

Akut lenfoblastik lösemide iyi prognoz göstergesi: kemik tutulumu

Hilmi Apak¹, Tiraji Celkan¹, İnci Yıldız², Cenap Zeybek³

Alp Özkan¹, Lebriz Yüksel², Özgür Kasapçopur¹, Savaş Üngür⁴

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Doçenti, ²Pediyatri Profesörü, ³Pediyatri Araştırma Görevlisi, ⁴Radyoloji Uzmanı

SUMMARY: Apak H, Celkan T, Yıldız İ, Zeybek C, Özkan A, Yüksel L, Kasapçopur O, Üngür S. (Department of Pediatrics, İstanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty, İstanbul, Turkey). The prognostic significance of the skeletal manifestations of acute lymphoblastic leukemia of childhood. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 275-280.

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) of childhood may frequently present with skeletal changes. The impact of skeletal involvement is controversial. Radiographs and medical charts of 252 ALL patients treated in our institution between 1980 and 1999 were investigated, and skeletal surveys were correlated with age, gender, biological and clinical markers and prognosis. Bone pain was the initial symptom in 35 (13.9%) patients. In 179 patients skeletal surveys were eligible, and 33 patients (18.4%) showed various radiologic abnormalities defined as osteopenia (60.1%), lytic lesions (42%) and periosteal reaction (36%). The patients were grouped according to the number of radiological findings as group 1, without any, as group 2 with 1-3 and group 3 with ≥ 4 radiological abnormalities respectively. Metaphyseal band was not observed in group 2 patients compared to 33% in group 3. In contrast, lytic lesions were found in 50% of group 3. The clinical, biological and hematological parameters of the three groups showed no difference. Group 3 patients had the best survival rates. We conclude that the prognostic impact of severe skeletal involvement is an important and independent factor in children with ALL.

Key words: lymphoblastic leukemia, skeletal involvement, survival.

ÖZET: Akut lenfoblastik lösemi çeşitli kemik ve eklemlerle ilgili bulgu ve belirtilerle de ortaya çıkabilir. İskelet sistemi bulgularının hastalığın prognozu üzerine etkileri tartışmalıdır. Kliniğimizde 1980 yılından bu yana tedavi edilmiş akut lenfoblastik lösemili hastaların iskelet tutulumları, radyolojik incelemeleri ve tutulum olan hastaların yaş, cins, hücre tipi, biyokimyasal değerler ve prognoz açısından değerlendirmeleri yapılarak radyolojik bulguların hastalığın prognozuna olan ilişkisi irdelenmiştir. İncelenen 252 hastanın 35'inde kemik ağrısı (%13.9) vardı. Radyolojik inceleme yapılan 179 hastanın 33'ünde (%18.4) çeşitli radyolojik bulgular saptandı. Radyolojik bulgular skorlanarak hastalar üç gruba ayrıldı. Grup 1, hiç radyolojik bulgusu olmayan, grup 2, 1-3 radyolojik bulgusu olan, grup 3 ise dört veya daha fazla radyolojik bulgusu olan hastalardan oluşmaktaydı. Grup 2 ve 3'te en sık rastlanan bulgu osteopeni (% 60.1) idi. Periostal reaksiyon hastaların %36'sında gözlenirken, litik lezyonlar %42 oranında gözlemlendi. Metafizel band grup 2'de hiçbir hastada gözlenmezken, grup 3'te %33.3 oranında rastlanmıştır. Buna karşın grup 2'de litik lezyon görülme oranı daha fazladır (%50). FAB sınıflaması, immünofenotipleme, translokasyon, merkezi sinir sistemi tutulumu, başlangıçtaki karaciğer ve dalak büyüklüğü, lökosit sayısı, BFM 90 protokolüne göre risk grubu ve yaş açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında bir fark saptanmadı. Nüksüz sağkalım oranları incelendiğinde, biyolojik, biyokimyasal parametreler yanında risk faktörlerinde de fark olmamasına rağmen grup 3'teki hastalarda yüksek sağkalım oranları saptanması radyolojik skorlamanın immünojenik ve histokimyasal parametrelerden ayrı bir prognostik değeri olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: lösemi, lenfoblastik, kemik tutulumu, radyoloji, prognoz, risk faktörü.

