

Toksičnost asparaginaze u liječenju djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom

Nadarević, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:789743>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
MENADŽMENT U SESTRINSTVU

Nikolina Nadarević

**TOKSIČNOST ASPARAGINAZE U LIJEČENJU DJECE S AKUTNOM
LIMFOBLASTIČNOM LEUKEMIJOM**

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF HEALTH STUDIES
GRADUATE UNIVERSITY STUDY OF NURSING

Nikolina Nadarević

**ASPARAGINASE TOXICITY THE TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE
LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA**

Master thesis

Rijeka, 2023.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici prof.dr.sc.prim. Jeleni Roganović na inspiraciji i motivaciji u kojoj sam mogla ostvariti svoj potencijal. Svojim stručnim vodstvom, s puno strpljenja i razumijevanja, uvelike je unaprijedila kvalitetu ovog rada.

Hvala kolegicama sa Zavoda na podršci i poticanju da svoje fakultetsko obrazovanje privedem kraju.

Veliko hvala mojoj obitelji na nesebičnoj podršci tijekom studiranja. Hvala Leu što je bio uz mene za vrijeme svih težih i lakših dana koji su pratili tijek studija.

Mentor rada: prof. dr. sc. prim. Jelena Roganović, dr. med.

Diplomski rad je obranjen dana _____ na Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.
2. izv. prof. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.
3. prof. dr. sc. Jelena Roganović, dr. med.

Izveštće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	FZSRI
Studij	Sveučilišni diplomski Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu
Vrsta studentskog rada	Diplomski rad
Ime i prezime studenta	Nikolina Nadarević
JMBAG	0351003108 (2220011)

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	Toksičnost asparaginaze u liječenju djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom
Ime i prezime mentora	Prof.dr.sc.prim. Jelena Roganović, dr.med.
Datum predaje rada	12. prosinca 2023.
Identifikacijski br. podneska	2256014937
Datum provjere rada	11. prosinca 2023.
Ime datoteke	Nikolina.docx
Veličina datoteke	1.82M
Broj znakova	72679
Broj riječi	11549
Broj stranica	75

Podudarnost studentskog rada:

Podudarnost (%)	
Ukupno	9%

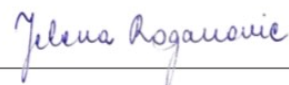
Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	Rad zadovoljava uvjete izvrsnosti
Datum izdavanja mišljenja	11. prosinca 2023
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum

11.12.2023.

Potpis mentora



KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA

ETIČKO POVJERENSTVO

Krešimirova 42, 51000 Rijeka,

Tel: +385 (0)51 658-808, Fax: +385 (0)51 658-502

KBCri

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA

ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA

Predmet: istraživanje u svrhu izrade diplomskog rada

Toksičnost asparaginaze u liječenju djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom

Glavni istraživač: Nikolina Nadarević, bacc.med.techn.
Mentor: prof.dr.sc. Jelena Roganović, dr.med.

Mjesto istraživanja: KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju, Zavod za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku

Pregledani dokumenti:

- Zamolba
- Sažetak diplomskog rada
- Suglasnost predstojnice Klinike za pedijatriju
- Suglasnost mentora

PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA: ODOBRENO

NA SJEDNICI SUDJELOVALI:

prof.dr.sc. Neda Smiljan Severinski, dr.med.

izv.prof.prim.dr.sc. Dean Markić, dr.med.

prof.prim.dr.sc. Danko Bakarčić, dr.med.

izv.prof.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.

Klasa: 003-05/23-1/100
Ur.broj: 2170-29-02/1-23-2

Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka:
Predsjednica Povjerenstva
prof.dr.sc. Neda Smiljan Severinski, dr.med.



Rijeka, 30. kolovoza 2023.g.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Akutna limfoblastična leukemija u djece	1
1.2. Epidemiologija i etiologija	1
1.3. Klinička slika	1
1.4. Dijagnoza.....	2
1.5. Klasifikacija	2
1.6. Stratifikacija u grupe rizika	3
1.7. Liječenje.....	4
1.8. Asparaginaza	6
1.8.1. Mehanizam djelovanja	6
1.8.2. Pripravci i način primjene	7
1.8.3. Toksičnost asparaginaze	9
1.8.4. Hipersenzitivnost.....	9
1.8.5. Hepatotoksičnost.....	10
1.8.6. Tromboza	10
1.8.9. Pankreatitis	11
1.8.10. Encefalopatija	11
1.8.11. Hiperglikemija	12
1.8.12. Hipertrigliceridemija	12
2. CILJEVI I HIPOTEZE	13
3. ISPITANICI I METODE	14
3.1. Ispitanici	14
3.2. Postupak i instrumentarij	14
3.3. Statistička obrada podataka	14
3.4. Etički aspekti istraživanja.....	15
4. REZULTATI.....	16

5. RASPRAVA.....	50
6. ZAKLJUČAK	56
7. LITERATURA.....	57
8. PRIVITCI.....	60
8.1. PRIVITAK A: ALL IC-BFM 2009 protokol	60
8.2. PRIVITAK B: Skala Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za određivanje težine toksičnosti.....	61
8.3. PRIVITAK C: Popis ilustracija	63
9. ŽIVOTOPIS	65

POPIS KRATICA

ALL = akutna limfoblastična leukemija

ALL IC-BFM = Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental Berlin-Frankfurt-Münster

ALP = alkalna fosfataza

ALT = alanin aminotransferaza

AST = aspartat aminotransferaza

DCOG ALL-11 = Dutch Childhood Oncology Group for children and adolescents (1-19 year) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia

E. coli = Escherichia coli

ELISA = enzimski povezan imunosorbentni test (*eng. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

FAB = Francusko-američko-britanska kooperativna grupa

FISH = fluorescentna *in situ* hibridizacija

HR = visoki rizik (*eng. high risk*)

IBIS = Integrirani bolnički informacijski sustav

IR = intermedijarni rizik

IU = internacionalna jedinica (*eng. international unit*)

KBC = Klinički bolnički centar

MRD = minimalna rezidualna bolest (*eng. minimal residual disease*)

PCR = reakcija lančane polimeraze

PEG = pegiliran

SR = standardni rizik

VLDL = lipoproteini vrlo male gustoće (*eng. very low density lipoproteins*)

WHO = Svjetska zdravstvena organizacija (*eng. World Health Organization*)

SAŽETAK

Uvod: Asparaginaza je osnovna komponenta kemoterapijskih protokola za liječenje pedijatrijske akutne limfoblastične leukemije (ALL) i ključan citostatik za postizanje 5-godišnje stope preživljenja oko 90% u razvijenim zemljama. Primjena asparaginaze udružena je sa značajnom toksičnošću. Cilj rada je ispitati učestalost, vrstu i intenzitet toksičnih učinaka asparaginaze te njihov utjecaj na konačni ishod liječenja.

Materijali i metode: U istraživanje je uključeno 33 djece (21 dječak i 12 djevojčica) s novodijagnosticiranom ALL, prosječne dobi $5,95 \pm 3,45$ godina, koja su liječena na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2022. godine. U svih bolesnika provedena je kemoterapija prema ALL IC-BFM 2009 protokolu.

Rezultati: Primjena asparaginaze je udružena sa čestom i značajnom toksičnošću. Najučestaliji toksični učinci asparaginaze su poremećaji koagulacije (hipofibrinogenemija i deficit antitrombina III), hiperglikemija, hipoalbuminemija, hiperbilirubinemija i transaminitis. Reakcije preosjetljivosti prisutne su u gotovo trećine pacijenata s ALL. Nema razlike u ukupnoj toksičnošću između različitih formulacija asparaginaze. Toksičnost nije bila udružena s nepotpunom terapijom.

Zaključak: Toksičnost asparaginaze je značajna, ali ne utječe na konačan ishod liječenja djece s ALL ako nije udružena s nepotpunom primjenom lijeka. U svakoj odluci o prekidu terapije asparaginazom treba uvijek procijeniti individualni rizik toksičnosti zbog nastavka terapije od rizika recidiva.

Ključne riječi: asparaginaza; akutna limfoblastična leukemija; toksičnost; djeca

SUMMARY

Introduction: Asparaginase is a basic component of chemotherapy protocols for the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL), and a crucial cytotoxic drug to achieve a 5-year survival rate of 90% in developed countries. The administration of asparaginase is associated with significant toxicity. The aim of the study is to examine the frequency, type, and intensity of the toxic effects of asparaginase, and their impact on the outcome.

Materials and methods: The study included 33 children (21 boys and 12 girls) with the newly diagnosed ALL, with median age $5,95 \pm 3,45$ years, who were treated at the Division of Hematology, Oncology and Clinical genetics, Department of Pediatrics, Clinical Hospital Centre Rijeka, from January 1st, 2013, to December 31st, 2022. All patients were treated according to ALL IC-BFM 2009 protocol.

Results: The administration of asparaginase is associated with frequent and significant toxicity. The commonest toxic effects include coagulation disorders (hypofibrinogenemia and antithrombin III deficiency), hyperglycemia, hypoalbuminemia, hyperbilirubinemia, and transaminitis. Hypersensitivity reactions were present in almost one third of patients. No difference in the overall toxicity was found between different formulations of asparaginase. Asparaginase-related toxicity was not associated with incomplete administration of the drug.

Conclusion: Asparaginase has a significant toxicity, but does not influence the treatment outcome in children with ALL if not associated with insufficient exposure to the drug. In any decision to discontinue asparaginase therapy, the individual risk of toxicity due to the continuation of therapy should always be assessed against the risk of relapse.

Key words: asparaginase; acute lymphoblastic leukemia; toxicity; children

1. UVOD

1.1. Akutna limfoblastična leukemija u djece

Akutna limfoblastična leukemija (akutna limfatična leukemija, ALL) je zloćudna bolest karakterizirana nekontroliranom proliferacijom abnormalnih, nezrelih limfoidnih stanica (limfoblasta) i zamjenom normalnih stanica hematopoeze u koštanoj srži zloćudnim stanicama. Abnormalna proliferacija i akumulacija klonalne populacije limfoidnih stanica zahvaća koštanu srž, perifernu krv i ekstramedularne organe, posebice meningealne ovojnice, jetru, slezenu, limfne čvorove i gonade (1, 2).

1.2. Epidemiologija i etiologija

ALL je najčešća maligna bolest u djece, s udjelom od oko 25% svih pedijatrijskih neoplazmi (1). Godišnja incidencija ALL iznosi 3,7 – 4,9 slučajeva na 100 000 djece u dobi od 0 do 14 godina, s najvećom učestalosti u djece od 2 do 5 godina. Etiologija nije razjašnjena. Poznata je rijetka udruženost ALL s nasljednim genetskim sindromima i prirođenim imunodeficijencijama te prenatalno podrijetlo. Za izravnu vezu s okolišnim čimbenicima, kao izloženost ionizirajućem zračenju, elektromagnetskim poljima i virusima (Epstein-Barr virus, virus humane imunodeficijencije), roditeljska uporaba alkohola i duhana ili roditeljsko izlaganje kemijskim agensima, nema čvrstih dokaza (1, 3).

1.3. Klinička slika

Djeca s ALL prezentiraju se znakovima i simptomima koji odražavaju infiltraciju koštane srži leukemijskim stanicama i/ili ekstramedularnu bolest. Simptomi su najčešće nespecifični, poput vrućice nejasnog uzroka, umora, gubitka apetita i bolova u kostima. Česti znaci su bljedoća, kožna krvarenja (petehije i modrice) i sklonost infekcijama, a u polovice pacijenata su prisutni limfadenopatija i hepatosplenomegalija. Rijetka inicijalna prezentacija su simptomi leukemijske infiltracije središnjega živčanoga sustava – glavobolja, povraćanje, letargija, kočenje šije i ispadi kranijalnih živaca. Inicijalna zahvaćenost testisa je također rijetka, a prezentira se kao unilateralno bezbolno povećanje testisa (1, 4).

1.4. Dijagnoza

U 80% djece prisutna je anemija i trombocitopenija. Anemija je normokromna i normocitna, s niskim brojem retikulocita. Broj leukocita je povišen u 50% djece, a u razmazu periferne krvi mogu biti prisutni blasti. Povišene serumske razine mokraćne kiseline, laktat dehidrogenaze, kalija, fosfora i kalcija upućuju na sindrom spontane lize tumora. Od ostalih laboratorijskih nalaza česti su ubrzana sedimentacija eritrocita, povišena razina serumskog feritina i jetrenih enzima te hipoalbuminemija. Koagulacijski testovi mogu biti poremećeni (4).

Dijagnoza se postavlja punkcijom koštane srži te citomorfološkom, imunofenotipskom, citogenetičkom i molekularno-genetičkom analizom aspirata srži. Ovim analizama se postavlja dijagnoza podtipa ALL i utvrđuje postojanje specifičnih biljega koji su povezani s prognozom bolesti i određivanjem optimalne terapije. Lumbalna punkcija s citološkom analizom cerebrospinalnog likvora za procjenu zahvaćenosti središnjega živčanoga sustava i primjenu intratekalne kemoterapije najčešće se izvodi kod dijagnostičke punkcije koštane srži.

Radi provjere postojanja ekstramedularne bolesti potrebno je učiniti rendgenogram grudnih organa u dva smjera, ultrazvuk vrata i abdomena (u dječaka i testisa) te fundoskopiju. Za dokumentaciju bazičnog statusa pacijenta obavezna je radiološka snimka ručnog zgloba u dorzovolarnoj projekciji i lumbalne kralješnice u lateralnoj projekciji, elektrokardiogram, ehokardiogram i elektroencefalogram. Ostale pretrage određuju se na osnovu specifičnih simptoma ili znakova bolesti i nejasnih ili pozitivnih nalaza (kompjuterizirana tomografija grudnih organa u slučaju medijastinalne limfadenopatije; magnetska rezonanca mozga u slučaju prisustva blasta u cerebrospinalnom likvoru, retinalne zahvaćenosti ili paralize kranijalnih živaca; magnetska rezonanca osteolitičke lezije) (2, 4).

1.5. Klasifikacija

Pedijatrijska ALL je heterogena grupa bolesti. FAB (FAB = Francusko-američko-britanska kooperativna grupa) klasifikacija dijeli ALL na osnovu morfoloških karakteristika u tri podskupine: L1, L2 i L3. Imunološka klasifikacija se zasniva na ekspresiji antigena stanične membrane i stadiju diferencijacije limfoblasta te dijeli ALL u B-linijske koje čine 85% svih pedijatrijskih ALL (pro-B, common, pre-B i zrela B) i T-linijske s udjelom od 15% pedijatrijskih ALL (pro-T, pre-T, kortikalna T i zrela T). Većina djece s ALL ima B-linijski klon. U trećine bolesnika prisutna je koekspresija mijeloidnih biljega. Istovremenu ekspresiju mijeloidnih i limfoidnih biljega na limfoblastima treba razlikovati od nediferencirane i

bifenotipske leukemije. Numeričke (promjene broja) i strukturne (translokacije, delecije, insercije i inverzije) aberacije kromosoma otkrivaju se u više od 85% pedijatrijskih ALL. Reakcija lančane polimeraze (PCR) i fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH analiza) daju podatke o specifičnim genskim alteracijama malignog kлона. Poznata je udruženost imunofenotipa s kromosomskim abnormalnostima i specifičnim genskim alteracijama te njihov prognostički značaj. Osim bioloških karakteristika ALL, važan prognostički čimbenik je klinički i laboratorijski odgovor na primijenjenu terapiju (1, 3, 4).

1.6. Stratifikacija u grupe rizika

Djeca s ALL se, ovisno o kliničkim i biološkim prognostičkim pokazateljima te odgovoru na kemoterapiju, prema ALL IC-BFM (Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental Berlin-Frankfurt-Münster) 2009 protokolu dijele u tri grupe rizika: grupu standardnog (eng. *SR – standard risk*), srednjeg ili intermedijarnog (eng. *IR – intermediate risk*) i visokog rizika (eng. *HR – high risk*) (Tablica 1). Najveći broj pacijenata pripada srednje rizičnoj grupi (66%), 21% pripada visokorizičnoj grupi, a 13% grupi standardnog rizika. Standardna grupa ima preživljenje veće od 90%, srednje rizična grupa 75 – 80%, a visokorizična grupa 50 – 60% (5).

Tablica 1. Grupe rizika pedijatrijske akutne limfoblastične leukemije (5)

<p>Standardni rizik (SR)</p> <p>Dob kod postavljanja dijagnoze ≥ 1 god < 6 god.</p> <p>Inicijalni broj leukocita $< 20.000/\mu\text{l}$ krvi</p> <p>Apsolutni broj blasta u perifernoj krvi 8. dan $< 1.000/\mu\text{l}$</p> <p>d15 koštana srž $< 25\%$ blasta ili MRD $< 1\%$</p> <p>d33 koštana srž $< 5\%$ blasta</p> <p><i>Svi kriteriji trebaju biti ispunjeni.</i></p>
<p>Intermedijarni rizik (IR)</p> <p>Dob < 1 god. ili ≥ 6 god. i/ili broj leukocita $\geq 20.000/\mu\text{l}$ krvi</p> <p>Apsolutni broj blasta u perifernoj krvi d8 $< 1.000/\mu\text{l}$</p> <p>d15 koštana srž $< 25\%$ blasta ili MRD $< 10\%$</p> <p>d33 $< 5\%$ blasta u koštanoj srži</p> <p style="text-align: center;">ili</p> <p>Kriteriji za standardni rizik</p>

ali d15 koštana srž > 25% blasta ili MRD 1%

i d33 koštana srž < 5% blasta

Visoki rizik (HR)

Apsolutni broj blasta u perifernoj krvi d8 > 1.000/ μ l

IR i d15 koštana srž > 25% blasta ili MRD >10%

SR i d15 koštana srž MRD >10%

D33 koštana srž > 5% blasta

Translokacija (9,22) [BCR/ABL] ili t(4,11) [MLL/AF4]

Jedan od navedenih kriterija je dovoljan.

Skrtaćenice: d = dan kemoterapije; MRD = minimalna rezidualna bolest (određena protočnom citometrijom); SR = standardni rizik; IR = srednji ili intermedijarni rizik; HR = visoki rizik

1.7. Liječenje

Suvremeno liječenje pedijatrijske ALL provodi se prema posebnim „protokolima“, koji precizno određuju vrstu, doze i kombinacije lijekova, vrijeme primjene i način davanja lijekova te praćenje odgovora na liječenje. Prema ALL IC-BFM 2009 protokolu, terapija ALL sastoji se od pet faza liječenja; terapija indukcije/remisije, terapija rane intenzifikacije, terapija konsolidacije/terapija usmjerena na središnji živčani sustav, terapija reindukcije (kasna intenzifikacija) i terapija održavanja (**Prilog A**). Ukupno trajanje liječenja je 2 godine, s intenzivnom terapijom koja se odvija tijekom prvih 6 do 9 mjeseci (1, 5).

Terapija indukcije (Protokol I i I') ima za cilj brzu eliminaciju limfoblasta i postizanje remisije. Uvodni dio liječenja sastoji se od postupnog uvođenja kortikosteroida (prednizon) kroz 7 dana. Osmog dana terapije procjenjuje se odgovor na prednizon (apsolutni broj blasta u perifernoj krvi) i uvodi polikemoterapija. U indukcijskoj terapiji, koja traje 5 tjedana, primjenjuju se prednizon, vinkristin, daunorubicin, asparaginaza i intratekalna terapija (metotreksat) (1, 4).

Rana intenzifikacija (randomizacija u Protokol IB i IB Augmented) nastavlja se na terapiju indukcije. U ovoj fazi liječenja primjenjuju se druga kombinacija citostatika (ciklofosamid, 6-merkaptopurin, citozin-arabinozid i intratekalni metotreksat), kako bi se izbjegla unakrsna rezistencija na antileukemijske lijekove (4, 5).

Terapija konsolidacije (Protokol mM i Protokol M), koja slijedi nakon 2 tjedna pauze, za SR i IR grupu koriste se visoke doze metotreksata za intravensku primjenu, intratekalni

metotreksat i peroralni 6-merkaptopurin, s ciljem sprječavanja širenja leukemijskih stanica na središnji živčani sustav. Konsolidacijska terapija za SR i IR grupu traje 8 tjedana. Za HR grupu se u ovoj fazi liječenja primjenjuju ciklusi agresivne polikemoterapije (“HR blokovi”):

- HR-1’: deksametazon, vinkristin, visoke doze metotreksata i citozin-arabinozida, ciklofosamid, asparaginaza, trostruka intratekalna terapija (metotreksat, citozin-arabinozid i prednizon);
- HR-2’: deksametazon, vindezin, visoke doze metotreksata, ifosfamid, daunorubicin, asparaginaza, trostruka intratekalna terapija; i
- HR-3’: deksametazon, visoke doze citozin-arabinozida, etopozid (VP-16), asparaginaza i trostruka intratekalna terapija (5).

Terapija reindukcije (Protokol II) podrazumijeva kasnu intenzifikaciju terapije nakon postignute remisije. Reindukcijska terapija traje 7 tjedana i ima dvije faze. U prvoj fazi primjenjuju se deksametazon, vinkristin, doksorubicin i asparaginaza, a u drugoj 6-tioguanin, ciklofosamid, citozin-arabinozid i intratekalni metotreksat (1, 5).

Dva tjedna nakon završetka intenzivne kemoterapije započinje terapija održavanja koja se provodi peroralnim niskim dozama 6-merkaptopurina (jednom dnevno) i metotreksata (jednom tjedno). Doze 6-merkaptopurina i metotreksata se podešavaju prema vrijednostima leukocita periferne krvi, s ciljem održavanja broja leukocita u rasponu od 2.000 do 3.000/ μ l. Na početku terapije održavanja djeca primaju još 4 do 6 intratekalnih metotreksata, svaka 4 tjedna. Terapija održavanja se prekida nakon sveukupno dvije godine (24 mjeseca ili 104 tjedna) od početka liječenja. Dio bolesnika (T-imunofenotip, leukemija središnjega živčanoga sustava) prima kranijalnu radioterapiju (4, 5).

Osim kemoterapije, pacijenti primaju potpurnu ili suportivnu terapiju. Potporna terapija prevenira i ublažava simptome ALL, poboljšava opće stanje i kvalitetu života te neizravno značajno utječe na ishod bolesti. Uključuje: profilaksu i terapiju sindroma lize tumora, zbrinjavanje hitnih stanja, profilaksu i terapiju infekcija, transfuzijsku terapiju (pripravci eritrocita i trombocita, derivati plazme), antitrombotičku i trombolitičku terapiju, nutritivnu potporu, liječenje simptoma (bol, mučnina i povraćanje, mukozitis, opstipacija), fizikalnu terapiju i psihosocijalnu podršku (3).

Unatoč napretku u liječenju, 20 do 30% djece ima povrat bolesti (relaps). Relaps može biti u koštano srž (medularni) i ekstramedularni (središnji živčani sustav i testis), izolirani ili

kombinirani. Odgovor na kemoterapiju relapsa je lošiji nego na inicijalnu bolest, posebice kod ranijih relapsa. Izolirani ekstramedularni relaps ima povoljniju prognozu. Osim agresivne kemoterapije, u ovih pacijenata je terapijska opcija i alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica (4).

1.8. Asparaginaza

Asparaginaza je osnovna komponenta kemoterapijskih protokola za pedijatrijske ALL, koja je imala ključnu ulogu u poboljšanju rezultata liječenja. Primjenjuje se u terapiji indukcije (Protokol I i Protokol I'), terapiji rane intenzifikacije (Protokol IB Augmented), terapiji konsolidacije (HR blokovi) i terapiji reindukcije (Protokol II). Istraživanja su potvrdila da je nepotpuna primjena asparaginaze uslijed značajne toksičnosti udružena s lošijom prognozom u djece s ALL (6).

1.8.1. Mehanizam djelovanja

Asparagin je neesencijalna aminokiselina koja se u normalnim stanicama sintetizira iz asparaginske (aspartične) kiseline pomoću enzima asparagin sintetaze ili se unosi hranom. Asparaginaza je enzim koji katalizira hidrolizu asparagina na asparaginsku kiselinu i amonijak. Nasuprot normalnim stanicama, limfoblasti imaju vrlo ograničen kapacitet za stvaranje asparagina zbog značajno smanjene količine ili aktivnosti asparagin sintetaze te im je za rast i preživljavanje potreban asparagin iz cirkulirajuće krvi. Stoga je za leukemijske stanice asparagin esencijalna aminokiselina. Prisutnost asparaginaze u krvi uzrokuje depleciju asparagina u serumu. Rezultat ove deplecije je poremećena sinteza nukleinskih kiselina i proteina u limfoblastima što vodi apoptozi (staničnoj smrti). Zbog gradijenta koncentracije asparagina između ekstravaskularnog i intravaskularnog prostora, razina asparagina posljedično je snižena i u ekstravaskularnim prostorima, primjerice u cerebrospinalnoj tekućini. Asparaginaza može biti toksična i za normalne stanice koje se brzo dijele i u određenom stupnju ovise o vanjskom izvoru asparagina (7, 8).

Najvažniji čimbenik za učinkovitost asparaginaze i uspjeh liječenja je potpuna i kontinuirana deplecija asparagina. Normalna koncentracija asparagina u plazmi je između 40 i 80 $\mu\text{mol/l}$. Za optimalan terapijski učinak potrebna je razina asparagina manja od 0,1 $\mu\text{mol/l}$, koja se postiže kada je aktivnost asparaginaze veća od 0,1 internacionalne jedinice (*eng. international unit, IU*) u mililitru krvi (8).

Osim asparagina, asparaginaza katalizira i hidrolizu glutamina na glutaminsku kiselinu i amonijak. Najbolji terapijski učinak postiže se smanjenjem serumskih razina asparagina i glutamina, međutim razina glutamina u krvi je puno viša od razine asparagina. Osim što je potrebna veća aktivnost asparaginaze za smanjenje koncentracije obje aminokiseline, selektivnost asparaginaze za glutamin je značajno manja nego za asparagin (9).

1.8.2. Pripravci i način primjene

U liječenju djece s ALL primjenjuju se tri različita pripravka (formulacije) asparaginaze:

- nativna asparaginaza proizvedena iz bakterije *Escherischia coli* (*E. coli*)
- pegilirana (kovalentno vezana s polietilen glikolom) asparaginaza (PEG-asparaginaza) proizvedena iz bakterije *E. coli*
- nativna asparaginaza proizvedena iz bakterije *Erwinia chrysanthemi*.

Nativna *E. coli* asparaginaza je niz godina bila prva linija liječenja ALL, ali je u suvremenim polikemoterapijskim protokolima većinom zamijenjena s PEG-asparaginazom (10).

