

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Metabolitų pokyčiai esant didelei tumorų masei vaikams, sergantiems ūmine limfoblastine leukemija.**

**Metabolic Disbalance in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Large Tumor Mass.**

**Erika Ališauskienė** VI kursas, 15 gr.

**Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika**

Darbo vadovas

Doc. dr. Goda Elizabeta Vaitkevičienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

Prof. habil. dr. Augustina Jankauskienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-19

Studento elektroninio pašto adresas: erika.alisauskiene@mf.stud.vu.lt

## TURINYS

1.	SANTRAUKA.....	3
2.	SUMMARY.....	4
3.	SANTRUMPOS .....	5
4.	ĮVADAS.....	6
4.1.	Bendroji dalis.....	6
4.2.	Temos aktualumas .....	6
4.3.	Ląstelės metabolizmas normaliomis ir tumoro lizės sąlygomis .....	8
4.4.	Darbo tikslas .....	11
4.5.	Darbo uždaviniai.....	11
5.	TIRIAMIEJI IR METODAI.....	12
6.	REZULTATAI .....	14
6.1.	Demografiniai pacientų duomenys.....	14
6.2.	Metabolitų pokyčiai.....	16
6.2.1.	Leukocitai .....	16
6.2.2.	Glomerulų filtracijos greitis.....	17
6.2.3.	Šlapimo rūgštis .....	18
6.2.4.	Fosforas .....	20
6.2.5.	Kalcis .....	20
6.2.6.	Kalis.....	21
6.3.	TLS dažnis .....	21
7.	DISKUSIJA .....	22
8.	IŠVADOS .....	23
9.	REKOMENDACIJOS.....	23
10.	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	24
11.	PRIEDAI .....	27

## 1. SANTRAUKA

**Įvadas.** Ūminė leukemija – dažniausias onkologinis vaikų susirgimas. Vaikams, sergantiems ūmine limfoblastine leukemija gali išsivystyti hiperleukocitozė (leukocitų skaičius kraujyje  $\geq 100 \times 10^9/l$ ), kuri siejama su padidėjusia mirtingumo rizika. Pagal naujausias gaires rekomenduojama nustatčius diagnozę iškart pradėti visavertę chemoterapiją, siekiant sumažinti tumoro masę. Navikinėms ląstelėms lizuojant atsipalaiduoja dideli kiekiai intraląstelių metabolitų – kalio, kalcio, fosforo ir šlapimo rūgšties, gali būti pažeidžiami inkstai. Šio tyrimo tikslas - išanalizuoti tumoro ląstelių irimo metabolitų reikšmes per pirmas 14 dienų nuo hospitalizacijos pradžios ir palyginti jų dinamiką tarp pacientų, kuriems chemoterapinis gydymas buvo skirtas per 48 valandas po diagnozės nustatymo, ir kuriems gydymas pradėtas vėliau nei per 48 valandas.

**Tiriamieji ir metodai.** Atlikta ūmine limfoblastine leukemija sergančių vaikų, gydytų 2008-2022 m. pagal NOPHO ALL2008 arba ALLTogether protokolus, kuriems didžiausias leukocitų skaičius diagnozės nustatymo metu buvo  $\geq 100 \times 10^9/L$ , pirmų 14 dienų duomenų analizė. Buvo išanalizuoti klinikinių simptomų, leukocitų skaičiaus, tumoro lizės metabolitų ir skirto gydymo per 14 dienų, duomenys. Inkstų pažeidimui įvertinti apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis. Vertinimui naudota aprašomoji statistinė analizė.

**Rezultatai.** Į tyrimą buvo įtraukti 33 pacientai, kurių amžiaus mediana - 5,4 metų (intervalas 1,0-15,7 metų). Didžiausio leukocitų skaičius vidurkis buvo  $225,0 \times 10^9/L$  (intervalas  $109,6-477,1 \times 10^9/l$ ). Visiems pacientams pirmąją dieną skirtas geriamasis alopurinolis ir pradėta taikyti didelio tūrio skysčių infuzija, kurios vidutinis tūris buvo  $3257,3 \text{ ml/m}^2$ . Chemoterapija 20 pacientų (66,7 %) pradėta per pirmas 48 valandas, 13 (33,3%) pacientų gydymas pradėtas nuo prefazės. Hospitalizavimo metu hiperurikemija nustatyta 73,9 % (N=17/23) pacientų. 6/17 atvejų šlapimo rūgšties koncentracija normalizavosi vien dėl didelio tūrio skysčių infuzijos, prieš pradėdant chemoterapiją. Likusiems 11/17 atvejų hiperurikemija pasiekė piką pirmąją chemoterapijos pradžios dieną ir normalizavosi per 1-2 dienas. Nė vienam iš pacientų, kuriems diagnozės nustatymo metu šlapimo rūgšties kiekiai buvo normalūs, hiperurikemija vėliau neišsivystė. 9 pacientai buvo hospitalizuoti su sutrikusia inkstų funkcija, tačiau klinikinio tumoro lizės sindromo kriterijų neatitiko. 7/9 pacientų glomerulų filtracijos greitis normalizavosi po 2-4 dienų. Hiperfosfatemija (maks.  $4,8 \text{ mmol/l}$ ) pasireiškė vidutiniškai trečiąją dieną 19 atvejų (57,6 proc.), vidutinė trukmė - dvi dienos. Vienam prefazę gavusiam pacientui išsivystė klinikinis tumoro lizės sindromas.

**Išvados.** Metabolinis disbalansas pradėjus pilną chemoterapiją per 48 valandas buvo lengvo laipsnio ir trumpalaikis. Inkstų funkcija normalizavosi pradėjus chemoterapinį gydymą,

nepriklausomai nuo pradinio gydymo protokolo, todėl tikėtina, jog GFG sumažėjimas buvo susijęs su limfoblastų infiltracija, o ne tumoro lizės sindromo progresavimu.

**Raktažodžiai.** Ūminė limfoblastinė leukemija; tumoro lizė; inkstų pažeidimas; metabolitų pokyčiai; uratoksidazė.

## 2. SUMMARY

**Introduction.** Acute leukemia is the most common oncological disease in children. Children with acute lymphoblastic leukemia may develop hyperleukocytosis (blood leukocyte count  $\geq 100 \times 10^9/l$ ), which is associated with an increased risk of death. According to the latest guidelines, it is recommended to start full-dose chemotherapy immediately after diagnosis to reduce the tumour mass. Lysis of tumour cells releases large amounts of intracellular metabolites such as potassium, calcium, phosphorus and uric acid, and may cause kidney damage. The aim of this study was to analyse the values of metabolites of tumour cell degradation during the first 14 days after hospitalisation and to compare their dynamics between patients who received chemotherapy treatment within 48 hours of diagnosis and those who received treatment later than 48 hours.

**Subjects and methods.** We analysed data from the first 14 days in children with acute lymphoblastic leukemia treated between 2008 and 2022 according to the NOPHO ALL2008 or ALLTogether protocols, with a peak leucocyte count at diagnosis of  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Data on clinical symptoms, leukocyte counts, tumour lysis metabolites and treatment administered during the 14 days were analysed. Glomerular filtration rate was calculated to assess renal damage. Descriptive statistical analysis was used for evaluation.

**Results.** The study included 33 patients with a median age of 5.4 years (range 1.0-15.7 years). The median maximum leukocyte count was  $225.0 \times 10^9/l$  (range  $109.6-477.1 \times 10^9/l$ ). All patients received oral allopurinol on the first day and a large-volume fluid infusion with a mean volume of  $3257.3 \text{ ml/m}^2$ . Chemotherapy was initiated in 20 patients (66.7%) within the first 48 hours, 13 patients (33.3%) were started from prephase. Hyperuricaemia was observed in 73.9% (N=17/23) of patients during hospitalisation. In 6/17 cases, uric acid levels were normalised solely due to the infusion of a large volume of fluids prior to chemotherapy. In the remaining 11/17 cases, hyperuricaemia peaked on the first day of chemotherapy and normalised within 1-2 days. None of the patients with normal uric acid levels at diagnosis developed hyperuricaemia later. Nine patients were hospitalised with renal impairment but did not fulfil the criteria for clinical tumorous lysis syndrome. In 7/9 patients, the glomerular filtration rate normalised after 2-4 days. Hyperphosphataemia (max.  $4.8 \text{ mmol/l}$ ) occurred on the third day in 19 cases (57.6%)

with a mean duration of two days. 1 patient in prephase group developed clinical tumour lysis syndrome.

**Conclusions.** Metabolic imbalance after starting full chemotherapy within 48 hours was mild and temporary. Renal function normalised after the start of chemotherapy, regardless of the initial treatment protocol, so it is likely that the decrease in glomerular filtration rate was related to lymphoblast infiltration rather than progression of the tumour lysis syndrome.

**Keywords.** Acute lymphoblastic leukaemia; tumour lysis; renal injury; metabolite changes; urate oxidase.

### 3. SANTRUMPOS

**DIK** – diseminuota intravaskulinė koagulopatija;

**DNR** – deoksiribonukleorūgštis;

**DTSI** – didelio tūrio skysčių infuzija.

**GFG** – glomerulų filtracijos greitis;

**Leu** – leukocitai;

**MTX** – metotreksatas;

**pre-B ŪLL** – B limfocitų pirmtakų ūminė limfoblastinė leukemija;

**ŠR** – šlapimo rūgštis;

**TLS** – tumoro lizės sindromas;

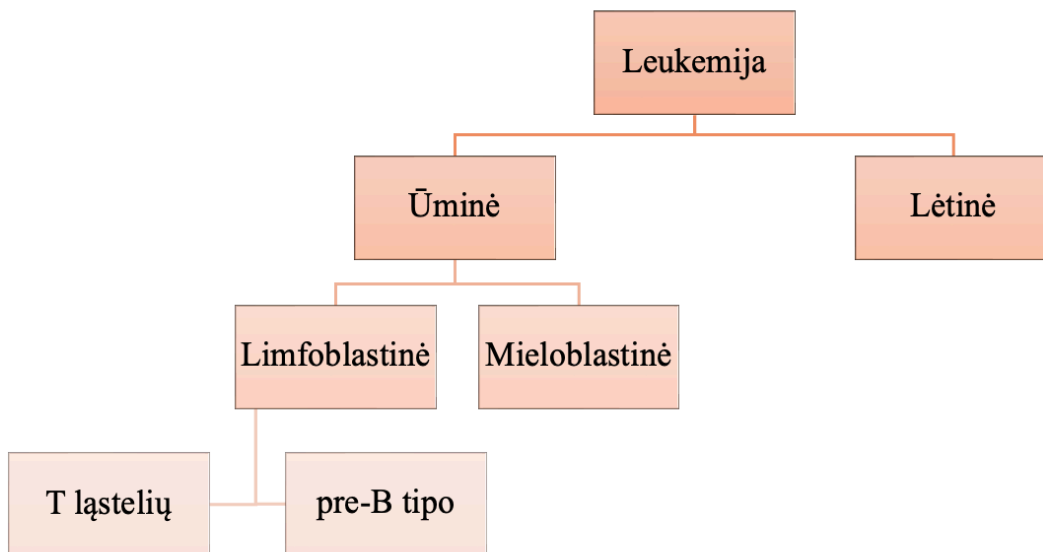
**T-ŪLL** – T limfocitų ūminė limfoblastinė leukemija;

**ŪLL** – ūminė limfoblastinė leukemija;

## 4. ĮVADAS

### 4.1. Bendroji dalis

Leukemija yra piktybinė kraujodaros sistemos liga, išsivystanti prasidėjus nevaldomai nesubrendusių limfoidinių ar mieloidinių ląstelių klonų proliferacijai. Ligos išsivystymo etiologija didžiąja dauguma atvejų vis dar lieka nežinoma. Leukemijos gali būti klasifikuojamos pagal ligos eigą ir limfoblastų imunofenotipą. (pav. 1) Lietuvoje visų leukemijų vaikų amžiuje nustatoma iki 15-20 naujų atvejų per metus.



*pav. 1 Leukemijų klasifikacija pagal imunofenotipą.*

Lėtinės leukemijos vaikams nėra būdingos. Dažniausiai jiems diagnozuojama ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL), sudaranti apie 80 proc. atvejų, rečiau – ūminė mieloblastinė leukemija.(1) Pasaulyje sergamumas ŪLL sudaro apie 3-4 atvejus 100 000 vaikų per metus, dažniausiai 2-5 metų amžiuje. Berniukai šia liga serga dažniau nei mergaitės santykiu 1,3:1,0.(2)

Ligos prognozei svarbus ŪLL fenotipas, nustatomas pagal kaulų čiulpuose dominuojantį limfoblastų tipą. Kadangi šios ląstelės gali būti T arba B tipo, ŪLL fenotipas atitinkamai gali būti B ląstelių pirmtakų (pre-B ŪLL) arba T ląstelių (T-ŪLL).

### 4.2. Temos aktualumas

Maždaug 10-30 proc. pacientų diagnozuojant ŪLL, kartu nustatoma ir hiperleukocitozė – būklė, kai leukocitų (Leu) skaičius kraujyje yra  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Dėl hiperleukocitozės gali

vystytis leukostazė, diseminuota invazinė koagulopatija (DIK), tumoro lizės sindromas (TLS).(3)

Vis dėlto dėl mokslo pažangos ir sėkmingai sukurtų gydymo algoritmų, vaikų, sergančių ŪLL, išgyvenamumas siekia 90 proc.(4) Išgyvenamumo rodiklius siekiama pagerinti ieškant vis efektyvesnių gydymo būdų ir kuriant naujesnius gydymo protokolus. Lietuvoje iki 2013 metų buvo naudotasi NOPHO-2008 protokolo ŪLL su hiperleukocitoze gydymo chemoterapija algoritmu (1 priedas). Šiuo metu Lietuvos ligoninės vadovaujasi ALLTogether protokolo ŪLL su hiperleukocitoze gydymo chemoterapija algoritmu (2 priedas).

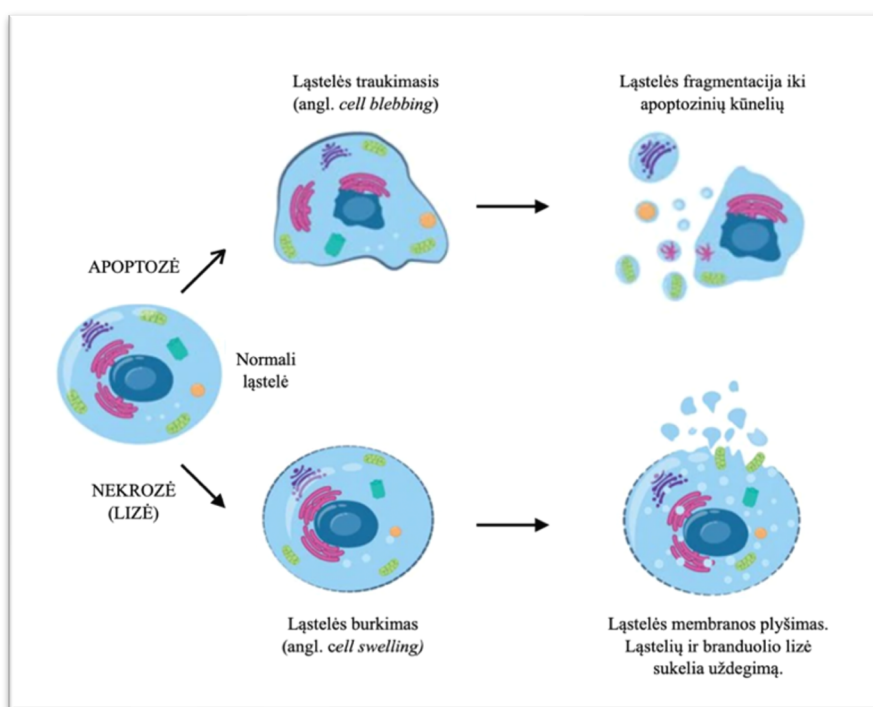
Iki 2013 metų vaikams su ŪLL ir  $Leu \geq 100 \times 10^9/l$  buvo skiriama gliukokortikosteroidų prefazė. Tai pradinis gydymo etapas prieš skiriant chemoterapiją, kuriuo siekiama sumažinti dėl onkologinio susirgimo kilusį uždegimą, slopinti imuninę sistemą ir maksimaliai sumažinti TLS išsivystymo riziką. Paprastai prefazė skiriama nuo kelių dienų iki savaitės.(5) Ši gydymo taktika buvo atnaujinta. Naujausi tyrimai parodė, kad skiriant prefazę pacientams dažniau išsivysto tumoro lizės sindromas, didėja komplikacijų ir ankstyvos mirties rizika.(6) Tyrime daroma išvada, kad ne chemoterapija, o didelė leukeminių ląstelių masė yra pagrindinis ankstyvos mirties rizikos veiksnys. Skiriant gliukokortikosteroidų prefazę yra nepakankamai mažinama tumoro masė, todėl remiantis naujomis pradinio ŪLL gydymo gairėmis, rekomenduota chemoterapiją skirti nedelsiant.

Didelės tumoro masės vystosi dėl sutrikusio ląstelės gyvenimo ciklo. Navikinės ląstelės netenka savybės pereiti į apoptozės ciklą dėl genetinių mutacijų, sutrikusios signalų perdavimo sistemos veiklos.(7) ŪLL metu limfocitai dauginasi greitai ir nenutrūkstamai. Kartu greitai progresuoja ir liga. Kaulų čiulpai nekontroliuojamai gamina vis naujus limfoblastus, kurie dar nesubrędę patenka į periferinę kraujotaką. Dėl didelės limfoblastų koncentracijos jie kaupiasi vidaus organuose, pavyzdžiui, limfmazgiuose, tarpuplautyje, kepenyse, blužnyje. Sutrikus kraujo ir kitų organų sistemų funkcijoms, ima ryškėti ligos simptomai, tokie kaip nuovargis, silpnumas, lengvai atsirandantis kraujavimas. Leukeminiams blastams infiltruojant organų kraujagysles, vystosi leukostazė. (8)

Leukostazė yra klinikinis patologinis sindromas, kai dėl didelio leukeminių blastų skaičiaus audiniuose, pasireiškia organų ir audinių perfuzijos sutrikimas. Leukostazė dažniausiai pažeidžia smegenų, plaučių ir inkstų mikrocirkuliaciją, todėl išsivysto intrakranijinis kraujavimas, kvėpavimo ar inkstų funkcijos sutrikimas. Tai įvyksta dėl mechaninio organų kapiliarų užkimšimo blastais, esant hiperleukocitozei.(8)

### 4.3. Ląstelės metabolizmas normaliomis ir tumoro lizės sąlygomis

Normaliomis sąlygomis, veikiant įvairiems veiksniams, ląstelė keičiasi, kol galiausiai žūva – įvyksta apoptozė – natūrali ir užprogramuota ląstelės žūtis. Šie pokyčiai apima membranos, citozolio, branduolio kitimą. Dėl sudėtingų mechanizmų veikimo, ląstelė ima trauktis, tankėja branduolio chromatinas, ląstelė fragmentuojasi iki membrana dengtų apoptozinių kūnelių.(9) Išliekant membranos vientisumui, citoplazma su organelėmis neišeina už ląstelės ribų. Suaugusio sveiko žmogus organizme per dieną apoptozės būdu žūva vidutiniškai apie  $10^{11}$  ląstelių(10), o vidutinio keturiolikos-aštuoniolikos metų amžiaus vaiko organizme - maždaug dvidešimt-trisdešimt milijardų ląstelių.(11) Vis dėlto šie skaičiai nekelia susirūpinimo, kadangi susidarant apoptoziniams kūneliams ląstelės turinys nepatenka į išorę, nesukeliamas uždegimas. Be to, kūneliai savo paviršiuje turi medžiagų, pavyzdžiui, fosfatidilseriną, kurios ląstelei mirštant iš ląstelės vidaus patenka į išorę.(12) Tokios medžiagos leidžia fagocitams aptikti apoptozinius kūnelius ir juos „praryti“. Tokiu būdu ląstelės yra sunaikinamos, o jų metabolitai nepatenka į kraujotaką ir nesukelia organizmui pavojaus.



pav. 2 Ląstelės žūtis: apoptozė ir nekrozė (lizė). (What is the difference between necrosis and apoptosis? [Prieiga per internetą])

Navikinės ląstelės gyvenimo ciklas yra sutrikęs. Šios ląstelės ir dauginasi, ir žūsta nekontroliuojamai. Veikiant išoriniams veiksniams įvyksta ląstelės lizė, t.y. DNR, membrana, organelės irsta tiesiogiai, nesusidaro apoptozinės ląstelės. (pav. 2) (13) Irimo produktai nefagocituojami, todėl visi metabolitai patenka tiesiai į kraujotaką – vystosi TLS. (10)

TLS yra potencialiai gyvybei pavojinga medicininė būklė, apibrėžiama kaip medžiagų apykaitos sutrikimas, kuriam būdinga hiperurikemija, hiperfosfatemija, hiperkalemija ir



hipokalcemija. TLS gali išsivysti dėl savaiminės ląstelių žūties esant didelei piktybinių ląstelių apykaitai arba pradėjus chemoterapinį gydymą.(14) Sukurta klasifikacija, pagal kurią skiriamas laboratorinis ir klinikinis TLS. (15)(16)(1 lent.)

1 lent. Laboratorinio ir klinikinio tumoro lizės sindromo (TLS) apibrėžimas. (Hochberg J, Cairo MS, 2008)

Laboratorinis TLS (bent 2 reikšmės)	Klinikinis TLS (bent 1 klinikinis simptomas + laboratorinis TLS)
Šlapimo rūgštis $\geq 476,0$ $\mu\text{mol/l}$ arba 25% padidėjimas nuo pradinės reikšmės	Inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino padidėjimas $\geq 1,5$ karto)
Kalis $\geq 6,9$ $\text{mmol/l}$ arba 25% padidėjimas nuo pradinės reikšmės	Širdies aritmijos arba staiga mirtis
Fosforas $\geq 2,1$ $\text{mmol/l}$ arba 25% padidėjimas nuo pradinės reikšmės	Traukuliai
Kalcis $\leq 1,75$ $\text{mmol/l}$ arba 25% sumažėjimas nuo pradinės reikšmės	

Pagal Cairo-Bishop'o TLS apibrėžimą, laboratoriniai kriterijai TLS diagnozei nustatyti yra du ar daugiau nenormalūs kraujo serumo rodikliai, įskaitant 25 proc. padidėjusį arba sumažėjusį kalcio, šlapimo rūgšties, kalio arba fosforo kiekį per 3 dienas iki chemoterapijos pradžios arba iki 7 dienų po jos. Klinikinis TLS apibrėžiamas pagal tokių simptomų, kaip inkstų funkcijos sutrikimas, širdies aritmijos, traukuliai ir mirtis, atsiradimą, kurie paprastai pasireiškia per 12-72 valandas nuo chemoterapijos pradžios. (15)

Inkstų funkcijos sutrikimas – dažniausias klinikinis TLS požymis, išsivystantis šlapimo rūgšties ir kalcio fosfatams pažeidžiant inkstus. Inkstų funkcija vertinama nustatant kreatinino reikšmes. Kadangi reikšmės skiriasi priklausomai nuo amžiaus grupės, inkstų funkciją įvertinti gali būti patogiau naudojant universalų rodmenį - glomerulų filtracijos greitį (GFG). Jis gali būti apskaičiuojamas naudojant įvairias formules.

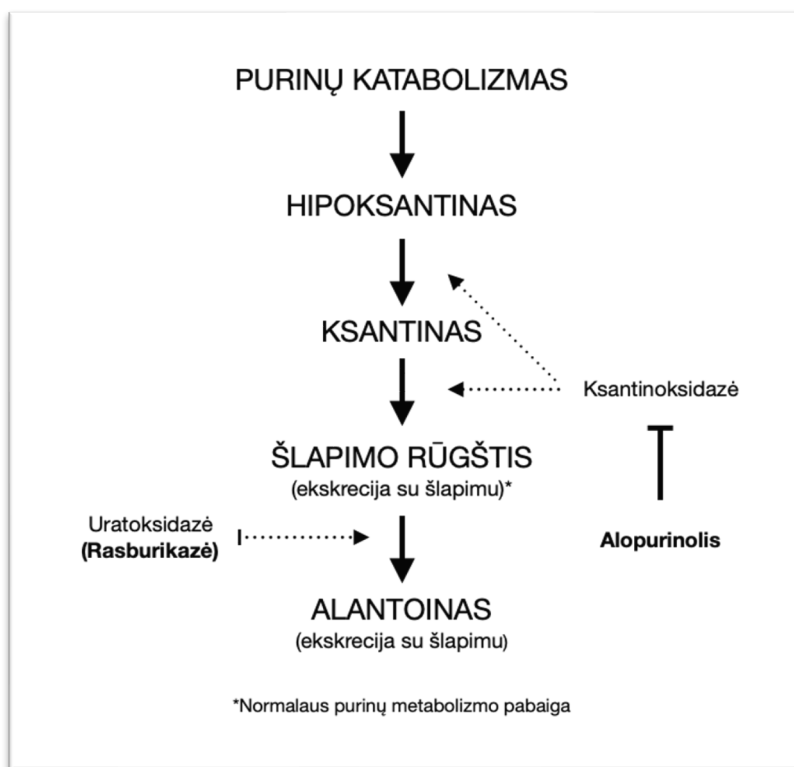
Hiperkalemija vystosi lizuojant ląstelės citozoliui. Kliniškai hiperkalemija gali pasireikšti mėšlungiu, parestezijomis, skilveline tachikardija ar fibriliacija ar kitais širdies veiklos sutrikimais.(17,18)

Hiperkalcemija vaikams išsivysto daug rečiau negu suaugusiems ir dažniau yra susijusi su chemoterapijos pradžia, nei pačiu tumoru. Padidėjęs kalcio kiekis galimai atsiranda dėl sutrikusios kalcio ekskrecijos pro inkstus ir/ar kaulų pažeidimo, sergant leukemija. Prasidėjus tumoro lizei, vaikams išsivysto antrinė hipokalcemija, kai kalcio jonai jungiasi su fosforu ir

susidaro kalcio fosfatai – netirpūs, inkstus pažeidžiantys kristalai. Hipokalcemija apibrėžiama kaip kalcio jonų kraujyje sumažėjimas žemiau normos ribų. Esant sunkiai hipokalcemijai, pacientams gali vystytis lengvi simptomai, tokie kaip parestezijos, hipotenzija, mėšlungis, ir sunkesnės būklės, pavyzdžiui, skilvelinės aritmijos, traukuliai, deliras, haliucinacijos.(18,19)

Hiperfosfatemija vystosi lizuojant naviko ląstelėms, kuriose šio elektrolito yra maždaug 4 kartus daugiau, negu sveikose ląstelėse.(18) Įprastai inkstų kompensacinių mechanizmų pakanka susidoroti su hiperfosfatemija, tačiau esant dėl TLS atsiradusiai hiperfosfatemijai, jų gali nebeužtekti. Be to, susidarius kalcio fosfatams, inkstų kanalėliai užkemšami dar ir mechaniškai, todėl gali vystytis įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas.(17–19)

Lizuojant dideliems kiekiams navikinių ląstelių, atsipalaiduoja ne tik dideli kiekiai fosforo, bet ir šlapimo rūgštis. Tai vyksta yrant ląstelės DNR molekulėms, kai skaidomos nukleino rūgštys adeninas ir guaninas. Deaminavimo ir defosforilavimo metu adeninas ir guaninas paverčiami atitinkamai inozinu ir guanozinu. Veikiant įvairiems fermentams, jie virsta ksantinu, kuris toliau oksiduojamas iki šlapimo rūgštis. Dėl uratoksidazės nebuvimo žmogaus organizme, šlapimo rūgštis negali būti oksiduojama iki labiau tirpių junginių.(20) Kadangi didžioji šio metabolito dalis pašalinama per inkstus, susidarius dideliems ŠR kiekiams, kyla ūmaus inkstų pažeidimo rizika. Susidarę šlapimo rūgštis kristalai užkemša ir mechaniškai pažeidžia inkstų kanalėlius, taip sukeldami inkstų funkcijos sutrikimą.(21)



pav. 3 Purinų katabolizmas. (El Ridi R, Tallima H, 2017)

Siekiant to išvengti, TLS profilaktikai ir gydymui buvo skiriamas alopurinolis. Šis konkurencinis ksantino oksidazės inhibitorius blokuoja šlapimo rūgšties (ŠR) susidarymą, tačiau neturi poveikio iš anksto susidariusiai ŠR. Buvo ieškoma įvairių būdų šiai problemai spręsti. 2002 m. Amerikos maisto ir vaistų administracija (angl. *US Food and Drug Administration*) patvirtino Italijos ir Prancūzijos mokslininkų sukurtą razburikazę – rekombinantinę uratoksidazės versiją – kaip tinkamą vaistą TLS profilaktikai ir gydymui.(22) Razburikazė paverčia šlapimo rūgštį į alantoiną ir amoniaką (pav. 3).(21) Šie junginiai tirpūs vandenyje, todėl gali būti lengviau išsiskirti su šlapimu.

Kitas labai svarbus hiperurikemijos ir IFS prevencijos faktorius – agresyvi didelės apimties skysčių terapija. Pakankamas skysčių kiekis pagerina inkstų kraujotaką, glomerulų filtraciją ir šlapimo rūgšties bei fosfatų ekskreciją. Rekomenduojama pacientams skirti didelės – bent 3 l/m<sup>2</sup> – apimties lašines, esant poreikiui – skirti ir diuretiką.(23)(24). Hiperhidracija siekiama palaikyti šlapimo išsiskyrimą >100 ml/val. arba >1000 ml/parą.(25)

Nors Lietuvoje uratoksidazė yra nenaudojama, tačiau laikantis DTSI principo ir skiriant alopurinolį, išeitys yra geros. Skiriant pakankamą skysčių kiekį, tumoro skilimo produktai yra šalinami per inkstus, o sumažinus tumoro masę, atstatoma organų perfuzija, pagerinama ir pacientų būklė.

Be to, nenaudojant uratoksidazės, galime pamatyti natūralią tumoro skilimo produktų apykaitą, vertinti chemoterapinio gydymo naudą ir rizikas. Todėl šiuo darbu siekiama įsigilinti į šiuos procesus ir išanalizuoti skirtingų gydymo metodų poveikį metabolizmui.

#### 4.4. Darbo tikslas

Išanalizuoti tumoro ląstelių irimo metabolitų dinamiką per pirmas 14 dienų nuo hospitalizacijos ir palyginti tarp pacientų, kuriems pilnas chemoterapinis gydymas buvo pradėtas iš karto po diagnozės nustatymo (per 48 valandas), ir kuriems gydymas pradėtas nuo prefazės, pilną chemoterapiją skiriant vėliau nei per 48 valandas.

#### 4.5. Darbo uždaviniai

1. Išanalizuoti ŪLL sergančių vaikų su leukocitų skaičiumi  $>100 \times 10^9/l$  pradinius kraujo ir metabolitų rodiklius ir nustatyti reikšmingus metabolitų pokyčius
2. Išanalizuoti ląstelės metabolitų dinamiką, pradėjus chemoterapinį gydymą.
3. Palyginti TLS išsivystymo dažnį tarp ŪLL sergančių vaikų, kuriems buvo skirta prefazė, ir kuriems ji skirta nebuvo.

## 5. TIRIAMIEJI IR METODAI

Retrospektyviai išanalizuoti pacientai, 2008-2022 m. hospitalizuoti į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Vaikų ligoninės vaikų onkohematologijos centrą dėl įtartos ŪLL. Tyrimui buvo atrinkti pacientai, kurių leukocitų skaičius buvo didesnis nei  $100 \times 10^9/L$  ir kuriems buvo patvirtina ŪLL diagnozė.

Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: 1) tuos, kuriems buvo skirta pefazė ir chemoterapinis gydymas pradėtas vėliau nei per 48 val. nuo diagnozės patvirtinimo; 2) tuos, kuriems chemoterapinis gydymas pradėtas per 48 val. nuo diagnozės patvirtinimo. Patikrinta, ar dviejų grupių duomenys tarpusavyje reikšmingai skyrėsi pirmą hospitalizacijos dieną ir gydymo eigoje.

Tumoro masės dydžiui apibūdinti buvo vertinti limfmazgiai (>3 cm konglomeratai), kepenų ir blužnies dydis, plaučių infiltracija, tarpuplaučio masės, kvėpavimo sutrikimo klinika.

Įvertintos tiriamųjų intraląstelinių metabolitų ir inkstų funkcijos rodiklių reikšmės pirmąją hospitalizacijos dieną, pradėjus chemoterapinį gydymą ir gydymo eigoje iki 14 hospitalizacijos dienos. Vertintas kalio, kalcio, fosforo, šlapimo rūgšties ir glomerulų filtracijos greičio (GFG) nuokrypis nuo normos ribų. Kadangi kreatinino normos skiriasi priklausomai nuo amžiaus ir lyties, inkstų funkcijos vertinimui buvo pasirinktas universalesnis GFG rodiklis. Šis rodiklis buvo apskaičiuotas naudojant Bedside Schwartz formulę:

$$GFG \text{ (ml/min./1,73m}^2\text{)} = 0,413 \times \left( \frac{\text{ūgis (cm)}}{\text{serumo kreatininas (}\mu\text{mol/l)}} \right)$$

Remiantis RIFLE klasifikacija, pagal GFG reikšmes gali būti nustatomas ūmaus inkstų pažeidimo laipsnis.(26) (2 lent.)

*2 lent. Inkstų pažeidimo klasifikacija pagal GFG (Acute Kidney Injury (Renal Failure) in Emergency Medicine: Practice Essentials, Prognosis, Differential Diagnosis, 2021 [Prieiga per internetą])*

Inkstų funkcijos pažeidimas	GFG
Rizika	GFG sumažėjimas 25 proc. per 6 val.
Pažeidimas	GFG sumažėjimas 50 proc. per 12 val.
Nepakankamumas	GFG sumažėjimas 75 proc. per 24 val.

Intraląstelinių metabolitų pokyčiai buvo vertinti lyginant juos su normaliomis reikšmėmis. Hiperkalemija buvo nustatoma, kai kalio reikšmės viršydavo viršutinę normos ribą 5,1 mmol/l, hiperurikemija – kai reikšmės būdavo didesnės nei 420  $\mu\text{mol/l}$ . Hipokalcemija buvo nustatoma pacientams, kuriems nustatytos jonizuoto kalcio kraujyje reikšmės būdavo

mažesnės už apatinę normos ribą 1,3 mmol/l. Hiperfosfatemija buvo nustatoma atsižvelgiant į paciento amžiaus grupės viršutinę normos ribą:

- 1-3 metų amžiaus vaikams >1,95 mmol/l;
- 3-7 metų amžiaus vaikams >1,80 mmol/l;
- 8-13 metų amžiaus vaikams >1,85 mmol/l;
- 14-18 metų amžiaus vaikams >1,60 mmol/l.

Išanalizuotas ir aprašytas TLS išsivystymo dažnis hospitalizacijos dieną ir gydymo eigoje.

### **Statistinė analizė**

Statistinė analizė atlikta naudojant duomenų sistemą Microsoft Exel ir statistikos programos paketą SPSS (*Statistical package for Social sciences*), 27 versiją. Analizei naudoti ir aprašyti pacientų amžiaus, lyties, ūgio, svorio, hospitalizacijos ir diagnozės nustatymo datos, klinikinių simptomų, taikyto gydymo, kraujo rodiklių duomenys.

Normalumo skirstinys patikrintas naudojant Shapiro-Wilko kriterijų. Normaliai pasiskirsčiusiems duomenims lyginti naudotas T-testas, nenormaliai pasiskirsčiusiems duomenims naudotas Mann-Whitney kriterijus. Kategoriniams duomenims palyginti naudotas Chi-kvadrato testas.

Kategoriniai duomenys pateikti procentine išraiška, kiekybiniai duomenys apibūdinti maksimalia, minimalia reikšmėmis, mediana (nenormaliai pasiskirsčiusiems duomenims) ir vidurkiu (normaliai pasiskirsčiusiems duomenims).

Darbas yra biomedicininio tyrimo „Leukeminių blastų subpopuliacijų ir ligonių genetinio polimorfizmo įtaka leukeminės masės išsivystymui bei šių biologinių faktorių prognostinė reikšmė vaikams, sergantiems ūmine limfoblastine leukemija“ dalis. Tyrimui išduotas Vilniaus regioninio Biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-10-407-111 (3 priedas). Darbo autorė tyrime dalyvauja kaip „Kiti tyrime dalyvaujantys asmenys“.

## 6. REZULTATAI

### 6.1. Demografiniai pacientų duomenys

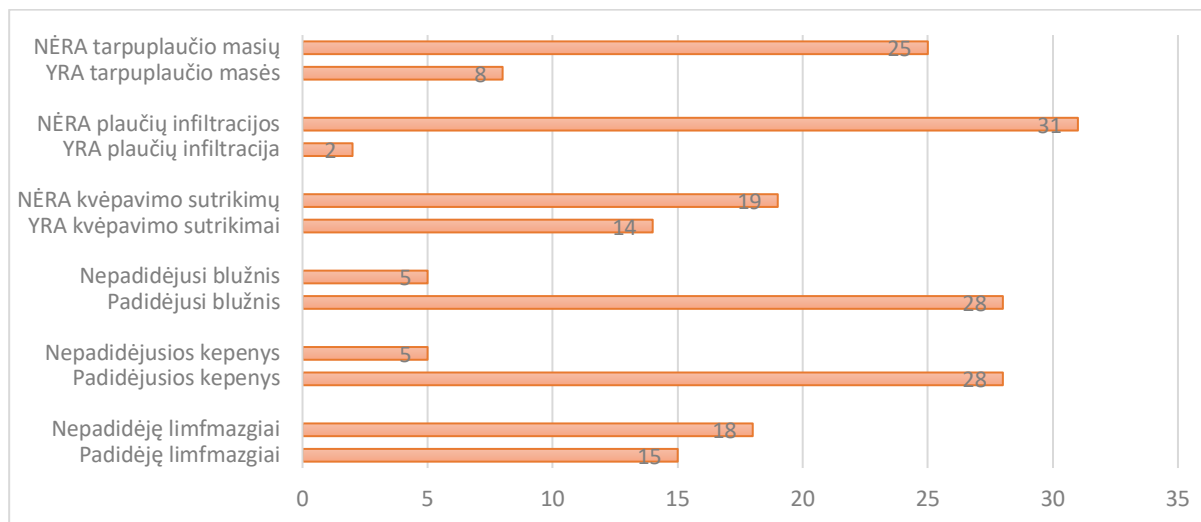
Į tyrimą buvo įtraukti 33 pacientai nuo 0 iki 18 metų amžiaus, kuriems diagnozuota ŪLL. Jauniausio paciento amžius – 1,0 metai, vyriausio – 15,6 metų, amžiaus mediana – 5,4 metų. Pagal lytį pacientai pasiskirstė beveik po lygiai - vyriškos lyties pacientai sudarė 57,6% (N=19), moteriškos lyties - 42,4% (N=14) tiriamųjų.

3 lent. Demografinių pacientų duomenų palyginimas tarp grupių.

PAVADINIMAS	SKAIČIUS	PROCENTAI
<b>Amžiaus grupė</b>		
1-4 m.	14	42,4%
5-9 m.	9	27,3%
10-14 m.	7	21,2%
15-18 m.	3	9,1%
<b>Iš viso:</b>	<b>33</b>	<b>100%</b>
<b>Lytis</b>		
Berniukas	19	57,6%
Mergaitė	14	42,4%
<b>Iš viso:</b>	<b>33</b>	<b>100%</b>
<b>Leukemijos imunofenotipas</b>		
B-limfocitų pirmtakų (pre-B) ŪLL	17	51,5%
T-limfoblastinė ŪLL	16	48,5%
<b>Iš viso:</b>	<b>33</b>	<b>100%</b>
<b>Pacientai pagal skirtą gydymo tipą</b>		
Prefazė	13	39,2%
Chemoterapija per 48 val.	20	60,6%
<b>Iš viso:</b>	<b>33</b>	<b>100%</b>

Visiems hospitalizuotiems pacientams nuo pirmos paros buvo skirta lašinė skysčių infuzija, kurios tūris kvadratiniam metrui kūno ploto vidutiniškai buvo 3257,2 ml/m<sup>2</sup>. 17 pacientų (51,5%) buvo nustatyta pre-B tipo ŪLL, 16 pacientų (48,5%) buvo diagnozuota T tipo ŪLL. (3 lent.)

45,5% pacientų (N=15) buvo čiuopiami padidėję limfmazgiai, 84,8% tiriamųjų (N=28) nustatyta hepatosplenomegalija. Kvėpavimo funkcijos sutrikimas buvo registruotas 42,4% tiriamųjų (N=14), plaučių infiltracija radiologiškai stebėta tik 6,1% pacientų (N=2), o tarpuplaučio masės – 24,2% (N=8) pacientams (pav. 4).



pav. 4 Tumoro masę apibūdinantys klinikiniai simptomai.

Vidutinis laikas nuo hospitalizacijos iki diagnozės nustatymo buvo 1 para. Tyrimais patvirtinus ŪLL diagnozę ir nustačius jos fenotipą, chemoterapija buvo pradėta per pirmas 24 valandas 57,6 % pacientų (N=19), per pirmas 48 valandas – 3 % pacientų (N=1). Likusiems 39,4% (N=13) tiriamųjų chemoterapinis gydymas pradėtas vėliau dėl skirtos prefazės kortikosteroidais. Šiame gydymo etape buvo naudotas prednizolonas ir metilprednizolonas (92,3% prefazę gavusių pacientų) bei deksametazonas (7,7% prefazę gavusių pacientų). Prefazės trukmė tarp pacientų svyravo nuo 3 iki 7 parų, vidutiniškai 4,3 paras. Chemoterapinis gydymas prefazę gavusių pacientų grupėje vidutiniškai pradėtas 5,3 parą. Intratekalinį metotreksatą (MTX) per pirmas dvi savaites po hospitalizacijos gavo 100 proc. pacientų, trečdalis pacientų (N=11; 33,3%) - antrą parą po hospitalizacijos; vidutiniškai 3,5 paros.

Lyginant grupės, kuriai buvo skirta prefazė su grupės, kuriai buvo skirta chemoterapija per pirmąsias 48 valandas nuo diagnozės patvirtinimo, pasiskirstymą pagal lytį, amžių, pradinį Leu kiekį, GFG ir metabolitų reikšmes, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ( $p>0,005$ ). Statistiškai reikšmingai skyrėsi grupių pasiskirstymas pagal nustatytą ŪLL fenotipą ( $p<0,005$ ). (4 lent.)

4 lent. Pacientų, gavusių skirtingą gydymą, statistinis palyginimas pirmą hospitalizacijos dieną.

33 pacientai			
	Prefazė	Chemoterapija	p-reikšmė
Iš viso pacientų	13	20	-
Berniukai (N; %)	7 (53,9%)	12 (60,0 %)	0,727
Mergaitės (N; %)	6 (46,2%)	8 (40,0 %)	
pre-B ŪLL (N; %)	3 (23,1 %)	14 (70,0 %)	<b>0,008</b>
T tipo ŪLL (N; %)	10 (76,9 %)	6 (30,0 %)	
Amžius (mediana; intervalas)	5; 1,0-13,2	5,7; 1,0-15,6	0,592
Leukocitai (mediana; intervalas)	285,6x10 <sup>9</sup> /l; 114,4-694,2x10 <sup>9</sup> /l	160,2x10 <sup>9</sup> /l; 30,25-641,1x10 <sup>9</sup> /l	0,117
GFG (mediana; intervalas)	92,6; 77,5– 156,2 ml/min./1,73m <sup>2</sup>	115,6; 65,6 – 144,4 ml/min./1,73m <sup>2</sup>	0,245
Šlapimo rūgštis (mediana; intervalas)	448,0; 132,0 – 733,0 μmol/l	433,0; 210 – 1008,0 μmol/l	1,000
Fosforas (mediana; intervalas)	1,4; 1,0 – 1,7 mmol/l	1,6 0,8 – 1,8 mmol/l	0,635
Kalcis (mediana; intervalas)	1,2; 0,9 – 1,3 mmol/l	1,2 1,1-1,3 mmol/l	0,712
Kalis (mediana; intervalas)	4,1; 3,0-5,3 mmol/l	4,1 3,4-5,5 mmol/l	1,000

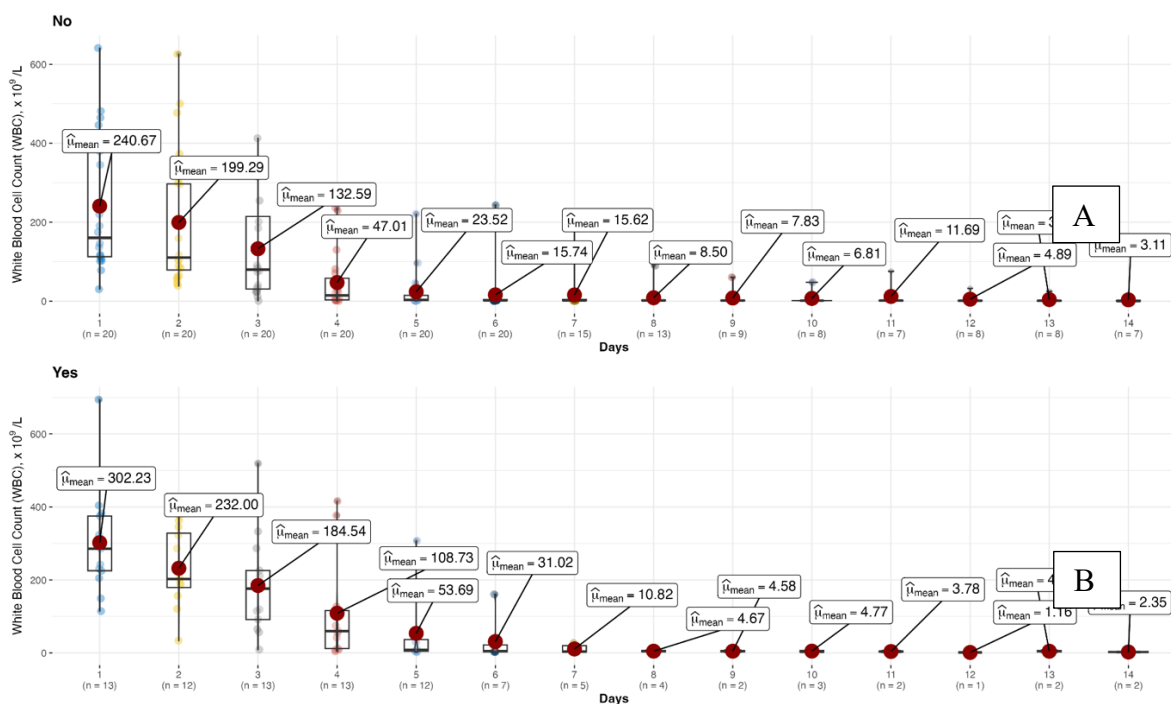
## 6.2. Metabolitų pokyčiai

### 6.2.1. Leukocitai

Hospitalizacijos dieną didžiausias nustatytas leukocitų skaičius buvo 694,2x10<sup>9</sup>/l, Leu reikšmių vidurkis – 264,9x10<sup>9</sup>/l, mediana – 225,0x10<sup>9</sup>/l.

Prefazę gavusių pacientų grupėje Leu reikšmių mediana pirmą parą buvo 285,6x10<sup>9</sup>/l (intervalas 114,4-694,2x10<sup>9</sup>/l). Pacientų, kuriems chemoterapija buvo pradėta per 48 valandas, grupėje Leu reikšmių mediana pirmą parą buvo 160,2x10<sup>9</sup>/l (intervalas 30,25-641,1x10<sup>9</sup>/l). Vienam pacientui, atvykusiam su Leu skaičiumi 30,3x10<sup>9</sup>/l, iki gydymo pradžios Leu skaičius padidėjo iki maksimalios 103,5x10<sup>9</sup>/l reikšmės.





pav. 5 Leukocitų skaičiaus pokyčiai tarp pacientų, gavusių prefazę (B), ir pacientų, gavusių chemoterapinį gydymą per 48 val. (A), pokyčiai 14 dienų laikotarpyje.

Skyrus chemoterapiją per 48 valandas nuo diagnozės nustatymo, Leu pasiekdavo normos ribas ( $<10,0 \times 10^9/l$ ) vidutiniškai per 5,3 dienas, o skyrus prefazę – per 4,6 dienas. (pav. 5)

Maksimalios gydymo metu nustatytos Leu reikšmės tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ( $p > 0,005$ ).

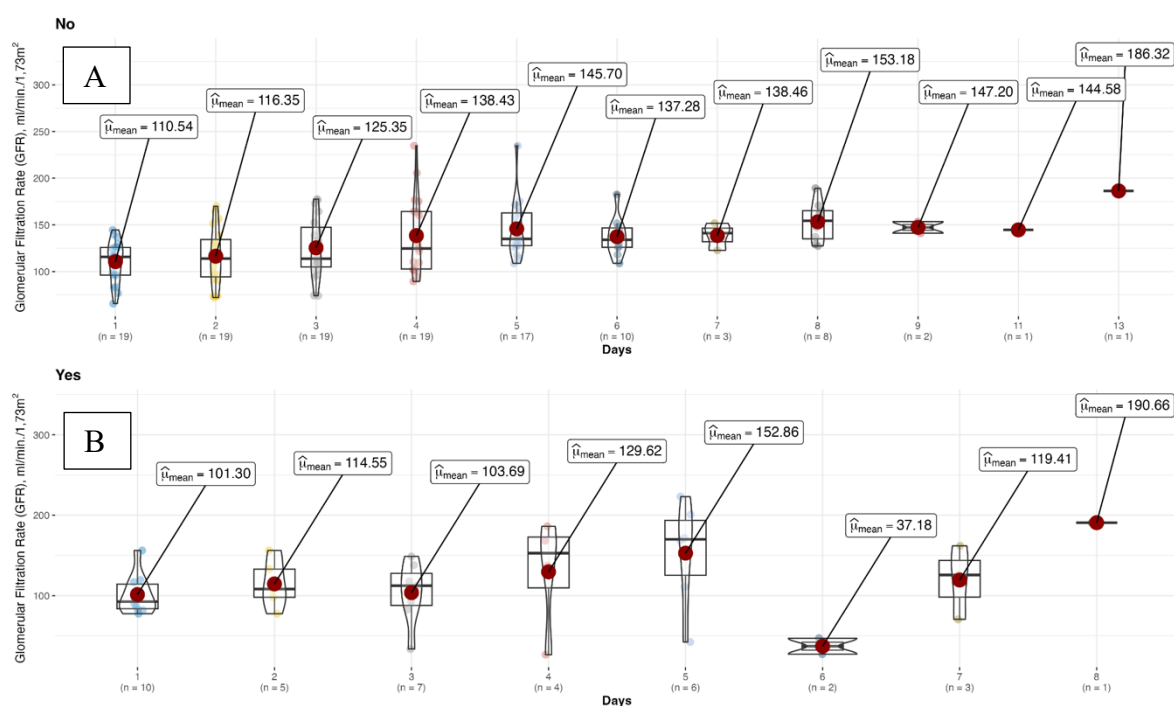
## 6.2.2. Glomerulų filtracijos greitis

Pirmą dieną kreatininas buvo tirtas ir GFG apskaičiuotas 29 pacientams. GFG reikšmės pasiskirstė ribose nuo 65,6 ml/min./1,73m<sup>2</sup> iki 156,2 ml/min./1,73m<sup>2</sup>, mediana – 109,5 ml/min./1,73m<sup>2</sup>.

Sumažėjęs ( $<90$  ml/min./1,73m<sup>2</sup>) GFG hospitalizacijos dieną nustatytas 9 pacientams. Nė vienas iš jų neatitiko klinikinio TLS diagnostikos kriterijų, kadangi sumažėjęs GFG pasireiškė tik su vieno metabolito pokyčiais.

Sumažėjęs GFG (intervalas 77,5 – 89,8 ml/min./1,73m<sup>2</sup>) hospitalizacijos dieną nustatytas 5 prefazę gavusiems pacientams, 2 iš jų buvo nustatyta ir hiperurikemija. 3 iš 5 pacientų GFG mažėjo ir toliau, vidutiniškai 3 parą pasiekdami minimumą (intervalas 26,7-82,7 ml/min./1,73m<sup>2</sup>). Visiems grupės pacientams su sumažėjusiomis pradinėmis GFG reikšmėmis, inkstų funkcijos rodikliai normalizavosi pradėjus chemoterapiją (vidutiniškai – 5 parą). Vienam pacientui prefazės grupėje 5 parą GFG sumažėjo iki 42,4 ml/min./1,73m<sup>2</sup>, 6 dieną buvo pradėtas chemoterapinis gydymas, 7 parą GFG liko sumažėjęs iki 70,6 ml/min./1,73m<sup>2</sup>, o toliau duomenų nėra.

Sumažėjęs GFG (intervalas 65,6-83,3 ml/min./1,73m<sup>2</sup>) hospitalizacijos dieną nustatytas ir 4 pacientams, kurie gavo chemoterapinį gydymą per 48 valandas. Taip pat jiems buvo nustatyta ir hiperurikemija. Visiems šiems pacientams chemoterapinis gydymas pradėtas antrą parą po hospitalizacijos. Dviems pacientams GFG iš karto grįžo į normos ribas (intervalas 90,8-96,9 ml/min./1,73m<sup>2</sup>), kitiems dviems pacientams dar 1-2 dienas išliko žemiau normos ribų (intervalas 73,5-73,9 ml/min./1,73m<sup>2</sup>). (pav. 6)



pav. 6 GFG pokyčiai tarp pacientų, gavusių prefazę (B), ir pacientų, gavusių chemoterapinį gydymą per 48 val. (A), pokyčiai 14 dienų laikotarpyje.

Minimalios gydymo metu nustatytos GFG reikšmės tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

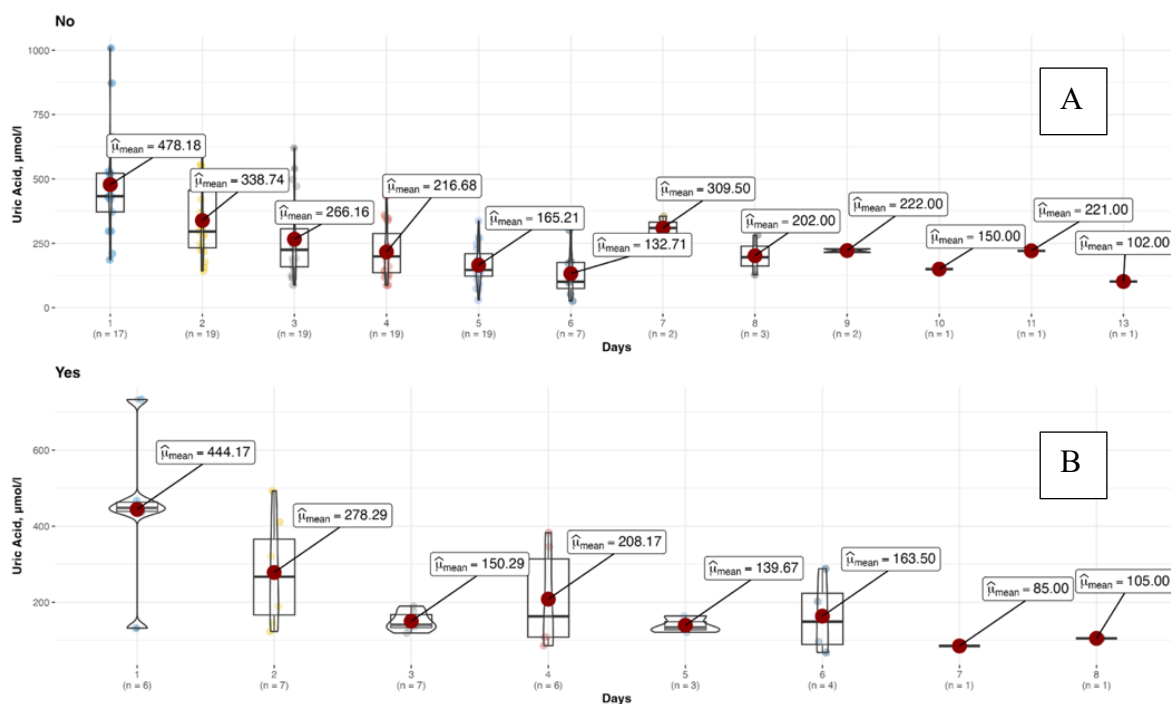
Visiems 33 pacientams po chemoterapijos pradžios GFG viršijo 90 ml/min./1,73m<sup>2</sup>. Maksimalios fiksuotos reikšmės buvo intervale 108,7-234,7 ml/min./1,73m<sup>2</sup>. Vidutiniškai maksimalios GFG reikšmės būdavo pasiekiamos 5 hospitalizacijos parą.

GFG grįždavo į normą sumažėjus ir šlapimo rūgšties koncentracijai ir dviem dienom anksčiau, nei sumažėdavo fosforo koncentracija.

### 6.2.3. Šlapimo rūgštis

Hospitalizacijos dieną šlapimo rūgšties koncentracija buvo tirta 23 pacientams. Minimali šlapimo rūgšties koncentracija buvo 132,0 μmol/l, maksimali – 1008,0 μmol/l, vidurkis – 469,3 μmol/l, mediana 444,0 μmol/l.

Hospitalizacijos dieną hiperurikemija stebėta 48,5% (N=17) tiriamųjų (intervalas 474,0-1008,0  $\mu\text{mol/l}$ ). 6 iš 17 pacientų buvo taikyta prefazė ir šlapimo rūgšties koncentracija jiems normalizavosi įpusėjus trečią parą (vidurkis = 2,6 paros), dar iki pradedant chemoterapinį gydymą (vidutiniškai – 7 parą).



pav. 7 Šlapimo rūgšties pokyčiai tarp pacientų, gavusių prefazę (A), ir pacientų, gavusių chemoterapinį gydymą per 48 val. (B), pokyčiai 14 dienų laikotarpyje.

Likusiems 11 iš 17 pacientų buvo pradėtas chemoterapinis gydymas per 48 valandas nuo diagnozės nustatymo. 6 iš jų hiperurikemija didėjo ir toliau, maksimalias reikšmes (intervalas 491,0-658,0  $\mu\text{mol/l}$ ) dauguma (N=4/6) pasiekė tą pačią dieną, kai buvo paskirtas gydymas, o normalizuodavosi 1-2 dienas po gydymo pradžios. Dviems pacientams šlapimo rūgšties koncentracija maksimumą pasiekė 1-2 dienos po chemoterapijos pradžios ir normalizavosi jau sekančią dieną. (pav. 7)

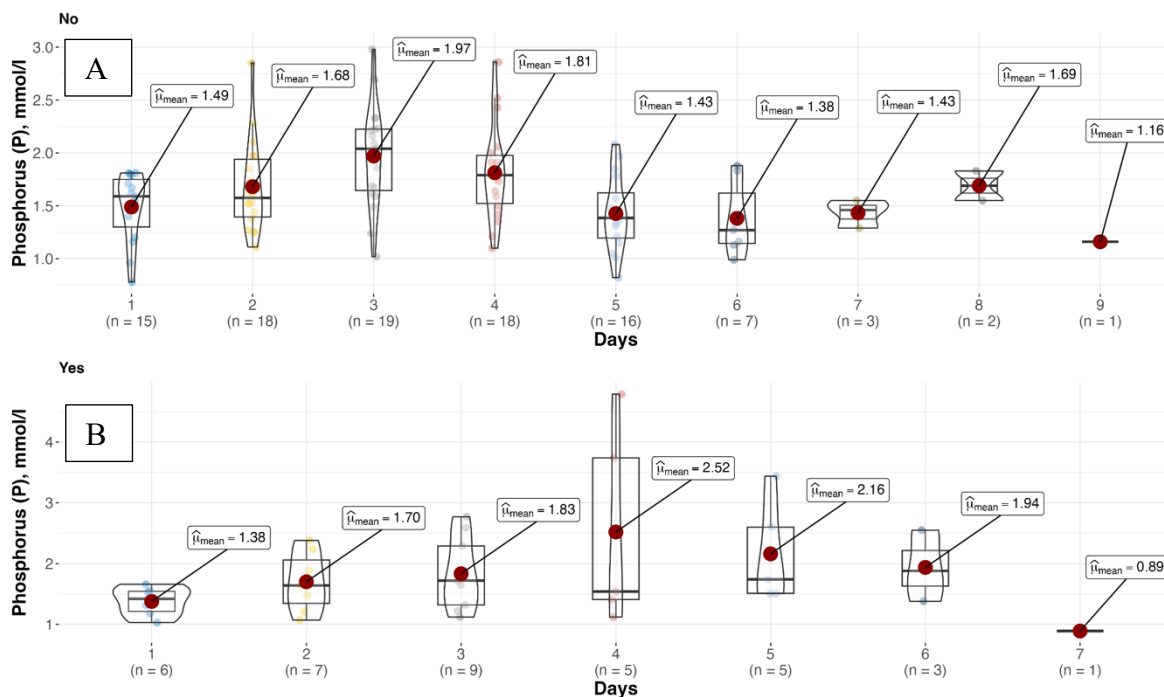
Maksimalios gydymo metu nustatytos šlapimo rūgšties koncentracijos reikšmės tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

6 pacientams atvykimo į stacionarą metu nustatyta padidinta šlapimo rūgšties koncentracija toliau nedidėjo ir dažniausiai normos ribas pasiekdavo tą pačią dieną, kai būdavo paskirta chemoterapija.

Nei vienam pacientui, kuriam hospitalizacijos dieną buvo nustatyta normali šlapimo rūgšties koncentracija, per 14 dienų laikotarpį hiperurikemija neišsivystė.

#### 6.2.4. Fosforas

Hospitalizacijos dieną visiems tirtiems pacientams (N=21) buvo nustatyta normali fosforo koncentracija (intervalas 0,8-1,8 mmol/l), mediana 1,5 mmol/l.



pav. 8 Fosforo pokyčiai tarp pacientų, gavusių prefazę (B), ir pacientų, gavusių chemoterapinį gydymą per 48 val. (A), pokyčiai 14 dienų laikotarpyje.

Daugiau nei pusei tiriamųjų (57,6%, N=19/33) išsivystė hiperfosfatemija. Didžiajai daliai (N=14/19) šių pacientų chemoterapinis gydymas pradėtas per 48 val., 2 iš jų tai buvo vienkartinis radinys. Hiperfosfatemijos reikšmių intervalas šioje grupėje 1,7-3,0 mmol/l, mediana 2,3 mmol/l. Hiperfosfatemija vidutiniškai trukdavo apie 2,5 dienos ir vidutiniškai apie 5 parą normalizuodavosi. 1 pacientui padidėjusi fosforo koncentracija išliko visas 14 dienų.

5 iš 19 pacientų, kuriems išsivystė hiperfosfatemija, buvo skirta prefazę. Didžiausia fiksuota normą viršijusi reikšmė buvo 4,8 mmol/l, mažiausia – 2,2 mmol/l, mediana 2,4 mmol/l. Hiperfosfatemija vidutiniškai trukdavo apie 2,5 dienos ir vidutiniškai 5 parą normalizuodavosi. Chemoterapinis gydymas tarp šių pacientų vidutiniškai buvo pradėtas 5 parą. (pav. 8)

1 pacientui, gavusiam prefazę, padidėjusi fosforo koncentracija išliko visas 14 dienų.

Maksimalios gydymo metu nustatytos fosforo koncentracijos tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ( $p>0,005$ ).

#### 6.2.5. Kalcis

Hospitalizacijos dieną kalcio koncentracija tirta 30 pacientų, mediana – 1,2 mmol/l (intervalas 0,9 – 1,3 mmol/l).

Hospitalizacijos dieną hipokalcemija stebėta 13,3% (N=4) tiriamųjų (intervalas 0,9-1,1 mmol/l, mediana). 3 iš 4 pacientų buvo taikyta prefazė ir kalcio koncentracija jiems normalizavosi apie 4 parą. Chemoterapinis gydymas jiems vidutiniškai pradėtas 5 parą.

Po hospitalizacijos vidutiniškai apie 4 dieną hipokalcemija (intervalas 0,6-1,1 mmol/l) išsivystė 78,8% (N=26/33) pacientų. 10 iš jų buvo skirta prefazė, ir sumažėjusi koncentracija jiems išliko iki chemoterapijos pradžios (vidutiniškai pradėta 5,6 parų). Dviems iš šių pacientų hipokalcemija išliko dviejų savaitių laikotarpyje.

16 iš 22 pacientų chemoterapinis gydymas buvo pradėtas per 48 valandų laikotarpį nuo diagnozės patvirtinimo. 13 iš jų išsivysčiusi hipokalcemija buvo susijusi su gydymo pradžia. Vis dėlto beveik trečdaliui šių pacientų (N=5/13; 38,5%) hipokalcemija buvo tik vienkartinai fiksuotas reiškinys. Kitiems pacientams (N=8/13) ji vidutiniškai trukdavo 2,5 dienos.

#### 6.2.6. Kalis

Atvykus į ligoninę kalio koncentracija tirta 30 pacientų. Minimali nustatyta reikšmė – 3,0 mmol/l, maksimali – 5,5 mmol/l, vidurkis – 4,1 mmol/l. Pirmą dieną hiperkalemija buvo nustatyta trimis pacientams, jų reikšmių vidurkis buvo 5,4 mmol/l (intervalas 5,3-5,5 mmol/l). 2 iš 3 pacientų prefazė taikyta nebuvo. Hiperkalemija vidutiniškai truko 2,5 paros.

Gydymo metu hiperkalemija (intervalas, vidurkis) išsivystė 8 žmonėms – 2 skirta prefazė ir 6 skirtas chemoterapinis gydymas.

#### 6.3. TLS dažnis

Spontaninis TLS pirmąją hospitalizacijos dieną buvo nustatytas 6 pacientams (18,2%), 3 iš jų gavo prefazę, 3 – chemoterapinis gydymas pradėtas per 48 valandas.

Prefazę gavusių pacientų grupėje 1 pacientas atvyko su laboratoriniu TLS, 2 – su klinikiniu TLS. Chemoterapiją per 48 valandas gavusių pacientų grupėje 3 pacientai atvyko su laboratoriniu TLS.

Gydymo eigoje TLS išsivystė 17 pacientų (51,5%), 4 iš jų buvo skirta prefazė, 13 – chemoterapinis gydymas per 48 valandas.

Prefazę gavusių pacientų grupėje 1 pacientui išsivystė klinikinis TLS, 3 – laboratorinis TLS. Chemoterapiją per 48 valandas gavusių pacientų grupėje visiems 13 pacientų išsivystė tik laboratorinis TLS (5 lent.).

5 lent. TLS išsivystymo dažniai tarp prefazę ir chemoterapinį gydymą per pirmas 48 val. gavusių pacientų.

	Atvyko su TLS		TLS išsivystė pradėjus gydymą	
	Klinikinis TLS	Laboratorinis TLS	Klinikinis TLS	Laboratorinis TLS
Chemoterapiją per 48 val. gavę pacientai	0	3 (9,1%)	0	13 (39,4%)
Prefazę gavę pacientai	2 (6,1%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	3 (9,1%)
Iš viso	2 (6,1%)	4 (12,1%)	1 (3,1%)	16 (48,5%)

## 7. DISKUSIJA

Remiantis anksčiau atlikto tyrimo išvadomis, ligoniams su hiperleukocitoze didelis leukocitų skaičius ( $Leu \geq 200 \times 10^9/l$ ), o ne TLS buvo pagrindinis ankstyvo pacientų mirtingumo rizikos veiksnys. Nustatyta, jog ŪLL gydymą pradėjus nuo prefazės ir taip atidėjus chemoterapinio gydymo pradžią, ankstyvas pacientų mirtingumas buvo didesnis.(6) Dėl šios priežasties naujausiuose tyrimuose rekomenduojama agresyvią specifinę chemoterapiją skirti per pirmas 24 valandas diagnozės patvirtinimo. Naujausiuose tyrimuose teigiama, kad pradėjus chemoterapiją per pirmą parą, žymiai sumažinama ankstyvo mirtingumo rizika, TLS pasireiškimo dažnis ir didesnis išgyvenamumo šansas. Manoma, kad kartu paskyrus ir uratoksidazę (rasburikazę), išeitys pagerėja dar labiau.(27) Dar vienas būdas mažinti hiperleukocitozės apimtį – leukoferezė. Tai procedūra, kurios metu kraujo komponentai atskiriami ir pašalinami iš kraujo sudėties. Vis dėlto literatūroje gausiai aprašomi su leukofereze susijusios komplikacijos, tokios kaip hipotenzija, nepakankama diurezė, kraujavimai, ypač retai - alerginės reakcijos.(28) Kraujavimai yra ypač dažna šios procedūros komplikacija, neretai pasibaigianti mirtimi. Tačiau yra nemažai tyrimų, nurodančių ir leukoferezės naudą,(29–31) todėl šios procedūros vertė išlieka prieštaringai vertinama.

Rasburikazė taip pat vertinama dvilypiai – daugėja tyrimų nurodančių, kad yra įmanoma suvaldyti ŪLL plitimą ir TLS išsivystymą pasirinkus tik tinkamą simptominių gydymą ir DTSI. (32)(33) Aprašytuose tyrimuose, atliktuose su gyvūnais, nurodoma, jog hiperhidracija yra svarbiausias inkstų funkcijos sutrikimo, susijusio su hiperurikemija, prevencijos veiksnys.(34) Tai patvirtina ir mūsų tyrimo duomenys – nepriklausomai nuo skirto gydymo, skyrus tik alopurinolį ir DTSI, inkstų funkcija vidutiniškai normalizuodavosi per keletą dienų,

maksimalias reikšmes pasiekiant jau 5 dieną. Skyrus didelės apimties skysčių infuziją, užtikrinama gera inkstų kraujotaka, glomerulų filtracija ir šlapimo rūgšties bei fosfatų ekskrecija su šlapimu. Svarbu, jog prieš skiriant DTSI, būtina įvertinti inkstų pažeidimo laipsnį, kadangi esant sunkiam pažeidimui, būklė gali dar labiau blogėti. (23–25)

Taip pat atliktuose tyrimuose nurodoma, jog pacientams su didele TLS išsivystymo rizika, hospitalizacijos dieną turi būti įvertinti natrio, kalio, bikarbonato, kalcio, fosforo, šlapimo rūgšties, karbamido azoto ir kreatinino kiekį serume, o pradėjus hidraciją ir chemoterapiją – tiriami kas 4-6 valandas.(18) Į mūsų tyrimą įtrauktiems pacientams, ypač gydytiems anksčiau – 2008-2013 metais – elektrolitų tyrimai reguliariai atliekami nebuvo, todėl jiems yra sudėtingiau vertinti vykusių metabolinius pokyčius.

Vis dėlto svarbiausia pabrėžti, jog diagnozės metu nustatomos padidėjusios kreatinino, arba sumažėjusios GFG, reikšmės ne visada nurodo inkstų pažeidimą, susijusį su TLS. Klinikiniam TLS diagnozuoti būtinos bent dvi nenormalios elektrolitų reikšmės kraujo tyrime kartu su GFG sumažėjimu/kreatinino padidėjimu, kurios išlieka bent 24 valandas. Mūsų tyrime, nė vienam iš 9 pacientų, hospitalizacijos dieną atvykusių su sumažėjusiu GFG, klinikinis TLS patvirtintas nebuvo, kadangi neatitiko išvardintų kriterijų. Tai svarbu, kadangi inkstų pažeidimas greičiausiai yra susijęs ne su TLS progresavimu, o su didele tumoru mase - leukeminių blastų infiltracija į inkstus.

## **8. IŠVADOS**

- 1) Metabolinis disbalansas pradėjus pilną chemoterapiją per 48 valandas buvo lengvo laipsnio ir trumpalaikis, neišsivystė nė vienas klinikinio tumoru lizės sindromu atvejis. Prefazę gavusių pacientų grupėje nustatytas 1 klinikinis tumoru lizės sindromu atvejis.
- 2) Pacientams, kuriems hospitalizacijos metu klinikinio tumoru lizės sindromu pasireiškimo metu buvo pradėta taikyti didelio tūrio skysčių infuzija ir visavertė chemoterapija, greitai pagerėjo inkstų funkcija ir atsistatė metabolitų balansas.
- 3) Daugumai pacientų su sumažėjusiu glomerulų filtracijos greičiu inkstų funkcija normalizavosi pradėjus chemoterapinį gydymą, nepriklausomai nuo pradinio gydymo protokolu.
- 4) Hospitalizacijos dieną nustatytas sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis ne visada būna susijęs su TLS progresavimu, dažniau inkstus pažeidžia limfoblastų infiltracija.

## **9. REKOMENDACIJOS**

Remiantis literatūros analize bei pateiktomis išvadomis galima teigti, kad naudojamas protokolu yra veiksmingas ir nedidina tumoru lizės sindromu išsivystymo rizikos. Vis dėlto

sindromo išsivystymo rizika išlieka, todėl būtinas intensyvus ir reguliarus metabolitų monitoravimas iki visiško būklės stabilizavimo.

Būtina nepamiršti, jog įtariant inkstų pažeidimą, kuris neatitinka tumoro lizės sindromo kriterijų, būtina nepamiršti leukeminių blastų infiltracijos sukeltos atitinkamos klinikos. Todėl svarbu tinkamai įvertinti inkstų funkciją, metabolinius rodiklius ir kuo greičiau mažinti tumoro masę skiriant neatidėliotiną chemoterapiją.

Taip pat dėl per mažos pacientų imties statistškai nereikšmingi pokyčiai tarp grupių gali būti netikslūs. Todėl tikslinga kartoti tyrimą bendradarbiaujant su kitais onkohematologijos centrais, didinti tiriamųjų apimtį ir iš naujo vertinti gydymo efektyvumą ir metabolitų pokyčius.

## 10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Panuciak K, Margas M, Makowska K, Lejman M. Insights into Modern Therapeutic Approaches in Pediatric Acute Leukemias. *Cells*. 2022 m. sausio 2 d.;11(1):139.
2. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 2022 m. rugsėjo 6 d. [žiūrėta 2023 m. gegužės 13 d.]; Adresas: <https://emedicine.medscape.com/article/990113-overview#a4>
3. Ruggiero A, Rizzo D, Amato M, Riccardi R. Management of Hyperleukocytosis. *Curr Treat Options Oncol*. 2016 m. vasario;17(2):7.
4. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, ir kt. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 m. gegužės 10 d.;30(14):1663–9.
5. Malpica L, Mufuka B, Galeotti J, Tan X, Grover N, Clark SM, ir kt. A retrospective study on prephase therapy prior to definitive multiagent chemotherapy in aggressive lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2020 m. birželio;61(6):1508–11.
6. Vaitkeviciene G, Heyman M, Jonsson OG, Lausen B, Harila-Saari A, Stenmarker M, ir kt. Early morbidity and mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia with very high white blood cell count. *Leukemia*. 2013 m. lapkričio;27(11):2259–62.
7. Cooper GM. The Development and Causes of Cancer. *The Cell: A Molecular Approach* 2nd edition [Prieiga per internetą]. Sinauer Associates; 2000 [žiūrėta 2023 m. gegužės 18 d.]. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>
8. Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, Di Giovanni A, Metafuni E, Laurenti L, ir kt. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol*. 2017 m. vasario;10(2):147–54.
9. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol*. 1995 m. sausio;146(1):3–15.
10. Gilbert SF. *The Cell Death Pathways*. Dev Biol 6th Ed [Prieiga per internetą]. 2000 m. [žiūrėta 2023 m. balandžio 6 d.]; Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10103/>



