

Az akut lymphoblastos leukaemiával kezelt gyermekek csontrendszerét érintő mellékhatások

Beniczky Nikolett Jusztna dr.¹ ■ Hosszú Éva dr.¹ ■ Erdélyi Dániel János dr.¹
Müller Judit dr.¹ ■ Jakab Zsuzsanna dr.² ■ Kovács Gábor dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²Országos Gyermektumor Regiszter, Budapest

Bevezetés: A gyermekkori akut lymphoblastos leukaemia kezelése napjainkban 80% feletti túlélést tesz lehetővé, de fontos cél a kezelés okozta mellékhatások kivédése és a gyermekek hosszú távú életminőségének javítása is.

Célkitűzés: A kemoterápia csontrendszerre kifejtett mellékhatásainak vizsgálata és a prognosztikai tényezők feltárása, a rizikófaktorok összegyűjtése.

Módszerek: Retrospektív vizsgálatunkba a Semmelweis Egyetem II. Gyermekgyógyászati Klinikáján 2007 és 2016 között kezelt 215, akut lymphoblastos leukaemiás gyermek közül a csontelváltozást észlelt betegeket vontuk be a következő, csontrendszert érintő megbetegedésekkel: 38 gyermeknél csökkent csontásványianyag-tartalom, 5 főnél osteonecrosis, 3 főnél osteomyelitis és 2 fő esetében patológiás fractura volt detektálható. Különböző követési időpontokban gyűjtöttünk oszteodenzitometriai adatokat, D-vitamin-, foszfát-, alkalikusfoszfátáz- és lipidszinteket is.

Eredmények: Az oszteodenzitometriai értékek már a diagnóziskor csökkent értéket mutatnak, az intenzív vénás kemoterápia hatására pedig további csökkenés figyelhető meg (a lumbális gerinc Z-score-értéke a kezelés kezdetén: $-1,5 \pm 1,02$, az intenzív vénás kezelés végén $-1,8 \pm 0,5$). A Z-score-értékek a fenntartó terápia végére javuló tendenciát mutattak ($-1,6 \pm 0,5$; $p < 0,05$), majd az utánkövetés során ismételt javulás ($-1,2 \pm 0,4$ [$p < 0,01$] és $-0,9 \pm 0,4$) figyelhető meg. A D-vitamin-szintek esetében az intenzív vénás kemoterápiát követően fokozatos javulást láthattunk ($20 \pm 3,1$ ng/ml vs. többéves utánkövetéskor $31 \pm 2,6$ ng/ml; $p < 0,001$). A foszfát- és alkalikusfoszfátáz-szintek nem változtak számottevő mértékben a vizsgált időtartam során. A koleszterinszintek a terápia során folyamatos növekedést mutattak (a kemoterápia kezdetén $3,28 \pm 0,3$ mM/l vs. a fenntartó kezelés végén $4,62 \pm 0,2$ mM/l; $p < 0,0001$). A HDL-koleszterin esetében szintén hasonló tendenciát figyelhettünk meg (a diagnóziskor $0,53 \pm 0,09$ mM/l vs. a fenntartó kezelés végén $1,48 \pm 0,14$ mM/l).

Következtetés: Kiemelendő, hogy a gyógyult gyermekek utánkövetése, az oszteodenzitometriai mérések és a laborparaméterek ellenőrzése rendkívül fontos, mivel csontelváltozásokkal a leukaemiás betegek esetén számolni kell. Orv Hetil. 2020; 161(49): 2086–2093.

Kulcsszavak: akut lymphoblastos leukaemia, csontbetegség, osteonecrosis, csontdenzitás, életminőség

Skeletal-related side effects of acute lymphoblastic leukemia treatment in children

Introduction: Current treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia allows survival above 80%, but it is also very important to prevent treatment-related side effects and to improve long-term quality of life.

Objective: Our aim was to assess the side effects of chemotherapy on the skeletal system and to identify prognostic and risk factors.

Methods: Between 2007 and 2016, 215 children were treated with acute lymphoblastic leukemia at the 2nd Department of Paediatrics, Semmelweis University. In our retrospective study, we analyzed data of these children with skeletal-related side-effects (38 children with reduced bone mineral density, 5 with osteonecrosis, 3 with osteomyelitis and 2 with pathologic fracture).

Results: Osteodensitometric data, vitamin D, phosphate, alkaline phosphatase and lipid levels were collected at different follow-up times. Osteodensitometric values were already reduced at the time of diagnosis (lumbar spine Z-score: -1.5 ± 1.02) and intensive venous chemotherapy caused further decrease (-1.8 ± 0.5). Z-score showed an improving tendency at the end of the maintenance therapy (-1.6 ± 0.5 ; $p < 0.05$), followed by further improvement later

(-1.2 ± 0.4 [$p < 0.01$] and -0.9 ± 0.4). Vitamin D levels showed improvement after intensive venous chemotherapy (20 ± 3.1 ng/ml vs. 31 ± 2.6 ng/ml at multi-year follow-up; $p < 0.001$). Phosphate and alkaline phosphatase levels did not change considerably during the period considered. Cholesterol levels increased continuously during treatment (at the time of diagnosis 3.28 ± 0.3 mM/l vs. at the end of the maintenance therapy 4.62 ± 0.2 mM/l; $p < 0.0001$). A similar trend was observed with HDL cholesterol levels (0.53 ± 0.09 mM/l vs. 1.48 ± 0.14 mM/l).

Conclusion: In summary, we can conclude that follow-up of these children, osteodensitometric measurements and monitoring of laboratory parameters are extremely important, as bone abnormalities can occur in leukemia patients.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, bone disease, osteonecrosis, bone density, quality of life

Beniczky NJ, Hosszú É, Erdélyi DJ, Müller J, Jakab Zs, Kovács G. [Skeletal-related side effects of acute lymphoblastic leukemia treatment in children]. *Orv Hetil.* 2020; 161(49): 2086–2093.

(Beérkezett: 2020. június 5.; elfogadva: 2020. június 29.)