Sva tri preparata imaju jednak mehanizam djelovanja. Različita su im farmakokinetička svojstva, zbog čega se primjenjuju u različitim dozama i s različitom učestalosti. Najdulji poluživot (poluvijek eliminacije, $t_{1/2}$) ima PEG-asparaginaza (4,8 do 7,0 dana), slijedi nativna *E.coli* asparaginaza ($t_{1/2}$ 1,28 dana), a najkraći poluživot ima *Erwinia* asparaginaza ($t_{1/2}$ 15,6 sati). Pripravci s duljim $t_{1/2}$ se zadržavaju dulje u organizmu i osiguravaju dulju eskpoziciju asparaginazi s posljedično većom deplecijom asparagina. Zbog kraćeg $t_{1/2}$, *Erwinia* asparaginaza se primjenjuje učestalije i u većim dozama od nativne *E. coli* asparaginaze i PEG-asparaginaze (9, 10).

Prema ALL IC-BFM 2009 protokolu asparaginaza se primjenjuje prema slijedećoj shemi:

- U terapiji indukcije (Protokol I i Protokol I'):
 - Nativna *E. coli* asparaginaza u dozi 5000 IU/m²/dan, intravenski kroz 1 sat, slijedeće dane od početka liječenja: 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30. i 33. (8 doza). U slučaju alergijske reakcije na nativnu *E. coli* asparaginazu, dvije su mogućnosti:
 - PEG-asparaginaza u dozi 1000 IU/m²/dan, intravenski kroz 1 sat, 1 ili 2 doze ovisno o vremenu nastanka neželjene reakcije. Jedna doza PEG-ASP od 1000 IU/m² zamjenjuje 4 doze nativne *E. coli* asparaginaze.

- *Erwinia* asparaginaza u dozi 10 000 IU/m²/dan, intramuskularno, svaki drugi dan, slijedeće dane: 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32. i 34. (12 doza). Šest doza *Erwinia* asparaginaze zamjenjuje 4 doze native *E. coli* asparaginaze.
- U terapiji rane intenzifikacije (Protokol IB Augmented, grana IR-2 i HR-2):
 - Nativna *E. coli* asparaginaza u dozi 5000 IU/m²/dan, intravenski kroz 1 sat, slijedeće dane: 50, 52, 54, 57, 59, 61, 78, 80, 82, 85, 87. i 89. (12 doza). U slučaju alergijske reakcije na nativnu *E. coli* asparaginazu, dvije su mogućnosti:
 - PEG-asparaginaza u dozi 1000 IU/m²/dan, intravenski kroz 1 sat. Broj doza ovisi o vremenu nastanka neželjene reakcije: jedna doza PEG-ASP od 1000 IU/m² zamjenjuje 4 doze native *E. coli* asparaginaze.
 - *Erwinia* asparaginaza u dozi 10 000 IU/m²/dan, intramuskularno, svaki drugi dan. Broj doza ovisi o vremenu nastanka neželjene reakcije: 6 doza *Erwinia* asparaginaze zamjenjuje 4 doze native *E. coli* asparaginaze.
- U terapiji konsolidacije – HR-1', HR-2' i HR-3' blok:
 - Nativna *E. coli* asparaginaza u dozi 25 000 IU/m²/dan, intravenski kroz 2 sata, dan 6. i 11. U slučaju alergijske reakcije na nativnu *E. coli* asparaginazu, dvije su mogućnosti:
 - PEG-asparaginaza u dozi 1000 IU/m²/dan, intravenski kroz 1 sat, dan 6.
 - *Erwinia* asparaginaza u dozi 10 000 IU/m²/dan, intramuskularno, svaki drugi dan, slijedeće dane: 6, 8, 10, 12, 14. i 16. (6 doza).
- U terapiji reindukcije (Protokol II) – SR, IR i HR grupa:
 - Nativna *E. coli* asparaginaza u dozi 10 000 IU/m²/dan, intravenski kroz 1 sat, slijedeće dane: 8, 11, 15. i 18. (4 doze). U slučaju alergijske reakcije na nativnu *E. coli* asparaginazu, dvije su mogućnosti:
 - PEG-asparaginaza u dozi 1000 IU/m²/dan, intravenski kroz 1 sat. Jedna doza PEG-ASP od 1000 IU/m² zamjenjuje 4 doze native *E. coli* asparaginaze.
 - *Erwinia* asparaginaza u dozi 10 000 IU/m²/dan, intramuskularno, svaki drugi dan, slijedeće dane: 8, 10, 12, 14, 16, 18. i 20. (7 doza). Sedam doza *Erwinia* asparaginaze zamjenjuje 4 doze native *E. coli* asparaginaze.

Prije svake prve primjene bilo kojeg preparata asparaginaze daje se tzv. test doza od 10-50 IU ili 0,2 IU/kg tjelesne mase intravenski kroz 15 minuta. Ako nema alergijske reakcije za vrijeme i 30 minuta nakon test doze, može se nastaviti s davanjem preostale doze asparaginaze (5).

Terapijsko praćenje koncentracije asparaginaze u serumu je bitan čimbenik u individualiziranju liječenja. Cilj je postići serumsku razinu asparaginaze $\geq 0,1$ IU/ml krvi. Uz razinu aktivnosti enzima, određuje se razina asparagina te prisutnost i koncentracija protutijela na asparaginazu s ciljem prilagodbe doze lijeka i procjene potrebe zamjene lijeka (10).

1.8.3. Toksičnost asparaginaze

Primjena asparaginaze je udružena sa značajnom i specifičnom toksičnošću. Obzirom da je asparaginaza protein bakterijskog podrijetla, ima svojstvo imunogenosti s čestim stvaranjem protutijela i alergijskim reakcijama. Nealergijske toksične reakcije su: pankreatitis, hepatotoksičnost, poremećaji koagulacije s tromboembolijskim komplikacijama i sklonosti krvarenju, hiperglikemija/dijabetes, hiperamonemija, hipertrigliceridemija i encefalopatija (10, 11). Za određivanje stupnja toksičnosti asparaginaze najčešće se koriste preporuke Svjetske zdravstvene organizacije (**Prilog B**) (12).

1.8.4. Hipersenzitivnost

Stvaranje protutijela na asparaginazu uzrokuje reakcije preosjetljivosti koje mogu biti klinički manifestne ili subkliničke. Klinička hipersenzitivnost je jedan od najčešćih razloga prekida terapije. Učestalost kliničkih reakcija preosjetljivosti na nativnu *E. coli* asparaginazu je oko 30%, a u literaturi varira u širokom rasponu od 10% do 75%. Klinička hipersenzitivnost je prisutna u 3% do 24% pacijenata koji su primali PEG-asparaginazu (češća je u onih koji su prethodno primali nativnu *E. coli* asparaginazu, obzirom na isti bakterijski izvor) te u 3% do 37% pacijenata koji su primali *Erwinia* asparaginazu. Najčešće alergijske manifestacije su lokalizirani ili generalizirani eritem, urtikarija, edem/angioedem, bolovi (u zglobovima, leđima i abdomenu), dispneja, bronhospazam, hipotenzija i rijetko anafilaktički šok. Obično se zapažaju 30 do 60 minuta nakon primjene asparaginaze, ali mogu nastati i nakon nekoliko sati. Na vjerojatnost imunološkog odgovora utječu brojni čimbenici, uključujući vrstu pripravka i način primjene asparaginaze, intenzitet terapije, istovremena primjena drugih

lijekova i postojanje prethodne alergijske reakcije. Rizik raste s brojem primijenjenih doza, a manji je kod istovremene primjene kortikosteroida. Budući da je klinička hipersenzitivnost udružena sa smanjenom aktivnosti asparaginaze i nedovoljnom deplecijom asparagina, bolesnici trebaju dobiti alternativni preparat što je prije moguće, unutar 48 do 72 sata nakon reakcije preosjetljivosti.

Subklinička hipersenzitivnost ili tiha inaktivacija je karakterizirana prisutnošću protutijela na asparaginazu i odsustvom kliničkih simptoma. Točna učestalost nije poznata, a procjenjuje se na 8 do 29% pacijenata koji su primali *E. coli* asparaginazu. Neutralizirajuća protutijela uzrokuju značajno sniženu serumsku razinu asparaginaze i udruženost s lošijim konačnim ishodom. Stoga je važno određivanje protutijela u svih pacijenata s ALL koji primaju asparaginazu, a u onih s pozitivnim protutijelima zamjena pripravka asparaginaze (10, 13, 14).

1.8.5. Hepatotoksičnost

Primjena asparaginaze je u 30% do 60% pacijenata udružena s poremećajima jetrene funkcije: hiperbilirubinemijom te povišenim razinama alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze i alkalne fosfataze. Točan udio toksičnosti asparaginaze nije poznat, obzirom na istovremenu primjenu drugih hepatotoksičnih lijekova u kemoterapijskim protokolima za pedijatrijsku ALL. Hepatotoksičnost je izuzetno rijetko povezana s fatalnim komplikacijama, ali može uzrokovati odgađanje terapije s posljedično lošijim ishodom liječenja (10).

Nema jasnih pedijatrijskih smjernica za liječenje pacijenata s jetrenom toksičnosti. Prema nizozemskom DCOG ALL-11 (Dutch Childhood Oncology Group for children and adolescents [1-19 year] with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia) protokolu, terapija asparaginazom se nastavlja ako je razina transaminaza < 3x iznad gornje granice normale, uz odsustvo žutice i s razinom bilirubina < 3x iznad gornje granice normale (15).

1.8.6. Tromboza

Asparaginaza može uzrokovati smanjenu sintezu prokoagulantnih i antikoagulantnih proteina s posljedično povećanim rizikom za trombozu ili krvarenje. Terapija asparaginazom se privremeno prekida u slučaju klinički značajne tromboze ili krvarenja.

Većina trombotičkih komplikacija se događa za vrijeme terapije indukcije, a uzrokovana je multiplim čimbenicima koji uključuju aktivnu bolest, ugradnju središnjeg venskog katetera i kortikosteroide. Učestalost simptomatske tromboze u kliničkim protokolima je 2% do 7%, a podjednaka je s *E.coli* i *Erwinia* asparaginazom. Uz terapiju niskomolekularnim heparinom i rezoluciju kliničkih simptoma, terapija asparaginazom se može nastaviti. Rekurentnu trombozu ima 17% pacijenata, sa sklonošću pojavnosti na prvotnom mjestu (10, 14).

1.8.9. Pankreatitis

Učestalost akutnog pankreatitisa u kliničkim protokolima za pedijatrijsku ALL je 2% do 18%, sa stupnjem toksičnosti 3 i 4 u 5 do 10% pacijenata. Vrsta pripravka asparaginaze ne utječe na učestalost. Točna patogeneza nije poznata. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih (bolovi u abdomenu), biokemijskih (povišene razine amilaze i lipaze) i radioloških nalaza (ultrazvuk, magnetska rezonanca). Terapija se najčešće prekida. U slučaju blage forme bolesti – nestanak kliničkih simptoma, razine serumske amilaze < 3x iznad gornje granice normale, bez znakova pseudociste ili nekroze na slikovnim pretragama terapija asparaginazom se može nastaviti unutar 48 sati. Do 63% pacijenata ima rekurentni pankreatitis nakon ponovnog izlaganja asparaginazi (10).

1.8.10. Encefalopatija

Encefalopatija je rijetka komplikacija antileukemijske terapije. Točan mehanizam neurotoksičnosti asparaginaze nije poznat. Posteriorna reverzibilna encefalopatija u djece s ALL u terapiji indukcije može biti udružena, osim s asparaginazom, s hipertenzijom uslijed primjene kortikosteroida i u većini slučajeva ima povoljan tijek.

Encefalopatija može biti povezana s hiperamoniemijom, posljedično asparaginazom uzrokovanoj hidrolizi asparagina na asparaginsku kiselinu i amonijak te smanjenoj ekspresiji glutaminskih transportnih proteina. Povećan rizik imaju pacijenti s istovremenim oštećenjem jetre. Liječenje treba započeti odmah, a uključuje obustavu unosa bjelančevina, laktulozu, kalorijsku nadoknadu (10% ili 20% glukoza s inzulinom 1 IU na 3 do 4 grama glukoze) i ekskreciju dušika (natrijev benzoat, natrijev fenilacetat ili fenilbutirat, 10% arginin hidroklorid) (10, 14).

1.8.11. Hiperglikemija

Primjena asparaginaze je udružena sa smanjenom sintezom inzulina i smanjenom ekspresijom inzulinskih receptora, stoga pacijentima treba redovito pratiti razine glukoze u krvi i mokraći. Hiperglikemija je prisutna u 4% do 20% pacijentata koji primaju *E. coli* asparaginazu i 4% do 17% pacijentata koji primaju *Erwinia* asparaginazu. Češća je u fazama liječenja s istovremenom primjenom kortikosteroida. U težim slučajevima je indicirana inzulinska terapija, a terapija asparaginazom se najčešće ne prekida (10).

1.8.12. Hipertrigliceridemija

Asparaginaza uzrokuje brojne poremećaje metabolizma lipida. Hipertrigliceridemija je prisutna u do 67% pacijentata koji istovremeno primaju asparaginazu i kortikosteroide. Obično je tranzitorna i asimptomatska. Hipertrigliceridemija je češća u pacijentata koji primaju PEG-asparaginazu, u kojih je u 25% slučajeva opisana i hiperkolesterolemija.

U pacijentata s hipertrigliceridemijom treba pažljivo nadzirati znakove pankreatitisa. U liječenju se primjenjuju oralni fibrati, omega-3 i plazmafereza. Podešavanje terapije asparaginazom općenito nije potrebno (10, 16).

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Glavni cilj rada je ispitati toksičnost asparaginaze, kao ključne komponente antileukemijske terapije, u djece s novodijagnosticiranom ALL.

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati učestalost, vrstu i intenzitet toksičnih učinaka asparaginaze.
2. Identificirati čimbenike rizika za toksičnost asparaginaze.
3. Ispitati da li toksičnost asparaginaze utječe na konačni ishod liječenja.

Hipoteze istraživanja su:

1. Primjena asparaginaze je udružena sa značajnom toksičnošću.
2. Nema razlike u ukupnoj toksičnosti između različitih preparata asparaginaze.
3. Toksičnost asparaginaze ne utječe na ishod liječenja.
4. Nepotpuna primjena asparaginaze udružena je s lošijim ishodom liječenja.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. *Ispitanici*

U ovo retrospektivno istraživanje uključena su djeca s novodijagnosticiranom ALL koja su liječena na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka u desetogodišnjem razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2022. godine. Kriteriji uključenosti su bili: dijagnoza ALL, dob do navršениh 18 godina, liječenje prema ALL IC-BFM 2009 kemoterapijskom protokolu te primjena najmanje jedne doze asparaginaze (*E. coli*, *Erwinia* i *PEG-asparaginaza*). Kontrolna skupina zdravih ispitanika nije provedena (ne postoji).

3.2. *Postupak i instrumentarij*

U svrhu prikupljanja podataka koristila se slijedeća medicinska dokumentacija: Integrirani bolnički informacijski sustav (IBIS) i povijesti bolesti KBC Rijeka (liječničke liste i sestrinska dokumentacija).

Prikupljeni su slijedeći podaci: dob i spol pacijenta, dob u vrijeme postavljanja dijagnoze, grupa rizika ALL, kemoterapijski protokol, odgovor na kemoterapiju d15 i d33, faza protokola u kojoj je asparaginaza primijenjena, vrsta asparaginaze, doza asparaginaze, dan kemoterapije i redni broj primjene asparaginaze, vrsta toksičnosti, stupanj toksičnosti, istovremena primjenu drugih lijekova, ishod bolesti, datum zadnjeg praćenja pacijenta i vrijeme proteklo od postavljanja dijagnoze.

Prikupljeni su slijedeći laboratorijski parametri u krvi: glukoza, ukupni i direktni bilirubin, alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), alkalna fosfataza (ALP), kolesterol, trigliceridi, albumin, amonijak, fibrinogen i antitrombin III.

Klinička i laboratorijska toksičnost te stupanj toksičnosti definirane su prema Skali toksičnosti Svjetske zdravstvene organizacije – WHO Toxicity Scale (**Prilog B**) (12).

3.3. *Statistička obrada podataka*

U statističkoj obradi prikupljenih podataka i dobivenih rezultata korištena je deskriptivna statistika: medijan, aritmetička sredina, standardna devijacija, raspon te minimalne (Xmin) i

maksimalne izmjerene vrijednosti (X_{max}). Za izračun aritmetičke sredine koristila se funkcija „=AVERAGE()“. Za izračun standardne devijacije koristila se funkcija „=STDEV.P()“.

Za testiranje značajnosti razlike uzoraka korišten je t-test razlike aritmetičkih sredina malih nezavisnih uzoraka, X^2 test. Razlika aritmetičkih sredina bila je statistički značajna (signifikantna) na razini značajnosti od 5% ($p \leq 0,05$).

Za grafički prikaz podataka korišteni su stubičasti dijagrami i „tortni“ dijagrami. U statističkoj obradi podataka korišten je računalni program Microsoft Office Professional Plus 2019.

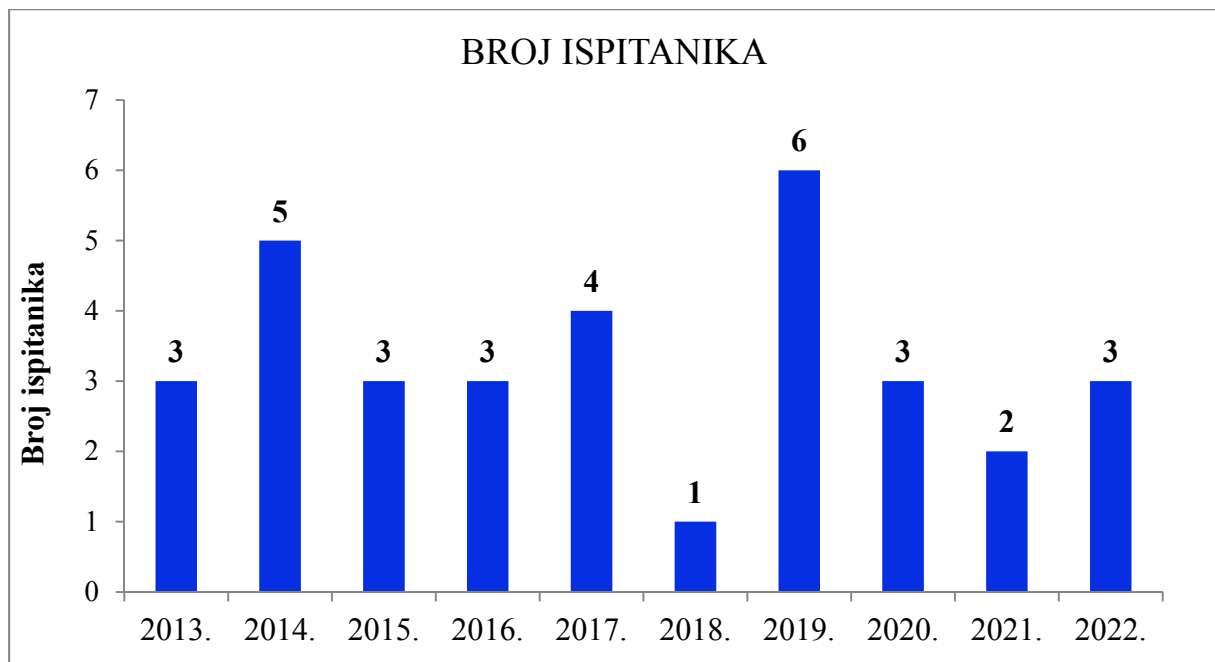
3.4. Etički aspekti istraživanja

Istraživanje u potpunosti je u skladu s etičkim standardima propisanim za istraživanja u medicini i zdravstvu, uključujući osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 150/08, 71/10, 139/10, 22/11, 84/11, 154/11, 12/12, 35/12, 70/12, 144/12, 82/13, 159/13, 22/14, 154/14), Zakon o zaštiti prava pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04, 37/08) i Zakon o zaštiti osobnih podataka (GDPR). Za ovo retrospektivno istraživanje niskog rizika zatražena je suglasnost i dozvola ustanove (KBC Rijeka). Uvid u podatke istraživanja imaju autor, mentor te Povjerenstvo za ocjenu i obranu diplomskog rada.

4. REZULTATI

Na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju KBC Rijeka u desetogodišnjem razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2022. godine liječena su 33 pedijatrijska pacijenta s novodijagnosticiranom ALL. U svih pacijenata provedena je kemoterapija prema ALL IC-BFM 2009 protokolu.

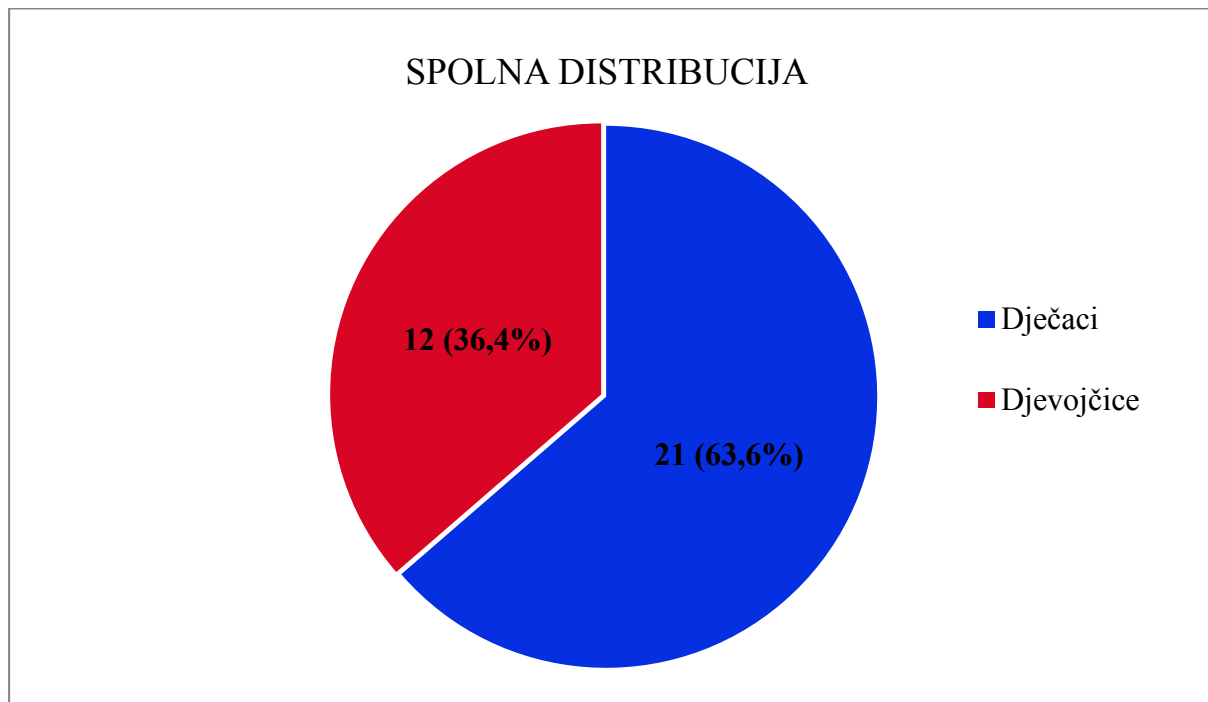
Prosječno je godišnje hospitalizirano troje pacijenata. Najmanje (1) pacijenata je hospitalizirano 2018., a najviše 2019. godine (6). Broj hospitaliziranih ispitanika po godinama u promatranom razdoblju prikazan je na Slici 1.



Slika 1. Broj ispitanika s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom po godinama (2013. – 2022.)

Dvadeset jedan (63,6%) ispitanik je bio muškog spola, a 12 (36,4%) ispitanika ženskog spola.

Ne postoji statistički značajna razlika u opaženim i očekivanim frekvencijama broja djevojčica i dječaka ($p > 0,05$; $X^2 = 2,45$; $X_g^2 = 3,84$). Spolna distribucija ispitanika prikazana je na Slici 2.

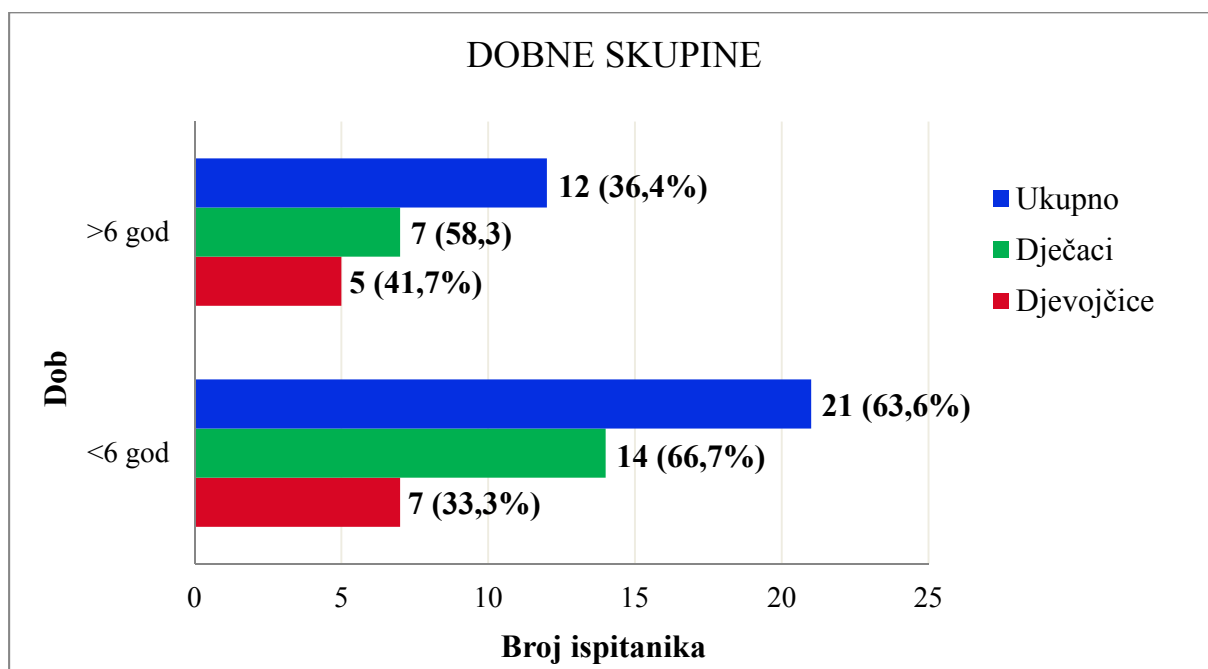


Slika 2. Spolna distribucija ispitanika

Prosječna dob svih ispitanika je $5,95 \pm 3,45$ godina. Prosječna dob dječaka jest $5,21 \pm 3,13$ godina, dok je prosječna dob djevojčica $6,75 \pm 4,14$ godina.

