

COPILUL CU AFECȚIUNI ONCOLOGICE ÎN TERAPIA INTENSIVĂ

**Dr. N. Nistor¹, Dr. Georgiana Russu¹, Dr. Ingrith Miron²,
Dr. Irina-Mihaela Ciomaga¹, Dr. Cristina Jităreanu¹, Dr. Violeta Ștreangă¹**

¹*Clinica I Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Iași*

²*Clinica a IV-a Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“ Iași*

REZUMAT

Progresele făcute în oncologie în decursul ultimilor ani au ameliorat considerabil prognosticul copiilor cu afecțiuni neoplazice. Ameliorarea supraviețuirii se însoțește însă de o creștere a riscului de complicații severe pentru care pacientul poate necesita îngrijiri în terapie intensivă. Scopul acestui studiu constă în evaluarea retrospectivă, într-o perioadă de 3 ani, a frecvenței unor comorbidități care au determinat transferul bolnavilor din secția de hemato-oncologie în cea de terapie intensivă. Lotul de studiu a cuprins 54 de copii (vârsta 9 luni-17 ani) reprezentând 1,2% din totalul internărilor în hemato-oncologie în intervalul menționat. Dintre hemopatiile maligne admise în terapie intensivă a predominat LAL (31% din cazuri). Insuficiența respiratorie a constituit principalul motiv de transfer (23 de cazuri – 42,5%), urmat de sepsis și șoc (17 cazuri – 31,4%). Principalele tratamente specifice efectuate în terapie intensivă au fost oxigenoterapia (21 de cazuri), reechilibrarea hidroelectrolitică (9 cazuri) și administrarea de agenți inotropi tip Dopamină și / sau Dobutamină (6 cazuri). Mortalitatea înregistrată la acest lot, în secția de terapie intensivă a fost de 27,7%, fiind mai mică pentru tumorile solide. Recunoașterea precoce a semnelor de agravare și internarea în terapie intensivă în timp util pot duce la îmbunătățirea prognosticului, însă această decizie de transfer este delicată, la ea trebuind să participe medicul de terapie intensivă, hemato-oncologul, familia și pacientul, când acesta este capabil.

Cuvinte cheie: neoplazie, terapie intensivă, copil

INTRODUCERE

În ultimele decade, s-a înregistrat o ameliorare marcată a prognosticului copiilor cu cancer (1). Regimurile chimioterapice intensive și utilizarea unor medicamente noi au avut ca rezultat o creștere a ratei de vindecare a neoplaziilor (2).

Problemele ce țin de tumoră, ca și agresivitatea terapiei antineoplazice, pot duce la complicații severe și amenințătoare de viață, care pot necesita internarea într-o unitate de terapie intensivă pediatrică (3).

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost retrospectiv, constând în analiza foilor de observație a 54 de pacienți (vârsta 9 luni-17 ani) care au fost transferați din Secția de on-

cologie în Unitatea de Terapie intensivă pediatrică a Spitalului Clinic de Copii „Sf. Maria“ Iași într-o perioadă de 3 ani (1.01.2009-1.01.2012). La acești pacienți au fost analizate diagnosticele oncologice de bază, principalele motive de transfer în terapie intensivă, tratamentele specifice efectuate, evoluția și mortalitatea.

REZULTATE

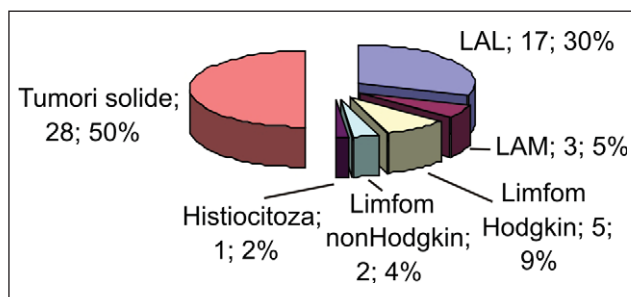
Cazurile oncologice transferate în terapie intensivă au reprezentat doar 0,8% din totalul de 6.667 cazuri internate în aceeași perioadă. Diagnosticul oncologic de bază este prezentat în Fig. 1. Numărul cazurilor cu afecțiuni hemato-oncologice și al tumorilor solide a fost apropiat (25 și, respectiv, 29 de cazuri).