Akut lenfoblastik lösemide (ALL) iskelet tutulumunun klinik ve radyolojik belirtilerine sık rastlanmaktadır. Hastaların %21-59 kadarında kemik ağrıları, %7.7-70 kadarında radyolojik bozukluklar bildirilmiştir¹⁻¹³. İskelet tutulumunun prognoz üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Bu nedenle kliniğimizde 1980 yılından bu yana tedavi edilmiş akut lenfoblastik lösemili hastaların iskelet tutulumları, radyolojik incelemeleri ve tutulum olan hastaların yaş, cins, hücre tipi, biyokimyasal değerler ve prognoz açısından değerlendirmeleri yapılmıştır.

Materyal ve Metot

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda 1980-1998 yılları arasında yatırılarak tedavi edilen 252 ALL hastası incelemeye alındı. ALL'li 73 hastanın radyolojik incelemeleri eksik veya yapılmamış olduğu için çalışmadan çıkarıldı. Hastaların hikayeleri, fizik muayeneleri, başlangıç kan sayımları, kemik iliğindeki ve periferdeki blastların sayısı, tipi, immünofenotipleme sonuçları, biyokimyasal değerleri, tedaviye yanıtları ve uygulanan tedavi protokolleri 179 hastada incelendi.

Radyolojik inceleme olarak karşılaştırmalı uzun kemik grafileri, kraniografiler ve vertebra grafileri pediatrik radyolog tarafından osteopeni, metafizeal band, periost reaksiyonu, litik lezyonlar, skleroz açısından incelendi. Heinrich ve arkadaşlarının⁵ bildirdiği skorlama sistemine göre her bir ayrı lokalizasyondaki her bir radyolojik görüntüye bir puan verildi (Tablo I).

Hastalar üç gruba ayrılarak incelendi. Grup 1: Hiç radyolojik patolojisi olmayan hastalar; Grup 2: 1-3 radyolojik bulgusu olanlar; Grup 3: dört veya daha fazla radyolojik bulgusu olanlar.

Kliniğimizde ALL tedavi protokolü olarak 10.8.1990 tarihine kadar BFM 83, UKALL-X ve Pinkel tedavileri, bu tarihten sonra BFM 90 protokolü uygulanmıştı. Buna göre 61 hasta

(%34) BFM 90 dışı, 118 hasta (%66) ise BFM 90 tedavi protokolü ile tedavi edilmişti.

Hastaların nüksüz sağkalımları 1.07.1998 tarihi esas alınarak Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi ve gruplar arasındaki farklar log-rank testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Radyolojik incelemeleri yapılmış olan 179 hastanın 113'ü erkek (%63.2), 66'sı kız'dı (%36.8). Hastaların yaşları dokuz ay ile 15 yaş (ortalama 6, ortanca 5) arasında değişmekteydi.

Kemik ağrıları incelenen 252 hastanın 35'inde (%13.9) saptandı. Ağrı sıklığına en fazla grup 3'te %81 oranında rastlanırken, grup 1'de %8, grup 2'de %50 hastada ilk sorgularında kemik ağrısı yakınması vardı ($p < 0.05$).

Radyolojik değişiklikler 33 (%18.4) hastada saptandı. Yüzkırkaltı hastada radyolojik bulgu saptanmazken (grup 1), 12 hastada orta derecede (grup 2), 21 hastada ileri derecede radyolojik bulgu gösteren tutulum (grup 3) saptandı. Grup 2'de litik lezyonlar (Şekil 1) en sık rastlanan radyolojik bulguydu (%50) (Tablo II). Buna karşılık grup 3'te en sık rastlanan radyolojik bulgu osteopeniydi (%76.2). Metafizeal band (Şekil 2) grup 2'deki hiçbir hastada saptanmazken grup 3'te hastaların %33.3'ünde saptandı. Periost reaksiyonu (Şekil 3) grup 2'de üç hastada (%25) saptanırken, grup 3'te dokuz hastada (%42.8) görüldü. Osteopeni, metafizeal band ve periost reaksiyonu açısından grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$); buna karşın litik lezyonlar, skleroz ve destrüktif lezyonlar arasında fark saptanmadı.

Hastaların başlangıçtaki klinik parametrelerinin radyolojik indeks ile ilişkisi incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo III) ($p > 0.05$).

