

VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Ūmine limfoblastine leukemija sergančių vaikų mitybos būklė ir jos pokytis gydymo metu

**Nutritional Status and Its Change During Treatment of Paediatric Acute Lymphoblastic
Leukaemia**

Sigita Gustaitė VI kursas, 4 grupė

Klinikinės medicinos instituto

Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas: prof. dr. Jelena Rascon

Klinikos vadovas: prof. dr. Augustina Jankauskienė

2023-05-17

Studento elektroninio pašto adresas: sigita.gustaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SUTRUMPINIMAI.....	1
SANTRAUKA	2
SUMMARY	3
ĮVADAS	3
TIRIAMIEJI IR METODAI.....	4
Pacientai ir tyrimo tipas	4
Duomenų rinkimas.....	5
Statistinė analizė	6
GYDYMO PROTOKOLAS.....	6
REZULTATAI	9
REZULTATŲ APTARIMAS	13
IŠVADOS IR PASIŪLYMAI	18
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	18
PRIEDAI	23

SUTRUMPINIMAI

B-ŪLL	B ląstelių ūminė limfoblastinė leukemija
Chr	chromosoma
CNA	kopijų skaičiaus pakitimai
CNS	centrinė nervų sistema
D	deksametazonas
DR	didelė rizika
GKK	gliukokortikoidai
IFN	interferonas
IL-1	interleukinas 1
IL-6	interleukinas 6
IQR	interkvartilinis plotis
IR	vidutinė rizikos grupė
IRH	vidutinė-didelė rizikos grupė
IRL	vidutinė-maža rizikos grupė
KMI	kūno masės indeksas
Leu	leukocitai
MLL	minimali liktinė liga
N	nepatikslinta
NCI	Nacionalinis vėžio institutas
NOPHO	Šiaurės šalių vaikų onkohematologijos draugija
P	prednizolonas
PGR	polimerazinė grandininė reakcija
SR	standartinė rizikos grupė
TLP	trauminė liumbalinė punkcija
TNF	tumoro nekrozės faktorius
T-ŪLL	T ląstelių ūminė limfoblastinė leukemija
ŪLL	ūminė limfoblastinė leukemija
VUL SK	Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos
WHO	Pasaulio sveikatos organizacija

SANTRAUKA

Įvadas. Sergančių ūmine limfoblastine leukemija išgyvenamumas priklauso nuo amžiaus. Geriausia prognozė nustatoma 1-9 metų amžiaus vaikams. Per didelis ar per mažas kūno masės indeksas gali būti susijęs su gydymo komplikacijomis ir blogesnėmis išieitimis. Ūminės limfoblastinės leukemijos gydymo metu skiriami gliukokortikoidai, kurie gali turėti reikšmingos įtakos vaikų svorio didėjimui. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti, kaip ūminės limfoblastinės leukemijos gydymo metu (iki vėlyvosios intensifikacijos pabaigos) keitėsi skirtingo amžiaus vaikų kūno masės indeksas.

Metodai. Atliktas retrospektyvinis kohortinis tyrimas. Įtraukti 45 tiriamieji, kuriems 2019-2022 metais diagnozuota ūminė limfoblastinė leukemija. Tiriamieji sugrupuoti į amžiaus kategorijas: 1-5, 6-11, 12-17 metų.

Rezultatai. Iki gydymo pradžios vienas (2,2 proc.) vaikas turėjo per didelį kūno masės indeksą ir vienas (2,2 proc.) per mažą. Po vėlyvosios intensifikacijos etapo penkiems (11,1 proc.) vaikams nustatytas per didelis, nė vienam nenustatytas per mažas kūno masės indeksas. 1-5 metų amžiaus vaikų svoris didėjo indukcijos ir vėlyvosios intensifikacijos metu, o laikotarpiu tarp šių gydymo etapų mažėjo. Visgi pakitimai šioje amžiaus grupėje nebuvo statistiškai reikšmingi. 6-11 metų amžiaus vaikų svoris kito nežymiai iki vėlyvosios intensifikacijos, tuomet pradėjo statistiškai reikšmingai didėti ($p=0,002$). 12-17 metų amžiaus vaikų kūno masės indeksas indukcijos metu statistiškai reikšmingai sumažėjo ($p=0,007$), o nuo antros konsolidacijos reikšmingai didėjo ($p=0,002$).

Išvados. Nors iki vėlyvosios intensifikacijos pabaigos visų amžiaus grupių vaikai svorio priaugo, gydymo pradžioje išsiskyrė ikimokyklinio amžiaus vaikų ir paauglių kūno masės indekso kitimo tendencija. Jaunesnių vaikų kūno masė didėjo, o paaugliai jos neteko. Laiku skirta, pagal amžių pritaikyta mitybos korekcija galbūt galėtų padėti pasiekti geresnių ūminės limfoblastinės leukemijos gydymo rezultatų.

Raktažodžiai: ūminė limfoblastinė leukemija, gliukokortikoidai, mitybos būklė, kūno masės indeksas.

SUMMARY

Introduction. Survival rates of acute lymphoblastic leukaemia differ among age groups, with the best prognosis observed in children aged 1-9 years. Being underweight or obese may influence treatment-related complications and worse outcomes. Glucocorticoids used in acute lymphoblastic leukaemia treatment can aggravate weight gain. Therefore, the aim of this study was to analyse change in body mass index during acute lymphoblastic leukaemia treatment (till the end of delayed intensification) among different age groups.

Methods. 45 consecutive patients were included in the retrospective observational cohort study. All patients were diagnosed with acute lymphoblastic leukaemia in 2019-2022 and stratified into age groups: 1-5, 6-11, and 12-17 years.

Results. At diagnosis, one (2.2%) child had a low, and one (2.2%) had a high body mass index. After delayed intensification, five (11.1%) children had a high body mass index, and none were underweight. Children aged 1-5 years had an increase in body mass index during induction and delayed intensification, while between these phases, weight decreased. However, these changes were not statistically significant. Body mass index in the 6-11 age group was stable until delayed intensification when it increased significantly ($p=0.002$). In the 12-17 age group, a statistically significant decrease ($p=0.007$) in induction and an increase from the beginning of the second consolidation ($p=0.002$) was observed.

Conclusion. During treatment, all children eventually gained weight. However, at first, only preschool children had an increase in body mass index, while 12-17 years children lost weight. Timely, age-adapted nutritional interventions may help to improve the outcomes of acute lymphoblastic leukaemia patients.

Keywords: acute lymphoblastic leukaemia, glucocorticoids, nutritional status, body mass index.

ĮVADAS

Vaikų, sergančių ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL), išgyvenamumas siekia 90 proc., tačiau prognozė vis dar reikšmingai priklauso nuo amžiaus. Geresnis išgyvenamumas nustatomas 1-9 metų amžiaus vaikams, blogesnis – kūdikiams ir dešimties metų amžiaus bei vyresniems vaikams

(1,2). Todėl siekiant gerinti išėtis, svarbu ieškoti priežasčių, kas lemia skirtumus tarp skirtingų amžiaus grupių.

Svarbi ŪLL gydymo sudedamoji dalis yra didelių dozių gliukokortikoidų skyrimas. Gliukokortikoidams būdingas sisteminis poveikis, kadangi gliukokortikoidų receptoriai yra randami visame organizme (3). Dėl šios priežasties gliukokortikoidai pasižymi stipriu priešūždegiminiu ir proapoptotiniu poveikiu, kuriam ypač jautrūs limfocitai. Tai naudinga ŪLL gydymo metu (3,4), tačiau taip pat tai lemia platų gliukokortikoidų nepageidaujamų poveikių spektrą, pavyzdžiui, svorio didėjimą, hiperglikemiją (3). Tyrimai rodo, kad nutukimas gali turėti įtakos su ŪLL gydymu susijusioms komplikacijoms ir išėtims (5). Be to, svarbu ne tik fiksuoti svorio padidėjimą ar sumažėjimą, bet vertinti jo trukmę. Ilgesnis gydymo laikotarpis, kurio metu vaikas turi per didelę ar per mažą kūno masę yra siejamas su didesniu gydymo toksiškumu (6).

Gliukokortikoidų poveikis priklauso nuo dozės, gydymo trukmės ir paties gliukokortikoido pasirinkimo. ŪLL gydymo metu paprastai skiriamas deksametazonas arba prednizolonas. Tyrimai parodė, kad, lyginant su prednizolono poveikiu, deksametazono citotoksiškumas yra didesnis, jį skiriant ŪLL ligos atkryčių pasitaiko rečiau, o išgyvenamumas be nepageidaujamų įvykių yra geresnis. Kita vertus, deksametazonas siejamas su didesniu toksiškumu nei prednizolonas (7).

