

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde düşük dozda metotreksatın beyin komplikasyonlarına etkisi

The impact of low dose methotrexate on cerebral complications in acute lymphoblastic leukemia treatment

Hilmi Apak, Barış Ekici*, Sait Albayram**, Ethem Erginöz***, Tiraje Celkan, Alp Özkan, Gül Nihal Özdemir, İnci Yıldız

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, **Radyodiagnostik ve ***Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Çocukluk çağı lösemilerinde koruyucu tedavinin olası yan etkilerinin kraniyal görüntüleme teknikleriyle incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 1991 ile Aralık 2004 tarihleri arasında akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ile izlenen ve sistemik metotreksat dozu azaltılmış BFM 90 ve TR-ALL 2000 tedavi protokolü uygulanan hastalar alındı. Hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, ALL tiplendirmesi, risk grubu, uygulanan tedavi protokolü, kraniyal ışınlama dozu, ek intratekal tedavi şekli, tedavi sırasında saptanan merkezi sinir sistemi bulguları, elektroensefalografi değerlendirmeleri, görüntüleme yöntemi ve tarihi değerlendirildi. Hastalar, görüntülemelerinde saptanan lezyonlara göre gruplanarak yukarıdaki değişkenlerle aralarındaki ilişki araştırıldı. Tanı anında merkezi sinir sistemi tutulumu saptanan veya B-ALL tanısı alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışma grubunu 90 hasta oluşturdu. Hastaların 63'üne radyoterapi uygulanmıştı. İntratekal tedavi 77 hastaya sadece metotreksatla 11 doz, diğerlerine daha yoğun olarak yapılmıştı. Hastalarda kortikal atrofi ve kraniyal kalsifikasyon saptanmadı. Demiyelinizasyona bağlı değişik yoğunlukta lezyonlar ise dokuz hastada saptandı. Olguların sekizinde hafif derecede lezyon saptanırken, birinde orta derecede lezyon saptandı. Lezyon saptanan olguların sekizine radyoterapi uygulanmış olmakla beraber anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Değişik yoğunlukta lezyonların cinsiyet, tanı yaşı, tedavi protokolü, risk grubu, intratekal tedavi yöntemi, nörolojik bulgu, elektroensefalografide bozulma ve görüntüleme yöntemleri ile anlamlı ilişkileri bulunmadı ($p>0,05$).

Çıkarımlar: Bu bulgular, kortikal atrofisinin intratekal tedaviyle ilişkili olmadığını ve beyaz madde lezyonlarından sorumlu tutulan sistemik metotreksatın dozunun belirleyici olmadığını göstermektedir. Lezyon saptanan hastaların çoğuna ışın tedavisi uygulanmış olması nedeniyle, radyoterapinin metotreksata bağlı beyaz madde lezyonlarının oluşmasına katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda radyoterapinin geç etkilerini saptamamız tedavi ile görüntülemeler arasındaki sürenin kısa olmasına bağlı olabilir. Radyoterapi alan hastalarımıza, görüntülemelerin geç dönemde planlandığı bir çalışma bu durumu açıklamak için uygun olacaktır. (*Türk Ped Arş 2009; 44: 62-7*)

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, pediatrik, tedavi, komplikasyon, görüntüleme

Summary

Aim: The aim of this study is to determine the possible side effects of central nervous system (CNS) prophylactic treatment in childhood leukemia by using cranial imaging techniques.

Material and Method: Data collected from records of 90 patients diagnosed as acute lymphoblastic leukemia (ALL) and treated according to BFM-90 or TR-ALL 2000 protocols which used lowered dose of methotrexate, between January 1991 and December 2004. Gender, age at diagnosis, immunophenotype, cranial radiation doses, risk groups, intrathecal treatment modalities, neurological and electroencephalography (EEG) findings, imaging interval and techniques were recorded. These variables were analyzed for their role in cranial lesions. Patients with CNS leukemia and mature B-cell phenotype were excluded.

Results: Ninety patients were enrolled in the study. Sixty three patients had up to 18 Gy cranial radiation, whereas in 27 patients radiation was not utilized. Eleven doses of Intrathecal methotrexate were administered to 77 patients and 13 patients had more intensive regimen. No patients demonstrated cortical atrophy or calcifications. Mild white matter changes (WMC) were observed in eight patients. Only one patient had moderate changes. Eight of the nine patients with WMC had radiotherapy but no significant correlation was found ($p>0.05$). There were also no significant relation of WMA with gender, age at diagnosis, treatment protocol, risk groups, intrathecal therapy, neurologic symptoms, EEG finding and imaging techniques ($p>0.05$).

