

VILNIAUS UNIVERSITETAS

GODA ELIZABETA VAITKEVIČIENĖ

PRADINIO LEUKOCITŲ SKAIČIAUS PROGNOSTINĖ REIKŠMĖ
GYDANT ŪMINE LIMFOBLASTINE LEUKEMIJA SERGANČIUS VAIKUS
LIETUVOJE IR ŠIAURĖS ŠALYSE

Daktaro disertacijos santrauka

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2013

Disertacija rengta 2009 – 2013 metais Vilniaus universitete.

Šioje disertacijoje remiamasi tyrimais, atliktais Vaikų ligoninėje, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filiale, Lietuvoje ir Kopenhagos universiteto ligoninės Rigshospitalet Julliane Marrie centre, Danijoje.

Disertacijos rengimą finansavo Vilniaus universitetas, Lietuvos mokslo taryba, Danijos vaikų vėžio fondas ir Otto Christensen'o fondas.

Mokslinė vadovė

doc. dr. Lina Ragelienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Konsultantas

prof. dr. DMSc Kjeld Schmiegelow (Vaikų ligų skyrius, Kopenhagos universiteto ligoninė Rigshospitalet; Ginekologijos, akušerijos ir vaikų ligų institutas, Kopenhagos universiteto medicinos fakultetas, Kopenhaga, Danija)

Disertacija bus ginama Vilniaus universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas - prof. habil. dr. Vytautas Usonis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina 06B)

Nariai:

prof. dr. Karin Mellgren (Geteburgo universitetas, Švedija, biomedicinos mokslai, medicina 06B)

prof. dr. Rimantas Kėvalas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina 06B)

prof. dr. Regina Ėmužytė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina 06B)

dr. Audronė Eidukaitė (Valstybinis mokslinių tyrimų institutas, biomedicinos mokslai, medicina 06B)

Oponentai:

prof. dr. Augustina Jankauskienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina 06B)

prof. dr. Henrik Schrøder (Aarhus universitetas, Danija, biomedicinos mokslai, medicina 06B)

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2013 m. lapkričio mėn. 4 d., 14 val. Vaikų ligoninės, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo didžiojoje auditorijoje.

Adresas: Santariškių 7, LT-08406, Vilnius, Lietuva

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2013 m. spalio mėn. __ d.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje.

VILNIUS UNIVERSITY

GODA ELIZABETA VAITKEVIČIENĖ

WHITE BLOOD CELL COUNT AT DIAGNOSIS OF
ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA
AS A PROGNOSTIC FACTOR IN CHILDREN TREATED
IN LITHUANIA AND THE NORDIC COUNTRIES

Summary of doctoral dissertation

Biomedical sciences, medicine (06 B)

Vilnius, 2013

This dissertation was prepared at Vilnius University in 2009 – 2013.

The research work presented in this dissertation was carried out at the Clinic of Children's Diseases, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania and at the Department for Paediatric and Adolescent Medicine, Juliane Marrie Centre, University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark.

The studies were financially supported by Vilnius University, the Research Council of Lithuania, the Danish Childhood Cancer Foundation and the Otto Christensen Foundation.

Supervisor

Assoc. Prof. Dr. Lina Ragelienė (Vilnius University, biomedical sciences, medicine – 06 B)

Consultant

Prof. Dr. DMSc Kjeld Schmiegelow (Department of Paediatrics, The University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; Institute of Gynecology, Obstetrics and Paediatrics The Medical Faculty, University of Copenhagen, Denmark)

Doctoral dissertation will be defended at the Medical Science Council of Vilnius University:

Chairman - Prof. Habil. Dr. Vytautas Usonis (Vilnius University, biomedical sciences, medicine 06B)

Members:

Prof. Dr. Karin Mellgren (University of Göteborg, Sweden, biomedical sciences, medicine 06B)

Prof. Dr. Rimantas Kėvalas (Lithuanian University of Health Sciences, biomedical sciences, medicine 06B)

Prof. Dr. Regina Ėmužytė (Vilnius University, biomedical sciences, medicine 06B)

Dr. Audronė Eidukaitė (Center for Innovative Medicine, National Research Institute, biomedical sciences, medicine 06B)

Opponents:

Prof. Dr. Augustina Jankauskienė (Vilnius University, biomedical sciences, medicine 06B)

Prof. Dr. Henrik Schrøder (Aarhus University, Denmark, biomedical sciences, medicine 06B)

Public defence of the doctoral dissertation will be held at the Medical Science Council on the 4th of November, 2013 at 2:00 p.m. in the Auditorium of Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos.

Address: Santariškių 7, LT-04608, Vilnius, Lithuania

The summary of doctoral dissertation was distributed on the __th of October, 2013

Doctoral dissertation is available in the library of Vilnius University.

Turinys

Santrumpos	7
1. Įvadas	8
1.1 Darbo aktualumas	8
1.2 Mokslinis naujumas	10
1.3 Praktinė vertė	11
2. Vaikų ŪLL Lietuvoje	11
3. Darbo tikslai ir uždaviniai	12
3.1 Darbo tikslai	12
3.2 Darbo uždaviniai	13
4. Tiriamieji ir darbo metodika	13
4.1 Tiriamieji ligoniai	13
4.2 Darbo metodika	15
4.3 ŪLL diagnozės nustatymo procedūros, taikytos tiriamiesiems ligoniams .	18
4.4 Tiriamiesiems ligoniams taikytas specifinis ŪLL gydymas	19
5. Statistinė duomenų analizė	21
6. Rezultatai	22
6.1 I tyrimas. Vaikų ŪLL epidemiologijos ir gydymo rezultatų 1992-2012 metais Lietuvoje analizė	22
6.1.1 Epidemiologija	22
6.1.2 Biologinės leukeminių ląstelių savybės	23
6.1.3 Išgyvenamumo ir rizikos veiksnių analizė	25
6.2 II tyrimas. Pradinio LS biologinės priežastys ir prognostinė reikšmė gydant ŪLL sergančius vaikus Šiaurės šalyse	30
6.2.1 Ligonio (šeimininko) veiksnių įtaka	30
6.2.2 Leukeminių ląstelių kariotipo įtaka	31
6.2.3 ŪLL išplitimas į ekstramieloidinius organus	31
6.2.4 Leukocitų skaičiaus įtaka atsakui į gydymą ir išgyvenamumui	32
6.3 III tyrimas. Hiperleukocitozės ($LS \geq 200 \times 10^9/L$) reikšmė gydant ŪLL sergančius vaikus	33
6.3.1 Hiperleukocitozės sukeltos komplikacijos	34

6.3.2 Pradinis gydymas ir naviko lizės sindromas	35
7. Išvados	36
8. Santrauka anglų kalba	37
9. Literatūros sąrašas	39
10. Publikacijų sąrašas	43
Gyvenimo aprašymas	45
Padėka	47

Santrumpos

BFM	- Berlyno – Frankfurto – Miunsterio ŪLL tyrimų grupė
CNS	- centrinė nervų sistema
FISH	-fluorescentinė hibridizacija <i>in situ</i>
LS	- leukocitų skaičius
MLL	- minimali liktinė liga
NLS	- naviko lizės sindromas
NOPHO	- Šiaurės šalių vaikų onkohematologų draugija (Nordic Society of Paediatric Oncology and Haematology)
PGR	- polimerazių grandininė reakcija
pEFS	- išgyvenamumo be neigiamo įvykio tikimybė (<i>probability of event-free survival</i>)
ŪLL	- ūminė limfoblastinė leukemija

1. Įvadas

1.1 Darbo aktualumas

Vaikų ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL), priklausomai nuo amžiaus, sudaro apie 20 – 30% visų vaikų amžiaus navikų ir yra didžiausia vaikų navikų grupė [1, 2]. Prieš penkiasdešimt metų vaikų ŪLL buvo mirtina liga. Šiais laikais, taikant skirtingoms rizikos grupėms skirtą specifinį gydymą ir labai pagerėjus simptominės terapijos kokybei, geriausiais dabartiniais gydymo protokolais pagydoma beveik 90% vaikų [3].

Šiuolaikiniuose gydymo portokoluose ligoniai skirstomi į rizikos grupes pagal klinikinius, biologinius ir citogenetinius rizikos kriterijus, bei pagal ankstyvą atsaką į gydymą. Identifikuoti šiuos rizikos veiksnius įmanoma tik tarptautiniu mastu bendradarbiaujant didelėms vaikų onkologų grupėms, įtraukiant ligonius į klinikinius tyrimus ir publikuojant šių klinikinių tyrimų rezultatus [4-21].

Įrodyta, kad tarptautinis bendradarbiavimas ir vaikų įtraukimas į klinikinius tyrimus reikšmingai pagerina gydymo kokybę [22, 23]. Dėl istorinių aplinkybių vaikų onkologai/hematologai Lietuvoje iki pastarojo laikotarpio neturėjo galimybių įsitraukti į dalyvavimą tarptautiniuose gydymo protokoluose, o dėl nedidelės tik tris milijonus turinčios Lietuvos populiacijos nebuvo įmanoma sudaryti savų protokolų.

Lietuvoje vaikų ŪLL pradėta gydyti 7-ojo dešimtmečio pradžioje, tačiau gydymo efektyvumo ir ilgalaikio išgyvenamumo rezultatai buvo tirti ir aprašyti tik 1995 metais [24, 25]. Ištyrus 206 sirgusių ŪLL ir 1986 – 1994 metais Lietuvoje gydytų vaikų duomenis nustatyta, kad penkerius metus išgyveno 60% ligonių. Šie rezultatai buvo maždaug 20% blogesni už vakarų valstybių skelbtus to laikotarpio rezultatus [26, 27]. Detalių tyrimų apie vaikų ŪLL gydymo rezultatus per pastaruosius du dešimtmečius Lietuvoje trūko.

9-tojo dešimtmečio pabaigoje Lietuvos vaikų onkologai/hematologai pradėjo artimai bendradarbiauti su Šiaurės šalių vaikų onkologų/hematologų draugija (the Nordic Society of Paediatric Oncology and Haematology (NOPHO)). Dalyvavimas bendrai su NOPHO draugija organizuojuose tobulinimosi kursuose bei tarptautinėse konferencijose gerino Lietuvos vaikų onkologijos specialistų kvalifikaciją. Norint toliau gerinti vaikų ŪLL gydymo rezultatus Lietuvoje buvo nuspręsta įsitraukti į prospektyvaus NOPHO organizacijos sudaryto ŪLL gydymo protokolo (NOPHO ALL-2008) veiklą. Šis protokolas yra vienas iš pagrindinių tarptautinių vaikų ŪLL gydymo protokolų

pasaulyje. Norint tapti pilnateisiais protokolo dalyviais reikėjo atitikti kai kuriuos kriterijus ir reikalavimus. Visų pirma, buvo būtina išanalizuoti ilgalaikius vaikų ŪLL gydymo rezultatus Lietuvoje. Tam reikėjo retrospektyviai surinkti klinikinius ir laboratorinius ligonių duomenis, juos detaliam išanalizuoti ir nustatyti rizikos bei prognostinius veiksnius, turinčius reikšmės ligonių išgyvenamumui. Antra, pagal NOPHO ALL-2008 protokolo reikalavimus reikėjo įsivesti kai kuriuos naujus šiuolaikinius laboratorinės diagnostikos metodus ir pradėti taikyti šiuolaikinę ligonių klasifikavimo į rizikos grupes bei minimalios liktinės ligos (MLL) nustatymo strategiją. Trečia, reikėjo pradėti prospektyviai registruoti ligonius ALL-2008 registre.

Šios disertacijos metu atliekami tyrimai buvo skirti minėtiems reikalavimams įvykdyti, kad būtų galima įsitraukti į protokolo veiklą ir suteikti vaikams Lietuvoje geriausias šiuolaikinio ŪLL gydymo galimybes.

Ilgą laiką pradinis leukocitų skaičius periferiniame kraujyje (LS) diagnozuojant ligą buvo laikomas vienu svarbiausių nepriklausomų ŪLL rizikos veiksnių ir buvo naudojamas klasifikuojant ligonius į rizikos grupes Lietuvoje ir kitose šalyse [28-33]. Vėliau, tobulėjant laboratorinėms galimybėms, buvo nustatyti nauji rizikos veiksniai – citogenetinės leukeminių ląstelių aberacijos, ankstyvo atsako į gydymą kriterijai, išreiškiami molekuliniais metodais apskaičiuojama minimalia liktine liga, ir LS prognostinė reikšmė sumažėjo.

Paskutiniuosiuose vaikų ŪLL gydymo protokoluose kai kurios tarptautinės tyrimų grupės, pvz., taip vadinama Berlyno – Frankfurto – Miunsterio (BFM) grupė, LS kaip rizikos kriteriją nebenaudoja. Tuo tarpu tyrimų grupės Jungtinėse Amerikos Valstijose, taip pat, kaip ir NOPHO grupė, tebenaudoja LS kaip kriterijų klasifikavimui į gydymo rizikos grupes. Vienas šios disertacijos tikslų buvo ištirti LS prognostinę reikšmę dabartiniuose ŪLL gydymo protokoluose įtraukiant į analizę kitus pripažintus rizikos veiksnius, pvz., duomenis apie citogenetines aberacijas ir MLL. Tuo tikslu buvo išnagrinėti 2363 Šiaurės šalių ligonių duomenys, o rezultatai aprašyti šioje disertacijoje. Tyrimo rezultatai bus panaudoti kuriant naują NOPHO ŪLL gydymo protokolą.

Nedidelei daliai ligonių (5-8%) diagnozuojant ŪLL randamas labai didelis LS ($\geq 200 \times 10^9/L$) [34-36]. Toks didelis navikinių ląstelių kiekis pats savaime susijęs su didele sunkių komplikacijų ir mirties rizika, nes gali sukelti daugelio organų funkcijos sutrikimą. Taip gali atsitikti dėl padidėjusio kraujo klampumo (viskoziškumo) ir

leukostazės mikrokraujotakoje arba dėl sunkių metabolinių sutrikimų, išsivystančių labai greitai ir intensyviai irstant didžiuliam kiekiui piktybinių ląstelių pradėjus leukemijos gydymą [34, 37, 38]. Didelių klinikinių tyrimų, analizuojančių hiperleukocitozės sukeltas komplikacijas ir mirtingumą, kaip ir aiškių pradinio tokių ligonių gydymo rekomendacijų trūksta. Nepaisant nedidelio rizikos ligonių skaičiaus buvo poreikis sudaryti šios gyvybei pavojingos būklės gydymo rekomendacijas. Trečia šios disertacijos dalis skirta išanalizuoti hiperleukocitozės sukeltų komplikacijų pobūdžiui ir skirtingų gydymo strategijų įtaką ankstyvam mirštamumui ir bendram išgyvenamumui bei sudaryti vaikų, kuriems diagnozujant ŪLL randamas $LS \geq 200 \times 10^9/L$, pradinio gydymo rekomendacijas.

1.2 Mokslinis naujumas

Pirmą kartą Lietuvoje buvo atlikta detali ŪLL sirgusių vaikų epidemiologinių, klinikinių, laboratorinių ir taikyto gydymo duomenų analizė siekiant apskaičiuoti gydymo rezultatus ir nustatyti rizikos veiksnius, turinčius įtakos išgyvenamumui.

Vėžiu sergantys vaikai pirmą kartą Lietuvoje buvo įtraukti į tarptautinį gydymo protokolą (NOPHO ALL-2008), o duomenys pradėti prospektyviai registruoti daugiacentriame NOPHO ALL-2008 protokolo registre.