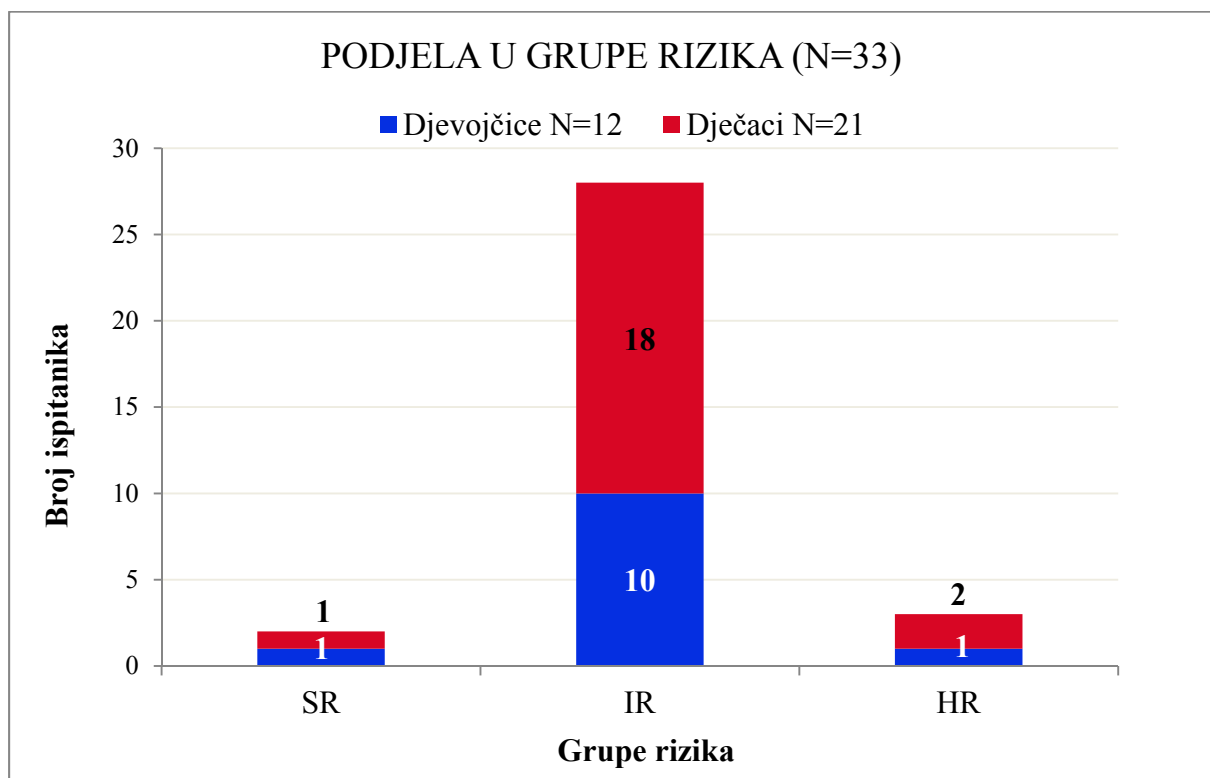
Ne postoji statistički značajna razlika u prosječnoj dobi dječaka i djevojčica ($p > 0,05$; $t = 1,21$; $tg = 2,04$).

Najmlađi ispitanik je imao 1,3 godine, a najstariji 14,9 godina. U dobnoj skupini do 6 godina bio je 21 ispitanik (63,6%), od toga 7 (33,3%) djevojčica i 14 (66,7%) dječaka. U dobnoj skupini iznad 6 godina bilo je 12 (36,4%) ispitanika, od toga 5 (41,7%) djevojčica i 7 (58,3%) dječaka. Dobna i spolna distribucija ispitanika prikazana je na Slici 3.



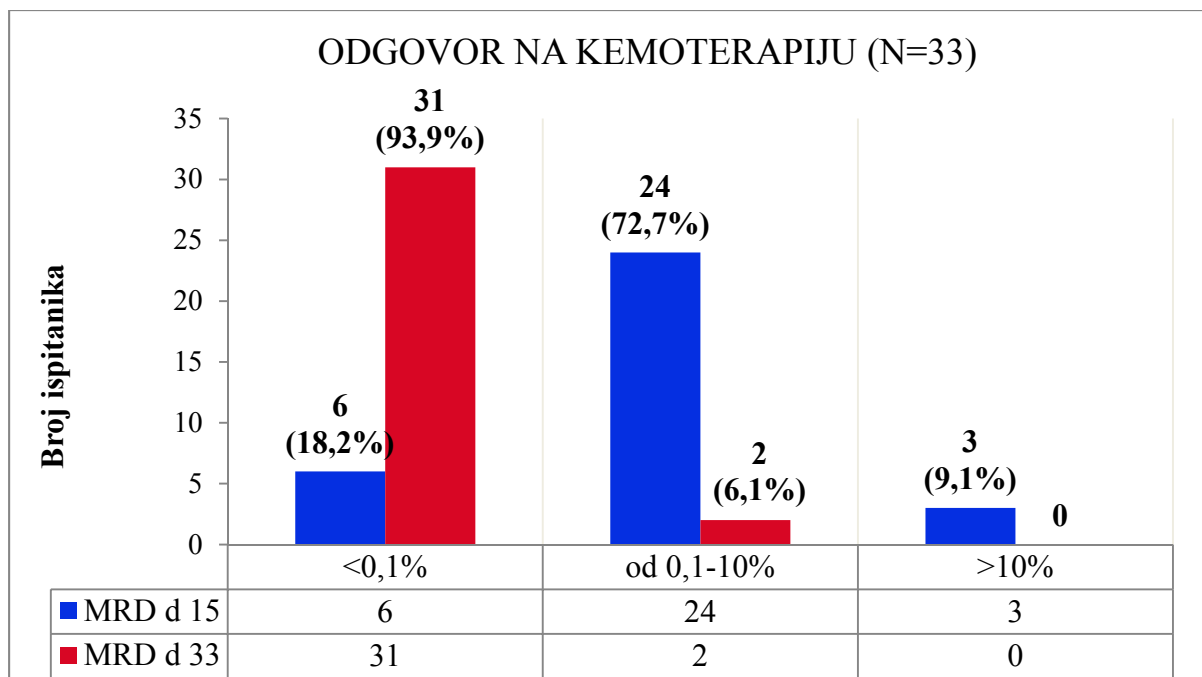
Slika 3. Spolna i dobna distribucija ispitanika

Prema stratifikaciji u grupe rizika, 2 (6,1%) ispitanika bila su u SR grupi, 28 (84,8%) u IR grupi i 3 (9,1%) ispitanika u HR grupi. Deset (83,4%) djevojčica je bilo u IR grupi, jedna (8,3%) u SR grupi i jedna (8,3%) u HR grupi. Osamnaest (85,7%) dječaka je bilo u IR grupi, 2 (9,5%) u HR grupi i jedan (4,8%) u SR grupi. Podjela ispitanika prema spolu i grupama rizika prikazana je na Slici 4.



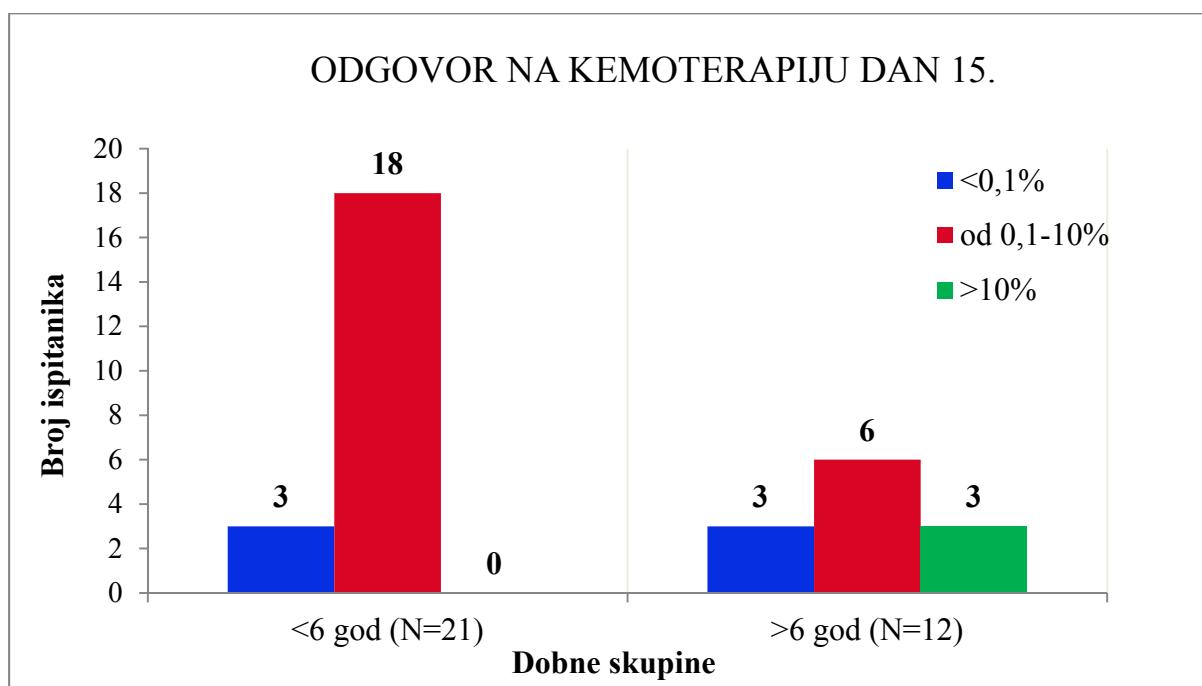
Slika 4. Podjela ispitanika u grupe rizika

Za procjenu odgovora na kemoterapiju u svih ispitanika učinjena je punkcija koštane srži 15. i 33. dana od početka terapije. MRD d15 je u 6 (18,2%) ispitanika bila < 0,1%, u 24 (72,7%) ispitanika 0,1 – 10%, a u 3 (9,1%) ispitanika > 10%. MRD d33 je u 31 (93,9%) ispitanika bila < 0,1%, u 2 (6,1%) ispitanika 0,1 – 10%, a niti jedan ispitanik nije imao MRD > 10%. Odgovor na kemoterapiju d15 i d33 prikazan je na Slici 5.



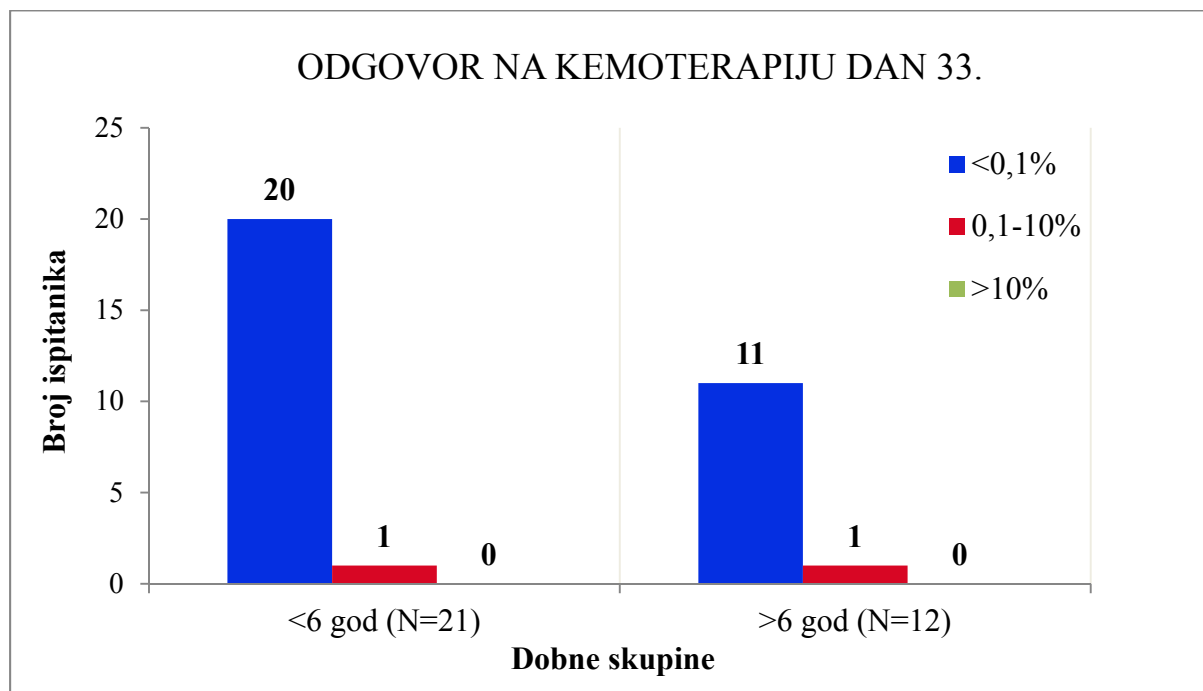
Slika 5. Odgovor na kemoterapiju d15 i d33

U dobnoj skupini do 6 godina u 18 (85,7%) ispitanika MRD d15 bila je 0,1 – 10%, a u 3 (14,3%) ispitanika < 0,1%. Niti jedan ispitanik nije imao MRD > 10%. U dobnoj skupini iznad 6 godina 6 (50%) ispitanika su imala MRD 0,1 – 10%, 3 (25%) ispitanika < 0,1% i 3 (25%) ispitanika > 10% (Slika 6).



Slika 6. Odgovor na kemoterapiju d15 prema dobnim skupinama

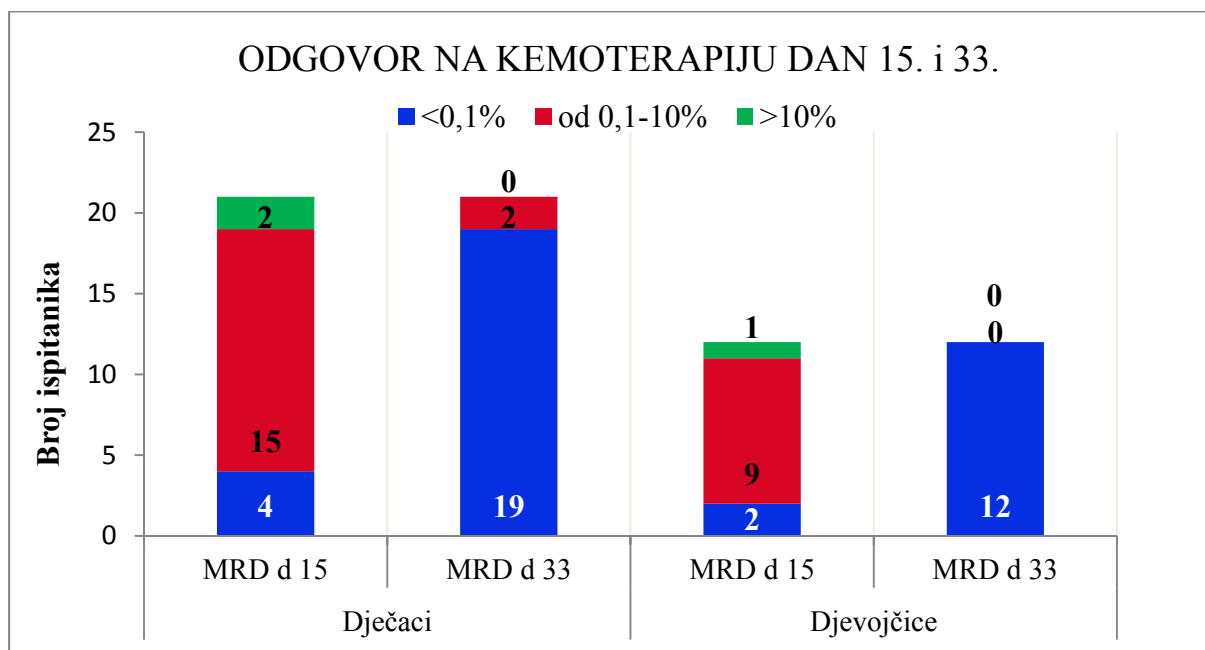
U dobnoj skupini do 6 godina u 20 (95,2%) ispitanika MRD d33 je bila < 0,1%, a u 1 (4,8%) ispitanika 0,1 – 10%. Niti jedan ispitanik nije imao MRD > 10%. U skupini iznad 6 godina 11 (91,7%) ispitanika je imalo MRD d33 < 0,1%, 1 (8,3%) ispitanik 0,1 – 10%, a niti jedan ispitanik nije imao MRD > 10% (Slika 7).



Slika 7. Odgovor na kemoterapiju d33 prema dobnim skupinama

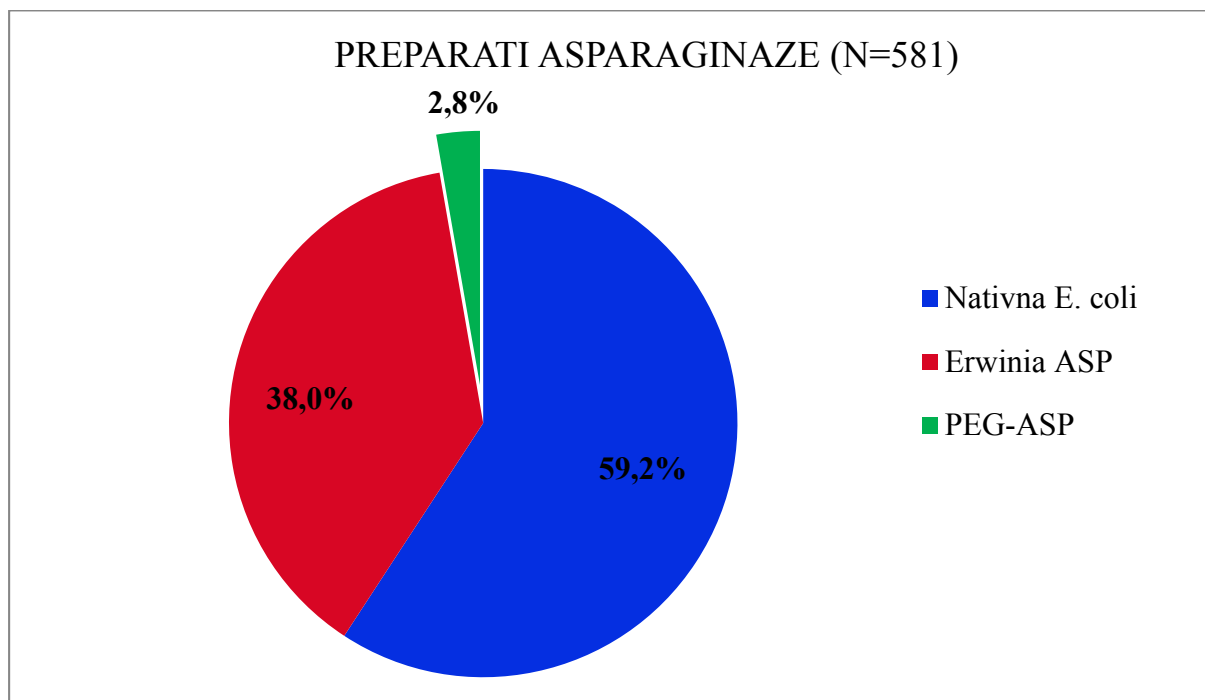
Dvije (16,7%) djevojčice su imale MRD d15 < 0,1%, 9 (75%) djevojčica je imalo MRD 0,1 – 10%, a jedna (8,3%) djevojčica > 10%. Kod svih djevojčica je MRD d33 bila < 0,1%.

Četiri (19,1%) dječaka su imala MRD d15 < 0,1%, 15 (71,4%) je imalo MRD 0,1 – 10%, a jedan (9,5%) dječak je imao MRD > 10%. U 90,5% (19/21) dječaka je MRD d33 bila < 0,1%, u 9,5% (2/21) 0,1 – 10%, a niti jedan dječak nije imao MRD > 10% (Slika 8).



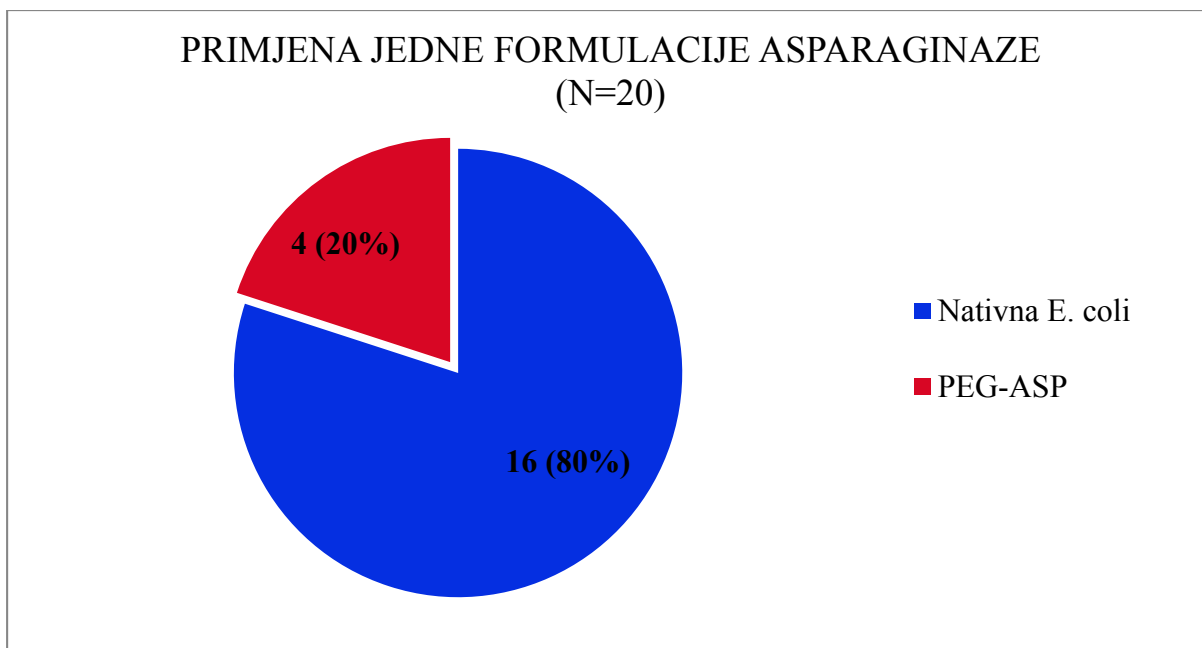
Slika 8. Odgovor na kemoterapiju d15 i d33 prema spolu

Ukupno je primijenjena 581 doza asparaginaze: 344 doze (59,2%) native *E. coli* asparaginaze, 221 doza (38%) *Erwinia* asparaginaze i 16 doza (2,8%) PEG-asparaginaze (Slika 9). Glede načina primjene, 62% (360/581) pripravaka je aplicirano u intravenskoj infuziji, a 38% (221/581) kao intramuskularna injekcija.



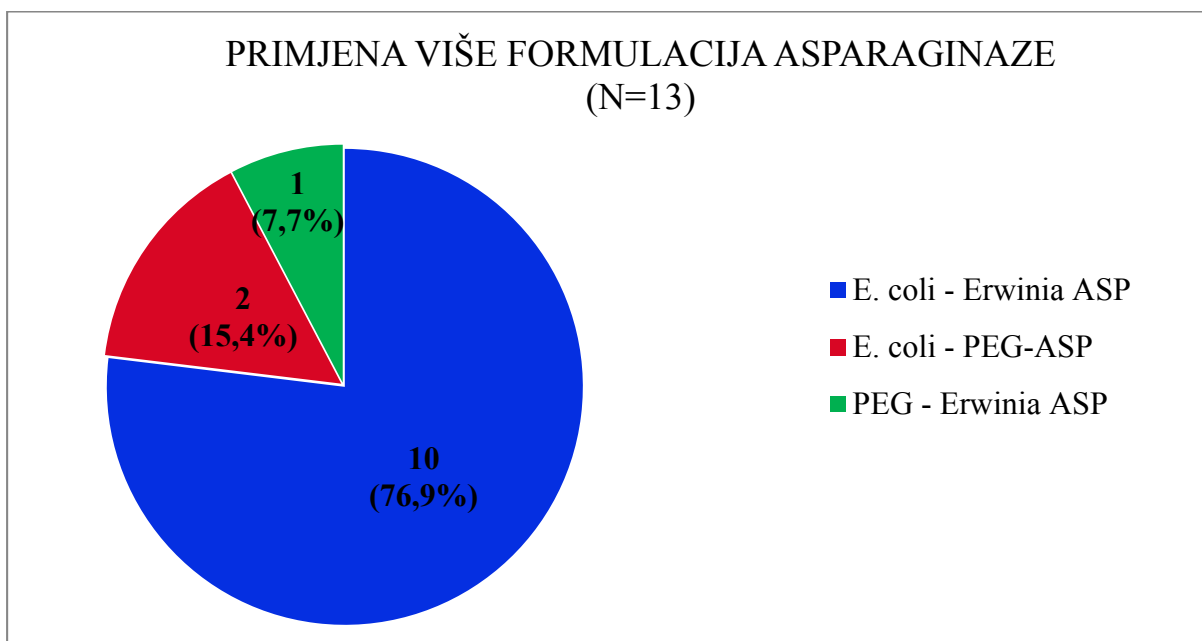
Slika 9. Distribucija primijenjenih preparata asparaginaze

Jednu formulaciju asparaginaze tijekom liječenja ALL primilo je 60,6% (20/33) ispitanika. Šesnaest (80%) ispitanika je tijekom liječenja primilo samo nativnu *E.coli* asparaginazu, a 4 (20%) ispitanika samo PEG-asparaginazu (Slika 10).



Slika 10. Primjena jedne formulacije asparaginaze

Trinaest (39,4%) ispitanika je tijekom liječenja ALL primalo dvije formulacije asparaginaze. Deset (76,9%) ispitanika je primalo nativnu *E. coli* asparaginazu i zamjensku *Erwinia* asparaginazu, 2/13 (15,4%) ispitanika su primala nativnu *E. coli* asparaginazu i zamjensku PEG-asparaginazu, a 1/13 (7,7%) ispitanik je primao PEG- asparaginazu i *Erwinia* asparaginazu (Slika 11).