Conclusions: Intrathecal treatment does not cause cortical atrophy. White matter changes are not influenced by systemic methotrexate dose but radiotherapy may have an additive effect. Short interval between CNS prophylaxis and imaging can be responsible for the limitation of our study at detecting the late effects of radiotherapy. A new study aiming at investigating the late effects of radiotherapy by performing late imaging studies may be more informative. (*Türk Arch Ped 2009; 44: 62-7*)

Key words: Acute leukemia, pediatric, treatment, complication, imaging

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hilmi Apak, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye Tel: +90 212 414 35 53 E-posta: hilmiapak@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 10.04.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.05.2009

Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağıında en sık görülen kötücül hastalıktır. Günümüzde sağkalım oranlarının %80'lerin üzerine çıkabilmesindeki en önemli etmenlerin başında, yoğun kemoterapi tedavisi içinde beyin ışınlaması yanında yüksek dozda metotreksat verilmesi gelmektedir (1). Ancak bugüne kadar yoğun önleme tedavisi ile merkezi sinir sistemi (MSS) nüksünde belirgin azalma sağlanmasına rağmen tedavinin uzun dönemdeki nörotoksitesisi sorun olmaya başlamıştır. (2-7). Almanya'da başlatılmış olan ve bu nedenle BFM olarak isimlendirilen protokoller, kliniğimizde ülkemiz koşullarına uygun olarak değiştirilmiş ve 1990 yılından bugüne kadar seçilmiş bazı hastalar dışında sistemik metotreksat dozu 5 gr/m² yerine 1 gr/m² olarak uygulanmıştır. Bu değişiklik ile hastaların yaşam oranlarında belirgin bir kötüleşme saptanmamıştır (8). Bu çalışmanın amacı daha düşük doz metotreksat düzeylerinin MSS komplikasyon oranlarını etkileyip etkilemediğini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı tarafından 1991 ile 2004 tarihleri arasında ALL tanısı ile izlenen ve değiştirilmiş BFM 90 ve TR-ALL 2000 tedavi protokolü uygulanan hastalar araştırmaya alındı. Araştırmadan çıkartılan hastaların özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Taranan hasta dosyalarından hasta adı, doğum tarihi, cinsiyeti, tanı tarihi, ALL tiplendirmesi, risk grubu, uygulanan tedavi protokolü, kraniyal ışınlama dozu, ek intratekal tedavi alıp-almadığı, tedavi sırasında saptanan MSS bulguları, elektroensefalografi (EEG) değerlendirmeleri, EEG tarihi, görüntüleme yöntemi, merkezi ve tarihi kaydedildi.

Hastalara tarama sırasına göre numara verilip görüntülemeler de aynı şekilde numaralandırıldı. Hastalar görüntülemelerinde saptanan lezyonlara göre gruplanarak yukarıdaki değişkenlerle aralarındaki ilişki araştırıldı. Tedavi bitiminde yapılan kraniyal görüntülemeler, uygulanan koruyucu tedavi şeması ve hasta hakkında bilgilendirilmemiş aynı radyodiagnostik uzmanı tarafından tekrar değerlendirildi. Görüntülemeler gruplanmadan, tarama sırasına uygun olarak incelendi. Onbeş yıllık bir dönem boyunca ve birden çok görüntüleme merkezi tarafında çekilen görüntülemeler kontrastlı-kontrastsız ve tomografi (BT)-manyetik rezonans (MR) olarak ayrıldı.

Tomografilerde yoğunluk değişiklikleri, kalsifikasyonlar ve kortikal atrofi bulguları arandı. Manyetik rezonans görüntülemelerde ise ek olarak beyaz madde lezyonları değerlendirildi. Yoğunluk değişiklikleri ve beyaz madde lezyonları hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma lezyonun saptandığı

lobda sırasıyla <%25, %25-50 ve >%50 yer kaplanmasına göre oluşturuldu. Kalsifikasyonlar ve kortikal atrofi olup olmamasına göre sınıflandırıldı.

Çalışma, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra başlatıldı.

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS istatistik programında çalışıldı. Sıklık dağılımlarının analizinde ki-kare testi, ortalamaların karşılaştırılmasında student-T testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak tanımlandı.

Bulgular

Çalışma grubunu oluşturan 90 hastanın 46'sı kız (%51,1), 44'ü erkek (%48,9) ve ortalama tanı ayı 67,8±4,3 idi (Şekil 1). Onsekiz olgunun (%20) tanı yaşı üç yaşın altındaydı. Kızların ortalama tanı ayı 67,9±6,3 erkeklerin ise 67,7±5,9 idi. Cinsiyet gruplarında yaş bakımından fark yoktu (p>0,05).

Olguların 61'i (%67,8) değiştirilmiş BFM-90 protokolü ve 29'u (%32,2) ulusal TR-ALL BFM 2000 protokolüne göre tedavi edilmişti. Olguların sekizi (%8,8) T hücre immünfenotipi taşıyordu. Yirmialtı olgu (% 28,9) standart risk grubu, 58'i (%64) orta risk grubu, altısı yüksek risk grubuna dahil edilmişti. Yirmiyedi olguya (%30) kraniyal radyoterapi uygulanmamış, 39'una (%43,3) 12 Gy ve 24'üne (%26,7) 18 Gy kraniyal radyoterapi uygulanmıştı. İntratekal tedavi açısından gruplandırıldıklarında 77 olguya (%85,6) 11 doz metotreksat, yedi olguya (%7,8) 13 doz metotreksat ve altı olguya (%6,6) üçlü uygulama yapılmıştı (Şekil 2).