Į kasdienę praktiką buvo įvesti nauji laboratoriniai diagnostikos ir gydymo efekto įvertinimo tyrimai. Tėkmės citometrijos laboratorija Lietuvoje turėjo standartizuoti savo diagnostikai taikomas procedūras pagal protokolo reikalavimus ir įsitraukti į NOPHO kryžminio rezultatų patvirtinimo programą.

Turint galimybę pasinaudoti 2363 Šiaurės šalių vaikų, sirgusių ŪLL, duomenimis, buvo galima ištirti pradinio LS biologines priežastis. Po korekcijos kitais žinomais prognostiniais kriterijais – faktais apie leukeminių ląstelių imunofenotipą, kariotipą, ekstramedulinį ligos išplitimą ir ankstyvą atsaką į gydymą MLL lygyje - buvo nustatyta ligonių, diagnozuojant ligą turėjusių didelį pradinį LS ($\geq 100,0 \times 10^9/L$) grupė, kurių prognozė buvo reikšmingai blogesnė negu likusios ligonių grupės.

Tyrimas, į kurį buvo įtrauktas 221 ŪLL sergantis vaikas su hiperleukocitoze ($LS \geq 200,0 \times 10^9/L$), gydytas 1992-2011 metais Lietuvoje arba Šiaurės šalyse (Danijoje, Islandijoje, Norvegijoje, Suomijoje arba Švedijoje), yra didžiausias tarptautinis populiacinis tyrimas, kurio metu buvo analizuojami šių ligonių klinikiniai simptomai ir

skirtingos pradinės gydymo taktikos įtaką ankstyvam mirtingumui ir bendram išgyvenamumui.

1.3 Praktinė vertė

Dviejų pastarųjų dešimtmečių klinikiniai, laboratoriniai ir taikyto gydymo duomenys apie vaikus, gydytus dėl ŪLL Lietuvoje buvo retrospektyviai surinkti iš ligos istorijų ir suvesti į bendrą kompiuterinę duomenų bazę. Šių duomenų analizės rezultatais buvo remiamasi ir bus remiamasi ateityje sprendžiant, ką tobulinti vaikų gydyme norint pagerinti vaikų, sergančių ŪLL, gydymo rezultatus Lietuvoje.

Dalyvaudami daugiacentrio prospektyvinio protokolo veikloje Lietuvos vaikų onkologai/hematologai turėjo galimybę gauti informaciją apie tarpinius protokolo rezultatus ir galėjo dalyvauti mokslinėse diskusijose bei sudėtingų ligos atvejų, pasitaikiusių tiek Lietuvoje, tiek Šiaurės šalių centruose, aptarime. Tai gerino supratimą apie vaikų ŪLL biologines savybes, kas savo ruožtu galėjo prisidėti prie teisingesnių sprendimų klinikoje.

Įsitraukimas į tarptautinį protokolą, retrospektyvi duomenų analizė ir pradėtas prospektyvus duomenų registravimas pasirodė veiksmingas ir gali būti traktuojamas kaip mokomasis etapas pradedant panašų tarptautinį bendradarbiavimą su kitų vaikų navikų mokslinių tyrimų grupėmis.

Radiniai apie LS prognostinę reikšmę didelės rizikos ligoniams bus panaudoti kaip vertinga informacija kuriant naują NOPHO ALL-2015 gydymo protokolą.

Remiantis hiperleukocitozės tyrimo rezultatais, aprašytais šioje disertacijoje, buvo sudarytos bendros Baltijos ir Šiaurės šalių rekomendacijos dėl pradinio gydymo taktikos vaikams, kuriems ŪLL pasireiškia hiperleukocitoze, ir kuriems yra didelė naviko lizės sindromo (NLS) išsivystymo tikimybė (kai LS diagnozuojant $\bar{U}LL \geq 100 \times 10^9/L$). Rekomendacijos buvo patvirtintos NOPHO Leukemijos ir limfomos komiteto bei Mokslo tarybos, ir bus pradėtos taikyti praktikoje.

2. Vaikų ŪLL Lietuvoje

Detalių vaikų ŪLL epidemiologinių, išgyvenamumo ir išgyvenamumo rizikos veiksnių tyrimų Lietuvoje atlikta nedaug. Pirmuosius mokslinius tyrimus vaikų ŪLL srityje Lietuvoje 1988 metais atliko L. Ragelienė, kuri savo disertacijoje analizavo

insulino augimo faktorių inhibitorių aktyvumą vaikų, sirgusių ŪLL, kraujyje [39]. Lietuvoje 1986–1994 metais gydytų 208 vaikų gydymo rezultatai ir epidemiologija buvo išanalizuoti ir aprašyti 1995 metais [24, 25]. Tyrimo metu buvo apskaičiuota, kad vaikų ŪLL sergamumas buvo 3.4-3.6 atvejų 100 000 vaikų per metus. Tai atitinka vaikų ŪLL sergamumą kitose Europos šalyse [40]. Tyrimo metu buvo nustatyta, kad penkerius metus išgyveno 60% tiriamųjų ligonių. Kito epidemiologinio vaikų vėžio tyrimo metu aiškių vaikų ŪLL sergamumo pokyčių 1988-2002 metų periodu nenustatyta [41]. V. Rutkauskaitė ir L. Ragelienė tyrė 2001-2005 metais dėl leukemijos gydytų vaikų mirčių priežastis. Dažniausia nustatyta mirties priežastis buvo septinės komplikacijos, išsivysčiusios chemoterapijos sukeltos gilos mielosupresijos metu [42]. Paskelbti keli apžvalginiai straipsniai į centrinę nervų sistemą išplitusios vaikų leukemijos (neuroleukemijos) tema ir kolonijas stimuliuojančių faktorių naudojimą simptominei terapijai vaikų ŪLL chemoterapijos metu [43, 44]. Tačiau populiacinių tyrimų, analizuojančių ilgalaikį vaikų, sergančių ŪLL išgyvenamumą trūko.

Duomenys apie vaikų ŪLL Lietuvoje nepakankamai teikiami ir į tarptautinius registrus. Paskutinėje Europos vėžio registro ataskaitoje (EUROCORE-4) apmaudžiu pavadintas faktas, kad duomenys iš Rytų Europos blogai registruojami, [45].

Dėl šių priežasčių buvo būtina surinkti Lietuvos vaikų, gydytų dėl ŪLL, duomenis ir atlikti išsamią jų analizę. Tai buvo I tyrimo, aprašomo šioje disertacijoje, tikslas. Duomenys, pradedant 1992 metais, buvo retrospektyviai surinkti iš ligos istorijų. Buvo pasirinkta 1992 metų riba, nes ankstesnių metų įrašai ir laboratorinių tyrimų duomenys buvo labai nepilni, daug ligos istorijų trūko.

3. Darbo tikslai ir uždaviniai

3.1 Darbo tikslai

Pirminis tikslas

Įsijungiant į tarptautinio gydymo protokolo veiklą pagerinti vaikų ŪLL gydymo rezultatus Lietuvoje.

Antrinis tikslas

Ištirti didelio LS diagnozuojant ŪLL vaikams biologines priežastis ir LS prognostinę reikšmę ankstyviems neigiamiems įvykiams ir ilgalaikiam išgyvenamumui, kai į tyrimą įtraukiami kiti žinomi prognostiniai veiksniai.

3.2 Darbo uždaviniai

1. Išanalizuoti vaikų, 1992-2012 metais gydytų Lietuvoje dėl ŪLL, epidemiologinius duomenis ir gydymo rezultatus.
2. Išanalizuoti leukeminių ląstelių biologinių savybių, ligos klinikinės išraiškos ir atsako į gydymą ryšį su LS tarp vaikų, dėl ŪLL gydytų Lietuvoje ir Šiaurės šalyse.
3. Išanalizuoti ligos kliniką ir leukeminių ląstelių biologines savybes tarp jaunesnių negu 15 metų amžiaus vaikų, sirgusių ŪLL, kuriems diagnozuojant ligą nustatyta hiperleukocitozė ($LS \geq 200.0 \times 10^9/L$).
4. Išanalizuoti skirtingų pradinio gydymo strategijų įtaką ankstyvų neigiamų įvykių išsivystymui ir gydymo rezultatams tarp vaikų, kuriems diagnozuojant ŪLL nustatyta hiperleukocitozė ($LS \geq 200.0 \times 10^9/L$).
5. Sudaryti bendras rekomendacijas Baltijos ir Šiaurės šalių centrams dėl ŪLL, pasireiškiančios hiperleukocitoze ir didele NLS išsivystymo rizika ($LS \geq 200.0 \times 10^9/L$) pradinės gydymo taktikos.

4. Tiriamieji ir darbo metodika

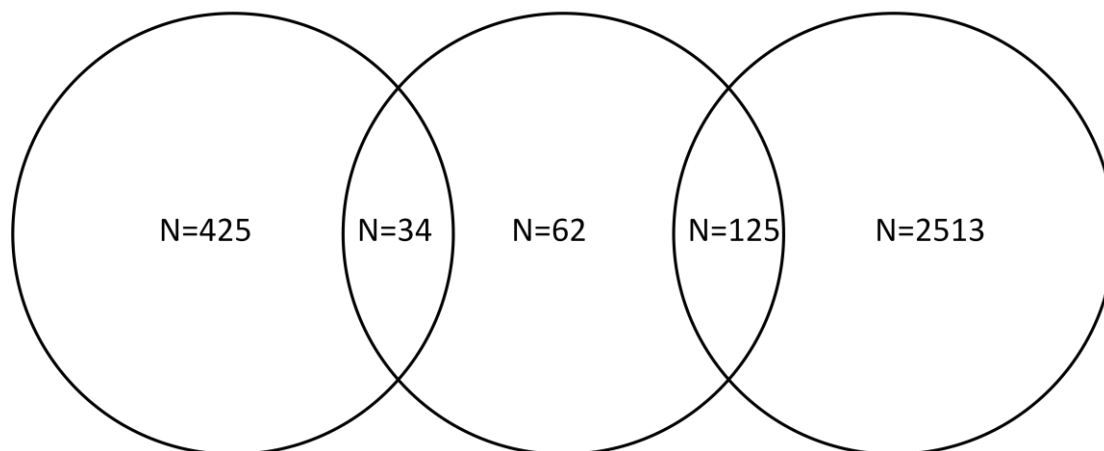
4.1 Tiriamieji ligoniai

Į tyrimus, aprašytus šioje disertacijoje, įtraukti vaikai, 1992–2012 metais gydyti dėl ŪLL Lietuvoje arba Šiaurės šalyse. Iš viso buvo analizuojami 3159 ligonių duomenys. Kai kurių ligonių duomenys buvo analizuojami dviejuose tyrimuose, t.y. ligoniai, kuriems diagnozuojant ligą nustatytas $LS \geq 200 \times 10^9/L$ (34 Lietuvos ir 125 Šiaurės šalių ligoniai) buvo įtraukti į ŪLL, pasireiškusių hiperleukocitoze, analizę (III tyrimas) ir atitinkamai į tyrimą apie vaikų ŪLL gydymo rezultatus Lietuvoje (I tyrimas) arba į tyrimą apie biologinę ir prognostinę LS reikšmę gydant ŪLL sergančius vaikus Šiaurės šalyse (II tyrimas) (1pav.).

I tyrimas. Vaikų ŪLL epidemiologija ir gydymo rezultatai Lietuvoje 1992-2012 metais, N=459

III tyrimas. Hiperleukocitozės ($LS \geq 200 \times 10^9/L$) reikšmė gydant ŪLL sergančius vaikus, N=221

II tyrimas. Pradinio LS biologinės priežastys ir prognostinė reikšmė gydant ŪLL sergančius vaikus Šiaurės šalyse, N=2638



1 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas skirtinguose tyrimuose

Įtraukimo kriterijai, specifiniai atskiriems tyrimams

I tyrimas. Vaikų ŪLL epidemiologijos ir gydymo rezultatų 1992-2012 metais Lietuvoje analizė.

Į tyrimą įtraukti visi B-limfocitų pirmtakų (pre-B ŪLL) ir T- eilės ūmine limfoblastine leukemija (T-ŪLL) sirgę vaikai, kuriems ŪLL buvo diagnozuota nuo 1992 sausio iki 2012 gruodžio mėn. Vaikų ligoninės, Vilniaus universiteto klinikų Santariškių klinikos filialo Onkohematologijos centre (VL VUSKF), Šiame centre gydomi visos Lietuvos ŪLL sergantys vaikai. Pagal galiojusią Lietuvoje tvarką dėl vaikų skyriuose gydytų ligonių amžiaus, į tyrimą įtraukti iki 16 m. amžiaus ligoniai, kuriems ŪLL buvo diagnozuota iki 2003 m. sausio mėn. ir ligoniai iki 18 m. amžiaus, kuriems ŪLL buvo diagnozuota vėliau. Į vaikų ŪLL sergamumo Lietuvoje analizę buvo įtraukti tik jaunesni nei 16 m. amžiaus ligoniai (N=446). Kituose tyrimuose panaudoti visų 459 ligonių, įskaitant šešių Dauno sindromu sirgusių vaikų, duomenys.

Prieš penkerius metus VL VUSKF Onkohematologijos centre buvo pradėta vykdyti vėžiu sirgusių vaikų stebėseną. Kiekvieno tiriamojo duomenys buvo patikrinti prieš įtraukiant juos į tyrimą.

II tyrimas. Pradinio LS biologinės priežastys ir prognostinė reikšmė gydant ŪLL sergančius vaikus Šiaurės šalyse.

Į tyrimą įtraukti nuo 1 iki 15 metų amžiaus pre-B ŪLL ir T-ŪLL ligoniai, gydyti Šiaurės šalyse 1992-2008 metais ir įtraukti į NOPHO -92 arba -2000 gydymo protokolus. Iš 2666 naujai diagnozuotų ligonių sąrašo 28 buvo išbraukti, nes nebuvo duomenų apie ŪLL imunofenotipą (N=9) arba imunofenotipas buvo neaiškus (N=9). Analizei tinkami liko 2638 ligonių duomenys.

NOPHO leukemijų registre įrašai apie kiekvieno ligonio būklę atnaujinami bent kartą per metus. Iš NOPHO ALL-92 kohortos per 10 metų nuo ŪLL diagnozės nustatymo laikotarpį (mediana: 6,7 metų) informacijos atnaujinimas NOPHO registre buvo nutrauktas 18 ligonių dėl to, kad jie išvyko iš Šiaurės šalių (N=3, laiko trukmės mediana: 2,8 metai.), pasikeitus gyvenamajam adresui (N=4, laiko trukmės mediana: 5,2 metai), perėjus gydytis į suaugusiųjų skyrių (N=5, laiko trukmės mediana: 6,8 metai) arba nutraukus kontrolinius patikrinimus ar dėl neaiškių priežasčių (N=6, laiko mediana: 7,9 metai). Dėl panašių priežasčių informacija NOPHO registre nebebuvo atnaujinama aštuoniems ligoniams iš NOPHO ALL-2000 kohortos (laiko trukmės mediana: 2,5 metų nuo diagnozės nustatymo).

III tyrimas. Hiperleukocitozės ($LS \geq 200 \times 10^9/L$) reikšmė gydant ŪLL sergančius vaikus.

Į tyrimą buvo įtraukti iki 15 metų amžiaus vaikai, nuo 1992 m. sausio iki 2011 m. spalio dėl pre-B ŪLL arba T-ŪLL gydyti Danijoje, Islandijoje, Lietuvoje, Norvegijoje, Suomijoje arba Švedijoje, kuriems diagnozuojant ligą rastas $LS \geq 200 \times 10^9/L$. Iš 3985 naujai diagnozuotų tiriamuoju periodu ŪLL ligonių, 241 ligoniui (6%) nustatytas $LS \geq 200 \times 10^9/L$. Duomenis pavyko surinkti iš 224 ligonių ligos istorijų (93%). Dviems iš šių ligonių liga buvo diagnozuota ne Baltijos ar Šiaurės šalyse, o apie trečio vaiko pradinį gydymą trūko duomenų. Analizei liko 221 ligonio duomenys.