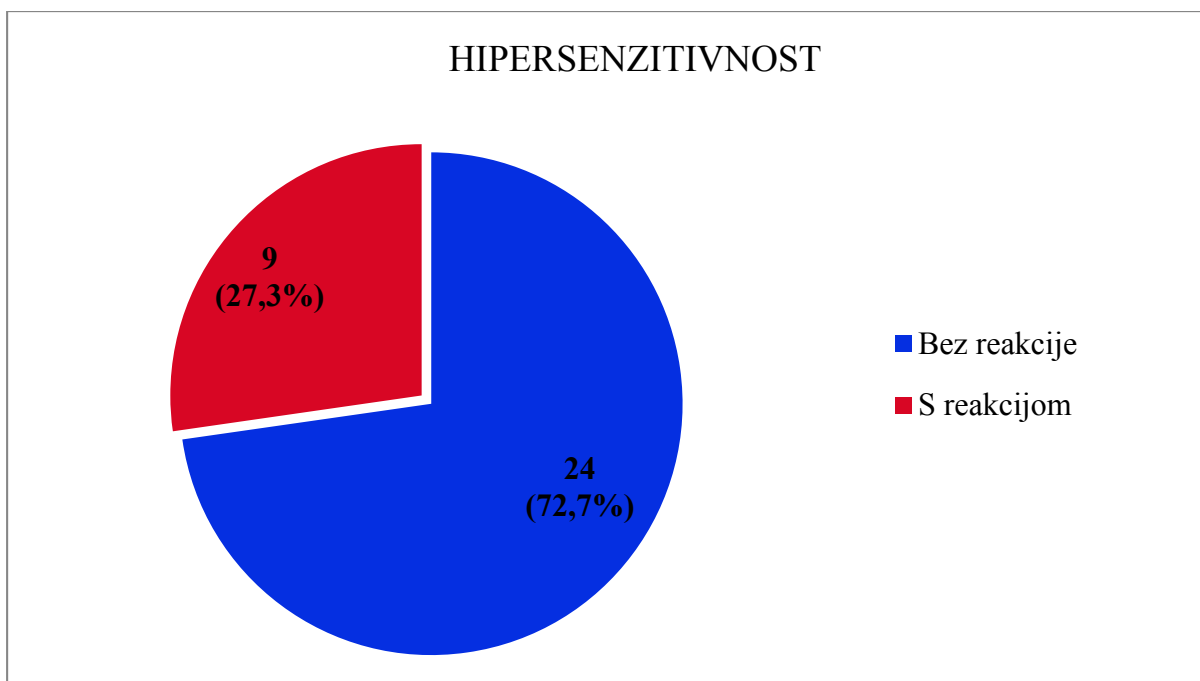


Slika 11. Primjena više formulacija asparaginaze

Od ukupno 91 terapijskog elementa (faze protokola) s asparaginazom, u 61 (67%) fazi liječenja je prvi preparat bila nativna *E. coli* asparaginaza, u 20 (22%) *Erwinia* asparaginaza i u 10 (11%) PEG-asparaginaza. Test doza je primijenjena u svih ispitanika koji su primali nativnu *E. coli* asparaginazu. Na test dozu je zabilježena jedna neželjena reakcija (tahikardija). Test doza je primijenjena u samo 23,3% (7/30) alternativnih preparata (7/10 PEG-asparaginaze i 0/20 *Erwinia* asparaginaze).

U 6% (2/33) bolesnika nije provedena potpuna terapija asparaginazom: u jednog dječaka je u terapiji rane intenzifikacije izostavljena zadnja doza *Erwinia* asparaginaze (razlog nije naveden u medicinskoj dokumentaciji) i u drugog dječaka su u terapiji reindukcije zbog ponavljane hiperamoniemije izostavljene tri doze *Erwinia* asparaginaze. Oba su ispitanika u kontinuiranoj remisiji.

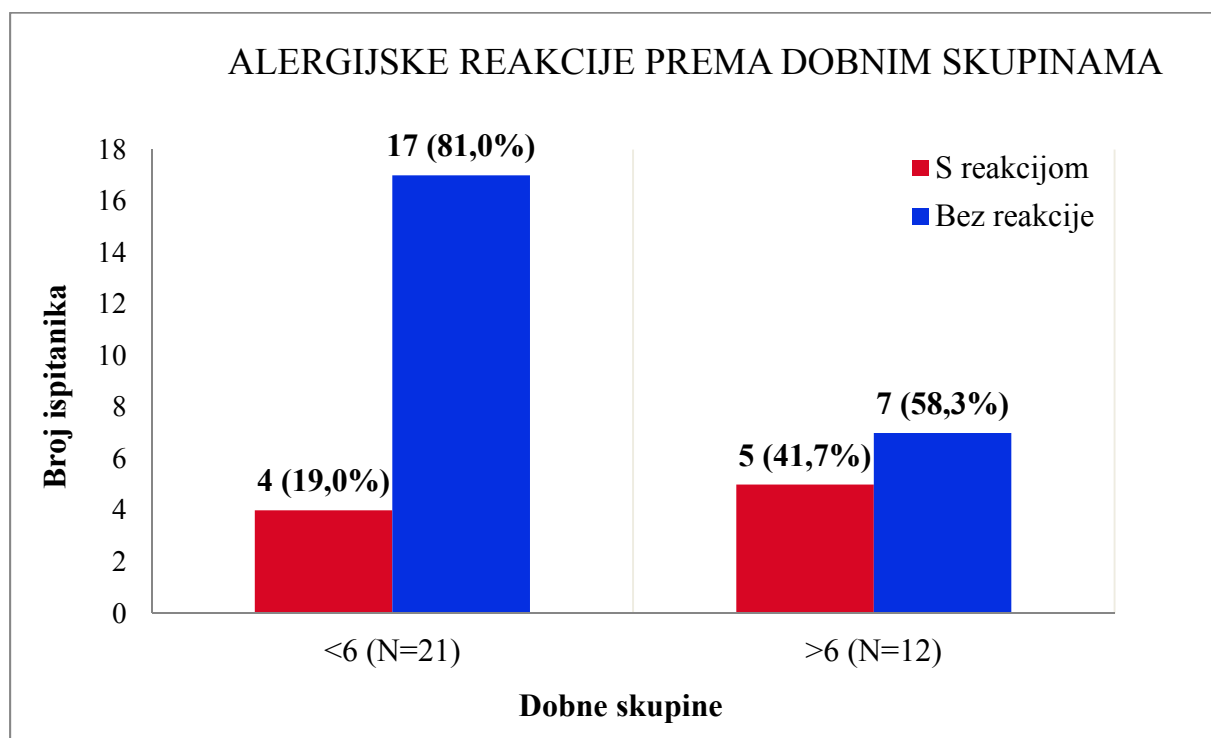
U 9/33 (27,3%) ispitanika je zabilježena reakcija preosjetljivosti, a svi ispitanici su primali nativnu *E. coli* asparaginazu (Slika 12). Postoji statistički značajna razlika u opaženim i očekivanim frekvencijama broja ispitanika kod kojih je zabilježena hipersenzitivnost u odnosu na one koji nisu ($p \leq 0,05$; $X^2 = 6,82$; $X_g^2 = 3,84$).



Slika 12. Hipersenzitivnost na asparaginazu

Reakcija preosjetljivosti je zabilježena u 19% (4/21) ispitanika u dobnoj skupini do 6 godina i u 41,7% (5/12) ispitanika u dobnoj skupini iznad 6 godina (Slika 13).

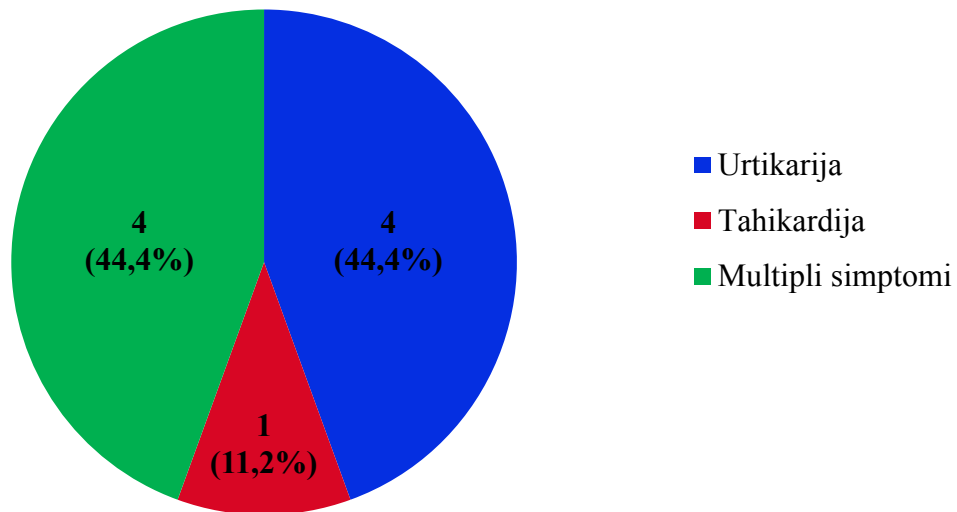
Ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$; $X^2 = 0,99$; $X_g^2 = 3,84$) među opaženim i očekivanim frekvencijama ispitanika s alergijskom reakcijom u dvjema promatranim dobnim skupinama.



Slika 13. Podjela alergijskih reakcija prema dobnim skupinama

Među ispitanicima koji su imali alergijsku reakciju na asparaginu, 44,4% (4/9) ispitanika je imalo urtikariju, a 1 (11,2%) ispitanik tahikardiju na test dozu L-asparaginaze. Preostala 4 (44,4%) ispitanika imala su višestruke simptome: jedan ispitanik crvenilo lica, urtike, kašalj i vrućicu; jedan ispitanik crvenilo lica, glavobolju i osjećaj nedostatka zraka; jedan ispitanik crvenilo lica, osjećaj pritiska u grlu i nedostatka zraka, a jedan ispitanik crvenilo lica te papulozni osip po koži vrata i trupa (Slika 14).

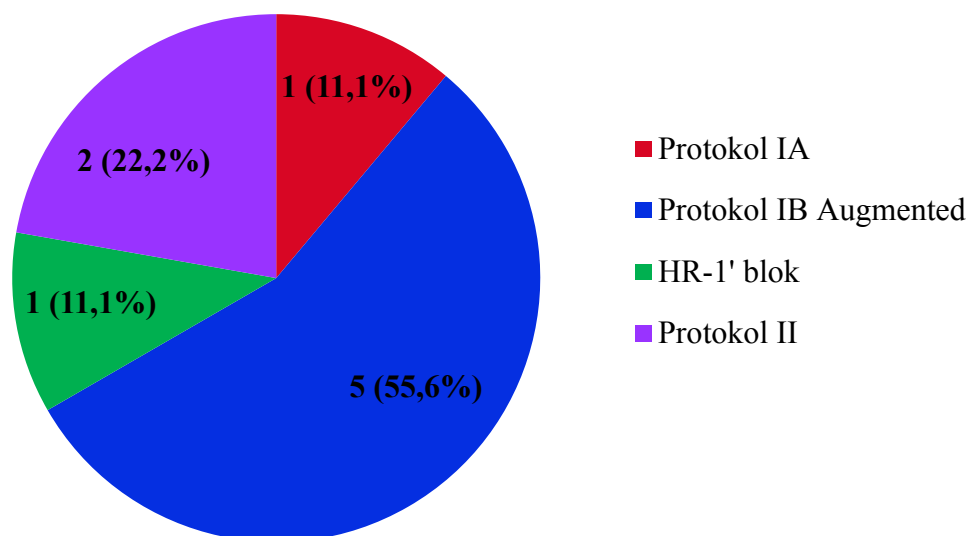
MANIFESTACIJE ALERGIJSKIH REAKCIJA



Slika 14. Klinička slika alergijskih reakcija

Pet (55,6%) reakcija na asparaginazu je zabilježeno u terapiji rane intenzifikacije (Protokol IB Augmented), 2 (22,2%) u terapiji reindukcije (Protokol II), te po jedna (11,1%) u terapiji indukcije (Protokol IA) i terapiji konsolidacije (HR-1' bloku). Distribucija alergijskih reakcija prema fazama liječenja prikazana je na Slici 15.

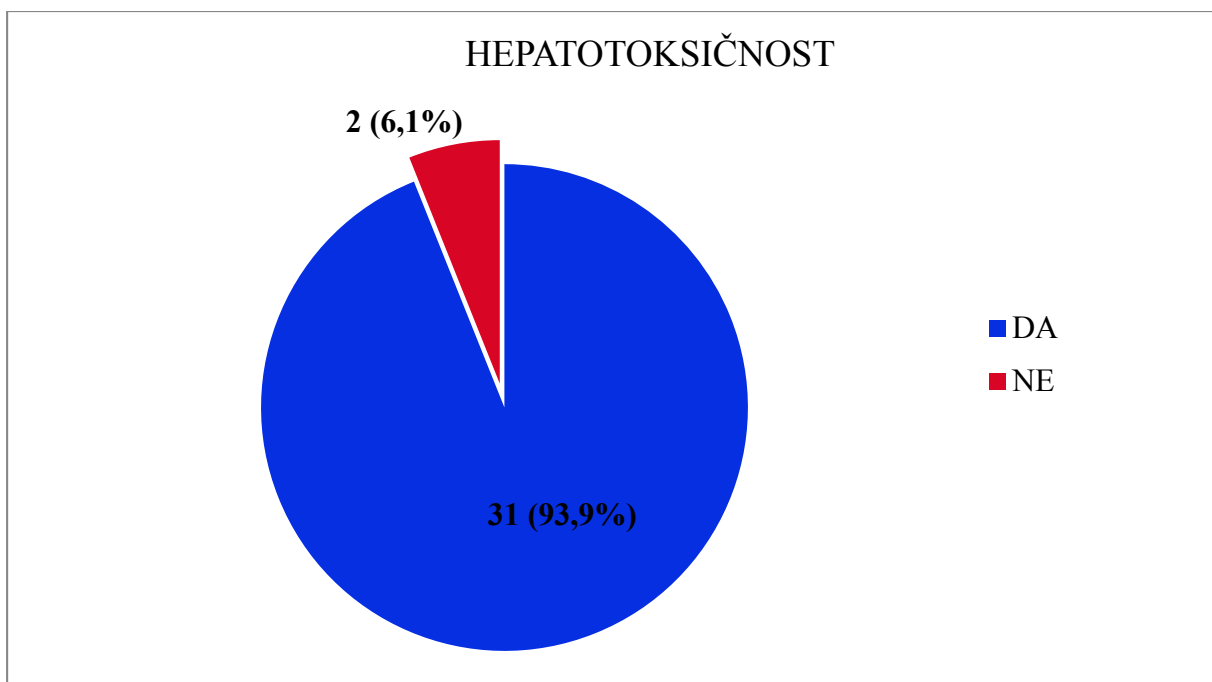
ALERGIJSKE REAKCIJE PREMA FAZAMA LIJEČENJA



Slika 15. Distribucija alergijskih reakcija prema fazama liječenja

Hepatotoksičnost je definirana kao hiperbilirubinemija i/ili povišenje razina alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze i alkalne fosfataze. Trideset jedan (93,9%) ispitanik imao je za vrijeme i nakon primjene asparaginaze hepatotoksičnost u nekom od terapijskih protokola (Slika 16).

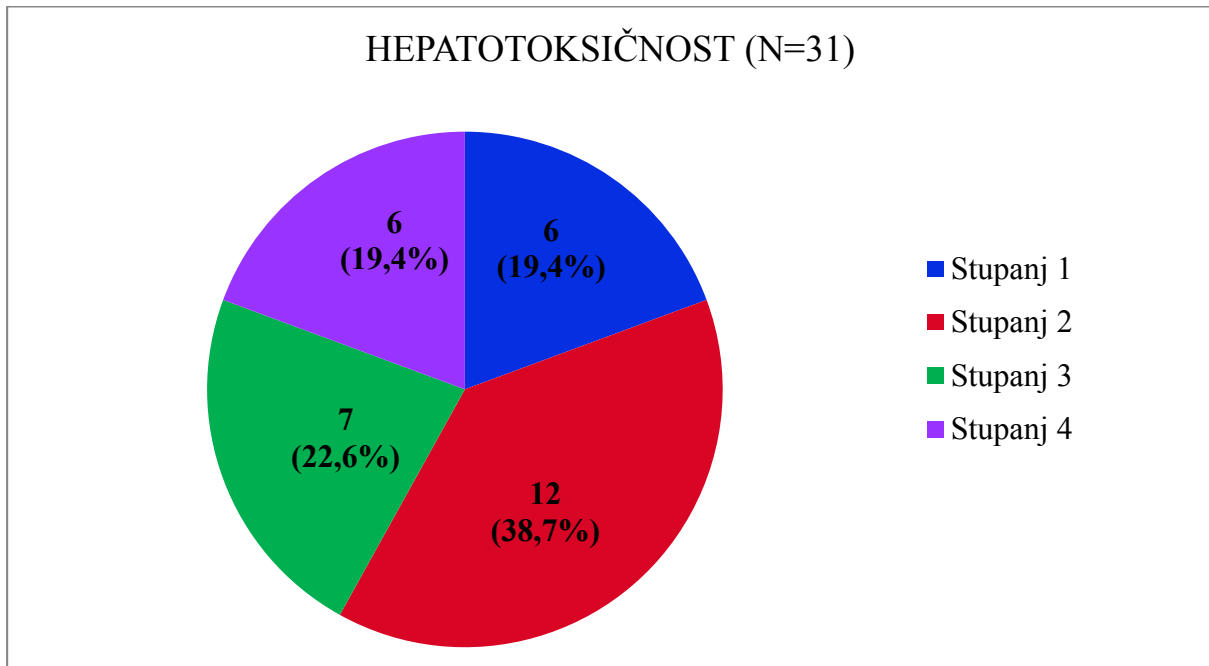
Postoji statistički značajna razlika u opaženim i očekivanim frekvencijama broja ispitanika koji su imali hepatotoksičnost u nekom od terapijskih protokola u odnosu na one koji nisu ($p \leq 0,05$; $X^2 = 25,48$; $X_g^2 = 3,84$).



Slika 16. Hepatotoksičnost asparaginaze

Šest (19,4%) ispitanika imalo je hepatotoksičnost stupanj 1, 38,7% (12/31) stupanj 2, 22,6% (7/31) stupanj 3 i 6 (19,4%) stupanj 4 (Slika 17).

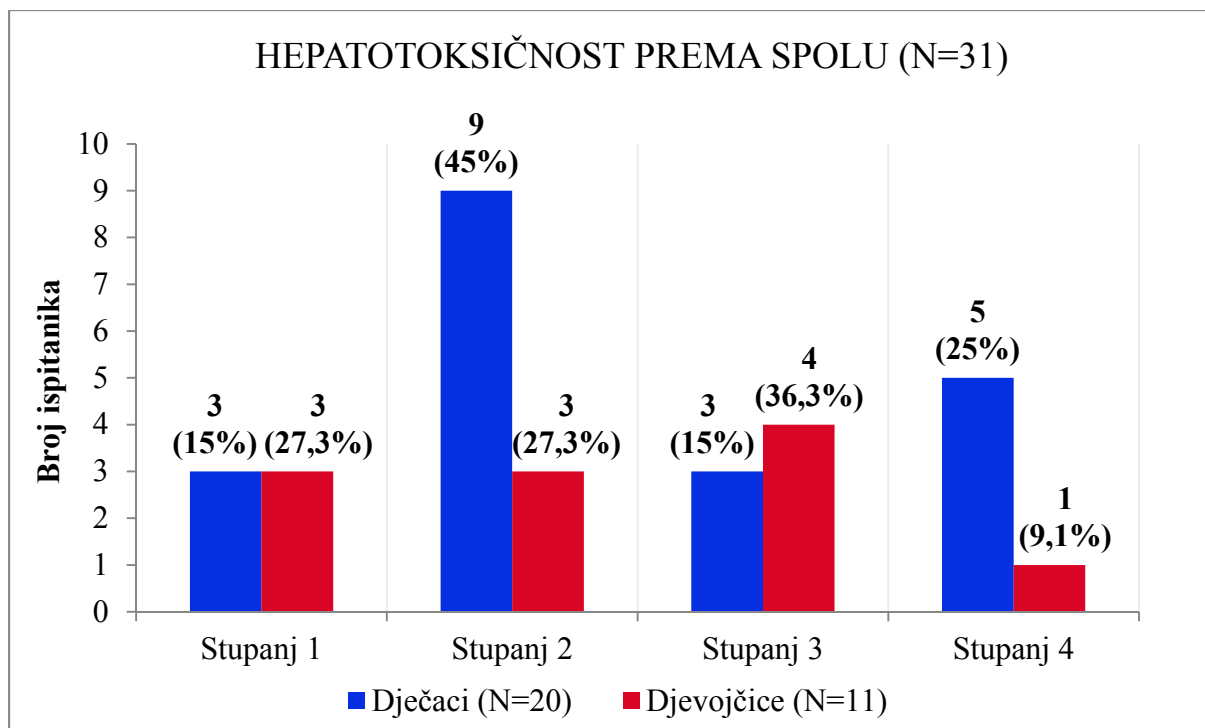
Ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$; $X^2 = 3,19$; $X_g^2 = 7,81$) među opaženim i očekivanim frekvencijama ispitanika s različitim stupnjevima hepatotoksičnosti.



Slika 17. Stupnjevanje hepatotoksičnosti asparaginaze

U ispitanika ženskog spola, 27,3% (3/11) imalo je hepatotoksičnost prvog stupnja, 27,3% (3/11) imalo je stupanj 2, 36,3% (4/11) stupanj 3 i 9,1% (1/11) stupanj 4. U ispitanika muškog spola, 15% (3/20) je imalo stupanj 1, 45% (9/20) stupanj 2, 15% (3/11) stupanj 3 i 25% (5/20) stupanj 4 hepatotoksičnosti (Slika 18).

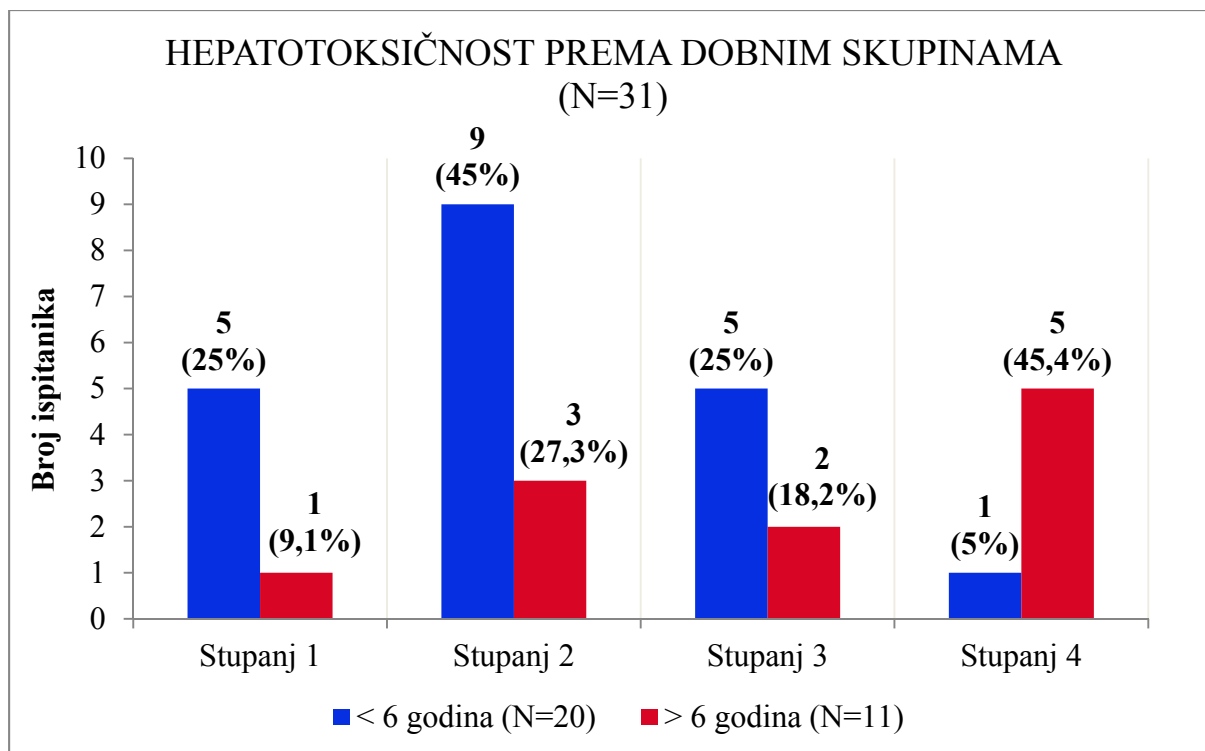
Ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$; $X^2 = 0,01$; $X_g^2 = 3,84$) između broja ispitanika s različitim stupnjevima hepatotoksičnosti između dvaju spolova.



Slika 18. Hepatotoksičnost asparaginaze prema spolu

U dobnoj skupini do 6 godina, 25% (5/20) ispitanika imalo je stupanj 1 hepatotoksičnosti, 45% (9/20) stupanj 2, 25% (5/20) stupanj 3 i 5% (1/20) stupanj 4. U dobnoj skupini iznad 6 godina, 1 ispitanik (9,1%) imao je stupanj 1 hepatotoksičnosti, 27,3% (3/11) stupanj 2, 18,2% (2/11) stupanj 3 i 45,4% (5/11) stupanj 4 (Slika 19).

Ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$; $X^2 = 0,01$; $X_g^2 = 3,84$) između broja ispitanika s različitim stupnjevima hepatotoksičnosti u promatranim dobnim skupinama.