Tedavi süresince MSS kaynaklı nörolojik bulgular olguların dördünde (%4,4) saptandı. Üç hastada yaygın konvulziyon, bir hastada ise vinkristin nöropatisine eşlik eden ataksi saptandı. Nörolojik bulguları olan olguların hepsi standart risk grubu dışı hastalar olmakla beraber anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Nörolojik bulgular ile cinsiyet, tanı yaşı, tedavi protokolü, intratekal uygulama arasında ilişki saptanmadı (p>0,05).

Olguların 17'sinde (%18,9) tedavi süresince veya bitimden sonra yapılan EEG incelemesinde bozukluk saptandı. Bu hastalarda EEG'ler tanıdan ortalama 26,9±0,7 ay sonra çekilmişti ve sadece birinde (%5,9) nörolojik bulgu saptandı. Cinsiyet, hasta yaşı, tedavi protokolü, risk grubu, EEG'de bozukluk ile nörolojik bulgular, radyoterapi ve intratekal uygulama arasında ilişki saptanmadı (p>0,05).

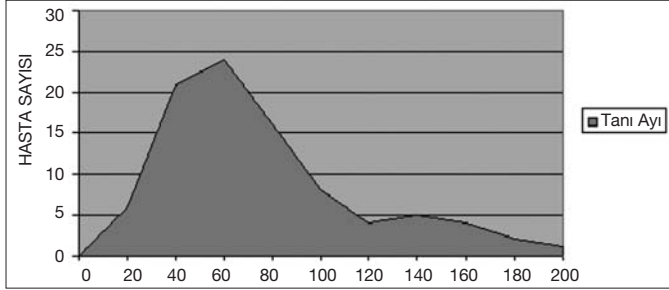
Çalışmada değerlendirmeye alınan görüntülemelerin 40'ı (%44,5) BT, 50'si (%55,5) MR görüntüleme idi. Görüntülemelerin 79'u (%87,8) kontrastlı idi. Görüntülemelerin 47'si (%52,2) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalında, geriye kalan 43'ü (%47,8) ise dış merkezlerde çekilmişti.

Görüntülemeler ile tanı arasında geçen süre ortalama 26,9±0,8 ay, MSS koruyucu tedavinin tamamlanması arasında geçen süre ise ortalama 19,3±0,8 aydı.

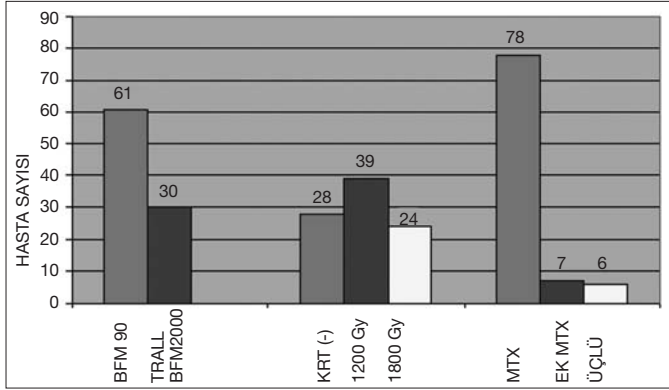
Tablo 1. Araştırmadan çıkarılma ölçütleri

1. Tanı anında MSS tutulumu saptanan hastalar ve tedavi sürecinde MSS yayılımı tespit edilen hastalar
2. Tanı öncesinde bilinen nörolojik hastalığı olan hastalar ve Down sendromlu hastalar
3. Tedavi bitiminde kraniyal görüntüleme yapılamamış olanlar
4. B-ALL tanısı alanlar
5. 2001 yılından sonra tanı almış T-ALL hastalarına 5 gr/m ² damardan metotreksat uygulandığı için bu hastalar çalışmaya alınmadı.

Olgularda kortikal atrofi ve kraniyal kalsifikasyon saptanmadı. Demiyelinizasyona bağlı değişik yoğunlukta lezyonlar ise üç BT ve altı MR görüntüleme ile saptandı. Bunların sekizi (%88,8) kontrastlı inceleme idi. Olguların sekizinde (%8,8) ha-



Şekil 1. Hastaların tanı yaşlarının dağılımı



Şekil 2. Uygulanan tedavinin hastalara dağılımı

BFM: Berlin Frankfurt Munster, MzTX: Metotreksat

fif derecede lezyon saptanırken, birinde (%1,1) orta derecede lezyon saptandı. Lezyon saptanan olguların sekizinde (%88,8) ışın tedavisi uygulanmıştı (Tablo 2) ve olguların birinde (%8,8) nörolojik bulgu saptandı. Başka bir olguda ise EEG'de bozulma saptandı. İntratekal tedavi yönünden bakıldığında lezyon saptanan olguların sekizine (%88,8) 11 doz metotreksat uygulanmıştı.

Değişik yoğunluktaki lezyonlar ile cinsiyet, tanı yaşı, tedavi protokolü, risk grubu, ışın tedavisi uygulanıp uygulanmadığı, ışın tedavisi dozları, intratekal tedavi yöntemi, nörolojik bulgu, EEG'de bozulma ve görüntüleme yöntemi arasında ilişki bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamızda çocukluk çağı ALL tedavisinde uygulanan MSS korumasının MSS üzerine yapısal yan etkileri değerlendirildi.