Augant keičiasi vaiko aplinka, kinta jo metabolizmas, audinių sudėtis, o tuo pačiu keičiasi ir vaistų farmakokinetinės savybės vaiko organizme (8). Todėl šio tyrimo tikslas buvo įvertinti, kaip ŪLL gydymo metu (nuo gydymo pradžios iki vėlyvosios intensifikacijos pabaigos), skiriant deksametazoną, keitėsi vaikų kūno masės indeksas (KMI) priklausomai nuo vaiko amžiaus.

TIRIAMIEJI IR METODAI

Pacientai ir tyrimo tipas

Atliktas retrospektyvinis vieno centro kohortinis tyrimas. Į tyrimą įtraukti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Vaikų onkohematologijos centro pacientai, kuriems nuo 2019 iki 2022 metų lapkričio mėnesio buvo diagnozuota B arba T ląstelių ŪLL. Visi tiriamieji buvo gydyti pagal Šiaurės šalių vaikų onkohematologijos draugijos (angl. *the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology*) (NOPHO) ALLTogether Pilot chemoterapijos protokolą, jiems skirtas deksametazonas. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems po indukcijos nustatyta didelės rizikos ŪLL, kurie iki tyrimo pradžios nebaigė vėlyvosios intensifikacijos gydymo etapo. Tiriamųjų duomenys surinkti iš medicinos dokumentų.

Organizmo augimui įtakos turi aplinkos sąlygos, įvairūs fiziologiniai, biocheminiai, hormoniniai procesai, kurie kinta skirtingų amžiaus tarpsnių metu (9). Todėl šiame tyrime pacientai buvo suskirstyti į tris amžiaus grupes: 1-5 metų (ikimokyklinis amžius), 6-11 metų (laikotarpis iki brendimo) ir 12-17 metų (paauglystė (9)).

Bioetikos leidimas gautas iš Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto (patvirtinimo numeris: 158200-18/12-1073-576) (1 priedas).

Duomenų rinkimas

Buvo surinkti pacientų duomenys apie amžių, lytį, ŪLL imunofenotipą, citogenetiką (pacientams, kuriems nustatyta B ląstelių ŪLL), leukocitų skaičių diagnozės metu, minimalios liktinės ligos (MLL) statusą 29 gydymo dieną, rizikos grupes (indukcijos metu ir po jos), cukrinį diabetą. MLL vertinta tiriant kaulų čiulpų aspiratą tėkmės citometrijos ir polimerazinės grandininės reakcijos (PGR) metodais (nesant PGR tyrimo rezultatų, remtasi tik tėkmės citometrijos atsakymu). MLL laikyta neigiama, kai tyrimuose nebuvo aptikta blastų ląstelių.

Svorio ir ūgio duomenys vertinti diagnozės metu ir 17 kartų gydymo eigoje – iki 25 savaitės (po indukcijos nustačius standartinę arba vidutinę-mažą rizikos grupę) arba iki 30 savaitės (po indukcijos nustačius vidutinę-didelę rizikos grupę) (1 paveikslas). Kadangi chemoterapijos trukmė gali varijuoti priklausomai nuo besivystančių komplikacijų, svorio vertinimui buvo pasirinkti standartiniai gydymo taškai, kuomet svoris buvo matuojamas visiems tiriamiesiems. Skirstymas į rizikos grupes detalizuotas 2 paveiksle. Mitybos būklės vertinimas rėmėsi KMI pagal amžių z-vertėmis (angl. *z-scores*), kurios paskaičiuotos naudojantis Pasaulio sveikatos organizacijos (angl. *The World Health Organisation*) (WHO) programine įranga: WHO Anthro (versija: 3.2.2) ir WHO AnthroPlus (versija: 1.0.4), skirta vaikų mitybos būklės vertinimui iki 5 metų amžiaus ir nuo 5 metų amžiaus, atitinkamai. KMI pagal amžių z-vertės nuo -2 iki 2, mažiau -2 ir daugiau 2 buvo laikomos normaliu, per mažu ar per dideliu KMI, atitinkamai.

Savaitė	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	
SR/IRL	Indukcija				1 konsolidacija						2 konsolidacija						Vėlyvoji intensifikacija													
	↑ D	↑ D	↑ D	↑ D	↑ D	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑ D	↑	↑ D	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
IRH	Indukcija				1 konsolidacija						2 konsolidacija						Vėlyvoji intensifikacija													
	↑ D	↑ D	↑ D	↑ D	↑ D	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑ D	↑	↑	↑ D	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑

1 paveikslas. Gydymo schema ir ūgio bei svorio matavimai. Sutrumpinimai: D – deksametazonas; IRH (angl. *intermediate-high risk*) – vidutinė-didelė rizikos grupė; IRL (angl. *intermediate-low risk*)

– vidutinė-maža rizikos grupė; SR – standartinė rizikos grupė. Rodyklės žymi ūgio, svorio matavimus.

Statistinė analizė

Buvo apskaičiuoti aprašomosios statistikos duomenys: mediana ir interkvartilinis plotis (IQR) amžiui, vidurkis ir standartinis nuokrypis KMI z-vertėms, dažnis kategoriniams kintamiesiems.

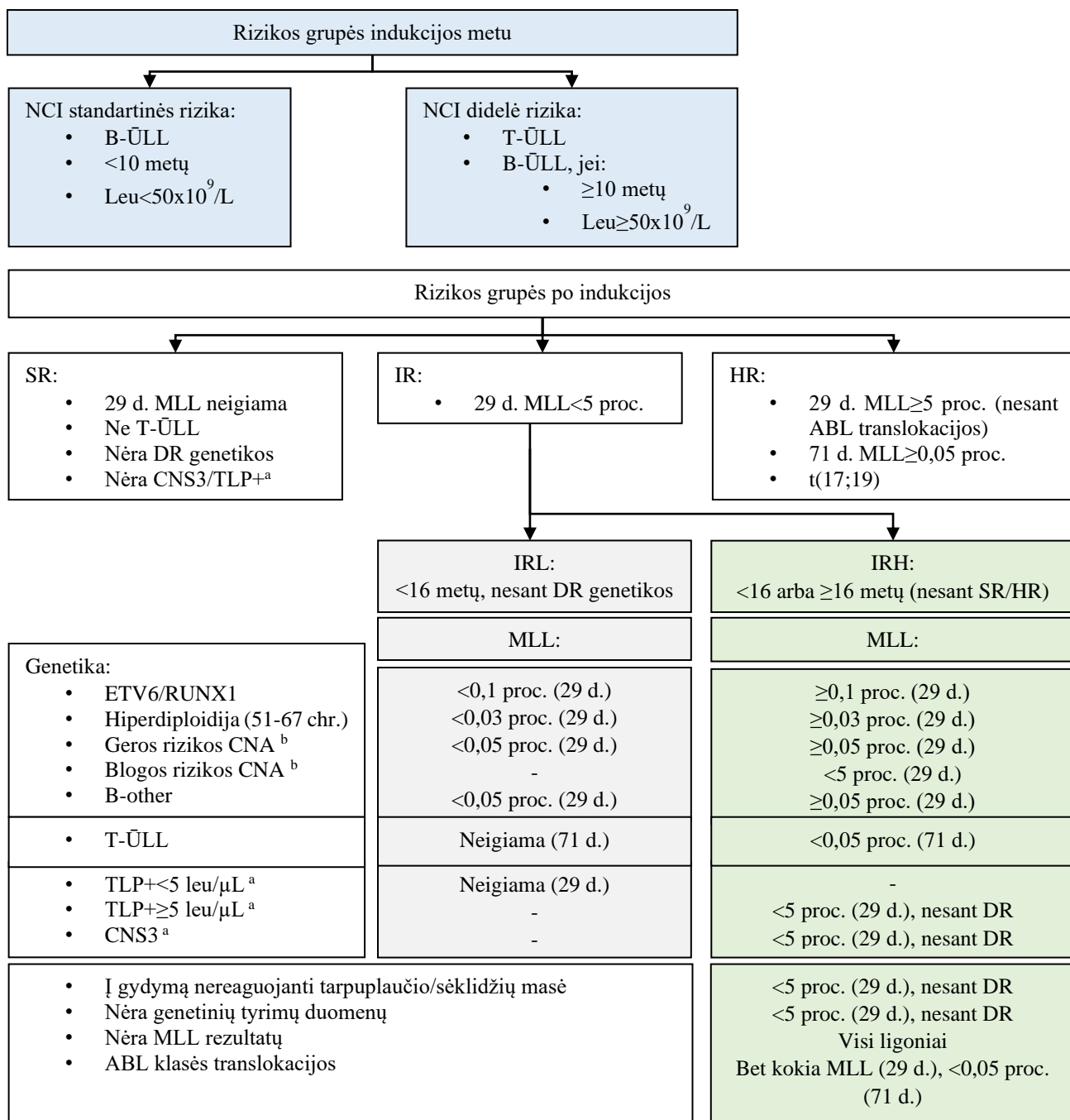
Asociacijos tarp skirtingų kategorinių kintamųjų paskaičiuotos naudojant Fišerio tikslųjį testą. Kiekybinių kintamųjų normalumui įvertinti taikytas Šapiro-Vilko normalumo testas. Vienfaktorinė kartotinių matavimų dispersinė analizė (angl. *one-way repeated measures analysis of variance* (ANOVA)) taikyta nustatyti, ar kartotinių KMI z-vertė matavimų vidurkiai tarp skirtingų amžiaus grupių keitėsi statistiškai reikšmingai nuo indukcijos pradžios iki vėlyvosios intensifikacijos pabaigos. P vertė $<0,05$ laikyta statistiškai reikšminga. Siekiant išsiaiškinti, per kuriuos gydymo etapus (nuo indukcijos pradžios iki pirmos konsolidacijos pradžios (5 savaitės), nuo 5 savaitės iki vėlyvosios intensifikacijos pradžios (18 savaitės), nuo 18 savaitės iki vėlyvosios intensifikacijos pabaigos, nuo indukcijos pradžios iki 18 savaitės, nuo 5 sav. iki vėlyvosios intensifikacijos pabaigos ar nuo indukcijos pradžios iki vėlyvosios intensifikacijos pabaigos) įvyko statistiškai reikšmingas pokytis, taikyta Bonferoni korekcija (angl. *Bonferroni correction*) ir t testas priklausomoms imtims (angl. *paired t-test*) (po atliktos korekcijos p vertė $<0,008$ laikyta statistiškai reikšminga). Statistinė analizė atlikta naudojantis R Commander programa (versija: 4.1.1.).