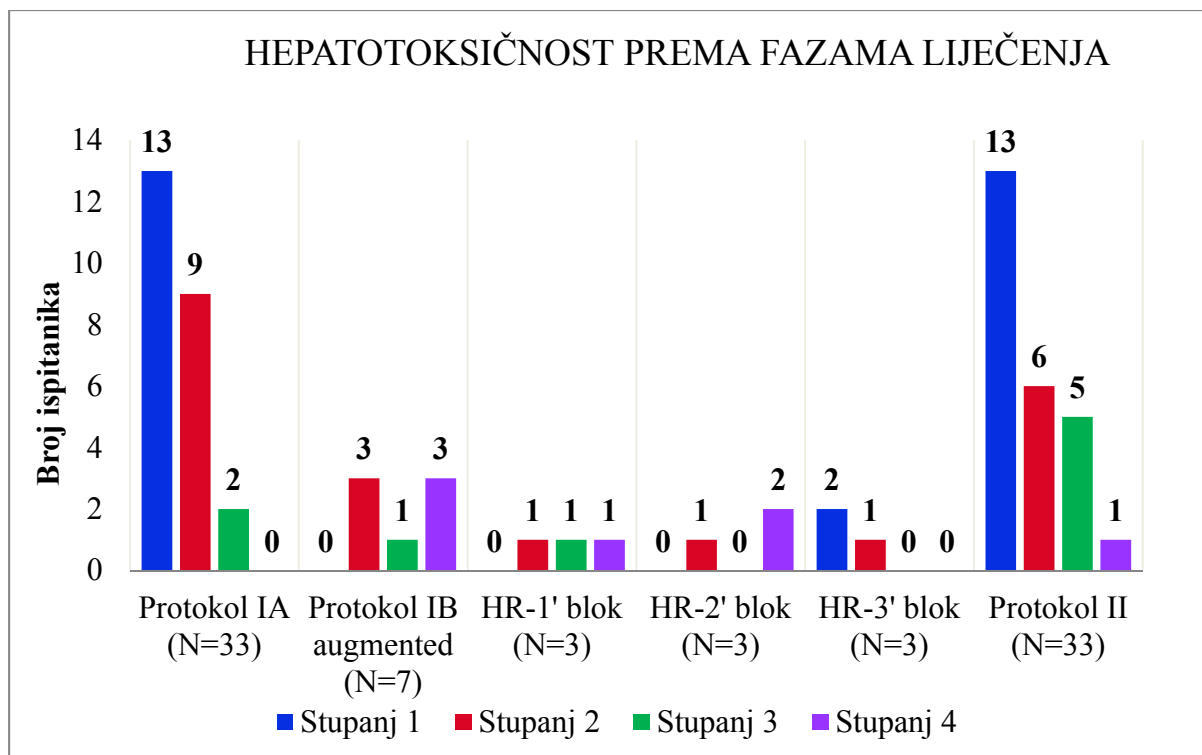
Slika 19. Hepatotoksičnost asparaginaze prema dobnim skupinama

Terapija indukcije (Protokol IA) je provedena u svih ispitanika. Hepatotoksičnost je zabilježena u 72,7% (24/33) ispitanika: u 13 ispitanika stupanj 1, u 9 ispitanika stupanj 2 i u 2 ispitanika stupanj 3.

Protokol IB Augmented proveden je u 7 ispitanika. U svih bolesnika je zabilježena hepatotoksičnost: po 3 (42,9%) ispitanika imala su stupanj 2 i 4, a 1 (14,2%) ispitanik stupanj 3 hepatotoksičnosti.

HR-1', HR-2' i HR-3' blok u terapiji konsolidacije primila su 3 ispitanika. U HR-1' bloku po jedan ispitanik imao je hepatotoksičnost stupanj 2, 3 i 4. U HR-2' bloku jedan ispitanik imao je hepatotoksičnost stupanj 2, a 2 ispitanika stupanj 4. U HR-3' bloku 2 ispitanika imala su hepatotoksičnost stupanj 1, a jedan ispitanik stupanj 2.

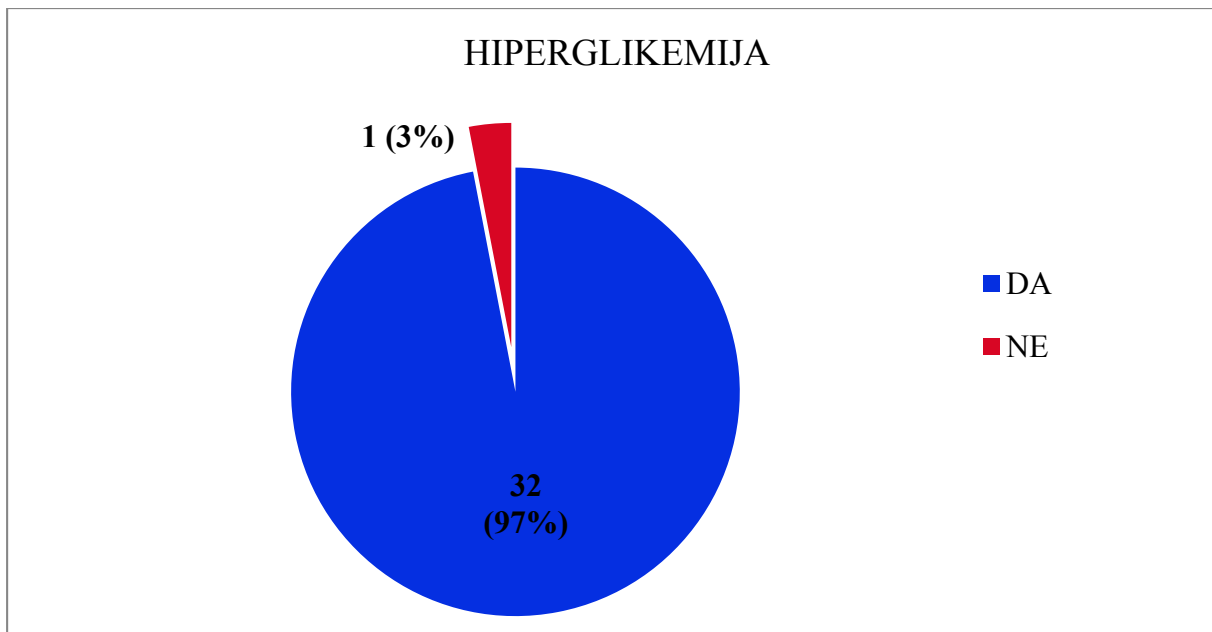
Terapija reindukcije (Protokol II) je provedena u svih ispitanika. Hepatotoksičnost je zabilježena u 75,8% (25/33) ispitanika: u 13 ispitanika stupanj 1, u 6 stupanj 2, u 5 stupanj 3 i u 1 ispitanika stupanj 4 (Slika 20).



Slika 20. Hepatotoksičnost asparaginaze prema fazama liječenja

Trideset dva (97%) ispitanika imala su hiperglikemiju za vrijeme i nakon primjene asparaginaze u nekom od terapijskih protokola (Slika 21).

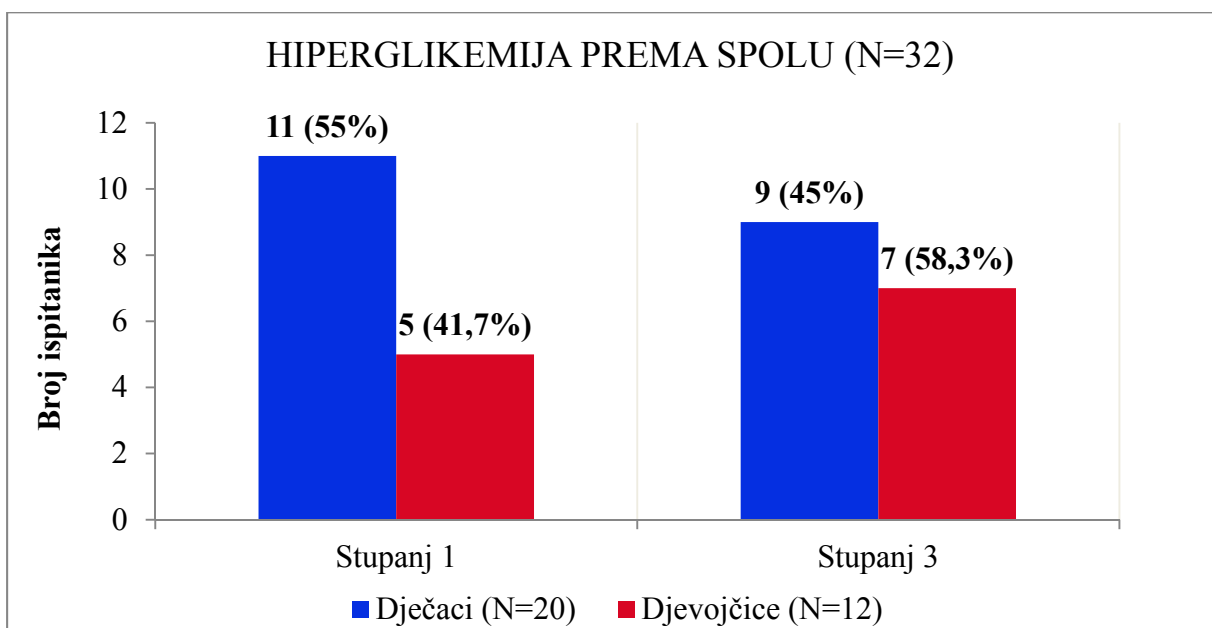
Postoji statistički značajna razlika u opaženim i očekivanim frekvencijama broja ispitanika koji su imali hiperglikemiju u nekom od terapijskih protokola u odnosu na one koji nisu ($p \leq 0,05$; $X^2 = 29,12$; $X_g^2 = 3,84$). Šesnaest ispitanika (50%) je imalo stupanj 1 i 16 ispitanika (50%) stupanj 3 hiperglikemije.



Slika 21. Hiperglikemija tijekom terapije asparaginazom

U ispitanika ženskog spola, 41,7% (5/12) je imalo stupanj 1, a 58,3% (7/12) stupanj 3 hiperglikemije. U ispitanika muškog spola, 55% (11/20) je imalo stupanj 1, a 45% (9/20) stupanj 3 hiperglikemije (Slika 22).

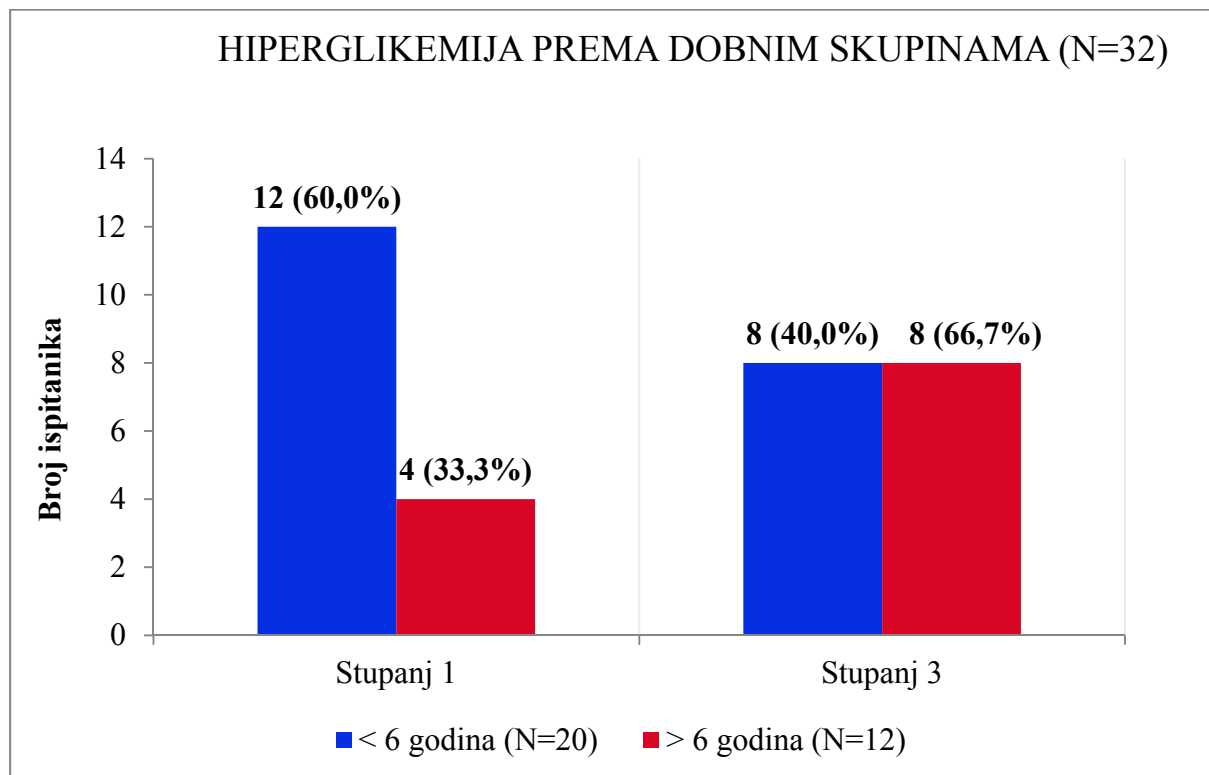
Ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$; $X^2 = 0,13$; $X_g^2 = 3,84$) među opaženim i očekivanim frekvencijama različitih stupnjeva hiperglikemije između dječaka i djevojčica.



Slika 22. Hiperglikemija prema spolu

U dobnoj skupini do 6 godina, 60% (12/20) ispitanika imalo je stupanj 1, a 40% (8/20) stupanj 3 hiperglikemije. U dobnoj skupini ispitanika iznad 6 godina, 33,3% (4/12) ispitanika imalo je stupanj 1, a 66,7% (8/12) ispitanika stupanj 3 hiperglikemije (Slika 23).

Ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$; $X^2 = 1,20$; $X_g^2 = 3,84$) između broja ispitanika s različitim stupnjevima hiperglikemije u promatranim dobnim skupinama.



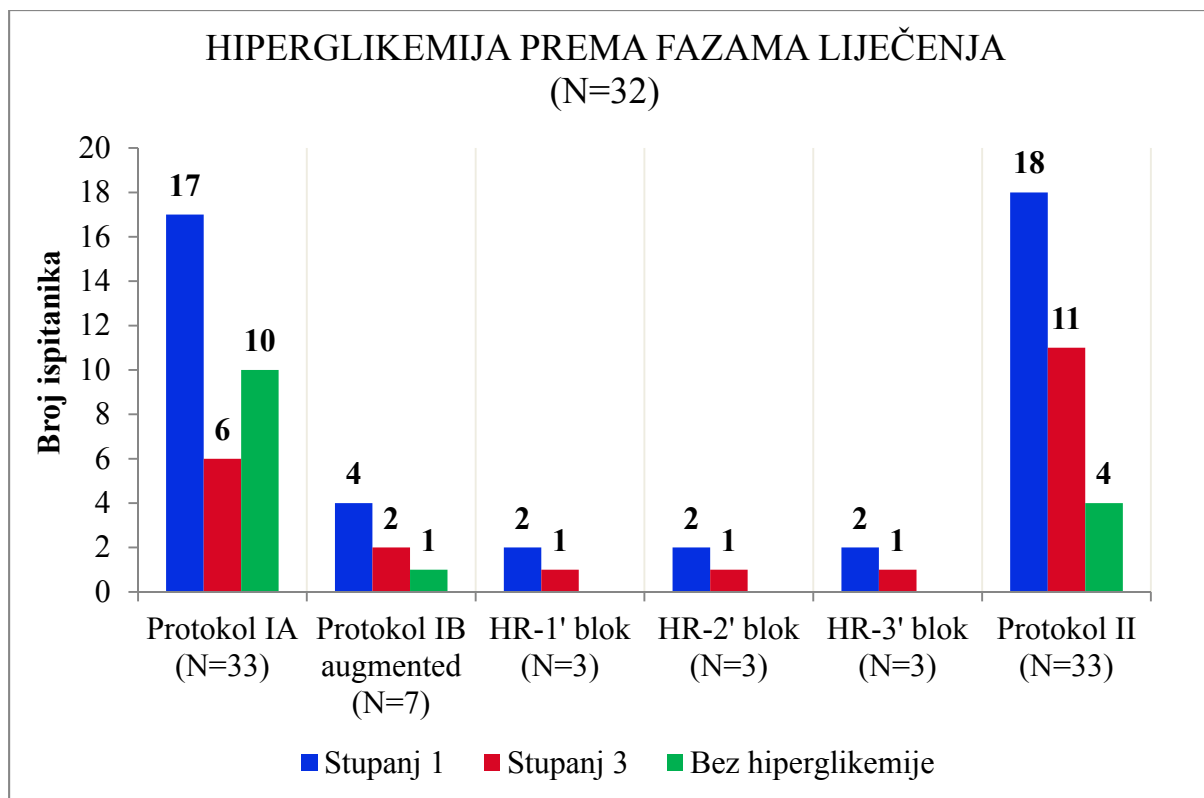
Slika 23. Hiperglikemija prema dobnim skupinama

U Protokolu IA hiperglikemiju je imalo 69,6% (23/33) ispitanika: 17 ispitanika je imalo stupanj 1 i 6 ispitanika stupanj 3.

U Protokolu IB Augmented je hiperglikemiju imalo 85,7% (6/7) ispitanika: 4 ispitanika imala su hiperglikemiju stupanj 1 i 2 ispitanika stupanj 3.

U HR-1', HR-2' i HR-3' bloku su sva tri ispitanika imala hiperglikemiju: 2 ispitanika stupanj 1 i jedan ispitanik stupanj 3.

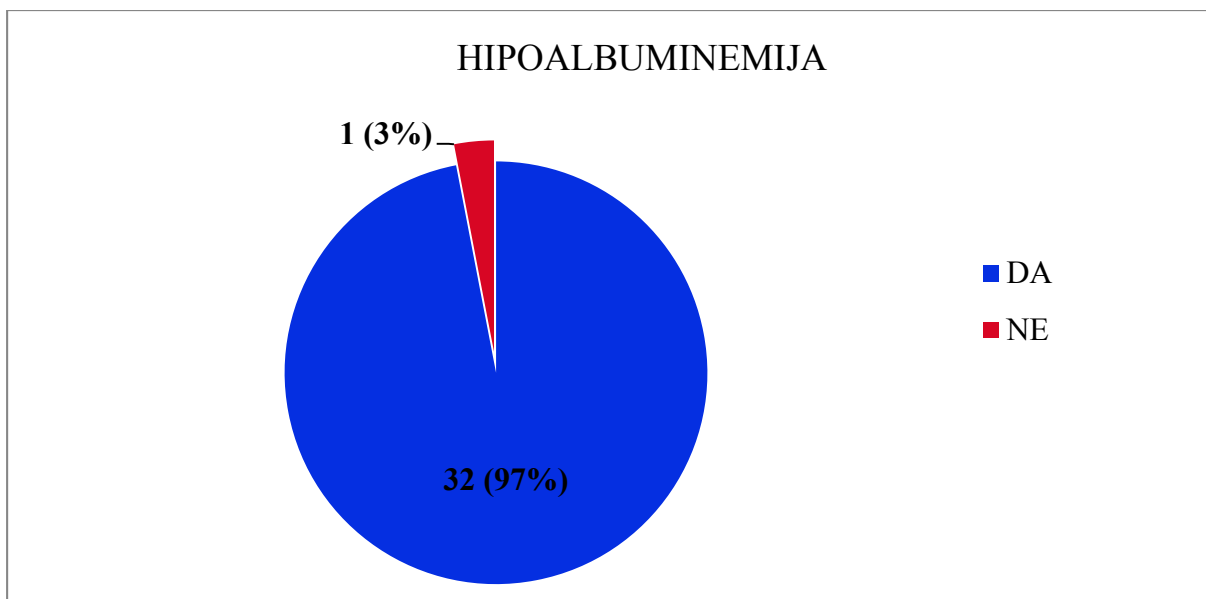
U Protokolu II hiperglikemiju je imalo 87,8% (29/33) ispitanika: 18 ispitanika stupanj 1 i 11 ispitanika stupanj 3 (Slika 24).



Slika 24. Hiperglikemija prema fazama liječenja

Hipoalbuminemija je zabilježena u 97% (32/33) ispitanika za vrijeme primjene asparaginaze u nekom od terapijskih protokola (Slika 25).

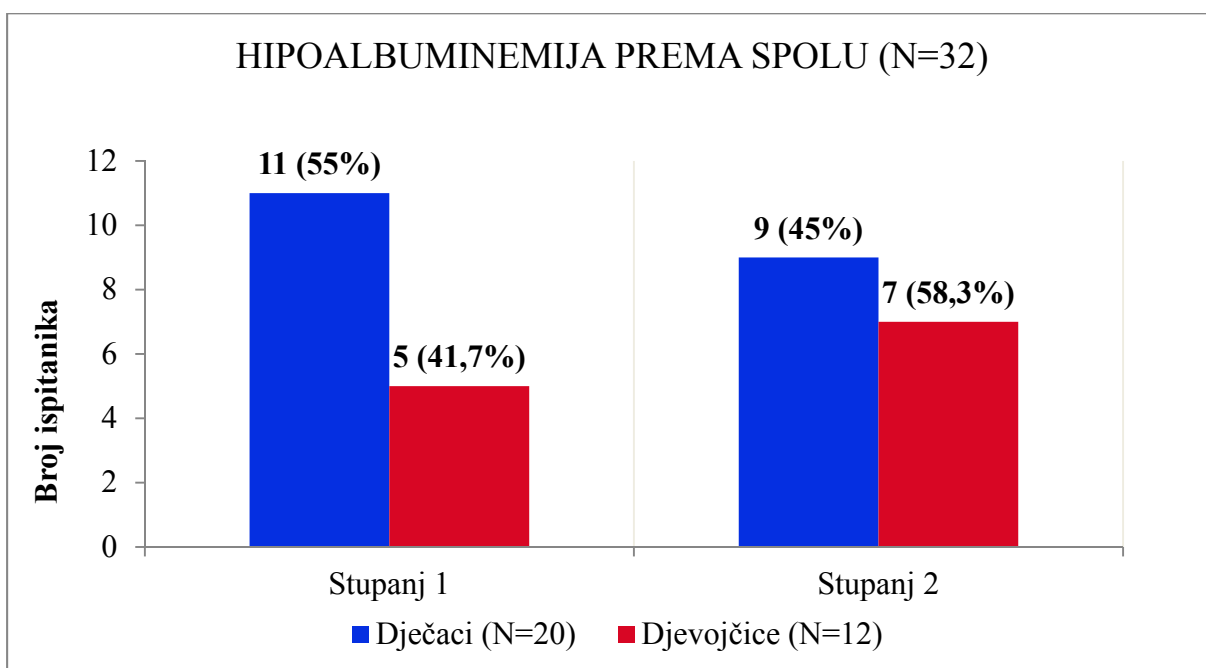
Postoji statistički značajna razlika u opaženim i očekivanim frekvencijama broja ispitanika koji su imali hipoalbuminemiju u nekom od terapijskih protokola u odnosu na one koji nisu ($p \leq 0,05$; $\chi^2 = 29,12$; $\chi_g^2 = 3,84$). Šesnaest ispitanika (50%) imalo je hipoalbuminemiju stupanj 1 i 16 ispitanika (50%) stupanj 2.



Slika 25. Hipoalbuminemija tijekom terapije asparaginazom

U ispitanika ženskog spola, 41,7% (5/12) je imalo stupanj 1, a 58,3% (7/12) djevojčica stupanj 2 hipoalbuminemije. U ispitanika muškog spola, 55% (11/20) je imalo stupanj 1, a 45% (9/20) stupanj 2 hipoalbuminemije (Slika 26).

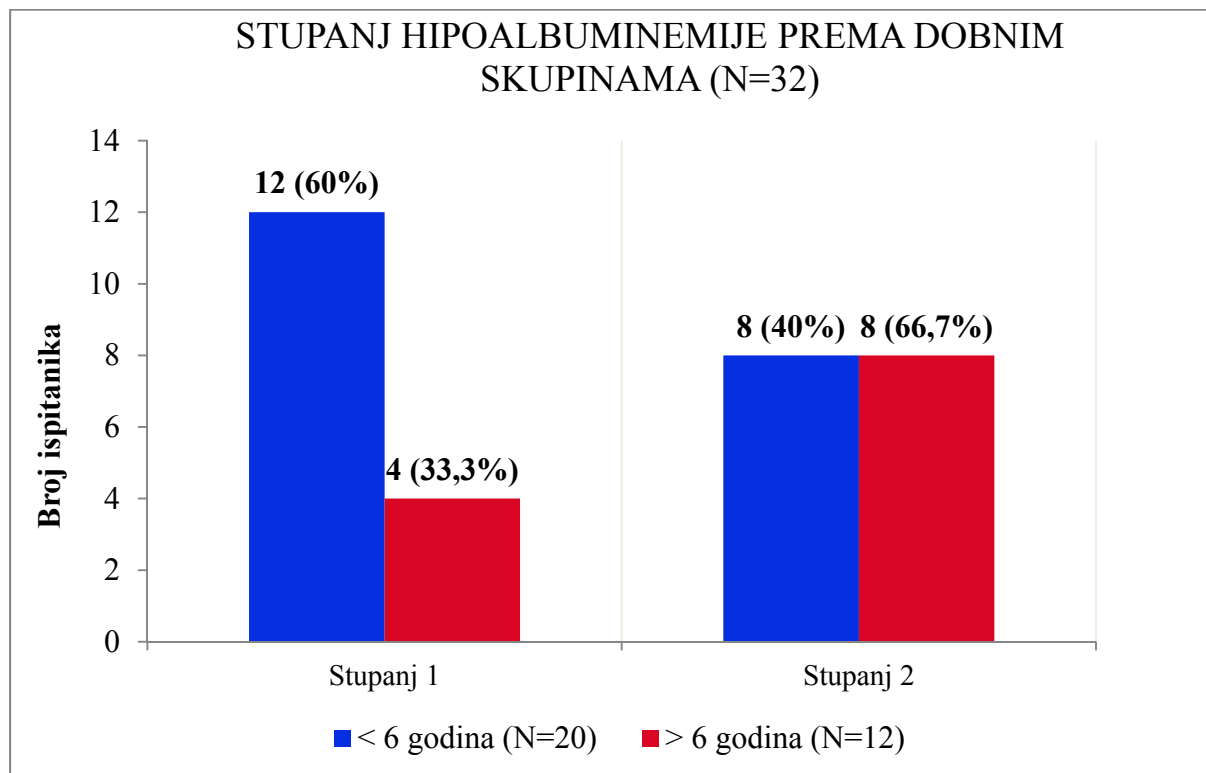
Ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$; $X^2 = 0,13$; $X_g^2 = 3,84$) među opaženim i očekivanim frekvencijama različitih stupnjeva hipoalbuminemije između dječaka i djevojčica.



Slika 26. Hipoalbuminemija prema spolu

U dobnoj skupini do 6 godina, 60% (12/20) ispitanika je imalo stupanj 1 i 40% (8/20) stupanj 3 hipoalbuminemije. U skupini ispitanika iznad 6 godina, 33,3% (4/12) ispitanika imalo je stupanj 1, a 66,7% (8/12) stupanj 3 hipoalbuminemije (Slika 27).

Ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$; $X^2 = 1,20$; $X_g^2 = 3,84$) između broja ispitanika s različitim stupnjevima hipoalbuminemije među promatranim dobnim skupinama.



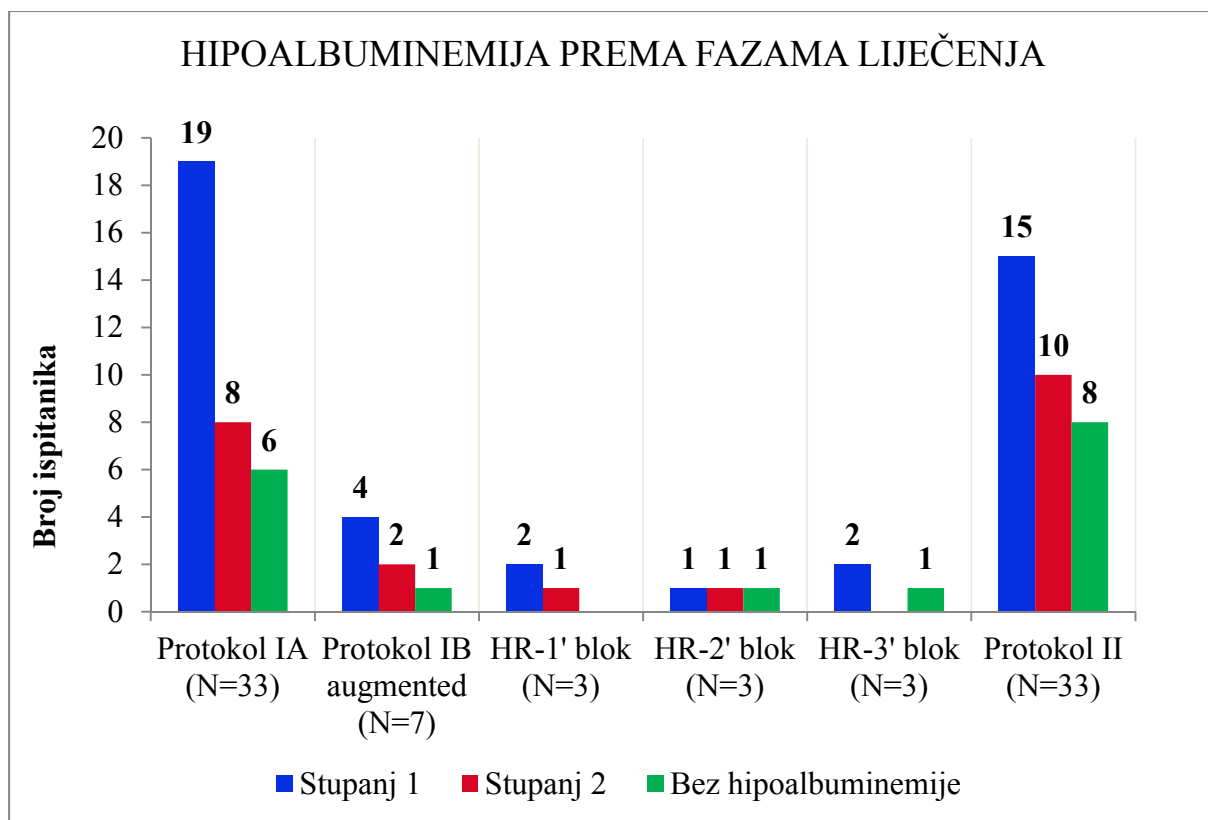
Slika 27. Stupanj hipoalbuminemije prema dobnim skupinama

U Protokolu IA hipoalbuminemija je zabilježena u 81,8% (27/33) ispitanika: 19 ispitanika imalo je stupanj 1 i 8 ispitanika stupanj 2 hipoalbuminemije.

U Protokolu IB Augmented hipoalbuminemiju je imalo 85,7% (6/7) ispitanika: 4 ispitanika imala su stupanj 1 i 2 ispitanika stupanj 2.

U HR-1' bloku sva tri ispitanika su imala hipoalbuminemiju: 2 su imala stupanj 1 i jedan stupanj 2. U HR-2' bloku hipoalbuminemiju su imala 2 ispitanika: jedan stupanj 1 i jedan stupanj 2. U HR-3' bloku hipoalbuminemiju su 2 ispitanika imala hipoalbuminemiju stupanj 2.

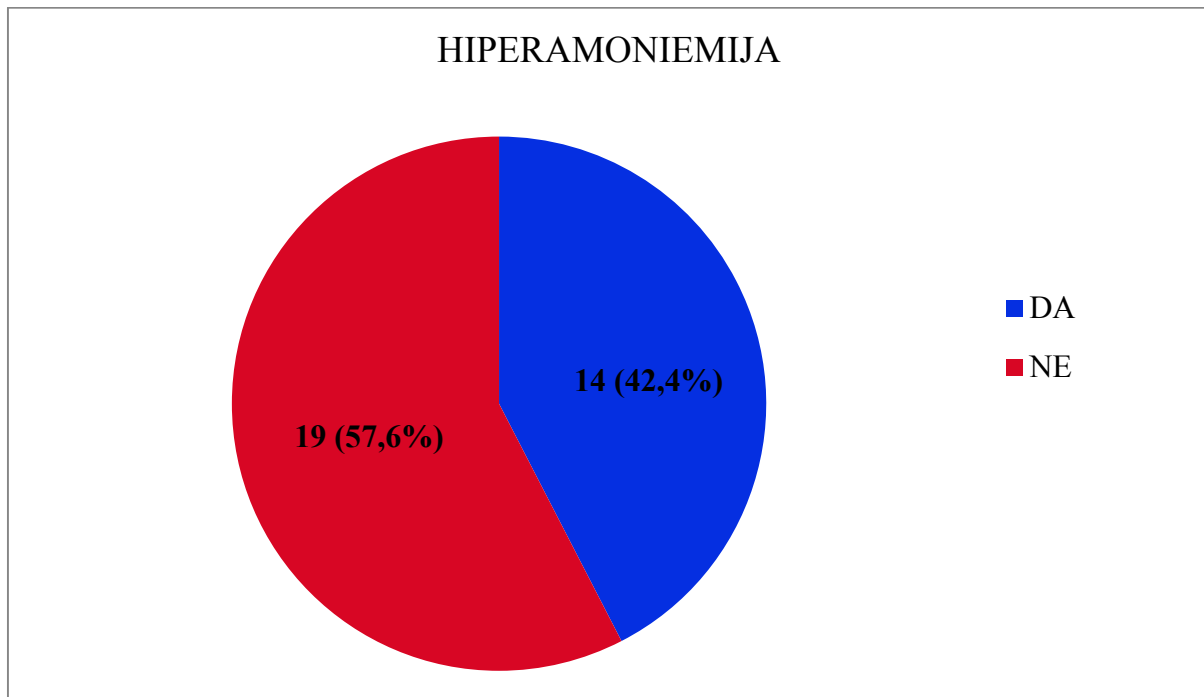
U Protokolu II hipoalbuminemija je zabilježena u 75,7% (25/33) ispitanika: 15 je imalo stupanj 1 i 10 stupanj 2 hipoalbuminemije (Slika 28).



Slika 28. Hipoalbuminemija prema fazama liječenja

Hiperamoniemija tijekom i nakon primjene asparaginaze zabilježena je u 42,4% (14/33) ispitanika (Slika 29).

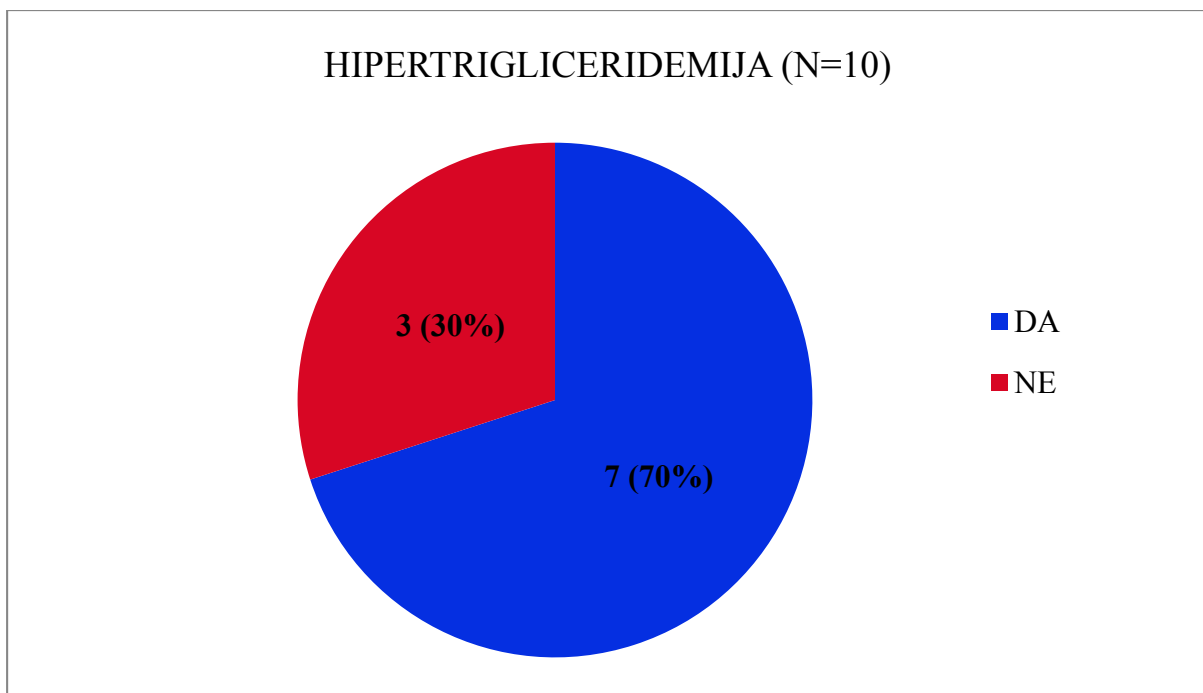
Ne postoji statistički značajna razlika u opaženim i očekivanim frekvencijama broja ispitanika koji su imali hiperamoniemiju u nekom od terapijskih protokola u odnosu na one koji nisu ($p > 0,05$; $X^2 = 0,76$; $X_g^2 = 3,84$).



Slika 29. Hiperamoniemija tijekom terapije asparaginazom

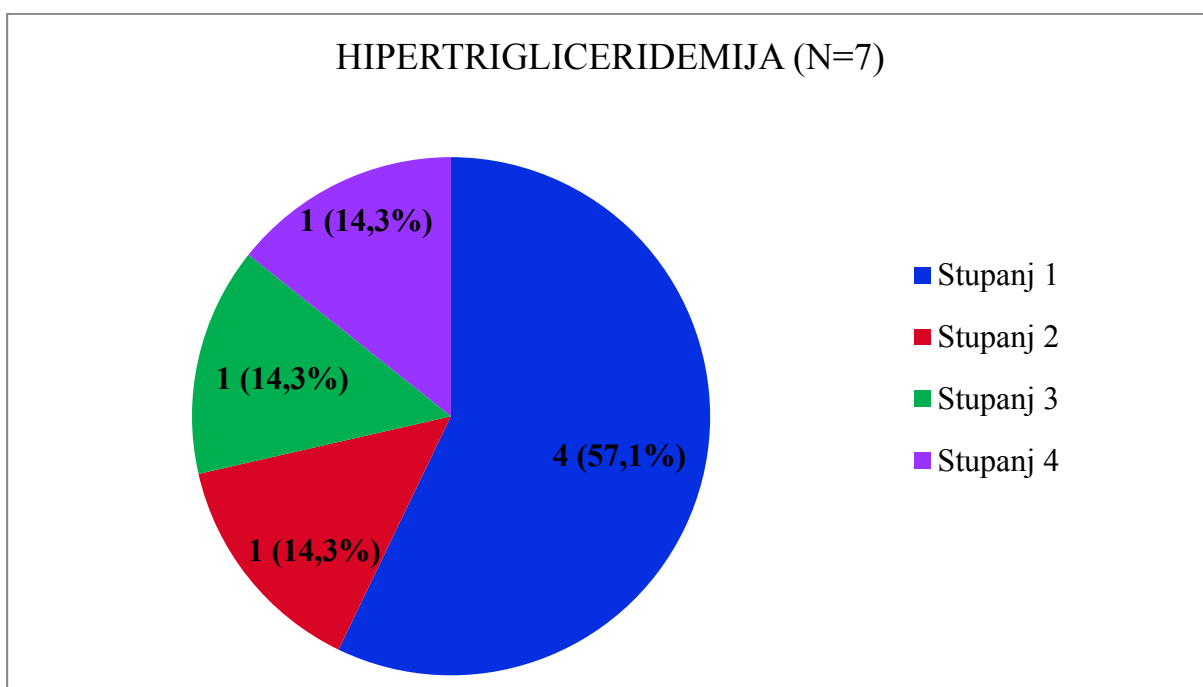
Vrijednosti kolesterola i triglicerida su praćene u samo 10 ispitanika. Sedamdeset posto (7/10) ispitanika je imalo izoliranu hipertrigliceridemiju za vrijeme primjene asparaginaze u nekom od terapijskih protokola (Slika 30).

Ne postoji statistički značajna razlika u opaženim i očekivanim frekvencijama broja ispitanika koji su imali hipertrigliceridemiju u nekom od terapijskih protokola u odnosu na one koji nisu ($p > 0,05$; $X^2 = 1,60$; $X_g^2 = 3,84$).



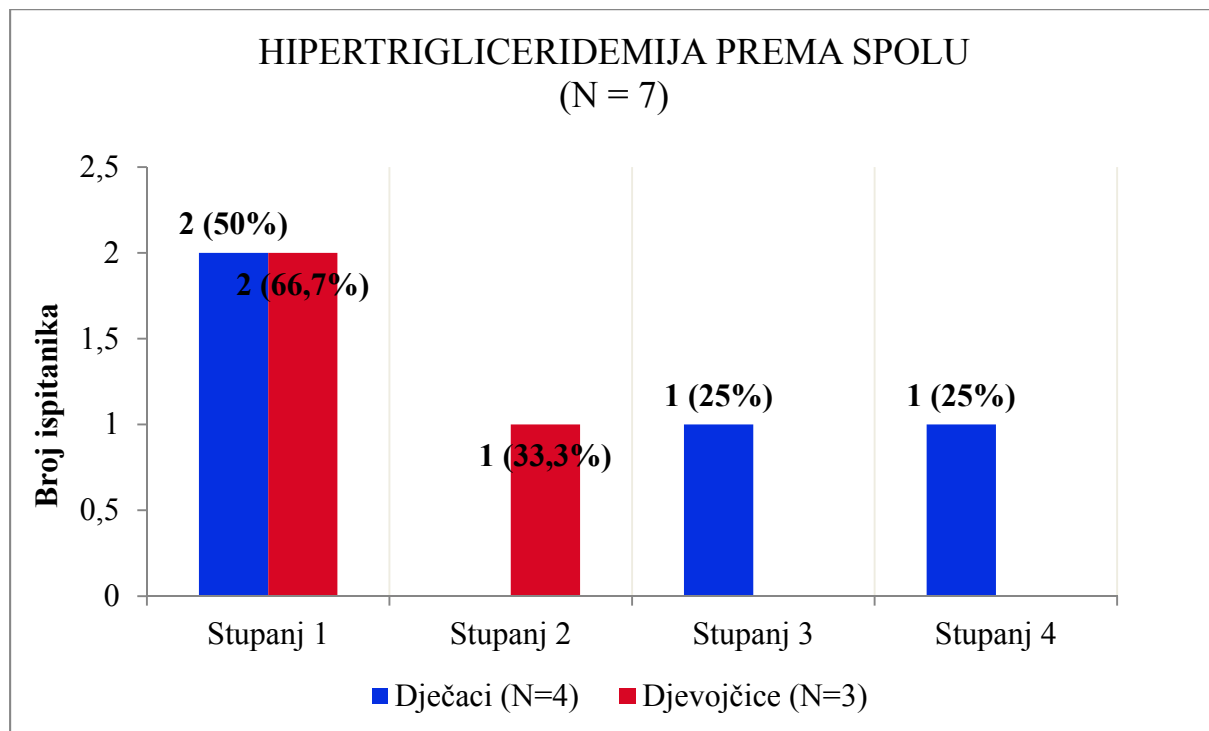
Slika 30. Hipertrigliceridemija tijekom terapije asparaginazom

Četiri (57,1%) ispitanika su imala hipertrigliceridemiju stupnja 1, a po 1 ispitanik (14,3%) stupanj 2, stupanj 3 i stupanj 4 (Slika 31).



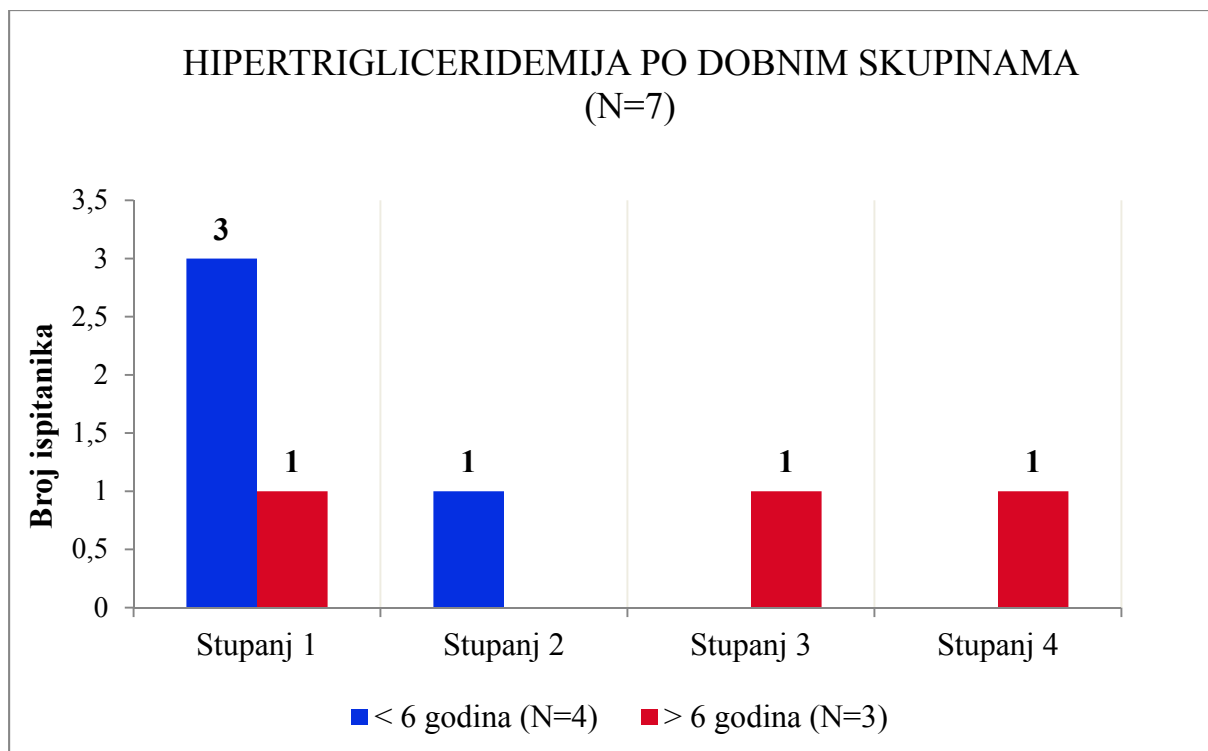
Slika 31. Stupanj hipertrigliceridemije

U ispitanika ženskog spola, 66,7% (2/3) djevojčica imalo je stupanj 1 i 33,3% (1/3) stupanj 2 hipertrigliceridemije. U ispitanika muškog spola, 50% (2/4) dječaka je imalo stupanj 1, 25% (1/4) stupanj 3 i 25% (1/4) stupanj 4 hipertrigliceridemije (Slika 32).



Slika 32. Hipertrigliceridemija prema spolu

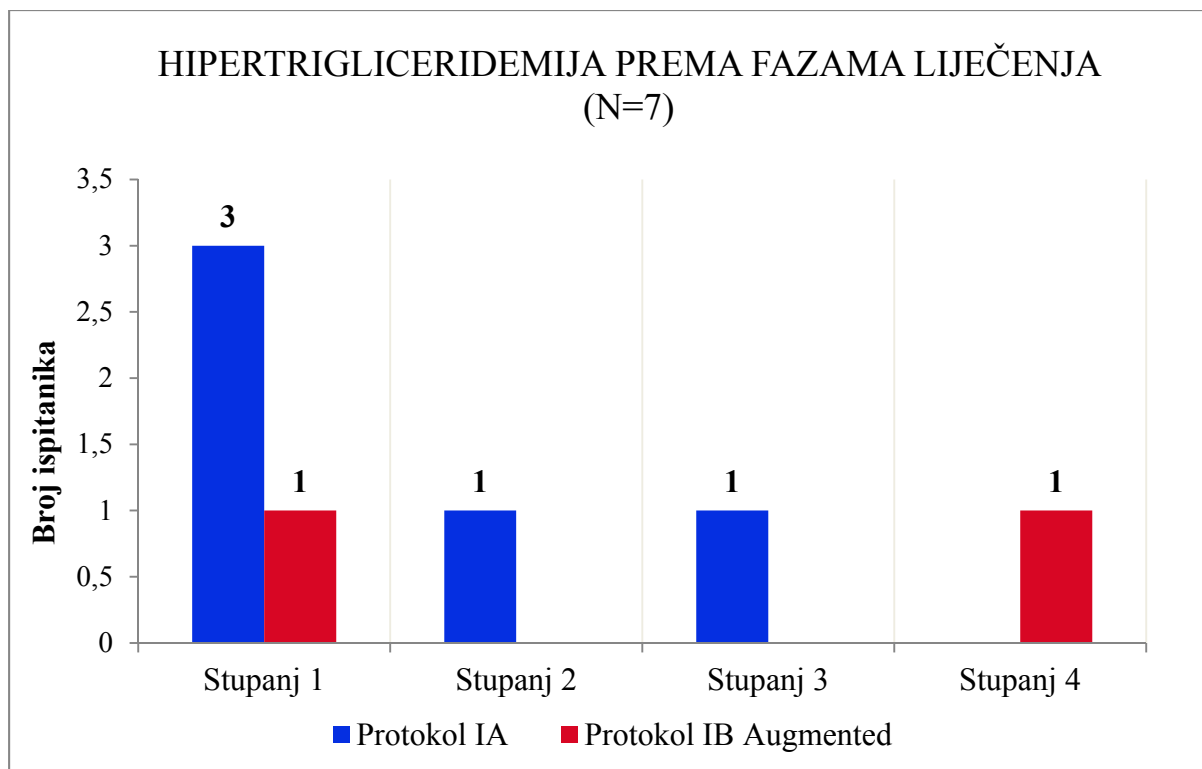
U dobnoj skupini do 6 godina, 75% (3/4) ispitanika je imalo stupanj 1 i 25% (1/4) stupanj 2 hipertrigliceridemije. U skupini ispitanika iznad 6 godina, po jedan ispitanik (33,3%) imao je stupanj 1, stupanj 3 i stupanj 4 hipertrigliceridemije (Slika 33).



Slika 33. Hipertrigliceridemija prema dobnim skupinama

U Protokolu IA hipertrigliceridemija je zabilježena u 71,4% (5/7) ispitanika: 3 ispitanika imalo je stupanj 1, po 1 ispitanik stupanj 2 i 3 hipertrigliceridemije.

U Protokolu IB Augmented hipertrigliceridemiju je imalo 28,6% (2/7) ispitanika: po 1 ispitanik imao je stupanj 1 i stupanj 4 (Slika 34).



Slika 34. Hipertrigliceridemija prema fazama liječenja

Hipofibrinogenemija je zabilježena u svih ispitanika koji su primali asparaginazu u nekom od terapijskih protokola.

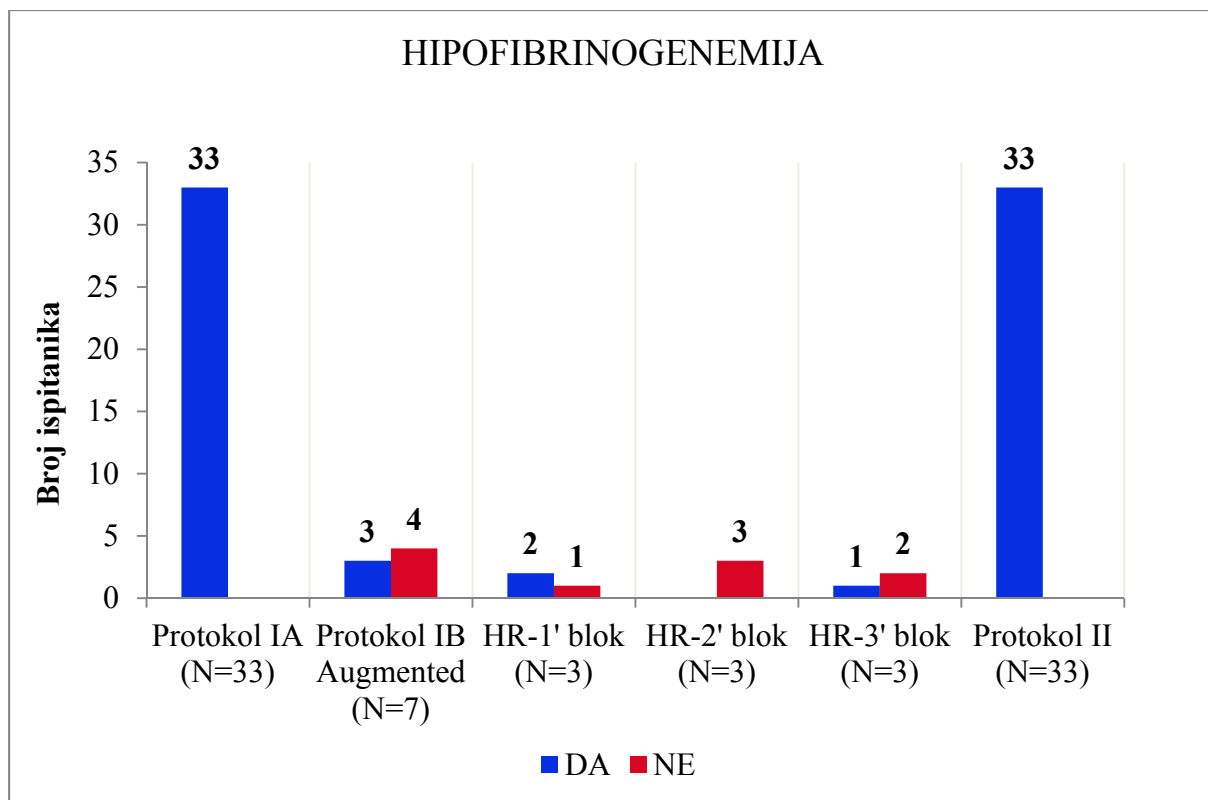
Postoji statistički značajna razlika u opaženim i očekivanim frekvencijama broja ispitanika s hipofibrinogenemijom u odnosu na one koji nisu ($p \leq 0,05$; $X^2=33$; $X_g^2=3,84$).

U Protokolu IA svi (100%) ispitanici su imali hipofibrinogenemiju, a 32 (97%) je primalo nadoknadu.

U Protokolu IB Augmented hipofibrinogenemiju je imalo 42,9% (3/7) ispitanika, od kojih su 2 ispitanika primala nadoknadu.

Hipofibrinogenemija je dokazana u 66,7% (2/3) ispitanika u HR-1' bloku, u 100% (3/3) ispitanika u HR-2' bloku i u 33,3% (1/3) ispitanika u HR-3' bloku. Niti jedan ispitanik nije primao nadoknadu u HR blokovima.