Beyin atrofisi

Hastaların hiçbirinde beyin atrofisi saptanmadı. Ochs ve ark.'ları (7) ışın tedavisi uygulanmamış 43 hastaya üç dozda ve 500 mg/m² metotreksat uyguladıkları çalışmada MSS koruması tamamlandıktan 29 ay sonra yaptıkları tomografik incelemelerde sadece bir hastada hafif atrofi saptamışlardır. Wilson ark.'larının (9) çalışmasında ışın tedavisi uygulanmayan 25 hastanın hiçbirinde atrofi saptanmamıştır. Bu hastalara tedavi boyunca altı kere 1 gr/m² metotreksat uygulanmış ve tedavi sonunda görüntüleme yapılmıştır. Bizim bulgularımız bu çalışmalarla koşutluk göstermektedir. Hertzberg ve ark.'ları (10) bizim çalışmamızdan farklı olarak dört dozda ve 500 mg/m² metotreksat uyguladıkları hastalardan radyoterapi almayanlarda

Tablo 2. Yoğunluk değişimli lezyon saptanan hastaların özellikleri								
Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Tedavi protokolü	Risk grubu	İntratekal tedavi	KRT	Lezyon	Görüntüleme
4	Erkek	26 ay	Değiştirilmiş BFM 90	ORG	11 doz MTX	1200 Gy	Frontoparietal loblarda derin ak maddede iki taraflı tutulum gösteren artmış yoğunluklu hafif lezyonlar	Kontrastlı MR
6	Kız	63 ay	Değiştirilmiş BFM 90	YRG	MTX + Üçlü tedavi	1800 Gy	Frontoparietal loblarda derin ak maddede iki taraflı tutulum gösteren artmış yoğunluklu hafif lezyonlar	Kontrastlı MR
17	Erkek	77 ay	TR-ALL BFM 2000	ORG	11 doz MTX	1200 Gy	İki taraflı derin ak maddede yaygın tutulum gösteren artmış yoğunluklu orta derece lezyonlar	Kontrastlı MR
19	Kız	80 ay	TR-ALL BFM 2000	ORG	11 doz MTX	1200 Gy	İki taraflı derin ak maddede noktasal tutulum gösteren artmış yoğunluklu hafif lezyonlar	Kontrastlı MR
21	Erkek	162 ay	TR-ALL BFM 2000	ORG	11 doz MTX	1200 Gy	Frontoparietal loblarda subkortikal ak maddede çift taraflı tutulum gösteren artmış yoğunluklu hafif lezyonlar	Kontrastlı MR
27	Erkek	9 ay	Değiştirilmiş BFM 90	ORG	11 doz MTX	1800 Gy	Frontoparietal ak madde de çift taraflı l yoğunluk azalması gösteren hafif lezyonlar	Kontrastlı BT
33	Erkek	23 ay	Değiştirilmiş BFM 90	ORG	11 doz MTX	1800 Gy	Frontoparietal loblarda derin ak maddede çift taraflı tutulum gösteren artmış yoğunluklu hafif lezyonlar	Kontrastlı MR
54	Erkek	40 ay	Değiştirilmiş BFM 90	SRG	11 doz MTX	(-)	Frontal ak madde de çift taraflı yoğunluk azalması gösteren hafif lezyonlar	Kontrastsız BT
74	Kız	79 ay	Değiştirilmiş BFM 90	ORG	11 doz MTX	1800 Gy	Frontoparietal ak madde de çift taraflı yoğunluk azalması gösteren hafif lezyonlar	Kontrastlı BT

SRG: standart risk grubu, BT: Bilgisayarlı tomografi, ORG: orta risk grubu, MTX: metotreksat, KRT: kraniyal radyoterapi, MR: manyetik rezonans

%35,9, alanlarda ise %41,7 oranında atrofi bildirmişlerdir. Bu çalışmada görüntülemeler tedavi bitiminden ortalama 7,2 yıl sonra yapılmıştır. Daha küçük bir hasta grubunda, Riccardi ve ark.'ları (11) ortaya çıkan atrofi bulgularının zamanla gerilemediğini göstermiştir. Bir başka çalışmada tedaviyi tamamlamış ALL hastalarına geç dönemde yapılan MR görüntüleme yardımıyla beyin hacim ölçümlerinde radyoterapi alanlarda daha