4.2 Darbo metodika

Tyrimui reikalingi klinikiniai ir laboratoriniai duomenys, informacija apie taikytą gydymą ir gydymo rezultatus buvo renkami retrospektyviai iš ligos istorijų arba gauti iš NOPHO registro, į kurį duomenys buvo suregistruoti prospektyviai. Atlikta statistinė duomenų analizė.

I tyrimas. Vaikų ŪLL epidemiologijos ir gydymo rezultatų 1992-2012 metais Lietuvoje analizė

Buvo renkami duomenys apie ligonių amžių, lytį, ligos išplitimą CNS, leukeminių blastų imunofenotipą, kariotipą, leukemijos gydymą ir pirmą neigiamą įvykį (fiksuotas anksčiausiai įvykęs faktas - mirtis remisijos indukcijoje, ligos recidyvas, mirtis pirmoje remisijoje arba išsivystęs antras navikas).

Ligonių, kuriems liga diagnozuota iki 2009 m. balandžio mėn., duomenys rinkti retrospektyviai iš ligos istorijų. Vėliau diagnozuotų ligonių duomenys jau buvo prospektyviai suvedami į elektroninį NOPHO ALL-2008 protokolo registrą, taigi šie duomenys ir buvo panaudoti analizei. Siekiant įvertinti gydymo rezultatų dinamiką, tiriamasis laikotarpis pagal tuo metu onkohematologijos centre turėtas diagnostikos ir gydymo galimybes buvo suskirstytas į keturis laikotarpius: 1992-1996 m. (N=132), 1997-2002 m. (N=136), 2003-2008 m. (N=109) ir 2009-2012 m. (N=82). Kadangi 1992-1996 m. laikotarpiu leukeminių ląstelių imunofenotipas buvo nustatytas tik keliems ligoniams (pre-B ŪLL, N=1 ir T-ŪLL, N=3), šio laikotarpio ligonių duomenys nebuvo naudojami analizuojant skirtingų ŪLL imunofenotipų ligonių išgyvenamumą.

II tyrimas. Pradinio LS biologinės priežastys ir prognostinė reikšmė gydant ŪLL sergančius vaikus Šiaurės šalyse.

Iš NOPHO-92 ir -2000 protokolų registrų buvo surinkta informacija apie ligonių amžių, lytį, LS, leukemijos išplitimą CNS, imunofenotipą, kariotipą, specifinį gydymą, atsaką į gydymą ir pirmą neigiamą įvykį.

III tyrimas. Hiperleukocitozės ($LS \geq 200 \times 10^9/L$) reikšmė gydant ŪLL sergančius vaikus.

Siekiant išanalizuoti hiperleukocitozės ir NLS sukeltus simptomus ir komplikacijas bei skirtingos pradinio gydymo taktikos įtaką ankstyviems įvykiams ir bendram išgyvenamumui, buvo sudaryta anketa. Anketoje buvo registruojama:

- i. Pradiniai periferinio kraujo ir koaguliacinės sistemos parametrai, pradinės leukocitų ir elektrolitų reikšmės bei šių parametru kiekvienos dienos pikai nuo ligonio

paguldymo į ligoninę iki tol, kol buvo pradėta leukemijos remisijos indukcija vinkristinu ir doksorubicinu.

ii. Klinikiniai simptomai, nustatyti ligoniui atvykus į ligoninę arba išsivystę ligoninėje per pirmas tris dienas, kurie galėjo būti susiję su hiperleukocitoze, pvz., neurologiniai simptomai, kvėpavimo nepakankamumas, kraujavimas. Komplikacijos buvo suklasifikuotos pagal JAV Nacionalinio vėžio instituto bendros nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCA*) [46]. Registruotos 2 – 4 laipsnio komplikacijos. Ankstyvomis mirtimis buvo laikomos mirtys, įvykę per pirmas 30 dienų po hospitalizavimo.

iii. Pradinės lašinės skysčių infuzijos apimtis, šarminimas, alopurinolio ir uratoksidazės skyrimas, eritrocitų masės transfuzijos per laikotarpį, kol LS buvo $\geq 200 \times 10^9/L$, gydymo prefazei skirti kortikosteroidai ir jų dozės, datos, kada buvo intratekaliai suleistas metotreksatas ir pradėta indukcija vinkristinu bei doksorubicinu.

Norint išvengti klaidų kliniškai interpretuojant hiperleukocitozės ar NLS sukeltas komplikacijas, dešimtyje iš 22 centrų, kuriuose buvo gydomi tiriamieji ligoniai, informaciją surinkau pati. Kituose 12 centrų duomenis rinko arba duomenų rinkimą glaudžiai koordinavo tyrimo pagrindiniai tyrėjai atitinkamose šalyse. Dėl retrospektyvaus tyrimo pobūdžio kai kurios informacijos trūko arba ją buvo sunku interpretuoti. Šie aspektai detalai aprašyti disertacijos rezultatų 8.3. skyriuje.

Naviko lizės sindromo apibrėžimas

Pagal M. S. Cairo ir M. Bishop pasiūlytą klasifikaciją NLS buvo priskiriamas laboratoriniam NLS arba klinikiniam NLS [47] (1 lent.).

1 lentelė. NLS diagnostikos ir klasifikavimo kriterijai, nustatyti M. S. Cairo ir M. Bishop [47].

Laboratorinio NLS kriterijai	
Šlapimo rūgštis	$\geq 476 \mu\text{mol/L}$ arba 25% padidėjimas nuo pradinės reikšmės
Kalis	$\geq 6.0 \text{ mmol/L}$ arba 25% padidėjimas nuo pradinės reikšmės
Fosforas	$\geq 2.1 \text{ mmol/L}$ arba 25% padidėjimas nuo pradinės reikšmės
Kalcis	$\leq 1.75 \text{ mmol/L}$ arba 25% sumažėjimas nuo pradinės reikšmės
Klinikinio NLS kriterijai	
Kreatininas	≥ 1.5 viršutinės normos ribos (<1 metų amžiaus 38.0; >1 <12 m. amžiaus 61.6 $\mu\text{mol/L}$; >12 m. amžiaus 88 $\mu\text{mol/L}$)
Širdies aritmija/staigi mirtis	
Traukuliai	

Laboratorinis NLS diagnozuotas nustačius dviejų arba daugiau metabolitų koncentracijos pakitimus. Klinikinis NLS diagnozuotas, jeigu be laboratorinio NLS kriterijų išsivystė ir bent vienas klinikinis NLS kriterijus.

Visi disertacijoje aprašyti tyrimai buvo pradėti gavus Lietuvos biomedicininų tyrimų etikos komiteto, Valstybinės vaistų kontrolės, Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto arba Šiaurės šalių Nacionalinių etikos komitetų leidimus ir pritarimus pagal galiojančius nuostatus ir reikalavimus.

4.3 ŪLL diagnozės nustatymo procedūros, taikytos tiriamiesiems ligoniams

ŪLL diagnozė buvo nustatoma, jeigu kaulų čiulpuose leukeminiai blastai sudarė >25% kaulų čiulpų ląstelių. Leukeminiai blastai buvo identifikuojami morfologiniais metodais, derinant juos su tėkmės citometrijos metodu blastų imunofenotipui nustatyti. Tam buvo naudojami monokloninių antikūnų prieš ląstelių linijų antigenus deriniai pagal gerai nustatytus kriterijus [48]. Citogenetiniai persitvarkymai leukeminiuose blastuose buvo nustatomi tiriant Giemsa dažais nudažytų chromosomų katiotipą arba naudojantis molekulinės citogenetikos metodais (fluorescentinės hibridizacijos *in situ* – FISH, metodu ir/arba atvirkštinės transkriptazės polimerazių grandinės reakcija – PGR). Citogenetiniai chromosomų persitvarkymai buvo svarbūs kriterijai klasifikuojant

ligonius į gydymo rizikos grupes. Taikyti metodai skyrėsi įvairiose šalyse ir keitėsi bėgant laikui.

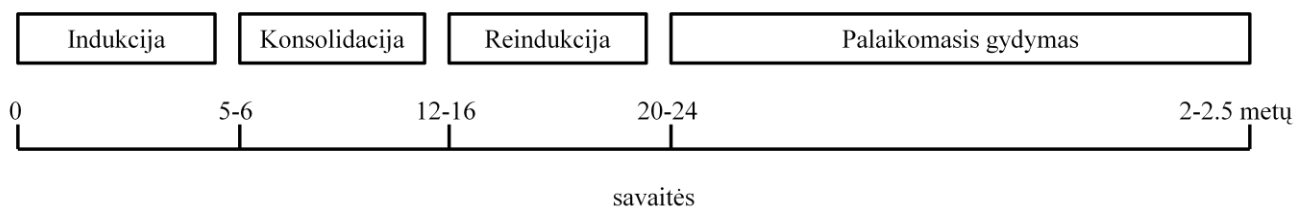
Leukemijos išplitimas į ekstramieloidinius organus

Leukemijos išplitimas į CNS buvo fiksuojamas, jeigu diagnostiniame likvoro buvo randamas padidėjęs mononuklearų skaičius ($\geq 5 \times 10^9/L$), tarp kurių buvo identifikuojami blastai ir/arba periferinių nervų paralyžius ir/arba vaizdiniais metodais randami leukeminiai infiltratai CNS. NOPHO ALL-2008 protokole buvo įvestos CNS 1/2/3 kategorijos, apibūdinamos kaip: i) be blastų centrifūguotame likvoro tepinėlyje; ii) ≥ 1 , bet < 5 ląstelių/ μl su blastais centrifūguotame likvoro tepinėlyje; iii) ≥ 5 ląstelių/ μl su blastais centrifūguotame likvoro tepinėlyje. Trauminis likvoro mėginys diagnozuotas, jeigu likvoro eritrocitų buvo randama $\geq 10/\mu l$.

ŪLL plitimas sėklidėse buvo diagnozuojamas padidėjusioje sėklidėje ultragarso ir/arba biopsijos metodais nustatant leukeminius infiltratus.

4.4 Tiriamiesiems ligoniams taikytas specifinis ŪLL gydymas

Lietuvoje iki 2009 metų ŪLL gydymui buvo naudojami Vokietijoje sudaryti taip vadinami BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) -95, -98, -2000 protokolai, detaliai aprašyti BFM grupės publikacijose [7, 17, 27, 31, 49]. Šie protokolai Lietuvoje buvo modifikuoti priklausomai nuo konkrečiu laikotarpiu turėtų diagnostinių ir gydymo galimybių. Šiaurės šalyse priklausomai nuo laikotarpio ŪLL sergantys vaikai gydyti pagal NOPHO ALL-92 arba -2000 protokolus, detaliai aprašytus publikacijose [11, 21]. Šiaurės šalyse nuo 2008, o Lietuvoje nuo 2009 metų pradėtas taikyti NOPHO ALL-2008 protokolas [21, 50, 51]. Visi šie protokolai, kaip ir daugelio kitų tarptautinių ŪLL tyrimo grupių gydymo protokolai sudaryti BFM grupės 6-7-tame dešimtmėčiais sukurtos ŪLL gydymo strategijos pagrindu [52]. Taigi, skiriami chemoterapiniai preparatai ir jų kombinacijos tiek Lietuvoje, tiek Šiaurės šalyse buvo panašūs, šiek tiek skyrėsi preparatų išdėstymas protokole ir jų skyrimo grafikas. Visą ŪLL gydymą sudaro remisijos indukcijos, konsolidacijos, reindukcijos ir palaikomojo gydymo fazės (2 pav.).



2 pav. ŪLL gydymo protokolų schema

Ligos remisijai pasiekti ligoniai Lietuvoje gavo indukcinį gydymą keturiais preparatais: kortikosteroidais (prednizolonu arba deksametazonu), vinkristinu, L-asparaginaze ir antraciklinais. Šiaurės šalyse indukcijos metu ligoniai gavo tuos pačius preparatus, išskyrus L-asparaginazę, kurios skyrimas buvo atidėtas iki konsolidacijos fazės. Po remisijos indukcijos sekė 4-8 mėnesių konsolidacijos fazė, kurios pagrindą sudarė geriamo 6-merkaptopurino ir didelių metotreksato dozių kombinacijos. Reindukcijos fazės gydymas, skirtas sunaikinti jau susidariusius chemoterapijai atsparius leukemijos klonus, buvo panašus į remisijos indukcijai skirtą gydymą pridėdant preparatus, nepasižyminčius kryžiniu atsparumu su jau skirtais preparatais (ciklofosfamidą, citozinarabinozidą ir 6-tioguaniną). Palaikomojo gydymo fazės, skirtos pašalinti liekamosioms ramybės fazėje esančioms ląstelėms, metu buvo skiriamas geriamas 6-merkaptopurinas ir metotreksatas mažomis dozėmis. Gydymas, priklausomai nuo protokolo, buvo tęsiamas nuo dviejų iki dviejų su puse metų.

Kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija ŪLL sergančių vaikų gydymui

Lietuvoje

Lietuvoje alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija vaikams buvo pradėta taikyti nuo 2002 m. Griežtų transplantacijos kriterijų ŪLL sergantiems vaikams nebuvo iki prisijungimo prie NOPHO ALL-2008 protokolo. Iš viso per tiriamąjį laikotarpį alogeninė transplantacija Lietuvoje atlikta dvidešimčiai ŪLL sergančių vaikų – pirmoje remisijoje (N=8) arba antroje ar vėlesnėse remisijose (N=12). Tyrimo atlikimo metu tik vienas ligonis buvo gyvas iš pastarosios grupės ligonių, tuo tarpu iš transplantuotųjų pirmoje remisijoje šeši vaikai gyveno be ligos (laiko nuo transplantacijos mediana (intervalas): 2,0 (0,2 – 9,0) metai).

Šiaurės šalyse

NOPHO ALL-92 protokole griežtų rekomendacijų alogeninei kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijai ŪLL sergantiems vaikams nebuvo. ALL-2000 protokole transplantacija buvo indikuotina tais atvejais, kai pradinis LS buvo $\geq 200 \times 10^9/L$, buvo hipodiploidinis leukeminių blastų kariotipas (< 34 chromosomų) arba buvo nustatytas $11q23/MLL$ geno trūkis. Ligonius buvo leidžiama transplantuoti gydytojų nuožiūra, jeigu MLL po trijų gydymo mėnesių buvo $\geq 10^{-3}$. Gydant vaikų ŪLL pagal NOPHO ALL-2008 protokolą, transplantacija indikuotina tik ligoniams, kurių atsakas į gydymą yra blogas: (i) pre-B ŪLL ligoniams, kurių pradinis LS $< 100 \times 10^9/L$, jeigu 29 d. nėra remisijos ($\geq 5\%$ blastų kaulų čiulpuose) arba 79 d. MLL $\geq 10^{-3}$; (ii) T-ŪLL ir pre-B ŪLL ligoniams, kurių pradinis LS $\geq 100 \times 10^9/L$, jeigu kaulų čiulpuose 15 d. randama $\geq 25\%$, o po A1 bloko $\geq 5\%$ blastų arba po bloko B1 nustatoma MLL $\geq 10^{-3}$.

Iš 2638 Šiaurės šalių ligonių, įtrauktų į didelio pradinio LS biologinių priežasčių ir prognostinės reikšmės gydant ŪLL sergančius vaikus Šiaurės šalyse tyrimą, pirmoje remisijoje buvo transplantuoti 119 ligonių, gydytų pagal ALL-92 protokolą (N=57) arba pagal ALL-2000 protokolą (N=62).