Adresa de corespondență:

Dr. Violeta Ștreangă, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa“, Str. Universității, nr. 16, cod 700115, Iași
e-mail: violetastreanga@yahoo.com

TABELUL 1. Motivele principale ale transferului în Terapie intensivă

Motivul transferului	Nr. cazuri	%
Insuficiență respiratorie acută	23	42,5
Sepsis	12	22,2
Șoc	5	9,1
– septic	3	
– hemoragic	1	
– anafilactic	1	
Tulburări electrolitice	6	11,1
Tulburări neurologice	6	11,1
– convulsii	4	
– comă	2	
Insuficiență cardiacă	1	1,8
Tahicardie paroxistică supraventriculară	1	1,8

**FIGURA 1.** Diagnosticul oncologic de bază

Principala cauză de transfer în Terapie intensivă a bolnavilor oncologici a fost reprezentată de insuficiența respiratorie (23 cazuri – 42,5%). Etiologia insuficienței respiratorii acute este prezentată în Tabelul 2.

TABELUL 2. Principalele cauze de insuficiență respiratorie acută la lotul studiat

Cauza de bază	Nr. cazuri
Pneumonia interstițială inițial virală	9
Pneumonia bacteriană	6
Laringita acută	2
Bronșiolita	2
Pleurezia	2
Aspergiloza pulmonară	1
Metastaze pulmonare	1

Sepsisul și șocul septic au constituit a doua cauză ca frecvență (27,7%), după insuficiența respiratorie (42,5%), de transfer în terapie intensivă. Stabilirea diagnosticului am făcut-o pe baza criteriilor de definire a sepsisului, sepsisului sever și a șocului septic stabilite în 2005 la Conferința Internațională de Consens a Sepsisului Pediatric (4). Astfel, sepsisul este definit de SIRS în prezența unei infecții suspectate sau dovedite. Sepsisul este considerat

sever în caz de disfuncție cardiovasculară, sindrom de detresă respiratorie acută sau disfuncția altor două sau mai multor organe, iar șocul septic este definit prin asocierea la sepsis a disfuncției cardiovasculare. Infecția a fost dovedită prin hemocultură pozitivă doar în 2 cazuri (la un caz izolându-se *Klebsiella pneumoniae*, iar la altul *Staphylococcus aureus*). În celelalte cazuri însă au fost îndeplinite restul criteriilor de diagnostic.

TABELUL 3. Tratamente specifice în Secția de Terapie Intensivă Pediatrică

Tratament	Nr. cazuri
Oxygenoterapie	21
Ventilație mecanică invazivă	2
Agenți inotropi (Dopamină ± Dobutamină)	6
Rehidratare intravenoasă	9
Catecolamine	2
Antiarritmice (Amiodaronă)	1

Alte tratamente administrate în Terapie intensivă:

- antibioterapie cu spectru larg în 48 de cazuri (88,8%);
- factor de creștere tip Neupogen în 12 cazuri (22,2%), indicația principală fiind de a scurta perioada de aplazie postchimioterapie;
- antifungice în 10 cazuri (18,5%);
- corticoterapie sistemică la 18 pacienți (35,1%), indicațiile esențiale fiind insuficiența respiratorie refractară (12 cazuri), bronhospasmul (3 cazuri) și insuficiența suprarenală din șocul septic (3 cazuri);
- medicație antiedem cerebral (5 cazuri) și anti-convulsivantă (3 cazuri);
- factor VII recombinat activat (NovoSeven) în cadrul unui șoc hemoragic (1 caz).

Mortalitatea a fost de 27,7% (10 decese din cadrul hemopatiilor maligne și 5 decese din tumorile solide). Celelalte cazuri au evoluat favorabil, întorcându-se în Secția de oncologie.

DISCUȚII

Prognosticul afecțiunilor oncologice s-a îmbunătățit considerabil în ultimii 20 de ani ca rezultat al progreselor făcute în hemato-oncologie și în unitățile de terapie intensivă (3). Totuși, tratamentul duce adesea la toxicitate organică indusă de medicația antineoplazică și crește susceptibilitatea la infecții. În consecință, medicilor de terapie intensivă care tratează pacienții cu cancer admiși în terapie intensivă pentru disfuncții organice le revine o responsabilitate din ce în ce mai mare (5). Mana-

gementul disfuncțiilor de organ la pacienții cu cancer în stare critică necesită aptitudini speciale ale medicului de terapie intensivă și o bună colaborare a acestuia cu oncologul (2). Dacă, după câteva zile de tratament intensiv, există o absență a ameliorării sau progresia insuficienței multiple de organ, planul de îngrijire ar trebui reconsiderat spre nivelul de suport sau terapie paliativă.