Tanıya yaş, immünofenotip, FAB sınıflaması, translokasyon, MSS tutulumu açısından incelen-

Tablo I. Akut lenfoblastik lösemili hastaların radyolojik belirtilerinin skorlanması⁵

	Kafa	Vertebra	Üst ekstremiteler	Alt ekstremiteler
Periost reaksiyonu	1	1	1	1
Osteoskleroz	1	1	1	1
Osteoporoz	1	1	1	1
Osteoliz	1	1	1	1
Metafizeal band	-	1	1	1



Şekil 1. Radius alt uçta litik lezyon görünümü.

diğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların biyolojik parametrelerinin radyolojik skor ile ilişkisi Tablo IV'te sunulmuştur.

Hastaların alkalin fosfataz serum düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken laktik dehidrogenaz düzeyleri grup 2'de diğer gruplara göre yüksekti ($p < 0.05$, Tablo V).

Radyolojik bulguların sonraki kontrollerde bütün hastalarda düzeldiği görüldü.



Şekil 2. Tibia ve femurda metafizeal band görünümü.

Grup 1'de relaps oranı %10.3 iken grup 2'de 2 hastada relaps saptandı (%16.7). Grup 3'te relaps saptanmadı. Grup 3 hastalarda nüksüz sağkalım diğer gruplara göre daha yüksek bulundu ($p=0.3$).

Tartışma

Akut lenfoblastik lösemide kemik tutulumu XIV. yüzyılda tanımlanmıştır⁷. Hastalığın tanısı sırasında kemik ve eklem ağrıları sıklığı %21-59 oranında görülmektedir¹⁻⁸. Heinrich ve arkadaşları⁵ göre kemik değişiklikleri kemik iliğinin aktivitesi ve çoğalan lösemik hücrelerin kemik dokusuna doğru ilerlemesine bağlanmaktadır. Bu nedenle hastalık yavaş ilerlemiş ise kemik bulguları daha sık olacaktır, hızlı ilerlediyse de kemik değişiklikleri olmadan hastalık diğer semptomlarla tanınacaktır. Jonsson ve arkadaşları⁴ ise kemik bulgularını bu hastalardaki lösemi hücrelerinin farklı biyolojik özelliklerine bağlamıştır. Kemik ağrıları ve kemik nekrozu bulguları olan hastalarda başlangıç lökositlerinin diğer hastalara göre

Tablo II. Radyolojik bulguların gruplara dağılımı sınıflanması

Radyolojik skor	1-3	≥4
Hasta sayısı	12 (%6.7)	21 (%11.7)
Osteopeni	4 (%33.3)	16 (%76.2) ^a
Metafizeal band	0	7 (%33.3) ^b
Periost reaksiyonu	3 (%25)	9 (%42.8) ^a
Litik lezyonlar	6 (%50)	8 (%38.1) ^c
Skleroz	2 (%16.7)	5 (%23.8) ^c
Skleroz + litik lezyon	0	1 (%4.8)
Destruksiyon	0	2 (%9.5)

a= $p < 0.05$; b= $p < 0.001$; c= $p > 0.05$



Şekil 3. Femurda periost reaksiyonu görünümü.

daha düşük olduğunu, hastaların periferik yaymalarında blast yüzdesinin çok düşük, trombosit sayılarının ise normale yakın olduğunu ve bu nedenle lösemi hücrelerinin çoğalmalarının diğer lösemilere göre daha yavaş olduğunu iddia etmiştir. Müller ve arkadaşlarının⁷ yaptıkları çalışmada başvuru zamanıyla yakınmaların başlangıcı arasında gruplar arasında bir fark saptanmamıştır. Hastalarımızda da belirtilerin başlangıç süreleri açısından hasta grupları karşılaştırıldığında

Heinrich ve arkadaşlarının⁵ bildirdiklerinin tersine anlamlı bir fark yoktu. Bu nedenle kemik bulgularının varlığı hastalığın tanı süresi ile değil lösemi hücrelerinin farklı biyolojik özellikler taşıması ile ilişkili olduğu söylenebilir. Ancak başlangıçtaki blast sayısı, karaciğer ve dalak büyüklüğü gibi risk sınıflamalarında kullanılan parametrelerde gruplar arasında fark görülmemektedir.

Müller ve arkadaşları⁷ 106 hastayı içeren serisinde 37 hastada kemik ağrıları olduğunu saptamış ve bu hastaların %62'sinin dört veya daha fazla radyolojik kemik bulgusu olan grup 3 hastalar olduğunu belirtmiştir. Hastalarımızda saptadığımız kemik ağrısı oranı (%13.8) düşüktür ve en sık grup 3 hastalarda gözlenmiştir. Bu nedenlerle kemik ağrısı olan ALL'li hastalarda kemik grafileri çekilmelidir.

Radyolojik değişiklikler ALL'li hastalarda tanı anında %41-70 oranında görülmektedir¹⁻¹³. Osteolitik lezyonlar %11-90, metafizeal bandlar %7-88, periost reaksiyonu %2-50, diffüz osteoporoz %16-41 ve osteoskleroz %3-31 oranında bildirilmiştir. Kanımızca oranlardaki farklılıklar hasta sayılarının düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Tablo II'de sunduğumuz sonuçlar literatür ile uyumluluk göstermektedir. Metafizeal band kemiklerin metafiz kısmında dansitesi daha az bir çizgi veya bölgenin bulunmasıdır¹⁴. Rajantie ve arkadaşlarına¹⁰ göre bu bulgu lösemide en sık görülen kemik değişikliğidir ve hastalık klinik belirti vermeden önce ortaya çıkan erken antilösemik lokal reaksiyonun göstergesi olarak iyi prognozu işaret etmektedir. Osteolitik lezyonlar daha büyük bir bölgeyi kapsarlar ve radyolojik olarak fare yeniği görünümü verirler. Genellikle uzun

Tablo III. Radyolojik skorlar ile klinik parametrelerin ilişkisi

Radyolojik skor	0	1-3	≥4
Cins (E/K)	48/98	9/3	9/12
Belirtilerin başlangıcı (hafta)	3 (0.5-24)	2(0.5-22)	3 (0.5-28)
MSS tutulumu	0	1	0
Tanı yaşı	6.0 ± 3.3	5.8 ± 3.2	6.4 ± 2.8
Kemik ağrısı	12 (%8)	6 (%50)	17 (%81)
Karaciğer büyüklüğü*	3 (±1) cm	3.3 (±1.5) cm	3.1 (±1.2) cm
Dalak büyüklüğü*	2.3 (±1.8) cm	3.5 (±1.6) cm	2.8 (±1.5) cm
Periferde mutlak blast*	21040	20750	34730
BFM risk faktörü*	0.85	1.18	0.89

* p>0.05

BFM Berlin Frankfurt Münster protokolü.

Tablo IV. Radyolojik skor ile biyolojik parametrelerin ilişkisi

Radyolojik skor	Grup 1	Grup 2	Grup 3
FAB L1	139	10	15
FAB L2	7	2	6
Common ALL	130	10	21
T-ALL	16	2	0
Translokasyon	4	0	0
SRG	28	6	7
MRG	61	6	12
HRG	19	0	2
Relaps	15 (%10.3)	2 (%16.7)	0
Toplam	146	12	21

FAB Fransız-Amerikan-İngiliz sınıflandırması; SRG standart risk grubu
MRG orta risk grubu; HRG yüksek risk grubu.

Tablo V. Radyolojik skor ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

Radyolojik skor	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Alkalin fosfataz	168 ± 116	205 ± 115	212 ± 98
Laktik dehidrogenaz	387 ± 228	1560 ± 1991*	587 ± 342

* p<0.05

kemiklerin metafiz kısımlarında olmakla beraber diyafizde de görülebilirler. Periost reaksiyonu çoğunlukla uzun kemiklerde görülür. Osteosklerotik değişiklikler çok daha seyrek. Radyolojik incelemede grup 3 hastalarda metafizeal band, osteopeni ve periost reaksiyonu grup 2'den daha sık oranda saptandı. Metafizeal bandın grup 3 hastalarda yüksek oranda görülmesine karşın grup 2'de hiçbir hastada görülmemesi Rajantie ve arkadaşlarını¹⁰ desteklemektedir. Swischuk'a¹⁴ göre metafizeal bandlar nonspesifik kemik ağrıları olan ve herhangi bir hematolojik bozukluk göstermeyen hastalarda lösemnin erken bulgusu olabilmektedir.

Müller ve arkadaşları⁷ grup 3'te olan hastalarının sağkalım oranlarının diğer gruplara göre daha iyi olduğunu iddia etmiş ve radyolojik kemik incelemesinin risk faktörü hesabına konulmasını önermiştir. Maser ve arkadaşları¹⁵ ise 98 hastada yaptıkları çalışmada kemikte radyolojik değişikliklerin kötü bir prognostik faktör olduğunu savunmuştur. Çalışmamızda FAB sınıflaması, immüfenotipleme, translokasyon, merkezi sinir sistemi tutulumu, başlangıçtaki karaciğer ve dalak büyüklüğü, lökosit sayısı, BFM 90 protokolüne göre risk grubu ve yaş açısından karşılaştırıldığında

gruplar arasında bir fark saptanmadı. Alkalin fosfataz değerlerinde gruplar arasında bir fark görülmezken serum laktik dehidrogenaz (LDH) düzeylerinin grup 2'de grup 1 ve grup 3'e oranla yüksek olduğunu saptadık (p<0.05). Ancak bu parametre lökosit sayısı gibi göstergelerle ilişkili bulunmadı. Buna karşılık grup 2'de LDH düzeylerinin grup 3'ten daha yüksek bulunması iki grup arasında total blast yükü açısından farklılık olduğunu düşündürmektedir. Kemik lezyonu fazla olan lösemilerin bu yakınması, belki de organlarda fazla blastik yük yapmadan tanıya gidilmesini sağlamaktadır.

Grup 3'te hiç nüks görülmezken grup 2'de iki hastada grup 1'de ise 15 hastada nüks saptandı. Nüksüz sağkalım oranları incelendiğinde grup 3'teki hastalarda biyolojik, biyokimyasal parametreler yanında risk faktörlerinde de fark olmamasına rağmen yüksek sağkalım oranları tespit edilmesi radyolojik skorlamanın immünojenik ve histokimyasal parametrelerden ayrı bir prognostik önemi olduğunu düşündürmektedir. Akut lenfoblastik lösemili hastalarda başlangıçta lokomotor sistem ile ilgili bulgu ve belirtiler varsa grafiler ile değerlendirme yapılmalıdır. Ancak bu bulguların prognostik açıdan önemini belirleyebilmek için daha geniş serilerde prospektif çalışmalar yapmak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Benoit Y, Delbeke MJ, Egesbo ES. Skeletal changes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Tijdschr Kindergeneesk* 1981; 49: 153-159.
2. Dini G, Taccone A, De Bernardi B, Comelli A, Garr'e ML, Gandus S. Skeletal changes in acute lymphoblastic leukemia in children. Incidence and prognostic significance. *Radiol Med* 1983; 69: 644-649.
3. Costello PB, Brecher ML, Starr JI, Freeman AI, Green FA. A prospective analysis of the frequency, course, and possible prognostic significance of the joint manifestations of childhood leukemia. *Rheumatol* 1983; 10: 753-757.
4. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr* 1990; 117: 233-237.
5. Heinrich SD, Gallagher D, Warrior R, Phelan K, George VT, MacEwen GD. The prognostic significance of the skeletal manifestations of acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Pediatr Orthop* 1994; 14: 105-111.
6. Kai T, Ishii E, Matsuzaki A, et al. Clinical and prognostic implications of bone lesions in childhood leukemia at diagnosis. *Leuk Lymphoma* 1996; 23: 119-123.
7. Müller HL, Horwitz AE, Kühl J. Acute lymphoblastic leukemia with severe skeletal involvement: a subset of childhood leukemia with a good prognosis. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15: 121-133.
8. Yetgin S, Albayrak D, Bakkaloğlu A. Remisyonda akut lenfoblastik lösemili bir vakada romatoid artrit bulguları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1992; 35: 313-316.
9. Weinberger A, Schumacher HR, Schimmer BM, Myers AR, Brogadir SP. Arthritis in acute leukemia. Clinical and histopathological observations. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1183-1187.
10. Rajantie J, Andersson LC, Siimes MA. Skeletal changes in childhood acute lymphoblastic leukemia: correlation with the presence of the cALL antigen. *Leuk Res* 1984; 8: 1103-1105.
11. Appell RG, Bühler T, Willich E, Brandeis WE. Absence of prognostic significance of skeletal involvement in acute lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma in children. *Pediatr Radiol* 1985; 15: 245-248.
12. Kenanoğlu A. Lösemilerde kemik değişiklikleri ve radyolojik yeni bir bulgu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1979; 5: 154-162.
13. Gallagher DJ, Phillips DJ, Heinrich SD. Orthopedic manifestations of acute pediatric leukemia. *Orthop Clin North Am* 1996; 27: 635-644.
14. Swischuk LE. *Imaging of the Newborn, Infant and Young Child* (4th ed). Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 780-790.
15. Masera G, Carnelli V, Ferrari M. Prognostic significance of radiological bone involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 1977; 52: 530-533.