

**ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΜΣ «Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα»**

**Διπλωματική Εργασία**

Απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες από οξεία  
λεμφοβλαστική λευχαιμία της παιδικής ηλικίας: Συστηματική Ανασκόπηση

Κάβουρα Αθηνά

Αθήνα 2024

## **Στοιχεία Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας**

Όνοματεπώνυμο: Κάβουρα Αθηνά

Ηλεκτρονικό Ταχυδρομείο: [athinakav3@gmail.com](mailto:athinakav3@gmail.com)

### **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

**Δούσης Ευάγγελος**, Επίκουρος Καθηγητής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, (Επιβλέπων Καθηγητής)

**Μοσχόβη Μαρία**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, (Μέλος Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής)

**Κουτελέκος Ιωάννης**, Αναπληρωτής Καθηγητής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, (Μέλος Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής)

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **Περίληψη**

**Εισαγωγή:** Η θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) παιδικής ηλικίας έχει απώτερες επιπτώσεις στους επιζώντες.

**Σκοπός:** Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση των απώτερων επιπτώσεων της θεραπείας στους επιζώντες από ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας.

**Μεθοδολογία:** Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με χρήση λέξεων-κλειδιών: acute lymphoblastic leukemia, survivors, long effects, late effects, σε διεθνείς βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων (PubMed, Scopus) καθώς και συνώνυμα και συνδυασμούς των όρων. Χρησιμοποιήθηκε η διαδικασία PICOS και η μεθοδολογία PRISMA σαν αξιολογικό κριτήριο για την εισαγωγή των άρθρων στη μελέτη. Τα κριτήρια εισαγωγής των άρθρων στη μελέτη ήταν: να αφορούν ερευνητικές μελέτες, δημοσιευμένες από το 2019-2023, που διερευνούν τις απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες από ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας, δημοσιευμένες σε επιστημονικά περιοδικά στην αγγλική γλώσσα.

**Αποτελέσματα:** Οι απώτερες επιπλοκές της θεραπείας της ΟΛΛ στους επιζώντες αφορούν τη κοινωνική προσαρμογή, τα προβλήματα εγκυμοσύνης, την πρόωρη οφθαλμική γήρανση, τη μη συμμόρφωση με τις οδηγίες για το τρόπο ζωής, τις διαταραχές μνήμης, σπερματογένεσης και την πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, το άγχος, το μικρό ανάστημα και διαταραχές ουροποιητικού συστήματος, θυρεοειδούς, ακοής & δερματικά προβλήματα, τις σχολικές επιδόσεις, το σωματικό βάρος, την κινητική-αισθητηριακή νευροπάθεια, την ενδοκρinoπάθεια.

**Συμπεράσματα:** Είναι πολλαπλές και σημαντικές οι απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες της ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας και η μεγαλύτερη σε βάθος διερεύνησή τους θα συμβάλει στην ανάδειξη των παραγόντων που σχετίζονται με αυτές και θα παρέχει ισχυρές ενδείξεις για την πρόληψη και αντιμετώπισή τους.

## Περιεχόμενα

<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>3</b>
<b>Περίληψη</b> .....	<b>4</b>
<b>Εισαγωγή</b> .....	<b>6</b>
Κεφάλαιο 1: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ).....	8
Κεφάλαιο 2: Επιζώντες της ΟΛΛ .....	12
Κεφάλαιο 3: Απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες ΟΛΛ παιδικής ηλικίας ..	14
Όψιμη θνησιμότητα.....	14
Δευτερογενείς νεοπλασίες και κίνδυνος επανεμφάνισης.....	15
Νευρολογικές επιπτώσεις.....	16
Περιφερική αισθητικότητα/ Κινητική νευροπάθεια.....	18
Καρδιοτοξικότητα .....	20
Ενδοκρινολογικές και μεταβολικές επιπτώσεις .....	23
Ηπατική δυσλειτουργία.....	24
Λεμφοίδημα.....	26
Πόνος.....	27
Κόπωση .....	28
Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις και QoL .....	29
Κεφάλαιο 4: Νοσηλευτικές παρεμβάσεις για τη φροντίδα των απώτερων επιπτώσεων της ΟΛΛ στους επιζώντες.....	30
Περιγραφή του προβλήματος.....	34
Σπουδαιότητα μελέτης .....	35
Σκοπός.....	35
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>36</b>
<b>Μεθοδολογία</b> .....	<b>37</b>
<b>Αποτελέσματα</b> .....	<b>40</b>
<b>Συζήτηση</b> .....	<b>53</b>
Περιορισμοί.....	54
<b>Συμπεράσματα</b> .....	<b>54</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>55</b>
<b>Βιβλιογραφία</b> .....	<b>56</b>

## Εισαγωγή

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), μια κακοήθεια που προκύπτει από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό ανώριμων λεμφικών κυττάρων, είναι ένας από τους πιο διαδεδομένους καρκίνους της παιδικής ηλικίας, με σημαντικό ποσοστό επιζώντων να επιτυγχάνει ύφεση και μακροπρόθεσμη επιβίωση λόγω των εξελίξεων στις θεραπευτικές στρατηγικές. Καθώς ο πληθυσμός των επιζώντων της ΟΛΛ συνεχίζει να αυξάνεται, η εστίαση στην ευημερία τους εκτείνεται πέρα από τον άμεσο επίτευξη της θεραπείας του καρκίνου. Στη διαδικασία της επιβίωσης περιλαμβάνεται πλέον και μια ουσιαστική εξέταση των καθυστερημένων επιπτώσεων της θεραπείας, δηλαδή ένα φάσμα φυσιολογικών, ψυχοκοινωνικών και οικονομικών προκλήσεων που επιμένουν πολύ μετά την ολοκλήρωση των αρχικών θεραπειών.

Η κατανόηση των καθυστερημένων επιπτώσεων της θεραπείας στους επιζώντες της ΟΛΛ είναι πρωταρχικής σημασίας για την ενίσχυση της ολιστικής φροντίδας που παρέχεται σε αυτόν τον πληθυσμό. Οι όψιμες επιπτώσεις, που ορίζονται ως δυσμενείς εκβάσεις που εμφανίζονται μήνες ή και χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για τον καρκίνο, έχουν αναδειχθεί ως αναπόσπαστο στοιχείο της επιβίωσης, απαιτώντας προσοχή και διερεύνηση. Αυτή η διατριβή επιδιώκει να εμβαθύνει στις πολύπλευρες διαστάσεις αυτών των καθυστερημένων επιπτώσεων, ρίχνοντας φως στις μακροπρόθεσμες συνέπειες που αντιμετωπίζουν οι επιζώντες και στην επιτακτική ανάγκη για ολοκληρωμένες στρατηγικές υγειονομικής περίθαλψης προσαρμοσμένες για την αντιμετώπιση των μοναδικών τους αναγκών.

Η σημασία της διερεύνησης των καθυστερημένων επιπτώσεων έγκειται στον βαθύ αντίκτυπο που μπορούν να έχουν αυτές οι επιπτώσεις στη συνολική ποιότητα ζωής (QoL) των επιζώντων. Ενώ η επιτυχής εξάλειψη των κυττάρων λευχαιμίας είναι αναμφίβολα μια επιτυχία, το ταξίδι της επιβίωσης δεν ολοκληρώνεται με την ύφεση. Οι επιζώντες συχνά αντιμετωπίζουν μυριάδες προκλήσεις που εκτείνονται πέρα από τη φάση της ύφεσης, που περιλαμβάνουν σωματικές, συναισθηματικές και κοινωνικοοικονομικές διαστάσεις.

Επιπλέον, ο επιπολασμός και η φύση αυτών των καθυστερημένων επιπτώσεων ποικίλλει ευρέως, επηρεαζόμενη από τον τύπο της θεραπείας που λαμβάνεται, τα μεμονωμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς και τη διάρκεια από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η διαφοροποιημένη αλληλεπίδραση αυτών των παραγόντων υπογραμμίζει την ανάγκη για μια λεπτή κατανόηση των καθυστερημένων επιπτώσεων, ανοίγοντας το δρόμο για προσαρμοσμένες παρεμβάσεις και εξατομικευμένα σχέδια φροντίδας.

Παρά την αυξανόμενη αναγνώριση της σημασίας των καθυστερημένων επιπτώσεων, ένα σημαντικό ερευνητικό κενό παραμένει στην πλήρη κατανόηση του φάσματος των προκλήσεων που αντιμετωπίζουν οι επιζώντες της ΟΛΛ. Υπάρχει περιορισμένη βιβλιογραφία και οδηγίες για την ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τον εντοπισμό, την πρόληψη και τη διαχείριση αυτών των καθυστερημένων επιπτώσεων, αφήνοντας τους επιζώντες ευάλωτους σε υποαναγνωρισμένα και υποθεραπευμένα ζητήματα υγείας.

Αυτή η διατριβή στοχεύει να αντιμετωπίσει αυτού του ερευνητικού κενού, συνθέτοντας την υπάρχουσα γνώση, αποκαλύπτοντας τις περιπλοκές των καθυστερημένων επιπτώσεων και προτείνοντας οδούς για περαιτέρω έρευνα και παρέμβαση. Με αυτόν τον τρόπο, επιδιώκει να συμβάλει στον αυξανόμενο όγκο της βιβλιογραφίας που είναι αφιερωμένος στη βελτίωση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων και της ευημερίας των επιζώντων της ΟΛΛ.

Στα επόμενα κεφάλαια, θα διερευνηθούν συγκεκριμένες καθυστερημένες επιδράσεις, θα γίνει εμβάθυνση στους υποκείμενους μηχανισμούς και θα προτείνουμε στρατηγικές για τη βέλτιστη φροντίδα επιβίωσης, τονίζοντας τη σημασία μιας ολιστικής και ασθενο-κεντρικής προσέγγισης για την αντιμετώπιση των μοναδικών προκλήσεων που αντιμετωπίζουν οι επιζώντες της ΟΛΛ.

## **Κεφάλαιο 1: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ)**

Ο πιο κοινός τύπος καρκίνου στα παιδιά είναι η ΟΛΛ. Παρά το γεγονός ότι είναι ένας από τους πιο ιάσιμους καρκίνους, με συνολική επιβίωση 5 ετών, που υπερβαίνει το 90% με τα σύγχρονα πρωτόκολλα, η ΟΛΛ παραμένει η κύρια αιτία θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες (Pui et al., 2019).

Η παθογένεια της ΟΛΛ περιλαμβάνει τον ανώμαλο πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση ενός κλωνικού πληθυσμού λεμφοκυττάρων. Η πρώτη προσπάθεια ταξινόμησης της ΟΛΛ ήταν τα μορφολογικά κριτήρια του French American British (FAB) που διέκριναν τη ΟΛΛ σε 3 υποτύπους (L1, L2 και L3) με βάση το μέγεθος των κυττάρων, το κυτταρόπλασμα, τους πυρήνες, την κενотоπία και τη βασηοφιλία. Ο ανοσοφαινότυπος διακρίνει την ΟΛΛ παιδικής ηλικίας σε πρόδρομων Β-κυττάρων (85%) ή Τ-κυττάρων (15%), υποομάδες που θυμίζουν τα φυσιολογικά στάδια της λεμφικής ωρίμανσης. Μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό έχουν εντοπίσει γενετικά σύνδρομα που προδιαθέτουν σε μια μειοψηφία περιπτώσεων ΟΛΛ, όπως το σύνδρομο Down, η αναιμία Fanconi, το σύνδρομο Bloom, η αταξία τηλαγγειεκτασία (σύνδρομο Louis-Bar) και το σύνδρομο διάσπασης Nijmegen (Bielorai et al., 2013). Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, φυτοφάρμακα, ορισμένους διαλύτες ή ιούς όπως ο ιός Epstein-Barr και ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) (Sehgal et al., 2010). Ωστόσο, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, εμφανίζεται ως de novo κακοήθεια σε προηγουμένως υγιή άτομα. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΟΛΛ, αλλά δεν αρκούν για τη δημιουργία λευχαιμίας.

Οι περισσότερες κλινικές εκδηλώσεις της ΟΛΛ αφορούν στη συσσώρευση κακοήθων, ελάχιστα διαφοροποιημένων λεμφοκυττάρων στο μυελό των οστών, στο περιφερικό αίμα και σε εξωμυελικές περιοχές. Η κλινική παρουσίαση μπορεί να είναι μη ειδική, με συνδυασμό σωματικών συμπτωμάτων και σημείων ανεπάρκειας του μυελού των οστών (αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία). Τα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν τα "συμπτώματα Β" (πυρετός, απώλεια βάρους, νυχτερινές εφιδρώσεις), εύκολη αιμορραγία ή μώλωπες, κόπωση, δύσπνοια και λοίμωξη. Η προσβολή εξωμυελικών περιοχών εμφανίζεται συχνά και μπορεί να προκαλέσει λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία ή ηπατομεγαλία στο 20% των ασθενών (Alvarnas et al., 2015). Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) κατά τη στιγμή της διάγνωσης εμφανίζεται στο 5-8% των ασθενών και παρουσιάζεται συνήθως ως ελλείμματα κρανιακών νεύρων ή μηνιγγισμός. Η Τ-κυτταρική ΟΛΛ μπορεί επίσης να παρουσιάσει μάζα στο μεσοθωράκιο.



Η διάγνωση τίθεται με την παρουσία 20% ή περισσότερων λεμφοβλαστών στο μυελό των οστών ή στο περιφερικό αίμα (Alvarnas et al., 2015). Η αξιολόγηση της μορφολογίας, η κυτταρομετρία ροής, ο ανοσοφαινότυπος και ο κυτταρογενετικός έλεγχος είναι πολύτιμοι τόσο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης όσο και για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση με ανάλυση του ENY αποτελεί πρότυπο φροντίδας κατά τη στιγμή της διάγνωσης για την αξιολόγηση της συμμετοχής του ΚΝΣ. Εάν εμπλέκεται το ΚΝΣ, θα πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Άλλες αξιολογήσεις περιλαμβάνουν γενική αίματος με διαφορική και επίχρισμα για την αξιολόγηση των άλλων αιμοποιητικών κυτταρικών σειρών, προφίλ πήξης και χημικές εξετάσεις ορού. Το ουρικό οξύ, το ασβέστιο, το φωσφορικό οξύ και η γαλακτική αφυδρογονάση πρέπει να καταγράφονται κατά την έναρξη για την παρακολούθηση του συνδρόμου λύσης του όγκου (Terwilliger et al., 2017).

Η ανάπτυξη και η εξέλιξη της θεραπευτικής προσέγγισης της ΟΛΛ μέσα στα χρόνια έχουν σημειώσει ορισμένες καιριες αλλαγές. Η βέλτιστη χρήση αντιλευχαιμικών παραγόντων, στο πλαίσιο συνεργατικών ομαδικών πρωτοκόλλων, η θεραπεία, που εστιάζει στο ΚΝΣ, οι βελτιώσεις στην υποστηρικτική φροντίδα, καθώς και η αναγνώριση βιολογικών, κλινικών και θεραπευτικών τρόπων απόκρισης, (οι οποίοι προσδίδουν τη δυνατότητα πρόβλεψης των υψηλότερων και χαμηλότερων κινδύνων, που μπορεί να αντιμετωπίσουν οι ασθενείς) έχουν συμβάλει στην αύξηση του ποσοστού της 5ετούς επιβίωσης, χωρίς επιπλοκές στο 85% των ασθενών, ενώ το ποσοστό για 5ετή επιβίωση γενικά ανέρχεται στο 90%, όταν πριν λίγα χρόνια μεγάλο μέρος των ασθενών δεν επιβίωναν γενικά.

Η αμινοπτερίνη ήταν ο πρώτος μεμονωμένος παράγοντας και η μερκαπτοπουρίνη και η μεθοτρεξάτη (MTX) ήταν οι δύο πρώτοι συνδυασμοί φαρμάκων που προκάλεσαν επιτυχώς «προσωρινές υφέσεις» στις δεκαετίες του 1940 και του 1950. Το 1962, ο Pinkel και οι συνεργάτες του δημιούργησαν μια πολυφασική διαδικασία θεραπείας ΟΛΛ. Αυτό περιλάμβανε την πρόκληση ύφεσης, θεραπεία κατευθυνόμενη από το ΚΝΣ (συμπεριλαμβανομένης της ενδοραχιαίας (IT) MTX και της κρανιακής ακτινοβολίας), την εντατικοποίηση (ενοποίηση) και τη συνέχιση του σχήματος με βάση την 6-μερκαπτοπουρίνη και τη MTX (Pinkel, 1971). Λόγω αυτής της επιτυχίας, παρόμοιες κλινικές δοκιμές αναπτύχθηκαν σε όλο τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένων δύο εξαιρετικά σημαντικών μελετών τη δεκαετία του 1970 (Henze et al., 1981, Sallan et al., 1983). Η ομάδα Βερολίνου-Φρανκφούρτης-Μούνστερ παρουσίασε για πρώτη φορά τη θεραπεία «Πρωτόκολλο II», η οποία απαιτούσε μια φάση επανεπαγωγής (δηλαδή, επανάληψη της αρχικής θεραπείας επαγωγής ύφεσης, γνωστή πλέον ως καθυστερημένη εντατικοποίηση). Το Κέντρο Καρκίνου Dana-Farber τροποποίησε την

πολυπαραγοντική του προσέγγιση για να περιλαμβάνει εβδομαδιαίες υψηλές δόσεις ασπαραγινάσης.

Στη δεκαετία του 1970, η προληπτική κρανιονωτιαία ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) ήταν η επόμενη σημαντική εξέλιξη στη θεραπεία της ΟΛΛ (Carroll, 2012). Μόνο το 2% των παιδιών με ΟΛΛ έχουν εμφανή λευχαιμία στο νωτιαίο υγρό κατά τη διάγνωση, αλλά εάν χορηγηθεί μόνο συστηματική θεραπεία, σχεδόν τα μισά θα αναπτύξουν υποτροπή του ΚΝΣ. Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν κρανιακή ακτινοβολία παρουσίασαν μια σειρά από αρνητικές όψιμες συνέπειες, όπως γνωστική εξασθένηση, διακοπή ανάπτυξης και πανυποφυσισμό. Αρχικά, η ακτινοβολία της σπονδυλικής στήλης καταργήθηκε, στη συνέχεια η δόση της κρανιακής ακτινοβολίας μειώθηκε από 24 σε 18Gy και στη συνέχεια σε 12Gy, σε μια προσπάθεια να μειωθούν αυτές οι αρνητικές επιπτώσεις. Έτσι, για τη θεραπεία και την πρόληψη της λευχαιμίας του ΚΝΣ, η κρανιακή ακτινοβολία (CRT) εμφανίστηκε ως μια επιτυχημένη πολυτροπική θεραπεία τη δεκαετία του 1980 (Follin, 2016). Ωστόσο, πολλά παιδιά είχαν ακόμη νευρογνωστική εξασθένηση, η οποία εμφανιζόταν ως αργή επεξεργασία, χαμηλή γενική νοημοσύνη και χαμηλή εκτελεστική λειτουργία. Τέλος, προσδιορίστηκε μέσω μιας σειράς τυχαιοποιημένων μελετών ότι η χημειοπροφύλαξη με MTX ή η «τριπλή» θεραπεία με κυταραβίνη, υδροκορτιζόνη και MTX θα μπορούσε να αντικαταστήσει τη CRT για την πλειονότητα των ασθενών χωρίς να έχει δυσμενή επίδραση στη μακροπρόθεσμη πρόγνωσή τους (Richards et al., 2013). Οι μόνοι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με CRT είναι εκείνοι που έχουν εμφανή νόσο του ΚΝΣ κατά τη στιγμή της διάγνωσης και ορισμένους υποτύπους ΟΛΛ (ΟΛΛ Τ-κυττάρων με υπερλευκοκυττάρωση ή ύπαρξη εμφανούς λευχαιμίας ΚΝΣ) με υψηλό κίνδυνο για ΚΝΣ αποτυχία.

Ξεκινώντας από τα τέλη της δεκαετίας του 1970, η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT) έχει χρησιμοποιηθεί με στόχο τη θεραπεία περιπτώσεων υποτροπιάζουσας ή υψηλού κινδύνου ΟΛΛ. Πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την HSCT, για πρόληψη της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή και/ή υποτροπή αρχικής κακοήθειας, οι λήπτες HSCT εκτίθενται σε χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) ή/και ακτινοβολία, η οποία μπορεί να προκαλέσει πρώιμη ή όψιμη νοσηρότητα. Το 40% των περιπτώσεων μεταμόσχευσης είχαν σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή ασθένεια, η οποία συνδέθηκε με πρώιμη θνησιμότητα (Bhatia et al., 2017).

Τα Τ-κύτταρα του χημειοθεραπευτικού υποδοχέα αντιγόνου (CAR) και τα μονοκλωνικά αντισώματα όπως η μπλινατουμομάμπη (blinatumomab) είναι δύο τρέχουσες διερευνητικές στοχευμένες θεραπευτικές τεχνικές (Turk, 2019). Αυτό το πεδίο μελέτης μπορεί τελικά να καθοδηγήσει τη δημιουργία θεραπειών με μεγάλη αποτελεσματικότητα και λιγότερες πιθανές παρενέργειες σε

υγιείς ιστούς. Ωστόσο, λόγω μικρότερων περιόδων παρακολούθησης, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σε παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με αυτά τα νέα φάρμακα είναι ακόμη άγνωστα.

Οι επιπτώσεις της θεραπείας της παιδιατρικής ΟΛΛ μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες: βραχυπρόθεσμες, μακροπρόθεσμες και όψιμες επιπτώσεις. Οι βραχυπρόθεσμες επιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο και τριχόπτωση, τα οποία συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να υποχωρήσουν μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθούν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία και μπορεί να περιλαμβάνουν προβλήματα γονιμότητας, ανάπτυξης και μαθησιακές δυσκολίες. Οι Karalexi et al., το 2023, έδειξαν σημαντικά ελλείμματα γονιμότητας σε επιζώντες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κρανιακή ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία για παιδική λευχαιμία (Karalexi et al., 2023). Για παράδειγμα, τα παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία για ΟΛΛ διατρέχουν κίνδυνο για καθυστερημένη εφηβεία, μειωμένη οστική πυκνότητα και μειωμένο ύψος. Οι όψιμες επιπτώσεις είναι αυτές που μπορεί να μην εμφανιστούν παρά μόνο χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας και μπορεί να περιλαμβάνουν δευτερογενείς καρκίνους, καρδιακά προβλήματα και γνωστικές διαταραχές. Οι επιζώντες της παιδιατρικής ΟΛΛ χρειάζονται μακροχρόνια παρακολούθηση για τη διαχείριση πιθανών επιπλοκών και τη βελτίωση της QoL τους. Ως εκ τούτου, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς για πιθανές όψιμες επιπτώσεις και να παρέχουν την κατάλληλη υποστήριξη και παρεμβάσεις. Επιπλέον, η προώθηση υγιεινών συμπεριφορών στο τρόπο ζωής και οι τακτικές εξετάσεις μπορούν να συμβάλουν στη μείωση του κινδύνου μακροχρόνιων και όψιμων επιπτώσεων (Kulkarni et al., 2019).