Raportat la un număr total de 6.667 de cazuri internate în aceeași perioadă în terapie intensivă, cazurile transferate din oncologie au reprezentat doar 0,8%. Insuficiența respiratorie a reprezentat principalul motiv de transfer: (23 cazuri – 42,5%). Acești copii au beneficiat în Terapie intensivă de oxigenoterapie. La acești pacienți care sunt foarte susceptibili la infecții, ventilația non-invazivă este de interes particular, deoarece nu străpunge bariera respiratorie. Beneficiile ventilației non-invazive la imunocompromiși au fost bine documentate atât la adulți (6), cât și la copii (7,8). Doi pacienți (unul cu LAL și unul cu tumoră cerebrală) au beneficiat de ventilație mecanică invazivă (după intubație oro-traheală) pentru comă gradul III post status epilepticus. Ulterior, copilul cu LAL a rămas cu un deficit motor cu hemipareză dreaptă, la care examenul RMN efectuat de urgență a evidențiat leucoencefalopatie demielinizantă. Utilizarea ventilației mecanice și/sau a suportului inotrop, în caz de insuficiență respiratorie și/sau cardiacă sunt alți fac-

tori de prognostic negativ (8). Combinarea acestora este asociată cu prognosticul cel mai prost, cu o mortalitate între 54 și 100% (10,11). La fel ca și la celelalte cazuri din unitățile de terapie intensivă pediatrică, gradul insuficienței organice multiple este sistematic în relație cu prognosticul; mortalitatea depășește 70% dacă sunt implicate 3 sau mai multe organe (10). Trebuie menționat că pacienții ventilați din cauza unor compresii aeriene au o evoluție mai bună decât cei ventilați pentru boli pulmonare (12).

Sepsisul și șocul septic au reprezentat, ca frecvență, a 2-a cauză de transfer în Terapie intensivă a pacienților oncologici, după insuficiența respiratorie (15 cazuri – 27,7%). Mai mulți factori predispun copiii cu cancer la sepsis: regimurile chimioterapice responsabile de perioade prelungite de aplazie medulară și discontinuitatea barierelor tegumentare și mucoase, tipul tumorii (malignitățile hematologice având un risc mai mare decât tumorile solide), stadiul bolii, neutropenia, precum și prezența comorbidităților și a cateterelor (13). Managementul copiilor cu cancer și șoc septic nu diferă substanțial de cel al celorlalți copii și trebuie să urmeze recomandările Campaniei de Supraviețuire a Sepsisului (14). Terapia antibiotică empirică cu spectru larg a fost inițiată imediat în toate cazurile. În 2 cazuri la care în hemocultură s-au izolat *Klebsiella pneumoniae* și, respectiv, *Stafilococcus aureus*, antibioterapia