5. Statistinė duomenų analizė

Dauguma analizuojamųjų parametrų buvo pasiskirstę nenormaliai, todėl parametrų pasiskirstymo vertinimui buvo naudojami neparametriniai metodai, pateikiant reikšmių medianas ir 75% intervalus. Kategorinių kintamųjų lyginimui taikytas χ^2 testas, o daugiamačių kintamųjų lyginimui U-testas (Man-Whitney *U*-test) arba Kruskalio-Voliso (Kruskal-Wallis) testas. Koreliacijos tarp parametrų laipsniui nustatyti buvo apskaičiuojamas Spirmeno (Spearman's) koreliacijos koeficientas.

Išgyvenamumo analizei naudotas neparametrinis įvertis, Kaplano-Mejerio (Kaplan-Meier) kreivės log-ranginis testas. Išgyvenamumo be neigiamo įvykio tikimybė nustatyta apskaičiuojant laiką nuo diagnozės nustatymo iki pirmojo neigiamo įvykio (mirties indukcijoje, rezistentinės ligos formos išsivystymo, mirties pirmos remisijos metu, ŪLL recidyvo arba antro naviko išsivystymo). Gyvi be įvykio ligoniai buvo cenzūruoti paskutinio žinomo kontakto data. Bendro išgyvenamumo tikimybė buvo

nustatoma apskaičiuojant laiką nuo diagnozės nustatymo iki bet kada įvykusios mirties. Apskaičiuojant sukauptus įvykius, visi įvykiai - ligos recidyvas, mirtis indukcijoje arba pirmos remisijos metu, buvo laikomi konkuruojančiais. Nepriklausomų rizikos veiksnių įtakos išgyvenamumui įvertinti naudotas Kokso (Cox) proporcingos regresijos modelis.

Tikrinant statistines hipotezes požymis laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$. Duomenų analizei naudotas statistinis SPSS 15.0 arba 18.0 paketas.

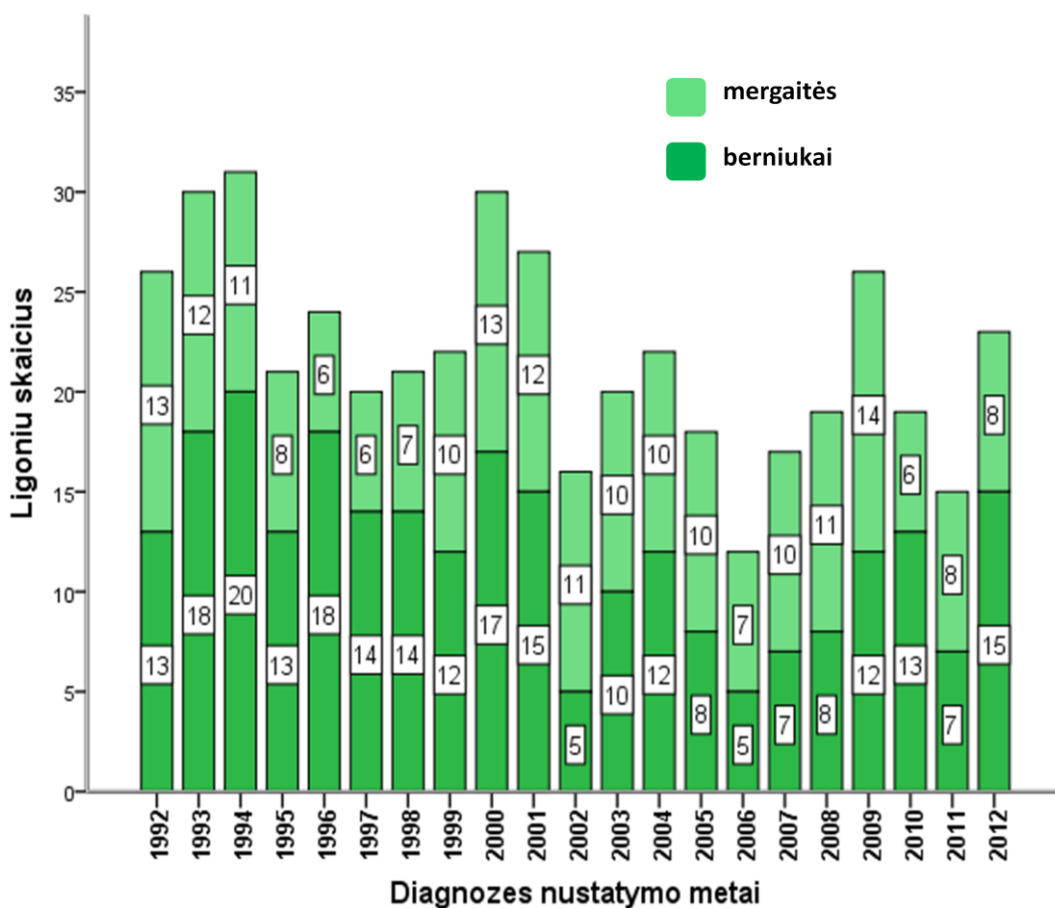
6. Rezultatai

6.1 I tyrimas. Vaikų ŪLL epidemiologijos ir gydymo rezultatų 1992-2012 metais Lietuvoje analizė

6.1.1 Epidemiologija

Per pastaruosius du dešimtmečius Lietuvoje kiekvienais metais ŪLL buvo diagnozuojama 10 – 31 vaikui iki 16 metų amžiaus, dažniau berniukams (55,6%), negu mergaitėms (44,4%). Tai sudaro 3,2 – 3,6 naujus ŪLL atvejus 100 000 vaikų per metus. Berniukų : mergaičių santykis 1,3 : 1,0 (3 pav.).

Palyginus dviejų dešimtmečių 1992-2001 ir 2002-2011 metų laikotarpių duomenis, paaiškėjo naujai diagnozuojamos vaikų ŪLL skaičiaus mažėjimo tendencija: naujų atvejų skaičiaus mediana (75% intervalas) atitinkamai buvo 24 (18-31) ir 18 (12-25) per metus, $p=0,005$. Tačiau tiriamuoju laikotarpiu gyventojų skaičius Lietuvoje sumažėjo nuo 3,7 milijonų 1992 metais iki 3,0 milijonų 2012 metais [53].



3 pav. Berniukų ir mergaičių, kuriems diagnozuota ŪLL, pasiskirstymas tiriamuoju laikotarpiu.

6.1.2 Biologinės leukeminių ląstelių savybės

Pagrindinės 459 ligonių, įtrauktų į tyrimą, savybės surašytos 2 lentelėje. Ligonų amžius (mediana (75% intervalas): 5,3 (2,3-12,7) metai) ir pradinis LS 211-ai pre-B ŪLL ligonių (mediana (75% intervalas): 9,2 (2,6-46,4) x 10⁹/L) bei 55-iems T-ŪLL ligoniams (mediana (75% intervalas): 90,7 (12,5-382,5) x 10⁹/L) atitiko skelbiamus kitų vaikų ŪLL tyrimų grupių duomenis [31, 51] (2 lentelė).

2 lentelė. Skirtingais laikotarpiais gydytų ligonių pagrindinės savybės (N=459)

	1992-1996, N=132	1997-2002, N=136	2003-2008, N=109	2009-2012, N=82	p
Gyvų ligonių stebėjimo laikas (mediana (75% intervalas))	19.0 (16.6-20.4), N=71	12.7 (11.3-15.2), N=89	7.5 (4.7-9.5), N=84	2.2 (0.5-3.6), N=70	
Berniukai, N (%)	82 (62%)	77 (57%)	50 (46%)	47 (57%)	0.09
Mergaitės, N (%)	5% (38%)	59 (43%)	59 (54%)	35 (43%)	
LS, x10 ⁹ /L, mediana (75% intervalas)	9.9 (2.3-56.0)	9.0 (2.8-43.8)	9.2 (2.3-58.4)	18.2 (2.9-101.3)	0.025
Amžius, mediana (75% intervalas)	4.9 (2.1-10.3)	5.3 (2.2-10.9)	6.3 (2.5-13.1)	5.2 (2.3-11.5)	0.14
CNS, N (%)					
CNS1	95 (72)	125 (92)	100 (92)	78 (95)	0.90
CNS 2/3	7 (5)	8 (6)	8 (7)	4 (5)	
NA	30 (23)	3 (2)	2 (2)	0	
Imunofenotipas, N(%)					
Pre-B ŪLL	1 (1)	54 (40)	89 (82)	67 (82)	
T-ŪLL	4 (3)	17 (13)	20 (18)	15 (18)	
ND	127 (96)	65 (48)	0	0	
Citogenetika, N (%)					
Normalus kariotipas	-	2 (1.5)	11 (10.1)	20 (2.4)	
HeH	-	-	19 (17.4)	11 (13.4)	
t(12;21)	-	-	2 (1.8)	19 (23.2)	
t(1;19)	-	-	-	6 (7.3)	
iamp(21)	-	-	-	3 (7.3)	
11q23/ <i>MLL</i>	-	-	-	1 (1.2)	
t(9;22)	-	-	3 (2.8)	2 (2.4)	
Hipodiploidinis kariotipas	-	-	-	1 (1.2)	
Kita	-	-	11 (10.1)	20 (24.4)	
ND	132 (100)	134 (98.5)	63 (57.8)	0	

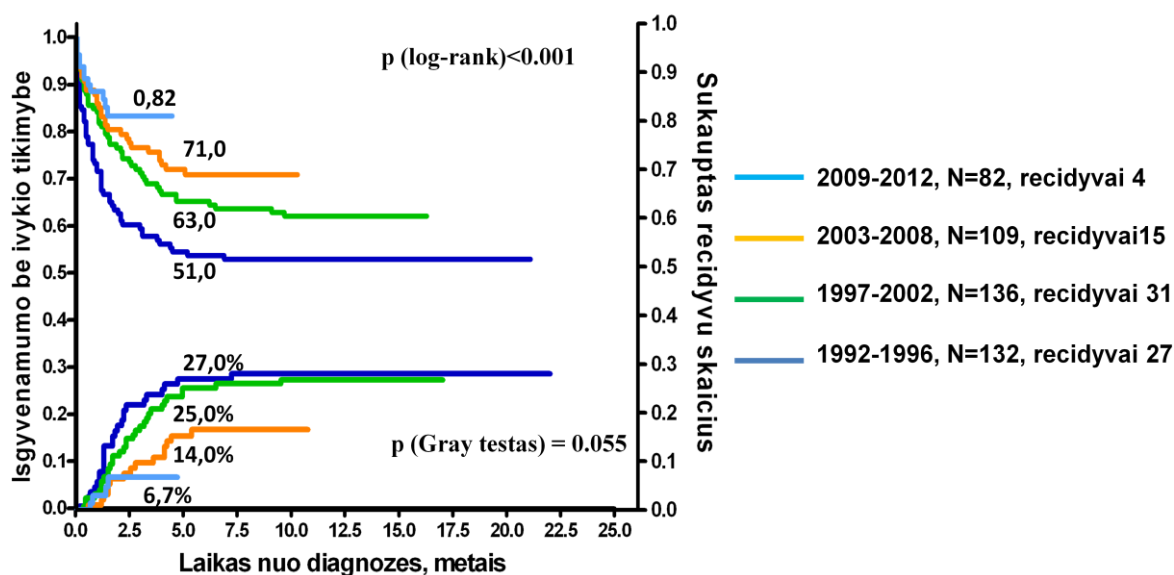
Pastaba. p nustatyta lyginant skirtingų laikotarpių reikšmes; ND = nėra duomenų; HeH = labai hiperdiploidinis kariotipas (>50 chromosomų); hipodiploidinis kariotipas = <45 chromosomų; 11q23/*MLL* = 11q23/*MLL* geno persitvarkymas; iamp21 = intrachromosominė *AML1* geno amplifikacija; kita = citogenetinės aberacijos, neturinčios reikšmės ligonių klasifikavimui į rizikos grupes.

Citogenetiniai tyrimai visiems ligoniams pradėti atlikti rutiniškai tik pastaruoju laikotarpiu. Išanalizavus citogenetinių aberacijų pobūdį paaiškėjo, kad maždaug 40% ligonių ŪLL leukeminės ląstelės turėjo hiperdiploidinį kariotipą arba t(12;21). Maždaug 5% ŪLL ligonių leukeminių ląstelių kariotipe buvo rastas nepalankios prognozės

hipodiploidinis kariotipas (2 lent.). Panašus citogenetinių aberacijų pasiskirstymas aprašomas ir kitų vaikų ŪLL tyrimo grupių publikacijose [54-57].

6.1.3 Išgyvenamumo ir rizikos veiksnių analizė

Lyginant keturis tiriamuosius laikotarpius, ŪLL sergančių vaikų išgyvenamumas be neigiamo įvykio ir bendras išgyvenamumas Lietuvoje nuolat gerėjo (4 ir 5 pav., 3 lent.).



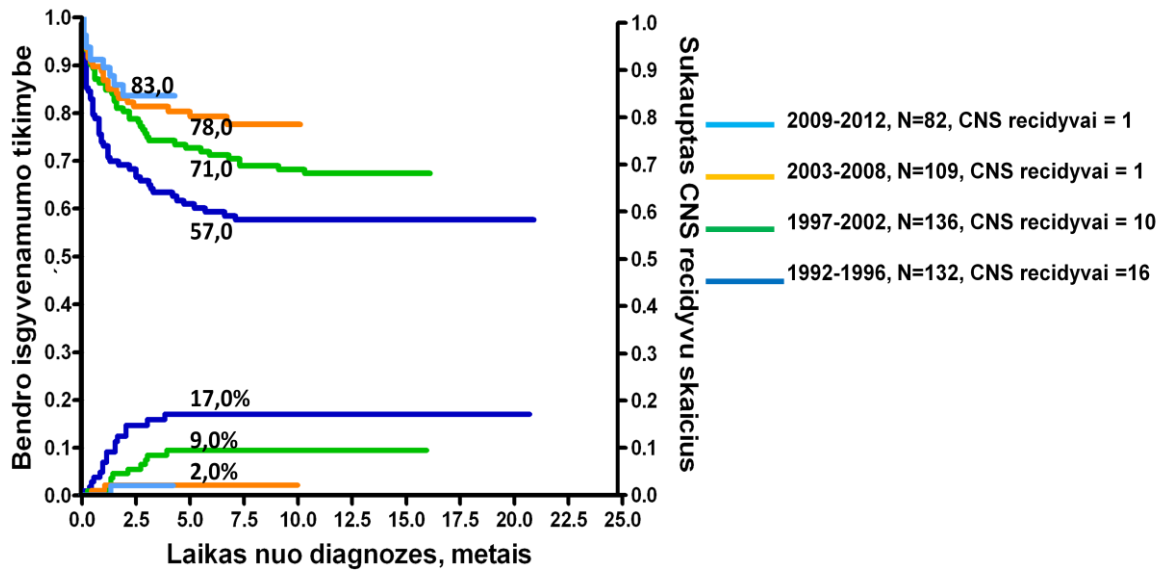
4 pav. Vaikų ŪLL išgyvenamumas be neigiamo įvykio ir recidyvų skaičius skirtingais laikotarpiais Lietuvoje (N=459)

5 metų išgyvenamumas be neigiamo įvykio pagerėjo nuo $50 \pm 4\%$ 1992-1996 metų laikotarpiu iki $71 \pm 4\%$ 2003-2008 metų laikotarpiu ($p < 0,001$), o 5 metų bendras išgyvenamumas pagerėjo atitinkamai nuo $57 \pm 4\%$ iki $78 \pm 4\%$ ($p < 0,001$). Pastebėta tolesnė išgyvenamumo gerėjimo tendencija 2009-2012 metų laikotarpiu, tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas nepasiektas, be to, stebėjimo laikas buvo trumpas (4 ir 5 pav., 3 lent.).