11. Chen GG, Lai PBS, sudarytojai. Apoptosis in Carcinogenesis and Chemotherapy [Prieiga per internetą]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2009 [žiūrėta 2023 m. gegužės 9 d.]. Adresas: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4020-9597-9>
12. Furuta Y, Zhou Z. How do necrotic cells expose phosphatidylserine to attract their predators-What's unique and what's in common with apoptotic cells. *Front Cell Dev Biol.* 2023 m. balandžio 5 d.;11:1170551.
13. What is the difference between necrosis and apoptosis? [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. gegužės 13 d.]. Adresas: <https://www.ptglab.com/news/blog/what-is-the-difference-between-necrosis-and-apoptosis/>
14. Xue Y, Chen J, Gao S, Zhai X, Wang N, Gao J, ir kt. Clinical characteristics of tumor lysis syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep.* 2021 m. gruodžio;11(1):9656.
15. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004 m.;127(1):3–11.
16. Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica.* 2008 m. sausio 1 d.;93(1):9–13.
17. Durani U, Hogan WJ. Emergencies in haematology: tumour lysis syndrome. *Br J Haematol.* 2020 m. vasario;188(4):494–500.
18. Dargart J, Hijiya N. Metabolic Emergencies in the Child With Acute Leukemia. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2011 m. rugsėjo 1 d.;12:191–201.
19. Attinà G, Tepedino R, Ruggiero A. Acute Tumor Lysis Syndrome: A Metabolic Emergency in Cancer Patients. *Biomed Pharmacol J.* 2021 m. rugsėjo 30 d.;14:1721–9.
20. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res.* 2017 m. rugsėjo;8(5):487–93.
21. Pession A, Melchionda F, Castellini C. Pitfalls, prevention, and treatment of hyperuricemia during tumor lysis syndrome in the era of rasburicase (recombinant urate oxidase). *Biol Targets Ther.* 2008 m. balandžio 1 d.;2:129–41.
22. Ueng S. Rasburicase (Elitek): a novel agent for tumor lysis syndrome. *Proc Bayl Univ Med Cent.* 2005 m. liepos;18(3):275–9.
23. Coiffier B, Riouffol C. Management of tumor lysis syndrome in adults. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007 m. vasario;7(2):233–9.
24. Sarno J. Prevention and Management of Tumor Lysis Syndrome in Adults With Malignancy. *J Adv Pract Oncol.* 2013 m.;4(2):101–6.
25. Pession A, Masetti R, Gaidano G, Tosi P, Rosti G, Aglietta M, ir kt. Risk evaluation, prophylaxis, and treatment of tumor lysis syndrome: Consensus of an Italian expert panel. *Adv Ther.* 2011 m. rugpjūčio;28(8):684–97.
26. Acute Kidney Injury (Renal Failure) in Emergency Medicine: Practice Essentials, Prognosis, Differential Diagnosis. 2021 m. spalio 16 d. [žiūrėta 2023 m. gegužės 18 d.]; Adresas: <https://emedicine.medscape.com/article/777845-overview>

27. Matinyan N, Valiev T, Martynov L, Akimov V, Kovaleva E, Buidenok Y. Tumour lysis syndrome: modern aspects of the problem. *Oncohematology*. 2022 m. lapkričio 7 d.;17:185–95.
28. Zhang D, Zhu Y, Jin Y, Kaweme N, Dong Y. Leukapheresis and Hyperleukocytosis, Past and Future. *Int J Gen Med*. 2021 m. liepos 1 d.;Volume 14:3457–67.
29. Tu YQ, Fan Y, Song TM, Zhu ZL, Feng YF, Dai LJ, ir kt. Effects of Leukapheresis on Hemostatic Function in Patients with Hyperleukocytic Leukemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022 m. balandžio 1 d.;30:361–6.
30. Liu L, Chen L, Zhao C, Fan R, Tang Q, Yuan Q, ir kt. The effects of large-volume leukapheresis on hemoglobin, platelet and coagulation in patients with hyperleukocytic leukemia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2023 m. balandžio 21 d.;1–7.
31. Nguyen R, Jeha S, Zhou Y, Cao X, Cheng C, Bhojwani D, ir kt. The Role of Leukapheresis in the Current Management of Hyperleukocytosis in Newly Diagnosed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Leukapheresis in Childhood Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 m. rugsėjo;63(9):1546–51.
32. Aylan Gelen S, Sarper N, Zengin E, Azizoğlu M. Management of Hyperleukocytosis in Childhood Acute Leukemia Without Leukapheresis and Rasburicase Prophylaxis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022 m. sausio;44(1):12–8.
33. Myers R, Getz K, Li Y, Huang YS, Citrin R, Elgarten C, ir kt. Comparative Effectiveness of Rasburicase and Allopurinol in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: An Emulated Pragmatic Trial Using Observational Data. *Blood*. 2018 m. lapkričio 29 d.;132:830–830.
34. Conger JD, Falk SA. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. *J Clin Invest*. 1977 m. gegužės;59(5):786–93.

# 11. PRIEDAI

## 1 priedas

Prednizolonas tabletėmis (skiriama esant reikalui) 

**Deksametazonas tabletėmis**

1-21 dienos, dozė sumažinama per 9 dienas



**Vinkristinas inj. j v.**

1, 8, 15, 22, 29 dienos



**Doksorubicinas infuz. j v. (4 val.)**

1, 22 dienos



**PEG-Asparaginazė j raum.**

30 diena



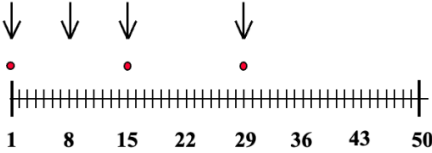
**6-merkaptopurinas tabletėmis\***

30-85 dienos



**Metotreksatas it**

1, 8, 15, 29 dienos



Kaulų čiulpų punkcija

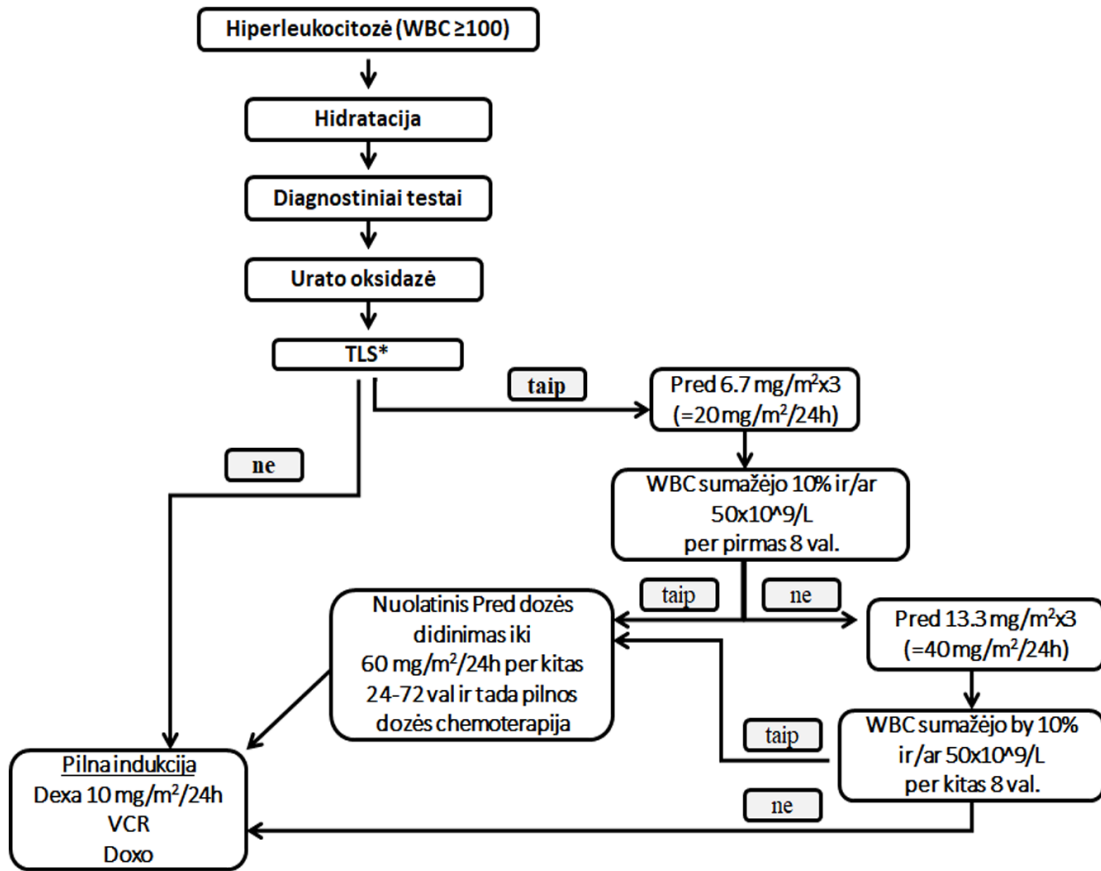
Dienos 1 8 15 22 29 36 43 50

Inj. j v. = suleidimas į veną (periferinį/CV kateterį)  
 Infuz. j v. = sulašinimas į periferinę veną/CV kateterį  
 j raum. = suleidimas į raumenis (sėdmenis)  
 it = suleidimas į nugaros smegenų kanalą

\*Tik tuo atveju, jei vaikas nuo 36 dienos toliau bus gydomas kaip vidutinės rizikos grupės pacientas

Pradedama nauja fazė

## 2 priedas



### 3 priedas



#### VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS  
M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

## LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2011-10-04 Nr.158200-10-407-111

Tyrimo pavadinimas:

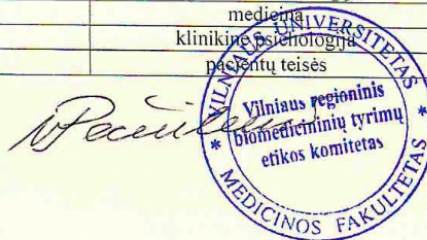
**Leukeminių blastų subpopuliacijų ir ligočių genetinio polimorfizmo įtaka leukeminės masės išsivystymui bei šių biologinių faktorių prognostinė reikšmė vaikams, sergantiems ūmine limfoblastine leukemija**

Protokolo Nr.: 001  
Versija: 1  
Data: 2011-09-09  
Asmens informavimo forma tėvams/globėjams (lietuvių kalba):  
Versija: 1  
Data: 2011-09-09  
Asmens informavimo forma 10-18 m. paaugliams (lietuvių kalba):  
Versija: 1  
Data: 2011-09-09  
Asmens informavimo forma vaikams iki 10 m. (lietuvių kalba):  
Versija: 1  
Data: 2011-09-09  
Pagrindiniai tyrėjai: L.Ragelienė (G.Vaitkevičienė)  
Biomedicininio tyrimo vieta:  
Įstaigos pavadinimas: Vaikų ligoninė, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės „Santariškių klinikos“ filialas  
Įstaigos adresas: Santariškių g.1, Vilnius LT-08660

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2011/10), vykusio 2011 m. spalio 04 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Indrė Isokaitė	teisė	ne
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	ne
5	doc.dr. Jolanta Gulbinovič	medicina	ne
6	prof.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	dr. Gražina Pastavkaitė	klinikinė psichologija	ne
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Vytautė Pečiulienė