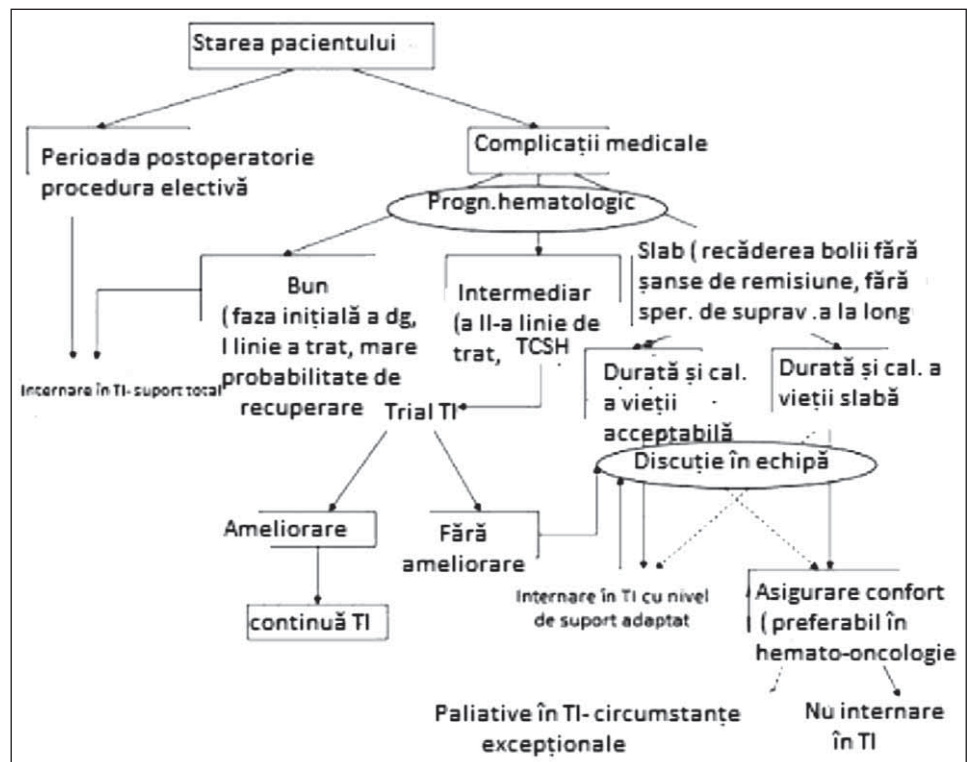


FIGURA 2. Algoritm decizional la copiii în stare critică cu cancer (3). TI = terapie intensivă; TCSH = transplant de celule stem hematopoietice

a fost adaptată conform antibiogrammei. Administrarea de imunoglobuline intravenoase poate fi luată în considerare la copiii cu sepsis sever, deși o metaanaliză recentă nu recomandă folosirea lor în practica curentă la adulți (15). Conform ghidurilor internaționale, factorii de creștere hematopoietici trebuie să fie parte a tratamentului neutropeniei febrile la pacienții cu risc crescut a complicațiilor infecțioase (neutropenie pelungită (>10 zile) sau severă (< 0.1 × 10⁹/L), boală primară necontrolată, pneumonie, hipotensiune și insuficiență organică multiplă) sau la pacienții neresponsivi la antibiotic sau cu complicații amenințătoare de viață. Transfuzia de granulocite nu este recomandată de rutină, ci trebuie rezervată situațiilor speciale (16). Demaret și col. au propus un algoritm decizional adaptat la copil după literatura adultului (Fig. 2), bazat pe consensul medicilor de terapie intensivă (3).

După Pound și col., copiii cu cancer și șoc septic par să aibă un prognostic similar cu cel al copiilor fără neoplazii (13). Față de datele recente din literatură, rata de deces la pacienții luați în studiu a fost mai mare (27,5%). Studiul multicentric a lui Dalton și col. (n = 802) a demonstrat o rată a mortalității de 13,3% pentru copiii cu cancer internați pentru cauze

nechirurgicale (17). Studii mai mici realizate într-un singur centru care a luat în considerare pacienții internați în terapie intensivă pediatrică în anul 2000, au raportat o mortalitate între 15-20% (8,9). Unii autori au raportat că tipul de cancer influențează, de asemenea, mortalitatea în unitățile de terapie intensivă pediatrică: copiii cu tumori solide au o mortalitate mai mică decât cei cu malignități hematologice (9). Aceasta s-a confirmat și în studiul nostru: 10 decese din totalul de 26 de hemopatii maligne transferate în Terapie intensivă și doar 5 din 28 de cazuri de tumori solide.

CONCLUZII

Agravările bolnavilor oncologici (în ordinea frecvenței) au fost determinate de: afecțiuni pulmonare complicate (insuficiență respiratorie), sepsis și șoc septic, deshidratări cu diselectrolitemii, tulburări neurologice și afectare cardiacă. Recunoașterea precoce a semnelor de agravare și internarea în terapie intensivă oferă oportunitatea de a preveni și trata complicațiile cu risc vital la bolnavi cu neoplazii sub tratament.

Child with oncological diseases in intensive care unit

**N. Nistor¹, Georgiana Russu¹, Ingrith Miron², Irina-Mihaela Ciomaga¹,
Cristina Jitareanu¹, Violeta Streanga¹**

¹I Pediatric Clinic, "Sf. Maria" Children Emergency Clinical Hospital, Iasi

²IV Pediatric Clinic, "Sf. Maria" Children Emergency Clinical Hospital, Iasi
"Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iasi

ABSTRACT

Recently made advances in oncology have significantly improved the prognosis of children with neoplastic disease. Improvement of survival is accompanied by an increased risk of severe complications which may require intensive care. The aim of this study is the retrospective evaluation of the frequency of comorbidities that led to the transfer of patients from hematology- oncology department to intensive care unit in a period of 3 years. The study group consisted of 54 children (aged 9 month-17 years), representing 1,2 % from all admissions in hemato-oncology department during this period. LAL was the most frequent of hematologic malignancies admitted to intensive care unit (31% of cases). Respiratory failure was the main reason for transfer (23 cases-42,5%), followed by sepsis and shock (17 cases-31,4%). Oxygen (21 cases), electrolyte balancing (9 cases) and administration of inotropic agents like dopamine and / or dobutamine (6 cases) were the main specific treatments performed in intensive care. The mortality rate recorded in this group, in the intensive care unit was 27.7%, being smaller for solid tumors. Early recognition of signs of deterioration and admission to intensive care unit in a timely manner may improve prognosis, but the decision to transfer is delicate, involving the intensivist, the oncologist, the family and the patient, when he is able to.

Key words: neoplasia, intensive care, child

BACKGROUND

During the past decades, there has been a marked improvement in the prognosis of children with

cancer (1). Intensive chemotherapy regimens and the use of new and more targeted therapeutic drugs have resulted in high cancer cure rates (2). Tumor-related issues as well as the intensity of therapy it-

self can lead to severe and life-threatening complications that may require admission to a pediatric intensive care unit (PICU) (3).

MATERIALS AND METODS

We realised a retrospective study, based on the analysis of the observation sheets of 54 patients (aged 9 month – 17 years) who were transferred from from oncology-hematology department to pediatric intensive care unit (PICU) at Sf Maria Children Hospital Iasi, over a period of 3 years (1.01.2009-1.01.2012). On this patients we analyzed the basic oncology diagnosis, the main reasons for the transfer in PICU, the specific treatments, the evolution and the mortality.

RESULTS

The oncologic cases transferred in PICU represented only 0,8% of the 6667 cases admitted in that period. The basic oncology diagnosis is presented in fig. 1. Number of cases of the hematooncologic diseases and of the solid tumors was closed (25 and respectively 29 cases).

TABLE 1. Main causes for the transfer in PICU

Reason of transfer	Nr. of. cases	%
Respiratory failure	23	42.5
Sepsis	12	22.2
Shock	5	9.1
– septic	3	
– hemorrhagic	1	
– anaphylactic	1	
Electrolyte disturbance	6	11.1
Neurological disorders	6	11.1
– seizures	4	
– coma	2	
Cardiac failure	1	1.8
Paroxysmal	1	1.8
– supraventricular		
– tachycardia		

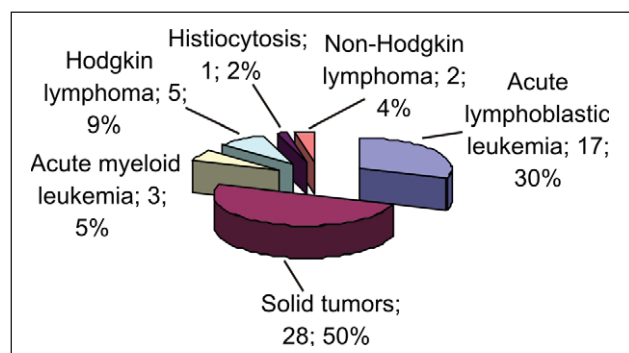


FIGURE 1. Basic oncology diagnosis

The main cause for PICU admission in oncological cases was acute respiratory failure (23 cases – 42,5 %). The etiology of acute respiratory failure is showed in table 2.

TABLE 2. The main causes of acute respiratory failure in the studied group

Basic cause	Nr of. cases
Interstitial pneumonia	9
Bacterial pneumonia	6
Acute laryngitis	2
Bronchiolitis	2
Pleuresia	2
Pulmonary aspergillosis	1
Pulmonary metastases	1

The sepsis and the septic shock were the second cause as frequency (27,7 %) for transfer in PICU, after the respiratory failure (42,5 %). The diagnostic of sepsis, severe sepsis, and septic shock was made based on the criteria established in 2005 by the *International Pediatric Sepsis Consensus Conference* (4). *Sepsis* is defined by SIRS in the presence of suspected or proven infection. *Sepsis* is qualified as *severe* in case of cardiovascular dysfunction, acute respiratory distress syndrome, or two or more other organ dysfunctions, whereas *septic shock* is defined by the association of sepsis and cardiovascular dysfunction. The infection was proven with positive hemocultures in only 2 cases (in one case *Klebsiella pneumoniae* was found and on the other *Staphylococcus aureus* was registered). The other cases fulfilled the rest of the criteria.

TABLE 3. Specific treatments in PICU

Treatment	Nr. of cases
Oxygen therapy	21
Invasive ventilation	2
Inotropic agents (Dopamină ± Dobutamină)	6
Intravenous rehydration	9
Catecholamines	2
Antiarrhythmic drugs (Amiodarone)	1

Other treatments administered in PICU:

- large spectrum antibiotherapy in 48 cases (88,8%);
- Neupogen growth factor in 12 cases (22,2%), the main indication being a short period of postchemotherapy aplasia;
- antifungus in 10 cases (18,5%);
- systemic corticotherapy in 18 patients (35,1%), the essential indication being refractory respiratory failure (12 cases), the bronchos-

pasm (3 cases) and the suprarenal insufficiency in septic shock (3 cases);

- cerebral antiedema drugs (5 cases) and anti-convulsivant drugs (3 cases);
- recombinat activated factor VII (NovoSeven) in hemoragic shock (1 case).

The mortality was of 27,7% (10 deaths within the malignant hemopathy and 5 deaths within the solide tumors). The other cases had an favorable outcome and returned in the Oncology Department.

DISCUSSION

Their prognosis has improved considerably during the past 20 years as a result of advances in hemato-oncology and intensive care (3). However, the treatment often leads to drug-related organ toxicities and increased susceptibility to infection. As a consequence, intensivists are increasingly managing patients with cancer who are admitted to the intensive care unit (ICU) for organ dysfunction--chiefly respiratory failure, originating from infectious, malignant, or toxic complications (5). Managing organ dysfunction in critically ill cancer patients requires specialized skills by the intensivist and close collaboration between the, intensivist and oncologist (2). If after a few days of intensive treatment, there is absence of improvement, or progression of multiple organ failure, the care plan should be reviewed through adaptation of the level of support or guidance toward palliative care. From 6667 cases admitted in PICU in the same period, the oncological cases transfered from the Department of Oncology, represented only 0,8 %. Respiratory failure is a major cause of PICU admission for children with cancer (23 cases- 42,5%). Those children recieved oxigenotherapy in PICU. Noninvasive ventilation is of particular interest in these patients who are highly susceptible to infections, because it does not breach the respiratory barrier. The benefits of noninvasive ventilation for immunocompromised patients have been documented in both adults (6) and children (7,8). Two patients (one with LAL and one with a cerebral tumor) benefit from invasive mecanichal ventilation (after orotraheal intubation) for 3th degree coma post epileptic status. Afterwards, the child with LAL remaineded with left motor deficiency with right hemiparesis in which case the IRM exam showed demyelinating leuko-encephalopathy. The use of mechanical ventilation and/or inotropic support, related to respiratory and/or cardiovascular insufficiency, are other important prognostic factors (8). Their combination is associ-

ated with a worse prognosis, with mortality reaching 54% to 100% (10,11). As with the general PICU population, the degree of multiorgan failure is systematically related to prognosis; mortality exceeds 70% if three or more organs are involved (10). It should be noted that children ventilated because of airway compression have a better outcome than those ventilated for lung disease (12).

The sepsis and the septic shock were the second cause as frequency for transfer in PICU after the respiratory failure (15 cases – 27.7 %). Several factors predispose the child with cancer to sepsis: the chemotherapy regimens responsible for prolonged periods of marrow aplasia and disruption of skin and mucosal barriers, the type of tumor (hematological malignancies having a greater risk than solid tumors), the stage of the disease, neutropenia, as well as the presence of comorbidities and indwelling catheters (13). The management of children with cancer in septic shock does not differ substantially from that of other children and should follow the recommendations of the Surviving Sepsis Campaign (14). Broad-spectrum empirical antibiotic therapy must be started immediately. In two cases *Klebsiella pneumoniae* and *staphylococcus aureus* were identified in hemocultures, and the antibiotic therapy was adapted according to the antibiogram. Administration of intravenous immunoglobulin may be considered in children with severe sepsis, although a recent meta-analysis does not recommend their use in current practice in the adult population (15). According to international guidelines, hematopoietic growth factors should be part of the treatment of febrile neutropenia in patients at high risk of infectious complications (expected prolonged (>10 days) or profound (<0.1 × 10⁹/L) neutropenia, uncontrolled primary disease, pneumonia, hypotension, and multiorgan dysfunction) or in patients unresponsive to antibiotics or with life-threatening complications. Granulocyte transfusions are not recommended as a routine treatment and should be reserved for special situations (16). Demaret et al. proposed an algorithm adapted from the adult literature (fig. 2) based on consensus opinion of physicians caring for critically ill children with cancer (3).

Children with cancer in septic shock seem to have a prognosis similar to that of children without cancer, according to work by Pound et al. (13). The number of deaths in the patients included in the study was higher (27,5 %) than these reported in the recent literature date. The large multicenter study by Dalton et al. (n = 802) demonstrated a 13.3% mortality rate for children with cancer ad-

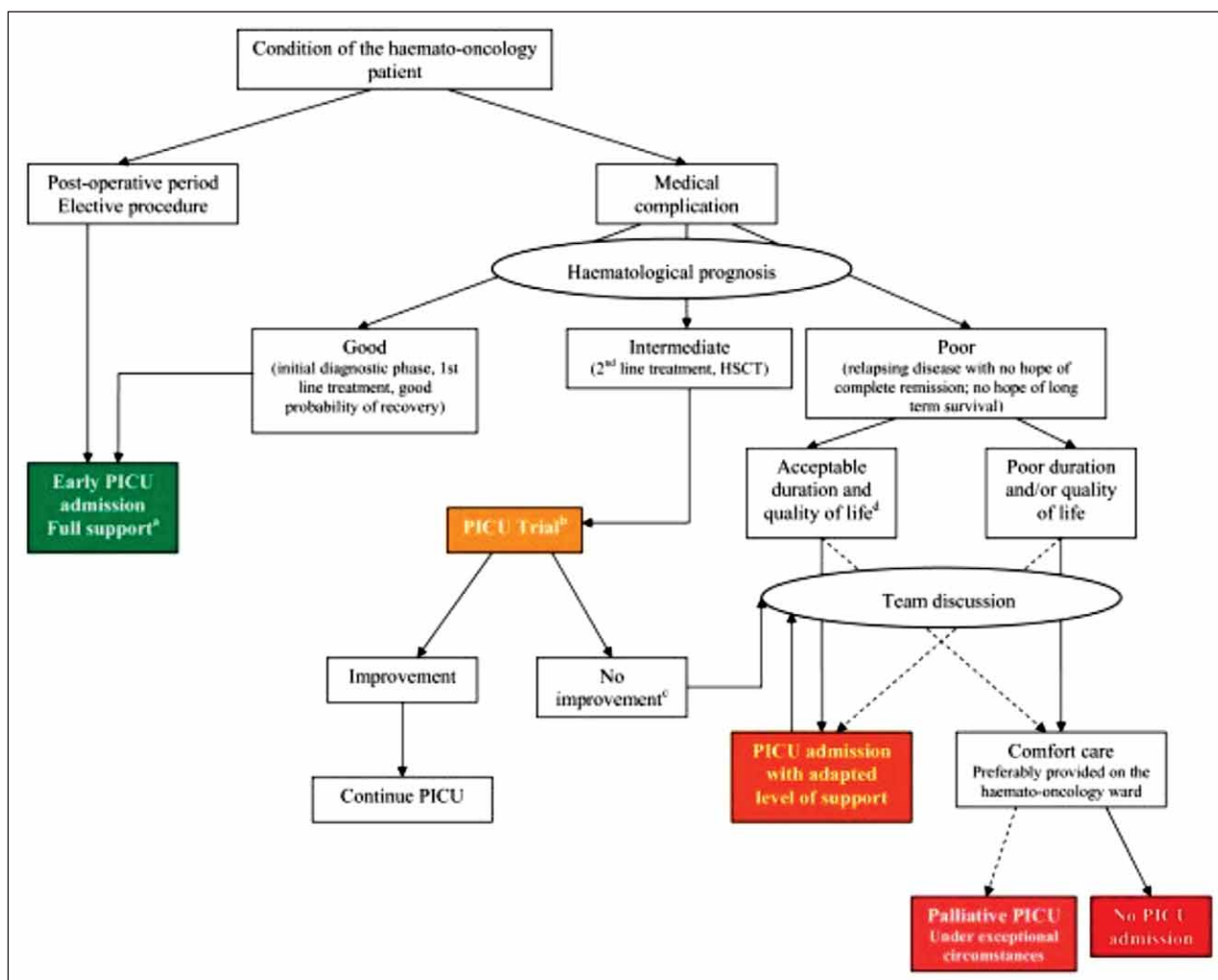


FIGURE 2. Decisional algorithm for critically ill children with cancer (3). PICU = pediatric intensive care unit; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation

mitted for nonsurgical causes (17). Smaller single-center pediatric series, considering patients admitted to the PICU in the 2000s, have reported a mortality rate ranging from 15% to 20% (8,9). Some authors also have reported that the type of cancer influences PICU mortality: children with solid tumors have a lower mortality rate than those with hematological malignancies (9). This fact was also confirmed in our study: 10 deaths from the total of 26 malignant hemopathy transferred in PICU and only 5 deaths from 28 cases with solid tumors.

CONCLUSIONS

The aggravation of the oncologic patients, in frequency order, were determinate by pulmonary disorders that lead to respiratory failure, sepsis, septic shock, dehydration with electrolytic disturbance, neurological dysfunction (seizures, coma) and cardiac disorders. The early recognition of the gravity signs and admission in PICU, give the opportunity to present and to treat life threatening complications in relation with the neoplastic disorders.

REFERENCES

1. Kaatsch P. – Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010, 36: 277-285
2. Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S, Afessa B – Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Annals of Intensive Care* 2011, <http://www.annalsofintensivecare.com/content/1/1/5>.
3. Demaret P, Pettersen G, Hubert P, Teira P, Emeriaud G. – The critically-ill pediatric hemato-oncology patient: epidemiology, management and strategy of transfer to the pediatric intensive care unit.

Annals of Intensive Care 2012, <http://www.annalsofintensivecare.com/content/2/1/14>.

4. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. – International pediatric sepsis consensus conference: definition for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005, 6: 2-8.
5. Kassawneh BY, White P Jr, Anaissie EJ, Barlogie B, Hiller FC. – Outcome from mechanical ventilation after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Chest* 2002, 121: 185-188.

6. **Squadrone V, Massaia M, Bruno B, Marmont F, Falda M, Bagna C, Bertone S, Filippini C, Slutsky AS, Vitolo U. et al.** – Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med.* 2010; 36:1666-1674
7. **Pancera CF, Hayashi M, Fregnani JH, Negri EM, Deheinzeln D, de Camargo B.** – Noninvasive ventilation in immunocompromised pediatric patients: eight years of experience in a pediatric oncology intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30:533-538
8. **Schiller O, Schonfeld T, Yaniv I, Stein J, Kadmon G, Nahum E.** – Bi-level positive airway pressure ventilation in pediatric oncology patients with acute respiratory failure. *J Intensive Care Med.* 2009; 24:383-388
9. **Meyer S, Gottschling S, Biran T, Georg T, Ehlayil K, Graf N, Gortner L.** – Assessing the risk of mortality in paediatric cancer patients admitted to the paediatric intensive care unit: a novel risk score? *Eur J Pediatr.* 2005; 164:563-567
10. **Dursun O, Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Tosun O, Yesilipek A.** – Prognostic factors in pediatric cancer patients admitted to the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 31:481-484
11. **Dalton HJ, Slonim AD, Pollack MM.** – MultiCenter outcome of pediatric oncology patients requiring intensive care. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 20:643-649
12. **Ben Abraham R, Toren A, Ono N, Weinbroum AA, Vardi A, Barzilay Z, Paret G.** – Predictors of outcome in the pediatric intensive care units of children with malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 24:23-26
13. **Pound CM, Johnston DL, Armstrong R, Gaboury I, Menon K.** – The morbidity and mortality of pediatric oncology patients presenting to the intensive care unit with septic shock. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 51:584-588
14. **Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R. et al.** – Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008; 36:296-327
15. **Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF.** – Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev, Mantaring JB;* 2010
16. **Penack O, Buchheidt D, Christopheit M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Hentrich M, Salwender H, Wolf HH, Ostermann H.** – Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Oncol.* 2011; 22:1019-1029
17. **Owens C, Mannion D, O'Marcaigh A, Waldron M, Butler K, O'Meara A.** – Indications for admission, treatment and improved outcome of paediatric haematology/oncology patients admitted to a tertiary paediatric ICU. *Ir J Med Sci.* 2011; 180:85-89