U Protokolu II su svi (100%) ispitanici imali hipofibrinogenemiju, a od njih je nadoknadu primalo 69,7% (23/33) (Slika 35).

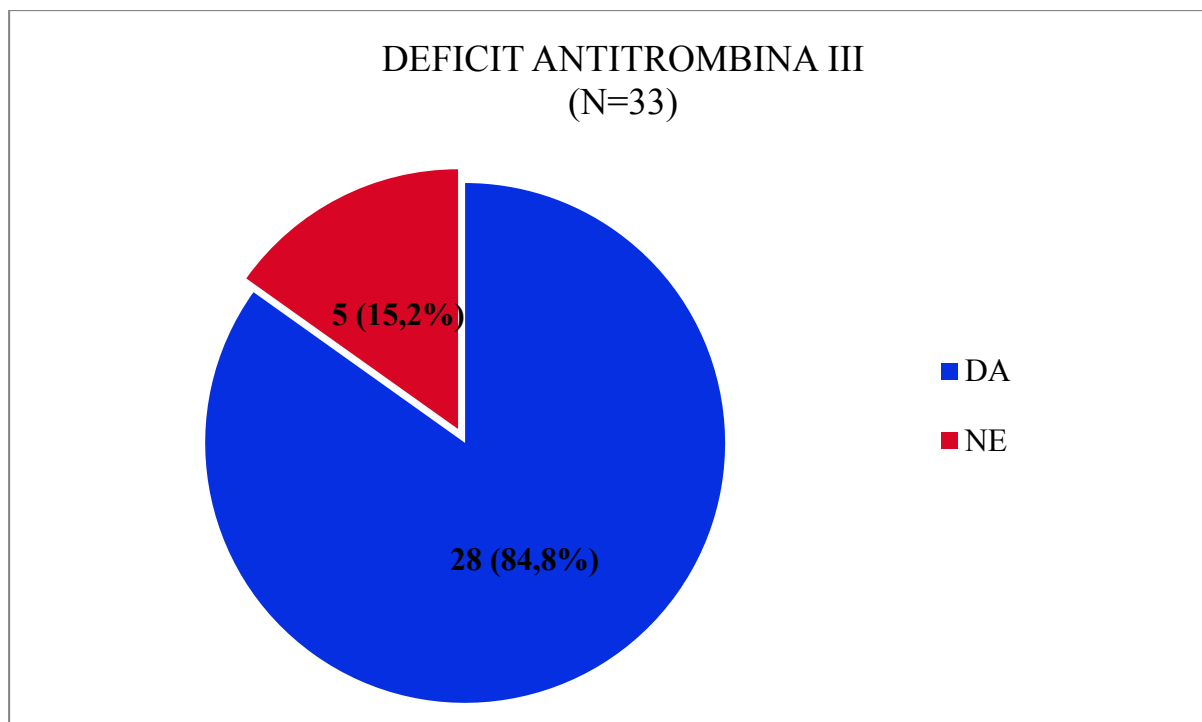


Slika 35. Hipofibrinogenemija tijekom terapije asparaginazom

Za supstitucijsku terapiju hipofibrinogenemije korišteni su: svježa smrznuta plazma u 16 (48,5%) ispitanika, Octaplas u 6 (18,2%) te oba pripravka u 11 (33,3%) ispitanika. Ukupno je primijenjeno 176 doza supstitucijskih pripravaka: 118 (67%) doza svježe smrznute plazme i 58 (33%) doza Octaplasa.

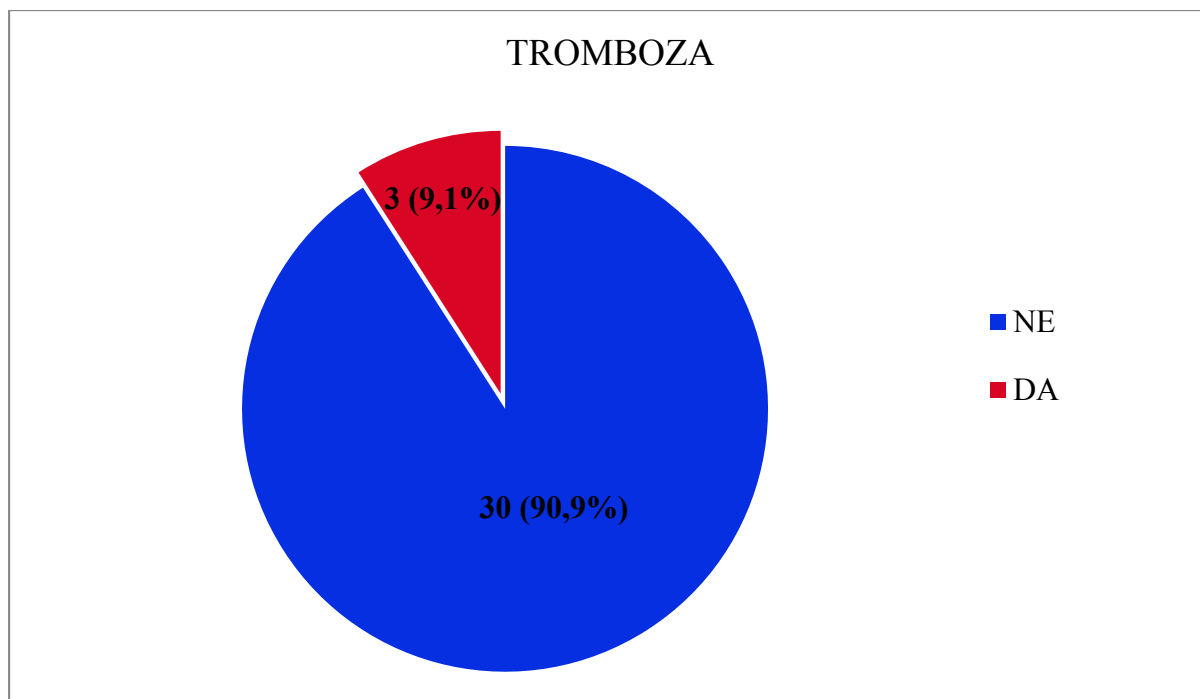
Dvadeset osam ispitanika (84,8%) imalo je deficit antitrombina za vrijeme primjene asparaginaze u nekom od terapijskih protokola (Slika 36). Samo jedan ispitanik je primio nadoknadu (Atenativ).

Postoji statistički značajna razlika u opaženim i očekivanim frekvencijama broja ispitanika s deficitom antitrombina III u nekom od terapijskih protokola u odnosu na one koji nisu ($p \leq 0,05$; $X^2 = 16,03$; $X_g^2 = 3,84$).



Slika 36. Deficit antitrombina III tijekom terapije asparaginazom

Trombozu je imalo 9,1% (3/33) ispitanika (Slika 37). Svi ispitanici su bili ženskog spola, prosječne dobi 8,7 godina i svi su imali ugrađen središnji venski kateter. Po jedan trombotički događaj je bio u Protokolu IA, Protokolu M i Protokolu II. Jedna djevojčica je imala trombozu desne brahijalne i kubitalne vena, jedna trombozu desne vanjske ilijačne vene i jedna trombozu desnog atrija.



Slika 37. Tromboza u djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom

U niti jednog ispitanika tijekom primjene asparaginaze nije zamijećen pankreatitis niti encefalopatija.

Nativna *E. coli* asparaginaza je primijenjena u 61/91 (67%) terapijskom elementu (fazi liječenja). Reakcija hipersenzitivnosti je bila prisutna u 14,8% (9/61) faza, poremećaj koagulacije u 86,9% (53/61), hepatotoksičnost u 73,8% (45/61) faza i hiperglikemija u 77% (47/61) terapijskih elemenata s nativnom *E. coli* asparaginazom.

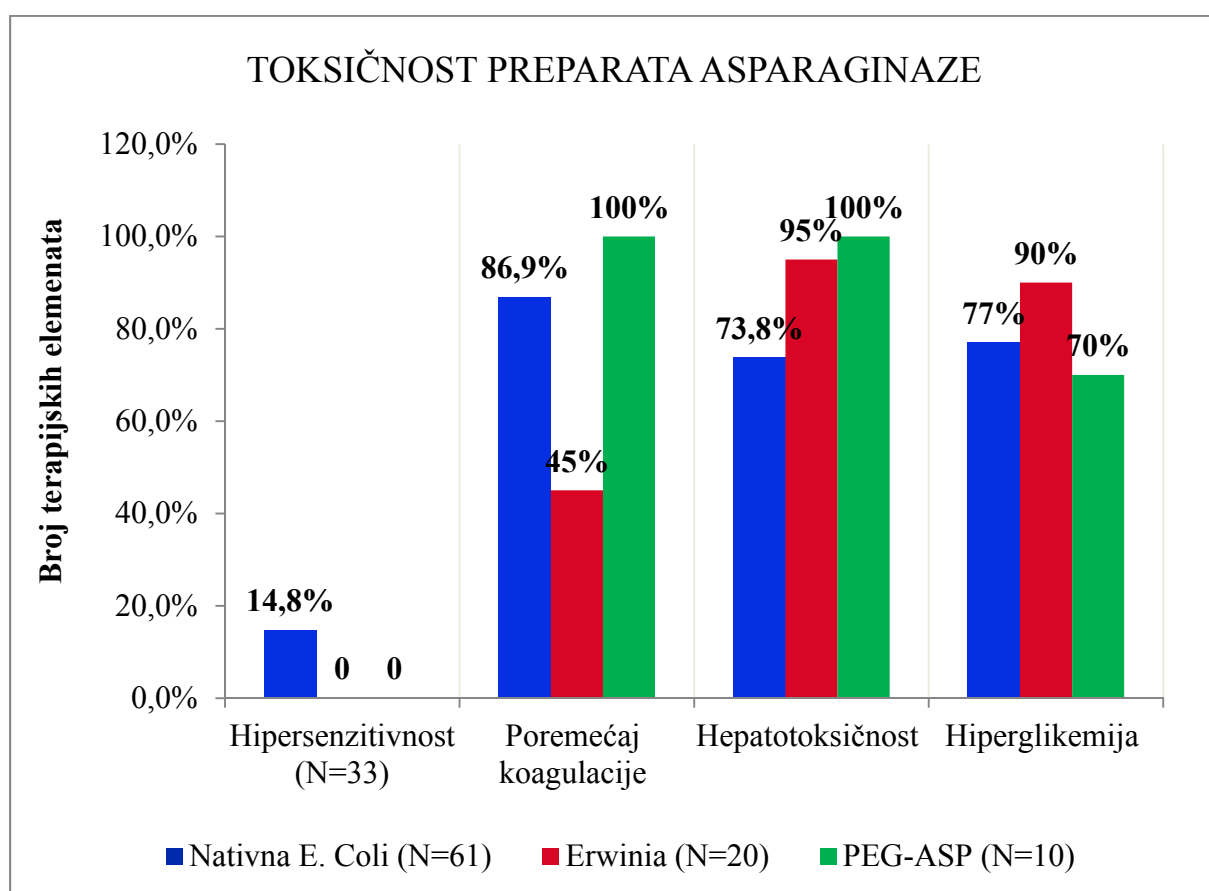
Erwinia asparaginaza je primijenjena u 20 (22%) terapijskih elemenata; u 45% (9/20) je zabilježen poremećaj koagulacije, u 95% (19/20) hepatotoksičnost i hiperglikemija u 90% (18/20) faza liječenja s *Erwinia* asparaginazom. Nisu zamijećene reakcije hipersenzitivnosti.

PEG-asparaginaza je primijenjena ukupno u 10 (11%) faza liječenja: u svima (100%) je zabilježen poremećaj koagulacije i hepatotoksičnost, hiperglikemija u 70% (7/10) terapijskih elemenata, a hipersenzitivnost nije zabilježena (Slika 38).

Ne postoji statistički značajna razlika među očekivanim i opaženim frekvencijama pojavnosti hipersenzitivnosti ($p > 0,05$; $X^2 = 3,40$; $X_g^2 = 3,84$) niti pojavnosti hiperglikemije ($p > 0,05$; $X^2 = 0,18$; $X_g^2 = 3,84$) među različitim formulacijama.

Postoji statistički značajna razlika ($p \leq 0,05$; $X^2 = 5,40$; $X_g^2 = 3,84$) frekvencije pojavnosti poremećaja koagulacije kod primjene nativne *E. coli* i PEG-asparaginaze u odnosu na *Erwinia* asparaginazu. Također postoji statistički značajna razlika ($p \leq 0,05$; $X^2 = 5,51$; $X_g^2 = 3,84$) frekvencije hepatotoksičnosti *Erwinia* i PEG-asparaginaze u odnosu na nativnu *E. coli* asparaginazu.

Ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$; $X^2 = 1,31$; $X_g^2 = 5,99$) među očekivanim i opaženim frekvencijama pojavnosti ukupnih toksičnih učinaka među različitim formulacijama.



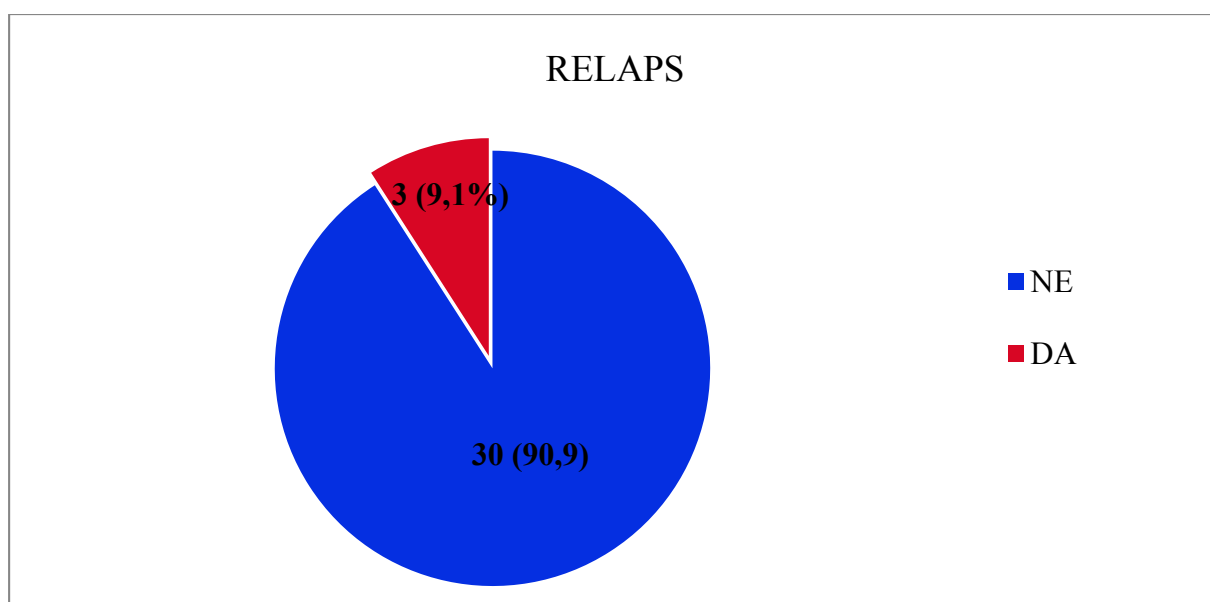
Slika 38. Toksičnost prema preparatima asparaginaze

U vrijeme zaključenja istraživanja, 97% (32/33) ispitanika liječenih zbog ALL je živo (Slika 39). Prosječno vrijeme praćenja ispitanika od postavljanja dijagnoze iznosi $5,40 \pm 2,54$ godina (raspon 0,6 – 10,1 godina).



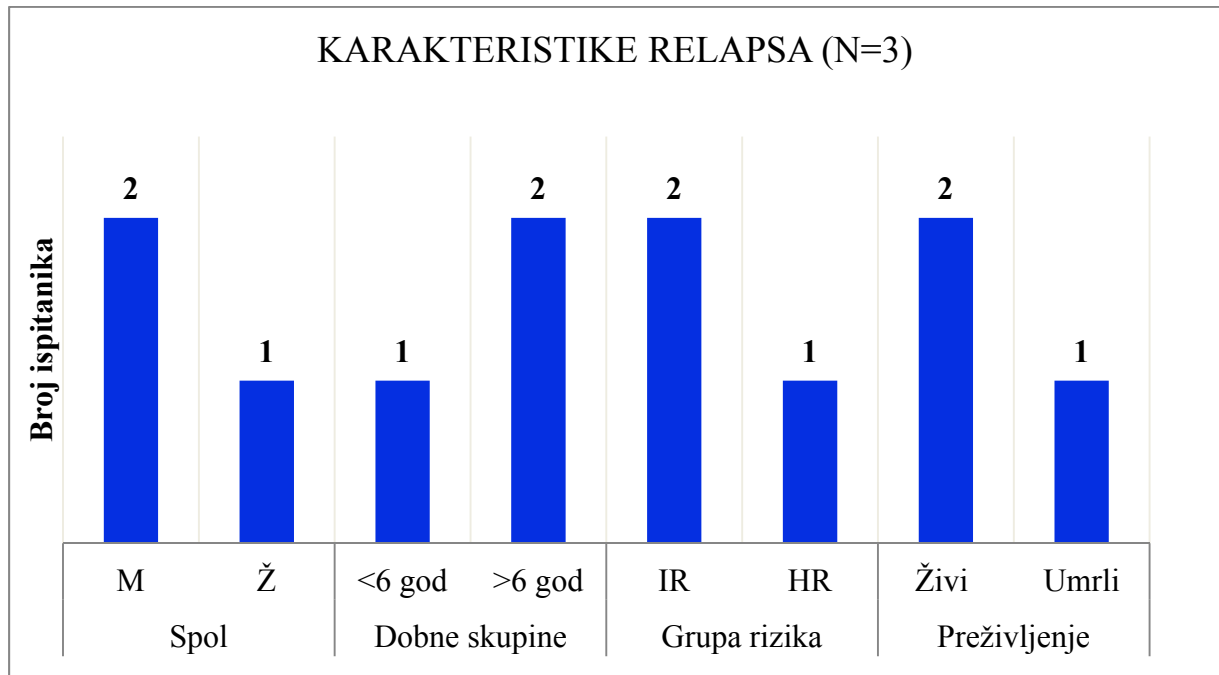
Slika 39. Preživljenje djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom

Tri (9,1%) bolesnika su imala relaps. Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do relapsa je bilo $3,14 \pm 1,78$ godine (raspon 1,1 – 4,2 godine) (Slika 40).



Slika 40. Relaps akutne limfoblastične leukemije

Svi ispitanici su imali izolirani medularni relaps. Dva ispitanika s relapsom su bila muškog spola i jedan ispitanik ženskog spola. Jedan ispitanik je bio mlađi od 6 godina, a 2 ispitanika starija od 6 godina. Dva ispitanika su bila u grupi IR rizika i 1 ispitanik u HR grupi. Ispitanik u HR grupi je imao dva medularna relapsa i preminuo je nakon alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica zbog multiorganskog zatajenja. Karakteristike bolesnika s relapsom prikazane su na Slici 41.



Slika 41. Karakteristike relapsa

5. RASPRAVA

U desetogodišnjem razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2022. godine na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju KBC Rijeka hospitalizirano je 33 djece, 21 (63,6%) dječak i 12 (36,4%) djevojčica s novodijagnosticiranom ALL, prosječne dobi 5,95 godina (1,3-14,9). Slična dobna i spolna distribucija opisana je u drugim studijama. Istraživanje Lazić J. i suradnika uključilo je 161 pacijenta s ALL prosječne dobi 7,1 godina (medijan 5,5 godina, raspon 0,9 do 17,6 godina), 59,6% dječaka i 40,4% djevojčica (17). Poljsko istraživanje je uključilo 127 djece liječene između 2003. i 2015. godine, 59,1% dječaka i 40,9% djevojčica, srednje dobi 5 godina (2,7-10,4), a tursko 47 djece, 28 (59,6%) dječaka i 19 (40,4%) djevojčica, srednje dobi 5.9 ± 4.2 godine (18, 19).

Svi pacijenti liječeni su prema međunarodnom randomiziranom ALL IC-BFM 2009 protokolu. Pacijenti su stratificirani u IR (84,8%), HR (9,1%) i SR (6,1%) grupu. Distribucija prema grupama rizika razlikuje se od objavljenih podataka ALL IC-BFM 2009 protokola koji je uključio 6187 djece s ALL: 10% SR, 77,9% IR i 23,2% HR grupe: u našoj kohorti pacijenata manja je zastupljenost visokorizičnih pacijenata od očekivane.

MRD je u 6 (18,2%) ispitanika bila $< 0,1\%$, u 24 (72,7%) ispitanika $0,1 - 10\%$, a u 3 (9,1%) ispitanika $> 10\%$. Petnaestog dana kemoterapije zabilježen je dobar odgovor, s MRD $< 0,1\%$ u 18,2% naših ispitanika, $0,1\%$ do 10% u 72,2% ispitanika i $> 10\%$ u 9,1% ispitanika. U ALL IC-BFM 2009 protokolu 30,8% ispitanika je imalo MRD d15 $< 0,1\%$, u 52,8% je bila $0,1\%$ do 10% , a 16,4% je imalo MRD d15 $> 10\%$ (20). Veći postotak postignute molekularne remisije petnaestog dana može se objasniti manjim udjelom visokorizičnih pacijenata u našem istraživanju u odnosu na veliku kohortnu ALL IC-BFM 2009 studiju (9,1% versus 23,2%).

Asparaginaza je ključni citostatik u protokolima liječenja za pedijatrijsku ALL. U ALL IC-BFM 2009 protokolu primjenjuje se u terapiji indukcije (Protokol I i Protokol I'), terapiji rane intenzifikacije (Protokol IB Augmented), terapiji konsolidacije (HR-1, HR-2 i HR-3 blokovi) i terapiji reindukcije (Protokol II). Asparaginaza smanjuje koncentraciju asparagina u serumu kataliziranjem deaminacije asparagina u asparaginsku kiselinu i amonijak. Dovoljna razina aktivnosti asparaginaze u serumu rezultira potpunom deplecijom cirkulirajućeg asparagina, što onemogućuje sintezu nukleinskih kiselina i proteina u limfoblastima i u konačnici rezultira selektivnim uništenjem leukemijskih stanica (7, 8).

U uporabi su tri preparata asparaginaze: nativna *E. coli* asparaginaza, *Erwinia* asparaginaza i PEG-asparaginaza. Ove tri formulacije nisu međusobno lako zamjenjive zbog različite farmakokinetike, farmakodinamike i imunoloških svojstava. Biološki $t_{1/2}$ *Erwinia* asparaginaze je 0.65 ± 0.13 dana, *E. coli* asparaginaze 1.44 ± 0.35 dana, a PEG-asparaginaze 5.73 ± 3.24 dana. Vršne koncentracije *E. coli* asparaginaze i *Erwinia* asparaginaze su više i postižu se ranije (24 do 48 sati nakon primjene) nego kod PEG-asparaginaze (72 do 96 sati nakon primjene). O navedenim farmakokinetičkim različitostima potrebno je voditi računa kod doziranja i učestalosti primjene različitih pripravaka. Pegiliranje produljuje $t_{1/2}$, čime omogućuje manje učestalu primjenu. Prema novijim smjernicama, za optimalan terapijski pristup najvažnije je određivanje serumske razine aktivnosti asparaginaze. Koncentracija asparaginaze $> 0,01$ IU/ml krvi udružena je deplecijom asparagina. Deplecija asparagina se najčešće definira koncentracijama < 3 mmol/L u plazmi i < 1 mmol/L u cerebrospinalnom likvoru (21).

Preparati asparaginaze razlikuju se i po imunogeničnosti. Protutijela se najčešće stvaraju na *E. coli* asparaginazu (60%) i često su križno reaktivna na PEG-asparaginazu obzirom na isto bakterijsko podrijetlo. Stoga se nakon razvoja alergijske reakcije na *E. coli* asparaginazu preporučuje kao zamjena *Erwinia* asparaginaza. Protutijela su najčešće neutralizirajuća (IgG) i smanjuju učinkovitost asparaginaze neutraliziranjem njezine aktivnosti, povećanjem klirensa lijeka ili skraćenim trajanjem deplecije asparagina u plazmi. Prisutnost protutijela je u 50% slučajeva povezana s alergijskim reakcijama. Protutijela se nalaze i kod nekih pacijenata koji ne manifestiraju reakcije preosjetljivosti, što se naziva tihom inaktivacijom ili subkliničkom hipersenzitivnosti (9). Stoga je detekcija protutijela u serumu od velike važnosti u praćenju terapije. Najčešće se izvodi enzimski povezanim imunosorbentnim testom (*eng. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA) (21, 22).

U ALL IC-BFM 2009 protokolu nativna *E. coli* asparaginaza je prva linija liječenja ALL, a u novim protokolima je većinom zamijenjena s PEG-asparaginazom. Obzirom da su naši ispitanici liječeni ALL IC-BFM 2009 protokolom, većina (29/33 ili 87,9%) je u prvoj liniji primila *E. coli* asparaginazu. Sukladno smjernicama, u većine (76,9%) pacijenata s alergijskom reakcijom na *E. coli* asparaginazu, kao zamjenski preparat je primijenjena *Erwinia* asparaginaza. Ovo objašnjava činjenicu da niti jedan od naših ispitanika kojemu je zamijenjen preparat asparaginaze nije imao udruženu hipersenzitivnost. U odnosu na ukupan broj primjena lijeka, *E. coli* asparaginaza čini 59,2% svih doza, *Erwinia* asparaginaza 38%, a PEG-asparaginaza 2,8%.

Najveća slabost našeg istraživanja je izostanak terapijskog praćenja. Određivanje plazmatske koncentracije asparagina, razine aktivnosti asparaginaze te prisutnosti i koncentracije protutijela na asparaginazu, koje je presudno za optimalnu terapiju, nije u naših pacijenata rađeno sustavno. Terapijsko praćenje aktivnosti asparaginaze koje se u početnim istraživanjima koristilo za detekciju tihe inaktivacije i procjenu potrebe zamjene preparata asparaginaze, ima sve veću korist za prilagodbu doze lijeka.

Više istraživanja je potvrdilo da je nepotpuna primjena asparaginaze udružena s lošijim rezultatima liječenja pedijatrijske ALL, što upućuje na važnost što striktnijeg pridržavanja protokolu liječenja (6, 10). Iako asparaginazu većina pacijenata dobro podnosi, značajni neželjeni učinci pojavljuju se kod 30% pacijenata (23).

Klinička hipersenzitivnost je jedan od najčešćih razloga prekida terapije. U našem ispitivanju ukupna doza asparaginaze nije primijenjena u samo 2 pacijenta (6%), a razlog nije bila alergijska reakcija. Oba pacijenta su u kontinuiranoj remisiji.

