КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА - CLINICAL SCIENCE

ТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ ПРЕДИЗВИКАНИ ОД ХЕМОТЕРАПИЈА СО ВИСОКИ ДОЗИ МЕТОТРЕКСАТ КАЈ ДЕЦА СО АКУТНА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕУКЕМИЈА

TOXICITIES DURING THERAPY WITH HIGH DOSES OF METHOTREXATE IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Билјана Чонеска Јованова[1], Ката Мартинова[1], Сoња Алабаковска[2], Зорица Антевска Трајкова[1], Костандина Кузевска Манева[1], Светлана Кочева[1], Александра Јовановска[1]

[1] *ЈЗУ Универзитетска Клиника за детски болести , Скопје*

[2] *Институт за медицинска и експериментална биохемија, Медицински Факултет,Скопје*

Автор за коресподенција: Билјана Чонеска Јованова, e-mail: coneska@yahoo.com

Извадок

Интензификацијата на системската хемотерапија со воведување на високи дози метотрексат (МТХ) е режим кој доведе до зголемување на стапката на преживување кај децата со акутна лимфобластна леукемија (АЛЛ). И покрај бенефитот од неговата примена, сепак МТХ -от може да предизвика сериозни, па дури и животнозагрозувачки токсични ефекти кои се должат на неговото неселективно и неспецифично дејство. Раната детекција и менаџирање на токсичните ефекти од високите дози на МТХ претставува дијагностички и терапевтски предизвик за секој онколог. Целта на оваа студија беше да се детерминира инциденцијата на токсичните ефекти од хемотерапија со МТХ и да се направи споредба на инциденцијата и интензитетот на токсичните ефекти од хемотерапијата кај пациенти со АЛЛ третирани со 2г/м² и 5г/м² МТХ по протокол АЛЛ БФМ 95. Беше спроведена ретроспективна анализа на 77 болнички истории на деца со АЛЛ со среден ризик, лекувани на Одделот за хематологија и онкологија при Универзитетската клиника за детски болести во Скопје. Испитуваната група беше составена од 45 пациенти со АЛЛ кај кои беше анализирана фазата М (апликација на високи дози МТХ 5г/м²) од протоколот АЛЛ БФМ 95. За споредба на токсичните ефекти беше вклучена контролна група од 32 пациенти со АЛЛ кои беа третирани со пониски дози МТХ (2г/м²). Нашите иследувања покажаа дека токсичните ефекти се значајно позастапени и од потежок степен при апликација на повисоки дози МТХ. Најчесто регистрирани токсични ефекти беа хепатотоксичност, орален мукозит и хематолошка токсичност. Беше рагистриран статистички сигнификантно потежок степен на хепатотоксичност и мукозит кај испитуваната група. Токсичните ефекти предизвикани од високите дози на МТХ зависат од аплицираната доза на лекот, но постојат и индивидуални разлики. Во нашата студија токсичните ефекти од хемотерапијата беа поизразени во испитуваната група како резултат на третманот со повисока доза МТХ, додека пак разликите во манифестацијата на токсичните ефекти меѓу пациентите од испитуваната група најверојатно се должат на варијации во гените кои се вклучени во апсорпцијата на лековите, нивната екскреција, целуларниот транспорт и сл. Актуелните истражувања се насочени кон изнаоѓање генетски маркери кои би го предвиделе ризикот за развој на токсични ефекти во тек на терапијата со МТХ.

Клучни зборови: акутна лимфобластна леукемија, метотрексат, токсични ефекти

Abstract

Intensification of systemic chemotherapy with inclusion of high doses methotrexate (MTX) has contributed to the improvement of event-free survival in children with acute lymphoblastic leu-

kemia (ALL). Despite this benefit, this agent might cause serious toxicity, even life-treating events during treatment. Therefore, prediction, early detection and management of toxic effects during therapy with high doses of MTX is still a great challenge for every pediatric oncologist. The aim of our study was to evaluate the incidence of toxic effects of chemotherapy with high doses of MTX (5 g/m^2) and to compare them with toxicity during application of lower doses of MTX(2 g/m^2). Retrospective record review of 77 children with medium risk ALL was done. Patients were treated in the Department of hematology and oncology at the University children's hospital in Skopje. Forty-five of them were treated with 5 g/m^2 and 32 of them were treated with 2 g/m^2 (historic group). Toxicity was registered according to the protocol for acute toxicity, part of the ALL BFM 95 protocol. Toxic effects were predominant in the group treated with higher doses of MTX. The most significant toxic effects were hepatotoxicity, oral mucositis and myelosuppression. More severe grade of hepatotoxicity and oral mucositis were present in the study group. In our study toxic effects were more common in the study group due to application of higher doses of MTX. Variations in toxicity between the patients of the study group are probably due to the genetic differences in the drug absorption, their excretion and cellular transport. Current studies are dedicated on discovering genetic markers which will be able to predict the risk of appearance of MTX toxicity.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, methotrexate, toxic effects

Вовед

Достигнувањата и искуствата во терапијата на акутната лимфобластна леукемија (АЛЛ) претставуваат вистинска револуција во современата клиничка онкологија[1,2]. Пред ерата на антилеукемиската терапија АЛЛ важеше за фатална болест по чие дијагностицирање децата преживуваа 2-3 месеци. Во денешно време речиси 95% од заболените постигнуваат комплетна ремисија во тек на терапијата, а околу 70-80% од нив постигнуваат пролонгирана ремисија (ЕФС подолго од 5 години) и повеќето од нив може да се сметаат за излекувани. Овој особен успех се должи на повеќе фактори: воведување на нови антилеукемиски лекови, подобро познавање на кинетиката на леукемиските клетки, превенција и лекување на леукемиските жаришта во ЦНС, модификација на терапијата во согласност со ризичните фактори и интензификација на терапијата, особено за пациентите со висок ризик, навремено препознавање и ефикасен третман на токсичните ефекти од хемотерапијата[1,2,3].

Различни терапевтски протоколи се применуваат во третманот на АЛЛ, но во сите протоколи метотрексатот е еден од круцијалните цитостатици. Во почетокот МТХ бил применуван во помали дози (под 1 г/м^2), но подоцна постепено дозите се зголемувани, така што денес во повеќето протоколи за третман на АЛЛ се препорачуваат високи дози МТХ (5г/м^2)[4]. Благодарение на високите дози МТХ намален е бројот на релапси, посебно релапси во ЦНС, а зголемен е процентот на преживување од оваа болест. И покрај бенефитот од неговата примена, сепак кај одреден дел од децата со АЛЛ може да предизвика сериозни, па дури и животозагрозувачки токсични ефекти кои се должат на неговото неселективно и неспецифично дејство. Најчести токсични ефекти при терапија со високи дози метотрексат се: хепатотоксичност, орален мукозит, хематолошка токсичност и гастроинтестинална токсичност. Поретко се јавуваат: невротоксичност, пулмонална токсичност и нефротоксичност. Пријавени се и летални исходи како последица на токсичното дејство на високите дози метотрексат.

Во текот на терапијата со МТХ внимателно се следат токсичните ефекти и се споредуваат добиените резултати меѓу различни студиски групи. Целта на сите истражувања е можноста за апликација на пониски дози МТХ кај пациенти со низок ризик за релапс или со зголемена сензитивност на МТХ, со што би се минимизирале или избегнале токсичните ефекти без да се зголеми ризикот од неуспех на терапијата.

Во превенцијата на токсичните ефекти од терапијата со МТХ вклучени се повеќе терапевтски мерки пред почетокот, во текот на апликацијата на лекот и по завршување на терапијата. Пред почетокот на терапијата се врши проценка на бубрежната, хепаталната функција и хематолошкиот статус на детето. Во тек на апликацијата на лекот се спроведува прехидрација за алкализација на урината бидејќи МТХ подобро се излачува во алкална средина. Потоа следи хиперхидрација повторно со додавање на бикарбонати во текот на апликацијата на лекот со постојано следење на вредностите на pH на урината за да се одржи алкална урина . Се следи нивото на МТХ во крвта 24, 36 и 48 часа по завршување на терапијата, а 36 часа по завршувањето на терапијата со МТХ предвидена е апликација на калциум фолинат стандардно во три дози за да се спречи цитотоксичното дејство на МТХ [3].

Целта на ова истражување беше да се детерминира инциденцијата на токсичните ефекти од

хемотерапија со МТХ и да се направи споредба на инциденцијата и интензитетот на токсичните ефекти од хемотерапијата кај пациенти со АЛЛ третирани со 2 г/м^2 и 5 г/м^2 според протоколот АЛЛ БФМ 95 (протокол за третман на акутна лимфобластна леукемија на Берлин – Франкфурт – Минстер студиската група).

Материјал и методи

Ретроспективна анализа беше спроведена на 77 болнички истории на деца со АЛЛ со среден ризик, лекувани на Одделот за хематологија и онкологија при ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести. Испитуваната група беше составена од 45 пациенти со АЛЛ кај кои беше анализирана фазата М, која се состои од четири циклуси на високи дози МТХ 5 г/м^2 аплицирани на растојание од две недели, во согласност со протоколот АЛЛ БФМ 95. За споредба на токсичните ефекти беше вклучена контролна група од 32 пациенти со АЛЛ кои беа третирани со пониски дози МТХ (2 г/м^2).

Анализата за акутна токсичност на хемотерапијата во тек на фаза М кај двете испитувани групи беше спроведувана според критериумите од протоколот АЛЛ БФМ 95[3].

Токсичните ефекти беа анализирани преку проценка на степенот на:

- хематолошка токсичност (вредности на хемоглобин, еритроцити, леукоцити, гранулоцити, тромбоцити);
- присутна инфекција и фебрилност;
- мукозит (орален и интестинален);
- кардиотоксичност (нарушување на ритамот-електрокардиографски и вредностите на ејекционата фракција – ехокардиографски);
- невротоксичност (централна и периферна невротоксичност);
- кожна токсичност (промени на кожата);
- нефротоксичност (вредности на креатинин и клиренс на креатинин).

Статистичка анализа на податоците

За статистичка анализа на податоците беше користен софтверот SPSS for Windows, 13.0. За тестирање на значајноста на разликите беше користен Pearson-ов chi-square тест, Yates Chi-square и Fisher-ов exact тест.

Резултати

Беа анализирани 77 истории на болест на пациенти со АЛЛ со стандарден ризик (МРГ) лекувани на Одделот за хематоонкологија при ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести. Од нив 45 пациенти (испитувана група) примиле по 4 циклуси високи дози МТХ – 5 г/м^2, додека 32

Пол	Испитувана група		Контролна група	
	N	%	N	%
Машки	19	42,22	20	62,50
Женски	26	57,78	12	37,50
Вкупно	45	100%	32	100%

Yates Chi-square=2,32 df=1 p=0.13

Табела 1. Дистрибуција на пациентите од испитуваната и контролната група по пол

Табела 2. Возраст на пациентите од испитуваната и контролната група

Параметар	Испитувана група Ẋ	Испитувана група SD	Контролна група Ẋ	Контролна група SD	t	p
Возраст	6,52	4,1	5,50	2,50	1,24	P=0,22

Протокол М	Испитувана група		Контролна група		P
	N	%	N	%	
Орален мукозит	16 (45)	35,56	6 (32)	18,75	p=0,18
Интестинален мукозит	1 (45)	2,22	/	/	
Алергија	4 (45)	8,89	/		
Анемија	17 (45)	37,78	4 (32)	12,5	p=0,009**
Неутропенија	18 (45)	40	2 (32)	6,25	p=0,02*
Тромбопенија	13 (45)	28,88	4 (32)	12,5	p=0,049*
Хепатотоксичност	35 (45)	77,8	8 (32)	25,0	p=0,000013**
Кардиотоксичност	1 (45)	2,22	/	/	
Кожна токсичност	1 (45)	2,22	/	/	

*p<0,05 **p<0,01

Табела 3. Токсични ефекти од хемотерапијата кај двете групи испитаници

Степен на хепатотоксичност	Испитувана група		Контролна група	
	N	%	N	%
1 степен	25	55,56	2	6,25
2 степен	6	13,33	6	18,75
3 степен	4	8,89	/	/
Pearson chi-square=10,96 df=2 p=0,004**				

**p<0,01

Табела 4. Степен на хепатотоксичност кај двете групи испитаници

Степен на орален мукозит	Испитувана група		Контролна група	
	N	%	N	%
1 степен	4	8,89	5	15,62
2 степен	12	26,67	1	3,12
Fisher exact, two tailed p=0,023*				

Табела 5. Степен на орален мукозит кај двете испитувани групи

пациенти (контролна група) примиле по 4 циклуси дози МТХ – 2 г/м^2. Сите циклуси на хемотерапија беа спроведени согласно критериумите пропишани во протоколот АЛЛ БФМ 95.
Во табелата 1 е прикажана половата структура на испитаниците.
Резултатите не покажаа статистички значајна разлика во дистрибуцијата по пол кај двете групи испитаници.
Во табелата 2 е прикажана старосната структура на испитаниците. Просечната возраст на пациентите од испитуваната група беше 6,5±4,1 години, а на пациентите од контролната група 5,5±2,5 години. Резултатите покажаа дека нема статистички значајна разлика во однос на возраста меѓу двете групи.
Инциденцијата на токсичните ефекти во тек на спроведување на терапијата со МТХ е прикажана во табелата 3. Резултатите од статистичката анализа покажаа дека сите токсични ефекти беа детектирани почесто во испитуваната група, а разликата во споредба со контролната група беше статистички сигнификантна за следните состојби: алергија, анемија, неутропенија, тромбопенија и хепатотоксичност.
Кардиотоксичност, кожна токсичност и интестинален мукозит беа реагистрирани само кај еден пациент од испитуваната група.
Нефротоксичност и невротоксичност не беа регистрирани кај пациентите од двете испитувани групи.
Во табелата 4 се прикажани резултатите за степенот на хепатотоксичност. Хепатотоксичноста од прв степен беше нотирана кај 55,6% од пациентите во испитуваната група, а во контролната група само кај 6,25%. Кај 8,89% од пациентите во испитуваната група беше забележан трет степен на хепатотоксичност, којшто не беше забележан кај пациентите од контролната група. Споредбата на резултатите покажа дека во испитуваната група високосигнификантно почесто се детектира наод на прв и трет степен на хепатотоксичност во споредба со оној кај контролната група (p=0,004).
Инциденцијата и степенот на орален мукозит во испитуваната и контролната група се прикажани во табелата 5. Кај пациентите од испитуваната група почеста беше појавата на орален мукозит (35,56%) во споредба со контролната група (18,75%), а орален мукозит од втор степен значајно почесто имаа пациентите од испитуваната група (p=0,023).

Вид на Инфекција	Испитувана група		Контролна група	
	N	%	N	%
Бактериолошки потврдена	5	11,11	/	/
Бактериолошки негативна	6	13,33	2	6,25
Вирусни	7	15,55	/	/
Габични	1	2,22	/	/
Бактериолошки потврдена и вирусна инфекција	1	2,22	/	/
Без инфекција	25	55,56	30	93,75
Вкупно	45	100%	32	100%

Pearson chi-square=13,37 df=1 p=0,00026 има/нема инфекција

Табела 7. Вид на инфекции во тек на протокол М кај двете групи пациенти

Степен на инфекција	Испитувана група		Контролна група	
	N	%	N	%
1	1	2,22	/	/
2	1	2,22	2	6,25
3	23	51,11	/	/
Нема инфекција	25	55,56	30	93,75
Вкупно	45	100	32	100%

Pearson chi-square=21,89 df=3 p=0,00007 степени на инфекција и нема инфекција

Табела 8. Степенот на тежината на инфекциите кај двете групи пациенти

Во текот на спроведување на хемотерапијата во тек на протокол М кај одреден број пациенти беше манифестирана некаква инфекција. Видот на инфекцијата е прикажан во табелата 7. Во фазата М од протоколот, испитаниците од испитуваната група статистички сигнификантно почесто имале некаков вид инфекција во споредба со пациентите од контролната група (45% vs. 6,25%; p=0,00026). Меѓу дваесетте пациенти од испитуваната група со одредена инфекција, кај 5 пациенти инфекцијата била бактериолошки потврдена, кај 6 бактериска инфекција не била докажана, кај 7 причинител на инфекцијата бил вирус, а кај 1 испитаник се работело за габична инфекција. Само кај двајца пациенти од контролната група била регистрирана инфекција, бактериолошки непотврдена.

Степенот на тежината на инфекциите кај пациентите од двете групи е прикажан на табелата 8. Во однос на степенот на инфекција во фазата М од медикаментозниот третман, кај пациентите од испитуваната група високосигнификантно доминираа инфекции од трет степен (p<0,00007), додека двете епизоди на инфекција регистрирани кај пациентите од контролната група беа од втор степен.

Алергиска реакција во тек на апликацијата на МТХ манифестирале 4 пациенти од испитуваната група, додека таква реакција не беше регистрирана во контролната група. Кардиотоксичност, кожна токсичност, интестинален мукозит беа регистрирани само кај еден пациент од испитуваната група. Нефротоксичност и невротоксичност не беа регистрирани кај пациентите од двете испитувани групи.

Дискусија

Токсичните ефекти во тек на спроведување на хемотерапијата се честа причина за морбидитет и морталитет кај децата со малигни заболувања. Тие се должат на директното токсично дејство на цитостатиците врз нормалните клетки кои брзо се делат и на ниската специфичност на хемотераписките агенси. Со интензификацијата на хемотераписките режими се потенцираа токсичните ефекти од хемотерапијата и нивното менаџирање претставува дијагностички и терапевтски предизвик за секој онколог[4].

Интензификацијата на системската хемотерапија со воведување на високи дози МТХ е режим кој е применуван во повеќето протоколи за третман на АЛЛ. Неговата примена доведе до зголемување на стапката на преживување и намалување на потребата од кранијална ирадијација за профилакса на ЦНС[2,3,4].

МТХ делува преку инхибиција на два ензима – првиот е дихидрофолат редуктаза (ДХФР) којшто е одговорен за конверзија на дихидрофолат во тетрахидрофолат. Тетрахидрофолатот е супстрат на ензимот тимидилат синтетаза (ТС). Тимидилат синтетаза е вториот ензим којшто го инхибираат полиглутаматските форми на МТХ и како последица на неговата инхибиција клетките не можат да синтетизираат пурини и тимидилат, со што е оневозможена синтеза на деоксирибонуклеинската киселина (ДНК). Ова е особено значајно за апоптоза на малигните клетки, но истовремено МТХ-от делува цитотоксично и врз клетките во организмот кои брзо се делат–клетките на мукозите, коскената срцевина и сл. Како последица на тоа се јавуваат токсични ефекти од терапијата со високи дози МТХ кај децата со АЛЛ: мукозити, транзиторен пораст на ензимите на црниот дроб, миелосупресија, инфекции, кожна токсичност и друго[4,5,6]. Најчесто овие токсични ефекти се транзиторни и реверзибилни, но понекогаш е неопходна модификација на дозите или дури и одложување на следниот циклус на хемотерапија, што може да го зголеми ризикот за релапс на болеста. Во литературата опишано е дека токсичните ефекти од високите дози МТХ се почести и поинтензивни кај поголемите деца[7]. Невротоксичноста е ретка придружна манифестација на високите дози метотрексат. МТХ може да предизвика акутна, субакутна и хронична невротоксичност. Најчеста манифестација на невротоксичните ефекти на МТХ е леукоенцефалопатијата. Опишани се случаи со ненадејна појава на конвулзии, хемипареза, афазија и ко-

ма[8]. Промени на кожата во смисла на генерализирано црвенило придружено со тешка десквамација на кожата е ретко манифестиран токсичен ефект од МТХ[9]. Опишани се и летални исходи како последица на токсичните ефекти од хемотерапијата, најчесто како резултат на сериозна инфекција или тежок хеморагичен синдром. Некои автори ги поврзуваат овие летални исходи со присуството на полиморфизми во генот за ензимот МТХФР (метилен тетрахидрофолат редуктаза)[10].

Нашите иследувања покажаа дека токсичните ефекти се значајно позастапени и од потежок степен кај пациентите од испитуваната група каде беа аплицирани повисоки дози МТХ – 5 г/м² отколку во контролната група пациенти каде беа аплицирани пониски дози МТХ – 2 г/м². Најчесто манифестирани токсични ефекти во испитуваната група беа хепатотоксичноста (77,8%), којашто во студијата на Фароу[11] изнесувала 66,5%. Потоа следуваат оралните мукозити (35,56%), кои во студијата на Роте[13] биле најдени кај 25% од пациентите, и неутропенија (40%). Нашите резултати се слични со податоците објавени во литературата[7,11,12,13].

Кај 8,89% од испитуваната група беше регистриран статистички сигнификантно потежок степен на хепатотоксичност (p=0,004); во студијата на Фароу овој процент бил скоро двојно повисок (17,6%)[11] Кај контролната група не беше регистриран ниту еден пациент со тежок степен на хепатотоксичност. Орален мукозит од потежок степен исто така беше регистриран статистички сигнификантно почесто кај пациентите од испитуваната група (26,67%; p=0,023), додека тој беше присутен само кај 3% од пациентите од контролната група.

Многу често во тек на терапијата заради интензивната миелосупресија пациентите со АЛЛ се подложни на бактериски и вирусни инфекции[14]. Овие инфекции може да доведат до сериозни компликации во смисла на пролонгирање на болничкиот престој, потреба од интензивно лекување, одложување на следниот хемотераписки циклус, па дури и летален исход[12]. Адекватна антибиотска и супортивна терапија се значаен фактор во надминување на компликациите предизвикани од инфекциите. Во нашата студија инфекција беше високосигнификантно почесто регистрирана во испитуваната група во споредба со контролната група (p=0,00026). Исто така, во оваа група испитаници високосигнификантно почесто инфекцијата беше од трет степен (p=0,00007).

Сите регистрирани токсични ефекти беа од реверзибилен карактер, а во шест случаи беа причина за одложување на наредниот циклус на хемотерапија. Не беше регистриран ниту еден летален исход како последица на манифестацијата на токсичните ефекти.

Заклучок

Повеќето актуелни протоколи за третман на АЛЛ во детската возраст применуваат високи дози МТХ. Тој е еден од најстарите употребувани цитостатици, но сè уште има круцијално значење во третманот на детската АЛЛ. Неговата примена доведе до значајно подобрување на стапката на преживување кај пациентите со АЛЛ и намалување на бројот на релапси. Во текот на третманот со високи дози МТХ можна е појава на токсични ефекти, најчесто хепатотоксичност, мукозити, хематолошка токсичност и инфекции. Разликите во манифестирањето на токсичните ефекти меѓу пациентите од двете групи се должи на разликата во дозирањето на МТХ, додека пак разликите помеѓу пациентите од испитуваната група се должат на варијации во гените кои се вклучени во апсорпцијата и метаболизмот на лековите, нивната екскреција, целуларниот транспорт и сл.

Иако апликацијата на високи дози МТХ е поврзана со потребата од интензивно следење, посебен начин на апликација со интензивна хидрација, следење на концентрацијата на лекот и одредени токсични ефекти, неговата примена е значајна во третманот на АЛЛ.

Актуелните истражувања се насочени во изнаоѓање маркери кои би го предвиделе ризикот за развој на токсични ефекти во тек на терапијата со МТХ. Се проучуваат полиморфизми на гените вклучени во метаболизмот на антилеукемиските агенси со цел индивидуализирање на терапијата, при што секој пациент би ја добил потребната терапија придружена со што помалку токсични ефекти, без ризик за неуспех на терапијата и без ризик за иден релапс на болеста.

Литература

1. Poplack D. Acute lymphoblastic leukemia. Vo: Pizzo P, Poplack D, Ed. Principles and practice of Pediatric oncology, Lippincot, 1993: 431-483.
2. Schrappe M, Pieters R. Acute lymphoblastic leukemia. Vo: Pinkerton R, Plowman P, Pieters R, Ed. Pediatric oncology, Arnold, 2004, 230-254.
3. BFM study group, Treatment protocol ALL-BFM 95 for children and adolescents with acute lymphoblastic leucaemia, a cooperative multicentar trial of the German society for pediatric hematology and oncology, updated English version of the original protocol, November, 10, 1997.
4. Schrappe M, Reiter A, Zimmerman M, et al. Long term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by ALL-BFM study group from 1981-1995. Leukemia 2000;14: 2205-22.

5. Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity a review. Br J Haematol 2009; 146: 489-503.
6. Gauri K, Rupal S, Sarfraz A. Experience with high dose methotrexate therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia in a tertiary care centre of a developing country. Pediatr Blood Cancer 2012; 59:448-53.
7. Csordas K, Hegyi M, Eipel OT, Muller J, Erdelyi DJ, Kovacs GT. Comparison of pharmacokinetics and toxicity after high-dose methotrexate treatments in children with acute lymphoblastic leukemia. Anticancer drugs 2013; 24(2): 189-197.
8. Vagace HM, Marzal CC, Jimenez M et al. Methotrexat – induced subacute neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia carrying genetic polymorfisms related to folate homeostasis. Am J Hematol Oncol 2011; 86: 98–101.
9. Van Hasselt JGC, van Eijkelenburg NKA, Huitema ADR, Schellens JHM, Schouten-van Meeteren AYN. Severe skin toxicity in pediatric patient treated with voriconazole and concomitant methotrexate. Antimicrobial Agents Chemother 2013; 57(6): 2878-81.
10. Pietrzyk JJ, Bik-Multanowski M, Balwierz W. et al. Additional genetic risk factor for death in children with acute lymphoblastic leukemia: A common polymorphism of the MTHFR Gene. Pediatr Blood Cancer 2009; 52:364-368.
11. Farrow AC, Buchanan GR, Zwiener RJ, Bowman WP and Winick NJ. Serum aminotransferase elevation during and following treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. JCO 1997; 15 (4): 1560-66.
12. Evans W, Relling M, Rodman J et al. Conventional Compared with Individualized Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 1998; 338:499-505
13. De Rotte M.C.F.J, Den Boer E, Bulatovik Calasan M et al: Personalized medicine of methotrexate therapy. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2012; 37: 50-53.
14. Luisa Garre M, Relling M., Kalwinsky D. et al. Pharmacokinetiks and toxicity of methotrexate in children with Down syndrome and acute lymphocytic leukaemia. J Pediatr. 1987; Volume 111(4): 606-12.