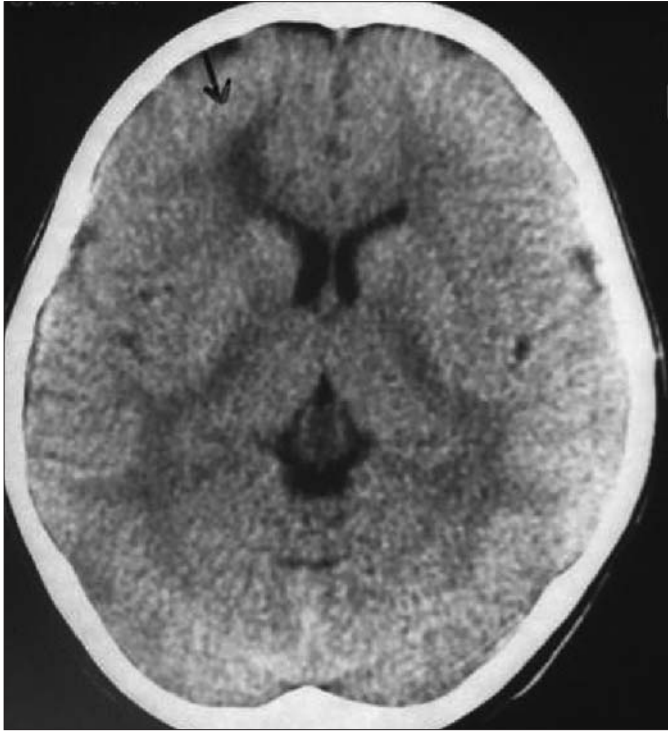
düşük değerler saptanmıştır (12). Bizim sonuçlarımızın bu yönde olmaması görüntülemelerimizin tedavi bitiminden kısa süre sonra yapılmasına bağlı olabilir. Kortikal atrofi üzerine en çarpıcı bildirilen sonuç ise, Prassopoulos ve ark.'larının (4) çalışmalarında saptadığı tedavi sırasında %74 ve bitiminden sonra %64 oranıdır. Bu çalışmada 6-9 kez intratekal metotreksat uygulanan hastalarda atrofi, intratekal uygulama sırasında daha belirgin olarak saptadığı için intratekal uygulama suçlanmıştır. Bizim en az 11 kez intratekal metotreksat uyguladığımız hastalarımızda atrofi saptamamız, bu çalışmayı desteklememektedir.

Kalsifikasyon

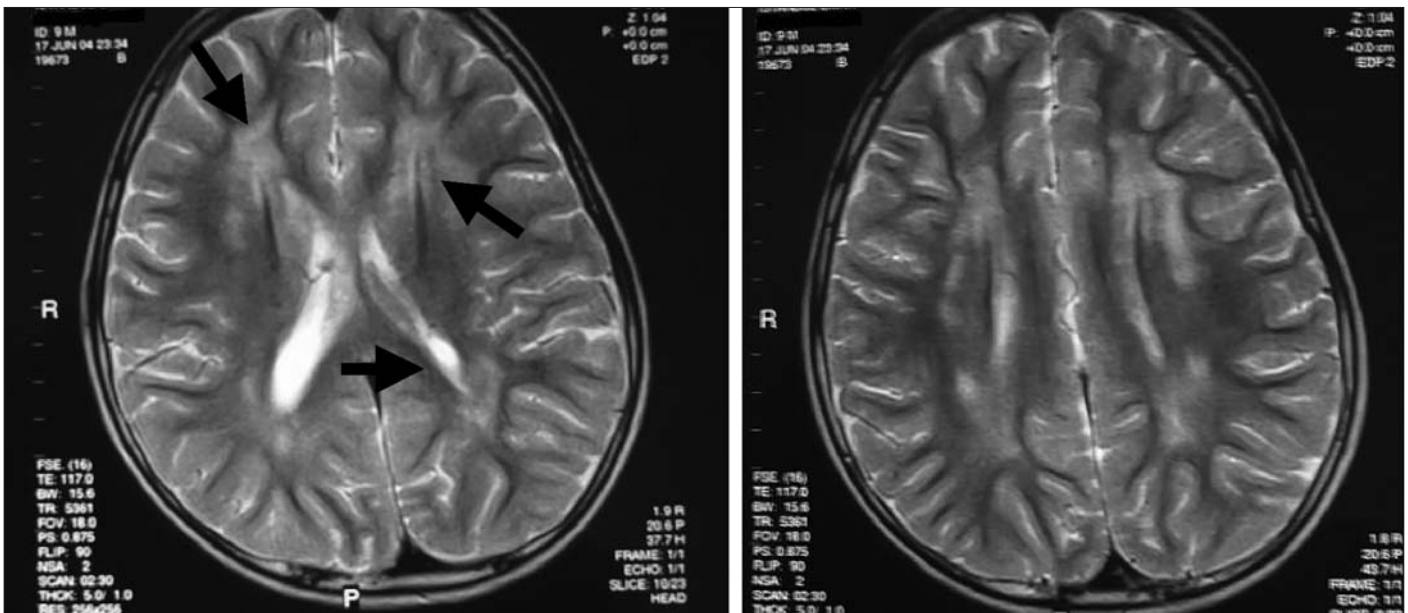
Çalışmamıza aldığımız hastalarda beyinde kalsifikasyon saptanmadı. Riccardi ve ark.'ları (11) 24 Gy ışın tedavisi almış hastaların tekrarlayan BT görüntülemelerini inceleyen çalışmalarında beyinde kalsifikasyonlar MSS koruma tedavisinin başlangıcından 5-7 sene sonra ortaya çıkmıştır. Heltzberg ve ark.'larının (10) çalışmalarında BFM protokolleri uyguladıkları ve kraniyal ışınlama yapılmamış hastalarında yedi yıl sonra bile kalsifikasyon saptanmamıştır. Tedavi şeması bize çok benzer olan bu çalışmada 12 Gy-18 Gy kraniyal ışınlama uygulanmış; 31 hastada ise %12,9 oranında kalsifikasyon saptanmıştır. Kalsifikasyonların nedeni olarak ışın tedavisinin sorumlu olduğu belirtilmiştir. Ochs ve ark.'ları (13) tedaviden ortalama 8,5 yıl sonra 24 Gy ışın tedavisi uygulanan 50 hastanın altısında hafif kalsifikasyonlar ve nüks nedeniyle iki kez kraniyal ışınlama uygulanmış 19 hastanın 12'sinde orta-ağır kalsifikasyonlar saptamışlardır. Kalsifikasyonların şiddeti ışın tedavisi dozu ile ilişkilendirilmiştir. Işın tedavisi uyguladığımız hastalarımızda kalsifikasyon saptamamız görüntülemelerimiz için geçen sürenin ortalama 19 ay gibi kısa bir süre olmasına bağlıyoruz.

Düşük ve yüksek yoğunluklu lezyonlar

Çalışmamıza alınan hastaların tedavi sonunda yapılan görüntülemelerinin dokuzunda (%10) yoğunluk değişimli lezyon saptandı. Üç hastanın BT görüntülemesinde düşük yoğunluklu lezyon, altı hastanın MR görüntülenmesinde T2 sekansta



Resim 1. 74 no'lu olgunun kontrastlı BT görüntülemesinde sağ frontal lobda belirgin düşük yoğunluklu hafif lezyon



Resim 2-3. 17 no'lu olgunun MR görüntülemesinde T2 sekansta artmış yoğunluklu orta derece lezyonlar. Lezyonlar frontoparietal lob derin ak maddede en belirgindir

artmış yoğunluklu lezyon saptandı. Bu lezyonlar beyaz madde-nin demiyelinizasyonunu göstermektedir. Tedavi sonunu de-ğerlendiren çalışmalarda (11,14,15) sırasıyla %9, %4, %10 be-yaz madde lezyonu saptanmıştır. Beyaz madde lezyonlarından çok metotreksat sorumlu tutulmuştur. Bizim tedavi proto-kollerimizdeki en önemli değişim standart (SRG) ve orta risk grubundaki (ORG) hastalarda üç doz ve yüksek riskli (YR) has-talarda kemoterapi bloklarında 6-9 dozda damardan uygula-nan 5 gr/m² metotreksatin, 1gr/m² olarak uygulanmasıydı. Wil-son ve ark.'ları (9) metotreksatin 1 gr/m² doz ve altı kez uyu-landığı çalışmalarında metotreksat sonrasında %60 oranında beyaz madde lezyonu saptamış ve bunların zamanla geriledi-ğini 25 hastaya tedavi boyunca çektikleri seri MR görüntüle-meleriyle göstermişlerdir. Winnie ve ark.'ları (14) 3-4 gr/m² me-totreksat uyguladıkları hastalarda tedavi sonunda çalışmamıza benzer olarak %9 beyaz madde lezyonu bildirmişlerdir. Paak-kö ve ark.'ları (16) 33 hastada metotreksat uygulanmasından sonra çektikleri MR görüntülemelerde 5 gr/m² alan üç SRG hastada beyaz madde lezyonu saptarken 8 gr/m² alan YR has-talarda lezyon saptamamış, bunu SRG hastalarda metotreksa-tın daha sık aralıklarla uygulanmasına bağlamışlardır. Tedavi sonunda değerlendirilme yapılan diğer bir çalışmada Riccardi ve ark.'ları (11) toplam 2 gr/m² metotreksat uyguladıkları has-talarda %4 beyaz madde lezyonu saptamıştır. Bizim bulgularımız değişik dozlarda metotreksat uygulanmış çalışmalara benzer olması metotreksat dozunun beyaz madde lezyonu oluşumunda belirleyici olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda intratekal tedavi yoğunluğu ile beyaz madde lezyonları arasında ilişki saptanmadı. İntratekal metotreksata bağlı nörotoksisite bildirilen çalışmalarda (1,17) lezyonların kısa sürede gerilediği ve bu durumunun sitotoksik ödeme bağlı ola-bileceği belirtilmiştir. Tedavi sonunu değerlendiren çalışmamızda bu bağlantıyı gösterememiz olağandır.

Çalışmamızda lezyon saptanan hastaların %88'i radyotera-pi almıştı. Radyoterapi ile lezyon saptanma arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Hertzberg ve ark.'ları (10) 1 gr/m² metotreksat ve 12-18 Gy radyoterapi uygulanan has-

talarda geç dönemde ışın tedavisi uygulanmayanlarda %5,2 uygulananlarda ise %35,4 beyaz madde lezyonu saptamışlar-dır. Medulloblastom ve malin gliyomlu hastalarda yapılan iki çalışmada yüksek dozlarda ışın tedavisinden ortalama 8-15 ay sonra beyaz madde lezyonuna yol açabileceği göste-rilmiştir (18,19). Çalışmamızda lezyonlar ile uygulanan düşük doz ışın tedavisi arasında anlamlı ilişki saptanmamasına ra-ğmen, dokuz hastanın yedisinin orta risk grubunda olması ve bu grubun tedavi şemasının SRG'den ayrılan en önemli özelliğinin uygulanan kraniyal ışın tedavisi olması nedeniyle ışın tedavisi-nin metotreksata bağlı beyaz madde lezyonlarının oluşmasına katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Hastalarımızı tanı yaşını üç veya beş yaş altı olarak gruplan-dırdığımızda beyaz madde lezyonları ile anlamlı ilişki saptan-madı (p>0,05). Paakkö ve ark.'ları (16) tedavi sırasında lezyon saptananların yaş ortalamasını diğer hastalardan anlamlı ola-rak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Hertzberg ve ark.'ları (10) ise iki yaş altında ışın tedavisi almış hastaların geç etkilere karşı daha dayanıklı olduğunu gözlemişlerdir. Bu iki çalışmada da oluşturulan gruplar tüm hastaların küçük bir kısmını kapsa-maktadır. Bizim çalışmamızdaki hastalarının %20'si tanı sıra-sında üç yaşından küçüktüler. Ayrıca iki yaş altı hastalara na-diren radyoterapi uygulanması yaşa dayalı karşılaştırma yapı-lmasını zorlaştırmaktadır. Hastalarımız cinsiyete göre homojen bir dağılım göstermekteydi. Cinsiyetle lezyon arasında ilişki saptanmadık. Bu Hertzberg ve ark.'larının (10) çalışmasıyla da uyumludur.

Çalışmamızda hastaların dördünde MSS ile ilişkilendirilen nörolojik bulgular saptadık. Üç hastada yaygın konvulziyon ve bir hastada ataksi saptandı. Bulgular tedavinin radyoterapi ön-cesindeki intratekal ve yoğun sistemik tedavi döneminde kay-dedildi. Aytaç ve ark.'larının (20) 265 hastanın geriye dönük in-celemesinde kaydedilen konvulziyonların %73'ü tedavinin ilk yılındadır. Bu durum bizim sonuçlarımızla uyumlu olup akut nö-rolojik bulgulara kemoterapötiklerin ve intratekal tedavinin ne-den olabileceğini düşündürmektedir. Aynı çalışmada ilk yıl konvulziyon geçiren sekiz hastadan birinin MR görüntüleme-

Tablo 3. Hastaların özelliklerinin lezyonla ilişkisi

	Yoğunluk değişimli lezyonu olan hasta	Yoğunluk değişimli lezyonu olmayan hasta	p
Erkek	3	42	0,308
Kız	6	40	
Tanı yaşı (ay)	62,1±15,3	68,2±4,4	0,670
BFM 90	6	55	0,980
TRALL BFM 2000	3	27	
SRG	1	25	0,222
ORG+YRG	8	57	
Kraniyal ışın (-)	1	27	0,178
Kraniyal ışın (+)	8	55	
11 doz MTX	8	70	0,774
Diğer	1	12	
Nörolojik bulgu (-)	8	79	0,301
Nörolojik bulgu (+)	1	3	
EEG (-)	7	61	0,577
EEG (+)	1	16	

sinde lökoensefalomalasi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda konvulziyon geçiren üç hastadan birinde MR görüntülemeye çift taraflı yoğunluk artışlı hafif lezyonlar saptandı. Bu bulguların koşutluk gösterdiğini düşünüyoruz.

Elektroensefalografi

Merkezi sinir sistemi korumasının etkilerini araştırmak için kullanılan bir diğer yöntem de EEG olmuştur. Korinthenberg ve ark.'ları (21) tedavi süresince ardışık EEG ile takip ettikleri 25 hastanın 21'sinde tanı anında bozukluk saptamışlardır. Bu durum başlangıç lökosit sayısı ile ilişkililikten, hastaların tedavi boyunca EEG'leri yoğun kemoterapiye rağmen düzelmiştir. Bir diğer çalışmada ise lösemi tedavisi tamamlandıktan ortalama 8,8 yıl sonra yapılan EEG'lerin %34,6'sında bozulma saptanmış, bunların %78'i yaygın organizasyon bozukluğu olarak belirtilmiş ve bu durum radyoterapiye göre gruplandırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (22). Ueberall ve ark.'ları (23) bir başka çalışmada ise görüntülemelerinde bulguları olan hastalarda %53,2, diğerlerinde %39,7 oranında EEG bozulması bulmuşlar ancak buna rağmen istatistiksel anlamlılık gösterememişlerdir. Hastalarımızda EEG'ler tanıdan ortalama 26,9±0,7 ay sonra çekilmişti. Tedavi bitimine denk gelen bu dönemde hastaların %18,9'unun EEG'lerinde bozulma saptandı. Toplumda ise EEG bozulmaları %15-20 oranında bildirilmektedir (24,25). Çalışma grubunun sonuçlarının sağlıklı toplumdakine benzer olması, EEG'nin lösemi tedavisinin geç etkilerini göstermekte yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Görüntülemelerinde lezyon saptanan hastaların yalnızca birinin EEG'sinde hafif yaygın organizasyon bozukluğu olması bu düşüncüyü desteklemektedir.

Sonuç olarak beyaz madde lezyonlarından sorumlu tutulan sistemik metotreksatin dozunun belirleyici olmadığını, kortikal atrofisinin intratekal tedaviyle ilişkili olmadığını düşünüyoruz. Çalışmamızda radyoterapinin geç etkilerini saptamamız tedavi ile görüntülemeler arasındaki sürenin kısa olmasına bağlı olabilir. Radyoterapi alan hastalarımıza, görüntülemelerin geç dönemde planlandığı bir çalışma bu durumu açıklamak için uygun olacaktır.

Kaynaklar

- Asato R, Akiyama Y, Ito M, et al. Nuclear magnetic resonance abnormalities of the cerebral white matter in children with acute lymphoblastic leukaemia and malignant lymphoma during and after central nervous system prophylactic treatment with intrathecal methotrexate. *Cancer* 1992; 7: 1997-2003.
- Iuvone L, Mariotti P, Colosimo C, Guzzetta F, Ruggiero A, Riccardi R. Long-term cognitive outcome, brain computed tomography scan and magnetic resonance imaging in children cured for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2002; 12: 2562-70.
- Ramu-Peylan N, Poplack GD, Pizzo AP, Adornato TB, Chiro G. Abnormal CT scans of the brain in asymptomatic children with acute lymphocytic leukemia after prophylactic treatment of the central nervous system with radiation and intrathecal chemotherapy. *N Engl J Med* 1978; 298: 815-8.
- Prassopoulos P, Cavouras D, Golfopoulos S. et al. Quantitative assessment of cerebral atrophy during and after treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Invest Radiol* 1996; 12: 749-54.
- Pim B, Riccardo R, Paul F, Poplack GD. Long-term neuropsychologic sequelae of childhood leukemia: correlation with CT brain scan abnormalities. *J Pediatr* 1985; 5: 723-8.
- Duffner P, Cohen EM, Brecher M, et al. CT abnormalities and altered methotrexate clearance in children with CNS leukemia. *Neurology* 1984;34:229-33.
- Ochs J, Berger P, Brecher LM, et al. Computed tomography brain scans in children with acute lymphocytic leukemia receiving methotrexate alone as central nervous system prophylaxis. *Cancer* 1980; 45: 2274-8.
- Sağlam L, Ulukutlu L, Yıldız İ. Modifiye BFM protokolları ile çocuklarda akut lenfoblastik lösemi tedavisi; 1993; (4): 65-72.
- Wilson AD, Nitschke R, Bowman EM, Chaffin JM, Sexauer LC, Prince RJ. Transient white matter changes on MR images in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: correlation with neuropsychologic deficiencies. *Radiology* 1991; 180: 205-9.
- Hertzberg H, Huk JW, Ueberall AM, et al. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part 1: Neuroradiological findings in long term survivors of childhood ALL-an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 387-400.
- Riccardi R, Brouwers P, di Chiro G, Poplack GD. Abnormal computed tomography brain scans in children with acute lymphoblastic leukemia: serial long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1985; 1: 12-8.
- Reddick EW, Shan YZ, Glass OJ. Smaller white-matter volumes are associated with larger deficits in attention and learning among long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 106: 941-9.
- Ochs JJ, Rivera G, Aur JR, Hutsu OH, Berg R, Simone VJ. Central nervous system morbidity following an initial isolated central nervous system relapse and its subsequent therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1985; 5: 622-6.
- Winnie CW, Ki-wai C, Yu-leung C, et al. White Matter and cerebral metabolite changes in children undergoing treatment for acute lymphoblastic leukemia: longitudinal study with MR imaging and HMR spectroscopy. *Radiology* 2003; 3: 659-69.
- Harila-Saari AH, Pääkkö EL, Vainionpää LK, Pyhtinen J, Lanning BM. A longitudinal magnetic resonance imaging study of the brain in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1998; 12: 2608-17.
- Pääkkö E, Harila-Saari A, Vanionpää L, Himanen S, Pyhtinen J, Lanning M. White matter changes on MRI during treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: correlation with neuropsychological findings. *Med Pediatr Oncol*, 2000; 35: 456-61.
- Haykin ME, Gorman M, Van Hoff J, Fulbright RK, Baehring JM. Diffusion-weighted MRI correlates of subacute methotrexate-related neurotoxicity. *J Neurooncol* 2006; 76: 153-7.
- Corn WB, Yousem MD, Scott BC, et al. White matter changes are correlated significantly with radiation dose. *Cancer* 1994; 10: 2828-35.
- Fouladi M, Chintagumpala M, Laningham HF. White matter lesions detected by magnetic resonance imaging after radiotherapy and high-dose chemotherapy in children with medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4551-60.
- Aytaç S, Yetgin S, Tavil B. Acute and long-term neurologic complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Pediatr* 2006;48:1-7.
- Korinthenberg R, Scheuring B, Boos J, Niemeyer C. On the origin of EEG-slowing and encephalopathy during induction treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 566-72.
- Ueberall AM, Skirl G, Strassburg MH, et al. Neurophysiological findings in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood treated with BFM protocol 81 SR-A/B. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 727-33.
- Ueberall AM, Wenzel D, Hertzberg H, et al. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part 2: Conventional EEG recordings in asymptomatic long term survivors of childhood ALL-an evaluation of the interferences between neurophysiology, neurology, psychology, and CNS morphology. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 121-31.
- Campbell WH. The use of electroencephalography in forensic evaluations. *Am Acad Psychiatr LAW* 2002; 27.
- Smith D, Bartolo R, Pickles MR, Tedman MB. Requests for electroencephalography in a district general hospital: retrospective and prospective audit. *BMJ* 2001; 322: 954-7.