

Wczesne powikłania terapii indukcyjnej u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) leczonych według programu ALL IC-BFM 2002

Olga Zając-Spychała, Katarzyna Derwich, Anna Grajewska, Katarzyna Stefankiewicz, Agnieszka Sobkowiak, Małgorzata Pastusiak, Jacek Wachowiak

Wstęp. Odsetek ozdowieńców, którzy w dzieciństwie chorowali na nowotwór złośliwy stale wzrasta i obecnie wynosi około 80%. Pomimo postępu zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu odległych i późnych powikłań, nadal pogarszają one wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci. Dla poprawy wyników leczenia i zmniejszenia ryzyka występowania zagrażających życiu powikłań, niezbędna jest dalsza analiza oraz identyfikacja charakterystycznych wczesnych i późnych powikłań leczenia.

Pacjenci i metoda. Przeprowadzono analizę 60 dzieci (28 chłopców, 32 dziewczynki) z rozpoznaniem ALL, leczonych w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w okresie od października 2002 r. do marca 2006 r. Mediana wieku w momencie rozpoznania ALL wynosiła 5 lat. Powikłania infekcyjne i toksyczne zostały uporządkowane według nasilenia od 0 do IV zgodnie z kryteriami WHO.

Wyniki. Wczesne powikłania, w tym infekcyjne, toksyczne oraz sterydopodobne obserwowano u 73,3% dzieci. Zakażenia zdiagnozowano u 54,5% pacjentów, u 54,2% z nich diagnoza została potwierdzona jedynie klinicznie, podczas gdy u 45,8% pacjentów zakażenie potwierdzono także mikrobiologicznie. Gorączka neutropeniczna o nieznanym pochodzeniu wystąpiła u 18,6% dzieci. Wystąpił jeden (2,2%) zgon spowodowany posocznicą Waterhouse-Friedrichsena. Toksyczne zapalenie śluzówki jamy ustnej zdiagnozowano u 43,2% pacjentów, hepatopatię u 27,3%, biegunkę u 27,3%, a nudności i wymioty u 6,8% pacjentów. Zaburzenia koagulologiczne (zakrzepowe i krwotoczne) zdiagnozowano u 6,8% dzieci. Średni poziom glukozy wynosił $82,54 \pm 13,89$ mg/dl przed leczeniem oraz $99,01 \pm 45,39$ mg/dl po zakończeniu protokołu I. U 3 (6,8%) pacjentów po zakończeniu protokołu I zdiagnozowano hiperglikemię. Średnia wartość wskaźnika BMI mierzonego po zakończeniu protokołu I była wyższa niż wartość przed rozpoczęciem leczenia, podczas gdy poziom potasu mierzony po zakończeniu protokołu I był istotnie niższy niż przed leczeniem. U 83,7% dzieci wczesne powikłania istotnie wydłużyły terapię indukującą remisję. Grupą wiekową, u której powikłania występowały najczęściej (90%), były dzieci w wieku od 5 do 10 lat. Częstość występowania powikłań we wszystkich grupach ryzyka była zbliżona i wynosiła: 71,4% w grupie standardowego ryzyka (SR), 70,4% w grupie pośredniego ryzyka (IR) oraz 73,7% w grupie wysokiego ryzyka (HR).

Dyskusja. Niniejsza analiza przedstawia powikłania najczęściej występujące podczas indukcji remisji według ALL IC-BFM 2002. Zakres obserwowanych powikłań nie różni się znacząco od innych badań przeprowadzonych na podobnej grupie pacjentów. Niemniej, dla dalszej poprawy wyników leczenia ALL u dzieci, właściwa analiza wczesnych powikłań jest niezbędna, gdyż może przyczynić się do zastosowania odpowiedniej terapii wspomagającej u tej grupy pacjentów.

Early complications of induction therapy in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL IC-BFM 2002 regimen

Introduction. The percentage of survivors of childhood malignancies has been steadily increasing up to 80% at present. Despite of the progress in prophylaxis and treatment of early and late side effects, the latter still deteriorate the results of ALL therapy. Therefore, to assure further improvement of treatment results and to reduce the risk of life threatening side effects, further analysis and identification of characteristic early and late complications is needed.

Patients and methods. Sixty children (28 boys, 32 girls) with ALL diagnosed and treated in the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, University of Medical Sciences in Poznań, over the period between October 2002 and March 2006 were included. Median age at diagnosis was 5 years. Infectious and toxic side effects were graded from 0 to IV according to WHO exact criteria.

Results. Early complications, including infectious, toxic and corticosteroid-related, were observed in 73.3% children. Infection was diagnosed in 54.5% patients, in 54.2% children the diagnosis was only clinically documented, in 45.8% cases infection was also confirmed by microbiological tests. Neutropenic fever of unknown origin occurred in 18.6% children.

There was one (2.2%) non-relapse death related to viral infection complicated by the Waterhouse-Friedrichsen syndrome. Toxic stomatitis was diagnosed in 43.2% of cases and liver toxicity in 27.3% of cases, diarrhea in 27.3% patients, whilst nausea and vomiting in 6.8% patients. Coagulopathy (thromboembolic and haemorrhagic episodes) was diagnosed in 6.8% children. The mean glucose level was 82.54 ± 13.89 mg/dl before the treatment, whilst 99.01 ± 45.39 mg/dl after protocol I. Three (6.8%) patients were diagnosed with hyperglycaemia after protocol I. The mean Body Mass Index (BMI) level measured after protocol I was higher than before the treatment, whereas the potassium levels measured after protocol I were significantly lower than the level before the treatment. In 83.7% children complications significantly prolonged remission induction therapy. The age group where complication occurred in 90% was group of patients between 5 and 10 years of age. The frequency of complications in all risk groups were similar and reached 71.4% in the SR-group, 70.4% in the IR-group and 73.7% in the HR-group.

Discussion. This study presents the most common complications during remission induction of ALL therapy according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. The spectrum of observed side effects does not differ markedly from those obtained recently by other groups. Nevertheless, in order to achieve better outcomes in childhood ALL in the future prompt and accurate analysis of early complications may provide better supportive care in this group of pediatric patients.

Słowa kluczowe: ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci, powikłania, zakażenia

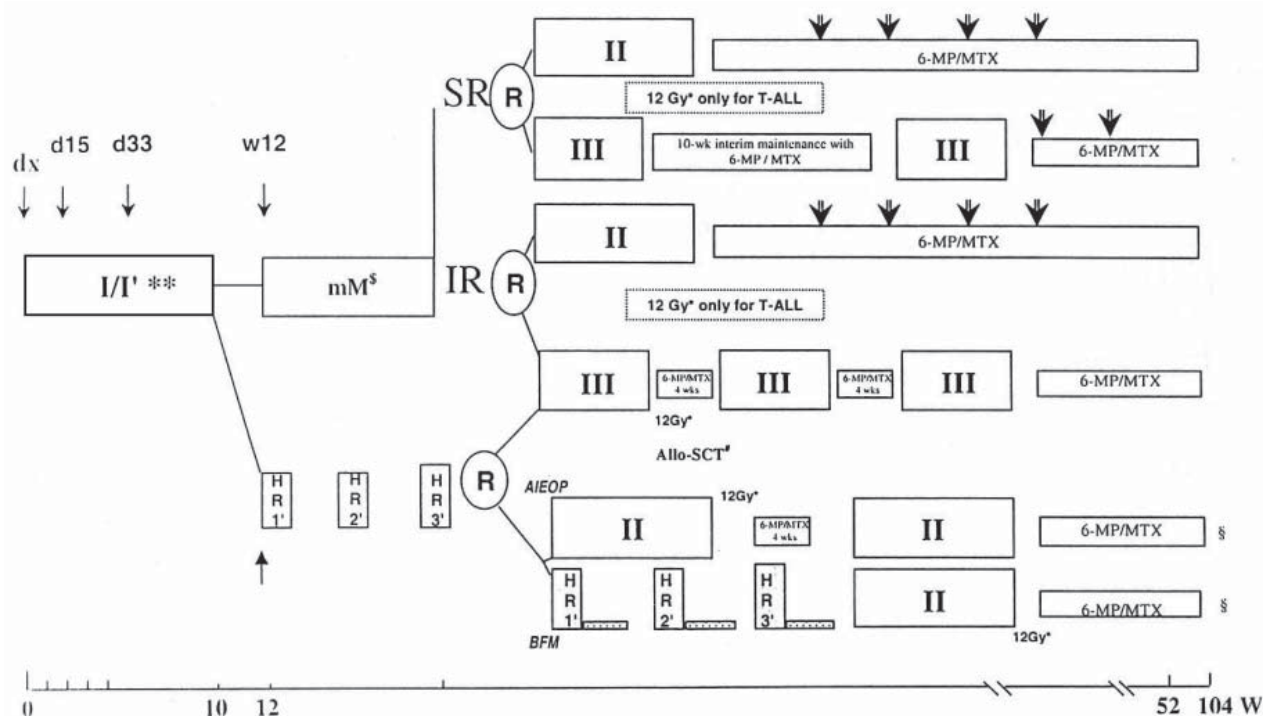
Key words: ALL, childhood, complications, infection

Wstęp

Odsetek ozdrowieńców, którzy w dzieciństwie chorowali na nowotwór złośliwy stale wzrasta i obecnie wynosi około 80%. Ta rosnąca populacja wymaga dokładnej oceny pod kątem późnych powikłań leczenia onkologicznego. Pozwoliłoby to wzbogacić naszą wiedzę na temat wpływu powikłań na wczesne i odległe wyniki leczenia [1].

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), stanowiąca około 25-30% nowotworów złośliwych u dzieci, jest najczęstszym nowotworem w tej grupie wiekowej. Rokowanie w ALL poprawiło się znacząco w ciągu ostatnich dziesięcioleci. U więcej niż 95% chorych udaje się uzyskać całkowitą remisję (tj. obniżenie liczby komórek

blastycznych w szpiku do <5% oraz wycofanie się objawów klinicznych związanych z chorobą), podczas gdy stosowane obecnie schematy chemioterapii zapewniają wyleczenie u około 80% chorych [2, 3]. Jednak pomimo postępów w zakresie tak profilaktyki, jak i leczenia wczesnych i późnych powikłań leczenia chemicznego, objawy niepożądane nadal przyczyniają się do pogorszenia wyników leczenia ALL. Dla dalszej poprawy wyników leczenia i zmniejszenia ryzyka występowania zagrażających życiu powikłań niezbędna jest identyfikacja oraz dalsza analiza charakterystycznych wczesnych i późnych powikłań. W Polsce od listopada 2002 r. wszystkie dzieci z rozpoznaniem ALL leczone są zgodnie ze schematem ALL IC-BFM 2002 (Ryc. 1) [4]. Stopień intensywności stosowanego leczenia zależy od następujących czynników



Ryc. 1. Schemat leczenia ALL - ALL IC-BFM 2002 [5]

ryzyka: wieku, liczby leukocytów, obecności translokacji t(9;22) (BCR/ABL+) oraz t(4;11)(MLL/AF4+), jak również od odpowiedzi na wstępne leczenie sterydami oraz od czasu, który upływa do uzyskania całkowitej remisji hematologicznej [5]. Jednak terapia indukcyjna, która stanowi najintensywniejszy element leczenia, jest taka sama we wszystkich grupach ryzyka, tj. standardowego, pośredniego i wysokiego.

Celem badania było przeprowadzenie analizy powikłań infekcyjnych, toksycznych i sterydozależnych, obserwowanych w toku stosowania protokołu I (tj. do 64. dnia leczenia) u dzieci z ALL, leczonych zgodnie ze schematem ALL IC-BFM 2002 i zbadanie ich korelacji z takimi czynnikami, jak wiek w momencie postawienia rozpoznania oraz przynależność do poszczególnych grup ryzyka.

Material i metody

Charakterystyka chorych i stosowane leczenie

Badaniem objęto 60 dzieci (32 dziewczynki i 28 chłopców) leczonych z powodu ALL w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w okresie od października 2002 r. do marca 2006 r. Mediana wieku w momencie rozpoznania choroby wynosiła 5 lat (zakres: 1-18 lat).

Pacjenci byli leczeni zgodnie z protokołem ALL-IC BFM 2002. Wyloniono trzy grupy chorych w zależności od ryzyka: grupę o standardowym ryzyku (SR) – 14 dzieci, grupę o pośrednim ryzyku (IR) – 27 dzieci oraz grupę o wysokim ryzyku (HR) – 19 dzieci. W grupie o standardowym ryzyku znalazły się dzieci w wieku od 1 do 6 lat z poziomem leukocytów < 20 000/ μ l w momencie rozpoznania i z całkowitą liczbą limfoblastów we krwi poniżej 1000/ μ l w 8. dniu leczenia. W grupie o pośrednim ryzyku znalazły się dzieci powyżej 6. roku życia z początkowym poziomem leukocytów powyżej 20000/ μ l i z dobrą odpowiedzią na leczenie w 8. dniu. Wreszcie w grupie wysokiego ryzyka znalazły się dzieci, u których w 8. dniu leczenia poziom komórek blastycznych wynosił ponad 1000/ μ l na obwodzie i/lub u których stwierdzano aberracje genetyczne (BCR/ABL, MLL/AF4) i/lub brak cech remisji hematologicznej w 33. dniu leczenia.

Chemioterapia indukcyjna miała charakter wielolekowy i obejmowała winkrystynę, L-asparaginazę, daunorubicynę, cyklofosamid, cytarabinę, 6-merkaptopurynę, metotreksat i prednizolon.

Powikłania infekcyjne i toksyczne zostały podzielone na cztery stopnie zaawansowania zgodnie z zaleceniami WHO podanymi w Tabeli I.

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej wykorzystano test Wilcozona oraz test t dla zmiennych zależnych i niezależnych.

Wyniki

Wczesne powikłania, obejmujące powikłania infekcyjne i kortykozależne, zaobserwowano u 44/60 dzieci (73,3%) – 25 dziewczynek i 19 chłopców (Tab. II).

Tab. II. Występowanie wczesnych powikłań u pacjentów z ALL

Wczesne powikłania	Liczba pacjentów (%)
Powikłania infekcyjne, w tym:	24/44 (54,5%)
zakażenie potwierdzone klinicznie	13/24 (54,2%)
zakażenie potwierdzone mikrobiologicznie	11/24 (45,8%)
gorączka o nieustalonej przyczynie	8/24 (33,3%)
Powikłania toksyczne, w tym:	21/44 (47,7%)
toks. zapalenie śluzówki jamy ustnej	19/44 (43,2%)
hepatopatia	12/44 (27,3%)
biegunka	12/44 (27,3%)
nudności i wymioty	3 (6,8%)
Powikłania koagulologiczne	3 (6,8%)
Powikłania endokrynologiczne	3 (6,8%)
Powikłania krążeniowe	1 (2,2%)

Powikłania infekcyjne

Zakażenia rozpoznano u 24/44 dzieci (54,5%) (stopnie zaawansowania: 1 – u 17 chorych, 2 – u 5 chorych, 3 – u 2 chorych). U 13/24 dzieci (54,2%) rozpoznanie było

Tab. I. Nasilenie infekcyjnych i toksycznych skutków ubocznych według formularza ostrej toksyczności

Stopień	0	1	2	3	4
Zakażenie	brak	łagodne	niezidentyfikowany patogen, dożylnie antybiotyki	zidentyfikowany patogen, dożylnie antybiotyki	wstrząs septyczny
Gorączka (°C)	<38	38-39	>39-40	>40 <24h	>40 \geq 24h
Wymioty (na dobę)	0	1	2-5	6-10	>10 niezbędne TPN
Toks. zapalenie śluzówki j. ustnej	brak	bezbolesne owrzodzenie, zaczerwienienie	bolesne owrzodzenie, może jeść	bolesne owrzodzenie, nie może jeść	TPN niezbędne
Biegunka (częstość stolca/dzień)	brak	2-3	4-6 lub stolec w nocy	7-9 lub nietrzymanie stolca	10 lub biegunka krwotoczna lub TPN niezbędne
Hepatopatia (S-ALT/S-AST)	norma dla wieku	>N - 2,5*N	>2,5 - 5,0*N	>5,0 - 20,0*N	>20,0*N

udokumentowane wyłącznie klinicznie, u 11/24 dzieci (54,2%) rozpoznanie znalazło potwierdzenie mikrobiologiczne. Zakażenie spowodowane było bakteriami Gram (+) (3/11 przypadków *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus hominis*), bakteriami Gram (-) (3/11 *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter Lwoffii* i *Enterobacter cloacae*), wirusami (3/11 dwukrotnie *Herpes simplex* i *Varicella zoster*) oraz grzybami (2/11 *Candida albicans* i *Candida parapsilosis*). Gorączkę neutropeniczną o nieznannej etiologii obserwowano u 8 dzieci (18,6%) (w stopniu 1 – u 7 dzieci, w stopniu 2 – u 1 dziecka). Zakażeniu towarzyszyła leukopenia (liczba leukocytów poniżej 1×10^9 /L) w przypadku 12/24 chorych (50%). Jedno dziecko (2,2%) zmarło w przebiegu zakażenia wirusowego związanego z Zespołem Waterhousa-Friedrichsena.

Powikłania toksyczne

Toksyczne zapalenie błony śluzowej jamy ustnej obserwowano w przypadku 19/44 dzieci (43,2%) (w stopniu 1 – u 16 dzieci; w stopniu 2 – u 3 dzieci), a uszkodzenie wątroby u 12/44 dzieci (27,3%) (w stopniu 1 – u 7 dzieci, w stopniu 2 – u 4 dzieci i w stopniu 3 – u 1 dziecka); biegunka wystąpiła u 12/44 dzieci (27,3%) (w stopniu 1 – u 11 dzieci; w stopniu 2 – u 1 dziecka); nudności i wymioty obserwowano u 3 chorych (6,8%); w stopniu 1 – u 1 dziecka, w stopniu 2 – u 2 dzieci).

Powikłania koagulologiczne

Zaburzenia koagulologiczne (epizody o charakterze krwotocznym lub zatorowym) obserwowano u 3 chorych (6,8%); odpowiednio w 18. 19. i 21. dniu leczenia). W przypadku jednego dziecka (2,2%) doprowadziły one do udaru niedokrwiennego.

Powikłania endokrynologiczne

Poziom glukozy we krwi oceniany był przed rozpoczęciem leczenia oraz po zakończeniu leczenia według protokołu I. Średnie stężenie glukozy we krwi osiągnęło $82,54 \pm 13,89$ mg/dl po wdrożeniu protokołu I. We wszystkich przypadkach obserwowano normalizację poziomu glukozy we krwi po odstawieniu kortykosteroidów. Średnia wartość BMI po zakończeniu podawania leków według protokołu I była wyższa niż przed wdrożeniem leczenia ($16,68 \text{ kg/m}^2$ vs $16,08 \text{ kg/m}^2$; $p=0,0097$; test t dla zmiennych zależnych).

Powikłania ze strony układu krążenia

Przejęciowe nadciśnienie związane z podawaniem kortykosteroidów obserwowano u jednego dziecka (2,2%) z grupy HR w 47. dniu leczenia.

Zaburzenia elektrolitowe

Średni poziom potasu w surowicy po zakończeniu podawania leków według protokołu I wyniósł 4,0 mmol/L i był statystycznie znacznie niższy niż przed wdrożeniem leczenia, tj. 4,2 mmol/L ($p=0,0154$; test t dla zmiennych zależnych).

Korelacja pomiędzy występowaniem powikłań i czasem do indukcji remisji

W przypadku 36/44 dzieci powikłania znacznie wydłużyły czas uzyskania remisji, tj. o mniej niż 14 dni w przypadku 13 dzieci (30,2%) i o więcej niż 14 dni w przypadku 23 dzieci (53,5%) ($p=0,001$; test t dla zmiennych niezależnych).

Korelacje pomiędzy wystąpieniem powikłań i innymi czynnikami

W Tabeli III przedstawiono korelacje pomiędzy częstotliwością występowania powikłań, wiekiem chorych oraz przynależnością do grupy ryzyka. Powikłania obserwowano aż u 90% chorych w grupie wiekowej od 5 do 10 roku życia, podczas gdy w grupie najmłodszych chorych powikłania obserwowano zaledwie u 58,3% chorych. W grupie wiekowej od 10 do 15 roku życia powikłania obserwowano u 81,8% chorych, a w grupie wiekowej powyżej 15 roku życia u 60% chorych. Częstotliwość występowania powikłań była podobna we wszystkich grupach i wyniosła odpowiednio: 71,4% w grupie SR, 70,4% w grupie IR i 73,7% w grupie GR ($p=0,97$).

Tab. III. Korelacja częstości powikłań z innymi czynnikami

Częstość powikłań a wiek w momencie rozpoznania ($p=0,03$)			
1-5 lat	5-10 lat	10-15 lat	powyżej 15 lat
14/24 (58,3%)	18/20 (90,0%)	9/11 (81,8%)	3/5 (60,0%)
Częstość powikłań a grupa ryzyka ($p=0,97$)			
grupa SR	grupa IR	grupa HR	
10/14 (71,4%)	19/27 (70,4%)	14/19 (73,7%)	

Dyskusja

Pomimo ogromnych postępów w zakresie leczenia ALL u dzieci powikłania leczenia pozostają istotnym elementem wzrostu chorobowości w tej grupie chorych. Celem niniejszego badania była ocena charakteru i częstotliwości występowania powikłań leczenia w trakcie indukcji remisji u dzieci leczonych zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2002. W toku naszego badania najczęściej obserwowanym powikłaniem były infekcje (54,5%). Podobne wyniki opisali Lex i wsp. [6] oraz Katsimpardi i wsp. [7]. Wyniki przeciwne do naszych przedstawili Graubner

i wsp. [8], którzy opisali powikłania infekcyjne u zaledwie 29% chorych podczas podawania chemioterapii indukcyjnej. Spośród powikłań infekcyjnych najczęstsze były zakażenia potwierdzone klinicznie (54,2% przypadków). Infekcje potwierdzone mikrobiologicznie stanowiły 45,8% przypadków. Kolejną grupę stanowili chorzy z FOU (18,6%). Wyniki odmienne od uzyskanych przez nas przedstawili Graubner i wsp., którzy obserwowali gorączkę o nieznanym pochodzeniu w 70% przypadków oraz infekcje potwierdzone klinicznie lub mikrobiologicznie w 30% przypadków. Przyczyny takiego stanu rzeczy pozostają niejasne. Wiele badań prowadzonych na pacjentach pediatrycznych z rozpoznaniem nowotworu wykazało częstsze występowanie infekcji Gram (+) w tej grupie chorych [7]. Obserwacje te wiąże się z długotrwałym utrzymywaniem wszczepialnych dostępow naczyniowych lub zakażeniem błon śluzowych, związanym ze stosowaniem wysokich dawek chemioterapii [8]. Śmiertelność wynikająca z powikłań infekcyjnych, utrzymująca się na poziomie 1,7%, jest zgodna z wynikami przedstawianymi przez innych autorów [9].

Różnice w częstości występowania powikłań kortykozależnych w stosunku do wyników opublikowanych przez Kourtiego i wsp. [10] mogą wynikać z relatywnie krótkiego czasu obserwacji (64 dni). Zarówno otyłość, jak i zespół metaboliczny, opisywane przez Kourtiego i wsp. [10] oraz Chowa i wsp. [11] jako najczęstsze powikłania kortykozależne, ujawniają się na przestrzeni dłuższego czasu. Obserwowany przez nas odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych (2,2%) był zbieżny z wynikami obserwowanymi w trakcie podawania sterydów przez innych autorów [12].

Najistotniejszą obserwacją wynikającą z naszego badania jest fakt, że powikłania leczenia wydłużały okres leczenia indukcyjnego u ponad 80% dzieci z ALL. Opóźnienie czasu uzyskania remisji jest w tej grupie chorych najistotniejszym czynnikiem prognostycznym; może przyczyniać się do wystąpienia wznowy i determinować zmniejszenie odsetka wyleczeń.

W niniejszej pracy przedstawiono najczęstsze powikłania obserwowane podczas remisji w trakcie chemioterapii indukcyjnej w toku leczenia ALL według protokołu ALL IC-BFM 2002. Obserwowane działania niepożądane nie odbiegały od działań niepożądanych opisywanych przez innych autorów. Należy jednak mieć na uwadze, że aby uzyskać poprawę wyników leczenia ALL u chorych pediatrycznych, konieczne jest szybkie rozpoznawanie i leczenie wczesnych powikłań, z zastosowaniem metod leczenia wspomagającego.

Wnioski

1. U większości leczonych dzieci obserwuje się wczesne powikłania w toku leczenia indukcyjnego remisję. Najczęstszym powikłaniem jest udokumentowane klinicznie zakażenie.
2. Głównym powikłaniem związanym z podawaniem kortykosteroidów jest przejściowa hiperglikemia.

3. W grupie badanej zgony związane z wczesnymi powikłania leczenia i niezwiązane z wczesną wznową wyniosły 2,2%.
4. Częstość występowania powikłań jest niezależna od płci i grupy ryzyka.
5. Częstość występowania powikłań jest wyższa u dzieci pomiędzy 5. a 15. rokiem życia.
6. Powikłania leczenia znacznie wydłużyły czas leczenia indukcyjnego, wskutek czego mogą one wywierać negatywny wpływ na długoterminowe wyniki leczenia.

Lek. med. Olga Zajac-Spychała

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii
Pediatrycznej

II Katedra Pediatrii UM w Poznaniu

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

e-mail: olga_zajac@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S i wsp. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1183-9.
2. Rizzari C, Valsecchi MG, Arico M i wsp. Outcome of very late relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2004; 89: 427-34.
3. Rubnits JE, Lensing S, Zhou Y i wsp. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood. *Cancer* 2004; 101: 1677-84.
4. Glodkowska E, Bialas A, Jackowska T. Comparison of the present and previously used protocol of risk stratification in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Wieku Rozwoj* 2007; 11: 153-8.
5. ALL IC-BFM 2002. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. 2002.
6. Lex C, Körholz D, Kohlmüller B i wsp. 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.
7. Katsimpardi K, Papadakis V, Pangalis A i wsp. Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment. *Support Care Cancer* 2006; 14: 277-84. {Epub 2005 Nov 4}.
8. Graubner UB, Porzig S, Jorch N i wsp. Impact of Reduction of Therapy on Infectious Complications in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007 Jul; [Epub ahead of print]
9. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD i wsp. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000; 95: 3310-22.
10. Kourt M, Tragiannidis A, Makedou A i wsp. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 499-501
11. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K i wsp. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2007; 110: 2313-20.
12. Nowak-Gottl U, Ahlke E, Fleischhack G i wsp. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood* 2003; 101: 2529-34.

Otrzymano: 8 grudnia 2008 r.

Przyjęto do druku: 13 maja 2009 r.