## **Κεφάλαιο 2: Επιζώντες της ΟΛΛ**

Οι επιζώντες της παιδιατρικής ΟΛΛ είναι άτομα που έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία για τη νόσο και βρίσκονται σε ύφεση για τουλάχιστον πέντε χρόνια. Αυτοί οι επιζώντες αντιμετωπίζουν μοναδικές προκλήσεις, καθώς συχνά βιώνουν όψιμες επιπτώσεις της θεραπείας που μπορεί να επηρεάσουν τη σωματική και ψυχολογική τους ευεξία.

Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (2022), το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης για την παιδιατρική ΟΛΛ είναι περίπου 90%, που σημαίνει ότι η πλειονότητα των παιδιών που διαγιγνώσκονται με ΟΛΛ θα επιβιώσει από τη νόσο τους. Ωστόσο, η επιβίωση της παιδιατρικής ΟΛΛ δεν είναι χωρίς προκλήσεις. Πολλοί επιζώντες αντιμετωπίζουν όψιμες επιπτώσεις της θεραπείας, όπως γνωστικά ελλείμματα, χρόνιες παθήσεις και ψυχοκοινωνικά ζητήματα.

Υπάρχουν δύο τύποι επιζώντων της παιδιατρικής ΟΛΛ: οι πρώιμοι και οι όψιμοι. Οι πρώιμοι επιζώντες είναι εκείνοι που έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία και έχουν περάσει λιγότερα από πέντε χρόνια από τη διάγνωση. Οι όψιμοι επιζώντες είναι εκείνοι που έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία και έχουν περάσει περισσότερα από πέντε έτη από τη διάγνωση. Η διάκριση μεταξύ πρώιμων και όψιμων επιζώντων είναι σημαντική επειδή οι όψιμες επιπτώσεις της θεραπείας τείνουν να γίνονται πιο εμφανείς με την πάροδο του χρόνου και οι επιζώντες μπορεί να χρειάζονται διαφορετικούς τύπους παρακολούθησης ανάλογα με το πόσο καιρό βρίσκονται σε ύφεση.

Οι επιδημιολογικές πληροφορίες σχετικά με τους επιζώντες της παιδιατρικής ΟΛΛ είναι σημαντικές για την κατανόηση της έκτασης του προβλήματος και τον εντοπισμό τομέων για έρευνα και παρέμβαση. Σύμφωνα με την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία (2022), περίπου 3.100 παιδιά στις ΗΠΑ διαγιγνώσκονται με ΟΛΛ κάθε χρόνο. Από αυτά τα παιδιά, περίπου το 90% θα επιβιώσει από τη νόσο. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν σήμερα περισσότεροι από 300.000 επιζώντες από παιδιατρική ΟΛΛ μόνο στις ΗΠΑ. Παγκοσμίως, ο αριθμός των επιζώντων είναι ακόμη μεγαλύτερος. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της κατανόησης των όψιμων επιδράσεων της θεραπείας και της ανάπτυξης στρατηγικών για τη διαχείριση αυτών των επιδράσεων.

Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε επιζώντες της παιδιατρικής ΟΛΛ, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τις όψιμες επιπτώσεις της θεραπείας. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι οι επιζώντες της παιδιατρικής ΟΛΛ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για χρόνιες παθήσεις της υγείας, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις και δευτερογενείς καρκίνους, καθώς και για γνωστικά ελλείμματα και ψυχοκοινωνικά ζητήματα (Kirchhoff et al., 2015). Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι οι επιζώντες της παιδιατρικής ΟΛΛ έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανεργίας και χαμηλότερο εισόδημα από τα αδέλφια τους. Αυτές οι μελέτες υπογραμμίζουν τη σημασία της

κατανόησης των όψιμων επιπτώσεων της θεραπείας και της ανάπτυξης στρατηγικών για τη διαχείριση αυτών των επιπτώσεων (Krull et al., 2013).

### **Κεφάλαιο 3: Απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες από ΟΛΛ παιδικής ηλικίας**

Τα τελευταία 50 χρόνια έχει επιτευχθεί αξιοσημείωτη επιτυχία στη θεραπεία της ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας μέσω τροποποιήσεων της ΧΜΘ και της ΑΚΘ στο πλαίσιο συνεργατικών ομαδικών δοκιμών και της βελτιωμένης υποστηρικτικής φροντίδας. Ως αποτέλεσμα, έχει γίνει προφανές ότι οι επιζώντες της παιδικής ΟΛΛ έχουν, μακροπρόθεσμα, αυξημένους κινδύνους απειλητικών για τη ζωή σοβαρών καθυστερημένων επιπτώσεων που σχετίζονται με τη θεραπεία. Τις τελευταίες δεκαετίες, στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ έχει δοθεί προτεραιότητα στην ανάπτυξη θεραπευτικών σχημάτων με στόχο τη μείωση του κινδύνου καθυστερημένων επιπτώσεων χωρίς να επηρεάζουν αρνητικά τα ποσοστά ίασης. Ενώ οι μελέτες παραδοσιακής και μοριακής επιδημιολογίας συνεχίζονται για να περιγράψουν το αυξανόμενο φάσμα των καθυστερημένων επιπτώσεων που παρατηρούνται σε τέτοιους επιζώντες, η ανάπτυξη παρεμβάσεων για την πρόληψη και τη θεραπεία καθυστερημένων επιπτώσεων που σχετίζονται με σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα έχει αναδειχθεί σε σημαντικό πεδίο έρευνας.

Η Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) είναι μια από τις μεγαλύτερες διαχρονικές μελέτες, που έχουν λάβει χώρα. Τριάντα ένα ερευνητικά ιδρύματα των ΗΠΑ συμμετέχουν στο αναδρομικό έργο CCSS για να εξετάσουν τις απώτερες επιπτώσεις, που μπορεί να βιώνουν οι επιζήσαντες καρκίνου που διαγνώστηκαν μεταξύ 1970 και 1999 μετά τη θεραπεία. Ως δείγμα σύγκρισης, συμπεριλήφθηκαν τα αδέρφια ενός επιλεγμένου υποσυνόλου των επιζώντων που επιλέχθηκαν. Αν και η μελέτη δεν έχουν ακόμη ολοκληρωθεί τα τελικά ευρήματα, διάφοροι οργανισμοί έχουν χρησιμοποιήσει τα δεδομένα για να εξετάσουν τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της θεραπείας του παιδικού καρκίνου (Armstrong et al., 2016).

#### **Όψιμη θνησιμότητα**

Η Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) είναι μια πολυκεντρική βορειοαμερικανική μελέτη που εξετάζει τα αποτελέσματα σε ασθενείς με καρκίνο στην παιδική ηλικία που έλαβαν τη διάγνωσή τους μεταξύ 1970 και 1999 και επέζησαν για τουλάχιστον 5 έτη. Αρκετές αναφορές από αυτή την πολυκεντρική μελέτη έδειξαν ότι στα 25 έτη από τη διάγνωση, οι επιζώντες του παιδικού ΟΛΛ έχουν υψηλότερο κίνδυνο πρώιμης θνησιμότητας πέραν της 5ετίας, με αθροιστική επίπτωση θανάτου από οποιαδήποτε αιτία 13%. Η πλειονότητα των θανάτων οφειλόταν σε υποτροπή της λευχαιμίας (66%), ωστόσο σε σύγκριση με τους αδελφικούς ελέγχους οι ασθενείς αυτοί βρέθηκαν να έχουν κίνδυνο να πεθάνουν από επακόλουθο καρκίνο 15 φορές υψηλότερο, κίνδυνο να πεθάνουν από καρδιολογικά συμβάντα 7 φορές υψηλότερο και κίνδυνο να πεθάνουν από άλλες ιατρικές καταστάσεις 2,6 φορές

υψηλότερο (Armstrong et al., 2016). Η θνησιμότητα λόγω υποτροπής σε επιζώντες της ΟΛΛ παρατηρήθηκε ότι μειωνόταν αισθητά καθώς παρατεινόταν η παρακολούθηση. Έτσι,  $\geq 10$  έτη από την αρχική διάγνωση, οι ασθενείς με ΟΛΛ που εξακολουθούν να επιβιώνουν φαίνεται ότι έχουν χαμηλό κίνδυνο υποτροπής και, με σπάνιες εξαιρέσεις, θεραπεύονται.

### **Δευτερογενείς νεοπλασίες και κίνδυνος επανεμφάνισης**

Η επανεμφάνιση καρκίνου σε επιζώντες από καρκινική θεραπεία, έχει έως και 10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα, σε σχέση με υγιή άτομα. Η εμφάνιση δευτερογενούς καρκίνου υπολογίζεται περίπου 20 έτη, κατόπιν της πρώτης διάγνωσης και συνδέεται στενά με τις χημειοθεραπευτικές και ακτινοθεραπευτικές παρεμβάσεις. Οι πιο συχνοί δευτερογενείς καρκίνοι είναι το ρετινοβλάστωμα, το λέμφωμα Hodgkin, το λέμφωμα μη-Hodgkin, οι καρκίνοι του δέρματος, του μαστού, του θυρεοειδούς, οι λευχαιμίες και το σάρκωμα μαλακών μοριών. Αξίζει να σημειωθεί, ότι στις περιπτώσεις λευχαιμιών, αλλά και ειδικότερα στην ΟΛΛ, η πιθανότητα επανεμφάνισης καρκίνου είναι χαμηλή.

Σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση δευτερογενούς καρκίνου είναι η γενετική προδιάθεση, αλλά και οι μεταλλαξογόνες επιδράσεις των θεραπευτικών σχημάτων του καρκίνου, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στην περίπτωση ΑΚΘ και ΧΜΘ. Η εμφάνιση ρετινοβλαστώματος συνδέεται στενά με σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο p53 και συνιστά χαρακτηριστικό παράδειγμα, της υψηλής σημασίας που κατέχει το γενετικό προφίλ του ασθενή. Συμπληρωματικά, σημαντικές επιδράσεις μπορούν να έχουν και η έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες (π.χ αλκοόλ, καπνικά είδη), η καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και η κληρονομικότητα.

Η έκθεση σε ακτινοθεραπευτικά μέσα συνιστά επίσης παράγοντα, που επιδεινώνει σημαντικά τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου. Συγκεκριμένα, είναι φαίνεται ότι οι ασθενείς, που είναι φορείς του γονιδίου Rb και υφίστανται θεραπεία με ακτινοβολίες, εμφανίζουν ποσοστό κινδύνου επανεμφάνισης καρκίνου περίπου 50%.

Οι δευτεροπαθείς νεοπλασίες (ΔΝ) είναι από τις πιο κρίσιμες όψιμες επιπτώσεις της θεραπείας της ΟΛΛ. Έχει αναφερθεί συσχέτιση της ακτινοβολίας με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δευτεροπαθών νεοπλασιών (Fulbright et al., 2011). Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που συνδέονται συχνότερα με την ανάπτυξη ΔΝ είναι οι ανθρακυκλίνες, η ετοποσίδη και οι αλκυλιωτικοί παράγοντες. Οι επιζώντες της ΟΛΛ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS), οξεία μυελοειδή λευχαιμία (AML), καρκίνο του μαστού, μελάνωμα, όγκους του ΚΝΣ και μη-Hodgkin λεμφώματα, καθώς και καρκινώματα παρωτίδας και θυρεοειδούς αδένου (Borgmann et al., 2008).

Με βάση το θεραπευτικό σχήμα που ακολουθήθηκε και τη διάρκεια της παρακολούθησης, η αθροιστική επίπτωση των ΔΝ για τους επιζώντες από ΟΛΛ στην παιδική ηλικία κυμαίνεται από 1-11% συνολικά. Το δέρμα (43%) και το ΚΝΣ (31%) είναι οι περιοχές όπου εμφανίζονται συχνότερα δευτερογενείς κακοήθειες. Τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα αποτελούν την πλειοψηφία των δευτερογενών κακοηθειών του δέρματος, ενώ τα μηνιγγιώματα αντιπροσωπεύουν το 70% των αναφερόμενων νεοπλασμάτων του ΚΝΣ (Robison, 2011). Η σωρευτική επίπτωση των ΔΝ ήταν 4% συνολικά στα 15 έτη και ανέβηκε στο 11% στα 30 έτη σε μια αναδρομική ανάλυση που περιλάμβανε 2169 παιδικούς ασθενείς με ΟΛΛ που έλαβαν θεραπεία από το 1962-1998 (η διάμεση παρακολούθηση ήταν 18,7 έτη) (Hijiya et al., 2007). Τόσο η κρανιακή όσο και η κρανιονωτιαία ακτινοβολία ενισχύουν την πιθανότητα εμφάνισης επακόλουθων συμπαγών καρκίνων. Σύμφωνα με τους Nathan et al., το 2009, οι ΔΝ είναι πιο πιθανό να αναπτυχθούν με την πάροδο του χρόνου ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε ακτινοβολία, ενώ φάνηκε ότι τα νεοπλάσματα συνήθως εκδηλώνονται τουλάχιστον 10-15 χρόνια μετά τη θεραπεία (Nathan et al., 2009).

Η AML μπορεί να αναπτυχθεί και σε επιζώντες της ΟΛΛ, και παρατηρείται σε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με συχνότερη ή με υψηλότερες δόσεις αλκυλιωτικών παραγόντων και epi-ποδοφυλλοτοξινών (Silverman et al., 2014). Ως αποτέλεσμα, τα σημερινά σχήματα περιλαμβάνουν συγκριτικά χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις τόσο κυκλοφωσφαμίδης όσο και άλλων αλκυλιωτικών παραγόντων. Μια άλλη μελέτη πρότεινε ότι ο κίνδυνος δευτερογενούς λευχαιμίας είναι υψηλότερος στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υψηλότερες αρχικές δόσεις μερκαπτοπουρίνης στη φάση συντήρησης (δόσεις 75 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα έναντι 50 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα) (Schmiegelow et al., 2013), ενώ εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενο εάν οι ασθενείς με ετερόζυγη ή ομόζυγη ανεπάρκεια της μεθυλοτρανσφεράσης της θειοπουρίνης αντιμετωπίζουν υψηλότερο κίνδυνο για ΔΝ, αλλά πιστεύεται ότι ο κίνδυνος μπορεί να εξαρτάται εν μέρει από την ένταση της δόσης της μερκαπτοπουρίνης ή/και τη διάρκειά της.

### **Νευρολογικές επιπτώσεις**

Οι επιζώντες της ΟΛΛ κατά την παιδική ηλικία αντιμετωπίζουν κινδύνους νευρογνωστικών όψιμων επιπτώσεων, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν προβλήματα προσοχής, μειωμένη οπτικοκινητική λειτουργία, μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας και μειωμένη μνήμη εργασίας, που μπορεί να επηρεάσουν τη μάθηση, τις εκπαιδευτικές τους επιδόσεις και την QoL τους. Οι θεραπείες που κατευθύνονται στο ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης της CRT ή/και της ΧΜΘ, αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για μειωμένη γνωστική λειτουργία, ιδίως για τους



νεότερους ασθενείς (Robison et al., 2011). Κατά τα πρώτα 5-10 έτη μετά τη CRT, οι επιζώντες της ΟΛΛ στην παιδική ηλικία έχουν υψηλότερο κίνδυνο για ελλείμματα νευρογνωστικών δεξιοτήτων, και καθώς μεγαλώνουν οι συνολικές εγκεφαλικές βλάβες λόγω της πρώιμης CRT μπορεί να μειώσουν το γνωστικό απόθεμα, θέτοντας τα άτομα αυτά σε κίνδυνο διαταραχών της μνήμης ή άνοιας πρώιμης έναρξης (Hunger et al., 2012).

Συνήθως, η ακαδημαϊκή πρόοδος και η μακροπρόθεσμη επαγγελματική επιτυχία χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση των νευρογνωστικών επιδόσεων. Το 30% από τους 129 επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας σε μια μελέτη που είχαν θεραπεία σύμφωνα με διαδικασίες της δεκαετίας του 1990 χρειάζονταν συμπληρωματική βοήθεια στο σχολείο, εκ των οποίων το 50% ήταν παιδιά που επιβίωσαν της ΟΛΛ και οι περισσότεροι υποβλήθηκαν σε ΧΜΘ μόνο. Το 10% των συμμετεχόντων στην ίδια μελέτη χρειάζονταν συνταγογραφούμενα φάρμακα για τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD), η οποία είναι διπλάσια από τον εθνικό μέσο όρο για παιδιά ηλικίας μεταξύ 2-17 ετών (Abdelhameid et al., 2019).

Επιπρόσθετα η MTX είναι ο κύριος παράγοντας που σχετίζεται με νευρογνωστική δυσλειτουργία σε επιζώντες της ΟΛΛ. Η πλειονότητα των δημοσιευμένων μελετών έδειξε ότι οι επιζώντες που έλαβαν ενδοφλέβια MTX σε υψηλές δόσεις ( $>1\text{g/m}^2$ ) εμφάνισαν νευρογνωστικά προβλήματα σε υψηλότερα ποσοστά από εκείνους που είχαν λάβει MTX σε χαμηλές δόσεις (Krull et al., 2013). Μάλιστα έχει δειχθεί ότι η MTX, ακόμα και σε απουσία της CRT, μπορεί να συνδεθεί με αλλαγές στη λευκή ουσία, ασβεστοποιήσεις, ατροφία του φλοιού και λευκοεγκεφαλοπάθεια, καθώς και με επιληπτικές κρίσεις (Moleski et al., 2000). Αντίθετα η χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν έχει δειχθεί να σχετίζεται με τη μείωση της νοητικής λειτουργίας. Η βινκριστίνη, παρόλα αυτά, η οποία συνιστά ένα ακόμα βασικό εργαλείο για τη θεραπεία της ΟΛΛ, έχει δειχθεί να σχετίζεται με περιφερική νευροπάθεια, εξαρτούμενη από τη δόση (Tay et al., 2017).

Σε 1207 επιζώντες ΟΛΛ, που έλαβαν μόνο ΧΜΘ και ήταν όλοι τουλάχιστον 18 ετών τη στιγμή της αξιολόγησης, εξετάστηκαν σε μια πρόσφατη ανάλυση του συνόλου δεδομένων της μελέτης CCSS. Έγιναν νευρογνωστικές δοκιμασίες στους ασθενείς και τα αδέρφια τους που δεν είχαν καρκίνο. Τα ευρήματα έδειξαν ότι οι επιζώντες είχαν μεγαλύτερες διαταραχές της γνωστικής ικανότητας, της αποτελεσματικότητας και της μνήμης από τα ομόφυλα αδέρφια τους. Ενώ η δεξαμεθαζόνη σχετιζόταν αποκλειστικά με την εξασθένηση της μνήμης στους άνδρες, η MTX συσχετίστηκε με νευρογνωστική εξασθένηση και στα δύο φύλα. Είναι πιθανό οι ορμόνες του φύλου και τα εξωγενή στεροειδή να αλληλεπιδρούν για να παράγουν διαφορετικές επιδράσεις της δεξαμεθαζόνης σε διαφορετικά φύλα. Αυτή η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το

φύλο, η έκθεση σε MTX και/ή δεξαμεθαζόνη και χρόνιες ασθένειες όπως οι πνευμονικές παθήσεις, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για νευρογνωστική εξασθένηση (van der Plas et al., 2020).

Προηγούμενες δημοσιεύσεις που έριξαν φως στις σημαντικές επιπτώσεις της θεραπείας ΟΛΛ στις νευρογνωστικές δεξιότητες των ενηλίκων προηγήθηκαν αυτών των πιο πρόσφατων ευρημάτων (Buizer et al., 2009). Αυτή η ερευνητική ομάδα, ωστόσο, δεν έκανε συστάσεις για φαρμακευτικούς στόχους ή παρεμβατικές στρατηγικές ούτε διευκρίνισε τους υποκείμενους μηχανισμούς. Για την κατανόηση των μηχανισμών και τη δημιουργία αποτελεσματικών λύσεων, απαιτείται περισσότερη έρευνα σε αυτό το τομέα.

Το 2014, οι Kunin-Batson et al., διεξήγαγαν μια μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση της νευρογνωστικής δυσλειτουργίας των επιζώντων από ΟΛΛ στην QoL τους. Η QoL αποτελεί μια πολυδιάστατη έννοια, η οποία υπολογίζει την ευεξία με υποκειμενικό τρόπο. Το 25% των επιζώντων της ΟΛΛ που συμπεριλήφθηκαν βρέθηκε να βρίσκεται κάτω από το όριο της κακής ψυχοκοινωνικής QoL. Επιπλέον, το 14% από αυτούς είχαν κακή σωματική QoL. Όπως και στο γενικό πληθυσμό, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση της οικογένειας παίζει ρόλο στον καθορισμό της QoL στους ασθενείς με ΟΛΛ κατά την παιδική ηλικία. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού οικογενειακού εισοδήματος και της φτωχότερης σωματικής, συναισθηματικής και κοινωνικής QoL. Αυτό σημαίνει ότι οι επιζώντες που ανήκουν σε κοινωνικοοικονομικά μειονεκτούντα νοικοκυριά είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στο να βιώσουν πτωχή QoL μετά το τέλος της θεραπείας. Είναι σημαντικό να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στον προσδιορισμό των κοινωνικοοικονομικών παραγόντων κινδύνου, προκειμένου να βοηθηθούν οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο και οι οικογένειές τους να ξεπεράσουν τα εμπόδια και να αποκτήσουν πρόσβαση στους πόρους που χρειάζονται για να διασφαλίσουν τη βέλτιστη ψυχοκοινωνική και σωματική λειτουργία των παιδιών τους.

### **Περιφερική αισθητικότητα/ Κινητική νευροπάθεια**

Οι μηχανισμοί που κρύβονται πίσω από τη νευροπάθεια που προκαλείται από ΧΜΘ είναι περίπλοκοι και πολύπλευροι. Το οξειδωτικό στρες, η διαταραγμένη ομοιόσταση του ασβεστίου, η αναδιαμόρφωση της μεμβράνης, ο εκφυλισμός των νευραξόνων και η νευροφλεγμονή είναι τυπικά παθογόνα μονοπάτια (Starobova et al., 2017).

Τα περισσότερα παιδιατρικά σχήματα για την ΟΛΛ χρησιμοποιούν τη βινκριστίνη ως τον κύριο νευροτοξικό παράγοντα. Η οξεία περιφερική νευροπάθεια που αναπτύσσεται κατά τη χρήση της βινκριστίνης είναι η πιο συχνή παρενέργεια. Ωστόσο, ήταν ασαφές για μεγάλο χρονικό διάστημα εάν οι επιζώντες θα συνέχιζαν να υφίστανται αυτή την επίδραση σε χρόνια

βάση. Σε μια μελέτη (Kandula et al., 2018), με 169 επιζώντες καρκίνου, το 66,9% των οποίων είχαν τη βινκριστίνη ως το μοναδικό νευροτοξικό φάρμακο, το 53% των επιζώντων είχαν αισθητηριακή νευροπάθεια κάτω άκρων, η οποία είχε αρνητικό αντίκτυπο στην QoL τους. Οι επιζώντες παιδιατρικής ΟΛΛ είχαν συχνότητα 16% της περιφερικής νευροπάθειας που προκαλείται από τη βινκριστίνη (Tay et al., 2017).