3 lentelė. Išgyvenamumo rezultatai skirtingais laikotarpiais, N=459

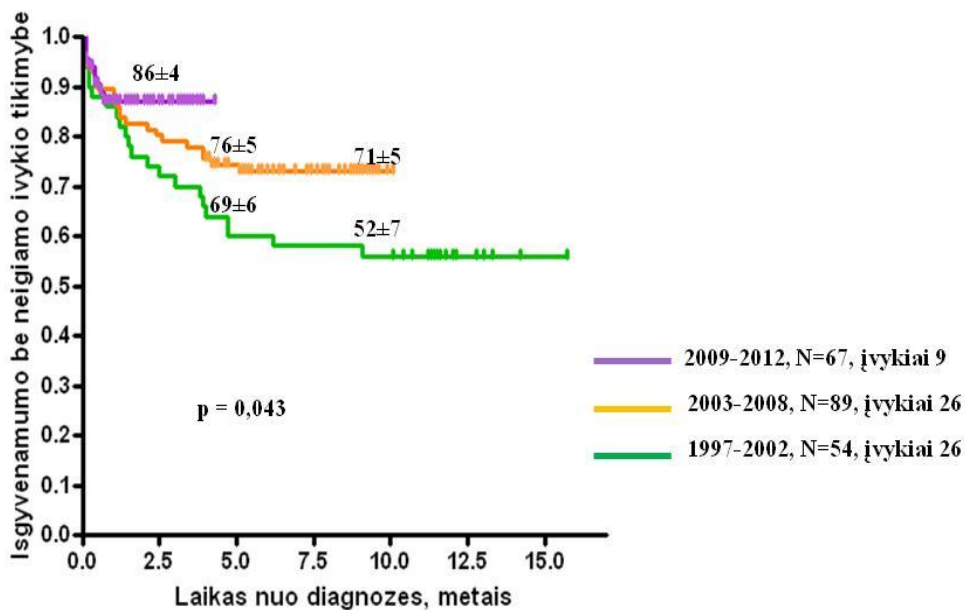
	1992-1996, N=132	1997-2002, N=136	2003-2008, N=109	2009-2012, N=82	p
Pirminis įvykis, N (%)					
Mirtis indukcijoje	18 (13)	8 (6)	6 (6)	2 (2)	0.01
Mirtis 1-os remisijos metu	20 (15)	14 (10)	11 (10)	7 (9)	0.41
Recidyvai	28 (21)	30 (22)	15 (14)	4 (5)	0.003
Pirma remisija	65 (49)	82 (60)	76 (70)	69 (84)	<0.001
Antras navikas	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.9)	0	
Recidyvai, N (%)					
Kaulų čiulpuose	9 (6.8)	18 (13.2)	13 (11.9)	3 (3.7)	
CNS	13 (9.8)	7 (5.1)	0	1 (1.2)	
Kaulų čiulpuose+CNS	3 (2.3)	3 (2.2)	1 (0.9)	0	
Sėklidėse	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.9)	0	
Kita	0	1 (0.7)	0	0	
Išgyvenamumas be įvykio ± s.n.					
3 metų	0.55 ± 0.04	0.70 ± 0.04	0.76 ± 0.04	0.82 ± 0.05	
5 metų	0.50 ± 0.04	0.63 ± 0.04	0.71 ± 0.04	-	<0.001
10 metų	0.50 ± 0.04	0.61 ± 0.04	0.70 ± 0.04	-	
Bendras išgyvenamumas ± s.n.					
3 metų	0.61 ± 0.04	0.73 ± 0.04	0.80 ± 0.04	0.83 ± 0.05	
5 metų	0.57 ± 0.04	0.71 ± 0.04	0.78 ± 0.04	-	<0.001
10 metų	0.54 ± 0.04	0.66 ± 0.04	0.76 ± 0.04	-	
LS, x 10 ⁹ /L					
<10, 3 metų pEFS±s.n.	0.57 ± 0.07	0.79 ± 0.05	0.86 ± 0.05	0.89 ± 0.06	
<10, 5 metų pEFS±s.n.	0.52 ± 0.07	0.70 ± 0.05	0.82 ± 0.05	-	0.002
<10, 10 metų pEFS±s.n.	0.50 ± 0.07	0.68 ± 0.06	0.80 ± 0.05	-	
10-99.9, 3 metų pEFS±s.n.	0.58 ± 0.08	0.67 ± 0.07	0.76 ± 0.07	0.84 ± 0.06	
10-99.9, 5 metų pEFS±s.n.	0.56 ± 0.08	0.62 ± 0.07	0.70 ± 0.08	-	0.18
10-99.9, 10 metų pEFS±s.n.	0.56 ± 0.08	0.60 ± 0.07	0.70 ± 0.08	-	
≥100, 3 metų pEFS±s.n.	0.36 ± 0.13	0.27 ± 0.13	0.40 ± 0.13	0.67 ± 0.14	
≥100, 5 metų pEFS±s.n.	0.36 ± 0.13	0.27 ± 0.13	0.33 ± 0.12	-	0.19
≥100, 10 metų pEFS±s.n.	0.36 ± 0.13	0.27 ± 0.13	0.33 ± 0.12	-	

Pastaba. p = nustatyta lyginant skirtingų laikotarpių reikšmes; pEFS = išgyvenamumo be neigiamo įvykio tikimybė (*probability of event-free survival*); s.n. = standartinis nuokrypis



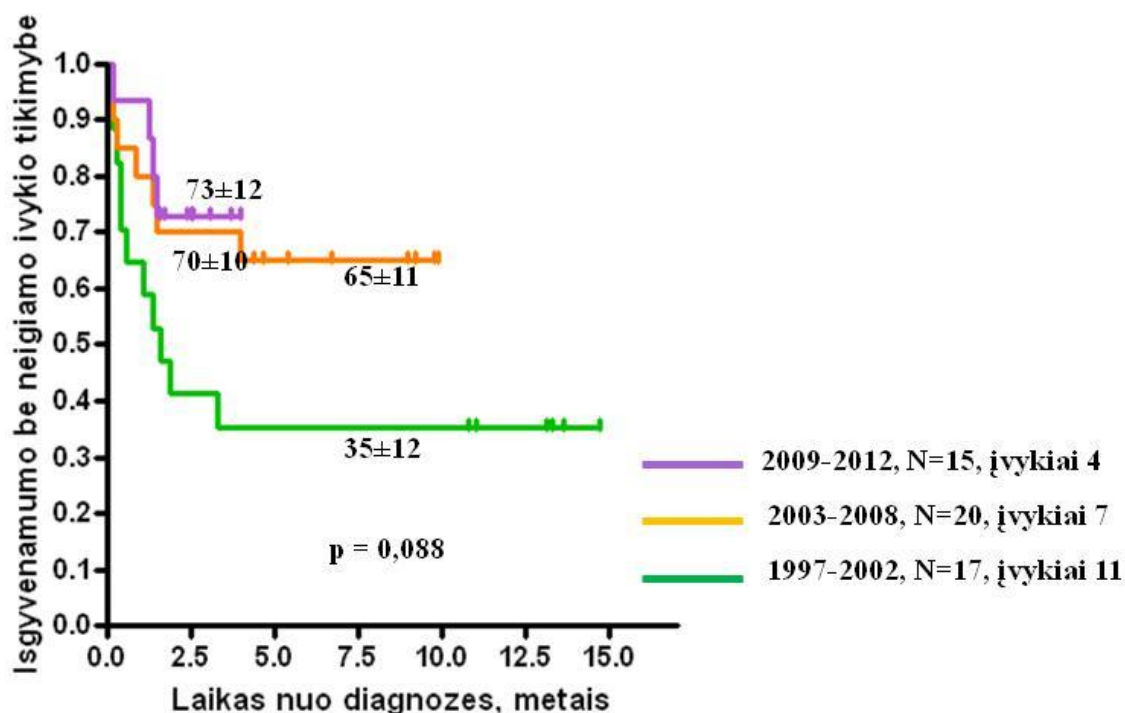
5 pav. ŪLL sirgusių vaikų bendras išgyvenamumas ir CNS recidyvai skirtingais laikotarpiais Lietuvoje (N=459)

Išgyvenamumo gerėjimas buvo labiau pastebimas ligoniams, sergantiems pre-B ŪLL. Jiems 5 metų išgyvenamumo be neigiamo įvykio tikimybė padidėjo nuo $69 \pm 6\%$ 1997-2002 m. laikotarpiu iki $77 \pm 4,5\%$ 2003-2008 m. laikotarpiu, tačiau statistinis patikimumas buvo ribinis ($p = 0,065$). Išliko tolesnio gerėjimo tendencija 2009–2012 m. laikotarpiu (bendra $p = 0,043$) (6 pav.).



6 pav. Pre-B ŪLL sirgusių vaikų išgyvenamumas be neigiamo įvykio skirtingais laikotarpiais Lietuvoje (N=210)

Tuo tarpu T-ŪLL sirgusių vaikų išgyvenamumo gerėjimas buvo ne toks ryškus (7 pav.).



7 pav. T-ŪLL sirgusių vaikų išgyvenamumas be neigiamo įvykio skirtingais laikotarpiais Lietuvoje (N=52)

Tačiau T-ŪLL ligonių skaičius buvo mažas. Iš keturių įvykių per pastarąjį laikotarpį, dvi mirtys išsivystė didelės rizikos ligoniams dėl septinių komplikacijų chemoterapijos sukeltos mielosupresijos metu (N=1) ir dėl citomegalo viruso sukeltos pneumonijos palaikomojo gydymo metu (N=1). Pastarasis ligonis galėjo gauti per daug intensyvų gydymą, nes jo gydymo didelės rizikos grupė buvo nustatyta tiriant MLL tėkmės citometrijos, o ne PGR metodu, kaip rekomenduojama NOPHO protokole. Likę du įvykiai buvo ŪLL recidyvai, kurie yra aprašyti žemiau.

Sukauptas penkerių metų ŪLL recidyvų skaičius sumažėjo nuo $27 \pm 4,5\%$ 1992-1996 m. laikotarpiu iki $14 \pm 3,6\%$ 2003-2008 m. laikotarpiu ($p=0,042$) (4 pav.). Pastaruoju 2009-2012 m. laikotarpiu ligos recidyvas iki tyrimo atlikimo pradžios išsivystė keturiems iš 82 gydytų ligonių (5%) (stebėjimo laikas buvo 0,6-1,4 metų nuo diagnozės nustatymo). Dviems iš šių keturių ligonių liga recidyvavo dėl galimai nepakankamo gydymo. Vienam iš jų (vidutinė rizika, pre-B ŪLL) izoliuotas kaulų čiulpų recidyvas išsivystė po to, kai tėvai atsisakė gydymo. Antram ligoniui (vidutinė rizika, T-ŪLL) išsivystė izoliuotas CNS recidyvas, tačiau šis ligonis galėjo būti klaidingai

priskirtas vidutinės rizikos gydymo grupei (MLL buvo tirta tėkmės citometrijos, o ne PGR metodu, kaip rekomenduojama NOPHO protokole). Likę du izoliuoti kaulų čiulpų recidyvai išsivystė didelės rizikos ŪLL ligoniams (T-ŪLL su labai dideliu LS ir pre-B ŪLL su *MLL* geno persitvarkymu).

Pradinio ŪLL išplitimo į CNS dažnis per visą tiriamąjį laikotarpį išliko panašus (2 lentelė). Tuo tarpu sukauptas 5 metų recidyvų, išplitusių į CNS skaičius sumažėjo nuo $17 \pm 3,9\%$ 1992-1996 m. laikotarpiu iki $9 \pm 2,9\%$ 1997-2002 m. laikotarpiu ($p = 0,077$). Pradėjus gydymui skirti dideles metotreksato dozes (5 g/m^2) 2003-2008 m. laikotarpiu CNS recidyvų skaičius sumažėjo dar labiau, iki $1 \pm 1\%$ ($p < 0,015$) (5 pav.). Pažymėtina, kad 2009-2012 m. laikotarpiu visiškai atsisakius profilaktinio CNS švitinimo, į CNS išplitusių ŪLL recidyvų skaičius nepadidėjo (3 metų sukauptas recidyvų CNS skaičius buvo 2%). Tačiau pastarojo laikotarpio ligonių stebėjimo laikas labai trumpas.

Mirčių remisijos indukcijos fazėje ir mirčių pasiekus pirmą remisiją skaičius nors ir mažėjo, bet išliko didelis per visą tiriamąjį laikotarpį (3 lent.). Mirtimi indukcijoje buvo laikomos mirtys, įvykusios indukcijos fazės metu ($N=30$) arba vėliau, jei nebuvo pasiekta remisija ($N=1$) arba kaulų čiulpų būklė nebuvo įvertinta ($N=3$). Mirtys buvo sukeltos infekcinių komplikacijų ($N=22$), gausaus kraujavimo ($N=3$), hiperleukocitozės sukeltų komplikacijų ($N=3$), ŪLL progresavimo ($N=3$) arba tikslią priežastį šio retrospektyvaus tyrimo metu buvo sunku nustatyti ($N=3$). Gerėjant diagnostikai, gerėjo ir ligonių klasifikavimas į rizikos grupes, tuo pačiu buvo intensyvinamas ir remisijos indukcijos gydymas. Intensyvesnė chemoterapija kartu gerėjant simptominiam gydymui lėmė penkerių metų sukauptą mirčių remisijos indukcijos fazėje sumažėjimą nuo $14 \pm 3,0\%$ 1992-1996 m. periodu iki $2,5 \pm 1,7\%$ 2008-2012 m. periodu ($p=0,008$).

Sukauptas mirčių pirmos remisijos metu skaičius per tiriamąjį laikotarpį reikšmingai nepakito ($p=0,237$). Iš 38 ligonių, kurie mirė pirmos remisijos metu, ir kuriems informacija apie mirties priežastį buvo žinoma, beveik 80% mirė nuo infekcinių komplikacijų chemoterapijos sukeltos mielosupresijos metu ($N = 30$). Kiti ligoniai mirė dėl kraujavimo ($N=4$), didelių dozių metotreksato sukeltos gastroenterito ($N=2$), hemoraginio pankreatito ($N=1$) arba smegenų venų sinusų trombozės ($N=1$). Tikslią mirties priežastį 11 pacientų šio retrospektyvaus tyrimo metu buvo sunku įvertinti.

Taikant vienmatį Kokso regresijos modelį nustatyta, kad pradinis LS, leukemijos išplitimas į CNS ir du anksčiausi tiriamieji laikotarpiai turėjo reikšmingą prognostinę vertę. Tačiau pritaikius daugiamatę Kokso regresijos analizę ŪLL išplitimas CNS prarado savo prognostinę reikšmę. Statistiškai patikimai reikšmingi nepriklausomi veiksniai ŪLL sergančių vaikų išgyvenamumui Lietuvoje liko: (i) LS (pavojaus rizika (*hazard ratio* – HR) (95% pasikliautinumo intervalas – *confidence interval*): 1,003 (1,002-1,004), $p < 0,001$ ir (ii) pirmieji du tiriamieji laikotarpiai (pavojaus rizika (*hazard ratio* – HR) (95% pasikliautinumo intervalas – *confidence interval*): 2,76 (1,46-5,19), $p = 0,002$ 1992-1996 m. laikotarpiui ir 2,22 (1,19-4,11), $p = 0,012$ 1997-2002 m. laikotarpiui).

6.2 II tyrimas. Pradinio LS biologinės priežastys ir prognostinė reikšmė gydant ŪLL sergančius vaikus Šiaurės šalyse

Retrospektyvaus tyrimo metu išsamiai išanalizuoti 2371 pre-B ŪLL (89,9%) ir 267 T-ŪLL ligonių (10,1%), gydytų Šiaurės šalyse 1992-2008 m. laikotarpiu ir įtrauktų į NOPHO-92 arba -2000 gydymo protokolus, duomenys. Tyrimas atskleidė didelius LS pasiskirstymo skirtumus tiek tarp skirtingų biologinių leukemijos grupių (skirtingo imunofenotipo ar citogenetinių aberacijų), tiek tarp skirtingo amžiaus ar lyties ligonių.

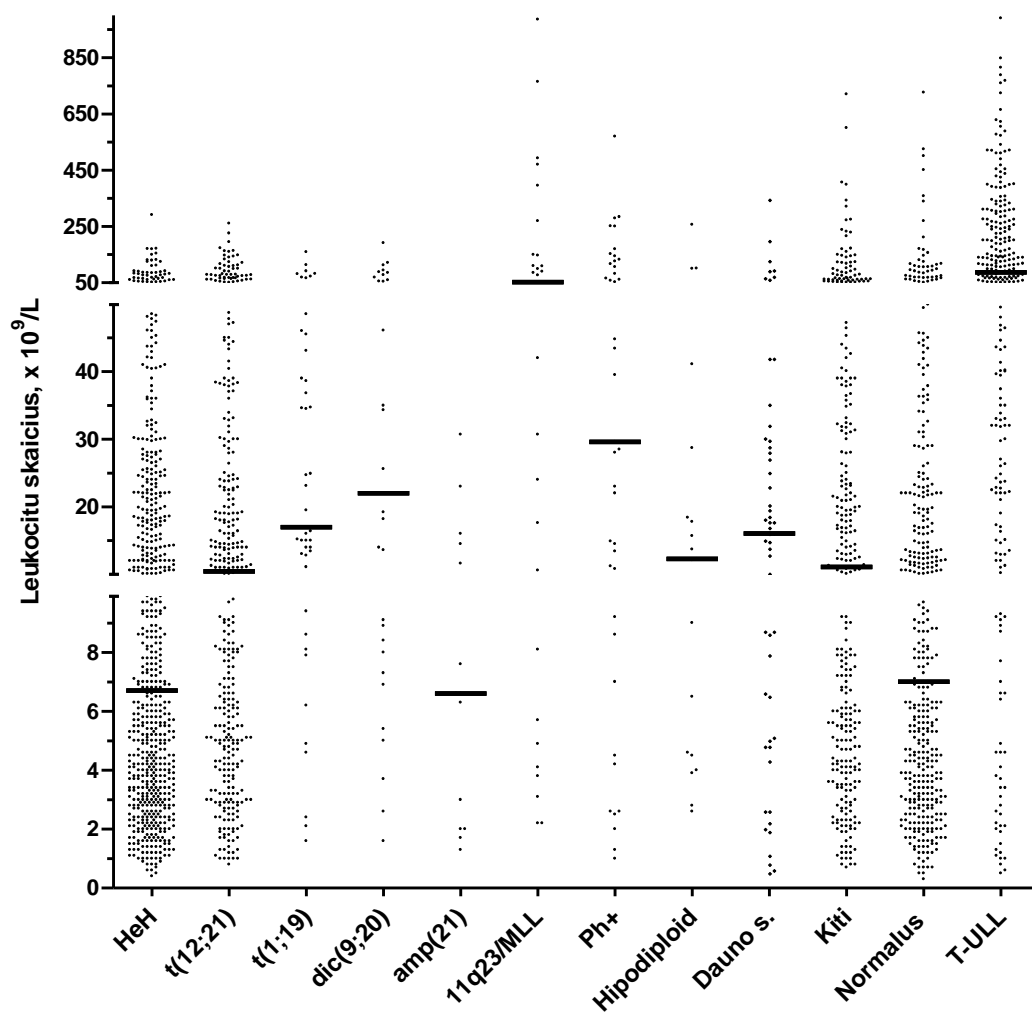
6.2.1 Ligonio (šeimininko) veiksmų įtaka

Diagnozuojant pre-B ŪLL ir T-ŪLL pradinio LS mediana (75% ribos) buvo atitinkamai $8,6 (2,3-56,5) \times 10^9/L$ ir $86,8 (8,8-394,5) \times 10^9/L$. Tiek pre-B ŪLL, tiek ir T-ŪLL sergančių berniukų ($N=1246$) periferiniame kraujyje LS buvo šiek tiek didesnis, negu mergaičių ($N=1125$), atitinkamai $9,0 (2,5-60,9) \times 10^9/L$ ir $6,2 (2,2-87,5) \times 10^9/L$.

Išskyrus atvejus, kai buvo nustatytas 11q23/*MLL* geno trūkis, tiek berniukams, tiek mergaitėms, sirgusiems pre-B ŪLL su bet kuriomis citogenetinėmis aberacijomis, buvo nustatyta atvirkštinė koreliacija tarp pradinio LS ir ligonio amžiaus. Koreliacija buvo labiausiai statistiškai reikšminga ligoniams, kurių leukeminėse ląstelėse nustatyta translokacija t(12; 21) arba labai hiperdiploidinis kariotipas (atitinkamai $r_s = -0,27$ ($p = 0,01$) ir $r_s = -0,28$ ($p = 0,01$), (p -reikšmės po Bonferroni korekcijos)).

6.2.2 Leukeminių ląstelių kariotipo įtaka

Informatyvus normalus arba pakitęs kariotipas buvo užfiksuotas 2323 ligoniams (88,1%). Nustatyta, kad pradinis LS labai skyrėsi tarp skirtingų grupių ligonių, kurių ŪLL buvo rastos įvairios gerai žinomos citogenetinės aberacijos (8 pav.).



8 pav. Pradinio leukocitų skaičiaus pasiskirstymas tarp ligonių, kuriems buvo nustatytos gerai žinomos citogenetinės aberacijos

Pastaba. Kiekvienas taškas atitinka vieną ligonį. Horizontalios linijos žymi leukocitų skaičiaus medianą atitinkamoje genetinės aberacijos grupėje

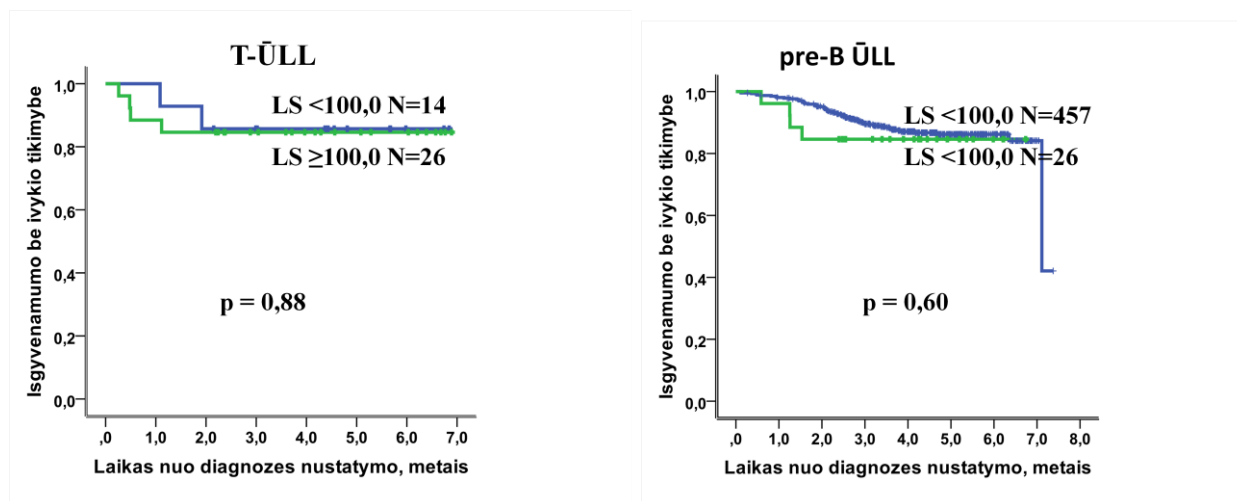
6.2.3 ŪLL išplitimas į ekstramieloidinius organus

Pradinis LS buvo didesnis 67 ligoniams, kurių ŪLL buvo išplitusi į CNS (2,6%) ir 15 ligonių, kurių ŪLL buvo išplitusi sėklidėse (1,1% iš 1425 įvertintų berniukų), negu

ligoniams be ekstramedulinio ligos išplitimo. Tendencija buvo labiau išreikšta tarp vaikų, sirgusių T-ŪLL, negu pre-B ŪLL. T-ŪLL ligoniams su ligos plitimu į CNS (N=27) leukocitų mediana buvo $164,0 \times 10^9/L$ ir $73,0 \times 10^9/L$ ligoniams be plitimo į CNS (N=240) ($p = 0,03$). LS mediana ligoniams, kurių ŪLL buvo išplitusi ir neišplitusi į sėklides, buvo atitinkamai $25,1$ ir $11,0 \times 10^9/L$ ($p = 0,03$).

6.2.4 Leukocitų skaičiaus įtaka atsakui į gydymą ir išgyvenamumui

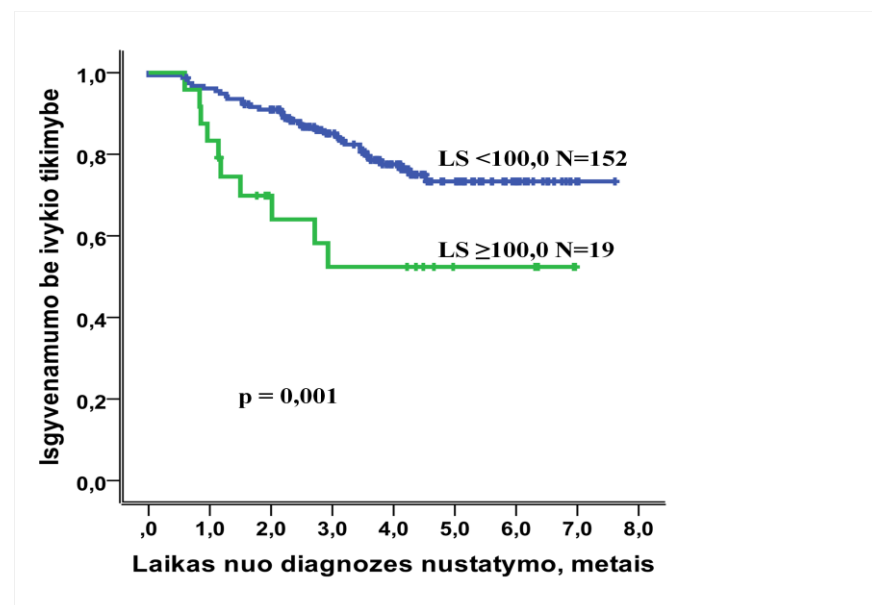
Norėdami ištirti pradinio LS įtaką gydymo rezultatams atsižvelgiant ir į kitus žinomus prognostinius veiksnius, taikomus klasifikavimui į rizikos grupes šiuolaikiniuose protokoluose, į analizę įtraukėme ankstyvo atsako į gydymą kriterijų, išreikštą 29 chemoterapijos dieną nustatoma minimalia liktine liga (MLL_{d29}). Pagal pradinį LS ligoniai buvo suskirstyti į dvi grupes: $LS \geq$ arba $<100,0 \times 10^9/L$, nes šis kriterijus taikomas klasifikuojant ligonius pagal NOPHO ALL-2008 protokolą. Ligonų, kurių pradinis atsakas į gydymą buvo geras ($MRD_{d29} \leq 10^{-3}$), išgyvenamumas be neigiamo įvykio buvo puikus, nepriklausomai nuo pradinio LS tiek pre-B ŪLL ligoniams ($pEFS_{5m}$ 0,86 ir 0,85), tiek T-ŪLL ligoniams ($pEFS_{5m}$ 0,86 ir 0,85), kurių LS buvo atitinkamai \geq arba $<100,0 \times 10^9/L$ (9 pav.).



9 pav. Išgyvenamumo be neigiamo įvykio tikimybė skirtingą pradinį LS turintiems pre-B ŪLL ir T-ŪLL sirgusiems ligoniams, kurių minimali liktinė liga 29 d. buvo $<10^{-3}$

Tuo tarpu lėčiau sureagavusių į gydymą ligonių ($MLL_{d29} \geq 10^{-3}$ bet 29 dieną buvusių morfologinėje remisijoje ($<5\%$ blastų kaulų čiulpuose)), kurių navikas buvo labai išplitęs ($LS \geq 100 \times 10^9/L$) išgyvenamumas buvo blogesnis, lyginant su ligoniais,

kurių pradinis LS buvo mažesnis (pEFS_{5m.} atitinkamai 0,50 ir 0,75, p=0,001). Tendencija buvo nustatyta tiek pre-B ŪLL (pEFS_{5m.} 0,58 (N=11) ir 0,76 (N=145)), tiek T-ŪLL (pEFS_{5m.} 0,38 (N=8) ir 0,71 (N=7) ligoniams su atitinkamu LS) (10 pav.).



10 pav. Išgyvenamumo be neigiamo įvykio tikimybė skirtingą pradinį LS turintiems pre-B ŪLL ir T-ŪLL sirgusiems ligoniams, kurių minimali liktinė liga 29 d. buvo $\geq 10^3$, bet $< 5\%$

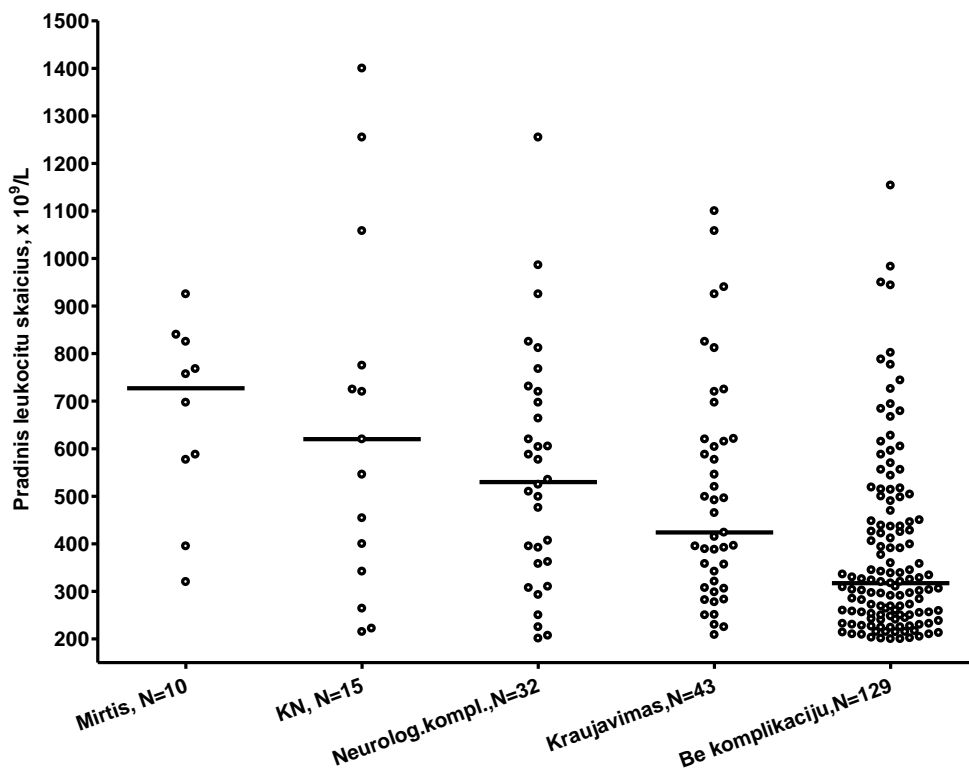
Pritaikius Kokso daugiamatės regresijos analizę, nustatyta, kad leukocitų skaičius išgyvenamumui buvo reikšmingas nepriklausomas rizikos veiksnys (pavojaus rizika – 1,002, p=0,006). Kitas reikšmingas nepriklausomas rizikos veiksnys buvo MLL_{d29} (pavojaus rizika 1,055, p <0,001). Pre-B ŪLL ligoniams rizika buvo padidėjusi tuo atveju, kai ŪLL ląstelėse buvo nustatyta nepalankios prognozės citogenetinių persitvarkymų (pavojaus rizika 3,5, p <0,001).

6.3 III tyrimas. Hiperleukocitozės (LS $\geq 200 \times 10^9/L$) reikšmė gydant ŪLL sergančius vaikus

Atliktas tarptautinis populiacinis daugiacentris tyrimas, į kurį įtraukti iki 15 metų amžiaus Danijoje, Suomijoje, Islandijoje, Lietuvoje, Norvegijoje ar Švedijoje nuo 1992 m. sausio iki 2011 m. spalio mėn. gydyti ŪLL sirgę vaikai, kurių pradinis LS buvo $\geq 200 \times 10^9/L$ (N=221). Tai sudarė 92% iš 241 ŪLL sirgusių vaikų, kuriems pradinis LS buvo $\geq 200 \times 10^9/L$ ir 6% visų 3985 vaikų, kuriems per tą laikotarpį buvo naujai diagnozuota ŪLL.

6.3.1 Hiperleukocitozės sukeltos komplikacijos

Keturiasdešimčiai procentų ligonių (N=92) išsivystė viena ar daugiau su hiperleukocitoze susijusių komplikacijų (11 pav.).



11 pav. Pradinis leukocitų skaičius vaikams, priklausomai nuo hiperleukocitozės sukeltų komplikacijų

Pastaba. Kiekvienas taškas atitinka vieną ligonį. 40 ligonių išsivystė daugiau negu viena komplikacija, todėl jie pažymėti prie visų atitinkamų komplikacijų. Horizontalios linijos žymi leukocitų medianą. KN = kvėpavimo nepakankamumas

Per pirmąjį gydymo mėnesį mirė dešimt ligonių (5%). Aštuoni iš jų buvo vyresni nei vienerių metų, o septyniems iš jų buvo diagnozuota T-ŪLL. Šeši iš dešimties ligonių mirė dėl kraujavimo į smegenis (N=5) arba dėl masyvių leukeminių intrasmegeinių infiltratų, sukėlusių antrinę smegenų edemą ir smegenų kamieno strigimą (N=1). Dviems iš šių šešių ligoniams gydymas kortikosteroidais buvo atidėtas dėl bandymų atlikti leukaferozės procedūrą. Likusieji keturi ligoniai mirė dėl septinių komplikacijų neutropenijos metu. Kaulų čiulpai 15 chemoterapijos dieną buvo ištirti dviems iš šių keturių ligonių. Abiejų ligonių aplastiniuose kaulų čiulpuose rasta >25% leukeminių blastų.

6.3.2 Pradinis gydymas ir naviko lizės sindromas

Bendrų rekomendacijų, kokios pradinės gydymo taktikos laikytis diagnozavus ŪLL ir radus hiperleukocitozę, Šiaurės ir Baltijos šalyse iki šiol nebuvo, todėl šiems ligoniams taikytas pradinis gydymas labai skyrėsi priklausomai nuo centro, kuriame buvo gydomas ligonis.

Iš viso 36 ligoniams (16%) buvo atliktos pakaitinės transfuzijos (N=24) arba leukaferozės procedūros (N=12). Ligoniams, kuriems kaip pirmas gydymo metodas buvo taikyta mechaninė citoredukcija (N=15) leukemijos gydymas chemoterapija buvo pradamas vėliau, negu likusiems ligoniams (N=191). Laiko trukmės nuo hospitalizavimo iki gydymo pradžios mediana (75% intervalas) atitinkamai buvo 1.5 (1.0-2.4) ir 1.0 (0-2.0) dienos ($p=0.009$).

NLS išsivystė 27 ligoniams (12%): 5 kūdikiams, 1 vyresniam nei 1 m. pre-B ŪLL sergančiui vaikui ir 21 T-ŪLL sergantiems vaikams. Keturiems išsivystė laboratorinis NLS, likusiems 23 ligoniams išsivystė klinikinis NLS. Ligoniu, kuriems išsivystė NLS, pradinė šlapimo rūgšties koncentracija buvo reikšmingai didesnė negu ligoniu, kuriems NLS neišsivystė tiek bendrai visoje kohortoje (mediana (75% intervalas) atitinkamai 652 (519-1243) ir 460 (270-676) $\mu\text{mol/L}$; $p<0.001$), tiek tarp T-ŪLL sirgusių vaikų (mediana (75% intervalas) atitinkamai 661 (533-1486) ir 490 (279-666) $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$)). Vaikų, mirusių dėl NLS sukeltų komplikacijų, nebuvo.

Ligoniams, kuriems išsivystė NLS ir kuriems NLS neišsivystė, pradinės kortikosteroidų dozės (apskaičiuotos ekvivalentiškai prednizolono dozei) reikšmingai nesiskyrė. Prednizolono dozės mediana (75% ribos) atitinkamai buvo 9,2 (1,7-43,5), ir 12,3 (2,7-52,3) $\text{mg/m}^2/24$ valandas ($p = 0.19$).

Daugiamatės logistinės regresinės analizės būdu nustatyta, kad pradinė šlapimo rūgšties koncentracija buvo vienintelis reikšmingas NLS išsivystymo rizikos veiksnys (tikimybių santykis (95% pasikliautinis intervalas): 1.005 (1.001-1.008), $p=0.009$). Tuo tarpu amžius, pradinis LS, pradinė laktatdehidrogenazės koncentracija, trukmė iki chemoterapijos, pradinė kortikosteroidų dozė ar mechaninės citoredukcijos procedūra nebuvo reikšmingai susiję su NLS išsivystimu.

Taigi, tyrimas parodė, kad ŪLL sergantiems vaikams didžiausią riziką kelia naviko tūris, pasireiškęs hiperleukocitoze, tuo tarpu sunkių komplikacijų, sukeltų naviko lizės sindromo, galima išvengti taikant šiuolaikinius simptominio gydymo metodus. Remiantis šio tyrimo rezultatais nuspręsta, kad diagnozavus ŪLL ir hiperleukocitozę būtina pradėti ŪLL gydymą chemoterapija per pirmas 24 valandas. Sudarytos bendros Šiaurės ir Baltijos šalių centrams skirtos rekomendacijos dėl pradinės gydymo taktikos ŪLL ligoniams su hiperleukocitoze, kuriems yra didelė NLS išsivystymo rizika ($LS >100 \times 10^9/L$).

7. Išvados

1. Tiriamuoju laikotarpiu iki 15 m. amžiaus vaikų ŪLL epidemiologiniai ir klinikiniai požymiai Lietuvoje buvo analogiški kitų vaikų ŪLL tyrimo grupių skelbiamiems rezultatams. Tiriamojo laikotarpio pradiniais etapais vaikų ŪLL gydymo rezultatai Lietuvoje buvo reikšmingai blogesni už didelių tarptautinių grupių skelbiamus rezultatus. Įsitraukus į tarptautinį gydymo protokolą vaikų ŪLL gydymo rezultatai Lietuvoje priartėjo prie išsivysčiusių šalių vaikų ŪLL tyrimo grupių skelbiamų rezultatų.
2. LS buvo reikšmingas rizikos veiksnys tiek pre-B ŪLL, tiek T-ŪLL ligoniams, kuriems pradinis LS buvo $\geq 100 \times 10^9/L$, tačiau tik tais atvejais, kai atsakas į gydymą buvo lėtas.
3. Nustatytas absoliutus ankstyvų komplikacijų rizikos padidėjimas 1,5 karto su kiekvienu LS padidėjimu $100 \times 10^9/L$.
4. Ligoniams su hiperleukocitoze ($LS \geq 200 \times 10^9/L$) didelis leukocitų skaičius, o ne naviko lizės sindromas buvo pagrindinis ankstyvo mirtingumo rizikos veiksnys. Vėliau pradėtas specifinis ŪLL gydymas ar sumažintos pradinės chemopreparatų dozės galėjo turėti neigiamos reikšmės ankstyvų mirčių išsivystymui.
5. Norint sumažinti ankstyvą mirtingumą specifinį leukemijos gydymą reikia pradėti per pirmas 24 valandas. Sudarytos bendros Baltijos ir Šiaurės šalių centrams skirtos rekomendacijos dėl pradinės ligonių su ŪLL ir hiperleukocitoze bei didele naviko lizės išsivystymo rizika ($LS \geq 100 \times 10^9/L$), gydymo taktikos.

8. Abstract in English

Leukemia is a cancer of bone marrow and peripheral blood characterized by dysregulated clonal expansion of immature lymphoid or myeloid progenitor cells that are blocked at a particular stage of differentiation. Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) is an object of this dissertation.

Survival rates in childhood ALL now reach almost 90% by the best contemporary treatment protocols. However, studies on epidemiology and survival rates in Lithuania were missing.

White blood cell count (WBC) at diagnosis had been considered as one of the strongest independent predictors of response to therapy and risk of relapse and had accordingly been used for treatment stratification in many international treatment protocols. As new prognostic factors have emerged, such as prognostic karyotypes and early assessment of treatment response at the level of minimal residual disease (MRD), WBC started to lose its independent prognostic significance. Studies evaluating independent prognostic impact of WBC in the contemporary treatment protocols were missing.

Very high WBC ($\geq 200 \times 10^9/L$) at the time of diagnosis itself is associated with high risk of early morbidity and mortality since it may cause multi-organ dysfunction both by hyperviscosity and leukostasis in microcirculation or by severe metabolic derangements, which occur when rapid and extensive cell lysis of massive amount of blasts is induced by antileukemic therapy. Large clinical studies analyzing the rates of early morbidity and mortality as well as clear guidelines for initial management of such patients were missing.

The primary aim of this dissertation was to improve survival rates of childhood ALL in Lithuania by joining an international treatment protocol. Secondary aim was to explore biological background and prognostic impact of high WBC in childhood ALL on early events and long-term survival after adjustment for other well-known prognostic factors.

The work presented in this dissertation describes three studies into which 3159 childhood ALL patients treated in 1992–2012 in Lithuania or the Nordic countries were included.

The population-based long-term treatment results of childhood ALL in Lithuania in 1992–2012 were analyzed and the benefits of joining a prospective clinical trial were evaluated in Study I. Epidemiological and clinical findings in Lithuania were in consistence with the findings by other childhood ALL study groups. In the earliest two study periods (1992–2002) cure rates of childhood ALL in Lithuania were significantly inferior to those reported by large childhood ALL study groups. However, progressive improvement was observed over time. The 5-year pEFS improved from 50±4% in 1992–1996 to 71±4% in 2003–2008 (pooled $p < 0.001$). After joining an international treatment protocol survival rates of childhood ALL in Lithuania approached to those in Western European countries.

The role of WBC as a surrogate marker of both the leukemic clone and host characteristics was explored in Study II in the retrospective population-based study of 2666 Nordic patients as an independent predictor of risk of relapse in contemporary ALL treatment protocols when adjusting for other prognostic features. WBC remained as a risk factor to have a significantly poorer prognosis both for BCP and T-ALL patients with a $WBC \geq 100 \times 10^9/L$, but only among slow-responding patients ($MRD \geq 10^{-3}$ at the end of induction). A 1.5-fold absolute increased risk of early complications with every WBC increase of $100 \times 10^9/L$ was demonstrated for patients with hyperleukocytosis ($\geq 200 \times 10^9/L$). Very high WBC itself, but not tumor lysis syndrome revealed to be the main threat for early mortality in patients with hyperleukocytosis ($\geq 200 \times 10^9/L$). Delay in initial antileukemic therapy or dose reduction of antileukemic agents could contribute to the development of early deaths.

Start of antileukemic treatment within the first 24 hours for patients with hyperleukocytosis is necessary to possibly reduce early mortality rate. Based on the results of Study III, the Nordic/Baltic guidelines for initial treatment of ALL patients with hyperleukocytosis and a high risk for the development of tumor lysis syndrome ($WBC \geq 100 \times 10^9/L$) were conducted.

9. Literatūros sąrašas

1. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75:2186-2195.
2. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer* 2008;112:416-432.
3. Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:957-963.
4. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* 2000;14:2223-2233.
5. Maloney KW, Shuster JJ, Murphy S, et al. Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994. *Leukemia* 2000;14:2276-2285.
6. Pui CH, Boyett JM, Rivera GK, et al. Long-term results of Total Therapy studies 11, 12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *Leukemia* 2000;14:2286-2294.
7. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster. *Leukemia* 2000;14:2205-2222.
8. Silverman LB, Declerck L, Gelber RD, et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). *Leukemia* 2000;14:2247-2256.
9. Tsuchida M, Ikuta K, Hanada R, et al. Long-term follow-up of childhood acute lymphoblastic leukemia in Tokyo Children's Cancer Study Group 1981-1995. *Leukemia* 2000;14:2295-2306.
10. Kamps WA, Veerman AJ, van Wering ER, et al. Long-term follow-up of Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG) protocols for children with acute lymphoblastic leukemia, 1984-1991. *Leukemia* 2000;14:2240-2246.
11. Gustafsson G, Schmiegelow K, Forestier E, et al. Improving outcome through two decades in childhood ALL in the Nordic countries: the impact of high-dose methotrexate in the reduction of CNS irradiation. Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology (NOPHO). *Leukemia* 2000;14:2267-2275.
12. Conter V, Arico M, Valsecchi MG, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) acute lymphoblastic leukemia studies, 1982-1995. *Leukemia* 2000;14:2196-2204.
13. Escherich G, Horstmann MA, Zimmermann M, Janka-Schaub GE. Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82,85,89,92 and 97. *Leukemia* 2010;24:298-308.
14. Conter V, Arico M, Basso G, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:255-264.

15. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 2010;24:320-334.
16. Stary J, Jabali Y, Trka J, et al. Long-term results of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic. *Leukemia* 2010;24:425-428.
17. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24:265-284.
18. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:371-382.
19. Krishnan S, Wade R, Moorman AV, et al. Temporal changes in the incidence and pattern of central nervous system relapses in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on four consecutive Medical Research Council trials, 1985-2001. *Leukemia* 2010;24:450-459.
20. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 2010;24:285-297.
21. Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:345-354.
22. Pritchard-Jones K. Clinical trials for children with cancer in Europe - still a long way from harmonisation: a report from SIOP Europe. *Eur J Cancer* 2008;44:2106-2111.
23. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000;95:3310-3322.
24. Rageliene L, Savinas A, Sauliene B, et al. Vaiku umines leukozes gydymo rezultatai gydant pagal BFM schemas. *Medicina* 1995;31:483-490.
25. Savinas A, Rageliene L, Sauliene B, et al. Vaiku umines lekozės recidyvai ir jų gydymo rezultatai. *Medicina* 1995;31:491-496.
26. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339:605-615.
27. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994;84:3122-3133.
28. Hann I, Vora A, Richards S, et al. Benefit of intensified treatment for all children with acute lymphoblastic leukaemia: results from MRC UKALL XI and MRC ALL97 randomised trials. UK Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia. *Leukemia* 2000;14:356-363.
29. Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. 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* 2012;30:1663-1669.

30. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109:896-904.
31. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111:4477-4489.
32. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008;26:1496-1503.
33. Riehm H, Gadner H, Henze G, et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Haematol Blood Transfus* 1990;33:439-450.
34. Lund B, Asberg A, Heyman M, et al. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:551-559.
35. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000;39:1-18.
36. Porcu P, Farag S, Marcucci G, et al. Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher* 2002;6:15-23.
37. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, et al. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:10-15.
38. Zonfrillo MR. Management of pediatric tumor lysis syndrome in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27:497-504.
39. Rageliene L. Insulinazes inhibitoriu aktyvumas vaiku, serganciu umine limfoblastine leukemija, kraujyje (Activity of inhibition of insulin metabolism in the blood of children with acute lymphoblastic leukemia). In: 1988.
40. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fifth Edition. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fifth Edition; 2011. p 518-566.
41. Zukauskaitė R, Satkute S, Rageliene L, Kurtinaitis J. Vaiku piktybiniai navikai Lietuvoje 1988-2002 metais (Childhood cancer in Lithuania in 1988-2002). *Sveikatos mokslai* 2005;15:8-11.
42. Rutkauskaitė V, Rageliene L. Vaiku, mirusiu nuo umines leukemijos 2001-2005 metais Vilniaus universiteto vaiku ligonineje, mirties priezastys (Death causes of children treated for acute leukemia in Vilnius University Children Hospital in 2001-2005). *Pediatrica* 2007;51-58.
43. Gudleviciene Z, Rageliene L. Kolonijas stimuluojanciu faktoriu poveikis vaiku, serganciu kraujo ligomis, hemopoezei (Effect of the colony stimulating factors on hemopoiesis of children treated for hematological diseases). *Medicina* 1999;35.
44. Karalkeviciene E, Rageliene L, Savinas A. Vaiku neuroleukemija (Childhood central nervous system leukemia). *Gydymo menas* 2001;70:35-37.
45. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer* 2009;45:992-1005.

46. National cancer institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. In: 2013.
47. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11.
48. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9:1783-1786.
49. Schrappe M, Moricke A, Reiter A, et al. Key Treatment Questions in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results in 5 Consecutive Trials Performed by the ALL-BFM Study Group From 1981 to 2000. *Klin Padiatr* 2013;225:S62-S72.
50. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, et al. Risk group assignment differs for children and adults 1-45 yr with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol. *Eur J Haematol* 2013;90:404-412.
51. Vaitkeviciene G, Forestier E, Hellebostad M, et al. High white blood cell count at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia: biological background and prognostic impact. Results from the NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies. *Eur J Haematol* 2011;86:38-46.
52. Schrappe M, Nachman J, Hunger S, et al. 'Educational symposium on long-term results of large prospective clinical trials for childhood acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 2010;24:253-254.
53. Statistics Lithuania 2. Official statistics portal. <http://osp.stat.gov.lt/en/rodikliai5>. In: 2013.
54. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342:998-1006.
55. Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2004;125:552-559.
56. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, et al. Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17, and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (> 50 chromosomes). *J Clin Oncol* 2000;18:1876-1887.
57. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, et al. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. *Leukemia* 2005;19:734-740.

9. Publikacijų sąrašas

Publikacijos disertacijos tema

- **Vaitkevičienė G**, Heyman M, Jonsson OG, Lausen B, Harila-Saari A, Stenmarker M, Taskinen M, Žvirblis T, Åsberg A, Ragelienė L and Schmiegelow K. Early morbidity and mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia with very high white blood cell count. *Leukemia*. 2013 (Epub ahead of print).
- **Vaitkevičienė G**, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Jonsson OG, Lähteenmäki PM, Rosthoj S, Söderhäll S and Schmiegelow K. On behalf of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). High white blood cell count at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia: biological background and prognostic impact. Results from the NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies. *Eur J Haematol*. 2011; 86: 38-46. (Publikacija)
- **Vaitkevičienė G**, Ragelienė L. Naviko lizės sindromas ir inkstų funkcijos nepakankamumas vaikams, sergantiems ūmine leukemija ir solidiniais navikais [Tumor lysis syndrome and renal impairment in children with acute leukemia and solid tumors]. *Medicinos teorija ir praktika* 2011; 18(1): 112-117. Article in Lithuanian. (Publikacija)
- **Vaitkevičienė G**, Matuzevičienė R, Stoškus M, Žvirblis T, Ragelienė L, Schmiegelow K. Cure results of childhood acute lymphoblastic leukemia in Lithuania and the benefit of joining the international collaboration. (Rankraštis, parengtas spaudai)

Publikacijos ne disertacijos tema

- Coenen EA, Zwaan CM, Reinhardt D, Harrison CJ, Haas OA, de Haas V, Mihál V, De Moerloose B, Jeison M, Rubnitz JE, Tomizawa D, Johnston D, Alonzo TA, Hasle H, Auvrignon A, Dworzak M, Pession A, van der Velden VHJ, Swansbury J, Wong K, Terui K, Savasan S, Winstanley M, **Vaitkeviene G**, Zimmermann M, Pieters R and van den Heuvel-Eibrink MM. Pediatric acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13): a distinct clinical and biological entity, a collaborative study by the International-Berlin-Frankfurt-Munster AML-study group. *Blood* 2013 (Epub ahead of print)
- Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Bernell P, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, Holm MS, Hulegårdh E, Klausen TW, Marquart HV, Jónsson OG, Nielsen OJ, Quist-Paulsen P, Taskinen M, **Vaitkeviene G**, Vettenranta K, Åsberg A, Schmiegelow K. Risk group assignment differs for children and adults 1-45 yr with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol. *Eur J Haematol* 2013 90(5):404-12. (Publikacija)
- Simanauskiene E, Daugelaviciene V, Laurinavicius A, Mickys U, Simonyte V, **Vaitkeviene G**, Verkauskas G. Unilateral hydronephrosis and renal damage after acute leukemia. *Case Rep Med*. 2012; Epub 2012 Apr 3. (Publikacija)
- Ragelienė L, **Vaitkevičienė G**, Tamašauskaitė I. Vaikų ne Hodžkino limfoma. Ilgalaikė 1990-2008 metų laikotarpio Vilniaus universiteto vaikų ligoninės Onkohematologijos skyriaus patirtis. [Childhood non-Hodgkin lymphoma treated in 1990-2008 at Vilnius University Children's Hospital, Center for Oncology and Haematology. Long-term single-institution experience]. *Visuomenės sveikata*, 2011 Nr. 3(54):43-50. Article in Lithuanian (Publikacija)

GYVENIMO APRAŠYMAS

Asmeniniai duomenys. Goda Vaitkevičienė, gim. 1972-03-30.

Išsilavinimas:

1996 baigtas Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

1996 - 1999 Vaikų ligų ir vaikų hematologijos rezidentūra

1998 išlaikytas vaikų ligų egzaminas Vilniaus universitete

1999 išlaikytas vaikų hematologijos egzaminas Vilniaus universitete

2009 spalio - 2013 spalio mėn. Vilniaus universiteto doktorantė

2009 sausio - 2013 birželio mėn. mokslinis darbas doktorantūros metu Kopenhagos universitetinės ligoninės, Rigshospitalet, vaikų onkologinių ligų laboratorijoje (Bonkolab) vadovaujant prof. Kjeld'ui Schmiegelow'ui

Pagrindiniai tobulinimosi kursai

2002 m. gegužės – liepos mėn. stažuotė Vroclavo medicinos universiteto vaikų ligoninės kaulų čiulpų transplantacijos poskyryje, Vroclave, Lenkijoje

2002 m. gegužės mėn. Zalcburgo – Filadelfijos vaikų ligoninės (JAV) organizuotas seminaras vaikų hematologijos/onkologijos klausimais Zalcburge, Austrijoje

2004 m. balandžio mėn. Tarptautinio medicinos studijų pažengusiems centro (*International Center of Advanced Studies in Health Sciences and Services - ICAS*) surengti kursai "Kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija: naujausi pasiekimai, metodai ir perspektyvos" Ulmo universitetas, Ulmas, Vokietija

2003 – 2005 m. Šiaurės šalių vaikų onkohematologų draugijos (*Nordic Society for Paediatric Oncology and Haematology – NOPHO*) kursų ciklas vaikų onkologijos ir hematologijos klausimais

2005 – 2007 m. Baltijos šalių vaikų onkologų ir hematologų draugijos organizuotas tobulinimosi ciklas vaikų onkologijos ir hematologijos klausimais

2007 - 2008 m. specialus Europos vėžio draugijų federacijos (*Federation of European Cancer Societies - FECS*) projektas "Komandinis slaugytojų ir gydytojų darbas vaikų onkologijoje - specialus projektas". Bendras Tarptautinės vaikų onkologų draugijos (SIOP) ir Europos vaikų slaugytojų, dirbančių onkologijos srityje, draugijos (EONS) projektas .

2010 m. birželio mėn. 15-17 d. Danijos informacinių technologijų mokymo ir mokslinių tyrimų centro organizuoti kursai "Regresinė ir išgyvenamumo analizė naudojantis SPSS programa"

2010 m. lapkričio mėn. 10-12 d. Kursai doktorantams vaikų onkologijos ir hematologijos klausimais. Aarhuso universitetas, Danija

2011 m. spalio mėn. 13-15 d. NOPHO vaikų onkologijos ir hematologijos kursai specialistams. Kopenhaga, Danija

2013 m. sausio 20-25 d. Kursai doktorantams "2 ½ dienos intensyvūs rašymo anglų kalba kursai medikams" Kopenhagos universitetas, Sveikatos mokslų fakultetas

Profesinis patyrimas

Nuo 2002 m. gydytoja vaikų onkologė/hematologė Vaikų ligoninės, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo, Onkohematologijos centro ir skyriaus Kaulų čiulpų transplantacijos poskyryje.

2009 m. sausis – 2013 m. birželis 50% laiko Kopenhagos universiteto ligoninės, Rigshospitalet, vaikų ir paauglių klinikoje klinikine asistente, Kopenhaga, Danija

Mokslinių interesų sritis : Vaikų ūminė limfoblastinė leukemija

Kita veikla:

1. Vaikų ŪLL gydymo protokolo NOPHO ALL-2008 pagrindinė tyrėja Lietuvoje nuo 2009 –
2. NOPHO ALL-2008 protokolo Gydymo komplikacijų grupės narė nuo 2011-
3. NOPHO ŪLL Recidyvų grupės narė nuo 2013-
4. Viena iš Baltijos šalių vaikų onkologų ir hematologų draugijos (BSPOH) steigėjų. Generalinė sekretorė 2005-2008 m. Valdybos narė nuo 2008-
5. Lietuvos Vaikų onkologų ir hematologų draugijos Valdybos narė nuo 2011-
6. Europos kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos draugijos (EBMT) narė nuo 2002 - .

PADĖKA

Šios disertacijos nebūčiau parašiusi be daugelio žmonių Lietuvoje ir Šiaurės šalyse pagalbos.

Pirmiausia norėčiau išreikšti padėką savo pirmiesiems mokytojams - buvusiam vaikų onkologijos ir hematologijos skyriaus vedėjui Aleksandriui Savinui ir savo disertacijos vadovei doc. Linai Ragelienei, kurie pirmieji parodė man, kokia įdomi ir neišsemiama yra vaikų onkohematologija. Linai Ragelienei noriu padėkoti už tai, kad visą laiką skatino tobulėti klinikiniame ir moksliniame darbe, už įdomias diskusijas, daugybę naujų idėjų, už tai, kad visada manim pasitikėjote ir palaikėte.

Noriu ypač padėkoti antrajam savo disertacijos vadovui Kjeld'ui Schmiegelow'ui, kuris priėmė mane į savo mokslinių tyrimų grupę ir įtraukė į be galo įdomų klinikinių tyrimų ir mokslinių diskusijų pasaulį; mokė, kad norint pasiekti mokslinių rezultatų reikia atsisakyti standartinio mąstymo; už aiškias ir tikslias kritines pastabas, už nuolatinį pasitikėjimą manimi ir už tai, kad privertė mane tikėti savim.

Esu dėkinga visoms savo skyriaus kolegėms ir geroms draugėms Ramunei Pasaulienei, Vilmai Rutkauskaitei, Sigitai Stankevičienei, Valentinai Daugelavičienei, Indrei Tamulienei, Sonatai Trakymienei, Jelenai Rascon, Gražinai Kleintienei, visoms skyriaus ir KČTP slaugytojoms, už tai, kad jūs visada pasiryžę priimti naujas idėjas, už jūsų kritines, bet visada konstruktyvias pastabas, o ypač už pagalbą ir palaikymą pačiais sunkiausiais momentais.

Esu dėkinga Tadiui Žvirbliui už diskusijas medicinos statistikos klausimais, ir tikiuosi tęsti bendradarbiavimą ateityje. Džiaugiuosi, kad tėkmės citometrijos laboratorija, vadovaujama Rėdos Matuzevičienės ir molekulinės genetikos laboratorija, vadovaujama Mindaugo Stoškaus, palaikė idėją prisijungti prie NOPHO ALL protokolo. Esu dėkinga už glaudų bendradarbiavimą Laimonui Griškevičiui ir kolegoms suaugusiųjų hematologams.

Labai dėkoju doc. V. Panavienei, prof. A. Jankauskienei ir prof. V. Usoniui už paaukotą laiką skaitant mano disertacijos rankraštį ir kritines pastabas. Be to, disertacijos nebūčiau parašiusi be Vaikų ligoninės, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo ir

onkohematologijos skyriaus administracijos paramos, kuri leido man naudotis lanksčiu darbo grafiku.

Ačiū savo naujiesiems draugams ir kolegoms, ypač Michaeliui, Mettei, Louisei Borst, Louisei Rold Helt, Tinai, Jackui, Jakobui, Raheeliui ir visiems kitiems iš vaikų onkologinių ligų mokslinių tyrimų laboratorijos (Bonkolab) už labai šiltą ir draugišką atmosferą. Pasiilgsiu diskusijų Literatūros klube ir bendrų penktadieninių pusryčių.

Norėčiau išreikšti savo padėką visiems NOPHO kolegoms, ypač Jukkai Kanervai ir komplikacijų grupei bei Arjai Harila-Saari ir farmakologijos grupei už puikią atmosferą susirinkimų metu ir diskusijas, kurių metu sužinojau dalykų, kurių nežinojau, kad nežinau. Dėkoju visiems savo straipsnių bendraautoriams, kurių kritinės pastabos padėjo man mokytis ir tobulėti.

Ypač šiltai dėkoju visiems Šiaurės šalių vaikų onkologijos/hematologijos skyrių gydytojams ir slaugytojoms, kurie labai padėjo renkant duomenis ir tikrai domėjosi atliekamais tyrimais. Labai dėkoju visiems vaikams ir jų šeimoms Lietuvoje, kurie sutiko dalyvauti tyrimuose vaikų, kurie bus gydomi dėl ŪLL ateityje, labui.

Noriu padėkoti visiems savo draugams tiesiog už tai, kad jie yra geri draugai, o ypač Akvilei, be kurios pagalbos mano kelionės į Kopenhagą būtų buvę žymiai labiau koplikuotos.

Galiausiai, esu dėkinga savo tėvams ir sesei Mantei, kurie visada mane palaikė. Su didele meile dėkoju savo vyrui Andriui ir dukroms Mortai, Gustei ir Paulei, kurie visada manim tikėjo, rūpinosi namais, kai buvau išvažiavusi, ir kartojo: "Mama, tu tiesiog daryk tai, kas tavo manymu yra svarbu".

Dėkoju už paramą Lietuvos mokslo tarybai, Danijos vaikų vėžio fondui, Otto Christensen fondui, Vilniaus universitetui, Kopenhagos universiteto ligoninei Rigshospitalet ir vaikų ligoninei, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialui.