85). Yoğun kemoterapiye geçilmesi ile birlikte ALL tedavisinde başarı oranları artmış ve çocuklarda, beş yıl olaysız sağ kalım %80'lere ulaşmıştır. Ancak hala %20 hastada nüks saptanmaktadır. Hangi hastaların nüks etme riskinin yüksek olduğunu bilmek ve daha yoğun tedavi vermek günümüzde ALL tedavisinin hedeflerinden biridir (1).

Son yıllarda teknolojiye meydana gelen gelişmeler hematoloji laboratuvarlarına da yansımış, elektronik kan sayımı cihazları vazgeçilemez aletler haline gelmiştir. Kısa sürede çok daha doğru sonuçlar sağlanan bu cihazların sayesinde kan hücreleri ile ilgili bilgilerimiz artmıştır. Eritrosit ortalama hacmi (MCV) özellikle anemilerin sınıflandırılmasında kullanılan, kolay değerlendirilebilen bir kan değişkenidir (2). Yaşla değişim gösterir. Genel olarak çocukluk çağında (1-12 yaş) MCV alt sınırı saptanırken 70 + yaş, üst sınır saptanırken 84 + yaş x 0,6 formülleri kullanılabilir. Çocukluk çağında MCV düzeylerinin düşük saptanması yüksek saptanmasından daha sık karşılaşılan bir durumdur. Kemoterapi alan hastalarda ilaçların etki mekanizmaları nedeni ile (pürin, pirimidin analogları ve ribonükleotid redüktaz inhibitörleri) MCV'de bir artış oluşur. Günlük pratiklerimizde MCV değerlendirmelerinde erişkinde >100 fL çocuklarda ise >90 fL değerleri incelemeye alınmaktadır (Breedveld >105 (3) fL, Keenan >100 fL (4), Wyner>98,5 fL (5), Davidson >100 fL (6), Pappo-Buchanan 6 ay-12 yaş >90 fL) (7). Seyir, nüks ve ikincil lösemi gelişimi açısından MCV'nin değişimi kanserli hastalarda incelenmiştir (8,9). Ayrıca MCV nin tanıdaki yeri değişik çalışmalarda ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır (10).

Bu çalışmanın amacı ALL'li çocuklarda izlemde MCV'nin seyir ve nüks ile ilişkisi olup olmadığının araştırılmasıdır.

## Gereç ve Yöntem

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 1995-Aralık 2005 tarihleri arasında 201 çocuk ALL tanısı ile tedavi edildi. Bu hastaların dosya bilgileri yeterli olan 125'i (yaşları 1-15 ortalama 5,99±3,94 olan 42 kız, 83 erkek) çalışmaya alındı ve dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

## Sonuçlar

Tüm olguların hematolojik değerlendirme için EDTA'lı tüplere alınan kanları Coulter MD2 de çalışıldı. Hastaların MCV değerleri tanı sırasında, yoğun kemoterapi sonrasında, idame tedavisi bitiminde ve idame tedavisi bitiminden üç ve altı ay sonrasında yapılan kan sayımlarından elde edilerek toplandı (Tablo 1). Her hastanın ulaştığı en yüksek değerler kaydedildi ve tanı sırasındaki değerlerle farkı saptandı (Tablo 2). Tanı sırasında MCV değerlerine göre hastalar gruplandırıldı (Tablo 3). Nüks saptanan ve remisyonda olan hastaların tanı, indüksiyon ve idame sonrasındaki MCV değerleri karşılaştırıldı (Tablo 4). Tedavi bitiminden normal MCV değerlerine ulaşma süresi (ay) ortalama 14,2+3,1 ay (8-19 ay) olarak bulundu.

## Tartışma

Çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu lösemiler oluşturur. Lösemilerin %75-85'ini ise ALL oluşturur. Kanser tedavilerinde çocukluk çağı ALL tedavisi bir çığır açmıştır. Kırk-50 yıl önce tüm ALL olguları kaybedilirken bugün beş yıllık sağ kalım %80'lere ulaşmıştır. Çağdaş tedavi

**Tablo 1. Hastaların tedavi zamanlarına göre MCV değerleri**

| MCV                                   | N ortalama | <70fL olgu sayısı | 70-75 fL olgu sayısı | 75-80 fL olgu sayısı | 80-85 fL olgu sayısı | 85-90 fL olgu sayısı | >90 fL olgu sayısı | >100 fL olgu sayısı |
|---------------------------------------|------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|---------------------|
| Tanı sırasında                        | 78,5±3,9   | 2                 | 15                   | 25                   | 59                   | 20                   | 4                  | 0                   |
| İndüksiyon tedavisi sonu              | 89,1±6,8   | 0                 | 1                    | 21                   | 40                   | 45                   | 18                 | 0                   |
| İdame tedavi sonu                     | 95,6±3,8   | 0                 | 1                    | 0                    | 4                    | 48                   | 54                 | 13                  |
| İdame tedavisinden üç ay sonrasında   | 91±3,2     | 0                 | 1                    | 3                    | 13                   | 85                   | 23                 | 0                   |
| İdame tedavisinden altı ay sonrasında | 86,2±2,6   | 1                 | 2                    | 5                    | 54                   | 52                   | 11                 | 0                   |

**Tablo 2. Ulaşılan en yüksek MCV değerleri**

|                          | Ulaşılan en yüksek MCV (fL) | En yüksek MCV farkı | MCV farkı ortalaması |
|--------------------------|-----------------------------|---------------------|----------------------|
| Tanı sırasında           | 93,2                        |                     |                      |
| İndüksiyon tedavisi sonu | 98,6                        | 28,5                | 9,36±12,28           |
| İdame tedavi sonu        | 117,6                       | 6,7                 | 13,8±14,7            |

protokolleri hastaları taşıdıkları risklere göre düşük, standart ve yüksek riskli olarak sınıflamaktadır. Bu sınıflamada amaç nüks beklenen hastaları daha yoğun tedavi etmek, düşük risk grubundaki hastaları ise tedavinin geç yan etkilerinden korumaktır. Giderek ALL tedavisi belli kalıplar içinde geliştirilse de, kişiye özel biçime sokulmaya çalışılmaktadır (1).

Son yıllarda teknolojiye meydana gelen gelişmeler hematoloji laboratuvarlarına da yansımış, elektronik kan sayımı cihazları vazgeçilemez aletler haline gelmiştir. Biz bu çalışmada elle yapılan yöntemlere göre kısa sürede çok daha doğru sonuçlar sağlanan bu cihazlardan elde edilen değişkenlerden biri olan MCV'nin ALL tanı, yoğun tedavi ve daha sonraki değerlerinin değişimini inceledik. Özellikle kemoterapi sonrasında MCV değerlerinde artış ve azalma hızları ve pik değerlerinin seyire etkisini değerlendirdik.

Genel olarak lösemili çocuklarda MCV değerleri normositer olarak saptanır. Bizim bulgularımızda bu sonuçları destekler şekilde idi. Çocuklarımızın %6'sının MCV değerleri makrositer, %17'sininki ise mikrositer olarak değerlendirildi. Beklenildiği gibi mikrositer olan olgular demir eksikliğinin daha sık rastlandığı <2 yaş ve >12 yaş üzerinde daha sıkı (%29 ve %25) (Tablo 3).

Kliniğimizde ALL tedavisinde BFM (Berlin-Frankfurt-Münih) protokolleri kullanılmaktadır. Bu protokollerde özellikle ilk altı ay yoğun kemoterapi verilmekte, altı ay sonrasında ise ortalama 1,5 yıl 6-merkaptopürin ve metotreksat gibi antimetabolitler kullanılmaktadır. Bu tedaviler sonrasında MCV değerlerinde en yüksek seviyelere idame tedavi bitiminde çıktığını gözlemledik. Ortalama tanı sırasında 78 fL olan MCV değerlerini yoğun kemoterapi sonrasında 89 fL ve idame tedavi sonunda 95 fL olarak saptadık. Hastaların MCV değerlerinde indüksiyon tedavisi sırasında ortalama 9,36±12,28 artış saptanarak en yüksek fark 28,5 fL olarak bulunmuştur. Hastaların MCV değerlerinde idame tedavisi sırasında ise ortalama 13,8±4,7 artış ve en yüksek fark 36,7 fL olarak bulunmuştur.

Hastaların MCV değerlerinde artışı kemoterapiye iyi yanıt olarak düşünerek, MCV' de artışın en düşük olduğu olgularda nükslerin daha sık olacağı çıkarımına gidilebilir. Ancak verilerimiz bu çıkarımı desteklememiştir. Grubumuzu oluşturan 125 olguyu nüks saptanan ve halen remisyonda olanlar olarak ikiye ayırarak incelediğimizde değerler arasında fark saptamadık (Tablo 4). Kemoterapotiklerin etkilerinin ve yan etkilerinin ortaya çıkışının hücre düzeyinde yeterli olması ile ilişkilendirmenin çok doğru olmadığını düşündürmektedir. Benzer şekilde klinik gözlemlerimizde metotreksatın yan etkisi olarak mukozitin ağır geçtiği olgularda da nüks oranlarında azalma gösterilmemiştir. Yakın zamanda White ve ark'ları (11) çalışmalarında, romatoid artrit tanısıyla metotreksat tedavisi alan hastalarda artmış MCV'nin hematolojik toksisitenin belirteci olup olmadığını araştırmışlar ancak bir ilişki bulamamışlardır. Başka bir çalışmada imatinib tedavisi alan kronik miyeloid lösemili hastalarda MCV değerlerinin sitogenetik yanıt ve seyirle ilişkisi araştırmıştır. Erken dönemde ve sürekli bir şekilde MCV artışı gösterilen hastalarda (aneminin derecesinden bağımsız olarak) 12 aylık imatinib tedavisinin ardından daha yüksek bir sitogenetik yanıt saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda yüksek MCV'nin tam sitogenetik yanıtın bağımsız bir göstergesi olduğu bulunmuştur (12).

Çalışmamızın değerlendirmeleri sonucunda kemoterapi tedavisi sonlanan olgularda kemoterapi etkisinden kurtulma sırasında ayda ortalama 1fL düşüş olduğunu saptadık.

Talasemi minör hastalarında MCV değerleri düşük olarak saptanır. Talasemili hastalarda kemoterapi ile MCV değişimi ile ilgili bilgiye literatürde rastlamadık. Bizim olgumuz da kemoterapi almasına rağmen bu en yüksek MCV değerini 73 fL olarak bulduk. Bu olgunun tedavi öncesindeki MCV değeri ise 55,3 fl idi.

Sonuç olarak MCV'nin değerlendirmesi kolay bir değişken ve anemi sınıflamasında yeri önemli olmasına karşın, ALL izleminde seyir ve nüks açısından önemli bir gösterge olmadığını bulduk.

**Tablo 3. Tanı sırasında MCV değerlerine göre hastalar**

| Ortalama MCV (Tanı) | N   | Mikrositer N (%) | Normositer N (%) | makrositer N (%) |
|---------------------|-----|------------------|------------------|------------------|
| 6 ay -2 yaş         | 7   | < 70 fL 2 (%29)  | 70-86 5 (%71)    | >86 0            |
| 2-6 yaş             | 77  | <75 fL 13 (%17)  | 75-87 61 (%79)   | >87 3 (%4)       |
| 6-12 yaş            | 34  | <77 fL 3 (%8,8)  | 77-92 28 (%82)   | >92 3 (%8,8)     |
| >12 yaş erkek       | 4   | <78 fL 1 (%25)   | 78-96 2 (%50)    | >96 1 (%25)      |
| >12 yaş kız         | 3   | <78 fL 2 (%67)   | 78-96 1 (%33)    | >96 0            |
| toplam              | 125 | 21 (%17)         | 97 (%78)         | 7 (%6)           |

**Tablo 4. Nüks saptanan ve saptanmayan hastaların MCV değerleri**

| MCV ortalama             | Nüks saptanan olgular n=15 | Nüks saptanmayan olgular n=110 | p     |
|--------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------|
| Tanı sırasında           | 81,2                       | 78,4                           | >0,05 |
| İndüksiyon tedavisi sonu | 88,6                       | 89,4                           | >0,05 |
| İdame tedavi sonu        | 93,8                       | 94,7                           | >0,05 |

**Çıkar çatışması: Bildirilmedi.**

### Kaynaklar

1. Celkan T. Akut Lenfoblastik lösemi. İçinde: Alp Özkan (yazar). *Pediyatrik Onkoloji*. İstanbul: Nobel kitapevi, 2009; 451-63.
2. Miers MK, Exton MG, Daniele C. Cell-counting and coagulation instrumentation. In: Bernadette FR (ed). *Diagnostic Hematology*. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 599-631.
3. Breedveld FC, Bieger R, van Wermeskerken RK. The clinical significance of macrocytosis. *Acta Med Scand* 1981; 209: 319-22.
4. Keenan WF Jr. Macrocytosis as an indicator of human disease. *J Am Board Fam Pract* 1989; 2: 252-6.
5. Wymer A, Becker DM. Recognition and evaluation of red blood cell macrocytosis in the primary care setting. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 192-7.
6. Davidson RJ, Hamilton PJ. High mean red cell volume: its incidence and significance in routine haematology. *J Clin Pathol* 1978; 31: 493-8.
7. Pappo AS, Fields BW, Buchanan GR. Etiology of red blood cell macrocytosis during childhood: impact of new diseases and therapies. *Pediatrics* 1992; 89: 1063-7.
8. Akira Yokoyama, Tetsuji Yokoyama, Taro Muramatsu. Macrocytosis, a new predictor for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese alcoholic men. *Carcinogenesis*, 2003; 24: 1773- 8.
9. Fujimori S, Kishida T, Mitsui K, et al. Mean corpuscular volume (MCV) and the risk of colorectal adenoma in menopausal women. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 392-5.
10. Outeirino Perez JJ, Sanchez Fayos J, Outeirino Hernanz J, et al. Hematologic significance of erythrocytic macrocytosis: prospective analysis of 109 successively studied cases. *Sangre (Barc)* 1989; 34: 32-40.
11. Bessman JD, Banks D. Spurious macrocytosis, a common clue to erythrocyte cold agglutinins. *Am J Clin Pathol* 1980 ;74: 797-800.
12. White DH, Chapman PT, O'Donnell JL, James J, Frampton C, Stamp LK. Lack of association between elevated mean red cell volume and haematological toxicity in patients receiving long-term methotrexate for rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2010; 40: 561-5.
13. Song MK, Chung JS, Seol YM, et al. Mean cell volume can be an early predictor for the cytogenetic response of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib? *Leuk Res* 2009; 33: 1459-62.