GYDYMO PROTOKOLAS

Visi pacientai gydyti pagal NOPHO ALLTogether Pilot chemoterapijos protokolą, skirtą 1-45 metų amžiaus pacientams, sergantiems ŪLL. Iki tyrimo pradžios pacientai baigė kelis gydymo etapus: indukcijos, pirmos konsolidacijos, antros konsolidacijos ir vėlyvosios intensifikacijos.

Indukcijos metu pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: Jungtinių Amerikos Valstijų Nacionalinio vėžio instituto (angl. *National Cancer Institute*) (NCI) standartinės rizikos ir NCI didelės rizikos. Po indukcijos pacientai suskirstyti į labai mažos, vidutinės-mažos, vidutinės-didelės ir didelės rizikos grupes (2 paveikslas). Didelei rizikos grupei priskirtas pacientas nebuvo įtrauktas į tyrimą.

Deksametazonas pacientams buvo skiriamas indukcijos (po jos dozė mažinta pirmos konsolidacijos pradžioje) ir vėlyvosios intensifikacijos metu. Visi skirti vaistai ir jų dozės pateiktos 1 lentelėje.



2 paveikslas. Pacientų stratifikacija į rizikos grupes. Sutrumpinimai: B-ŪLL – B ląstelių ūminė limfoblastinė leukemija; chr. – chromosoma; CNA (angl. *copy-number alterations*) – kopijų skaičiaus pakitimai; CNS – centrinė nervų sistema; DR – didelė rizika; IR (angl. *intermediate risk*) – vidutinė rizikos grupė; IRH (angl. *intermediate-high risk*) – vidutinė-didelė rizikos grupė; IRL (angl. *intermediate-low risk*) – vidutinė-maža rizikos grupė; leu – leukocitai; NCI (angl. *National Cancer Institute*) – Nacionalinis vėžio institutas; MLL – minimali liktinė liga; SR – standartinė rizikos grupė; TLP – trauminė liumbalinė punkcija; T-ŪLL – T ląstelių ūminė limfoblastinė leukemija.

a. CNS3 statusas nustatomas, kai likvoro randama blastų ir >5 leukocitai/μL, bet <10 eritrocitų/μL. TLP+ nustatoma, kai likvoro randama blastų ir ≥10 eritrocitų/μL.

- b. Geros rizikos CNA profilis nustatomas, kai nėra IKZF1, CDKN2A/B, PAR1, BTG1, EBF1, PAX5, ETV6 ar RB1 delecijų, arba yra izuoliuota ETV6, BTG1 ar PAX5 delecija, arba yra ETV6 ir CDKN2A/B ar BTG1, ar PAX5 delecija. Kitu atveju nustatomas blogos rizikos CNA profilis.

1 lentelė. NOPHO ALLTogether Pilot chemoterapijos protokolo vaistų dozavimas.

Gydymo etapas	Vaistas	Dozė	Dienos
Indukcija (1-28 diena)	Daunorubicinas (tik didelės rizikos)	25 mg/m ²	1, 8, 15 ir 22
	Deksametazonas	6 mg/m ²	1-28
	Pegiliuota asparaginazė	1500 IU/m ²	4 ir 18
	Vinkristinas	1.5 mg/m ² (maksimali dozė 2 mg)	1, 8, 15 ir 22
	Intratekalinė terapija metotreksatu	Pagal amžių	1 ir 15 ^a
1 konsolidacija (29-70 diena)	Ciklofosfamidą (tik IRL ir IRH)	1000 mg/m ²	36 ir 50
	Citarabinas	75 mg/m ²	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
	Deksametazonas	Laipsniškas nutraukimas	29-35 (38)
	6-merkaptopurinas	60 mg/m ²	36-63
	Pegiliuota asparaginazė	1500 IU/m ²	32 ir 46 (IRL, IRH +60)
	Vinkristinas	1.5 mg/m ² (maksimali dozė 2 mg)	29
	Intratekalinė terapija metotreksatu	Pagal amžių	SR: 29 ir 52 IRL, IRH: 29, 36, 50
	Folio rūgštis	15 ar 7,5 mg/m ² ^b	Po metotreksato infuzijos ^c
2 konsolidacija (71-119 diena)	6-merkaptopurinas	25 mg/m ²	71-119
	Didelių dozių metotreksatas	5000 mg/m ²	78 ir 99
	Pegiliuota asparaginazė (tik IRH)	1500 IU/m ²	74, 88 ir 102
	Intratekalinė terapija metotreksatu	Pagal amžių	78 ir 99
Vėlyvoji intensifikacija (SR, IRL: 120-168 diena)	Ciklofosfamidą (tik IRL)	1000 mg/m ²	148
	Citarabinas	75 mg/m ²	SR: 149-152, 156- 159 IRL: 150-153, 157- 160
	Deksametazonas	10 mg/m ²	120-126, 134-140
	6-merkaptopurinas	60 mg/m ²	148-161
	Vinkristinas	1.5 mg/m ² (maksimali dozė 2 mg)	120, 127 ir 134
	Intratekalinė terapija metotreksatu	Pagal amžių	120 ir 134

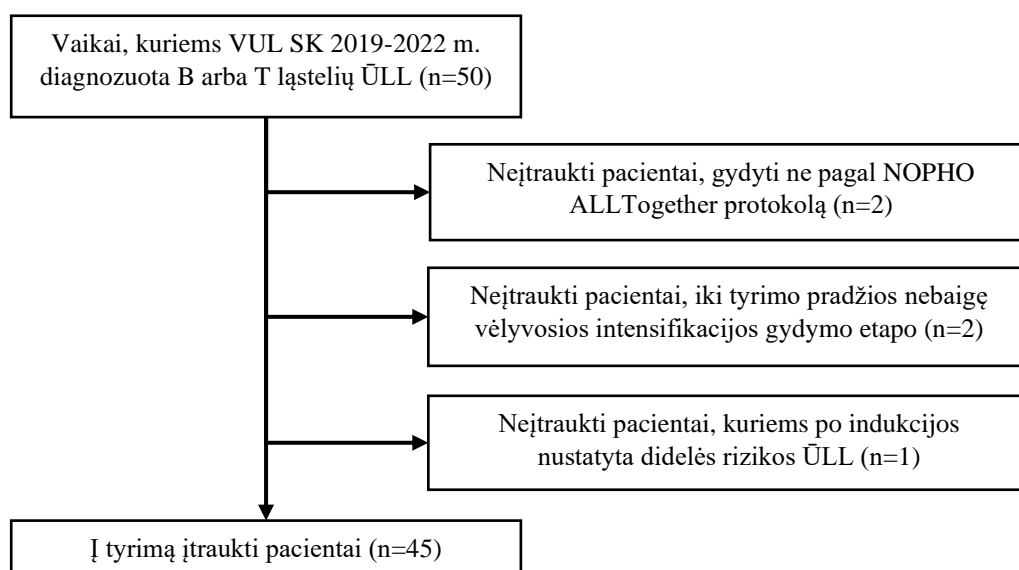
	Deksametazonas	10 mg/m ²	120-124, 141-145, 162-166, 183-187
Vėlyvoji intensifikacija (IRH: 120-203 diena)	Doksorubicinas	30 mg/m ²	120, 141, 162 ir 183
	6-merkaptopurinas	50 mg/m ²	120-133, 141-154, 162-175, 183-196
	Vinkristinas	1.5 mg/m ² (maksimali dozė 2 mg)	120, 141, 162 ir 183
	Intratekalinė terapija metotreksatu	Pagal amžių	120, 141, 162 ir 183

Sutrumpinimai: IRH (angl. *intermediate-high risk*) – vidutinė-didelė rizikos grupė; IRL (angl. *intermediate-low risk*) – vidutinė-maža rizikos grupė; SR – standartinė rizikos grupė.

- Nustačius centrinės nervų sistemos (CNS) 2 statusą (likvoro rasta blastų ir ≤ 5 leukocitų/ μL), ar teigiamą trauminę liumbalinę punkciją (TLP+) (likvoro rasta blastų ir ≥ 10 eritrocitų/ μL) intratekalinė metotreksato terapija papildomai skirta 8 ir 22 dienomis. CNS3 statusas (kai likvoro randama blastų ir > 5 leukocitų/ μL) nebuvo nustatytas nė vienam vaikui.
- Dozė priklauso nuo folio rūgšties paruošimo būdo.
- Folio rūgštis skirta po metotreksato infuzijos praėjus 42 val.

REZULTATAI

2019-2022 metais VUL SK Vaikų onkohematologijos centre diagnozuota 50 naujų ŪLL atvejų. Iš jų 45 atitiko tyrimo atrankos kriterijus (3 paveikslas).



3 paveikslas. Pacientų atrankos procesas. Sutrumpinimai: NOPHO (angl. *the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology*) - Šiaurės šalių vaikų onkohematologijos draugija; ŪLL – ūminė limfoblastinė leukemija; VUL SK - Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos.

Pacientų amžiaus mediana diagnozės nustatymo metu buvo 5,9 metai (min.=1,4, maks.=15,8, IQR=6,0). Tarp tiriamųjų buvo 26 berniukai ir 19 mergaičių. Lyties, imunofenotipo, citogenetikos, leukocitų skaičiaus diagnozės metu, MLL 29 dieną, rizikos grupių po indukcijos pasiskirstymas tarp skirtingų amžiaus grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (2 lentelė).

Tarp trijų amžiaus grupių statistiškai reikšmingai skyrėsi rizikos grupės indukcijos metu ir cukrinio diabeto pasiskirstymas ($p < 0,001$ ir $p = 0,007$, atitinkamai). Gliukokortikoidų sukeltas cukrinis diabetas pasireiškė tik 6-11 ir 12-17 metų amžiaus grupėse, dviem (14,3 proc.) ir trimis (37,5 proc.) vaikams, atitinkamai (2 lentelė).

Diagnozės nustatymo metu tik du (4,4 proc.) vaikai turėjo nenormalų KMI: vienas per didelį, kitas per mažą. Gydomo eigoje tokių vaikų skaičius išaugo. Iki vėlyvosios intensifikacijos pradžios (18 sav.) ypač padaugėjo vaikų su per mažu KMI, tokių buvo penki (11,1 proc.). Baigus vėlyvosios intensifikacijos etapą vaikų su per mažu KMI jau nebuvo, tačiau penkiems (11,1 proc.) vaikams nustatytas per didelis KMI (2 lentelė).

2 lentelė. 45 tiriamųjų charakteristika.

	Visi pacientai n (%)	Amžiaus grupės n (%)			P reikšmė ^a
		1-5 metai	6-11 metų	12-17 metų	
Pacientų skaičius	45 (100,0)	23 (51,1)	14 (31,1)	8 (17,8)	
Amžius					
Mediana (min-maks; IQR)	5,9 (1,4-15,8; 6,0)	4,3 (1,4-5,9; 2,1)	10,0 (6,7-11,6; 1,6)	15,0 (12,2- 15,8; 2,9)	
Lytis					0,658
Berniukai	26 (57,8)	15 (65,2)	7 (50,0)	4 (50,0)	
Mergaitės	19 (42,2)	8 (34,8)	7 (50,0)	4 (50,0)	
Imunofenotipas					0,569
B-ŪLL	42 (93,3)	22 (95,7)	12 (85,7)	8 (100,0)	
T-ŪLL	3 (6,7)	1 (4,3)	2 (14,3)	0 (0,0)	
Citogenetika (B-ŪLL) ^b					0,359
Normali	2 (4,7)	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	
Palankios prognozės	25 (59,5)	13 (59,1)	7 (66,7)	5 (62,5)	
Kita	15 (34,9)	9 (40,9)	3 (25,0)	3 (37,5)	

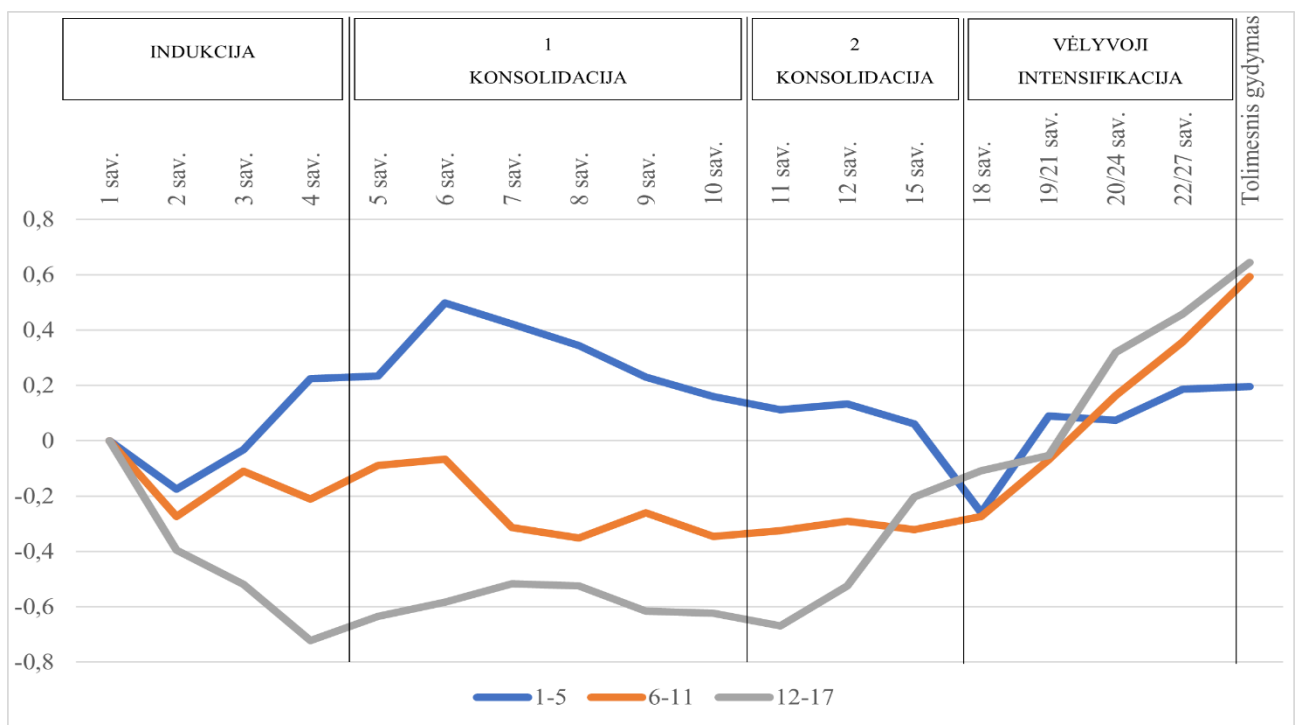
Leukocitų skaičius					0,767
< 50 x 10 ⁹ /l	37 (82,2)	19 (82,6)	12 (85,7)	6 (75,0)	
≥ 50 x 10 ⁹ /l	8 (17,8)	4 (17,4)	2 (14,3)	2 (25,0)	
MLL 29 dieną					0,442
Neigiama	19 (42,2)	8 (34,8)	8 (57,1)	3 (37,5)	
Teigiama	26 (57,8)	15 (65,2)	6 (42,9)	5 (62,5)	
Rizikos grupė indukcijos metu					<0,001
Standartinė	23 (51,1)	19 (82,6)	4 (28,6)	0 (0,0)	
Didelė	22 (48,9)	4 (17,4)	10 (71,4)	8 (100,0)	
Rizikos grupė po indukcijos					0,830
Standartinė	16 (35,6)	8 (34,8)	6 (42,9)	2 (25,0)	
Vidutinė-maža	17 (37,8)	10 (43,5)	4 (28,6)	3 (37,5)	
Vidutinė-didelė	12 (26,7)	5 (21,7)	4 (28,6)	3 (37,5)	
Cukrinis diabetas					0,007
Gliukokortikoidų sukeltas	5 (11,1)	0 (0,0)	2 (14,3)	3 (37,5)	
I tipo	2 (4,4)	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (12,5)	
Nėra	38 (84,4)	22 (95,7)	12 (85,7)	4 (50,0)	
KMI z-vertės diagnozės metu					0,744
Normalus	43 (95,6)	22 (95,7)	13 (92,9)	8 (100,0)	
Per didelis	1 (2,2)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Per mažas	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	
KMI z-vertės 5 sav. pradžioje					0,446
Normalus	37 (82,2)	17 (73,9)	13 (92,9)	7 (87,5)	
Per didelis	4 (8,9)	4 (17,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Per mažas	4 (8,9)	2 (8,7)	1 (7,1)	1 (12,5)	
KMI z-vertės 18 sav. pradžioje					0,897
Normalus	38 (84,4)	19 (82,6)	12 (85,7)	7 (87,5)	
Per didelis	2 (4,4)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Per mažas	5 (11,1)	2 (8,7)	2 (14,3)	1 (12,5)	
KMI z-vertės po vėlyvosios intensifikacijos					0,838
Normalus	40 (88,9)	21 (91,3)	12 (85,7)	7 (87,5)	
Per didelis	5 (11,1)	2 (8,7)	2 (14,3)	1 (12,5)	
Per mažas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Sutrumpinimai: B-ŪLL – B ląstelių ūminė limfoblastinė leukemija; KMI – kūno masės indeksas; MLL – minimali liktinė liga; T-ŪLL – T ląstelių ūminė limfoblastinė leukemija.

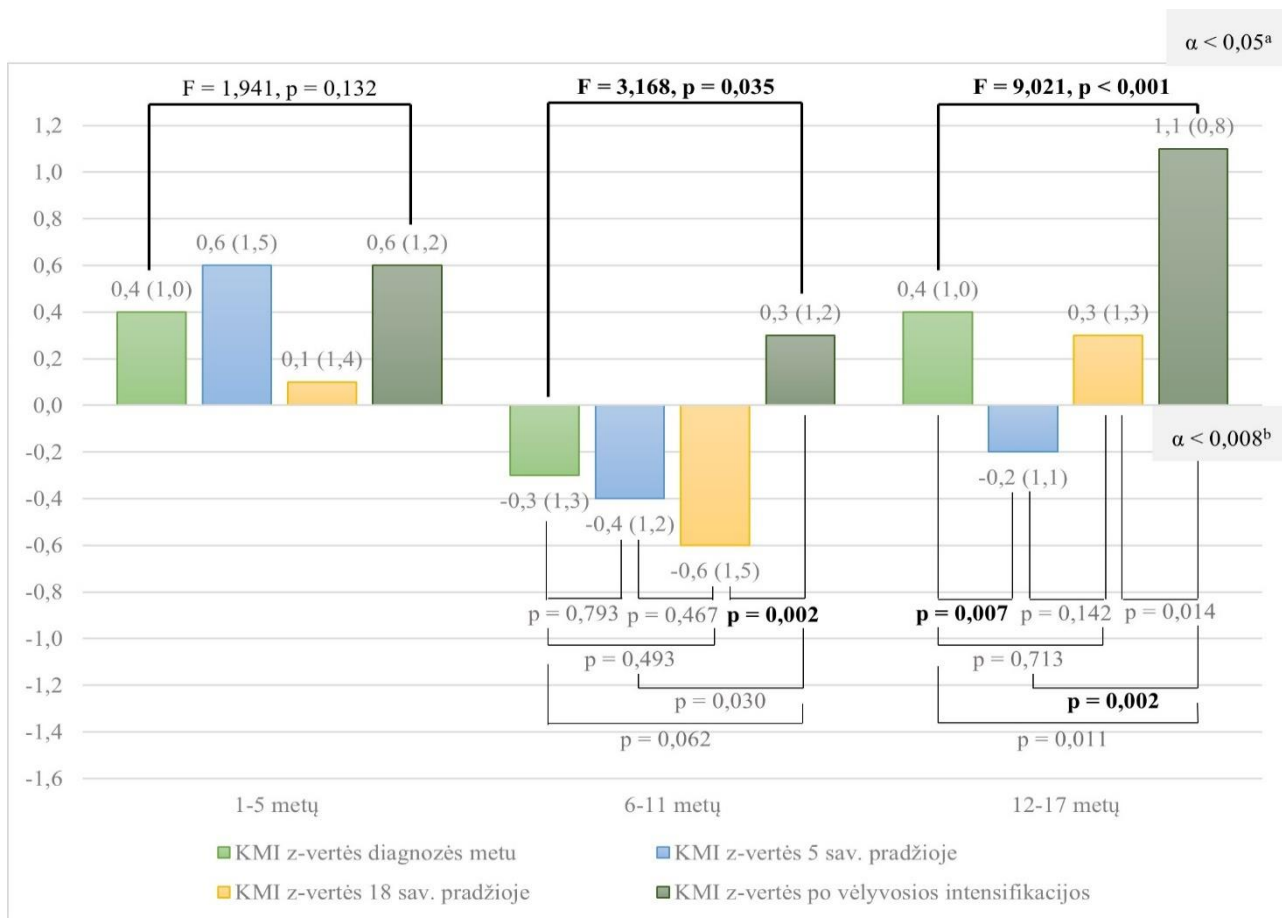
- a. Asociacijoms tarp kategorinių kintamųjų ir amžiaus grupių nustatyti naudotas Fišerio tikslusis testas.

b. Palankios prognozės citogenetika: didelė hiperdiploidija (≥ 51 chromosoma), ETV6-RUNX1.

Gydymo pradžioje KMI didėjimas stebėtas tik tarp 1-5 metų amžiaus vaikų, jis tęsėsi iki šeštos savaitės, vėliau mažėjo, kol nuo 18 savaitės vėl pradėjo didėti. Priešinga tendencija gydymo pradžioje stebėta tarp 12-17 metų amžiaus vaikų. Jų KMI mažėjo iki 4 savaitės, o didėti pradėjo nuo 11 savaitės. 6-11 metų amžiaus vaikų KMI kito nežymiai iki 18 savaitės, tada pradėjo didėti (4 paveikslas). Statistiškai reikšmingas svorio kitimas per tyrimo laikotarpį stebėtas 6-11 ($p = 0,035$) ir 12-17 metų amžiaus grupėse ($p < 0,001$). 6-11 metų amžiaus vaikams KMI statistiškai reikšmingai padidėjo per vėlyvosios intensifikacijos gydymo laikotarpį ($p = 0,002$). 12-17 metų amžiaus vaikų KMI statistiškai reikšmingai sumažėjo per indukcijos laikotarpį ($p = 0,007$) ir reikšmingai padidėjo nuo 11 savaitės iki vėlyvosios intensifikacijos pabaigos ($p = 0,002$). Pirmos ir antros konsolidacijos metu statistiškai reikšmingų KMI pokyčių nebuvo nė vienoje amžiaus grupėje (5 paveikslas).



4 paveikslas. Kūno masės indekso z-verčių pokyčio nuo pradinių matavimų kreivės pagal amžiaus grupes.



5 paveikslas. Kūno masės indekso (KMI) z-verčių vidurkiai skirtingų gydymo etapų metu pagal amžiaus grupes. Skliaustuose nurodytas standartinis nuokrypis.

- KMI z-verčių vidurkių pokyčio per visą gydymo laikotarpį statistiniam reikšmingumui įvertinti taikyta vienfaktorinė kartotinių matavimų dispersinė analizė (angl. *repeated measures ANOVA*).
- KMI z-verčių vidurkių pokyčio tarp skirtingų gydymo etapų statistiniam reikšmingumui įvertinti taikytas t testas priklausomoms imtims (angl. *paired t-test*) (reikšmingumo lygmuo α koreguotas taikant Bonferoni testą).

REZULTATŲ APTARIMAS

Šiame tyrime išanalizuotas KMI kitimas ŪLL gydymo metu (nuo diagnozės nustatymo iki vėlyvosios intensifikacijos pabaigos). Rezultatai parodė, kad pradiniuose gydymo etapuose išsiskiria KMI kitimo dinamika tarp skirtingų amžiaus grupių. 1-5 metų amžiaus vaikų svorio augimas sutapo su deksametazono skyrimu indukcijos ir vėlyvosios intensifikacijos gydymo etapų metu, o nutraukus deksametazono skyrimą pirmos ir antros konsolidacijos laikotarpiu šios grupės vaikų KMI mažėjo. 6-11 metų amžiaus vaikų KMI nereikšmingai mažėjo iki vėlyvosios intensifikacijos etapo pradžios,

kurio metu buvo skirtas deksametazonas ir KMI pradėjo statistiškai reikšmingai didėti. 12-17 metų amžiaus vaikų KMI statistiškai reikšmingai sumažėjo per indukcijos laikotarpį, o antros konsolidacijos metu, kai dar nebuvo skiriamas deksametazonas, KMI pradėjo reikšmingai didėti ir didėjo iki pat tiriamojo laikotarpio pabaigos.

Anksčiau atliktų tyrimų metu dažniausiai stebėtas KMI didėjimas ŪLL gydymo eigoje, kuris ypač sutapo su gliukokortikoidų skyrimu indukcijos metu (10,11). Jaunesnis vaikų amžius dažnai buvo susietas su didesniu svorio prieaugiu, o vyresnis amžius kaip tik laikomas rizikos veiksniu KMI sumažėjimui (10,12–15). Išsamesnė anksčiau atliktų tyrimų santrauka pateikta 3 lentelėje. Visgi ankstesniuose tyrimuose, kitaip nei šiame, KMI kitimo dinamika vertinta didesniais laiko intervalais arba tik indukcijos laikotarpiu, ne taip nuosekliai vertintas KMI kitimas tarp skirtingų amžiaus grupių, kas galėtų padėti sukurti tikslingesnius, pagal amžių pritaikytus KMI kitimo prevencijos protokolus.

3 lentelė. Anksčiau atliktų tyrimų apie mitybos būklės kitimą ŪLL gydymo metu santrauka.

Autorius	Diagnozė	Tyrimo imtis	Tiriamųjų amžius	GKK	Rezultatai
Arpe ir kt. (10)	ŪLL	51	1,9-16,7 metų	D, P	<u>Nuo diagnozės nustatymo iki 150 gydymo dienos</u> – viršsvorio ir nutukimo atvejų skaičius padidėjo daugiau nei 3 kartus. KMI didėjo statistiškai reikšmingai skiriant gliukokortikoidus, o laikotarpiu, kai jie nebuvo skirti, reikšmingai nekito. 4,8 metų amžiaus ir jaunesni vaikai buvo labiau linkę priaugti svorio nei vyresni, bet šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.
Foster ir kt. (11)	ŪLL	121	2-15 metų	N	<u>Nuo diagnozės nustatymo iki indukcijos pabaigos</u> – statistiškai reikšmingai padidėjo pacientų KMI. <u>Nuo indukcijos pabaigos iki 5 metų po diagnozės nustatymo</u> – KMI kitimas nežymus, tačiau KMI išliko statistiškai reikšmingai padidėjęs lyginant su vertėmis iki gydymo pradžios. Dauguma pacientų diagnozės metu buvo normalaus arba nepakankamo svorio, o po 5 metų dauguma turėjo viršsvorį arba nutukimą.
Hill ir kt. (12)	ŪLL, limfoblastinė limfoma	187	2-20 metų	D, P	<u>Nuo diagnozės nustatymo iki indukcijos etapo pabaigos</u> – svorio netekimas statistiškai reikšmingai labiau paplitęs tarp 10 metų ir vyresnių vaikų, taip pat tarp gydomų prednizolonu, o ne deksametazonu, vaikų, kuriems diagnozuota T

					ląstelių ŪLL ir kuriems indukcijos metu nustatyta hiperglikemija.
Egnell ir kt. (13)	ŪLL	765	2-17,9 metų	D, P	<u>Nuo diagnozės nustatymo iki pirmos eilės gydymo pabaigos</u> – vaikų, turinčių viršsvorį ar nutukimą, skaičius padidėjo >2 kartus, o 2-5,9 metų amžiaus grupėje beveik 4 kartus. Nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo svorio prieaugio tarp 10 metų ir vyresnių vaikų. Jie turėjo didesnę riziką netekti svorio lyginant su 2-5,9 metų amžiaus vaikais.
Hoed ir kt. (16)	ŪLL	508	2-17 metų	N	<u>Nuo diagnozės nustatymo iki 32 gydymo savaitės</u> – statistiškai reikšmingas KMI padidėjimas.
Browne ir kt. (14)	ŪLL	372	2,0-18,8 metų	P (indukcijos metu), vėliau D	<u>Nuo diagnozės nustatymo iki indukcijos etapo 19 dienos</u> – KMI statistiškai reikšmingai sumažėjo. <u>Nuo indukcijos etapo 19 dienos iki indukcijos pabaigos</u> – KMI statistiškai reikšmingai padidėjo. <u>Nuo indukcijos pabaigos iki 5 metų po gydymo</u> – viršsvorį ar nutukimą turinčių vaikų skaičius padidėjo beveik dvigubai. Nuo 2 iki 10 metų amžiaus pacientai turėjo statistiškai reikšmingai didesnę riziką atsirasti viršsvoriui ar nutukimui nei 10 metų ir vyresni vaikai.
Seki ir kt. (15)	ŪLL	96	0,5-16,6 metų	P	<u>Nuo diagnozės nustatymo iki indukcijos etapo pabaigos</u> – reikšmingo KMI kitimo nestebėta, tačiau nustatyta, kad jaunesni vaikai turi didesnę riziką svorio padidėjimui nei vyresni vaikai.

Sutrumpinimai: GKK – gliukokortikoidai; N – nepatikslinkta; D – deksametazonas; P – prednizolonas; ŪLL – ūminė limfoblastinė leukemija; KMI – kūno masės indeksas.

Su gliukokortikoidais susijusiam svorio didėjimui įtakos gali turėti ne vienas veiksnys. Pirmiausia, gliukokortikoidai skatina apetitą. Buvo tirti ŪLL sergantys vaikai, kuriems skirtas deksametazonas. Nustatyta, kad jau po keturių dienų nuo deksametazono skyrimo pradžios statistiškai reikšmingai padidėja suvartojamų kalorijų kiekis. Be to, deksametazono skyrimo metu suvartojamas sočiųjų riebalų ir valgomosios druskos kiekis viršijo rekomenduojamas normas ribas pagal amžių ir lytį. Tačiau tyrime nebuvo rasta koreliacijos tarp suvartojamų kalorijų kiekio ir pacientų amžiaus (17).

Hiperinsulinemija taip pat gali prisidėti prie svorio augimo (18). Dėl gliukokortikoidų poveikio organizmo audiniuose vystosi rezistencija insulinui, atsiradusi hiperglikemija stimuliuoja insulino sekreciją. Todėl gali išsivystyti gliukokortikoidų sukeltas diabetas (19). Būklė, kuri šiame tyrime statistiškai reikšmingai dažniau diagnozuota vyresniems vaikams. Kitame tyrime taip pat nustatyta, kad 10 metų amžiaus ir vyresniems ŪLL sergantiems vaikams indukcijos metu beveik 10 kartų dažniau išsivysto gliukokortikoidų sukeltas diabetas nei vaikams iki 10 metų (20). Sveiko vaiko organizme brendimo metu būdingas padidėjęs rezistentiškumas insulinui lyginant su laikotarpiu iki brendimo ir brendimo pabaiga (21). Tai galėtų būti susiję su brendimo laikotarpiu vykstančiais hormonų pokyčiais – didėja lytinių hormonų koncentracija, pasiekiamas augimo hormono koncentracijos pikas (22). Manoma, kad rezistencija insulinui yra svarbus faktorius metabolinio sindromo išsivystymui (23). Nepaisant to, šiame tyrime 12-17 metų amžiaus vaikams stebėtas svorio kritimas indukcijos etapo metu ir tik vėliau svoris pradėjo didėti, dar neatnaujinus gliukokortikoidų skyrimo.

Vaikų organizmo audinių sudėtis augant keičiasi. Būdingas riebalinio audinio, ypač poodinio, masės didėjimas, labiau išreikštas mergaitėms (24). Visceraliniame riebaliniame audinyje gliukokortikoidų receptorių yra daugiau nei poodiniame riebaliniame audinyje (18). Visceralinio riebalinio audinio masė taip pat su amžiumi didėja, ypač vyriškos lyties asmenims, tačiau vaikystėje ir paauglystėje šis pakitimas nėra žymus (24). Vaikų organizme nepriklausomai nuo lyties visceralinio riebalinio audinio dalis sudaro tik mažiau nei 10 proc. viso riebalinio audinio (25). Kita vertus, riebalinio audinio procentinė dalis didėja tik iki 6 mėnesių amžiaus, o paskui pradeda mažėti (nors mergaičių organizme vėl pradeda didėti bręstant) (26–28). Dėl gliukokortikoidų poveikio didėja lipidų sintezė ir kaupimas riebaliniame audinyje, taip pat aktyvėja preadipocitų diferenciacija į brandžius adipocitus (adipogenezė) – vyksta adipocitų hipertrofija ir hiperplazija (29).

Augant taip pat mažėja vandens proporcija organizme, kinta jo pasiskirstymas. Didesnė dalis vandens kūdikio organizme yra ekstraląsteliniam tarpe, o 10 metų amžiaus vaiko – intraląsteliniam tarpe (26,27). Gliukokortikoidai veikia ne tik gliukokortikoidų, bet ir mineralokortikoidų receptorių (3). Mineralokortikoidinis poveikis lemia natrio ir vandens susilaikymą organizme, daugiausia ekstraląsteliniam tarpe (3,30). Būtų galima manyti, kad didesnė riebalinio audinio ir vandens, ypač esančio ekstraląsteliniam tarpe, proporcija ikimokyklinio amžiaus vaiko organizme lemia labiau išreikštą KMI pokyčio priklausomybę nuo deksametazono skyrimo lyginant su vyresniais vaikais. Vis dėlto sintetiniai gliukokortikoidai dažnai ne taip aktyviai jungiasi prie mineralokortikoidų receptorių, pavyzdžiui, deksametazono mineralokortikoidinis poveikis yra minimalus (3,31). Be to, gali būti, kad deksametazono sukeltami nepageidaujami reiškiniai iš dalies kaip tik yra susiję su sumažėjusiu mineralokortikoidiniu kortizolio poveikiu (32). Kortizolis turi didelį afinitetą

mineralkortikoidiniams receptoriams (33), o didelė deksametazono dozė per neigiamą grįžtamąjį ryšį mažina endogeninio kortizolio išskyrimą (3).

Augant organizme daugėja liesos kūno masės. Ypač šis pokytis išreikštas brendimo laikotarpiu ir daugiau berniukams (34). Tačiau dėl gliukokortikoidų poveikio raumenų masė mažėja – vystosi raumenų atrofija, kurią lemia sumažėjusi baltymų sintezė ir suintensyvėjęs baltymų skaidymas (35). Dėl atrofijos pasireiškia raumenų silpnumas (36). Tai galėtų prisidėti prie ŪLL sergančių vaikų fizinio aktyvumo sumažėjimo (37). Vieno tyrimo metu nustatyta, kad ŪLL gydymo metu padidėjęs KMI yra labiau susijęs su padidėjusia riebalinio audinio proporcija organizme, kai liesos kūno masės procentinė dalis išlieka tokia pati. Taip pat pastebėta, kad vaikų, kurių KMI nukrito, riebalinio audinio procentinė dalis vis tiek padidėjo, tačiau buvo prarasta liesos kūno masės dalis (16).

Katabolinius procesus riebaliniame ir raumeniniame audiniuose gali skatinti uždegiminiai citokinai, pavyzdžiui, tumoro nekrozės faktorius (TNF), interleukinas 1 (IL-1) beta, interleukinas 6 (IL-6), interferonas (IFN) gama (38). Taip pat pastebėta, kad esant didesnei IL-1 beta koncentracijai riebalinio audinio masei įtakos turėjo suvartojamo maisto kiekis, o raumenų masės praradimas vyko nepriklausomai nuo to (39). Didelės citokinų koncentracijos bei oksidacinis stresas gali būti susiję su rezistentiškumu gliukokortikoidams (40). Nustatyta, kad vaikams ŪLL diagnozės ir gydymo metu būna padidėjęs tiek uždegiminių citokinų kiekis, tiek oksidacinis stresas lyginant su vaikais, kuriems nėra diagnozuota ŪLL (41–44). Nuo ŪLL gydymo pradžios iki indukcijos etapo pabaigos statistiškai reikšmingai padidėja TNF-alfa kiekis periferiniame kraujyje, o IFN-gama – kaulų čiulpuose (44). Citokinų koncentracija priklauso nuo amžiaus. Sveiko vaiko organizme augant didėja TNF-alfa ir IFN-gama gaminančių CD4 ir CD8 T ląstelių proporcija (45). Kraujo serume TNF-alfa, IL-6, IFN-gama pikas nustatytas 7-17 metų amžiaus vaikams (46). Todėl galima būtų manyti, kad paauglio, sergančio ŪLL, organizme uždegiminių citokinų taip pat galėtų būti daugiau nei jaunesnio vaiko su ŪLL diagnoze.

Su amžiumi didėjanti liesos kūno masės dalis, kintančios uždegiminių rodiklių koncentracijos galėtų turėti įtakos KMI kitimo skirtumams tarp skirtingų amžiaus grupių ŪLL gydymo metu. 12-17 metų amžiaus vaikai, turėdami didesnę raumenų masę nei jaunesni vaikai, galėjo daugiau jos netekti dėl didelių dozių deksametazono. Dėl raumenų atrofijos atsiradęs raumenų silpnumas galėjo turėti įtakos fizinio aktyvumo sumažėjimui ir svorio didėjimui dar iki vėlyvosios intensifikacijos pradžios, kai vėl buvo pradėtas skirti deksametazonas.

Šiame tyrime pavyko pamatyti tam tikrus KMI kitimo tendencijų skirtumus tarp skirtingų amžiaus grupių vaikų. Tyrimai rodo, kad mitybos korekcija galėtų būti nebrangi ir efektyvi prevencijos priemonė siekiant sumažinti KMI kitimą ŪLL gydymo metu (47,48). Vis dėlto vaiko organizmas augant stipriai keičiasi, todėl pagal amžių pritaikyti mitybos, fizinio aktyvumo planai

galėtų padėti pasiekti dar geresnių rezultatų. Šis tyrimas buvo apribotas nedidelės imties, kadangi tik nuo 2019 metų VUL SK Vaikų onkohematologijos centre pacientai, sergantys ŪLL, pradėti gydyti pagal ALLTogether protokolą, kurio indukcijos pagrindą sudaro išskirtinai deksametazonas. Siekiant turėti kuo homogeniškesnę tiriamųjų imtį į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai gydyti pagal NOPHO ALL-2008 protokolą, kurio indukcijoje skiriamas taip pat ir prednizolonas, skiriasi pacientų rizikos grupių apibrėžimo kriterijai bei chemoterapijos skyrimas. Taip pat nebuvo apimti trečios konsolidacijos ir palaikomojo ŪLL gydymo etapai. Dėl to didesnės imties ir ilgesnės trukmės tyrimai, nagrinėjantys KMI kitimą skirtingose amžiaus grupėse, galėtų turėti reikšmingos įtakos siekiant toliau gerinti ŪLL sergančių vaikų išgytį.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Šis tyrimas pabrėžia amžiaus įtaką kūno masės indekso kitimui vaikų ūminės limfoblastinės leukemijos gydymo metu, nuo indukcijos pradžios iki vėlyvosios intensifikacijos pabaigos. Nors vėlyvosios intensifikacijos metu visų amžiaus grupių vaikų kūno masės indeksas pradėjo didėti, gydymo pradžioje stebėtas aiškus ikimokyklinio amžiaus vaikų polinkis priaugti svorio, kai paauglių kūno masės indeksas kaip tik mažėjo. Todėl reikėtų apsvarstyti mitybos būklę koreguojančių intervencijų skyrimą atsižvelgiant į pacientų amžių.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, ir kt. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2018 m. kovo;32(3):606–15.
2. Wang Y, Huang J, Rong L, Wu P, Kang M, Zhang X, ir kt. Impact of age on the survival of pediatric leukemia: an analysis of 15083 children in the SEER database. *Oncotarget*. 2016 m. rugpjūčio 31 d.;7(50):83767–74.
3. Hupfeld CJ, Iñiguez-Lluhí JA. Adrenocorticotropic Hormone, Adrenal Steroids, and the Adrenal Cortex. Brunton LL, Knollmann BC, sudarytojai. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* [Prieiga per internetą]. 14-asis leid. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2023 [žiūrėta 2023 m. balandžio 6 d.]. Adresas: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1193237193
4. Olnes MJ, Kotliarov Y, Biancotto A, Cheung F, Chen J, Shi R, ir kt. Effects of Systemically Administered Hydrocortisone on the Human Immune. *Sci Rep*. 2016 m. kovo 14 d.;6(1):23002.

5. Egnell C, Heyman M, Jónsson ÓG, Raja RA, Niinimäki R, Albertsen BK, ir kt. Obesity as a predictor of treatment-related toxicity in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2022 m.;196(5):1239–47.
6. Orgel E, Sposto R, Malvar J, Seibel NL, Ladas E, Gaynon PS, ir kt. Impact on Survival and Toxicity by Duration of Weight Extremes During Treatment for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* [Prieiga per internetą]. 2014 m. kovo 31 d. [žiūrėta 2023 m. kovo 25 d.]; Adresas: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.52.6962>
7. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia: comparison of prednisone and dexamethasone. *Lancet Oncol*. 2010 m. lapkričio;11(11):1096–106.
8. Anderson BJ, Holford NHG. Mechanism-Based Concepts of Size and Maturity in Pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008 m.;48(1):303–32.
9. Suchomlinov A, Tutkuvienė J. 1990 M. GIMUSIŲ VAIKŲ FIZINĖS BŪKLĖS YPATUMAI, RAIDOS TAKAI IR VEIKSNIAI AUGIMO LAIKOTARPIU (išilginis auksologinis Vilniaus miesto ir rajono vaikų tyrimas). [Vilnius]; 2011.
10. Arpe MLH, Rørvig S, Kok K, Mølgaard C, Frandsen TL. The association between glucocorticoid therapy and BMI z-score changes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer*. 2015 m. gruodžio 1 d.;23(12):3573–80.
11. Foster KL, Kern KD, Chambers TM, Lupo PJ, Kamdar KY, Scheurer ME, ir kt. Weight trends in a multiethnic cohort of pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: A longitudinal analysis. *PLOS ONE*. 2019 m. gegužės 31 d.;14(5):e0217932.
12. Hill R, Hamby T, Johnson D, Boren C, Downs H, Ray A. Prevalence and predictors of weight loss during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nutrition*. 2021 m. sausio 1 d.;81:110937.
13. Egnell C, Närhinen H, Merker A, Jonsson ÓG, Lepik K, Niinimäki R, ir kt. Changes in body mass index during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with the Nordic ALL2008 protocol. *Eur J Haematol*. 2022 m. gruodžio 1 d.;109(6):656–63.
14. Browne EK, Zhou Y, Chemaitilly W, Panetta JC, Ness KK, Kaste SC, ir kt. Changes in body mass index, height, and weight in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2018 m.;124(21):4248–59.
15. Seki Y, Okamoto Y, Kodama Y, Nishikawa T, Tanabe T, Nakagawa S, ir kt. Risk Factors and the Prevention of Weight Gain During Induction Chemotherapy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 m. rugpjūčio;40(6):e334.
16. Hoed MAH den, Pluijm SMF, Groot-Kruseman HA de, Winkel ML te, Fiocco M, Akker ELT van den, ir kt. The negative impact of being underweight and weight loss on survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015 m. sausio 1 d.;100(1):62–9.
17. Warris LT, van den Akker ELT, Bierings MB, van den Bos C, Aarsen FK, Zwaan MC, ir kt. Eating behavior during dexamethasone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 m.;64(12):e26679.

18. Swarbrick M, Zhou H, Seibel M. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Local and systemic effects of glucocorticoids on metabolism: new lessons from animal models. *Eur J Endocrinol*. 2021 m. lapkričio 1 d.;185(5):R113–29.
19. Beaupere C, Liboz A, Fève B, Blondeau B, Guillemain G. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2021 m. sausio;22(2):623.
20. Koltin D, Sung L, Naqvi A, Urbach SL. Medication induced diabetes during induction in pediatric acute lymphoblastic leukemia: prevalence, risk factors and characteristics. *Support Care Cancer*. 2012 m. rugsėjo 1 d.;20(9):2009–15.
21. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, ir kt. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*. 1999 m. spalio 1 d.;48(10):2039–44.
22. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin Resistance of Puberty. *Curr Diab Rep*. 2016 m. gegužės 14 d.;16(7):64.
23. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005 m. balandžio 16 d.;365(9468):1415–28.
24. Shen W, Punyanitya M, Silva AM, Chen J, Gallagher D, Sardinha LB, ir kt. Sexual dimorphism of adipose tissue distribution across the lifespan: a cross-sectional whole-body magnetic resonance imaging study. *Nutr Metab*. 2009 m. balandžio 16 d.;6:17.
25. Benfield LL, Fox KR, Peters DM, Blake H, Rogers I, Grant C, ir kt. Magnetic resonance imaging of abdominal adiposity in a large cohort of British children. *Int J Obes*. 2008 m. sausio;32(1):91–9.
26. Butte NF, Hopkinson JM, Wong WW, Smith EO, Ellis KJ. Body Composition during the First 2 Years of Life: An Updated Reference. *Pediatr Res*. 2000 m. gegužės;47(5):578–85.
27. Fomon S, Haschke F, Ziegler E, Nelson S. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr*. 1982 m. gegužės 1 d.;35(5):1169–75.
28. Ogden CL, Li Y. Smoothed Percentage Body Fat Percentiles for U.S. Children and Adolescents, 1999–2004. 2011 m.;(43).
29. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism*. 2011 m. lapkričio 1 d.;60(11):1500–10.
30. Deshmukh CT. Minimizing side effects of systemic corticosteroids in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007 m. liepos 1 d.;73:218.
31. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol* [Prieiga per internetą]. 2019 m. [žiūrėta 2023 m. balandžio 6 d.];10. Adresas: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01545>
32. Koorneef LL, van der Meulen M, Kooijman S, Sánchez-López E, Scheerstra JF, Voorhoeve MC, ir kt. Dexamethasone-associated metabolic effects in male mice are partially caused by depletion of endogenous corticosterone. *Front Endocrinol* [Prieiga per internetą]. 2022 m.

[žiūrėta 2023 m. balandžio 17 d.];13. Adresas:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.960279>

33. Huang P, Chandra V, Rastinejad F. Structural Overview of the Nuclear Receptor Superfamily: Insights into Physiology and Therapeutics [Prieiga per internetą]. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135917>. Annual Reviews; 2010 [žiūrėta 2023 m. balandžio 17 d.]. Adresas: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-physiol-021909-135917>
34. Weber DR, Leonard MB, Zemel BS. Body Composition Analysis in the Pediatric Population. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2012 m. lapkričio;10(1):130–9.
35. Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 m. spalio 1 d.;45(10):2163–72.
36. Shin YS, Fink H, Khiroya R, Ibebunjo C, Martyn J. Prednisolone-Induced Muscle Dysfunction Is Caused More by Atrophy than by Altered Acetylcholine Receptor Expression. *Anesth Analg*. 2000 m. rugpjūčio;91(2):322.
37. Tan SY, Poh BK, Chong HX, Ismail MN, Rahman J, Zarina AL, ir kt. Physical activity of pediatric patients with acute leukemia undergoing induction or consolidation chemotherapy. *Leuk Res*. 2013 m. sausio 1 d.;37(1):14–20.
38. Baazim H, Antonio-Herrera L, Bergthaler A. The interplay of immunology and cachexia in infection and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2022 m. gegužės;22(5):309–21.
39. Braun TP, Zhu X, Szumowski M, Scott GD, Grossberg AJ, Lévassieur PR, ir kt. Central nervous system inflammation induces muscle atrophy via activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *J Exp Med*. 2011 m. lapkričio 14 d.;208(12):2449–63.
40. Yang N, Ray DW, Matthews LC. Current concepts in glucocorticoid resistance. *Steroids*. 2012 m. rugsėjo 1 d.;77(11):1041–9.
41. Pérez-Figueroa E, Sánchez-Cuaxospa M, Martínez-Soto KA, Sánchez-Zauco N, Medina-Sansón A, Jiménez-Hernández E, ir kt. Strong inflammatory response and Th1-polarization profile in children with acute lymphoblastic leukemia without apparent infection. *Oncol Rep*. 2016 m. gegužės 1 d.;35(5):2699–706.
42. El-maadawy EA, Elshal MF, Bakry RM, Moussa MM, El-Naby S, Talaat RM. Regulation of CD4+CD25+FOXP3+ cells in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Implication of cytokines and miRNAs. *Mol Immunol*. 2020 m. rugpjūčio 1 d.;124:1–8.
43. Chaudhary P, Kumari S, Dewan P, Gomber S, Ahmed RS, Kotru M. Chemotherapy-Induced Oxidative Stress in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cureus*. 15(3):e35968.
44. Broto GE, Silva PRB, Trigo FC, Victorino VJ, Bonifácio KL, Pavanelli WR, ir kt. Impact of the induction phase chemotherapy on cytokines and oxidative markers in peripheral and bone marrow plasma of children with acute lymphocytic leukemia. *Curr Res Immunol*. 2021 m. sausio 1 d.;2:163–8.
45. Decker ML, Grobusch MP, Ritz N. Influence of Age and Other Factors on Cytokine Expression Profiles in Healthy Children—A Systematic Review. *Front Pediatr* [Prieiga per internetą]. 2017

m. [žiūrėta 2023 m. balandžio 20 d.];5. Adresas:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2017.00255>

46. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, Zauli G. Cytokine Levels in the Serum of Healthy Subjects. *Mediators Inflamm.* 2013 m. kovo 7 d.;2013:e434010.
47. Walters M, Mowbray C, Jubelirer T, Jacobs S, Kelly KM, Smith K, ir kt. A bilingual dietary intervention early in treatment is feasible and prevents weight gain in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 m.;68(5):e28910.
48. Hill R, Hamby T, Bashore L, Rapisand S, Galipp K, Heym K, ir kt. Early Nutrition Intervention Attenuates Weight Gain for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients in Maintenance Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018 m. kovo;40(2):104.

PRIEDAI

1 priedas. Leidimo atlikti biomedicininį tyrimą dokumentas.



VILNIAUS UNIVERSITETAS
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2018-12-04 Nr.158200-18/12-1073-576

Tyrimo pavadinimas:

Perkutaninės ezofaginės gastrostomos įtaka vaikų išgyvenamumui po alogeninės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos

Protokolo Nr.:	PEG-2018
Versija:	2.0
Data:	2018 11 19
Informuoto asmens sutikimo forma:	2.0 (tėvams) 2018 11 19 2.0 (vaikui nuo 12 metų) 2018 11 19
Pagrindinis tyrėjas:	Jelena Rascon
Įstaigos pavadinimas: Adresas:	Vaikų ligoninė, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas Santariškių g. 7, Vilnius
Leidimas galioja iki:	2020 12 31

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2018/12), vykusio 2018 m. gruodžio 4 d. sprendimu.

Pirmininkas



prof. dr. (HP) Saulius Vosylius

Viešoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt
www.mf.vu.lt/content/vrbtek/naujienos