Svi pacijenti (100%) u našem istraživanju imali su najmanje jednu vrstu toksičnosti udruženu s primjenom asparaginaze. Najčešće toksičnosti su: poremećaji koagulacije, hiperglikemija, hipoalbuminemija, hepatotoksičnost i hipersenzitivnost. Različite formulacije asparaginaze imaju različite profile toksičnosti, ali u ukupnoj toksičnosti nema značajne razlike. Također nismo zamijetili razlike u toksičnosti prema spolu i dobi.

Kliničke alergijske reakcije smo zabilježili u 27,3% ispitanika, što je usporedivo s rezultatima drugih istraživanja (9, 13). Alergijske reakcije su bile češće u dobnoj skupini iznad 6 godina (41,7% u odnosu na 19% u djece < 6 godina), što je u suprotnosti s rezultatima Moghrabi i suradnika koji su pokazali da nema povezanosti između dobi djeteta i učestalosti alergije te drugih studija koje su pokazale manju učestalost u starijih pacijenata (24). Općenito, objavljene incidencije kliničke hipersenzitivnosti variraju u širokom rasponu ovisno o formulaciji asparaginaze, shemi i doziranju te fazi liječenja. Kod primjene *E. coli* asparaginaze, opisuje se učestalost od nekoliko postotaka u fazi indukcije do 75% u fazi kasne intenzifikacije (14).

Najčešća alergijska manifestacija je bila urtikarija (44,4%), iza koje slijede multipli simptomi (lokalni i difuzni eritem, urtikarija, bronhospazam), a niti jedan ispitanik nije imao anafilaktički šok. Poznato je da klinička alergija može biti lokalna ili generalizirana reakcija, u širokom spektru od osipa do anafilaksije. Svi naši ispitanici u kojih su zamijećene alergijske

reakcije su primali *E. coli* asparaginazu, što je vezano uz primjenu *E. coli* asparaginaze kao prve linije liječenja i najveću imunogeničnosti upravo ove formulacije. Najveći broj alergijskih reakcija zabilježen je u Protokolu IB Augmented (55,6%), što se može objasniti intenziviranom terapijom asparaginazom u ovoj fazi liječenja (12 primjena u pojedinačnoj dozi od 5000 IU/m²). Jedan od ciljeva ALL IC-BFM 2009 protokola je bio utvrditi da li dodatna primjena asparaginaze u Protokolu Augmented IB mogu poboljšati rezultate liječenja, ali je ova faza liječenja zbog svoje toksičnosti obustavljena (5).

Test dozu (50 IU intravenski kroz 15 minuta, uz monitoring za vrijeme i 30 minuta nakon test doze) smo primijenili prije prve primjene asparaginaze u svih ispitanika koji su primali *E. coli* formulaciju i u 23,3% alternativnih formulacija. U jednom navratu je zabilježena tahikardija, a druge neželjene reakcije na test dozu nisu zamijećene. Obzirom na pozitivnu prediktivnu vrijednost, preporuča se test doza prije prve primjene bilo koje formulacije asparaginaze za intravensku primjenu. Stoga je u našem istraživanju test doza izostavljena u pacijenata koji su primali *Erwinia* asparaginazu intramuskularno. Izostanak reakcije na test dozu ne isključuje kasniju pojavu alergijske reakcije. U slučaju alergije, nije dozvoljeno nastaviti s istim preparatom asparaginaze uz istovremenu primjenu antihistaminika i/ili kortikosteroida, koja može rezultirati gubitkom učinkovitosti asparaginaze inaktivacijom stvorenih protutijela.

Hepatotoksičnost je zabilježena u 93,9% (31/33) ispitanika. Većinom je bila blagog stupnja (stupanj 1 i 2 u 54,5% ispitanika). U odnosu na faze liječenja, najčešća je bila u terapiji reindukcije (75,8%) i terapiji indukcije (72,7%). Prema podacima iz literature, hepatotoksičnost je najčešća za vrijeme induksijske terapije. Tranzitorna hiperbilirubinemija stupnja 1 – 2 i transaminitis opisani su u 40% do 60% pedijatrijskih pacijenata s ALL, te u 35% do 60% adolescenata i mladih odraslih s ALL. Hepatotoksičnost je rjeđe udružena s *Erwinia* asparaginazom nego s *E. coli* asparaginazom (10, 14).

Hiperglikemiju je imalo 97% (32/33) ispitanika, što je veća učestalost od očekivane. Pedeset posto ispitanika je imalo stupanj 1 i 50% stupanj 3 hiperglikemije. Najčešće je dokumentirana u terapiji reindukcije (87,8%), obzirom na istovremenu primjenu asparaginaze s deksametazonom. Trideset dva (97%) ispitanika imala su hipoalbuminemiju stupnja 1 i 2. Hipoalbuminemija je bila česta u svim fazama liječenja. Najčešći uzrok hipoalbuminemije je smanjena sintetska funkcija jetre. Hiperamonemija je zabilježena u 42,4% ispitanika. Učestalost asparaginaza – udružene hiperamonemije varira i većinom ovisi o stavu nadležnog onkološkog centra o učestalosti praćenja razine amonijaka u slučaju odsustva udruženih

simptoma. U prospektivnom praćenju razine amonijaka u ALL u indukcijskoj fazi, u svih 10 pacijenata je zabilježen srednji porast koncentracije amonijaka za 100% iznad bazalnih vrijednosti (raspon 15 – 435%), bez centralne neurotoksičnosti (25).

Vrijednosti kolesterola i triglicerida smo pratili u samo 10 pacijenata, od kojih je 70% imalo hipertrigliceridemiju, najčešće stupanj 1 i u fazi indukcije (71,4%). Ovi rezultati su u suglasnosti s podacima iz literature, po kojima je hipertrigliceridemija prisutna u do 67% pacijenata koji su istovremeno primali asparaginazu i kortikosteroide. Učestalost asparaginaza – udružene hipertrigliceridemije stupanj 3 i 4 opisana je u 11% do 50% adolescenata i mladih odraslih s ALL. Najčešće je asimptomatska i ne preporuča se rutinski monitoring izvan istraživačkih programa (14). Najvjerojatniji mehanizam nastanka je povećana sinteza lipoproteina vrlo male gustoće (*eng. very low density lipoproteins*, VLDL) i smanjena aktivnost lipoproteinske lipaze (26).

Hipofibrinogenemija je dokumentirana u svih (100%) naših pacijenata koji su primali asparaginazu, najčešće u fazi indukcije i reindukcije. Za supstitucijsku terapiju su korišteni svježa smrznuta plazma i Octaplas. Deficit antitrombina III imalo je 84,8% pacijenata. Iako su najčešće smanjene razine i prokoagulantnih i antikogulantnih plazmatskih čimbenika, klinički prevladava prokoagulantno stanje, kojem je glavni uzrok manjak antitrombina III. Iako pacijenti mogu imati sklonost krvarenju, vrlo oprezno treba koristiti nadoknadnu terapiju plazmatskim preparatima zbog povećanog rizika za vensku trombozu (27).

Tromboza je dokumentirana u 3 (9,1%) pacijenata. Incidencija tromboembolije u istraživanjima je dobno ovisna i varira od 5% djece do 41% odraslih s ALL koji su primali asparaginazu. U metaanalizi 17 studija s uključenih 1752 pedijatrijska pacijenata, Caruso i suradnici su opisali učestalost tromboze od 5,2%, najčešće u fazi indukcije. U 53,8% slučajeva tromboza je bila u središnjem živčanom sustavu, s izračunatim ukupnim rizikom za cerebralnu trombozu od 2,9% (28). Sva tri naša pacijenta imala su duboku vensku trombozu, u različitim faza liječenja ALL i niti jedna nije bila u središnjem živčanom sustavu.

U niti jednog ispitanika nije dokumentiran pankreatitis niti encefalopatija. Opisana je učestalost asparaginaza – uzrokovanog pankreatitisa od 2% do 18%. U nordijskom NOPHO ALL 2008 protokolu, posteriorna reverzibilna encefalopatija je zabilježena u 52 od 1378 djece s ALL (3,7%) (29).

Tri (9,1%) pacijenta (dva IR i jedan HR grupe) su imala relaps, s medijanom od 3,1 godine (raspon 1,1 – 4,2 godine) od postavljanja dijagnoze. U 93,9% (31/32) naših pacijenata provedena je potpuna terapija asparaginazom predviđena ALL IC-BFM 2009 protokolom. Nepotpuno provedena terapija asparaginazom (u samo dva pacijenta) nije bila povezana s pojavnosti relapsa niti preživljenjem. Toksičnost asparaginaze također nije utjecala na ishod bolesti. Slično je zapažanje Referentnog centra Ministarstva zdravstva za dječju hematologiju i onkologiju KBC Zagreb, prema kojem alergijske reakcije na asparaginazu (u 33,3% djece s ALL liječene prema ALL IC-BFM 2002 protokolu) nemaju utjecaja na preživljenje u odnosu na djecu u koje nije zabilježena alergija. Nisu zabilježene razlike u preživljenju ni u odnosu na spol ispitanika, grupu rizika niti vrstu zamjenskog pripravka.

U času zaključenja istraživanja, 97% (32/33) pacijenata je živo i bez znakova bolesti, s prosječnim vremenom praćenja 5,4 godine (0,6 – 10,1 godina). Posljednja istraživanja potvrdila su vjerojatnost sveukupnog 5-godišnjeg preživljenja pedijatrijske ALL 94,3%, dok je vjerojatnost sveukupnog desetogodišnjeg preživljenja 90,9% (30). Obzirom na vrijeme praćenja od 0,6 do 10,1 godine, naše rezultate, iako pozitivne, treba evaluirati nakon duljeg praćenja.

6. ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata našeg ispitivanja možemo zaključiti slijedeće:

- Primjena asparaginaze je udružena s čestom i značajnom toksičnošću.
- Nema razlike u ukupnoj toksičnošću između različitih formulacija asparaginaze.
- Laboratorijski poremećaji su najučestaliji neželjeni učinci asparaginaze: poremećaji koagulacije (hipofibrinogenemija i deficit antitrombina III), hiperglikemija, hipalbuminemija, hiperbilirubinemija i transaminitis.
- Laboratorijski poremećaji bili su češći u intenzivnim fazama protokola, što upućuje na sinergističku toksičnost asparaginaze s drugim citostaticima. Kombinacija asparaginaze i kortikosteroida povećava rizik za hiperglikemiju, hipertrigliceridemiju i hepatotoksičnost s posljedičnom hiperbilirubinemijom i transaminitisom.
- Reakcije preosjetljivosti bile su prisutne u gotovo trećine pedijatrijskih pacijenata s ALL. U niti jednog ispitanika nisu imale za posljedicu nepotpuno provedenu terapiju.
- U slučaju alergije na *E. coli* asparaginazu kao prve linije liječenja, kao zamjenski preparat preporuča se asparaginaza drugog bakterijskog podrijetla i druge imunogeničnosti (*Erwinia* asparaginaza).
- Rezultati liječenja djece s ALL u našem centru su obećavajući. Za dobru procjenu rezultata liječenja prema ALL IC-BFM protokolu potreban je dulji period praćenja.
- Toksičnost asparaginaze ne utječe na konačni ishod liječenja, ukoliko ne zahtjeva daljnje izostavljanje lijeka iz protokola.
- Nepotpuna terapija asparaginazom provedena je u samo dva pacijenta, što onemogućuje zaključak o utjecaju na ishod liječenja.
- Za optimalno praćenje terapijskog učinka potrebno je sustavno određivanje plazmatske koncentracije asparagina, razine aktivnosti asparaginaze te prisutnosti i koncentracije protutijela na asparaginazu,
- U donošenju odluke o prekidu terapije asparaginazom treba uvijek procijeniti rizik toksičnosti zbog nastavka terapije asparaginazom od rizika recidiva kod pojedinog pacijenta.

7. LITERATURA

1. Roganović J. Akutna limfoblastična leukemija u djece. *Med Flum.* 2011, 47(4):343-352.
2. Kanwar, VS. Pediatric Acute lymphoblastic Leukemia. Updated Jul 22, 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/990113>
3. Silverman LB, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2003;1135-1166.
4. Mardešić, D. i suradnici. *Pedijatrija.* 8. prerađeno i dopunjeno izd. Zagreb : Školska knjiga, 2016. Poglavlje 16, Bolesti krvi, krvotvornih organa i solidni tumori dječje dobi; str. 647-691.
5. ALL IC-BFM 2009. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. Dostupno na: https://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf
Preuzeto: 23. rujna 2023.
6. Kawedia JD, Rytting ME. Asparaginase in acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2014;14(3):S14-17.
7. Radadiya A, Zhu W, Coricello A, Alcaro S, Richards NGJ. Improving the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biochemistry.* 2020;59(35):3193-3200.
8. Baruchel A, Brown P, Rizzari C, Silverman L, van der Sluis I, Wolthers BO, et al. Increasing completion of asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL): summary of an expert panel discussion. *ESMO Open.* 2020;5(5):e000977.
9. Geljić A. Alergijska reakcija na L-asparaginu i ishod liječenja akutne limfoblastične leukemije kod djece [diplomski rad]. [Zagreb]: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2015. 51 p.
10. Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(4):748-757.
11. Burke PW, Hoelzer D, Park JH, Schmiegelow K, Douer D. Managing toxicities with asparaginase-based therapies in adult ALL: summary of an ESMO Open-Cancer Horizons roundtable discussion. *ESMO Open.* 2020;5(5):e000858.
12. WHO Toxicity Grades. Dostupno na: <https://redbook.streamliners.co.nz/5802.pdf>
Preuzeto: 23. rujna 2023.

13. Schmidt MP, Ivanov AV, Coriu D, Miron IC. L-Asparaginase Toxicity in the Treatment of Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Med.* 2021;10(19):4419. doi: 10.3390/jcm10194419.
14. Schmiegelow K, Rank CU, Stock W, Dworkin E, van der Sluis I. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Management of Asparaginase Toxicity in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(11):725-733.
15. PROTOCOL ALL-11. Treatment study protocol of the Dutch Childhood Oncology Group for children and adolescents (1-19 year) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Dostupno na: https://www.skion.nl/workspace/uploads/C1--ALL11-Protocol-v9-0_03-09-2018.pdf
16. Tong WH, Mesegué M, Dapena JL, Camós M, Rives S. Native E. coli asparaginase upfront should be replaced by PEGasparaginase upfront in the treatment of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol.* 2022;40(4):809-811.
17. Lazić J, Kotur N, Krstovski N, Dokmanović L, Zukić B, Predojević-Samardžić J, et al. Importance of pharmacogenetic markers in the methylenetetrahydrofolate reductase gene during methotrexate treatment in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Arch Biol Sci.* 2017;69(2):239-246.
18. Puła A, Zdunek M, Michalczyk K, Cichosz M, Młynarski W. Chemotherapy delays in children with acute lymphoblastic leukemia might influence the outcome of treatment. *Acta Haematol Pol.* 2022; 2(53):141-148.
19. Yildirim UM, Tekkesin F, Koc BS, Aydogdu S, Asarcikli F, Kilic SC. Acute complications observed during intensive chemotherapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: Single-center experience. *North Clin Istanb.* 2023;10(4):458-469.
20. ALLIC-BFM 2022. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-mature-B Acute Lymphoblastic Leukemia. December 2022.
21. Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(7):554-563.
22. Wang B, Relling MV, Storm MC, Woo MH, Ribeiro R, Pui CH, et al. Evaluation of immunologic crossreaction of antiasparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma patients. *Leukemia.* 2003;17(8):1583-1588.

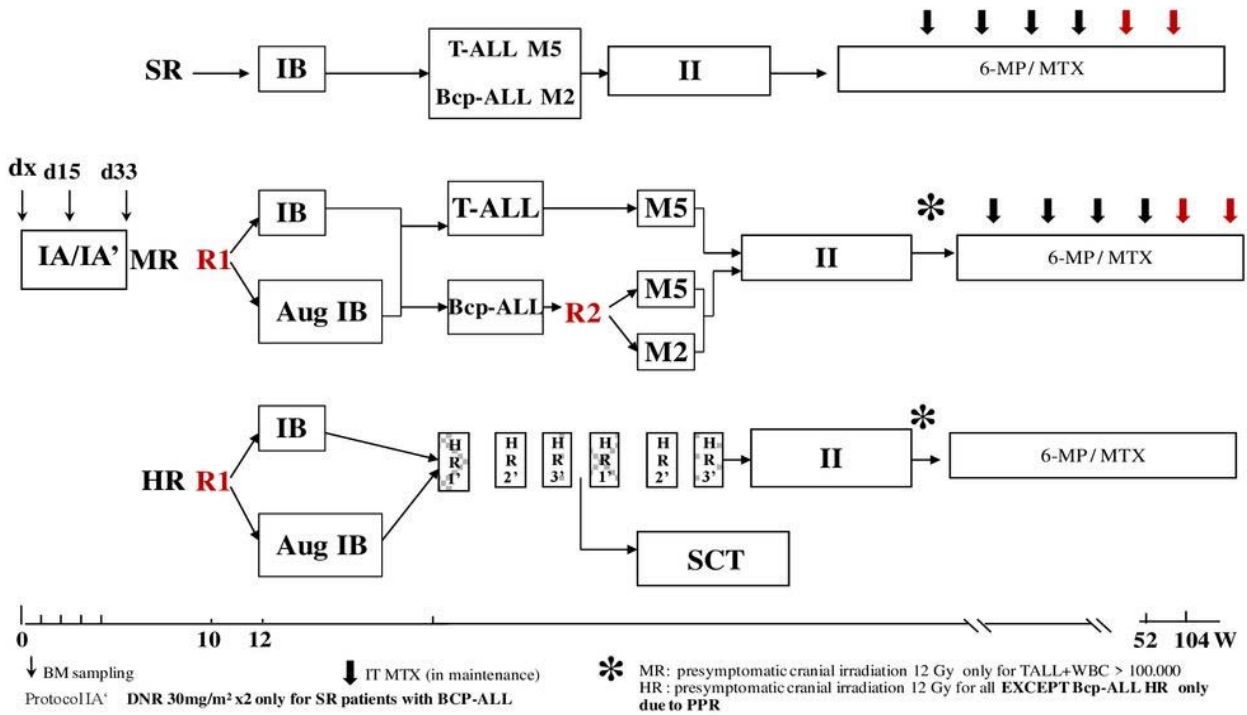
23. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001;97(5):1211-1218.
24. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007;109(3):896-904.
25. Steiner M, Attarbaschi A, Kastner U, Dworzak M, Haas OA, Gadner H, et al. Distinct fluctuations of ammonia levels during asparaginase therapy for childhood acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(5):640-642.
26. Lau KM, Saunders IM, Goodman A. Pegaspargase-induced hypertriglyceridemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):193-199.
27. Appel IM, Hop WC, van Kessel-Bakvis C, Stigter R, Pieters R. L-Asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Haemost*. 2008;100(2):330-337.
28. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006;108(7):2216-2222.
29. Anastasopoulou S, Eriksson MA, Heyman M, Wang C, Niinimäki R, Mikkil S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical characteristics, risk factors, course, and outcome of disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(5):e27594.
30. Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Med*. 2021;10(9):1926. doi: 10.3390/jcm10091926.

8. PRIVITCI

8.1. PRIVITAK A: ALL IC-BFM 2009 protokol

ALL IC-BFM 2009 : TREATMENT

Version approved after Glasgow on October 2008



8.2. PRIVITAK B: Skala Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za određivanje težine toksičnosti

WHO Toxicity Grades

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Haematological (Adults)					
Haemoglobin (g/100ml)	>11.0	9.5 - 10.9	8.0 - 9.4	6.5 - 7.9	<6.5
Leukocytes 1000/cmm	>4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	1.0
Granulocytes 1000/cmm	>2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	<0.5
Platelets 1000/cmm	>100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	<25
Haemorrhage	none	petechiae	mild blood loss	gross blood loss	Debilitating blood loss
Gastrointestinal					
Bilirubin	<1.25xN*	1.26 - 2.5xN	2.5 - 5xN	51 - 10 x N	>10 x N
SGOT/SGPT	<1.25xN*	1.26 - 2.5xN	2.5 - 5xN	51 - 10 x N	>10 x N
SAP	<1.25xN*	1.26 - 2.5xN	2.5 - 5xN	51 - 10 x N	>10 x N
Oral Alimentation	none	soreness/ erythema	erythema	ulcers can eat solid only	ulcers - liquid diet blood loss
Nausea /vomiting	none	nausea	transient vomiting	vomiting req. Therapy	Intractable vomiting
Diarrhoea	none	transient <2 days	tolerable but >2 days	intolerable req. therapy	Haemorrhagic dehydration
Renal Bladder					
BUN	<1.25xN*	1.26 - 2.5xN	2.5 - 5xN	51 - 10 x N	>10 x N
Creatinine	<1.25xN*	1.26 - 2.5xN	2.5 - 5xN	51 - 10 x N	
Proteinuria	none	1+, < 0.3 g /100 ml	2 - 3+, 0.3g /100 ml	4+, >1.0 g /100ml	Nephrotic syndrome
Haematuria	none	microscopic	gross	gross & clots	Obstructive uropathy
Pulmonary					
	none	mild symptoms	exertional dyspnea	dyspnea at rest	
Allergic					
	none	oedema	bronchospasm no parental therapy req.	bronchospasm parental therapy req.	
Cutaneous					
	none	erythema	dry desquamation vesiculation	moist desquamation ulceration	

WHO Toxicity Grades (continued)

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever Drug	none	fever <38C	fever 38C – 40C	fever >40C	fever with hypotension
Hair	none	minimal hair loss	moderate, patchy alopecia	complete alopecia	non-reversible alopecia
Infection (specify site)	none	minor infection	moderate infection	major infection	major infection with hypotension
Cardiac Rhythm	none	sinus tachycardia > 110 at rest	unifocal PVC atrial arrhythmia	multifocal PVC	ventricular tachycardia
Function	none	asymptomatic but abnormal cardiac sign	transient symptomatic dysfunction no ther. req.	symptomatic dysfunction responsive to therapy	symptomatic dysfunction nonresponsive to therapy
Pericarditis	none	asymptomatic effusion	symptomatic no tap req.	tamponade, tap req.	tamponade surgery req.
Neurotoxicity State of consciousness	alert	transient lethargy	somnolence <50% of waking hrs.	somnolent > 50% of waking hrs	coma
Peripheral	none	paresthesias and/ or decreased tendon reflexes	severe paresthesias and/or mild weakness	intolerable paresthesias and/or motor loss	paralysis
Constipation**	none	mild	moderate	abdominal distension	distension and vomiting
Pain***	none	mild	moderate	severe	intractable

*N Upper limit of normal

** Constipation does not include constipation resulting from narcotics

*** Pain - only treatment-related pain is considered, not disease-related pain. the use of narcotics may be helpful in grading pain, depending upon tolerance level of the patient.

8.3. PRIVITAK C: Popis ilustracija

Tablice

Tablica 1. Grupe rizika pedijatrijske akutne limfoblastične leukemije (5)	3
---	---

Slike

Slika 1. Broj ispitanika s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom po godinama (2013. – 2022.)	16
Slika 2. Spolna distribucija ispitanika	17
Slika 3. Spolna i dobna distribucija ispitanika	18
Slika 4. Podjela ispitanika u grupe rizika	19
Slika 5. Odgovor na kemoterapiju d15 i d33	20
Slika 6. Odgovor na kemoterapiju d15 prema dobnim skupinama	20
Slika 7. Odgovor na kemoterapiju d33 prema dobnim skupinama	21
Slika 8. Odgovor na kemoterapiju d15 i d33 prema spolu	22
Slika 9. Distribucija primijenjenih preparata asparaginaze	23
Slika 10. Primjena jedne formulacije asparaginaze	24
Slika 11. Primjena više formulacija asparaginaze	24
Slika 12. Hipersenzitivnost na asparaginazu	25
Slika 13. Podjela alergijskih reakcija prema dobnim skupinama	26
Slika 14. Klinička slika alergijskih reakcija	27
Slika 15. Distribucija alergijskih reakcija prema fazama liječenja	27
Slika 16. Hepatotoksičnost asparaginaze	28
Slika 17. Stupnjevanje hepatotoksičnosti asparaginaze	29
Slika 18. Hepatotoksičnost asparaginaze prema spolu	30
Slika 19. Hepatotoksičnost asparaginaze prema dobnim skupinama	31
Slika 20. Hepatotoksičnost asparaginaze prema fazama liječenja	32
Slika 21. Hiperglikemija tijekom terapije asparaginazom	33
Slika 22. Hiperglikemija prema spolu	33
Slika 23. Hiperglikemija prema dobnim skupinama	34
Slika 24. Hiperglikemija prema fazama liječenja	35
Slika 25. Hipoalbuminemija tijekom terapije asparaginazom	36
Slika 26. Hipoalbuminemija prema spolu	36

Slika 27. Stupanj hipoalbuminemije prema dobnim skupinama.....	37
Slika 28. Hipoalbuminemija prema fazama liječenja.....	38
Slika 29. Hiperamonemija tijekom terapije asparaginazom	39
Slika 30. Hipertrigliceridemija tijekom terapije asparaginazom.....	40
Slika 31. Stupanj hipertrigliceridemije.....	40
Slika 32. Hipertrigliceridemija prema spolu	41
Slika 33. Hipertrigliceridemija prema dobnim skupinama	42
Slika 34. Hipertrigliceridemija prema fazama liječenja.....	43
Slika 35. Hipofibrinogenemija tijekom terapije asparaginazom.....	44
Slika 36. Deficit antitrombina III tijekom terapije asparaginazom.....	45
Slika 37. Tromboza u djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom.....	46
Slika 38. Toksičnost prema preparatima asparaginaze	47
Slika 39. Preživljenje djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom	48
Slika 40. Relaps akutne limfoblastične leukemije	48
Slika 41. Karakteristike relapsa.....	49

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25. travnja 1990. godine u Vinkovcima. Osnovnu školu sam završila 2005. godine u Privlaci, a srednju Medicinsku školu, smjer medicinska sestra – medicinski tehničar 2009. godine u Vinkovcima.

Godine 2010. – 2011. obavila sam pripravnički staž u Općoj bolnici Vinkovci. Od 2013. godine radim kao medicinska sestra na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju KBC Rijeka, na kojem od siječnja 2021. godine obnašam funkciju glavne sestre.

Od 2016. do 2019. godine pohađala sam Prijediplomski stručni studij Sestrinstvo na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci. Koji sam završila 30.09.2019. godine obranom teme "Primjena parenteralne terapije željezom u djece sa sideropeničnom anemijom u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka".

Godine 2020. upisala sam Sveučilišni diplomski studij Sestrinstvo – management u sestrinstvu na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci.