

Originalni članak

PREDIKTIVNI FAKTORI AKUTNE TOKSIČNOSTI TERAPIJE U DJECE SA AKUTNOM LIMFOBLASTNOM LEUKEMIJOM

Biljana Đurđević-Banjac, Jelica Predojević-Samardžić, Dragana Malčić-Zanić

*Klinika za dječije bolesti, UKC RS Banjaluka
Bosna i Hercegovina*

Sažetak

Uvod: Savremenom terapijom akutne limfoblastne leukemije (ALL) koja podrazumijeva intenzifikaciju i modeliranje citostatske terapije, danas je postignut značaj napredak u liječenju ovih bolesnika. Mi smo analizirali moguće prediktivne faktore akutne toksičnosti hemioterapije u toku liječenja ALL dječije dobi.

Materijal i metode: Studija je obuhvatila djecu uzrasta od 0 do 18 godina oboljele od akutne limfoblastne leukemije (ALL), koja su liječena po protokolu ALLIC BFM 2009 u dva medicinska centra (Univerzitetaska dečja bolnica Beograd i Klinika za dječije bolesti Banjaluka), u periodu od decembra 2002. do maja 2010 godine. U radu su analizirane kliničke i biološke karakteristike bolesnika, karakteristike bolesti na dijagnozi i intenzitet hemioterapije kao mogući prediktivni faktor toksičnih komplikacija.

Rezultati: U retrospektivnoj studiji je prikazano 123 djece sa ALL, prosječna starosti 7,11 godina (medijana 5,5 godina) 98.35% bolesnika je imalo najmanje jednu toksičnu komplikaciju u toku terapije. Uzrast bolesnika ($p=0.973$), pol ($p=0.847$), indeks tjelesne mase ($p=0.994$), broj leukocita ($p=0.979$), organomegalija ($p=894$) i CNS status (0.608) u vrijeme postavljanje dijagnoze kao i imunofenotipske ($p=929$), molekularne ($p=994$) i citogenetske ($p=908$) karakteristike bolesti nisu bili udruženi sa većom učestalošću toksičnih komplikacija. Prisustvo centralnog venskog katetera nije bilo udruženo sa većom učestalošću toksičnih komplikacija kao i infekcija ($p=0.056$, $p=0.181$). Intenzitet hemioterapije bio je jedini prediktivni faktor veće toksičnosti terapije ($p=0.047$), naročito infekcija ($p<0.001$). Hemioterapija u grupi pacijenata visokog rizika sa visokim dozama citozin-arabinozida i metotreksata imala je signifikatno veću učestalost toksičnih komplikacija ($p<0.001$).

Zaključak: U ovoj studiji je pokazano da je intenzitet hemioterapije jedini prediktivni faktor toksičnih komplikacija terapije i da pacijenti u grupi visokog rizika sa najintenzivnijom terapijom imaju najveću učestalost toksičnih komplikacija.

PREDICTORS OF ACUTE CHEMOTHERAPY-ASSOCIATED TOXICITY IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Biljana Đurđević-Banjac, Jelica Predojević-Samardžić, Dragana Malčić-Zanić

*University Children's Hospital, University Clinical Centre of the Republic of Srpska
Bosnia i Hercegovina*

Abstract

Introduction: Success in treating childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL), was achieved mainly due to intensification of cytotoxic therapy. We analyzed possible predictors of acute chemotherapy-associated toxicity in this population.

Material and Methods: The study included children aged 0 to 18 years of age with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated according to ALLIC BFM 2009 protocol in two medical centers (University Children's Hospital Belgrade and Childrens hospital in Banja Luka), from December 2002 to May 2010. Clinical and biological characteristics of patients, disease characteristics at the diagnosis and the intensity of chemotherapy of the patients were analyzed as the possible predictive factor of toxicity.

Results: The retrospective study included 123 children with ALL, at the average age of 7.11 years (median 5.5 years) and toxicity data. 98.35% of patients had at least one toxic complication during therapy. The age of patients ($p = 0.973$), sex ($p = 0.847$), body mass index ($p = 0.994$), leukocyte count ($p = 0.979$), organomegaly ($p = 894$) and CNS status (0.608) at the the diagnosis, imunophenotypes ($p = 929$), molecular ($p = 994$) and cytogenetic ($p = 908$) disease characteristics were not associated with a higher incidence of toxic complications. The presence of the central venous catheter was not associated with a higher incidence of toxic complications as well as infections ($p = 0.056$, $p = 0.181$). Dose-intensity of chemotherapy was the only predictive factor for higher toxicity of therapy ($p = 0.047$), particular infection ($p < 0.001$). Cycles of chemotherapy in high-risk patients with high doses of cytarabine and methotrexate were significantly associated with higher toxicity ($p < 0.001$).

Conclusion: In this study we have shown that the intensity of chemotherapy was the only predictor of chemotherapy-associated toxicity and that the patients in the high risk group with the most intensive therapy have higher rates of total toxicity, particularly infections.

Uvod

Akutna limfoblastna leukemija (ALL) je najčešće maligno oboljenje dječjeg uzrasta koje čini oko 30% svih kancera u djece. Dok je početkom šezdesetih godina ovo oboljenje bilo neizlječivo, danas je moguće izliječiti oko 80% oboljele djece. Stalno povećanje intenziteta terapije i poboljšanje potporne njege dovelo je do toga da je smrtnost usljed komplikacija liječenja danas manja od 2% u odnosu na 10% i više koliko je iznosila sedamdesetih godina prošlog vijeka (1,2). Najučestalije komplikacije terapije su infekcije, zatim endokrini poremećaji od kojih je najčešći dijabetes, neurološki poremećaji, pankreatitis i drugi gastrointestinalni poremećaji i duboke venske tromboze.

U ALL dječje dobi nisu jasno indentifikovati prediktivni faktori za toksičnost uzrokovanu terapijom. Kao i u drugim malignim bolestima kao mogući ključni prediktivni faktori toksičnosti analizirani su doza i intenzitet doziranja hemioterapije, priroda same bolesti, uzrast i pol djeteta, nutritivni status, udruženi genetski poremećaji (3,4). Napredak postignut u liječenju akutne limfoblastne leukemije u djece je rezultat je intenzifikacije i moduliranje terapije na osnovu precizne stratifikacije bolesnika, a u zavisnosti od rizika za javljanje recidiva bolesti (5). Međutim, toksičnost antileukemijskih lijekova je značajna i dalje predstavlja glavni ograničavajući faktor u povećanju intenziteta terapije. Uzrast djeteta predstavlja značajan faktor rizika za nastanak toksičnih komplikacija. Posebnu grupu čine djeca mlađa od jedne godine s obzirom na nedovoljno proučenu farmakologiju i farmagodinamiku antileukemijskih lijekova (6). Pokazano je da su neke neinfektivne komplikacije kao što su osteoporoza, pankreatitis, diabetes češće kod djece starijeg uzrasta (iznad 10 godina) (7). Pothranjenost je danas rijedak problem za bolesnike u razvijenim zemljama, ali u zemljama u razvoju uz druge nepovoljne socio-ekonomske faktore, povećava rizik za toksične komplikacije i smrtnost (3). Sa druge strane, gojaznost i visok indeks tjesne mase u djece sa ALL predstavljaju prediktivni faktor za neke endokrinološke komplikacije kao što je dijabetes, prvenstveno zbog povećane inzulinske rezistencije (8). Polimorfizam gena odgovornih za aktivnost enzima uključenih u metabolizam antileukemijskih lijekova, može značajno da utiče na efikasnost lijeka sa jedne strane i toksičnost sa druge (9). Cilj ove studije bio je da se utvrdi da li su kliničke i biološke karakteristike bolesnika, karakteristike bolesti na dijagnozi i intenzitet hemioterapije u korelaciji sa akutnom toksičnošću hemioterapije kod djece sa ALL. Analizirane su nehematološke toksičnosti terapije, s obzirom da je mijelosupresija skoro univerzalna.

Materijal i metode

Retrospektivna analiza je obuhvatila 123 djece sa ALL, koja su liječena u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu i Klinici za dječje bolesti u Banjaluci u periodu od decembra 2002. do maja 2010. godine. Svi pacijenti su liječeni po istom protokolu – protokol ALLIC BFM 2002. Studijom su obuhvaćena djeca uzrasta od 0 do 18 godina sa dijagnozom akutne limfoblastne leukemije. Kao potencijalni faktori rizika za toksične komplikacije u radu je analizirano nekoliko varijabli koje su se odnosile na biološke karakteristike bolesnika (uzrast, pol, nutritivni status, grupa rizika), karakteristike bolesti i inicijalni odgovor na terapiju (imunofenotip i molekularna genetika leukemije, CNS status – centralni nervni sistem), intenzitet i vrsta hemioterapije (faze liječenja) kao i prisustvo centralnog venskog katetera (CVK). Podaci su prikupljeni iz istorija bolesti bolesnika. Prema protokolom jasno definisanim kriterijumima koji su uključivali kliničke, laboratorijske i genetske karakteristike akutne limfoblastne leukemije, svi pacijenti su bili stratifikovani u tri grupe rizika: standardni rizik (SR - standard risk), intermedijarni ili srednji rizik (MR – medium risk) i visoki rizik (HR – high risk).

Toksične komplikacije su analizirane pojedinačno u svim fazama liječenja (indukcija, konsolidacija i reindukcija) U jednoj fazi liječenja su analizirane komplikacije koje su se desile od početka te faze do početka naredne faze. Terapijski principi protokola ALLIC BFM 2002 zasnivaju se na kombinaciji više hemioterapijskih agenasa u svim fazama liječenja (prikazano u Tabeli 1.).

Tabela1. Terapijski plan liječenja – protokol ALLIC BFM 2002

Protokol I	Protokol Ia	Prednizon (p.o)	60	1-28
		Vinkristin (i.v)	1.5 (max doza 2 mg)	8,15,22,29
		Daunorubicin (i.v)	30	8,15 (Protokol I') 8,15,22,29 (Protokol I)
		L-asparaginaza (i.m)	5 000 (IU/m2)	12,15,18,21,24,27,30,33
	Metotreksat (i.t)	a	1,12,33 (18,27) ^b	
	Protokol Ib	Ciklofosamid (i.v)	1 000	36,64
		6-merkaptopurin (p.o)	60	36-63
		Citarabin (i.v)	75	38-41; 45 -48; 52 -55; 59 -62;
Metotreksat (i.t)		a	45,59	
Protokol mMWM	Metotreksat (i.v)	2000/5000 ^x		
	6-merkaptopurin (p.o)	25	1-56	
	Leukovorin (i.v)	15	42 h, 48h i 54h nakon metotreksata	
	Metotreksat (i.t)	a	8,22,36,50	
HR1*	Deksametazon (p.o .)	20	1-5	
	Vincristin (i.v)	1.5 mg (max 2mg)	1,6	
	Citarabin (i.v)	2000	5,6	
	Metotreksat (i.v)	5000	1	
	L-asparaginaza (i.v)	25 000	6,11	
	Ciklofosamid (i.v)	200 x5	2,3,4	
	TIT	^v	1	
HR2*	Deksametazon (p.o.)	20	1-5	
	Vindesin (i.v)	3	1,6	
	Daunoru bicin (i.v)	30	5	
	Metotreksat (i.v)	5000	1	
	Ifosamid (i.v)	800 x 5	2,3,4	
	L-asparaginaza (i.v)	25 000	6,11	
	TIT	^v	1,5b	
HR3*	Deksametazon (p.o.)	20	1-5	
	itarabina (i.v)	2000 x 4	1,2,3	
	VP-16 (Etopozid)	100 x 5	3,4,5	
	L-asparaginaza (i.v)	25 000	6,11	
	TIT	^v	5	
Protokol II/III	Deksametazon (p.o.)	10	1-21	
	Vinkristin (i.v)	1.5 (max doza 2 mg)	8,15,22,29	
	Doksorubicin (i.v)	30	8,15,22,29	
	L-asparaginaza (i.m)	10 000 (IU/m2)	8,11,15,18	
	Ciklofosamid (i.v)	1 000	36	
	Tioguanin (p.o)	60	36-49	
	Citarabin (i.v)	75	38-41; 45 -48	
	Metotreksat (i.t)	a	38,45 (1,17) ^b	
Održavanje	Metotreksat (p.o)	20	1x sedmično	
	6-merkaptopurin (p.o)	50	svakodnevno	

i.v. intravenski; p.o. per os; IU: internacionalne jedinice; i.t. intratekalno; a: <1 godine: metotreksata 6 mg, $\geq 1 < 2$ godine mg: metotreksta 8 mg ; $\geq 2 < 3$ godine: metotreksata 10 mg; ≥ 3 godine: metotreksat 12mg; b: intratekalna terapija za CNS status 2 i 3; TIT: trostruka intratekalna terapija: v: <1 godine: metotreksat 6 mg, citarabin 16 mg, metil-prednizolon 4 mg, $\geq 1 < 2$ godine: metotreksat 8 mg, citarabin 20 mg, metil-prednizolon mg; $\geq 2 < 3$ godine: metotreksat 10 mg, citarabin 26 mg, metil-prednizolon 8 mg; ≥ 3 godine: metotreksat 12 mg, citarabin 30 mg, metil-prednizolon 10; x: doza i.v. metotreksata: protokol mM 2000 gr/m²; protokol M 5000 gr/m²;
*HR: terapijski plan samo za pacijente u HR grupi rizika;

Indeks tjelesne mase (Body Mass Index - BMI) na dijagnozi bolesti je bio izračunat kao količnik tjelesne mase u kilogramima i kvadrata tjelesne visine u metrima. Prema percentilnim krivuljama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2007 godine za indeks tjelesne mase prema uzrastu i polu, pacijenti su bili podijeljeni u četiri kategorije: P₍₁₅₋₈₅₎ - normalna uhranjenost, ispod P₍₃₎ pothranjenost, iznad P₍₉₇₎ gojaznost, P(3-15) i P₍₅₋₉₇₎ - granična pothranjenost ili gojaznost (10, 11, 12). Centralni venski kateter nije bio obavezni dio terapijskog protokola liječenja kod svih pacijenata. Ugrađivan je pretežno u dece koja su pripadala grupu visokog rizika.

Klasifikacija stepena toksičnosti je definisana prema kriterijumima Američkog Nacionalnog instituta za karcinom verzija 1 (NCI - National Cancer Institute, Common toxicity criteria Versio 1) (National Cancer Institute, 2007). Za statističku analizu je korišćen χ^2 test kontigencije. Kao statistički značajne uzimane su vrijednosti u kojima je $p < 0.05$.

Rezultati

U retrospektivnoj studiji je prikazano 123 djece uzrasta od 0.3 do 18 godina, prosječna dob bolesnika 7,11 godina, medijana 5.5 godina. Najkraće vrijeme praćenja je bilo 1 mjesec, najduže 89 mjeseci, srednja vrijednost praćenja je bila 39,9 mjeseci. 98.35% bolesnika je imalo najmanje jednu toksičnu komplikaciju u toku terapije. Inicijalne i kliničke karakteristike bolesnika su prikazane u Tabeli 3.

Od ukupno analiziranih 123 djece, 121 dijete (98.37%) je imalo najmanje jednu komplikaciju u toku terapije. U odnosu na inicijalne karakteristike bolesnika i bolesti, uzrast ($P=0.683$), pol ($p=0.977$), uhranjenost ($p=0.916$), organomegaliju ($p=0.646$), imunofenotip ($p=0.340$), CNS status ($p=0.884$), molekularnu genetiku ($p=0.965$) i prisustvo CVK ($p=0.897$), nisu uočene statistički značajne razlike u ukupnoj učestalosti svih komplikacija između pojedinih faza liječenja u sve tri grupe rizika. Rezultati su prikazani u tabeli 3.

Tabela 2. Učestalost toksičnih komplikacija ukupno u svim fazama liječenja za sve grupe rizika u odnosu na inicijalne karakteristike bolesnika i bolesti

	SR			MR			HR			
	N	%	p	N	%	p	N	%	p	
Pol	Djevojčice	9	60.87		83	59.04		15	33.33	
	Dječaci	14	39.13	p=0.971	49	40.96	p=0.971	10	66.67	p=0.683
Uzrast	< 1	0			2	2.41		0	0	
	23		-----	35	42.17		5	33.33	
	≥ 6 - < 10	0			19	22.89	p=0.973	8	53.33	p=0.977
Hepatomegalija/ splenomegalija	≥ 10	0			27	32.53		2	13.33	
	Da	15	65.21		43	51.81		10	66.67	p=0.746
BMI	Ne	8	34.78	p=0.818	40	48.19	p=0.894	5	33.33	
	normalna	17	73.91		51	61.45		9	60.00	
	uhranjenost									
CNS status *	pothranjenost	1	4.35	p=0.984	8	9.64	p=0.994	1	6.67	p=0.916
	gojaznost	2	8.70		8	9.64		3	20.00	
	granični slučajevi	3	13.04		16	19.28		2	13.33	
Imunofenotip	negativan	22	95.65		75	90.36		11	73.33	
	pozitivan	1	4.35	p=0.965	8	9.64	p=0.608	4	26.67	p=0.884
Molekularna genetika	B	19	100		64	77.10		8	53.33	
	T	0	0	-----	19	22.90	p=0.929	7	46.67	p=0.340
	negativna	12	52.17		58	70.73		7	46.67	
CVK	t(9.22)	0	0	p=0.883	0	0	p=0.994	6	40.00	
	t(12.21)	9	39.13		19	23.17		1	6.67	p=0.965
	t(1.19)	2	8.70		5	6.10		1	6.67	
	Da	3	13.04	p=0.990	4	4.82	p=0.917	9	60.00	
	Ne	20	86.96		79	95.18		6	40.00	p=0.897

***CNS (centralni nervni sistem) status pozitivan:** prisustvo više od 5 ćelija / μ L u cerebrospinalnom likvoru ili identifikacijom limfoblasta na citospin preparatu ili prisustvo intracerebralnih infiltrata na CT/MR pregledu endokranijuma i/ili pareza/paraliza kranijalnih žvica i/ili infiltracija / krvarenje u retini, sa ili bez identifikacije limfoblasta na citospinu.

Najmanje jednu infekciju je imalo 107 (86.99%) bolesnika, prosječno 2.6 infekcija po bolesniku (u HR grupi 3.7, u MR grupi 1.9, u SR grupi rizika 2.6 infekcija). (Tabela 3.)

Tabela 3: Učestalost broja infekcija po bolesniku prema grupi rizika

	SR	MR	HR
	n bolesnika / n infekcija	n bolesnika / n infekcija	n bolesnika / n infekcija
Ukupno	23/60	84/162	16/59
Broj infekcija po bolesniku	2.6	1.3	3.7

Posmatrano u svim fazama liječenja, infekcije su bile značajno učestalije komplikacija u HR grupi rizika (64.52%) u odnosu na MR (42.08%) i SR grupu rizika (58.42%) ($p < 0.001$). U HR grupi rizika, u fazama hemioterapije sa visokim dozama citarabina, metotreksata, L-asparaginaze i dexametazona (HR blokovi i faza reindukcije) infekcije su takođe bile značajno učestalije komplikacije (faza konsolidacije 59.09%, $p < 0.001$; faza reindukcije 88.33%, $p = 0.001$).

Tri i više febrilnih epizoda je imalo 68.75% bolesnika u HR grupi rizika (11/16 bolesnika), a 39.13% bolesnika u SR grupi rizika (9/23), dok je 26.19% bolesnika (22/84) u MR rizika bilo sa istim brojem komplikacija.

Diskusija

Savremenom terapijskoj strategijom baziranom na randomiziranim terapijsko-kompariranim studijama i preciznom stratifikacijom bolesnika u grupe rizika za javljanje recidiva bolesti, danas je postignut značajan napredak u liječenju akutne limfoblastne leukemije u djece, sa petogodišnjim preživljavanjem od oko 80% u razvijenim zemljama (2). Međutim, uprkos konstantnom poboljšanju potporne njege u posljednje tri decenije, toksičnost uzrokovana hemioterapijom ostaje glavni izazov i organičavajući faktor u povećanju intenziteta hemioterapije. Komparirano sa rezultatima drugih autora, i naši rezultati su pokazali da većina djece sa ALL u toku terapije ima najmanje jednu toksičnu komplikaciju (infektivnu ili neinfektivnu), a da samim tim veoma mali broj djece ostaje bez komplikacija (13, 14).

Rezultati multicentričnih studija iz visoko razvijenih zemalja, su pokazali da su biološke karakteristike bolesnika (pol i uzrast), visok broj leukocita, T imunofenotip, HR grupa rizika i intenzitet hemioterapije, kao i bolesnici sa Down-ovim sindromom, prediktivni faktori rizika za toksične komplikacije hemioterapije (15, 16, 17). Nasuprot tome, rezultati studija zemalja u razvoju su pokazali da loš socioekonomski status, malnutricija i visok stadijum bolesti povećavaju rizik za toksičnost uzrokovanu terapijom (18,19). U odnosu na biološke karakteristike bolesnika i inicijalne karakteristike bolesti, pojedinačno u svakoj grupi rizika, naši rezultati nisu pokazali statistički značajnu razlika u ukupnoj učestalosti toksičnih komplikacija.

Visokodozni režimi hemioterapije u intenziviranim terapijskim protokolima za bolesnike u visokom riziku uzrokuju značajnu i prolongiranu aplaziju koštane srži sa dugom i teškom neutropenijom što je i najvažniji faktor rizika za učestalije infekcije (20, 21). U našoj studiji je takođe pokazano da povećanje intenziteta hemioterapije za bolesnike u HR grupi rizika, sa tri intenzivirana bloka hemioterapije (visoke doze MTX-a, Citarabina, L-asparaginaze), predstavlja značajan faktor rizika za ukupnu toksičnost, $p < 0.001$ (4, 7, 17). Takođe je više od dvije trećina bolesnika (68.75%) u istoj grupi rizika bilo sa tri ili više infekcija u toku liječenja u odnosu na druge grupe rizika (39.13% bolesnika u SR grupi rizika i 26.19% bolesnika u MR grupi rizika), prosječno 3.7 infekcija po bolesniku (1.9 infekcija u MR i 2.6 infekcije u SR grupi rizika). Komplikacije trećeg stepena toksičnosti bile su značajno učestalije u HR grupi rizika ($p < 0.001$) u odnosu na ostale grupe rizika. Slične podatke sa većom učestalošću komplikacija, naročito infekcija u bolesnika sa intenzivnijom hemioterapijom u HR riziku, nalazimo u literaturi (20).

Centralni venski kateter predstavlja sastavni dio savremenog liječenja djece sa malignim bolestima. Međutim, njegova upotreba udružena je sa većim rizikom za različite komplikacije hemioterapije, naročito u bolesnika sa hematološkim malignitetima, u prvom redu infekcije i tromboembolijske komplikacije (22, 23, 24, 25). Radovi su pokazali da su faktori rizika za infekcije sa centralnim venskim kateterom su pored neutropenije i uzrast bolesnika, tip centralnog venskog katetera i intenzitet hemioterapije i vrsta maligne bolesti (26, 27, 28). U našoj sredini broj djece sa ugrađenim centralnim venskim kateterom je manji nego u razvijenim zemljama (13.01%), najčešće je ugrađivan u djece sa HR rizikom. Prisustvo neutropenije u naših bolesnika nije bio faktor rizika za veću učestalost infekcija i bakterijemije u bolesnika sa centralnim venskim kateterom ($p = 0.056$). Relevantnost dobijenih rezultata može biti ograničena relativno malim brojem bolesnika sa centralnim venskim kateterom.

Zaključak

U ovoj studiji je pokazano da biološke karakteristike bolesnika i inicijalne karakteristike bolesti (uzrast, pol, nutritivni status bolesnika, imunofenotip leukemije, CNS status i prisustvo CVK) ne predstavljaju statistički značajne prediktivne faktore toksičnosti. Naši rezultati su pokazali da je intenzitet hemioterapije jedini prediktivni faktor toksičnih komplikacija i da pacijenti u grupi visokog rizika sa najintenzivnijom terapijom imaju najveću učestalost komplikacija.

Literatura

1. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH, editor. Childhood leukemia, 2ed edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2006;439-472.
2. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 2006;354:166-178.
3. Gupta S, Bonilla M, Fuentes S, Caniza M, Howard S, Barr R et al. Incidence and predictors of treatment-related mortality in paediatric acute leukaemia in El Salvador. *British Journal of Cancer*, 2009;100:1026-1031.
4. Lund B, Asberg A, Heyman M, Kanerva J, Harila-Saari A, Hasle H. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatric Blood Cancer*, 2011;56:551-559.
5. Stanulla M, Schrappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*, 2009;46:52-63.
6. Kearns GL, Abdel-Ruhman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Development pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*, 2003;349:1157-1167.
7. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou YE, Sandlund JT, Razzouk BI, Ribeiro RC et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: The St. Jude experience. *Cancer*, 2004;101:1677-1684.
8. Lowas S, Malempati S, Marks D. Body Mass Index Predicts Insulin Resistance in Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2009;53:58-63.
9. Karathanasis N, Choumerianou D, Kalmanti M. Gene Polymorphisms in Childhood ALL. *Pediatric Blood Cancer*, 2009;52:318-323.
10. Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siehmann I. The WHO Child Growth Standards 2007. Growth reference data for 5-19 years. *Methods and Development*, 2007. URL:<http://www.who.int/childgrowth/en> (10.12.2017).
11. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, Weight-for-age, weight-for-length/weight-for-height and body mass index-for age. *Methods and development*, 2006. URL:<http://www.who.int/childgrowth/en> (10.12.2017).
12. Mei Z, Grummer-Strawn L, Pietrobelli A, Goulding A, Goran M, Dietz W. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*, 2002;75:978-85.
13. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM. *Leukemia*, 2004;18: 72-77.
14. Lucking V, Rosthøj S. Prediction of Bacteremia in Children with Febrile Episodes During Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2013;30:131-140.
15. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicentric clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *Journal of Clinical Oncology*, 2004;22:4384-93.
16. Christensen M, Heyman M, Mottonen M, Zeller B, Jonmundsson G, Hasle H. Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology (NOPHO) Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukemia in Nordic countries: 1992-2001. *British Journal of Haematology*, 2005;131:50-58.
17. Slats A, Egeler R, van der Does-van der Berg A, Korbijn C, K, Hahlen, Kamps WA et al. Causes of death - other than progressive leukemia-in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): The Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia*, 2005;19:537-44.
18. Sala A, Pencharz P, Bart R. Children, cancer, and nutrition – a dynamic triangle in review. *Cancer*, 2004;100:677-87.
19. Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J, Skolnik J, Sacks N, Smith FO et al. (2005). Mortality in overweight, underweight children with acute myeloid leukemia. *JAMA*, 2005;293:203-11.
20. Lex C, Korholz D, Kohlmmuler B. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoma – A rationale for tailored supportive care. *Support Care Cancer*, 2001;9:514-21.
21. Ammann R, Bodmer N, Hirt A, Niggli F, Nadal D, Simon A. Predict adverse events in children with fever i chemotherapy-induced neutropenia: prospective multicentric SPOG 2003 FN study. *Journal of Clinical Oncology*, 2010;28:2008-14.
22. Gonzalez G, Davidoff A, Howard S, Pui CH, Rao B, Shenep J et al. Safety of Central Venous Catheter Placement at Diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Pediatric Blood Cancer*, 2012;58:498-502.
23. Samaras P, Dold S, Braun J, Breitenstein S, Imhof A, Renner C et al. Infectious port complications are more frequent in younger patient with hematologic malignancies than in solid tumor patients. *Oncology*, 2008;74: 237-44.
24. Cecinati V, Brescia L, Tagliaferri L, Giordano P, Esposito S. (2012). Catheter-related infections in pediatric patients with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012;31: 2869-77.
25. Wicki S, Keisker C, Aebi C, Leibundgut K, Hirt A, Ammann RA. Risk prediction of fever in neutropenia in children with cancer: a step towards individually tailored supportive therapy? *Pediatric Blood Cancer*, 2008;51:778-83.
26. Abbas A, Fryer C, Paltiel C, Chedid F, Felimban SK, Yousef AA et al. Factor influencing central line infections in children with acute lymphoblastic: Results of single institutional study. *Pediatric Blood Cancer*, 2004;42:325-31.
27. Celebi S, Sezgin M, Cakir D, Baytan B, Demirkaya M, Sevindir B et al. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2013;30:187-94.
28. Kelly M, Conway M, Wirth K, Potter-Bynoe G, Billett A, Sandora TJ. Microbiology and risk factors for central line-associated bloodstream infections among pediatric oncology outpatients: a single institution experience of 41 cases. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2013; 35:71-76.