Rövidítések

ALL = akut lymphoblastos leukaemia; ALP = alkalikus foszfatáz; BMD = (bone mineral density) csontásványianyag-sűrűség; DEXA = (dual energy X-ray absorptiometry) kettős energiájú röntgensugár-abszorpciometria; HDL = (high-density lipoprotein) magas sűrűségű lipoprotein; HR = (high risk) magas rizikójú; HSCT = (hematopoietic stem-cell transplantation) haemopoeticusőssejt-transzplantáció; IC-BFM = Intercontinental – Berlin–Frankfurt–Münster; L-BMD = a lumbális gerinc csontsűrűsége; LDL = (low-density lipoprotein) alacsony sűrűségű lipoprotein; MRI = mágnesesmagrezonancia-képalkotás; NHR = (non-high risk) nem magas rizikójú; SD = standard deviáció; T-BMD = a teljes test csontsűrűsége

Az akut lymphoblastos leukaemia (ALL) a leggyakoribb gyermekkori malignitás, hazánkban évente körülbelül 60–70 új eset kerül felismerésre [1]. A gyermekek kezelése egységes, nemzetközileg elfogadott protokollban meghatározott módon történik, melynek alapja a szisztémásan alkalmazott kemoterápia. Fontos, hogy a citosztatikus kezelés kockázatarányos módon történjen, így tehát alapvető jelentőségű minden újonnan diagnosztizált gyermek esetében a rizikócsoporthatározása. A nem magas rizikójú (non-high risk, NHR-) betegeknel cél a toxicitás csökkentése, ezzel minél inkább kiküszöbölve a kezelés esetleges korai és késői szövődéseit, a magas rizikójú (HR-) betegek esetében azonban a recidiva fokozott kockázata miatt agresszívabb kezelés javasolt a gyógyulás érdekében felvállalt magasabb toxicitásrizikóval.

A szisztémásan alkalmazott kemoterápiás kezelés több szervrendszert érintően is okozhat mellékhatásokat. Némely hatások már korán, a kemoterápia kezdetekor megjelenhetnek, ám vannak olyanok, melyek csak évek múltán, a hosszú távú utánkötés során jelentkeznek, és a betegség remisszióját követően is tovább perzisztálhatnak, negatív módon befolyásolva ezzel az életminőséget. A jelen közleményben a csontrendszeret érintő szövődésekre térünk ki részletesebben.

A csontrendszer megbetegedéseire hozzájárul az alkalmazott kezelés és maga a daganatos megbetegedés is közvetlen, valamint közvetett módon, többek között a csontmetabolizmus befolyásolásán keresztül [2]. A gyermekek különösen érzékenyek ezekre a hatásokra, hiszen ebben az életkorban jellemző a gyors csontnövekedés és a fokozott újraépülés [3].

Az ALL-es gyermekekre gyakran már a betegség megjelenésekor is jelentősen csökkent csontásványianyag-tartalom jellemző, a terápia befejezését követően pedig még évekig perzisztálhat ez az állapot. A folyamat multifaktoriális eredetű, így szerepet játszanak genetikai tényezők, a hosszú kórházi tartózkodás miatt csökkent fizikai aktivitás, a nem megfelelő táplálkozás, a kezelés során alkalmazott glükokortikoidok, alkilálószerek (például ciklofoszfamid) és metotrexát, sugarerhelés, haemopoeticusőssejt-transzplantáció (HSCT), valamint a D-vitamin-hiány [4–7]. Továbbá, a leukaemiás sejtek a csontok infiltrációjával és a szivacsos csontállomány destrukciójával szintén elősegítik az osteopenia, a korán fellépő osteoporosis és az egyéb csontbántalmak kialakulását [4, 6, 8].

Gyermekkorban az osteoporosis diagnózisa állítható fel, amennyiben a lumbális gerinc csontsűrűsége (L-BMD) ≤ -2 SD-értéket mutat, valamint ezzel párhuzamosan klinikailag szignifikáns csonttörés alakul ki [9]. Egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva az ALL-es gyermekek esetében a csonttörés kockázata körülbelül hatszor nagyobb. A legtöbb ilyen csonttörés a kemoterápia alatt vagy röviddel annak befejezését követően, 2 éven belül fordul elő [10, 11]. Az ALL diagnózisának felállításakor mért alacsony L-BMD-értékek erősebb összefüggést mutatnak a csonttörések létrejöttével, mint önmagában a terápia által előidézett L-BMD-csökkenés [8]. A rizikótényezők többnyire megegyeznek a csökkent csontsűrűséggel és az osteoporosis kiváltó tényezőkkel. Már az 1 standard deviációval (SD) csökkent BMD-értékek a csonttörések relatív kockázatának 1,5–3-szoros növekedését okozzák [12].

Az osteonecrosis, más néven asepticus/avascularis csontnecrosis vagy csontelhalás az ALL kemoterápiájának egyik ismert és súlyos szövődménye, melynek kialakulásában a kortikoszteroidok alkalmazásának (prednizolon, illetve még inkább a dexametazon) van kulcsszerepe. Különböző súlyossági fokozatai vannak, a legenyhébb esetben tünetmentes is lehet; ekkor még csak mágnesesmagrezonancia-képalkotó vizsgálattal (MRI) lehet igazolni az elváltozást, súlyos esetben azonban az érintett ízület akár mozgásképtelenné válhat [13, 14]. A szimptomatikus esetekben legjellemzőbb tünet a csont vagy az ízület fájdalma, funkcióvesztése [8]. A legtöbbször a femurfejnél alakul ki osteonecrosis, de a tibia, a humerus és a medence is gyakran érintett [15]. Egy retrospektív tanulmány szerint az ALL miatt kezelt gyermekek összesen 7 százalékánál alakul ki csontelhalás, ez azonban külön a 10 év feletti gyermekekre lebontva már 29%, míg egy másik összefoglaló metaanalízis az osteonecrosis incidenciáját 1,6% és 17,6% között adta meg [16, 17]. A retrospektív vizsgálatok csak a szimptomatikus osteonecrosis-eseteket tudják figyelembe venni, így nem adnak teljes képet a valós incidenciáról. Egy prospektív vizsgálat alapján az osteonecrosis kumulatív incidenciája 71,8%-nak bizonyult, a tünetekkel is járó, szimptomatikus osteonecrosis előfordulása pedig 17% volt [13].

A legerősebb kockázati tényezőnek az idősebb, vagyis a 10 év feletti életkor bizonyult, valamint fontos megemlíteni, hogy gyakoribb az osteonecrosis lányoknál, a kaukázusi rasszba tartozó gyermekeknél és magasabb testtömegindex esetén. Rizikófaktor még a hyperlipidaemia, a magasabb koleszterinszint és az alacsony albuminszint is.

Módszerek

A Semmelweis Egyetem II. Gyermekgyógyászati Klinikáján 2007 és 2016 között 215 gyermek kapott kezelést ALL diagnózis miatt. A betegek az ALL IC-BFM 2002 és ALL IC-BFM 2009 protokollok alapján kapták kezelésüket. A kezelési protokoll az alábbi fázisok szerint épül fel: indukció, konszolidáció, reindukció és fenntartó kezelés. Az indukciós kezelés célja a leukaemiás sejtek döntő részének kiirtása, a konszolidációs szakasz a központi idegrendszeri leukaemiát célozza meg, a reindukció során ismételtelen teljes csontvelő-depletiót érünk el, majd a *per os* alkalmazott fenntartó kezelés célja az esetleges relapsus kivédése. Az egész kezelés hossza ideális esetben két év. A kezelés során a betegek az alábbi gyógyszerekben részesülnek: prednizolon, dexametazon, vinkrisztin, daunorubicin, doxorubicin, L-aszparagináz, ciklofoszfamid, citozin-arabinozid, 6-merkaptopurin, 6-tioguanin, valamint metotrexát. A protokoll során alkalmazott szteroidok a csontrendszerre gyakorolt hatásuk miatt kiemelendők. A NHR-gyermekek az indukciós kezelés során napi 60 mg/m² prednizolont kapnak, méghozzá az első 7 napban egyre emelkedő adagban, 8–28 napig teljes adagban, majd további 9 napon át egy-

re csökkenő adagban. A későbbi, reindukciós kezelés során pedig 3 hétig napi 10 mg/m² dexametazont, ezután további 9 napig egyre csökkentett adagot kapnak. A HR-betegek esetében mindezek mellett – a protokollban meghatározott HR-blokkok során – további napi 20 mg/m² dexametazont kell adni.

Vizsgálatunkba retrospektív módon kerültek bevonásra azon betegek, akiknél a kezelés során, a fenntartó terápia végéig bezárólag bármilyen, csontrendszert érintő megbetegedés jelentkezett. Az életkorhoz viszonyított csökkent csontásványianyag-tartalom a különböző megfigyelési időpontokban mért csontsűrűségértékek (Z-score < -1 SD) alapján került meghatározásra. Osteoporosis diagnózisa volt felállítható, amennyiben az L-BMD Z-score -2 SD alatti értéket mutatott, továbbá csonttörés is kialakult. Az osteonecrosis és az osteomyelitis esetében a klinikai kép mellett az MR-vizsgálat volt diagnosztikus értékű. Egyéb, csontrendszert érintő eltérést nem detektáltunk.

Így összesen 48, csontelváltozást észlelt gyermektől gyűjtöttünk adatokat különböző követési időpontokban a diagnózis felállításától kezdve a kezelés befejezését követő 1–5 évig bezárólag. A vizsgált értékek a következők voltak: oszteodenzitometriai adatok, azaz a teljes test csontsűrűségére (T-BMD) és az L-BMD-re vonatkozó Z-score-értékek; D-vitamin, foszfát, alkalikus foszfátáz (ALP)-szintek; valamint kémiai laborparaméterek (triglicerid, összkoleszterin, HDL-koleszterin). Ezen adatok gyűjtése 5 különböző időpontban történt. Elsőként az ALL diagnózisának felállításakor, tehát a kezelés kezdetén, majd az intenzív vénás kezelés végén, a fenntartó terápia végén, valamint (a rendelkezésre álló adatoktól függően) egyéves és többéves utánkövetés során. Az oszteodenzitometriai adatok meghatározására DEXA (dual energy X-ray absorptiometry – kettős energiájú röntgensurgár-abszorpciometria) Discovery A készüléket (Hologic, Inc., Marlborough, MA, Amerikai Egyesült Államok) használtunk, ezáltal elhanyagolható sugárterhelés mellett kapunk információt a gyermekek csontsűrűségéről. A mérésekhez referenciaként germán normálértékeket vettünk figyelembe. Az adatok összehasonlítása a különböző időpontokban Mann–Whitney-féle U-teszttel történt.

Eredmények

A 215, ALL-es gyermek közül 32 gyermek exitált, ez a kezelt gyermekek 14,9%-ának felel meg. Csontelváltozás összesen 48 beteg (22,3%) esetében volt észlelhető. A nemi megoszlást tekintve 14 lány és 34 fiú volt érintett, életkoruk az ALL diagnózisának időpontjában 1,3 és 15,8 év között volt (medián 6,44 év).

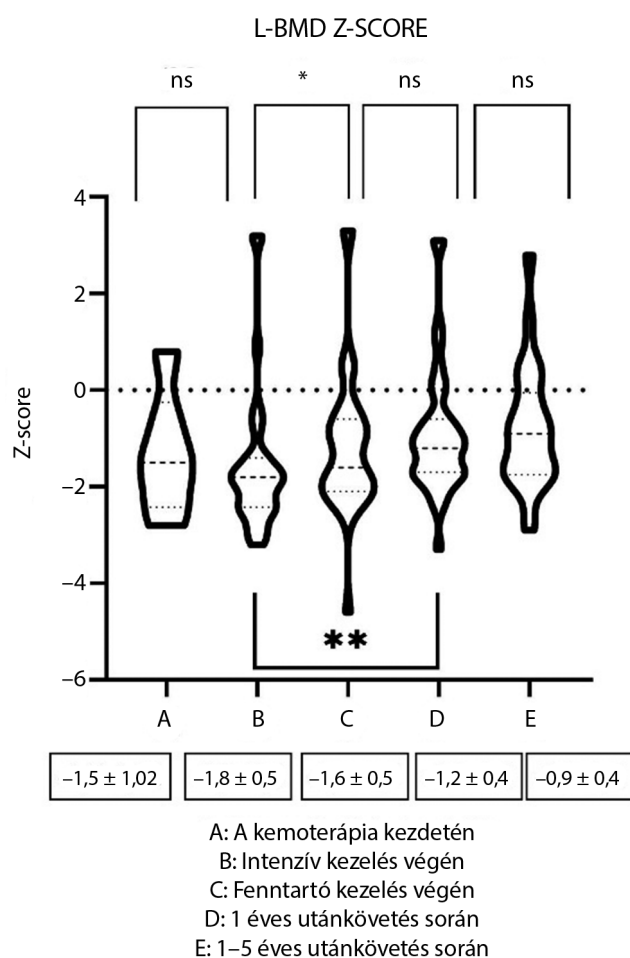
Az osteonecrosisban szenvedő gyermekek életkora medián 14 év volt, az 5 főből 4-en 10 évnél idősebbek voltak. Ezzel szemben azon betegek medián életkora jóval alacsonyabb, csupán 5,22 év volt, akiknél az életkorhoz képest csökkent csontásványianyag-tartalom volt de-

tektálható. A 38 érintettből 32 gyermek 10 év alatti volt az ALL diagnózisának időpontjában. A csontelváltozás diagnózisának időpontját is vizsgáltuk az ALL kezelési stádiumaihoz viszonyítva. Eredményeink alapján az életkorhoz viszonyított csökkent csontásványianyag-tartalom diagnózisa jellemzően az intenzív intravénás kemoterápiás időszakot követő záróvizsgálatok során történt (28/38 fő), míg az osteonecrosist később, 5-ből 4 fő esetében a fenntartó terápia végén diagnosztizálták.

A kemoterápia hatására a gyermekek csontsűrűsége csökkenést mutatott, majd az intenzív kezelés végén mért értékekhez képest szignifikáns javulást találtunk az utánkövetés során az L-BMD Z-score-értékei tekintetében. Már a kemoterápia kezdetén alacsony értékek figyelhetők meg ($-1,5 \pm 1,02$), az intenzív vénás terápia végére pedig a csökkenés tovább fokozódik ($-1,8 \pm 0,5$). Az intenzív

kemoterápia végén mért értékekhez képest a fenntartó kezelés végén, illetve az egy- és többéves utánkövetés során szignifikáns javulás tapasztalható ($-1,8 \pm 0,5$ vs. $-1,6 \pm 0,5$; $p = 0,03$; illetve $-1,8 \pm 0,5$ vs. $-1,2 \pm 0,4$; $p = 0,006$). A teljes test csontsűrűségét mutató Z-score-ok – a lumbális gerincen mért értékekhez hasonlóan – az intenzív terápia végétől fokozatos, némileg javuló tendenciát mutatnak ($p =$ nem szignifikáns). A vizsgált 48 gyermek közül a T-BMD -2 SD alatti Z-score-értékét 10 fő esetében, az L-BMD -2 SD alatti Z-score-értékét pedig 22 fő esetében detektáltuk, ami jelentősen csökkent csontsűrűséget jelent (1. ábra és 2. ábra).

A D-vitamin növeli az újonnan képződő csont mineralizációját, elősegíti a csontképzést. Több korábbi tanulmány bizonyította a pozitív korrelációt a szérum 25-hidroxi-D-vitamin-szintje és a csontásványianyag-tartalom között [18]. Vizsgálatunkban felmértük, hogy a gyermekek D-vitamin-szintje hogyan változik a diagnózis időpontjától kezdve a terápia alatt és az utánkövetés során. A vizsgált betegek 25-hidroxi-D-vitamin-szintje a kezdeti alacsonyabb értékekhez képest az intravénás intenzív kemoterápia után szignifikáns emelkedést mutatott (az intenzív kezelés végén: $20,4 \pm 3,12$ ng/ml vs. a fenntartó terápia végén: $27,5 \pm 2,6$ ng/ml; $p = 0,007$; az intenzív kezelés végén vs. az egyéves utánkövetés során: $p = 0,008$; illetve a többéves utánkövetés során:



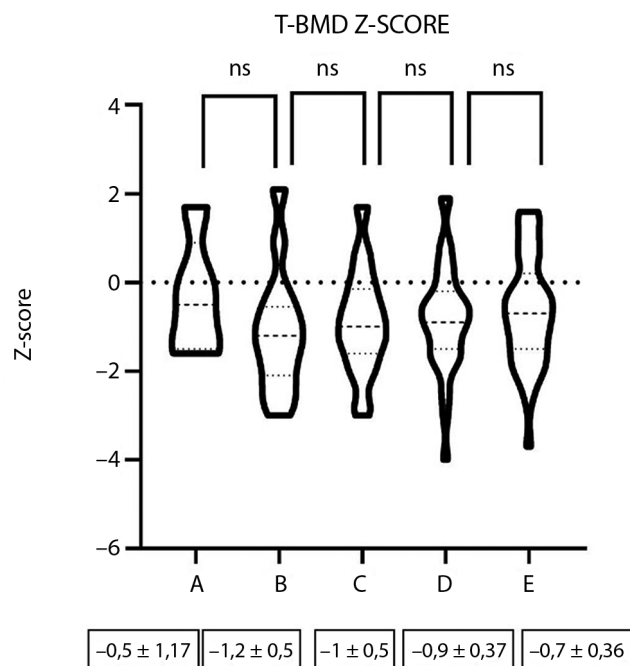
1. ábra

A lumbális gerincen mért Z-score-értékek változása a különböző követési időpontokban

L-BMD = a lumbális gerinc csontsűrűsége

Ábramagyarázat az 1–7. ábrához: szaggatott vonallal (---) jelölve a medián érték; felette, illetve alatta pontozott jelöléssel (...) a felső és alsó kvartilis. Betegszám: 48 fő.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$
 ns = nem szignifikáns



2. ábra

A teljes testen mért Z-score-értékek változása a különböző követési időpontokban

T-BMD = a teljes test csontsűrűsége

$p = 0,0004$). Ehhez valószínűleg hozzájárul az is, hogy azon gyermekek, akiknél a rutinvizsgálat során kiderült, hogy D-vitamin-szintjük 30 ng/ml alatti, a kemoterápia mellett rendszeres *per os* D-vitamin-pótlásban is részesültek (38/48 gyermek).

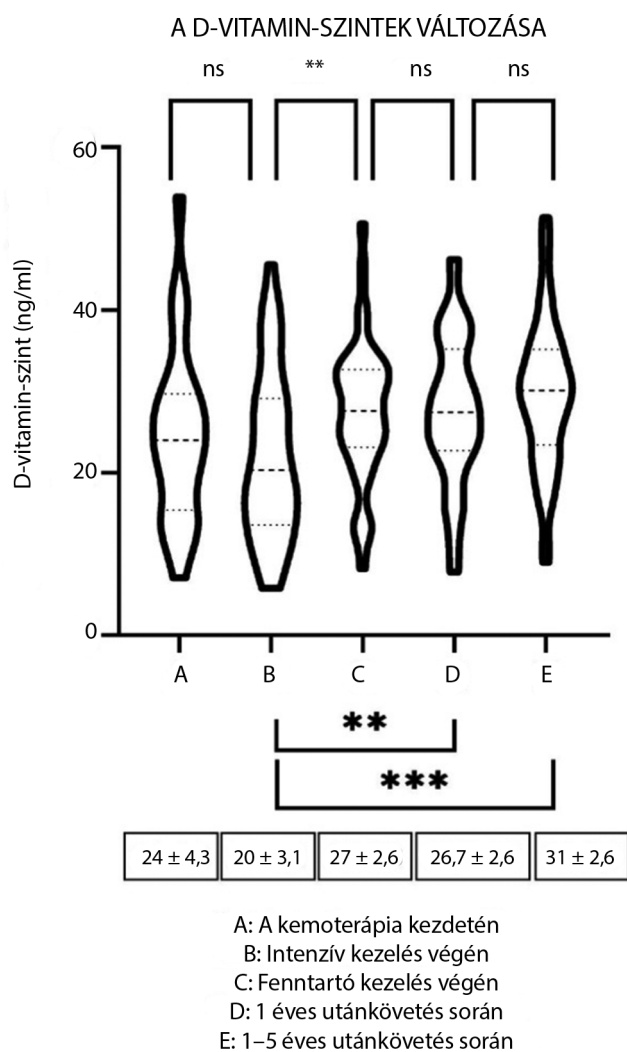
Az alacsonyabb foszfátszint utalhat a D-vitamin-hiányra, illetve az esetleges vesekárosodás megjelenésére is. A foszfátszinteket megvizsgálva nem találtunk jelentős eltéréseket a különböző követési időpontokban, bár az intenzív kezelés végéhez képest foszfátszintcsökkenés figyelhető meg; ezek az értékek azonban végig a normáltartományon belül voltak (az intenzív kezelés végén: $1,59 \pm 0,07 \text{ mmol/l}$ vs. a fenntartó terápia végén $1,44 \pm 0,06 \text{ mM/l}$; $p = 0,0003$; majd az egyéves utánkövetés során $1,39 \pm 0,07 \text{ mmol/l}$; $p < 0,0001$) (3. ábra és 4. ábra).

A D-vitamin-hiány egyik első jelzője az ALP szintjének emelkedése. Vizsgálatunkban az ALP-értékek vonatkozásában szintén nem volt megfigyelhető számottevő eltérés, így az ALP-szinteknek (lévén, hogy itt nem csontspecifikus ALP-ról van szó) valószínűleg nincs nagy

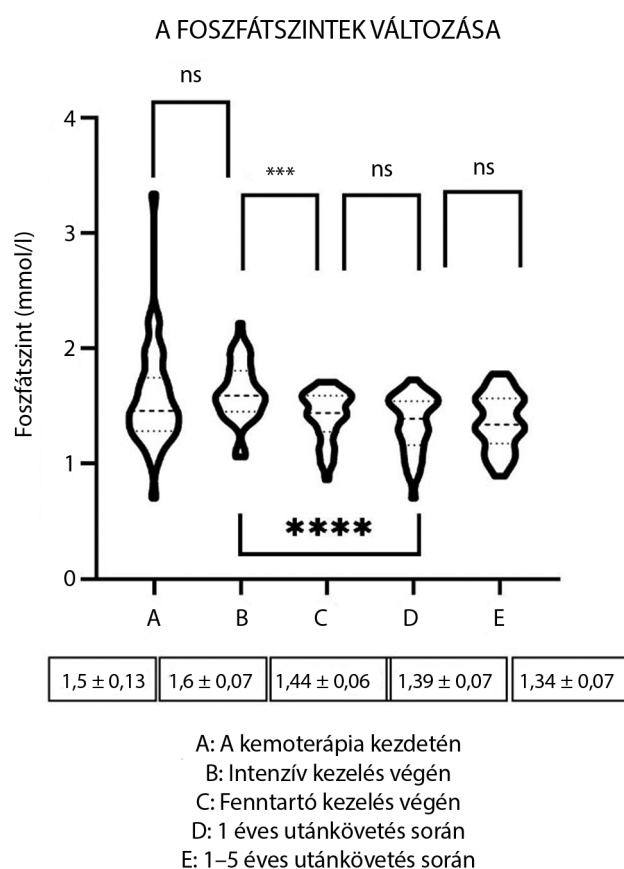
jelentőségük a csontváltozások monitorizálásában. Retrospektív vizsgálatunk egyik limitációja, hogy a rendelkezésre álló adatok és dokumentációk alapján nem tudtunk csontspecifikus ALP-értékeket vizsgálni.

A gyermekek lipidszintjeit vizsgálva az alábbiakat találtuk. A kezelés kezdetén még többnyire normál-koleszterinszint volt mérhető, amely a terápiával párhuzamosan növekedést mutatott. Az intenzív intravénás terápia végére jelentős, szignifikáns koleszterinszint-növekedés volt tapasztalható, mely a teljes kezelés befejezését követően némi csökkenést mutatott. A terápia során a kezdeti 6 főhöz képest több gyermeknél (26/48) is határérték [19] ($4,4 \text{ mmol/l}$) feletti koleszterinszint volt mérhető. A legmagasabb értékeket a fenntartó terápia végére érték el (a kemoterápia kezdetekor: $3,28 \pm 0,3 \text{ mmol/l}$ vs. az intenzív kezelés végén: $4,28 \pm 0,2 \text{ mmol/l}$; $p < 0,0001$; illetve a fenntartó terápia végén: $4,62 \pm 0,2 \text{ mmol/l}$; $p < 0,0001$) (5. ábra).

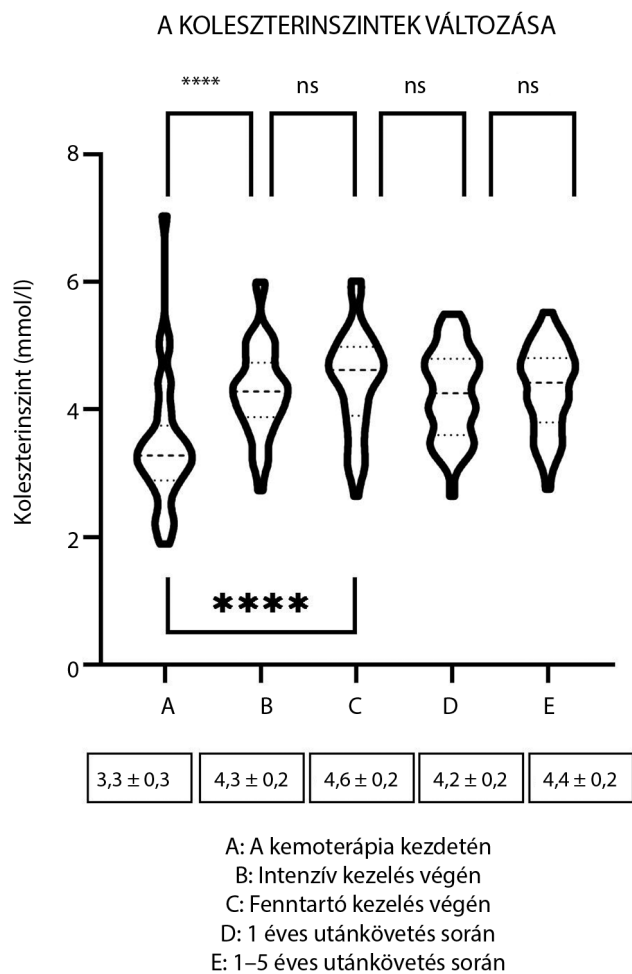
A HDL-koleszterin-szintek esetében gyermekkorban az $1,16 \text{ mmol/l}$ feletti értékek tekinthetők fiziológiásnak [19]. A vizsgált gyermekek HDL-koleszterin-szintjei szignifikáns növekedést mutattak a diagnózis időpontjához képest a kezelés előrehaladtával. (A kemoterápia elején $0,53 \pm 0,09 \text{ mmol/l}$ vs. az intenzív kezelés végére $1,33 \pm 0,15 \text{ mmol/l}$ lett [$p < 0,0001$]; illetve a fenntartó terápia végére $1,48 \pm 0,14 \text{ mmol/l}$ [$p < 0,0001$] [6. ábra]).



3. ábra | A gyermekek D-vitamin-szintjének változása a különböző követési időpontokban



4. ábra | A gyermekek foszfátszintjének változása a különböző követési időpontokban

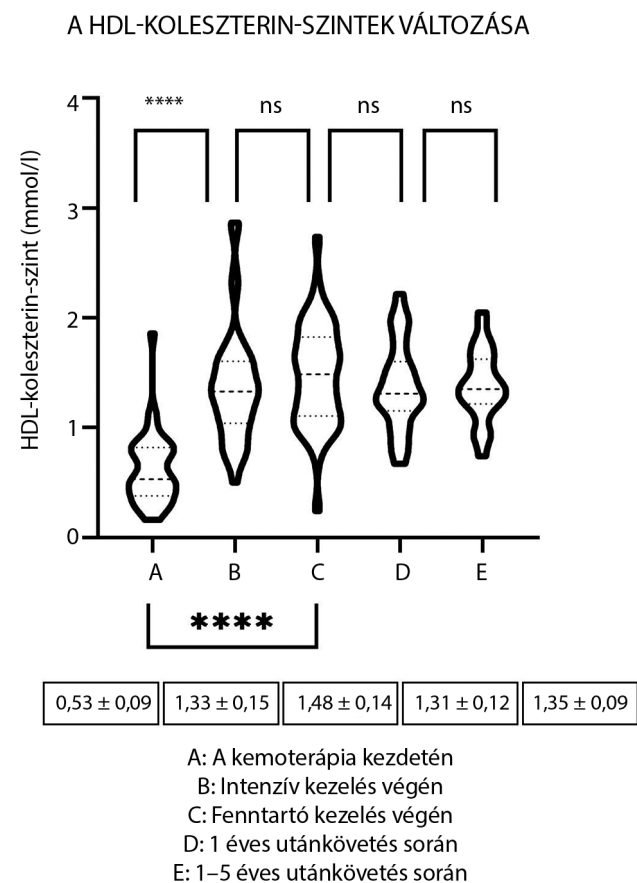


5. ábra | A koleszterinszintek változása a különböző követési időpontokban

A kemoterápia kezdetén mért magasabb triglicerid-szintek az intenzív vénás kezelés, valamint a teljes kemoterápia befejezését követően mérséklődést mutattak. (A diagnózisakor: $1,42 \pm 0,26$ mmol/l vs. a fenntartó terápia végén: $0,83 \pm 0,15$ mmol/l; $p < 0,0001$.) Az ALL-es gyermekek esetében az irodalmi adatok alapján is szignifikánsan magasabb trigliceridszint jellemző hasonló korú egészséges társaikhoz képest [20] (7. ábra).

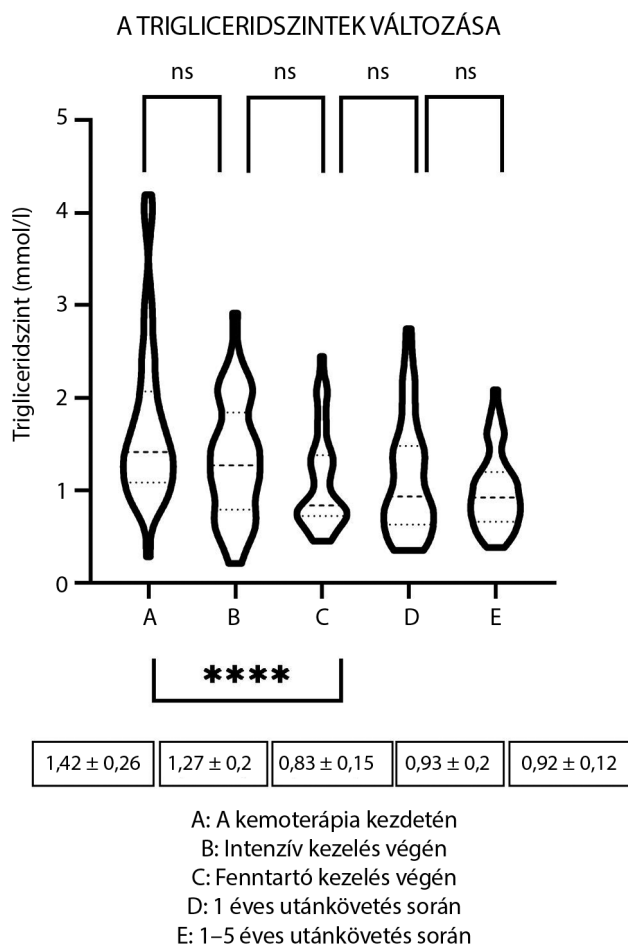
Megbeszélés

A csontsűrűségmérések lehetővé tették a gyermekek csontásványianyag-tartalmának vizsgálatát és változásának követését a terápia alatt és után. A $-2,0$ SD alatti Z-score-értékek esetén már kifejezetten csökkent csontásványianyag-tartalomról beszélünk [21]. A csökkent csontsűrűséghez hozzájárul többek között maga a betegség, valamint a kezelése (szteroidok, metotrexát, ciklofoszfamid, sugárterhelés, HSCT) és a D-vitamin-hiány is [3–5, 7]. A gerincet alkotó csigolyákat nagyrészt trabecularis csontállomány építi fel, és mechanikai támasztékként szolgálnak. Metabolikusan aktívabbak, mint a teljes test körülbelül 80%-át alkotó corticalis csontállomány, így a csontsűrűséget érintő változások elsőként az L-BMD-értékekben mutatkoznak meg. Sokszor már az ALL diagnózisának felállításakor jelentősen csökkent L-BMD-értékek mérhetők, ami arra enged következtetni, hogy legfőképpen maga a betegség felelős a csökkent csontsűrűség létrejöttéért; ez az alacsony szint pedig a kezelés alatt is megmarad, hiszen a kezelés során alkalmazott gyógyszerek hozzájárulnak a további csontsűrűség-csökkenéshez. Ezzel szemben a T-BMD-értékek a terápia kezdetén még a normáltartományban lehetnek, majd az intenzív vénás kemoterápia során jelentős csökkenés figyelhető meg. Ekkor a gyermekek a prednizolon mellett metotrexátban, ciklofoszfamidban is részesülnek, melyeknek szintén negatív hatásuk van a csontmetabolizmusra. A terápia befejeztével, a gyógyulást követően jelentős javulás tapasztalható [5, 10].



6. ábra | A HDL-koleszterin-szintek változása a különböző követési időpontokban
HDL = magas sűrűségű lipoprotein

A D-vitaminnek kulcsfontosságú szerepe van a csontok mineralizációjában, így az esetleges későbbi csontváltozások megelőzésében is. Irodalmi adatok alapján ismert, hogy a D-vitamin-hiány nem ritka egészséges gyermekekben és fiatalokban sem, bár mindez tüneteket sokszor nem okoz. Ismert rizikófaktora az elhízás, a nem megfelelő táplálkozás, a túl kevés, szabad levegőn töltött



7. ábra | A trigliceridszintek változása a különböző követési időpontokban

idő, a bőrfelületet nagyobb arányban eltakaró ruházat, de emellett előfordulása szezonálisan is változik. Továbbá megemlítendő a kemoterápia, a szteroidok, a sugárterápia, tehát összességében az immunszuppresszív terápia is mint negatív hatással bíró kockázati tényező [6]. 30 ng/ml alatt D-vitamin-elégtelenségről, 15 ng/ml alatt pedig súlyos D-vitamin-hiányról beszélünk [22]. Különböző malignus betegségekből (leukaemia, neuroblastoma, központi idegrendszeri daganatok) meggyógyult gyermekeket vizsgáló tanulmány alapján a D-vitamin-hiány incidenciája esetükben 29%, ami nagyjából megegyezik a normálpopulációban is tapasztalható incidenciáéval [6].

A lipidszintek vizsgálatának kapcsán megemlítendő, hogy az irodalomban több adat is található arra vonatkozóan, hogy a hyperlipidaemia az osteonecrosis egyik rizikófaktora lehet [23]. A kezelés során a glükokortikoidok és az aszparagináz alkalmazása is hozzájárul a hypertriglyceridaemia kialakulásához [24]. A magas lipidszintek a negatív hatásukat egyrészt a vérviszkozitás növelése, továbbá a zsírfelhalmozódás miatti intraossealis nyomás emelkedése révén fejtik ki, a létrejövő véráramlás-csökkenés pedig a csontok károsodott oxigén- és táp-

anyagellátását okozza [13, 23]. Emellett a lipid- és lipoprotein-abnormalitások a későbbi cardiovascularis betegségek vagy cerebrovascularis történések kialakulásának rizikóját is növelik. Egy felmérés az ALL-ból gyógyultak lipidprofilját vizsgálta egészséges kontrollcsoporttal összehasonlítva. A volt ALL-es betegek 50%-ánál alakult ki a betegség lefolyását követően dyslipidaemia, ami emelkedett plazmatriglicerid- és LDL-koleszterinszintet, valamint csökkent HDL-koleszterinszintet jelentett [20]. Az általunk vizsgált gyermekek HDL-koleszterinszintjei ezzel szemben szignifikáns növekedést mutattak az idő előrehaladtával, ez alapján pedig a hypercholesterinaemia ellenére a késői atheroscleroticus szövődmények rizikója – elméletileg – nem lenne olyan jelentős. Leírták azonban, hogy bár az LDL- és HDL-koleszterinszintek mérése fontos, de nem teljesen elegendő a cardiovascularis rizikó pontos becslésére. Úgy tűnik, hogy az atherosclerosis tekintetében a lipoprotein-összetétele jobb prediktornak bizonyul, mint maga a koncentráció. A HDL-részecskék igen heterogének, az újabb kutatások pedig azt mutatják, hogy atheroprotectiv potenciáljuk jobban függ a komponensek összetételétől és egyedi jellegétől, mint csupán a koleszterinkoncentrációtól [20].

Megemlítendő továbbá, hogy az ALL-es gyermekek esetében az irodalmi adatok alapján is szignifikánsan magasabb trigliceridszint jellemző hasonló korú egészséges társaikhoz képest [20], amit az általunk vizsgált gyermekek körében is tapasztaltunk a diagnózis felállításakor és az intenzív kezelés végén.

A csontváltozások korai felismerése kulcsfontosságú, fontos cél a megfelelő csontsűrűség és csúcscsonttömeg elérése. A csontváltozások háttérében jelentős szerepe van a szteroidkezelésnek, egyéb tényezők mellett is, mint például a nem megfelelő táplálkozás miatti elégtelen vitamin- és tápanyagbevitel vagy éppen a mozgáshiány. A megfelelő, korai – még konzervatív – terápia alkalmazásával elkerülhetők a súlyosabb komplikációk, esetleges ortopéd műtétek elvégzése, protézisek beültetése. Fontos, hogy a lehető leghamarabb el kell kezdeni a gyógytornát, a csontok fokozatos terhelését, így a sportolás kifejezetten ajánlott ezeknél a gyermekeknél is.

Következtetés

Összefoglalásként fontos hangsúlyozni, hogy bár napjainkban az akut lymphoblastos leukaemiával diagnosztizált gyermekek túlélése rendkívül kedvező, emellett természetesen a kezeléshez kapcsolódó mellékhatások kiküszöbölése, illetve minél korábbi időpontban való felismerése továbbra is fontos cél lesz, így elérve a lehető legmagasabb életminőséget a gyógyult gyermekek számára. A csontrendszert érintő mellékhatások szempontjából a megfelelő gyakoriságú oszteodenzitometriai mérések, az egyéb laborvizsgálatok, a rendszeres sportolás, a kalcium és a D-vitamin, valamint ritkán a foszfát pótlása is mind ezt a célt szolgálják.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. N. J.: Retrospektív adatgyűjtés, a statisztikai kiértékelés elvégzése, ábrák készítése, valamint a szakirodalom áttekintése, mindezek alapján a kézirat megírása. E. D. J., M. J., H. É.: A kézirat áttekintése, véleményezése, a klinikailag releváns és fontos részek kiemelése. J. Zs.: Az Országos Gyermektumor Regiszter által gyűjtött adatok rendelkezésre bocsátása, valamint a kézirat véleményezése. K. G.: A teljes kutatási folyamat irányítása, a kézirat áttanulmányozása, véleményezése, módosítások javaslata. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Garami M, Schuler D, Jakab Zs. Importance of the National Childhood Cancer Registry in the field of paediatric oncology care in Hungary. [Az Országos Gyermektumor Regiszter jelentősége a gyermekonkológiai ellátásban. *Orv Hetil.* 2014; 155: 732–739. [Hungarian]]
- [2] Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, et al. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. *Curr Pediatr Rev.* 2014; 10: 249–262.
- [3] Mostoufi-Moab S, Ward LM. Skeletal morbidity in children and adolescents during and following cancer therapy. *Horm Res Paediatr.* 2019; 91: 137–151.
- [4] Benmiloud S, Steffens M, Beauloye V, et al. Long-term effects on bone mineral density of different therapeutic schemes for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma during childhood. *Horm Res Paediatr.* 2010; 74: 241–250.
- [5] Davies JH, Evans BA, Jenney ME, et al. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63: 1–9.
- [6] Choudhary A, Chou J, Heller G, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1237–1239.
- [7] Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, et al. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics* 2008; 121: e705–e713.
- [8] te Winkel ML, Pieters R, Hop WC, et al. Bone mineral density at diagnosis determines fracture rate in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to the DCOG-ALL9 protocol. *Bone* 2014; 59: 223–228.
- [9] Bishop N, Arundel P, Clark E, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2014; 17: 275–280.
- [10] van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hählen K, et al. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr.* 2002; 141: 204–210.
- [11] Ward LM, Ma J, Lang B, et al. Bone morbidity and recovery in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a six-year prospective cohort study. *J Bone Miner Res.* 2018; 33: 1435–1443.
- [12] Kaste SC, Chesney RW, Hudson MM, et al. Bone mineral status during and after therapy of childhood cancer: an increasing population with multiple risk factors for impaired bone health. *J Bone Miner Res.* 1999; 14: 2010–2014.
- [13] Kawedia JD, Kaste SC, Pei D, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011; 117: 2340–2347.
- [14] Biddeci G, Bosco G, Varotto E, et al. Osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: early diagnosis and new treatment strategies. *Anticancer Res.* 2019; 39: 1259–1266.
- [15] Lackner H, Benesch M, Moser A, et al. Aseptic osteonecrosis in children and adolescents treated for hemato-oncologic diseases: a 13-year longitudinal observational study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 27: 259–263.
- [16] Padhye B, Dalla-Pozza L, Little D, et al. Incidence and outcome of osteonecrosis in children and adolescents after intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer Med.* 2016; 5: 960–967.
- [17] Kunstreich M, Kummer S, Laws HJ, et al. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016; 101: 1295–1305.
- [18] Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004; 116: 634–639.
- [19] Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128(Suppl 5): S213–S256.
- [20] Morel S, Leahy J, Fournier M, et al. Lipid and lipoprotein abnormalities in acute lymphoblastic leukemia survivors. *J Lipid Res.* 2017; 58: 982–993.
- [21] Vitanza NA, Hogan LE, Zhang G, et al. The progression of bone mineral density abnormalities after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015; 37: 356–361.
- [22] Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, et al. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics* 2009; 124: e362–e370.
- [23] Mogensen SS, Schmiegelow K, Grell K, et al. Hyperlipidemia is a risk factor for osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2017; 102: e175–e178.
- [24] Finch ER, Smith CA, Yang W, et al. Asparaginase formulation impacts hypertriglyceridemia during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28040.

(Kovács Gábor dr.,
Budapest, Tűzoltó u. 7–9., 1094
e-mail: kovacs.gabor1@med.semmelweis-univ.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)