Σύμφωνα με άλλα ευρήματα, ο επιπολασμός της νευροπάθειας επαγόμενης από βινκριστίνη (VIPN), σε παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με βινκριστίνη αυξήθηκε έως και 78%. Σε μια από τις πιο πρόσφατες μελέτες που εξέτασαν παιδιατρικούς επιζώντες της ΟΛΛ, 215 επιζώντες εξέτασαν νευροφυσιολογικά τα κινητικά και αισθητήρια νεύρα τους. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, αναφέρθηκαν κλινικά συμπτώματα νευροπάθειας στο 51,6% των ασθενών, με την απομυελίνωση να είναι η πιο κοινή ανωμαλία (Krocza et al., 2021).

Για τους ενήλικες ασθενείς με καρκίνο, συνήχθη ένας αριθμός μεταβλητών κινδύνου VIPN, συμπεριλαμβανομένου του καπνίσματος, του σακχαρώδη διαβήτη και άλλων προηγούμενων καταστάσεων νευροπάθειας, της υπέρτασης, της ηλικίας και του φύλου. Επιπρόσθετα, με αντιφατικά δεδομένα, προέκυψαν γενετικές μεταβλητές (Pozzi et al., 2021). Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου είναι είτε ασυνήθιστοι, όπως η προϋπάρχουσα νευροπάθεια, είτε δεν υπάρχουν για τα παιδιά, όπως το κάπνισμα. Κατά συνέπεια, οι γενετικές μεταβλητές μπορεί να είναι πιο σημαντικές για αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Από μελέτη που διεξήχθη σε μικτά δείγματα (Lavoie et al., 2015) (δηλαδή, ενήλικες και παιδιά με διάφορους τύπους όγκων), έχει προταθεί ένας αριθμός γενετικών παραλλαγών ως πιθανοί τελεστές για την εμφάνιση VIPN. Τα υποψήφια γονίδια περιλαμβάνουν μεταφορείς από την οικογένεια σύνδεσης ATP (ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC4, ABCC5, ABCC3, ABCC10) και ένζυμα μεταβολισμού της βινκριστίνης από την οικογένεια του κυτοχρώματος P450 (CYP3A4, CYP3A5, CYPYP2C, και άλλα CYPYP2C) που εμπλέκονται στη φαρμακοδυναμική της βινκριστίνης, όπως η Centrosomal Protein 72 (CEP72). Ο Pozzi και οι συνεργάτες του, το 2021, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι απαιτούνται περαιτέρω στοχευμένες έρευνες επειδή οι προκύπτουσες σχέσεις εξακολουθούν να είναι αντικρουόμενες σε μια πρόσφατη ενδελεχή ανάλυση των διαφόρων γενετικών μεταβλητών που επηρεάζουν την ανάπτυξη VIPN (Pozzi et al., 2021).

Ένα άλλο υποψήφιο γονίδιο είναι το EP72, το οποίο κωδικοποιεί μια κεντροσωματική πρωτεΐνη απαραίτητη για την παραγωγή μικροσωληνίσκων. Μια μελέτη συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWAS) σε 321 παιδιατρικούς ασθενείς με ΟΛΛ παρήγαγε την πρώτη αναφορά της σχέσης μεταξύ CEP72 και VIPN (Diouf et al., 2015). Η μελέτη του Wright και των συνεργατών του, το 2019, σε ανήλικους ασθενείς με ΟΛΛ, η οποία περιλάμβανε 167 περιπτώσεις

νευροπάθειας βαθμού 2 και 57 ελέγχους, υποστήριξε περαιτέρω αυτή τη σύνδεση (Wright et al., 2019). Μαζί, οι δύο έρευνες πρότειναν ότι το CEP72 μπορεί να είναι ένας βιοδείκτης για την εμφάνιση της VIPN που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την προσαρμογή των δόσεων βινκριστίνης (Pozzi et al., 2021). Δυστυχώς, αυτή η σύνδεση δεν επιβεβαιώθηκε από πρόσθετη έρευνα σε συγκρίσιμες ομάδες. Ωστόσο, η χρήση διαφόρων μεθόδων αξιολόγησης νευροτοξικότητας και αξιολογήσεων σε αυτή την περίπτωση μπορεί να είναι η αιτία της προφανούς διαφωνίας (Li et al., 2019).

Δεδομένου ότι δεν υπάρχει συμφωνία για βιοδείκτες, που να μπορούν να προβλέψουν τη VIPN, έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι για την πρόληψη αυτού του σοβαρού ανεπιθύμητου συμβάντος. Μία από αυτές τις προτεινόμενες μεθόδους συνεπάγεται την αντικατάσταση της βινκριστίνης με λιγότερο επικίνδυνες ουσίες. Για τους ανήλικους ασθενείς με ΟΛΛ με χαμηλό νευροτοξικό προφίλ, έχει συσταθεί η βορτεζομίμη, ένας αναστολέας πρωτεασωματίου, εγκεκριμένη για τη χρήση στο πολλαπλό μυέλωμα (Joshi et al., 2020). Για τους ασθενείς που τροποποίησαν τη θεραπεία τους, από τη βινκριστίνη στη βορτεζομίμη, ο Joshi και οι συνεργάτες του κατέδειξαν σημαντική μείωση στα συμβάντα VIPN και συγκρίσιμη ανταπόκριση, που αξιολογήθηκε μέσω των ποσοστών υποτροπής. Ωστόσο, δεδομένου του μικρού μεγέθους και των αρκετών εγγενών περιορισμών αυτής της έρευνας, απαιτούνται πρόσθετες επιβεβαιωτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές πριν από την πιστοποίηση τέτοιων μεθόδων (Joshi et al., 2020).

### **Καρδιοτοξικότητα**

Οι επιζώντες της ΟΛΛ στην παιδική ηλικία αντιμετωπίζουν κινδύνους ανάπτυξης όψιμων καρδιοτοξικών επιδράσεων της θεραπείας, ιδίως μετά από θεραπεία με ανθρακυκλίνη, συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΣΚΑ), ανωμαλιών της καρδιακής βαλβίδας, καρδιακών προσβολών και φλεγμονής του καρδιακού επιθηλίου (Christensen et al., 2015). Οι ελεύθερες ρίζες  $O_2$  που παράγονται από τις ανθρακυκλίνες προκαλούν βλάβη στα καρδιακά μυοκύτταρα, με αποτέλεσμα την απώλεια του μυοϊνδιακού περιεχομένου και τον εκφυλισμό των κενών, ο οποίος με τη σειρά του οδηγεί σε ίνωση και νέκρωση του μυοκαρδίου. Με την πάροδο του χρόνου, παρατηρείται λέπτυνση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, η οποία προκαλεί αύξηση της τοιχωματικής τάσης μαζί με μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Η προοδευτική μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να εμφανιστεί νωρίς, κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της θεραπείας, ή μπορεί να εμφανιστεί αργότερα, με τη διάγνωση να τίθεται χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας (Christensen et al., 2015).

Οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιακού κινδύνου, όπως η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα και η παχυσαρκία, αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο καρδιακής νόσου σε άτομα που επιβιώνουν από καρκίνο. Η ηλικία κατά τη διάγνωση, η δόση της ανθρακυκλίνης και η ακτινοβολία θώρακα είναι πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ογκολογική θεραπεία. Ο Chow και οι συνεργάτες του, το 2015, ανέπτυξαν ένα μοντέλο πρόβλεψης καρδιακής ανεπάρκειας χρησιμοποιώντας αυτά τα χαρακτηριστικά σε μια ομάδα πρόβλεψης περισσότερων από 13.000 ανήλικων επιζώντων από καρκίνο και μια ομάδα επικύρωσης περισσότερων από 3.000 επιζώντων (Chow et al., 2015). Μέχρι την ηλικία των 40 ετών, αυτό το μοντέλο χώριζε σωστά τους ασθενείς σε ομάδες χαμηλού, μέτριου και υψηλού κινδύνου με ποσοστά επίπτωσης 0,5%, 2,4% και 11,7% αντίστοιχα, για καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, οι διαφορές μεταξύ των ατόμων στη σοβαρότητα και την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας δεν εξηγήθηκαν πλήρως από τις προαναφερθείσες μεταβλητές, οι οποίες έδειχναν ένα γενετικό υπόβαθρο (Armenian et al., 2018).

Ένα εκτενές σύνολο μελετών εξέτασε τη μοριακή αιτιολογία της καρδιοτοξικότητας, που προκαλείται από την ανθρακυκλίνη. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν ζωικά μοντέλα σε δόσεις μεγαλύτερες από αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στην κλινική, γεγονός που περιόρισε τα συμπεράσματά τους. Επιπλέον, σε σύγκριση με την οξεία καρδιακή βλάβη και την καρδιακή βλάβη ενηλίκων, η χρόνια καρδιοτοξικότητα σε παιδιά που επιβιώνουν από καρκίνο πιθανότατα προκαλείται από διαφορετικές οδούς (Armenian et al., 2018). Για να δοθεί προτεραιότητα στους γενετικούς στόχους, είναι απαραίτητο να κατανοηθεί η μοριακή αιτιολογία της καρδιακής τοξικότητας. Ο κύριος μηχανισμός της καρδιοτοξικότητας, που προκαλείται από την ανθρακυκλίνη είναι η συσσώρευση ειδών υπεροξειδίου, τα οποία καταπονούν τις ελεύθερες ρίζες, όπως αναφέρεται και ανωτέρω. Η ρυθμιστική πρωτεΐνη του σιδήρου, η μιτοχondριακή δυσλειτουργία, τα χαμηλά επίπεδα τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), η αποδόμηση του ασβεστίου και άλλες περίπλοκες και αλληλένδετες οδοί συμβάλλουν στο αυξημένο οξειδωτικό στρες συνολικά. Επιπλέον, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη καρδιακών συμβαμάτων που προκαλούνται από τις ανθρακυκλίνες. Το RAAS είναι ένα σχολαστικά διαχειριζόμενο σύστημα που διατηρεί την ισορροπία ιόντων και υγρών και ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση. Η επαγόμενη από την ανθρακυκλίνη παθολογική αναδιαμόρφωση της καρδιάς και η χρόνια καρδιακή τοξικότητα προκαλούνται από την κυτταρική απόκριση στο στρες σε επίπεδο καρδιομυοκυττάρων, η οποία μεσολαβείται από το RAAS (Trapani et al., 2020).

Ο Blanco και οι συνεργάτες (2008) του διερεύνησαν τον αντίκτυπο του NQO1 (NAD(P)H Quinone Dehydrogenase 1), ενός γονιδίου που αλληλεπιδρά με το οξειδωτικό στρες, υπό το πρίσμα της λειτουργίας του στην καρδιοτοξικότητα, που προκαλείται από την ανθρακυκλίνη (Blanco et al., 2008). Μια οξειδοορεδουκτάση που κωδικοποιείται από αυτό το γονίδιο προστατεύει από το ενδοκυτταρικό οξειδωτικό στρες. Το CRB3, ένα γονίδιο που καταλύει τη μείωση των πλευρικών αλυσίδων της ανθρακυκλίνης κατά την παραγωγή του καρδιοτοξικού μεταβολίτη της αλκοόλης, ήταν ένα άλλο γονίδιο που στοχεύτηκε στην ίδια μελέτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ένα πιθανό ρόλο του γονιδίου CRB3, στον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας επαγόμενης από ανθρακυκλίνες, χωρίς όμως να υποδεικνύεται κάποια παρόμοια συσχέτιση με το υπό δοκιμή NQO1.

Η διερεύνηση γονιδίων που εμπλέκονται στον βιομετασχηματισμό των φαρμάκων-στόχων είναι, στην πραγματικότητα, μία από τις συχνές μεθόδους που χρησιμοποιούνται σε φαρμακογονιδιωματικές έρευνες (δηλαδή, μελέτες που πραγματοποιούνται για τη μελέτη γενετικών τόπων σε φαρμακολογικές αντιδράσεις). Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, οι διακυμάνσεις στην αναλογία των ενεργών προς τα ανενεργά φάρμακα μπορεί να ευθύνονται για διακυμάνσεις στις ανταποκρίσεις και τις τοξικότητες στα φάρμακα. Ο Visscher και οι συνεργάτες (2012) του ερεύνησαν αλλαγές σε 220 γονίδια που εμπλέκονται στον βιομετασχηματισμό των ανθρακυκλινών με βάση αυτή την υπόθεση (Visscher et al., 2012). Αυτή η μελέτη βρήκε μια εξαιρετικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της επαγόμενης από ανθρακυκλίνη καρδιοτοξικότητας και μιας παραλλαγής στο γονίδιο μεταφορέα SLC28A3 (Solute Carrier Family 28 Member 3): rs7853758, σε δείγμα παιδιών με καρκίνο που παρακολουθήθηκαν για διάμεσο 8,6 χρόνια. Δυστυχώς, η προηγουμένως ανακαλυφθείσα συσχέτιση μεταξύ των μεταλλάξεων του CRB3 και της καρδιοτοξικότητας δεν ίσχυε σε αυτό τον πληθυσμό. Ένα αλληλόμορφο UGT1A6 (UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A6) που προσδιορίζεται ως UGT1A6\*4 τέθηκε σαν προτεραιότητα στον ίδιο πληθυσμό, και στη συνέχεια διπλασιάστηκε αποτελεσματικά σε μια επακόλουθη έρευνα με ανεξάρτητο δείγμα ασθενών. Η δεύτερη μελέτη εξέτασε 23 παραλλαγές σε διάφορες οδούς βιομετατροπής της ανθρακυκλίνης και περιλάμβανε ξεχωριστό δείγμα 218 ασθενών. Οι ίδιες μεταλλάξεις SLC28A3 έδειξαν για άλλη μια φορά ουσιαστική συσχέτιση με την καρδιοτοξικότητα (Visscher et al., 2013).

Από την άλλη πλευρά, αρκετές ομάδες χρησιμοποίησαν μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWAS) σε αντίθεση με τον εστιασμένο σχεδιασμό γονιδίων για τη διερεύνηση γενετικών βιοδεικτών για καρδιοτοξικότητα, που προκαλείται από την ανθρακυκλίνη. Η πλειονότητα αυτών των μελετών, ωστόσο, περιοριζόταν από το μέτριο εύρος και την αδύναμη

ισχύ τους. Ένας μοναδικός γενετικός βιοδείκτης, το RARG (υποδοχέας ρετινοϊκού οξέος), ανακαλύφθηκε κατά τη διάρκεια μιας GWAS που διεξήχθη σε 280 επιζώντες καρκίνου που έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνη. Λειτουργικά πειράματα στην ίδια μελέτη έδειξαν ότι οι ασθενείς που φέρουν το αλληλόμορφο παραλλαγής RARG έχουν μεγαλύτερα βασικά επίπεδα TOP2 στα καρδιομυοκύτταρά τους, καθιστώντας τα πιο ευαίσθητα στην καρδιοτοξικότητα της ανθρακυκλίνης (Krawczuk-Rybak et al., 2012).

Η δεξραζοξάνη είναι το μόνο φάρμακο αυτή τη στιγμή που έχει εγκριθεί για την προστασία των παιδιών που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις δοξορουβικίνης, από καρδιακό τραυματισμό, που προκαλείται από την ανθρακυκλίνη. Αυτό το φάρμακο δρα εμποδίζοντας τη δημιουργία του συμπλέγματος σιδήρου-ανθρακυκλίνης, το οποίο προκαλεί παραγωγή ελεύθερων ριζών και καρδιακό τραυματισμό, πριν εισέλθει στα καρδιομυοκύτταρα. Για την ΟΛΛ ή για οποιονδήποτε άλλο τύπο καρκίνου, δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες πρόσθετες καρδιοπροστατευτικές παρεμβάσεις (Krull et al., 2013). Τα λιποσωμικά σκευάσματα δοξορουβικίνης με βελτιωμένα προφίλ καρδιοτοξικότητας έχουν προταθεί ως υποκατάστατα των παραδοσιακών σκευασμάτων (Moleski et al., 2000). Η κατανομή του φαρμάκου αλλάζει από τα λιποσωμικά σκευάσματα, τα οποία συσσωρεύονται λιγότερο στον καρδιακό ιστό. Αυτά τα σκευάσματα επιτρέπονται επί του παρόντος, ωστόσο μόνο σε μικρό αριθμό περιπτώσεων και μόνο αφού τουλάχιστον ένα άλλο είδος θεραπείας έχει αποτύχει. Είναι ακόμη άγνωστο πώς η λιποσωμική δοξορουβικίνη βοηθά τους ανήλικους επιζώντες από καρκίνο και τους προστατεύει από την προκαλούμενη καρδιοτοξικότητα.

Στους παρόντες επιζώντες συνιστάται να υποβάλλονται σε περιοδικές ηχοκαρδιογραφικές αξιολογήσεις του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF). Ως μέτρα πρώιμης διαλογής για καρδιοτοξικότητα όψιμης έναρξης, έχουν προταθεί πρόσφατα άλλες τεχνικές συμπεριλαμβανομένης της απεικόνισης καρδιακού μαγνητικού συντονισμού (cMRI). Απαιτείται περαιτέρω μελέτη για την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων αυτών των μοναδικών μη επεμβατικών μεθόδων παρακολούθησης στη μείωση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων σε νεαρούς επιζώντες καρκίνου μέσω της έγκαιρης διάγνωσης που επιτρέπει την έγκαιρη παρέμβαση.

### **Ενδοκρινολογικές και μεταβολικές επιπτώσεις**

Η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης (GH) είναι η πιο συχνά εμφανιζόμενη ενδοκρinoπάθεια μετά από ΑΚΘ σε επιζώντες της ΟΛΛ λόγω άμεσου τραυματισμού του υποθαλάμου. Είναι δοσοεξαρτώμενη και η κρανιοσπειραματική ακτινοβολία δε βλάπτει μόνο τον υποθάλαμο αλλά επηρεάζει επίσης άμεσα τη σκελετική ανάπτυξη, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της

ανάπτυξης (Chow et al., 2007). Η εμφάνιση πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού μπορεί επίσης να παρατηρηθεί μετά από κρανιοσπειραματική ή κρανιακή ακτινοβολία ως αποτέλεσμα της άμεσης έκθεσης του θυρεοειδούς αδένου στην ακτινοβολία.

Υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές σχετικά με το κατά πόσο η παχυσαρκία αποτελεί πραγματική όψιμη επίδραση στους επιζώντες της ΟΛΛ. Οι περισσότερες αναφέρουν ότι τόσο οι ενήλικες όσο και οι έφηβοι επιζώντες παρουσιάζουν ΔΜΣ υψηλότερο από εκείνο που παρατηρείται σε υγιείς μάρτυρες, ενώ άλλες δεν αναφέρουν σημαντικές διαφορές. Λιγότερη προσοχή έχει δοθεί στην απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας, η οποία οδηγεί σε σαρκοπενία στους καρκινοπαθείς και σχετίζεται με τη χρήση υψηλής δόσης θεραπείας με γλυκοκορτικοστεροειδή. Σε μια διατομεακά σχεδιασμένη μελέτη της σύστασης του σώματος σε 75 μακροχρόνιους επιζώντες της ΟΛΛ, η σαρκοπενική παχυσαρκία ήταν παρούσα σε 32 άτομα (43%) (Marriott et al., 2018).

Συμπληρωματικά, οι άρρενες επιζώντες της παιδικής ΟΛΛ μακροπρόθεσμα έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν υπογονιμότητα, γοναδική δυσλειτουργία και μειωμένη ποιότητα σπέρματος λόγω της γοναδοτοξικότητας ορισμένων θεραπειών, οι οποίες περιλαμβάνουν την ακτινοβολία των όρχεων και τους αλκυλιωτικούς παράγοντες. Η σχέση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη τόσο για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γοναδική ακτινοβολία σε υψηλότερες δόσεις όσο και με υψηλότερες αθροιστικές δόσεις αλκυλιωτικών παραγόντων, οδηγώντας σε υψηλότερους κινδύνους (Haavisto et al., 2016).

Επιπρόσθετα, πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των Karalexi et al., το 2023, υποστήριξε ότι τα επίπεδα της ορμόνης αντι-Müllerian μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποκατάστατο για τη μειωμένη ωθητική εφεδρεία (Karalexi et al., 2023).

Τέλος οι μεταβολές στον οστικό μεταβολισμό θεωρούνται σημαντικές ανεπιθύμητες όψιμες επιδράσεις, με πόνο, κατάγματα, μείωση της οστικής πυκνότητας και χρόνια έκπτωση της οστικής λειτουργίας. Η θεραπεία με υψηλές δόσεις MTX, μερκαπτοπουρίνη, γλυκοκορτικοειδή για 2-3 χρόνια και CRT με χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, μειωμένη σωματική δραστηριότητα και παχυσαρκία, είναι μερικοί από τους παράγοντες που οδηγούν σε χαμηλή οστική πυκνότητα (Watsky et al., 2014). Επιπλέον, η διαταραχή του οστικού μεταβολισμού και η μείωση της οστικής μάζας σε ασθενείς με ΟΛΛ που διαγιγνώσκονται υποδηλώνουν αμφότερα ότι η νόσος επηρεάζει άμεσα την οστική πυκνότητα με λευχαιμική διήθηση του μυελού των οστών.

### **Ηπατική δυσλειτουργία**

Σε σύγκριση με τις πολυάριθμες περιπτώσεις οξείας ηπατικής βλάβης που υποχωρεί στο τέλος της θεραπείας, οι ενδείξεις μακροχρόνιας ηπατικής βλάβης μετά από ΧΜΘ σε παιδιά ήταν



ασαφείς. Ωστόσο, σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη για τη μακροχρόνια ηπατική βλάβη στα CCSS, το 1-53% των ασθενών εξακολουθούν να εμφανίζουν κάποιο βαθμό ηπατικής βλάβης, χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας, κάτι που είναι εμφανές ως αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Η ίδια μελέτη προσδιόρισε την έκθεση σε ακτινοβολία και θειογουανίνη ως τους δύο παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη θεραπεία που αντιμετώπισαν οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΟΛΛ (Mulder et al., 2019).

Σε παιδιά με ΟΛΛ, η πεγκυλιωμένη ασπαραγινάση έχει σταθερά αυξημένα ποσοστά επιβίωσης. Οι πολυάριθμες αρνητικές της επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της υπερουαιμισίας, κάνουν την *Ergwinia asparaginase* καλύτερο υποκαταστάτη. Όλα τα σκευάσματα ασπαραγινάσης έχουν συνδεθεί με αναφορές ανώμαλης ηπατικής λειτουργίας, η οποία εκδηλώνεται ως εντυπωσιακή αύξηση της χολερυθρίνης, των αλκαλικών φωσφορικών ενζύμων και της ηπατικής τρανσαμινάσης (Hijiya, 2016). Επιπλέον, η 6-μερκαπτοπουρίνη και η MTX, δύο βασικά στοιχεία των θεραπευτικών σχημάτων της ΟΛΛ, έχουν συνδεθεί με συγκρίσιμο κίνδυνο. Όλες αυτές οι αλλοιώσεις των ηπατικών ενζύμων, ωστόσο, είναι τυπικά σύντομες και υποχωρούν μόλις σταματήσει η φαρμακευτική αγωγή. Είναι σημαντικό ότι η ηπατική δυσλειτουργία που προκαλείται από τη νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή, η υπερφόρτωση σιδήρου που σχετίζεται με τη μετάγγιση και η φλεβοαποφρακτική ασθένεια μπορούν όλα να προκαλέσουν ανεπανόρθωτη ηπατική βλάβη (Schmiegelow et al., 2014).

Τα ένζυμα 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) και θειογουανίνη μεθυλτρανσφεράση θειοπουρίνης (TPMT), το οποίο κωδικοποιείται από το γονίδιο TPMT, επηρεάζουν τη θεραπευτική και τοξική απόκριση. Οποιαδήποτε τροποποίηση στη λειτουργία τους θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση ηπατοτοξικών μεταβολιτών (Brackett et al., 2014). Στην πραγματικότητα, ο γενετικός έλεγχος για TPMT και NUDT15 συνιστάται ανεπιφύλακτα πριν ξεκινήσει η θεραπεία με θειοπουρίνη σε νεανική ΟΛΛ. Για την πρόληψη της οξείας τοξικότητας, υπάρχουν επίσης προτάσεις για προσαρμογή της δόσης με βάση τους γονότυπους (Relling et al., 2019). Ωστόσο, δεν είναι σαφές τι αντίκτυπο μπορεί να έχει η εξατομικευμένη θεραπεία και ο εξασθενημένος μεταβολισμός της θειοπουρίνης σε μακροπρόθεσμες δυσμενείς εκβάσεις.

Η 6-Methylmercaptourine (6-MMP) είναι ο κύριος μεταβολίτης 6-MP, που πιστεύεται ότι προκαλεί γαστρεντερική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της ηπατοτοξικότητας. Η αλλοπουρινόλη λειτουργεί αλλάζοντας τις μεταβολικές οδούς των 6-MP έτσι ώστε να υπάρχει λιγότερη μεθυλίωση 6-MMP. Ως αποτέλεσμα, η αλλοπουρινόλη και η 6-MP έχουν χορηγηθεί ταυτόχρονα σε άτομα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που απέτυχαν να ανταποκριθούν στη 6-MP. Για παιδιατρικούς ασθενείς με ΟΛΛ που εμφάνιζαν οξεία ηπατοτοξικότητα 6-MP, η

ίδια πορεία δράσης συνιστάται ως θεραπεία. Ωστόσο, οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις μιας τέτοιας στρατηγικής διερευνώνται επί του παρόντος. Από την άλλη πλευρά, ελλείπει συνοσηροτήτων, η πλειονότητα των ερευνών σχετικά με την ηπατική βλάβη που προκαλείται από MTX σε παιδιά με καρκίνο περιέγραψε το μέτριο χαρακτήρα, την προσωρινή επίδρασή της και τη χαμηλή συχνότητα εξέλιξης σε ηπατική νόσο τελικού σταδίου. Ωστόσο, η υψηλή δόση MTX σχετίζεται με κίνδυνο προοδευτικής ηπατικής δυσλειτουργίας σε ενήλικες επιζώντες λευχαιμίας, με ιογενή ηπατίτιδα (Castellino et al., 2010).

Σε μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΟΛΛ, προτάθηκαν πολυάριθμοι βιοδείκτες τοξικότητας MTX. Ωστόσο, τα ασυνεπή αποτελέσματα αυτών των ερευνών απέτρεψαν την εξαγωγή βιοδείκτη τοξικότητας, με ουσιαστική συσχέτιση. Το MTHFR (μεθυλενοτετραϋδροφολική αναγωγή), το GSTP1 (γλουταθειόνη S-τρανσφεράση p1 1) και το ABCB1 είναι τα υποτιθέμενα γονίδια για τη τοξικότητα της MTX, αλλά υπάρχουν μόνο αδύναμα υποστηρικτικά στοιχεία για αυτούς τους ισχυρισμούς (Al-Mahayri et al., 2021).

Συμπληρωματικά, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μπορεί να βοηθήσουν στην πρόληψη της ηπατικής βλάβης, που προκαλείται από τη MTX, επειδή υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι μπορούν να βελτιώσουν τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα ήταν καλά ανεκτά και συνδέθηκαν με ανώτερους δείκτες ηπατικής λειτουργίας, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε μια κλινική έρευνα, η οποία περιλάμβανε 70 παιδιατρικούς ασθενείς με ΟΛΛ. Ωστόσο, τέτοιες μέθοδοι πρέπει να επικυρωθούν σε μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας. Αυτά τα προληπτικά μέτρα θα πρέπει επίσης να αξιολογούν τα μακροπρόθεσμα οφέλη τους (Elbarbary et al., 2016).

### **Λεμφοίδημα**

Το λεμφικό σύστημα μπορεί επίσης να επηρεαστεί σημαντικά, από τις ποικίλες θεραπευτικές προσεγγίσεις, που εφαρμόζονται στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Ως λεμφοίδημα ορίζεται η μεγάλη ποσότητα ιστικού υγρού, το οποίο περιλαμβάνει πρωτεΐνες και λιπίδια. Η περίσσεια υγρού μπορεί να προκαλέσει χρόνια φλεγμονή, αλλά και ίνωση, η οποία οφείλεται στην ανεπάρκεια του λεμφικού ιστού. Η εμφάνιση λεμφοιδήματος είναι δυνατόν να παρατηρηθεί σε επιζώντες από καρκινική θεραπεία, ακόμα και δεκαετίες μετά τη θεραπευτική αγωγή. Σε μεγαλύτερη συχνότητα εμφανίζονται λεμφοιδήματα, κατόπιν μασχαλιαίας εκτομής λεμφαδένων, εκτομής βουβωνικών λεμφαδένων, μετά από ακτινοθεραπευτική αντιμετώπιση στον καρκίνο του μαστού, καθώς και μετά από επέμβαση στο τράχηλο. Μαζί με τη συνδυασμένη θεραπευτική προσέγγιση ΑΚΘ και χειρουργικής αντιμετώπισης, η παχυσαρκία, το τραύμα και η λοίμωξη συνιστούν επίσης παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση

λεμφοειδήματος. Για αυτό το λόγο είναι αναγκαίο να δίνεται μεγάλη προσοχή στη διατήρηση της παθογενούς περιοχής καθαρής και την αποφυγή τραυματισμών. Το λεμφοίδημα μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη δερματική φροντίδα, τη συμπιεστική επίδεση, το λεμφικό μασάζ, αλλά και την άσκηση. Τα βήματα αυτά συναποτελούν μια αποσυμφορητική θεραπεία για το λεμφικό σύστημα, η οποία κρίνεται η βέλτιστη προσέγγιση για τη φροντίδα του λεμφοειδήματος (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

### **Πόνος**

Σύμφωνα με μελέτες, το ποσοστό των ατόμων που επέζησαν από καρκίνο και εμφανίζουν συμπτώματα πόνου ανέρχεται στο 75%, το οποίο κρίνεται σημαντικά υψηλό, ειδικά αν τεθεί σε σύγκριση με το 18% του γενικού πληθυσμού, που αναφέρει άλγος. Η αναφορά για συμπτώματα πόνου παρατηρείται συχνότερα από γυναίκες <50 ετών, που επέζησαν από καρκίνο, αλλά και από άτομα με συνοσηρότητες, καθώς και με ιστορικό πολλαπλών καρκίνων. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έχουν υποστεί θωρακοτομή (80%), ακρωτηριασμό άκρου (50-80%), εκτομή λεμφαδένων στο τράχηλο (52%) ή επέμβαση στο μαστό (63%) συναποτελούν τις ομάδες ασθενών, που αναφέρουν συμπτώματα επίμονου άλγους στα μεγαλύτερα ποσοστά (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

Η επίπτωση του χρόνιου άλγους, ανέρχεται στο 40%, μετά την πάροδο ενός έτους από τη θεραπεία, ενώ μετά την πάροδο πέντε το ποσοστό υπολογίζεται στο 15%. Είναι γεγονός ότι ο επιπολασμός του χρόνιου άλγους σε ασθενείς, που έχουν επιβιώσει από καρκίνο έχει μελετηθεί λιγότερο και συνεπώς υπάρχει ακόμα μικρός αριθμός δεδομένων. Παρόλα αυτά είναι δυνατό να γίνει η διάκριση στα είδη πόνου, που συνηθίζουν να εμφανίζονται, τα οποία περιλαμβάνουν: την παραισθησία, τη δυσαισθησία, την αλλοδυνία, την υπεραλγησία και τον πόνο σε μέλος-φάντασμα.

Ο πόνος μπορεί να οξυνθεί σημαντικά, κατόπιν πρόκλησης ιστικής ίνωσης και παγίδευσης νεύρων. Αυτό μπορεί να συμβεί λόγω των τοπικών επιδράσεων της χειρουργικής παρέμβασης, καθώς και ως απόρροια της ΑΚΘ. Όπως αναφέρεται και ανωτέρω, το λεμφοίδημα, είναι μια από τις πιο συχνές επιπτώσεις καρκινική θεραπείας και εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό, ειδικά μετά από χειρουργική επέμβαση στο μαστό ή στη πύελο. Το λεμφοίδημα συνιστά επίσης, μια κοινή πηγή άλγους, για τους επιζώντες από καρκίνο.

Επιπρόσθετα, η εφαρμογή χημειοθεραπειών, αλλά και οι ενδοκρινολογικές θεραπείες είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε χρόνιο πόνο. Ειδικότερα, ποικίλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, που χρησιμοποιούνται, όπως για παράδειγμα οι ταξάνες, τα αλκαλοειδή της vinca, οι ενώσεις πλατίνας και η θαλιδομίδη κρίνονται υπαίτια πολύ συχνά για το νευροπαθητικό πόνο. Σε

ορισμένες περιπτώσεις, το άλγος μειώνεται σημαντικά μετά το πέρας της θεραπευτικής διαδικασίας, ενώ σε άλλες είναι δυνατόν να παραμείνει για χρόνια. Ο προϋπάρχον πόνος, οι κατ' επανάληψη χειρουργικές παρεμβάσεις, η ψυχολογική ευπάθεια, η ακτινοβολία, η ΧΜΘ, η κατάθλιψη και το άγχος συναποτελούν τους βασικότερους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι προδιαθέτουν το χειρουργικό ασθενή για την εμφάνιση χρόνιου άλγους.

Στη βιβλιογραφία, υφίσταται εκτενής αναφορά για τις επιπτώσεις του πόνου, που συνοδεύει κακοήθειες. Είναι πολύ συχνό, οι ασθενείς να αποκρύπτουν ή να μην αναφέρουν εμπεριστατωμένα τα συμπτώματα πόνου, που βιώνουν, λόγω της ανησυχίας ότι αυτός ο πόνος συνεπάγεται και την κακή πρόγνωση της θεραπείας. Το είδος του πόνου που παρουσιάζεται σε τέτοιες περιπτώσεις, συχνά δεν είναι απλό. Αντιθέτως πρόκειται για περίπλοκη αίσθηση, η οποία δυσχεραίνει τη διάγνωση της. Το άλγος, που παρουσιάζεται μπορεί να είναι μυαλγικό, νευροπαθητικό ή ακόμα και λιγότερο ευαίσθητο από το σωματικό άλγος, που εμφανίζεται στις συνήθεις θεραπείες (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

### **Κόπωση**

Κόπωση ορίζεται η εμμένουσα, δυσάρεστη σωματική, συναισθηματική ή/ και πνευματική εξάντληση, η οποία προκύπτει και αφορά τον καρκίνο και τη θεραπεία του. Το αίσθημα κόπωσης είναι αναμενόμενο και συχνό κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αντιμετώπισης κακοηθειών. Παρόλα αυτά, ένα μεγάλο άγχος των επιζώντων ασθενών αφορά στη διατήρηση μεγάλων επιπέδων κόπωσης κατόπιν της ολοκλήρωσης το θεραπευτικού σχήματος.

Τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν, ότι ένα σημαντικό ποσοστό 30-60% των ασθενών, παρουσιάζουν μέτρια έως και σοβαρή κόπωση, εν μέσω της θεραπείας. Τα επίπεδα αυτά μειώνονται όμως σταδιακά, μετά το πέρας της θεραπείας. Σύμφωνα με δεδομένα ερευνών, ένα 25-33% παρουσιάζουν εμμένουσα κόπωση, έως και 10 χρόνια μετά τη διάγνωση κακοήθειας. Μάλιστα, υποστηρίζεται ότι η κόπωση είναι δυνατόν να εμμένει για μήνες ή και χρόνια, μετά τη θεραπεία, ιδιαίτερα εφόσον συμπεριλαμβανόταν στο θεραπευτικό σχήμα επικουρική ΧΜΘ. Σε κάθε περίπτωση, η κόπωση συνδέεται και με άλλες επιπτώσεις από τη θεραπεία του καρκίνου, όπως για παράδειγμα ο πόνος, η εμμηνόπαυση, ακόμα και προβλήματα με τον ύπνο. Σίγουρα το ιστορικό ψυχολογικής διαταραχής, η εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης και άγχους, κατά τη διαδικασία διάγνωσης και θεραπείας, η παχυσαρκία, η μοναξιά και άλλες δυσχέρειες από τον πρότερο βίο, συνιστούν ορισμένους παράγοντες κινδύνου, που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης εμμένουσας κόπωσης. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν, στο παρόν, συγκεκριμένες θεραπευτικές στρατηγικές και προσεγγίσεις, για την εξάλειψη της κόπωσης (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

### **Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις και QoL**

Η QoL στις περιπτώσεις καρκίνου, έχει οριστεί ως: «η προσωπική αίσθηση ευεξίας με πολυδιάστατες εκφάνσεις, που περιλαμβάνει φυσικές, ψυχολογικές, κοινωνικές και πνευματικές διαστάσεις ή τομείς». Η QoL περιλαμβάνει τη σωματική ευεξία και τη ψυχολογική, την κοινωνική και την πνευματική ευημερία. Η σωματική ευεξία αφορά τη διαχείριση των συμπτωμάτων, με εστίαση στο άλγος και την κόπωση, και συνεπώς στη γενική διατήρηση μιας ανεξάρτητης λειτουργικότητας. Η ψυχολογική ευημερία αφορά στη διαχείριση των συναισθηματικών δυσχερειών, όπως ο φόβος, που προκύπτουν από την ύπαρξη μιας νόσου απειλητικής για τη ζωή του ασθενούς, ενώ η κοινωνική ευημερία σχετίζεται με τη διαχείριση του ίδιου ζητήματος, σε επίπεδο οικογένειας και περίγυρου. Τέλος η πνευματική ευημερία αφορά στη δυνατότητα διατήρησης της ελπίδας του ασθενούς, παρά την αβεβαιότητα, που διέπει τη νόσο αυτή (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

Η αξιολόγηση της QoL είναι μια στρατηγική, που υιοθετείται με συνεχώς αυξανόμενο ρυθμό και στοχεύει στη δημιουργία και ανάπτυξη κατευθυντήριων οδηγιών για τη συνολική θεραπευτική διαδικασία του καρκίνου, αλλά και για τη βέλτιστη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και των επιπτώσεων της. Οι επιζώντες από καρκίνο, και ειδικά οι γυναίκες, υφίστανται σημαντική μεταβολή στη QoL, η οποία μάλιστα σχετίζεται με τις απότερες επιπτώσεις της θεραπείας. Έχει παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες επιζώντες, παρουσιάζουν συνολικά σημαντικότερη ψυχοκοινωνική δυσφορία, όπως η κατάθλιψη, το άγχος επανεμφάνισης του καρκίνου, εμμηνοπαυσιακά προβλήματα, σεξουαλικά ζητήματα, καθώς και μειωμένη συναισθηματική σταθερότητα και κοινωνική δυσχέρεια. Είναι γεγονός, ότι οι μεταβολές στη QoL είναι δυνατόν να έχουν ποικίλες συνέπειες και σε άλλους τομείς της ζωής. Για παράδειγμα, στην περίπτωση, που επηρεάζεται η φυσική ευεξία, λόγω συμπτωματολογίας και θεραπευτικών επιπτώσεων, επηρεάζεται κατ' επέκταση και η ψυχοκοινωνική ευημερία του ατόμου.

Επιπρόσθετα, οι επιζώντες της παιδικής ΟΛΛ, έχει παρατηρηθεί ότι έχουν μειωμένο μορφωτικό επίπεδο και είναι επίσης λιγότερο συχνά παντρεμένοι, εργαζόμενοι και γονείς παιδιών, συγκρινόμενοι με τα αδέρφια τους. Η κρανιακή ακτινοβολία είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας αυτών των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων (Mody et al., 2008). Η νεαρή ηλικία κατά τη στιγμή της διάγνωσης και η γυναικείο φύλο έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για χειρότερη μελλοντική κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Όπως ήταν αναμενόμενο, η θεραπεία που περιλάμβανε κρανιακή ακτινοβολία ήταν ο κύριος υπαίτιος για αυτές τις συσχετίσεις, ενώ τα στεροειδή και η MTX ήταν επίσης στατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου (Terwilliger et al., 2017).

#### **Κεφάλαιο 4: Νοσηλευτικές παρεμβάσεις για τη φροντίδα των απότερων επιπτώσεων της ΟΛΛ στους επιζώντες**

Οι απότερες επιπτώσεις της θεραπείας του καρκίνου συνιστούν μια ομάδα συμπτωμάτων, που χαρακτηρίζεται με έντονη ποικιλομορφία. Όπως περιγράφεται και σε προηγούμενα κεφάλαια, οι επιζώντες από καρκίνο είναι πιθανό να εμφανίσουν πολυάριθμα προβλήματα, σε πολλά διαφορετικά συστήματα του ανθρωπίνου σώματος, όπως το καρδιαγγειακό, το νευρικό, το λεμφικό κ.α. Λόγω αυτής της ποικιλομορφίας, κρίνεται αναγκαία η συστηματοποίηση, ούτως ώστε να επιτευχθεί βέλτιστα η κλινική αξιολόγηση και κατ' επέκταση η κλινική παρέμβαση. Πιο συγκεκριμένα, οι νοσηλευτές οφείλουν να εντοπίσουν τις διαφορετικές θεραπευτικές διαδικασίες, στις οποίες έχει υποβληθεί ο επιζών. Με την παράλληλη ανεύρεση των οργανικών συστημάτων του επιζώντα, τα οποία έχουν πληγεί ή που έχουν αυξημένες πιθανότητες να πληγούν, οι νοσηλευτές είναι σε θέση να προσδιορίσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τις πιο πιθανές απότερες επιπτώσεις και έτσι να συνθέσουν μια γνωσιακή βάση, που θα χρησιμεύσει για την εκπαίδευση του ασθενή, την πρόληψη, τη διαχείριση και την κλινική προσέγγιση. Σε αυτό το πλαίσιο, υπάρχουν αρκετές νοσηλευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες μπορούν να εφαρμοστούν σε επιζώντες από καρκίνο, με στόχο την επίτευξη της βέλτιστης QoL και κατά συνέπεια τη διασφάλιση της θεραπευτικής επιτυχίας (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

Μια από τις πιο σημαντικές νοσηλευτικές παρεμβάσεις είναι η παροχή αγωγής υγείας. Ο όρος «αγωγή υγείας» περιλαμβάνει μια σειρά πεποιθήσεων, οι οποίες στηρίζονται στη γνωστική προσέγγιση της υγείας. Συγκεκριμένα, επιδιώκεται η εκπαίδευση του ασθενούς σε σχέση με τη νόσο του και η συνεχόμενη ενημέρωση του, με στόχο την καταλληλότερη γνωστική προετοιμασία του, η οποία είναι αναγκαία για την επιτυχημένη θεραπεία και τη λήψη κατάλληλων αποφάσεων, όσο αφορά την παροχή φροντίδας. Ο νοσηλευτής, κατά τη συμβουλευτική αγωγή υγείας, οφείλει να εστιάζει ιδιαίτερα στο πλάνο φροντίδας του ασθενή, στο συστημικό επανέλεγχο, τη τακτική διεξαγωγή διαγνωστικών εξετάσεων και τη γενικότερη συμμόρφωση του ασθενούς με τις θεραπευτικές οδηγίες και παρεμβάσεις. Μέσω της αγωγής υγείας, ο ασθενής πρέπει να εμπεδώσει ότι η διατήρηση της υγείας του αποτελεί βασική προτεραιότητα του, αλλά και να κατανοήσει καλύτερα τη λειτουργία της πρόληψης και τη δυσκολία που περιλαμβάνει, συνήθως η επιλογή του υγιεινού τρόπου ζωής. Επίσης, η μεγαλύτερη κατανόηση της ευαλωτότητας του ασθενή απέναντι στη νόσο του, παρέχει ειλικρινείς προοπτικές επί της κατάστασης και συνεπώς μεγαλύτερη ικανότητα αντίληψης και εσωτερίκευσης της. Κατά αυτό το τρόπο, ο ασθενής θα ενισχύσει την ικανότητα του να αναλαμβάνει αποφάσεις και θα είναι σε θέση να ελέγχει καλύτερα την εξασφάλιση QoL (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

Μια ακόμα σημαντική νοσηλευτική παρέμβαση είναι η αξιολόγηση του κινδύνου των ασθενών. Οι νοσηλευτές οφείλουν να ελέγχουν και να αξιολογούν τις καθυστερημένες επιπτώσεις της θεραπείας του καρκίνου στους επιζώντες, με βασικό στόχο τη βέλτιστη συστηματοποίηση τους. Μέσω της κατάταξης των ασθενών σε ομάδες με διαφορετικές ανάγκες και κινδύνους, δίνεται η δυνατότητα να παραχθεί η βέλτιστη νοσηλευτική φροντίδα, εξατομικευμένη στις ποικίλες ανάγκες των διαφορετικών ασθενών. Προς αυτό το σκοπό, κρίνεται ωφέλιμη η χρήση εργαλείων εκτίμησης του κινδύνου, για τον προσδιορισμό τόσο των απώτερων επιπτώσεων όσο και των εκάστοτε νοσηλευτικών αναγκών, που αντιμετωπίζει ο κάθε ασθενής, εξασφαλίζοντας έτσι μεγαλύτερη ποιότητα στην παρεχόμενη φροντίδα (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

Το βασικότερο μέλημα του νοσηλευτή, κατά τη διαδικασία παροχής φροντίδας, είναι η διαβεβαίωση και η εξασφάλιση της, κατά το δυνατόν, βέλτιστης υποστήριξης και ενημέρωσης των επιζώντων, με στόχο την επίτευξη της μεγαλύτερης ευημερίας και QoL. Η προσέγγιση του νοσηλευτή πρέπει να συντελείται τόσο υπό ανθρωπιστικό πρίσμα, όσο και υπό ψυχοκοινωνικό. Ο επιζώντας συνιστά μια ολοκληρωμένη προσωπικότητα, η οποία αναπτύσσεται και κινείται σε διαφορετικές κουλτούρες, ταυτότητες, συνήθειες και πεποιθήσεις και αυτές οφείλουν να παραμείνουν σεβαστές από τους φροντιστές του. Ο νοσηλευτής οφείλει να διακατέχεται από ανθρωποκεντρικά κίνητρα και να επιδιώκει την αρωγή των ατόμων, που τον χρειάζονται. Ταυτόχρονα η δημιουργία και διατήρηση διαπροσωπικών σχέσεων, μεταξύ ασθενών και νοσηλευτών προσδιορίζει τη ψυχοκοινωνική υπόσταση της νοσηλευτικής φροντίδας. Τηρούμενων των ανωτέρω προϋποθέσεων, ο νοσηλευτής είναι σε θέση να ελέγξει και να προσδιορίσει τις ανάγκες, που προκύπτουν σε κάθε ασθενή, να υπολογίσει τους κινδύνους και τις πιθανές επιπλοκές, που μπορεί να εμφανιστούν και έτσι να συνθέσει ένα κατάλληλο σχέδιο φροντίδας και διαχείρισης. Επιπρόσθετα, όταν είναι εφικτό, η ένταξη των επιζώντων σε ομάδες υποστήριξης, μαζί με άλλους επιζώντες είναι μια μέθοδος, που φαίνεται να συνεισφέρει σημαντικά στην πνευματική τους ενδυνάμωση (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

Συμπληρωματικά, αναγκαία κρίνεται και η νοσηλευτική παρέμβαση στον έλεγχο και στο συντονισμό των επιζώντων, επιτυγχάνοντας καλύτερη συνεργασία. Οι επιζώντες πολύ συχνά, λόγω των πολυάριθμων αναγκών τους και πολλές φορές, λόγω του γηραιού της ηλικίας τους, δυσκολεύονται να ανταπεξέλθουν στη συνέπεια, που απαιτεί ο προγραμματισμένος επανέλεγχος και η παρακολούθηση. Αυτό το πρόβλημα, μπορεί να αντιμετωπισθεί με τη συνεισφορά των νοσηλευτών, οι οποίοι πρέπει να προγραμματίζουν, να ελέγχουν και να επιτηρούν την ορθή, τόσο χρονικά όσο και ποιοτικά, τήρηση του πλάνου επανελέγχου. Στο ίδιο

πλαίσιο, σημαντική αρωγή προσφέρουν οι νοσηλευτές στο τομέα ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης των ασθενών. Ένα από τα πιο έντονα συναισθήματα, που βιώνουν οι επιζώντες είναι το αίσθημα της αβεβαιότητας σε σχέση με τη θεραπεία τους, την πορεία τους και την πιθανή επανεμφάνιση της νόσου. Οι νοσηλευτές οφείλουν να έχουν ως βασικό μέλημα τη διαρκή εκπαίδευση των επιζώντων και την επεξήγηση των ερωτημάτων, που τους ταλανίζουν. Με εξατομικευμένες μεθόδους, οι νοσηλευτές μπορούν να εκπαιδεύσουν επαρκώς του επιζώντες και να τους ενημερώσουν σε σχέση με θέματα όπως η χρήση εξειδικευμένων ιατρικών συσκευών και βοηθημάτων, ο προσδιορισμός ορθών προτύπων υγείας, η διασφάλιση της βέλτιστης συνεργασίας, ακόμα και η μελλοντική επανένταξη τους σε ακαδημαϊκούς και επαγγελματικούς χώρους (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

Μια ακόμα σημαντική νοσηλευτική παρέμβαση αφορά στην κοινωνική υποστήριξη των επιζώντων. Ο νοσηλευτής είναι σε θέση να βοηθήσει τους επιζώντες να εντοπίσουν τα απαραίτητα υποστηρικτικά μέσα, που ταιριάζουν σε κάθε περίπτωση. Αυτά μπορεί να είναι η οικογένεια, οι υπηρεσίες υγείας, η ευαισθητοποίηση και η ενημέρωση, ακόμα και η βοήθεια στη λήψη σημαντικών αποφάσεων. Ακόμα, πολύ συχνά οι επιζώντες αναζητούν βοήθεια, προκειμένου να αναλάβουν εκ νέου τις υποχρεώσεις, τις ευθύνες και τους ρόλους, που διέθεταν προτού εμφανιστεί η ασθένεια τους και ένας τρόπος, για να επιτευχθεί κάτι τέτοιο είναι μέσω της αποτελεσματικότερης διαχείρισης συμπτωμάτων και δυσχερειών, που μπορεί να αντιμετωπίζουν ακόμα. Επιπρόσθετα, οι νοσηλευτές μπορούν να αναλάβουν να προάγουν τη συναισθηματική ευημερία του ασθενούς. Μέσω της επίλυσης προβλημάτων και της παροχής ενός κατάλληλου περιβάλλοντος, για να εκφραστούν συναισθήματα, αλλά και να δοθούν νέες γνωστικές προοπτικές στο ζήτημα του καρκίνου, οι νοσηλευτές ενδυναμώνουν πνευματικά και ψυχολογικά τους επιζώντες, ωθώντας τους προς τη βέλτιστη QoL (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

Ένα σημαντικό ζήτημα που εμφανίζεται συχνά στους επιζώντες από καρκίνο, αφορά στη διαταραχή της εικόνας του σώματος τους. Η έννοια της εικόνας του σώματος αφορά σε μια σειρά από ιδέες, συναισθήματα, αντιλήψεις και πεποιθήσεις, που διακατέχουν ένα άτομο σε σχέση με το σώμα του και είναι πολύ ισχυρά συνυφασμένη με την QoL ενός ατόμου. Πολύ συχνά, μέσω της θεραπευτικής διαδικασίας του καρκίνου, η εικόνα του σώματος μπορεί να μεταβληθεί σημαντικά, και μη αναστρέψιμα, όπως π. χ σε μια μαστεκτομή ή σε έναν ακρωτηριασμό. Το νοσηλευτικό προσωπικό οφείλει να παρεμβαίνει σε τέτοιες περιπτώσεις και με τη συναισθηματική υποστήριξη, την ευαισθητοποίηση και την εκπαίδευση να αποπειραθεί να βοηθήσει τον επιζώντα, που αντιμετωπίζει το πρόβλημα.



Ένας ακόμα τομέας, όπου μπορεί να παρέμβει ο νοσηλευτής είναι στην βοήθεια ανάπτυξης δεξιοτήτων αυτοφροντίδας. Σύμφωνα, με πληθώρα μελετών, η πλειονότητα των επιζώντων αναζητά την κατάκτηση δεξιοτήτων και τακτικών, που θα τους βοηθήσουν να είναι σε θέση να ανταπεξέλθουν και να μειώσουν τις καθυστερημένες επιπτώσεις τις θεραπείας, αλλά και συνολικά να μπορέσουν να συνεχίσουν να αυτο-εξυπηρετούνται και μετά το πέρας της θεραπείας. Αυτό συνιστά επιστημονικά πολύ ισχυρή προϋπόθεση, για την καλύτερη QoL και υγείας τους ασθενούς (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

Ακόμα μια σημαντική νοσηλευτική παρέμβαση συνιστά η βοήθεια ανεύρεσης και ένταξης σε ποικίλας προγράμματα εναλλακτικών θεραπειών. Στη διαδικασία αντιμετώπισης των απώτερων επιπτώσεων από τη θεραπεία του καρκίνου, είναι γεγονός ότι οι εναλλακτικές θεραπείες, όπως είναι η γιόγκα, η ρεφλεξολογία, το μασάζ, ο βελονισμός κ.α, αποτελούν αρκετά ευεργετικές θεραπείες. Στη βιβλιογραφία, οι εναλλακτικές θεραπείες φαίνεται να σχετίζονται με το μετριασμό διάφορων απώτερων επιπτώσεων, όπως το λεμφοίδημα, η κόπωση, ο πόνος, η γνωστική έκπτωση, και τα ενδοκρινολογικά προβλήματα (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

Τέλος, το νοσηλευτικό προσωπικό, μέσω των παρεμβάσεων, οφείλει να εμφυσήσει στον επιζώντα, την αξία του υγιεινού τρόπου ζωής συνολικά και να συμβάλει στην υιοθέτηση πιο υγιεινών συνηθειών. Αρχικά η ένταξη της τακτικής σωματικής δραστηριότητας στο τρόπο ζωής του επιζώντα είναι από τους πρώτους στόχους της παρέμβασης. Οι θετικές επιδράσεις της σωματικής άσκησης είναι πολυάριθμες και επαφίονται πολλών τομέων της ζωής ενός ατόμου, όπως η υγεία, η ευεξία, η σεξουαλική ζωή, η διαχείριση αρνητικών συναισθημάτων, η άνοδος της ενέργειας και της ζωτικότητας, καθώς και η λειτουργικότητα σε κοινωνικά πλαίσια. Συμπληρωματικά, σημαντική είναι η παρέμβαση στις διατροφικές συνήθειες και στο σωματικό βάρος τους ασθενούς, παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν σημαντικά τόσο την πορεία της νόσου, όσο και των απώτερων επιπτώσεων. Ακόμα, σε περίπτωση διατήρησης αρνητικών συνηθειών, όπως είναι η κατανάλωση καπνού, οι νοσηλευτές πρέπει να στηρίζουν τον ασθενή και να τον κατευθύνουν σε κατάλληλα προγράμματα και δομές, που εξειδικεύονται στη διευκόλυνση της απαλλαγής από βλαβερές συνήθειες, εθιστικού χαρακτήρα. Άλλωστε ο καπνός αυξάνει περισσότερο τις πιθανότητες να εμφανιστούν καινούρια προβλήματα υγείας, που θα δυσχεράνουν σε κάθε περίπτωση την QoL. Δεν θα πρέπει να παραληφθεί βέβαια και η ευαισθητοποίηση των επιζώντων σχετικά με την καρκινογόνο επίδραση της υπερϊώδους ακτινοβολίας του ήλιου. Οι νοσηλευτές οφείλουν να ενημερώσουν και να εκπαιδεύσουν τους επιζώντες, έτσι ώστε να μπορούν να λάβουν απαραίτητα μέτρα προστασίας απέναντι στον ήλιο

και να φροντίσουν κατάλληλα το δέρμα τους, με στόχο να μειωθούν οι πιθανότητες επανεμφάνισης καρκίνου (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

### **Περιγραφή του προβλήματος**

Οι επιζώντες του παιδικού καρκίνου διατρέχουν κίνδυνο για διαταραγμένη ψυχοκοινωνική ανάπτυξη λόγω της πρωτογενούς διάγνωσης, της θεραπείας και των ιατρικών όψιμων επιπτώσεων. Ο άμεσος αντίκτυπος της διάγνωσης και θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε οξεία δυσφορία ή/και δυσκολίες προσαρμογής, δυσπροσαρμοστική αντιμετώπιση, χαμένες εκπαιδευτικές ευκαιρίες, και μειωμένη κοινωνική δέσμευση με συνομηλίκους. Η ψυχοκοινωνική πορεία των επιζώντων μπορεί να αντισταθμιστεί επιπλέον από την εμφάνιση ιατρικών όψιμων επιδράσεων που προκαλούνται από τη θεραπεία στην εφηβεία και στην ενηλικίωση. Δεδομένης της παρατεταμένης χρονικής πορείας που καλύπτει η διάγνωση, η θεραπεία και η επιβίωση, οι πιθανές ψυχοκοινωνικές συνέπειες του καρκίνου της παιδικής ηλικίας είναι σημαντικές. Παρόλο που οι περισσότεροι επιζώντες είναι ψυχολογικά καλά προσαρμοσμένοι, έχουν αναφερθεί δυσκολίες που σχετίζονται με την ανάπτυξη συμπτωμάτων ψυχικής υγείας, αποτυχία να ανταποκριθούν στα αναμενόμενα κοινωνικά ορόσημα, μειωμένες εκπαιδευτικές επιδόσεις και επαγγελματικά επιτεύγματα, και εμπλοκή σε δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές (Brinkman et al., 2018).

Η θεραπεία των παιδιών με καρκίνο είναι δαπανηρή και απαιτεί πολλούς πόρους. Ωστόσο, το ιατρικό κόστος δεν είναι το μοναδικό κόστος για τις οικογένειες- διάφορα άλλα συναφή κόστη συμβάλλουν στη συνολική επιβάρυνση από τον καρκίνο, όπως για παράδειγμα το άμεσο (π.χ. ιατρική περίθαλψη), το έμμεσο (απώλεια πόρων και ευκαιριών) και το ψυχοκοινωνικό. Το τελευταίο περιλαμβάνει το άυλο κόστος που συνδέεται με τον καρκίνο, όπως ο πόνος και η ταλαιπωρία, και το πρόσθετο κόστος στην ευημερία των ατόμων (Essue et al., 2020).

Η διάγνωση του καρκίνου και η θεραπεία του μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις όχι μόνο στον ασθενή, αλλά και στην καθημερινή ζωή όλων των μελών της οικογένειας, καθώς μπορεί να προκαλέσει ψυχολογική δυσφορία, πόνο και άλλες αρνητικές εμπειρίες. Οι περισσότερες οικογένειες παιδιών με καρκίνο βιώνουν σημαντικό άγχος καθ' όλη τη διάρκεια της διάγνωσης και της θεραπείας. Όχι μόνο το παιδί με καρκίνο βιώνει σημαντική ψυχολογική δυσφορία, αλλά και τα μέλη της οικογένειας συχνά παρουσιάζουν μια σειρά από αλλαγές στη συμπεριφορά ή συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης.

Ειδικότερα, έχουν καταγραφεί συμπτώματα μετατραυματικού στρες σε γονείς παιδιών με καρκίνο. Ένα άρθρο ανασκόπησης διαπιστώνει ότι οι γονείς βιώνουν ψυχολογικό στρες,

κυρίως κατά τη στιγμή της διάγνωσης, με τις μητέρες να αναφέρουν περισσότερα συμπτώματα από τους πατέρες. Το γονεϊκό άγχος μπορεί να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην QoL, τη λειτουργικότητα της οικογένειας και τη συζυγική δυσφορία και μπορεί να έχει αντίκτυπο στην ευημερία, την αντιμετώπιση και την προσαρμογή του διαγνωσμένου παιδιού και άλλων παιδιών (Kearney et al., 2015).

### **Σπουδαιότητα μελέτης**

Η μελέτη των όψιμων επιδράσεων της θεραπείας για την ΟΛΛ είναι ζωτικής σημασίας για διάφορους λόγους. Πρώτον, μπορεί να βοηθήσει τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να αναπτύξουν προσαρμοσμένα σχέδια φροντίδας επιβίωσης που παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της θεραπείας και στρατηγικές για τη διαχείρισή τους. Αυτό μπορεί να βελτιώσει την QoL των επιζώντων της ΟΛΛ. Δεύτερον, η έρευνα σχετικά με τις όψιμες επιδράσεις της θεραπείας μπορεί να εντοπίσει τρόπους πρόληψης ή ελαχιστοποίησης αυτών των επιδράσεων, οδηγώντας σε βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας της ΟΛΛ. Τρίτον, μπορεί να δώσει τη δυνατότητα στους επιζώντες να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις υγειονομικής περίθαλψης, κατανοώντας τις πιθανές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της θεραπείας της ΟΛΛ και εντοπίζοντας τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία. Τέλος, η κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών αυτών των επιδράσεων μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπειών ή παρεμβάσεων για την πρόληψη ή την αντιμετώπισή τους. Συμπερασματικά, η συνεχής έρευνα σχετικά με τις όψιμες επιπτώσεις της θεραπείας της ΟΛΛ είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της περίθαλψης και της QoL των επιζώντων της ΟΛΛ.

### **Σκοπός**

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση των απώτερων επιπτώσεων της θεραπείας στους επιζώντες από ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **Μεθοδολογία**

**Σχεδιασμός Μελέτης:** Πρόκειται για συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το 2019 έως το 2023.

**Στρατηγική αναζήτησης:** Τα ερευνητικά άρθρα ανακτήθηκαν με χρήση λέξεων-κλειδιών: acute lymphoblastic leukemia, survivors, long term effects, late term effects, από τη PubMed και τη Scopus. Τα κριτήρια για την ένταξη των άρθρων στη μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

**Διαδικασία επιλογής άρθρου:** Για την επιλογή των άρθρων εφαρμόστηκε η μεθοδολογία PRISMA που περιλαμβάνει ταυτοποίηση, έλεγχο, επιλεξιμότητα, επιλογή, θεματική ανάλυση (Liberati et al., 2009). Σαν απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες από ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας ορίστηκαν οι μακροχρόνιες και καθυστερημένες επιπτώσεις (long term & late term effects). Σαν επιζώντες της ΟΛΛ ορίστηκαν οι επιζώντες >5 έτη από την ολοκλήρωση της θεραπείας.

**Ταυτοποίηση (Identification):** Οι βάσεις δεδομένων έδωσαν συνολικά 220 άρθρα (Σχήμα 1). Επίσης, απορρίφθηκαν 16 άρθρα που αφορούσαν διπλές εγγραφές.

**Έλεγχος (Screening):** Αξιολογήθηκαν 204 άρθρα που αφορούσαν τις απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες από ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας.

**Επιλεξιμότητα (Eligibility):** Μετά την εφαρμογή των φίλτρων αναζήτησης βιβλιογραφίας και την εξέταση του τίτλου, απορρίφθηκαν 148 άρθρα που δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Μετά την αξιολόγηση της περίληψης αυτών των άρθρων, 11 απορρίφθηκαν. Αξιολογήθηκε το πλήρες κείμενο των άρθρων και 15 άρθρα απορρίφθηκαν και μετά από έλεγχο των PICOS, 14 άρθρα απορρίφθηκαν.

**Επιλογή (Included):** Μετά τη θεματική ανάλυση του πλήρους κειμένου των άρθρων, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 16 άρθρα (Σχήμα 1). Αξιολογήθηκε η ποιότητα των άρθρων χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία PRISMA. Χρησιμοποιήθηκε η «Λίστα ελέγχου των στοιχείων που πρέπει να συμπεριληφθούν κατά την αναφορά συστηματικών ανασκοπήσεων» (7 ενότητες, 27 στοιχεία) για να αξιολογηθεί η ποιότητα των άρθρων (Liberati et al., 2009). Τα 16 άρθρα που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη θεωρήθηκαν υψηλής (ή μέτριας έως υψηλής) ποιότητας και σχετίζονται με τον στόχο αυτής της συστηματικής ανασκόπησης.

**Θεματική ανάλυση (Data analysis):** Η θεματική ανάλυση των μελετών περιλάμβανε 3 στάδια: προετοιμασία, οργάνωση, αναφορά. Στο στάδιο της προετοιμασίας, τα αποτελέσματα του πλήρους κειμένου των άρθρων διαβάστηκαν πολλές φορές για να γίνει πλήρως κατανοητή η σημασία τους και τα συμπεράσματα που εξήχθησαν. Μετά το περιεχόμενο κάθε άρθρου, αξιολογήθηκαν οι απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες από ΟΛΛ της παιδικής

ηλικίας και επισημάνθηκαν οι σχετικές πληροφορίες για το δεύτερο στάδιο της ανάλυσης δεδομένων.

Κατά την οργάνωση των δεδομένων, οργανώθηκε το περιεχόμενο του κειμένου χρησιμοποιώντας κωδικούς, δημιουργώντας κατηγορίες και ομαδοποιώντας τους κωδικούς σε επικεφαλίδες. Στο τελικό βήμα, αναφέρονται τα αποτελέσματα σχετικά με τις απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες από ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας.

Για κάθε άρθρο, τα δεδομένα εξήχθησαν από ένα προ-διαμορφωμένο υπολογιστικό φύλλο. Τα πεδία δεδομένων περιλαμβάνουν τον πρώτο συγγραφέα, έτος δημοσίευσης, χώρα, ερευνητικό σχέδιο, δείγμα, σκοπός, εργαλεία, αποτελέσματα. Τα ευρήματα των άρθρων που περιλαμβάνονται στη μελέτη συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

---

### **Πίνακας 1: PICOS και κριτήρια εισαγωγής άρθρων στη μελέτη**

---

**PICOS Question:** Ποιες είναι οι απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας;

**Population (P):** παιδιά ή/και έφηβοι ή/και νεαροί ενήλικες επιζώντες ή/και γονείς επιζώντων της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας

**Intervention (I):** με ή χωρίς παρεμβάσεις

**Comparator (C):** με ή χωρίς σύγκριση

**Outcomes (O):** Ποσοτικές ή/και ποιοτικές ή/και μικτές μελέτες που διερευνούν τις απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας, επίδραση της θεραπείας στις απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας,

**Setting (S):** Νοσοκομείο, σπίτι.

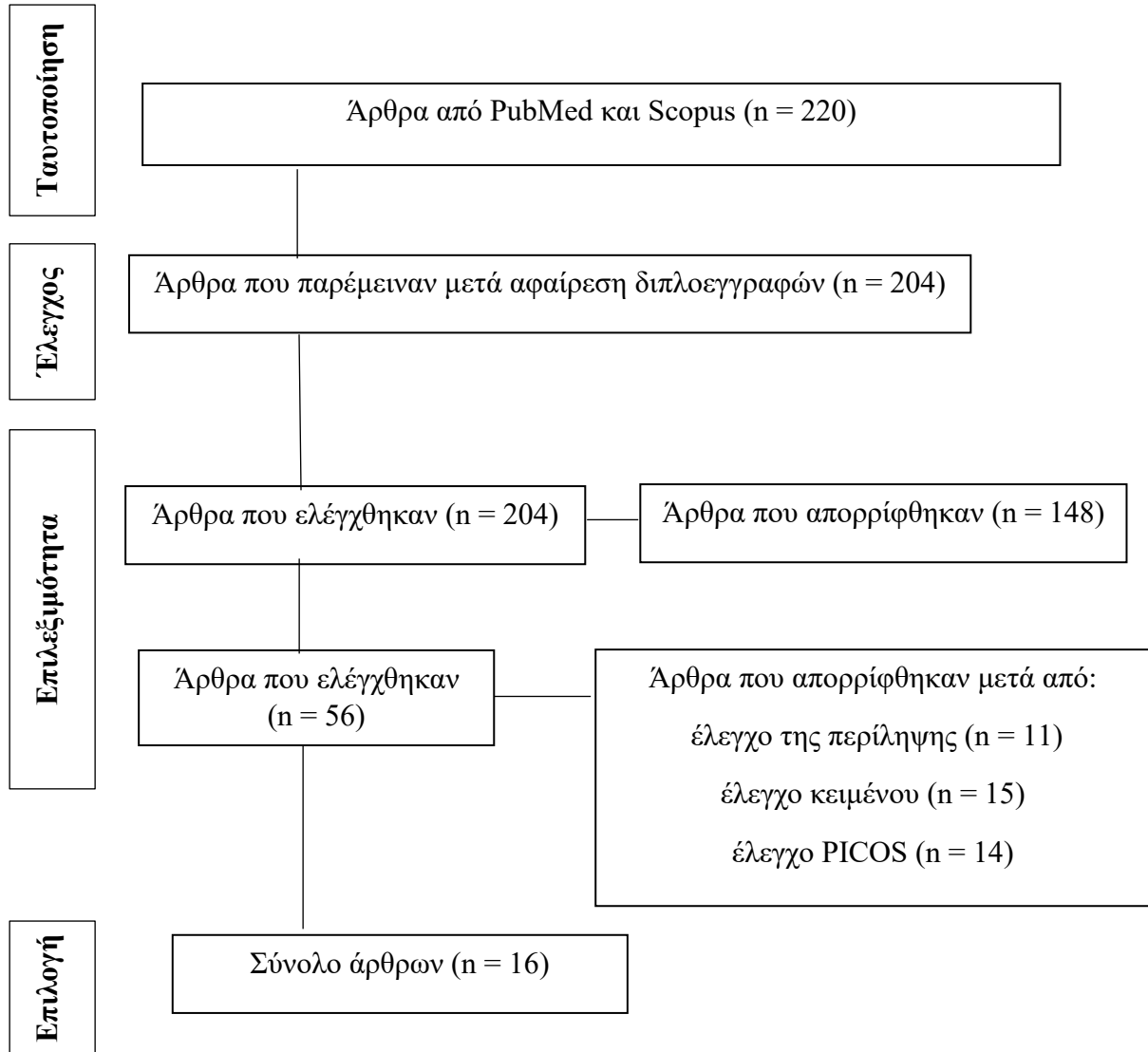
---

### **Κριτήρια εισαγωγής άρθρων στη μελέτη**

---

- Ποσοτικές, ποιοτικές ή μικτές μελέτες.
  - Δημοσιευμένες από το 2019-2023
  - Διερευνούν τις απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας
  - Δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα.
  - Δημοσιευμένες σε επιστημονικά περιοδικά.
-

Σχήμα 1: Διαδικασία επιλογής άρθρων



## **Αποτελέσματα**

### **Χαρακτηριστικά μελετών**

Αντικείμενο της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν 16 άρθρα εκ των οποίων όλα αφορούσαν ποσοτικές μελέτες.

Τα αποτελέσματα των δημοσιευμένων μελετών για τις απότερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες της ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας αναφέρονται συνοπτικά στον Πίνακα 2.

### **Αξιολόγηση της ποιότητας μελετών**

Η μεθοδολογική ποιότητα των ερευνητικών σχεδίων ήταν υψηλή. Όλες οι μελέτες βαθμολογήθηκαν με υψηλή (ή μέτρια έως υψηλή) ποιότητα. Τα ερευνητικά ερωτήματα ήταν σαφή και οι μέθοδοι συλλογής δεδομένων κατάλληλες.

### **Ανάλυση**

Τα αποτελέσματα των 16 μελετών αφορούσαν τις απότερες επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες της ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας σε 2.187 παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες και 20 άτομα της οικογένειάς τους (Πίνακας 2):



**Πίνακας 2:** Χαρακτηριστικά μελετών

Συγγραφείς/Ετος/χώρα	Ερευνητικό σχέδιο	Δείγμα	Σκοπός	Εργαλεία	Αποτελέσματα
Schulte et al., 2022, Καναδάς	Συγχρονική συγκριτική μελέτη ασθενών & μαρτύρων.	38 παιδιά, έφηβοι, νεαροί ενήλικες επιζώντες, 20 μέλη οικογένειας επιζώντων της ΟΛΛ	Διερεύνηση των ομαδικών διαφορών στην κοινωνική προσαρμογή σε επιζώντες ΟΛΛ σε σύγκριση με τα αδέρφια που επιβίωσαν, προσδιορισμός των προγνωστικών παραγόντων κοινωνικής προσαρμογής που σχετίζονται με τη νόσο στους επιζώντες, & διερεύνηση εάν η εκτελεστική λειτουργία εξηγούσε διαφορές στην κοινωνική προσαρμογή μεταξύ των ομάδων & μεταξύ των προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με ασθένειες.	Withdrawal subscale of the Behavioral Assessment System for Children, 3 <sup>rd</sup> Edition, Parent Rating Scales (BASC-3). Behavior Rating Inventory of Executive Functions, 2 <sup>nd</sup> Edition (BRIEF-2) Parent Form.	Οι γονείς ανέφεραν ότι οι επιζώντες είχαν σημαντικά χειρότερη κοινωνική προσαρμογή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αλλά όχι τα αδέρφια που επιβίωσαν. Μεταξύ των επιζώντων, ο μεγαλύτερος χρόνος εκτός θεραπείας & η φτωχότερη εκτελεστική λειτουργία συνδέθηκαν με χειρότερη κοινωνική προσαρμογή.
Rossi et al., 2022, Βέλγιο	Συγχρονική μελέτη επιζώντων & μαρτύρων (1:1)	491 παιδιά, έφηβοι, νεαροί ενήλικες επιζώντες ΟΛΛ & 491 υγιείς	Διερεύνηση της γονιμότητας των μακροχρόνιων επιζώντων ανδρών & γυναικών από ΟΛΛ παιδικής ηλικίας.	Questionnaire on long-term outcome after leukemia	Συνολικά, τα αποτελέσματα γονιμότητας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ επιζώντων & μαρτύρων, εκτός από το ότι υψηλότερο ποσοστό αποβολών σημειώθηκε σε συντρόφους ανδρών επιζώντων. Μεταξύ των γυναικών που επιβίωσαν, μια μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο προβλημάτων εγκυμοσύνης. Οι επιζώντες της παιδικής ηλικίας ΟΛΛ επιδεικνύουν χαρακτηριστικά πρόωρης οφθαλμικής γήρανσης σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ταιριάζουν με την ηλικία.
Chandrasekaran et al., 2021, Μαλαισία	Προοπτική μελέτη επιζώντων & μαρτύρων.	59 έφηβοι, νεαροί ενήλικες & ενήλικες επιζώντες & 48 μάρτυρες	Διερεύνηση της παρουσίας χαρακτηριστικών πρόωρης οφθαλμικής γήρανσης σε επιζώντες παιδιατρικού καρκίνου, ειδικά σε επιζώντες από ΟΛΛ.	Οφθαλμολογικός εργαστηριακός έλεγχος. Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT). Εργαστηριακές εξετάσεις αίματος.	Οι επιζώντες της παιδικής ηλικίας ΟΛΛ επιδεικνύουν χαρακτηριστικά πρόωρης οφθαλμικής γήρανσης σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ταιριάζουν με την ηλικία.
Bøhn et al., 2021, Νορβηγία	Συγχρονική μελέτη.	1488 νεαροί ενήλικες επιζώντες	Διερεύνηση του τρόπου ζωής σε δείγμα πληθυσμού μακροχρόνια επιζώντων (≥5 ετών από τη διάγνωση)	Godin Leisure Time Exercise Questionnaire (GLTEQ). Charlson comorbidity index. Δείκτης μάζας σώματος.	Το 44% είχαν πτωχή σωματική δραστηριότητα, το 50% ανέφερε ΔΜΣ ≥25 & το 20% κάπνιζε, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαγνωστικών ομάδων. Το αρσενικό φύλο, η

		(105 της ΟΛΛ)	νεαρών ενηλίκων από καρκίνο, τους παράγοντες που σχετίζονται με τη μη τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών για το τρόπο ζωής, για τη σωματική δραστηριότητα (PA), το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) & το κάπνισμα.	12-Item Short Form Survey (SF-12). Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). Fatigue Questionnaire. Δείκτης Μάζας Σώματος. Ερωτηματολόγιο.	εκπαίδευση ≤13 έτη, η συνοσηρότητα, το λεμφοίδημα, ο πόνος, η χρόνια κόπωση & τα συμπτώματα κατάθλιψης συσχετίστηκαν με τη μη τήρηση μεμονωμένων ή/ & αυξανόμενου αριθμού κατευθυντήριων οδηγιών για το τρόπο ζωής. Ένα μεγάλο ποσοστό των μακροχρόνια επιζώντων νεαρών ενηλίκων από καρκίνο δεν πληρούν τις οδηγίες του τρόπου ζωής για τη φυσική δραστηριότητα, ΔΜΣ ή/ & το κάπνισμα.
Stefancin et al., 2020, ΗΠΑ	Συγχρονική μελέτη επιζώντων & υγιών μαρτύρων.	15 έφηβοι & νεαροί ενήλικες επιζώντες & 15 υγιείς μάρτυρες.	Διερεύνηση της νευρικής συσχέτισης της λειτουργίας της μνήμης εργασίας με τη ΧΜΘ σε επιζώντες παιδικού καρκίνου χρησιμοποιώντας ανάλυση λειτουργικής MRI (fMRI).	MRI (fMRI)	Οι ασθενείς έδωσαν περισσότερες εσφαλμένες απαντήσεις, περισσότερες αποκρίσεις & μεγαλύτερους χρόνους απόκρισης σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Η εξασθένηση της μνήμης εργασίας φαίνεται να οφείλεται σε αδυναμία χειρισμού πληροφοριών & ανάκτησης πληροφοριών από τη μνήμη.
Krawczuk-Rybak et al., 2019, Πολωνία	Συγχρονική μελέτη επιζώντων & υγιών μαρτύρων.	69 έφηβοι & νεαροί ενήλικες επιζώντες ΟΛΛ & 80 υγιείς μάρτυρες.	Διερεύνηση των ορμονικών δεικτών της γοναδικής λειτουργίας σε εφήβους που επέζησαν της ΟΛΛ με διαφορετικά επίπεδα επιθετικότητας.	Ορμονολογικός εργαστηριακός έλεγχος: η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH), η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH), inhibin B, οιστραδιόλη (E2), αντι-μυλλέριος ορμόνη (AMH), τεστοστερόνη.	Οι άνδρες στην ομάδα υψηλού κινδύνου είχαν, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, υψηλότερα επίπεδα FSH, LH, χαμηλότερη inhibin B & φυσιολογική τεστοστερόνη, ενώ στην ομάδα τυπικού κινδύνου & μέσου κινδύνου, οι ορμονικές τιμές ήταν συγκρίσιμες. Στις γυναίκες, σε όλες τις ομάδες κινδύνου, τα επίπεδα ορμονών ήταν συγκρίσιμα με αυτά της ομάδας ελέγχου. Οι άντρες επιζώντες από ΟΛΛ που υποβλήθηκαν σε πιο εντατική ΧΜΘ εμφανίζουν συμπτώματα διαταραγμένης σπερματογένεσης. Οι γυναίκες, ανεξάρτητα από την ομάδα κινδύνου, μπορεί να αναπτύξουν πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια.
White et al., 2022, Καναδάς	Συγχρονική μελέτη επιζώντων & υγιών μαρτύρων με προ & μετά μετρήσεις.	12 παιδιά (8-18 ετών) επιζώντες ΟΛΛ & 12 υγιείς μάρτυρες	Διερεύνηση αν τα παιδιά που έχουν ολοκληρώσει ΧΜΘ για ΟΛΛ θα επιδεικνύουν αλλοιωμένα ορμονικά πρότυπα ως απόκριση σε ένα αγχογόνο παράγοντα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.	Trier Social Stress Test. Εργαστηριακός ορμονολογικός έλεγχος.	Οι επιζώντες ΟΛΛ παιδικής ηλικίας έχουν παρόμοιες αποκρίσεις στο άγχος με τους υγιείς μάρτυρες, αλλά χαμηλότερη αντιδραστικότητα συμπαθητικού-επινεφριδίων-μυελού.
Latoch et al., 2022, Πολωνία	Συγχρονική πολυκεντρική μελέτη	561 παιδιά, έφηβοι, νεαροί	Διερεύνηση του επιπολασμού των καθυστερημένων επιπτώσεων πολλά χρόνια	Φάκελος ασθενή. Επίσκεψη για επανέλεγχο (follow-up).	Το 13,5% των παιδιών ανέπτυξαν δυσλειτουργία σε ένα όργανο, το 14,8% δυσλειτουργία σε δύο όργανα ή συστήματα, το 15,7% είχαν ανωμαλίες σε

		ενήλικες επιζώντες (195 της ΟΛΛ)	μετά τη θεραπεία του καρκίνου παιδικής ηλικίας	Ερωτηματολόγιο. Φυσική εξέταση. Ανθρωπομετρικές μετρήσεις. Εργαστηριακές εξετάσεις. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).	τρία όργανα & το 39,2% είχε τουλάχιστον τέσσερις ή περισσότερες δυσλειτουργίες. Όταν εφαρμόστηκε θεραπεία (ΧΜΘ, ΑΚΘ & χειρουργική επέμβαση) υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μικρού αναστήματος, διαταραχών ουροποιητικού συστήματος, δυσλειτουργίας θυρεοειδούς, απώλειας ακοής & δερματικά προβλήματα παρατηρήθηκαν.
Al-Kaylani et al., 2022, ΗΠΑ	Συγχρονική μελέτη	63 επιζώντες ΟΛΛ (5-18 ετών)	Διερεύνηση των δημογραφικών & θεραπευτικών παραγόντων που σχετίζονται με τη σχολική επίδοση σε επιζώντες ΟΛΛ παιδικής ηλικίας.	Ερωτηματολόγιο παραγόντων σχετικών με τη θεραπεία	Οι βαθμολογίες των επιζώντων ήταν συγκρίσιμες με τις κρατικές επιδόσεις στην ανάγνωση, τα μαθηματικά & τις επιστήμες. Στη πολυμεταβλητή ανάλυση, η συμμετοχή σε δωρεάν / μειωμένα προγράμματα μεσημεριανού γεύματος συσχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερες βαθμολογίες ανάγνωσης. Η έκθεση σε ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της θεραπείας συσχετίστηκε επίσης με χαμηλότερες βαθμολογίες ανάγνωσης. Η συχνότητα του υπερβολικού βάρους είχε αυξηθεί σημαντικά μέχρι το τέλος της θεραπείας & παρέμεινε κατά την παρακολούθηση. Το αρχικό υπερβολικό βάρος ήταν ο κύριος παράγοντας που συσχετίστηκε με το υπερβολικό βάρος στο τέλος της θεραπείας & της παρακολούθησης.
Barbosa et al., 2022, Βραζιλία	Αναδρομική μελέτη	210 επιζώντες ΟΛΛ (3,1-14,3 ετών)	Διερεύνηση της συχνότητας του υπερβολικού βάρους & των σχετικών παραγόντων σε ΟΛΛ επιζώντες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σύγχρονο πρωτόκολλο.	Φάκελος ασθενή. Διατροφική διάγνωση. Μέτρηση βάρους σώματος.	Η χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD) βρέθηκε στο 24% των επιζώντων, ενώ πολύ χαμηλή BMD ήταν σχετικά σπάνια (8%). Οι επιζώντες μπορεί να μην κινδυνεύουν από πρόωρη οστική απώλεια στη νεαρή ενήλικη ζωή. Ωστόσο, είναι άγνωστο πώς είναι το σενάριο για τη σκελετική μάζα έως ότου οι επιζώντες επιτύχουν μεγαλύτερη ή μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία.
Latoch et al., 2021, Πολωνία	Αναδρομική μελέτη κούρτης	326 παιδιά, έφηβοι & νεαροί ενήλικες επιζώντες (123 της ΟΛΛ)	Διερεύνηση του επιπολασμού & της χαμηλής οστικής πυκνότητας (BMD) σε βραχυχρόνια & μακροχρόνια επιζώντες καρκίνου παιδικής ηλικίας για να καθορίσουν κλινικούς παράγοντες που επηρεάζουν το σκελετό μετά από αντικαρκινική θεραπεία.	Φάκελος ασθενή. Μέτρηση οστικής πυκνότητας.	Η χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD) βρέθηκε στο 24% των επιζώντων, ενώ πολύ χαμηλή BMD ήταν σχετικά σπάνια (8%). Οι επιζώντες μπορεί να μην κινδυνεύουν από πρόωρη οστική απώλεια στη νεαρή ενήλικη ζωή. Ωστόσο, είναι άγνωστο πώς είναι το σενάριο για τη σκελετική μάζα έως ότου οι επιζώντες επιτύχουν μεγαλύτερη ή μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία.
Krocza et al., 2021, Πολωνία	Αναδρομική μελέτη με ομάδα ασθενών & μαρτύρων.	215 επιζώντες ΟΛΛ (παιδιά, έφηβοι, νεαροί ενήλικες) & 72 μάρτυρες	Διερεύνηση των επιπτώσεων στο περιφερικό νευρικό σύστημα στους επιζώντες ΟΛΛ.	Ηλεκτρονευρογραφία (ENG), ηλεκτρομυογραφία (EMG)	Κλινικά συμπτώματα πολυνευροπάθειας στο 47,4% των παιδιών κατά τη διάρκεια θεραπείας με ΟΛΛ & στο 51,6% κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Παρατηρήθηκε αρνητική επίδραση της θεραπείας στις νευροφυσιολογικές παραμέτρους σε όλους τους επιζώντες. Καταγράφηκαν σύνθετες διαταραχές κινητικών

		(νευρολογικοί ασθενείς)			νεύρων, αισθητήριων νεύρων & δυναμικών κινητικών μονάδων. Η κινητική-αισθητηριακή νευροπάθεια ήταν η πιο συχνά εντοπισμένη παθολογία σε όλα τα πρωτόκολλα που αναλύθηκαν. Η επιβλαβής επίδραση της ΑΚΘ παρατηρήθηκε & στα EMG αποτελέσματα.
Abraham et al., 2021, Ινδία	Συγχρονική προοπτική μελέτη	51 επιζώντες ΟΛΛ (εκ των οποίων 20 παιδιά)	Διερεύνηση της νευροψυχολογικής λειτουργίας των μακροχρόνια επιζώντων της ΟΛΛ.	Αξιολόγηση παρατεταμένης προσοχής, εστιασμένης προσοχής, λεκτικής μάθησης, άμεσης ανάκλησης, καθυστερημένης ανάκλησης, λεκτικής μνήμης εργασίας, άμεσου διαστήματος μνήμης, οπτικοδομικής ικανότητας & οπτικοκινητικής ταχύτητας.	Οι ενήλικες επιζώντες είχαν ελλείμματα στην άμεση μνήμη, τη λεκτική μάθηση, την άμεση ανάκληση, την οπτικοδομική ικανότητα & την οπτικοκινητική ταχύτητα. Οι έφηβοι επιζώντες είχαν ελλείμματα στην άμεση μνήμη & στη λεκτική μνήμη εργασίας. Οι επιζώντες ηλικίας >8 ετών κατά τη διάγνωση είχαν καλύτερη εστιασμένη προσοχή & λεκτική μνήμη εργασίας, ενώ όσοι είχαν διαγνωστεί σε ηλικία <8 ετών είχαν καλύτερη οπτικοδομική ικανότητα. Όσοι είχαν μεγαλύτερη επιβίωση είχαν καλύτερη λεκτική μνήμη εργασίας. Σε σύγκριση με τον πληθυσμό αναφοράς, οι βαθμολογίες για τη σωματική υγεία & τις κοινωνικές σχέσεις για τους γονείς των επιζώντων ΟΛΛ ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε αντίθεση με τις βαθμολογίες για τη ψυχολογική υγεία που ήταν σημαντικά υψηλότερες. Ακόμα κι αν τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την υγεία & τον καρκίνο συσχετίστηκαν με την QoL των γονέων σε ορισμένες διαστάσεις, ο μόνος παράγοντας που σχετίζεται με καθεμία από τις 3 διαστάσεις (κοινωνικές σχέσεις, σωματική υγεία & ψυχολογική) στην πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν η οικονομική κατάσταση του γονέα.
Vercasson et al., 2020, Γαλλία	Προοπτική πολυκεντρική μελέτη	487 παιδιά επιζώντες (429 της ΟΛΛ) & 487 γονείς	Διερεύνηση της QoL των γονέων επιζώντων ΟΛΛ παιδικής ηλικίας σε σύγκριση με τα πρότυπα πληθυσμού για να εντοπίσουν τους καθοριστικούς παράγοντες της μακροπρόθεσμης QoL των γονέων.	Φάκελος ασθενή. WHOQOL-BREF Questionnaire.	Έως 67% των επιζώντων είχαν πτώση σωματικής δραστηριότητας. Η CRF τους μειώθηκε σχεδόν κατά 16% σε σχέση με την προβλεπόμενη μέγιστη κατανάλωση O <sub>2</sub> . Σχεδόν τα 3/4 των επιζώντων πέρασαν >2 ώρες/ημέρα σε καθιστικές δραστηριότητες. Οι ενήλικες επιζώντες που έλαβαν υψηλές δόσεις ανθρακυκλινών & εκείνοι που έλαβαν ΑΚΘ είχαν μειωμένες πιθανότητες να περάσουν ≥2 ώρες/ημέρα σε καθιστικές
Lemay et al., 2020, Καναδάς	Αναδρομική μελέτη	224 παιδιά, έφηβοι νεαροί ενήλικες (10-41 ετών) επιζώντες ΟΛΛ	Διερεύνηση των επίπεδων καρδιοαναπνευστικής ικανότητας (CRF) των επιζώντων ΟΛΛ.	Ανθρωπομετρικές μετρήσεις. Εκτίμηση CRF. Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire. Tecumseh Self-Administered Occupational Physical Activity Questionnaire.	

Chan et al., 2019, Κίνα	Αναδρομική μελέτη	233 επιζώντες <18 ετών (138 της ΟΛΛ)	Διερεύνηση της συχνότητας & της φύσης των ενδοκρινικών επιπλοκών μεταξύ των επιζώντων παιδικών όγκων του εγκεφάλου & ΟΛΛ παιδικής ηλικίας.	Εκτίμηση ωρών ύπνου.  Φάκελος ασθενή (επιδημιολογικά, κλινικά, εργαστηριακά δεδομένα)	δραστηριότητες. Οι επιζώντες, ιδιαίτερα τα παιδιά, δεν ήταν αρκετά δραστήριοι & είχαν μειωμένη CRF.  Το 33,5% είχαν τουλάχιστον 1 ενδοκρινική επιπλοκή & το 25,4% είχαν >1. Ο υποθυρεοειδισμός ήταν η πιο συχνή επιπλοκή, ακολουθούμενος από τον υπογοναδισμό. Η κρανιακή ΑΚΘ ήταν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου ενδοκρινοπάθειας. Η ΑΚΘ φάνηκε να είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου.
----------------------------	----------------------	---	---	---	--

Οι Schulte et al., το 2022, διερεύνησαν τις ομαδικές διαφορές στην κοινωνική προσαρμογή σε επιζώντες παιδικής ΟΛΛ σε σύγκριση με τα αδέλφια που επιβίωσαν, προσδιόρισαν τους προγνωστικούς παράγοντες κοινωνικής προσαρμογής που σχετίζονται με τη νόσο στους επιζώντες, και διερεύνησαν εάν η εκτελεστική λειτουργία εξηγούσε διαφορές στην κοινωνική προσαρμογή μεταξύ των ομάδων και μεταξύ των προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με ασθένειες. Οι γονείς ανέφεραν ότι οι επιζώντες είχαν σημαντικά χειρότερη κοινωνική προσαρμογή σε σύγκριση με τους ελέγχους ( $b = 6,34$ ,  $p = 0,004$ ), αλλά όχι τα αδέλφια που επιβίωσαν. Μεταξύ των επιζώντων, ο μεγαλύτερος χρόνος εκτός θεραπείας ( $b = 2,06$ ,  $p = 0,058$ ) και η φτωχότερη εκτελεστική λειτουργία ( $b = 0,42$ ,  $p = 0,006$ ) συνδέθηκαν με χειρότερη κοινωνική προσαρμογή. Η εκτελεστική λειτουργία δε μεσολάβησε διαφορές στην κοινωνική απόσυρση μεταξύ των επιζώντων και της ομάδας ελέγχου ή στη σχέση μεταξύ του χρόνου άδειας θεραπείας και της κοινωνικής απόσυρσης μεταξύ των επιζώντων (Schulte et al., 2022).

Οι Rossi et al., το 2022, διερεύνησαν τη γονιμότητα των μακροχρόνια επιζώντων ανδρών και γυναικών από ΟΛΛ παιδικής ηλικίας. Από αυτούς που προσπάθησαν να κάνουν παιδιά, το 75% των γυναικών και το 69% των ανδρών τα κατάφεραν, σε σύγκριση με το 72% και το 61% των μαρτύρων, αντίστοιχα. Αυτές οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ( $P = 0,73$  για τις γυναίκες και  $P = 0,50$  για τους άνδρες). Συνολικά, τα αποτελέσματα γονιμότητας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ επιζώντων και μαρτύρων, εκτός από το ότι υψηλότερο ποσοστό αποβολών σημειώθηκε σε συντρόφους ανδρών επιζώντων (28,1% vs 5,9%,  $P = 0,021$ ). Μεταξύ των γυναικών που επιβίωσαν, μια μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση (10-17 ετών) συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο προβλημάτων εγκυμοσύνης (OR 5,61,  $P = 0,046$ ) (Rossi et al., 2022).

Οι Chandrasekaran et al., το 2021, διερεύνησαν την παρουσία χαρακτηριστικών πρόωρης οφθαλμικής γήρανσης σε επιζώντες παιδιατρικού καρκίνου, ειδικά σε επιζώντες από ΟΛΛ. Οι επιζώντες ΟΛΛ παιδικής ηλικίας επέδειξαν σημαντικές διαφορές στο πλάτος προσαρμογής, στο χρόνο κύκλου της κόρης και στο χρόνο διάλυσης των δακρύων σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ταιριάζουν με την ηλικία. Οι επιζώντες είχαν χαμηλότερο διάμεσο (IQR) πλάτος προσαρμογής σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (11,0 D [9,0-13,0] vs 12,0 D [10,5-15],  $p = 0,045$ ). Οι επιζώντες έδειξαν επίσης μεγαλύτερη διάμεσο (IQR) χρόνου κύκλου της κόρης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (931,00 msec (857,00-1063,00) vs 875,50 msec (825,75-966,00),  $p = 0,024$ ). Επιπλέον, η διάμεσος (IQR) χρόνου διάλυσης των δακρύων ήταν χειρότερη στους επιζώντες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (9 sec [6-13] vs 11 sec [10-15],  $p = 0,001$ ). Οι επιζώντες της παιδικής ηλικίας ΟΛΛ επιδεικνύουν χαρακτηριστικά πρόωρης οφθαλμικής γήρανσης σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ταιριάζουν με την ηλικία και μπορεί να επωφεληθούν από τις οφθαλμικές εξετάσεις ως μέρος του συνήθους ελέγχου

καθυστερημένων επιπτώσεων για τον εντοπισμό οφθαλμικών νοσηροτήτων που σχετίζονται με την ηλικία (Chandrasekaran et al., 2021).

Οι Bøhn et al., το 2021, διερεύνησαν το τρόπο ζωής σε δείγμα πληθυσμού μακροχρόνια ( $\geq 5$  ετών από τη διάγνωση) νεαρών ενηλίκων επιζώντων από καρκίνο, τους παράγοντες που σχετίζονται με τη μη τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών για το τρόπο ζωής, για τη σωματική δραστηριότητα (PA), το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και το κάπνισμα. Το 44% δεν πληρούσαν τις κατευθυντήριες γραμμές της PA, το 50% ανέφερε ΔΜΣ  $\geq 25$  και το 20% κάπνιζε, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαγνωστικών ομάδων. Το αρσενικό φύλο, η εκπαίδευση  $\leq 13$  έτη, η συνοσηρότητα, το λεμφοίδημα, ο πόνος, η χρόνια κόπωση και τα συμπτώματα κατάθλιψης συσχετίστηκαν με τη μη τήρηση μεμονωμένων ή/και αυξανόμενο αριθμό κατευθυντήριων οδηγιών για το τρόπο ζωής. Ένα μεγάλο ποσοστό των μακροχρόνια επιζώντων νεαρών ενηλίκων από καρκίνο δεν πληρούν τις οδηγίες του τρόπου ζωής για PA, ΔΜΣ ή/και κάπνισμα (Bøhn et al., 2021).

Οι Stefancin et al., το 2020, διερεύνησαν τη νευρική συσχέτιση της λειτουργίας της μνήμης εργασίας με τη ΧΜΘ σε επιζώντες παιδικού καρκίνου χρησιμοποιώντας ανάλυση λειτουργικής MRI (fMRI). Οι ασθενείς έδωσαν περισσότερες εσφαλμένες απαντήσεις ( $p < 0,05$ ), περισσότερες αποκρίσεις ( $p < 0,05$ ) και μεγαλύτερους χρόνους απόκρισης ( $p < 0,05$ ) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Οι σωστές αποκρίσεις προκάλεσαν σημαντικά χαμηλότερες αποκρίσεις BOLD στο οπίσθιο κύκλωμα για τους επιζώντες παιδικού καρκίνου σε σύγκριση με τους μάρτυρες ( $p < 0,05$ ). Οι λανθασμένες αποκρίσεις δημιούργησαν σημαντικά μεγαλύτερες αποκρίσεις BOLD στη γωνιακή έλικα σε επιζώντες ( $p < 0,05$ ) και καμία δοκιμή απόκρισης δε δημιούργησε μεγαλύτερες αποκρίσεις BOLD εντός του ανώτερου βρεγματικού λοβού ( $p < 0,05$ ) σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Η εξασθένηση της μνήμης εργασίας φαίνεται να οφείλεται σε αδυναμία χειρισμού πληροφοριών και ανάκτησης πληροφοριών από τη μνήμη (Stefancin et al., 2020).

Οι Krawczuk-Rybak et al., το 2019, διερεύνησαν τους ορμονικούς δείκτες της γοναδικής λειτουργίας σε εφήβους που επέζησαν από ΟΛΛ παιδικής ηλικίας με διαφορετικά επίπεδα επιθετικότητας. Αξιολόγησαν τη θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH), την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) και την inhibin B σε ολόκληρη την ομάδα, τη τεστοστερόνη στους άνδρες και την E2 και την αντι-Müllerian ορμόνη (AMH) στις γυναίκες. Οι άνδρες που ταξινομήθηκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου παρουσίασαν, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, υψηλότερα επίπεδα FSH, LH, χαμηλότερη inhibin B και φυσιολογική τεστοστερόνη, ενώ στην ομάδα τυπικού κινδύνου και μέσου κινδύνου, οι ορμονικές τιμές ήταν συγκρίσιμες με την ομάδα ελέγχου. Στις γυναίκες, σε όλες τις ομάδες κινδύνου, τα επίπεδα της FSH, LH, E2 και inhibin B ήταν συγκρίσιμα με

τα επίπεδα της ομάδας ελέγχου, αλλά τα μέσα επίπεδα AMH ήταν ελαφρώς χαμηλότερα. Δεν παρατηρήθηκε η επίδραση της προφυλακτικής κρανιακής ακτινοβολίας (12 ή 18 Gy) ή του χρόνου θεραπείας (πριν vs κατά τη διάρκεια της εφηβείας) στα επίπεδα ορμονών. Στις γυναίκες, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του χρονικού διαστήματος μετά το τέλος της θεραπείας και των επιπέδων AMH. Οι άντρες επιζώντες από ΟΛΛ που υποβλήθηκαν σε πιο εντατική ΧΜΘ εμφανίζουν συμπτώματα διαταραγμένης σπερματογένεσης και πρέπει να παρακολουθούνται στο μέλλον. Οι γυναίκες, ανεξάρτητα από την ομάδα κινδύνου, μπορεί να αναπτύξουν πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια και θα πρέπει να ενημερώνονται για την επίδραση της θεραπείας στη λειτουργία των γονάδων (Krawczuk-Rybak et al., 2019).

Οι White et al., το 2022, διερεύνησαν αν τα παιδιά που έχουν ολοκληρώσει ΧΜΘ για ΟΛΛ θα επιδεικνύουν αλλοιωμένα ορμονικά πρότυπα ως απόκριση σε ένα αγχογόνο παράγοντα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων έδειξε ότι η τιμή αναφοράς για την ιντερλευκίνη [IL]-8 ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα των επιζώντων vs των μαρτύρων (επιζώντες: 89,9, 40,1–544,9 pg ml<sup>-1</sup>, μάρτυρες: 30,7, 5,6–241,9 pg ml<sup>-1</sup>, p=0.001) όπως ήταν και η υψηλότερη τιμή (IL-8) (επιζώντες: 147,1, 71,6–1177,6 pg ml<sup>-1</sup>, μάρτυρες: 75,5, 28,6–698,6 pg ml<sup>-1</sup>). Η μέγιστη συγκέντρωση άλφα-αμυλάσης του σάλιου (sAA) ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα που επιβίωσε (επιζώντες: 69,3, 19,4–195,5 U ml<sup>-1</sup>, μάρτυρες: 91,2, 27,7–213,7 U ml<sup>-1</sup>, p=0,04). Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA αποκάλυψαν σημαντικές κύριες επιδράσεις για το χρόνο στην κορτιζόλη ( $F_{(2,35, 50,81)}=5,9$ , p<0.01), sAA ( $F_{(1,56,33,17)}=6,6$ , p<0.01), τις αξιολογήσεις άγχους ( $F_{(3,42,88,14)}=53,4$ , p<0,001) και τον καρδιακό ρυθμό ( $F_{(8,83)}=16,8$ , p<0.05). Σημαντικές κύριες επιδράσεις για την ομάδα παρατηρήθηκαν για την IL-8 ( $F_{(1,23)}=8.2$ , p<0.01) και τον παράγοντα νέκρωσης όγκου-α ( $F_{(1,23)}=6.8$ , p<0.05). Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι όλοι οι επιζώντες ΟΛΛ παιδικής ηλικίας έχουν παρόμοιες αποκρίσεις στο άγχος με τους υγιείς μάρτυρες, αλλά χαμηλότερη αντιδραστικότητα συμπαθητικού-επινεφριδίων-μυελού. Ως εκ τούτου, η ρύθμιση του άγχους μπορεί να παρουσιάσει μια οδό που διαμορφώνει μακροπρόθεσμα την υγεία σε αυτό τον πληθυσμό (White et al., 2022).

Οι Latoch et al., το 2022, διερεύνησαν τον επιπολασμό των καθυστερημένων επιπτώσεων πολλά χρόνια μετά τη θεραπεία του καρκίνου παιδικής ηλικίας. Από όλους τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, μόνο 94 (16,8%) είχαν φυσιολογική λειτουργία όλων των οργάνων. Εβδομήντα έξι (13,5%) παιδιά ανέπτυξαν δυσλειτουργία σε ένα όργανο, άλλα 83 (14,8%) είχαν συμπτώματα ή παράπονα που υποδηλώνουν δυσλειτουργία σε δύο όργανα ή συστήματα, 88 (15,7%) είχαν ανωμαλίες σε τρία όργανα και 220 (39,2%) είχε τουλάχιστον τέσσερις ή περισσότερες δυσλειτουργίες. Σε ολόκληρη την ομάδα μελέτης, οι δυσλειτουργίες συχνότερα



(>20% των περιπτώσεων) αφορούσαν τα ακόλουθα όργανα/συστήματα: κυκλοφορικό – 21,8%, ουροποιητικό – 30,8%, γαστρεντερικό – 20,8%, ανοσοποιητικό – 23,5%, όραση – 20,7%, ακοή – 21,8% και στοματική και μασητική δυσλειτουργία – 26,9%. Δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στη δυσλειτουργία οργάνων μεταξύ των παιδιών που διαγνώστηκαν ηλικίας <1 έτους και εκείνων που διαγνώστηκαν σε ηλικία 1-3 ετών, εκτός από τη χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών του θυρεοειδούς ( $p = 0,007$ ) και τον υψηλότερο επιπολασμό ηπατικής δυσλειτουργίας σε νεότερους ασθενείς. Στην υποομάδα με μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης (>10 έτη) συχνότερες ήταν οι ανωμαλίες του θυρεοειδούς ( $p = 0,019$ ), η ανδρική ( $p = 0,002$ ) και η γυναικεία ( $p = 0,026$ ) δυσλειτουργία των γονάδων, καθώς και τα μυοσκελετικά προβλήματα ( $p < 0,001$ ). Μεταξύ των ατόμων που έλαβαν ΑΚΘ σε σύγκριση με αυτά που δεν έλαβαν, το χαμηλό ανάστημα ( $p = 0,001$ ) και η δυσλειτουργία των ακόλουθων συστημάτων/οργάνων – κυκλοφορικό ( $p = 0,049$ ), ουροποιητικό ( $p = 0,012$ ), θυρεοειδής αδένας ( $p < 0,0001$ ), νευρικό ( $p = 0,007$ ), ανοσολογικό ( $p = 0,002$ ), ήπαρ ( $p = 0,03$ ), οδοντικές ή μασητικές δυσκολίες ( $p = 0,001$ ), ακοή ( $p = 0,001$ ) και μυοσκελετικό ( $p = 0,026$ ) αναφέρθηκαν συχνότερα. Όταν εφαρμόστηκε πολυτροπική θεραπεία (ΧΜΘ, ΑΚΘ και χειρουργική επέμβαση) υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μικρού αναστήματος ( $p = 0,007$ ), διαταραχών του ουροποιητικού συστήματος ( $p < 0,0001$ ), δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς ( $p < 0,0001$ ), απώλειας ακοής ( $p < 0,0001$ ), και δερματικά προβλήματα ( $p = 0,031$ ), παρατηρήθηκαν (Latoch et al., 2022).

Οι Al-Kaylani et al., το 2022, διερεύνησαν τους δημογραφικούς και θεραπευτικούς παράγοντες που σχετίζονται με τη σχολική επίδοση σε επιζώντες ΟΛΛ παιδικής ηλικίας. Οι βαθμολογίες των επιζώντων της ΟΛΛ ήταν συγκρίσιμες με τις κρατικές επιδόσεις στην ανάγνωση, τα μαθηματικά και τις επιστήμες. Στη πολυμεταβλητή ανάλυση, η συμμετοχή σε δωρεάν/μειωμένα προγράμματα μεσημεριανού γεύματος συσχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερες βαθμολογίες ανάγνωσης ( $\beta = -12,52$ , 95% CI -22,26: -2,77,  $p = 0,01$ ). Η έκθεση σε ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της θεραπείας συσχετίστηκε επίσης με χαμηλότερες βαθμολογίες δοκιμασίας ανάγνωσης ( $\beta = -30,81$ , 95% CI -52,00: -9,62,  $p = 0,01$ ). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των δημογραφικών στοιχείων και των παραμέτρων θεραπείας για τις βαθμολογίες των μαθηματικών και των φυσικών εξετάσεων. Οι επιζώντες με χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση και όσοι εκτίθενται σε ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την έγκαιρη παρακολούθηση και παρέμβαση για τη μεγιστοποίηση της ακαδημαϊκής επιτυχίας (Al-Kaylani et al., 2022).

Οι Barbosa et al., το 2022, διερεύνησαν τη συχνότητα του υπερβολικού βάρους & των σχετικών παραγόντων σε ΟΛΛ επιζώντες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σύγχρονο πρωτόκολλο. Η διατροφική διάγνωση βασίστηκε σε z-scores του ύψους για την ηλικία (H/AZ) και του δείκτη μάζας σώματος για την ηλικία (ΔΜΣ/AZ) για άνδρες και γυναίκες που παρέχονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Το H/AZ μειώθηκε και ο ΔΜΣ/AZ αυξήθηκε μεταξύ της έναρξης και του τέλους της θεραπείας, ακολουθούμενο από ενημερωμένο H/AZ κατά την παρακολούθηση. Ο επιπολασμός του υπερβολικού βάρους στις τρεις περιπτώσεις ήταν 24,3%, 38,3 και 43,3% αντίστοιχα. Το αρχικό υπερβολικό βάρος (OR: 12,2; 95% CI: 5,5-27,0) και η ομάδα κινδύνου ΟΛΛ (OR: 2,89; 95% CI: 1,1-7,6) συνδέθηκαν ανεξάρτητα με το υπερβολικό βάρος στο τέλος της θεραπείας, ενώ το αρχικό υπερβολικό βάρος (OR: 8,50; 95% CI: 3,93-18,40) και η γραμμική ανάπτυξη (OR: 2,02; 95% CI: 1,05-3,88) συνδέθηκαν ανεξάρτητα με το υπερβολικό βάρος κατά την παρακολούθηση. Η συχνότητα του υπερβολικού βάρους είχε αυξηθεί σημαντικά μέχρι το τέλος της θεραπείας και παρέμεινε κατά την παρακολούθηση. Το αρχικό υπερβολικό βάρος ήταν ο κύριος παράγοντας που συσχετίστηκε με το υπερβολικό βάρος στο τέλος της θεραπείας και της παρακολούθησης (Barbosa et al., 2022).

Οι Latoch et al., το 2021, διερεύνησαν τον επιπολασμό και τη χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD) σε βραχυχρόνια και μακροχρόνια επιζώντες καρκίνου παιδικής ηλικίας για να καθορίσουν κλινικούς παράγοντες που επηρεάζουν το σκελετό μετά από αντικαρκινική θεραπεία. Η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν 7,27 έτη (εύρος, 4,4–10,6). Ο διάμεσος χρόνος μεταξύ του τέλους της θεραπείας και της απορρόφηση ακτίνων X διπλής ενέργειας ήταν 6,12 (εύρος, 4,0–22,0). Η χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD) βρέθηκε στο 24% των επιζώντων καρκίνου παιδικής ηλικίας, ενώ πολύ χαμηλή BMD ήταν σχετικά σπάνια (8%). Με βάση την πολυπαραγοντική ανάλυση, τα ακόλουθα συσχετίστηκαν σημαντικά με χαμηλή απορρόφηση ακτίνων X διπλής ενέργειας στην παρακολούθηση: μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (OR 3,13, 95% CI 1,02–9,63), ΑΚΘ κεφαλής και τραχήλου (OR 2,54, 95% CI 1,32–4,90), και σωματικό βάρος κάτω από τη τυπική αναφορά (OR 3,57, 95% CI 1,24–10,23). Οι επιζώντες καρκίνου παιδικής ηλικίας μπορεί να μη κινδυνεύουν από πρόωρη οστική απώλεια στη νεαρή ενήλικη ζωή. Ωστόσο, είναι άγνωστο πώς είναι το σενάριο για σκελετική μάζα έως ότου οι επιζώντες καρκίνου παιδικής ηλικίας επιτύχουν μεγαλύτερη ή μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία (Latoch et al., 2021).

Οι Krocza et al., το 2021, διερεύνησαν τις επιπτώσεις στο περιφερικό νευρικό σύστημα στους επιζώντες ΟΛΛ παιδικής ηλικίας. Κλινικά συμπτώματα πολυνευροπάθειας παρατηρήθηκαν σε 102 (47,4%) παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ΟΛΛ και σε 111 (51,6%) κατά τη

διάρκεια της παρακολούθησης. Τη στιγμή της θεραπείας, πολυνευροπάθεια διαγνώστηκε σε 57,8% συμμετέχοντες από την ομάδα που χρησιμοποίησε πρωτόκολλα Νέας Υόρκης (NY), 35,9% συμμετέχοντες από την ομάδα που χρησιμοποίησε προηγούμενα τροποποιημένα πρωτόκολλα Βερολίνου-Φρανκφούρτης-Münster (pBFM) και 50,0% συμμετέχοντες από την ομάδα που χρησιμοποίησε πρωτόκολλο BFM95 ( $p = 0,145$ ). Μια σημαντικά υψηλότερη συχνότητα πολυνευροπάθειας παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια παρακολούθησης στην ομάδα NY (68,9%,  $p < 0,001$  vs pBFM,  $p = 0,002$  vs BFM95). Η πιο συχνή ανωμαλία σε όλα τα πρωτόκολλα ήταν η απομυελίνωση (NY: 44,4%, pBFM: 59,4%, BFM95: 41,5%), σε αντίθεση με τις λιγότερο συχνά καταγεγραμμένες μεμονωμένες αξονικές αλλαγές. Παρατηρήθηκε η αρνητική επίδραση της ογκολογικής θεραπείας στις νευροφυσιολογικές παραμέτρους σε όλους τους επιζώντες. Καταγράφηκαν σύνθετες διαταραχές κινητικών νεύρων, αισθητήριων νεύρων και δυναμικών κινητικών μονάδων. Η κινητική-αισθητηριακή νευροπάθεια ήταν η πιο συχνά εντοπισμένη παθολογία σε όλα τα πρωτόκολλα που αναλύθηκαν. Η επιβλαβής επίδραση της ΑΚΘ παρατηρήθηκε και στα ηλεκτρομυογραφικά αποτελέσματα (Krocicka et al., 2021).

Οι Abraham et al., το 2021, διερεύνησαν τη νευροψυχολογική λειτουργία των μακροχρόνια επιζώντων της ΟΛΛ παιδικής ηλικίας. Οι ενήλικες επιζώντες ( $n = 31$ ) βρέθηκαν να έχουν ελλείμματα στην άμεση μνήμη, τη λεκτική μάθηση, την άμεση ανάκληση, την οπτικοδομική ικανότητα και την οπτικοκινητική ταχύτητα. Οι έφηβοι που επιβίωσαν ( $n = 20$ ) βρέθηκαν να έχουν ελλείμματα στην άμεση μνήμη και στη λεκτική μνήμη εργασίας. Οι επιζώντες ηλικίας  $>8$  ετών κατά τη διάγνωση είχαν καλύτερη εστιασμένη προσοχή και λεκτική μνήμη εργασίας, ενώ όσοι είχαν διαγνωστεί σε ηλικία  $<8$  ετών είχαν καλύτερη οπτικοδομική ικανότητα. Όσοι είχαν μεγαλύτερη επιβίωση είχαν καλύτερη λεκτική μνήμη εργασίας (Abraham et al., 2021).

Οι Vercasson et al., το 2020, διερεύνησαν την QoL των γονέων επιζώντων ΟΛΛ παιδικής ηλικίας σε σύγκριση με τα πρότυπα πληθυσμού για να εντοπίσουν τους καθοριστικούς παράγοντες της μακροπρόθεσμης QoL των γονέων. Σε σύγκριση με τον πληθυσμό αναφοράς, οι βαθμολογίες για τη σωματική υγεία και τις κοινωνικές σχέσεις για τους γονείς των επιζώντων ΟΛΛ παιδικής ηλικίας ήταν σημαντικά χαμηλότερες ( $P < 0,001$ , μέγεθος επίδρασης = 0,24 και  $P < 0,001$ , μέγεθος επίδρασης = 0,29, αντίστοιχα) σε αντίθεση με τις βαθμολογίες για τη ψυχολογική υγεία που ήταν σημαντικά υψηλότερες ( $P < 0,001$ , μέγεθος επίδρασης = 0,29). Ακόμα κι αν τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την υγεία και τον καρκίνο συσχετίστηκαν με την QoL των γονέων σε ορισμένες διαστάσεις, ο μόνος παράγοντας που σχετίζεται με καθεμία από τις τρεις διαστάσεις (κοινωνικές σχέσεις, σωματική υγεία και ψυχολογική) στην πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν η οικονομική κατάσταση του γονέα (Vercasson et al., 2020).

Οι Lemay et al., το 2020, διερεύνησαν τα επίπεδα καρδιοαναπνευστικής ικανότητας (CRF) των επιζώντων ΟΛΛ παιδικής ηλικίας. Έως και 67% των επιζώντων (84% <18 ετών και 60% >18 ετών) δεν πληρούσαν τις οδηγίες σωματικής δραστηριότητας. Η CRF τους μειώθηκε σχεδόν κατά 16% σε σχέση με την προβλεπόμενη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO<sub>2</sub>peak). Σχεδόν τα 3/4 των επιζώντων (70% <18 ετών και 76% >18 ετών) πέρασαν >2 ώρες/ημέρα σε καθιστικές δραστηριότητες. Οι ενήλικες επιζώντες που έλαβαν υψηλές δόσεις ανθρακυκλινών και εκείνοι που έλαβαν ΑΚΘ είχαν μειωμένες πιθανότητες να περάσουν ≥2 ώρες/ημέρα σε καθιστικές δραστηριότητες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι επιζώντες, ιδιαίτερα τα παιδιά, δεν ήταν αρκετά δραστήριοι και είχαν μειωμένη CRF (Lemay et al., 2020).

Οι Chan et al., το 2019, διερεύνησαν τη συχνότητα και τη φύση των ενδοκρινικών επιπλοκών μεταξύ των επιζώντων παιδικών όγκων του εγκεφάλου και ΟΛΛ παιδικής ηλικίας. Εβδομήντα οκτώ ασθενείς (33,5%) είχαν τουλάχιστον μία ενδοκρινική επιπλοκή και 57 (25,4%) είχαν περισσότερες από μία ενδοκρινικές επιπλοκές. Ο υποθυρεοειδισμός (n=45) ήταν η πιο συχνή επιπλοκή, ακολουθούμενος από τον υπογοναδισμό (n=40). Η κρανιακή ΑΚΘ ήταν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου ενδοκρινοπάθειας. Η ΑΚΘ φάνηκε να είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου (Chan et al., 2019).

## Συζήτηση

Τα άρθρα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι οι απότερες επιπλοκές της θεραπείας της ΟΛΛ στους επιζώντες αφορούν τη χειρότερη κοινωνική προσαρμογή, το μεγαλύτερο κίνδυνο προβλημάτων εγκυμοσύνης και ποσοστό αποβολών σε συντρόφους ανδρών επιζώντων, την πρόωρη οφθαλμική γήρανση, τη μη συμμόρφωση με τις οδηγίες για το τρόπο ζωής, φυσική δραστηριότητα, διατροφή, κάπνισμα, τις διαταραχές μνήμης, τις διαταραχές σπερματογένεσης και την πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, το άγχος, το μικρό ανάστημα και διαταραχές ουροποιητικού συστήματος, θυρεοειδούς, ακοής & δερματικά προβλήματα, τις χαμηλότερες σχολικές επιδόσεις, το υπερβολικό σωματικό βάρος, την πιθανή πρόωρη οστική απώλεια, την κινητική-αισθητηριακή νευροπάθεια, το μεγαλύτερο κίνδυνο ενδοκρिनοπάθειας.

Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι το 35% των επιζώντων από καρκίνο θα συνεχίσει να εμφανίζει γνωστική δυσλειτουργία τους μήνες ή τα χρόνια που ακολουθούν τη θεραπεία που ποικίλλει ανάλογα με την ένταση της θεραπείας. Διαταραχή στην κρίση αναφέρθηκε στο 25% των ασθενών 5 ή περισσότερα χρόνια μετά τη διάγνωση. Έως και το 17% των ασθενών που επιβίωσαν από καρκίνο εμφανίζουν απότερες επιπτώσεις στην όραση με σημαντική τη συμβολή της ΑΚΘ σε αυτές. Τα παιδιά που επιβίωσαν από αρχέγονο νευροεξωδερμικό όγκο του ΚΝΣ είχαν υψηλότερη συχνότητα απότερων επιπτώσεων της θεραπείας του καρκίνου στην ακοή (7%). Οι ενδοκρινικές απότερες επιπτώσεις είναι κοινές μετά από θεραπεία του καρκίνου και παρατηρούνται στο 40% περίπου των ασθενών. Οι απότερες επιπτώσεις της θεραπείας του καρκίνου στη σεξουαλικότητα και στη γονιμότητα μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρά συμπτώματα. Πιο συγκεκριμένα η φαίνεται να υπάρχουν σημαντικά ελλείμματα γονιμότητας σε επιζώντες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κρανιακή ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία για παιδική λευχαιμία (Karalexi et al., 2023). Ο επιπολασμός των σεξουαλικών ενοχλήσεων κυμαίνεται από 30-100% των επιζώντων από καρκίνο του μαστού. Η θεραπεία του καρκίνου μπορεί να οδηγήσει σε απότερες επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα. Η συναισθηματική δυσφορία, το άγχος και η κατάθλιψη, είναι ο κοινός παράγοντας που συσχετίζεται με την QoL μεταξύ των επιζώντων από καρκίνο (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

Παράλληλα οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις για τη φροντίδα των απότερων επιπτώσεων του καρκίνου στους επιζώντες περιλαμβάνουν την αγωγή υγείας, την αξιολόγηση του κινδύνου των ασθενών, τη διαχείριση της φροντίδας των επιζώντων, το συντονισμό της φροντίδας, τη μείωση της αβεβαιότητας και τη διαχείριση συμπτωμάτων, την κοινωνική υποστήριξη, την προαγωγή της συναισθηματικής υγείας και ευημερίας, τη διαχείριση της διαταραχής της εικόνας του σώματος των επιζώντων, την ανάπτυξη δεξιοτήτων αυτοφροντίδας, την εφαρμογή

συμπληρωματικών θεραπειών, την υιοθέτηση συμπεριφορών υγείας και υγιεινού τρόπου ζωής (Γκοβίνα & Κωνσταντινίδης, 2019).

### **Περιορισμοί**

Οι περιορισμοί της μελέτης αφορούν το μικρό αριθμό των σχετικών άρθρων, τα άρθρα που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν δημοσιευμένα μόνο στην αγγλική γλώσσα, σε ορισμένα άρθρα υπάρχει μικρός αριθμός συμμετεχόντων, τα περισσότερα άρθρα αφορούσαν μονοκεντρικές μελέτες και η συμμετοχή ήταν εθελοντική.

### **Συμπεράσματα**

Είναι πολλαπλές και σημαντικές οι απόψεις επιπτώσεις της θεραπείας στους επιζώντες της ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας και η μεγαλύτερη σε βάθος διερεύνησή τους θα συμβάλει στην ανάδειξη των παραγόντων που σχετίζονται με αυτές και θα παρέχει ισχυρές ενδείξεις για την πρόληψη και αντιμετώπισή τους.

# Long-term and late-term effects of treatment in survivors of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review

## Abstract

Kavoura Athina

**Introduction:** Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) has long-lasting effects on survivors.

**Purpose:** The purpose of the study was to investigate the long-term and late-term effects of treatment in survivors of childhood ALL.

**Methodology:** Systematic literature review using keywords: acute lymphoblastic leukemia, survivors, long term effects, late term effects, in international bibliographic databases (PubMed, Scopus) as well as synonyms and combinations of the terms. The PICOS procedure and the PRISMA methodology were used as evaluative criteria for the inclusion of articles in the study. The inclusion criteria for articles in the study were: to be research studies, published from 2019-2023, investigating the long-term effects of treatment in survivors of childhood ALL, published in English-language scientific journals;

**Results:** Distant complications of ALL treatment in survivors include social adjustment, pregnancy problems, premature ocular aging, non-adherence to lifestyle guidelines, memory, spermatogenesis and premature ovarian failure disorders, anxiety, short stature and disorders of the urinary system, thyroid, hearing & skin problems, school performance, body weight, motor-sensory neuropathy, endocrinopathy.

**Conclusions:** The long-term effects of treatment in survivors of childhood ALL are multiple and significant, and their more in-depth investigation will help highlight the factors associated with them and provide strong evidence for their prevention and treatment.

## **Βιβλιογραφία**

- Abdelhamid, H. N., & Valencia, L. (2019). Nanocellulose leaf-like zeolitic imidazolate framework (ZIF-L) foams for selective capture of carbon dioxide. *Carbohydrate polymers*, 213, 338-345.
- Abraham, J., Veeraiah, S., & Radhakrishnan, V. (2021). Neuropsychological functioning in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: A prospective cross-sectional study. *Cancer Research, Statistics, and Treatment*, 4(1), 19-28.
- Al-Kaylani, H. M., Reasoner, E. E., Loeffler, B. T., Mott, S. L., Madasu, S., Liu, A., ... & van der Plas, E. (2022). Characterizing academic performance in pediatric acute lymphoblastic leukemia with population-based achievement tests. *Cancer Reports*, 5(9), e1560.
- Al-Mahayri, Z. N., AlAhmad, M. M., & Ali, B. R. (2021). Long-term effects of pediatric acute lymphoblastic leukemia chemotherapy: can recent findings inform old strategies?. *Frontiers in Oncology*, 11, 710163.
- Alvarnas, J. C., Brown, P. A., Aoun, P., Ballen, K. K., Barta, S. K., Borate, U. (2015). Acute lymphoid leukemia (version 2.2015). *Natl Comprehens Cancer Netw*, 13: 1240–1279.
- Armenian, P., Vo, K. T., Barr-Walker, J., & Lynch, K. L. (2018). Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: a comprehensive review. *Neuropharmacology*, 134, 121-132.
- Armstrong, G. T., Chen, Y., Yasui, Y., Leisenring, W., Gibson, T. M., Mertens, A. C., Stovall, M., Oeffinger, K. C., Bhatia, S., Krull, K. R., Nathan, P. C., Neglia, J. P., Green, D. M., Hudson, M. M., Robison, L. L. (2016). Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*.374:833–842
- Barbosa, J. M., Diniz Araujo, M. L., Lins, M. M., Pedrosa, F., Figueiroa, J. N., de Noronha, G. A., ... & Cabral, P. C. (2022). Excess Weight among Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors Treated at a Center in Northeast Brazil. *Nutrition and Cancer*, 74(9), 3292-3301.
- Bhatia, S., Landier, W., Chen, Y., Hageman, L., Kim, H., Bostrom, B. C., Casillas, J. N. (2017). Comparison of self-report and electronic monitoring of 6MP intake in childhood ALL: a Children's Oncology Group study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 129(14), 1919-1926.
- Bielorai B., Fisher T., Waldman D., Lerenthal Y., Nissenkorn A., Tohami T. (2013). Acute lymphoblastic leukemia in early childhood as the presenting sign of ataxia-telangiectasia variant. *Pediatr Hematol Oncol*, 30: 574–582.
- Blanco, A., Gadaleta, A., Cenci, A., Carluccio, A. V., Abdelbacki, A. M. M., & Simeone, R. (2008). Molecular mapping of the novel powdery mildew resistance gene Pm36 introgressed



from *Triticum turgidum* var. *dicoccoides* in durum wheat. *Theoretical and applied genetics*, 117, 135-142.

Bøhn, S. K. H., Lie, H. C., Reinertsen, K. V., Fosså, S. D., Haugnes, H. S., Kiserud, C. E., ... & Thorsen, L. (2021). Lifestyle among long-term survivors of cancers in young adulthood. *Supportive Care in Cancer*, 29, 289-300.

Borgmann A., Zinn C., Hartmann R, Herold R., Kaatsch P, Escherich G., Möricke A., Henze G., von Stackelberg A. (2008). Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer*, 44, 257–268.

Brackett, J., Schafer, E. S., Leung, D. H., & Bernhardt, M. B. (2014). Use of allopurinol in children with acute lymphoblastic leukemia to reduce skewed thiopurine metabolism. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(6), 1114-1117.

Brinkman, T. M., Recklitis, C. J., Michel, G., Grootenhuis, M. A., & Klosky, J. L. (2018). Psychological symptoms, social outcomes, socioeconomic attainment, and health behaviors among survivors of childhood cancer: current state of the literature. *Journal of Clinical Oncology*, 36(21), 2190.

Buizer, A. I., de Sonnevile, L. M., & Veerman, A. J. (2009). Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. *Pediatric blood & cancer*, 52(4), 447-454.

Carroll, W. L., Morrison, D. J., Hogan, L. E., Condos, G., Bhatla, T., Germino, N., Moskowitz, N. P. (2012). Endogenous knockdown of survivin improves chemotherapeutic response in ALL models. *Leukemia*, 26(2), 271-279.

Castellino, S., Muir, A., Shah, A., Shope, S., McMullen, K., Ruble, K., ... & Hudson, M. M. (2010). Hepato-biliary late effects in survivors of childhood and adolescent cancer: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer*, 54(5), 663-669.

Chan, S. S. W., Tung, J. Y. L., Cheuk, D. K. L., Wong, W. H. S., & Chan, G. C. F. (2019). Long-term Therapy Related Side Effect on Endocrine System Among Paediatric Survivors with Brain Tumour and Acute Lymphoblastic Leukaemia. *HK J Paediatr (new series)*, 24(4), 192-202.

Chandrasekaran, S., Ramli, N., Ahmad, M. J., Effendi, I., Amir, N. N., Chow, R. C., ... & Kamalden, T. A. (2021). Premature ocular aging features in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Journal of adolescent and young adult oncology*, 10(4), 425-431.

Chow, E. J., Feijen, E. A., Leisenring, W. M., Stratton, K. L., Ness, K. K., van der Pal, H. J., Caron, H. N. (2015). Equivalence ratio for daunorubicin to doxorubicin in relation to late heart failure in survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33(32), 3774.

Chow, E., Fan, G., Filipeczak, L. (2007). Symptom clusters in cancer patients: a review of the literature. *Current oncology*, 14(5), 173-179.

Christensen, J., Durup, D., Jørgensen, H. L., Tjønneland, A., Olsen, A., Halkjær, J., Schwarz, P. (2015). A reverse J-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality: the CopD study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(6), 2339-2346.

Diouf, B., Crews, K. R., Lew, G., Pei, D., Cheng, C., Bao, J., ... & Evans, W. E. (2015). Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Jama*, 313(8), 815-823.

Elbarbary, R. A., Lucas, B. A., & Maquat, L. E. (2016). Retrotransposons as regulators of gene expression. *Science*, 351(6274), aac7247.

Essue, B. M., Iragorri, N., Fitzgerald, N., & de Oliveira, C. (2020). The psychosocial cost burden of cancer: A systematic literature review. *Psycho-oncology*, 29(11), 1746-1760.

Follin, C., & Erfurth, E. M. (2016). Long-term effect of cranial radiotherapy on pituitary-hypothalamus area in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Current Treatment Options in Oncology*, 17, 1-10.

Fulbright J.M, Raman S, McClellan W.S, August K.J. (2011). Late effects of childhood leukemia therapy. *Curr Hematol Malig Rep*, 6, 195–205.

Haavisto, A., Henriksson, M., Heikkinen, R., Puukko-Viertomies, L. R., Jahnukainen, K. (2016). Sexual function in male long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 122, 2268–2276.

Henze, G., Schrappe, M., Reiter, A., Zimmermann, M., Harbott, J., Ludwig, W. D., ... & Riehm, H. (2000). Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia*, 14(12), 2205-2222.

Hijiya, N., & Van Der Sluis, I. M. (2016). Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 57(4), 748-757.

Hijiya, N., Hudson, M. M., Lensing, S., Zacher, M., Onciu, M., Behm, F. G., ... & Pui, C. H. (2007). Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Jama*, 297(11), 1207-1215.

Hunger, S. P., Lu, X., Devidas, M., Camitta, B. M., Gaynon, P. S., Winick, N. J., Reaman, G. H., Carroll, W. L. (2012). Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 30, 1663–1669.

Joshi, A., Grosicki, S., Simonova, M., Spicka, I., Pour, L., Kriachok, I., Gavriatopoulou, M., Delimpasi, S. (2020). Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 396(10262), 1563-1573.

Kandula, T., Farrar, M. A., Cohn, R. J., Mizrahi, D., Carey, K., Johnston, K., ... & Park, S. B. (2018). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in long-term survivors of childhood cancer: clinical, neurophysiological, functional, and patient-reported outcomes. *JAMA neurology*, 75(8), 980-988.

Karalexi, M. A., Kontogeorgi, A., Papaioannou, G., Neofytou, S., Messaropoulos, P., Moschovi, M., & Kalantaridou, S. N. (2023). Fertility status in childhood cancer survivors of hematological malignancies: a systematic review. *Hormones*, 22(2), 211-221.

Kirchhoff, A. C., Parsons, H. M., Kuhlthau, K. A., Leisenring, W., Donelan, K., Warner, E. L., ... & Park, E. R. (2015). Supplemental security income and social security disability insurance coverage among long-term childhood cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(6), djv057.

Krawczuk-Rybak, M., Grabowska, A., Protas, P. T., Muszynska-Roslan, K., Holownia, A., Braszko, J. (2012). Intellectual functioning of childhood leukemia survivors - Relation to Tau protein - A marker of white matter injury. *Adv Med Sci*, 57, 266-272.

Krawczuk-Rybak, M., Płonowski, M., Leszczyńska, E., Latoch, E., Sawicka-Żukowska, M., Muszyńska-Roslan, K., ... & Cylwik, B. (2019). The influence of different intensity of treatment on hormonal markers of gonadal function in acute lymphoblastic leukemia survivors. *Hematological oncology*, 37(5), 609-616.

Krawczuk-Rybak, M., Płonowski, M., Leszczyńska, E., Latoch, E., Sawicka-Żukowska, M., Muszyńska-Roslan, K., ... & Cylwik, B. (2019). The influence of different intensity of treatment on hormonal markers of gonadal function in acute lymphoblastic leukemia survivors. *Hematological oncology*, 37(5), 609-616.

Krocza, S., Stepień, K., Witek-Motył, I., Klekawka, T., Kapusta, E., Biedron, A., ... & Skoczen, S. (2021). Polyneuropathy in acute lymphoblastic leukemia long-term survivors: clinical and electrophysiological characteristics with the impact of radiotherapy. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 526235.

Krull, K. R., Brinkman, T. M., Li, C., Armstrong, G. T., Ness, K. K., Srivastava, D. K., Gurney, J. G., Kimberg, C., Krasin, M. J., Pui, C. H., Robison, L. L., Hudson, M. M. (2013). Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol*, 31, 4407-4415.

Kulkarni, K. P., & Marwaha, R. K. (2019). Late effects of therapy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology Oncology Journal*, 4(3), 135-145.

Kunin-Batson, A., Kadan-Lottick, N., Neglia, J. P. (2014). The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psychooncology*, 23, 692–699.

Latoch, E., Konstantynowicz, J., Krawczuk-Rybak, M., Panasiuk, A., & Muszyńska-Roslan, K. (2021). A long-term trajectory of bone mineral density in childhood cancer survivors after discontinuation of treatment: retrospective cohort study. *Archives of osteoporosis*, 16, 1-11.

Latoch, E., Zubowska, M., Młynarski, W., Stachowicz-Stencel, T., Stefanowicz, J., Sławińska, D., ... & Krawczuk-Rybak, M. (2022). Late effects of childhood cancer treatment in long-term survivors diagnosed before the age of 3 years—A multicenter, nationwide study. *Cancer Epidemiology*, 80, 102209.

Lavoie, S., Chun, E., Michaud, M., Gallini, C. A., Kim, J., Soucy, G., ... & Garrett, W. S. (2015). CCL2 promotes colorectal carcinogenesis by enhancing polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell population and function. *Cell reports*, 12(2), 244-257.

Lemay, V., Caru, M., Samoilenko, M., Drouin, S., Mathieu, M. E., Bertout, L., ... & Curnier, D. (2020). Physical activity and sedentary behaviors in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 42(1), 53-60.

Li, L., Song, C. I., Lv, J., Liu, Y., Chen, J. G., Ge, Z., Zhu, J., & China Kadoorie Biobank Collaborative Group. (2019). Associations between hepatitis B virus infection and risk of all cancer types. *JAMA network open*, 2(6), e195718-e195718.

Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., ... & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*, 151(4), W-65.

Marriott, C. J. C., Beaumont, L.F., Farncombe, T. H., Cranston, A.N., Athale, U.H., Yakemchuk, V.N., Webber, C.E., Barr, R.D. (2018). Body composition in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed in childhood and adolescence: a focus on sarcopenic obesity. *Cancer*, 124, 1225–1231.

Mody, R., Li, S., Dover, D. C., Sallan, S., Leisenring, W., Oeffinger, K. C., Yasui, Y., Robison, L. L., Neglia, J. P. (2008). Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*, 111, 5515–5523.

Moleski, M. (2000). Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol*, 15, 603–630.

Mulder, W. J., van der Meel, R., Sulheim, E., Shi, Y., Kiessling, F., Lammers, T. (2019). Smart cancer nanomedicine. *Nature nanotechnology*, 14(11), 1007-1017.

Nathan P. C., Wasilewski-Masker K., Janzen L. A. (2009). Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 23:1065–1082.

Pinkel, D. R., Simone, J., Hustu, H. O., Walters, T., Borella, L., Pratt, C., & . (1971). Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. *Blood*, 37(3), 272-281.

Pozzi, S., Chiu, M., Taurino, G., Dander, E., Bardelli, D., Fallati, A., Andreoli, R., Bussolati, O. (2021). ALL blasts drive primary mesenchymal stromal cells to increase asparagine availability during asparaginase treatment. *Blood Advances*, 5(23), 5164-5178.

Pui, C. H., Nichols, K. E., Yang, J. J. (2019). Somatic and germline genomics in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Nat. Rev. Clin. Oncol*, 16, 227–240.

Relling, M. V., Schwab, M., Whirl-Carrillo, M., Suarez-Kurtz, G., Pui, C. H., Stein, C. M., ... & Yang, J. J. (2019). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT 15 genotypes: 2018 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(5), 1095-1105.

Richards, S., Pui, C. H., Gayon, P., & Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). (2013). Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 60(2), 185-195.

Robison L. L. (2011). Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0-20 years of age. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 238–242.

Rossi, G., Kicinski, M., Suci, S., Vandecruys, E., Plat, G., Uyttebroeck, A., ... & Piette, C. (2022). Fertility status among long-term childhood acute lymphoblastic leukaemia survivors enrolled between 1971 and 1998 in EORTC CLG studies: Results of the 58 Late Adverse Effects study. *Human Reproduction*, 37(1), 44-53.

Sallan, S. E., Hitchcock-Bryan, S., Gelber, R., Cassady, J. R., Frei III, E., & Nathan, D. G. (1983). Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer research*, 43(11), 5601-5607.

Schmiegelow K., Levinsen M. F., Attarbaschi A., Baruchel A., Devidas M., Escherich G., Gibson B., Heydrich C., Horibe K., Ishida Y., Liang D. C., Locatelli F., Michel G., Pieters R.,

Piette C., Pui C.H., Raimondi S., Silverman L., Stanulla M., Stark B., Winick N., Valsecchi M. G. (2013). Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 31, 2469–2476.

Schulte, F. S., Merz, E. L., Russell, K. B., Tromburg, C., Cho, S., Tran, A., ... & Tomfohr-Madsen, L. (2022). Social adjustment in survivors of acute lymphoblastic leukemia without cranial radiation therapy. *Pediatric Blood & Cancer*, 69(1), e29407.

Sehgal S., Mujtaba S., Gupta D., Aggarwal R., Marwaha R. K. (2010). High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: a preliminary study. *Indian J Pathol Microbiol*, 53: 63–67.

Silverman L. B. (2014). Balancing cure and long-term risks in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 190–197.

Starobova, H., & Vetter, I. (2017). Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 174.

Stefancin, P., Cahaney, C., Parker, R. I., Preston, T., Coulehan, K., Hogan, L., & Duong, T. Q. (2020). Neural correlates of working memory function in pediatric cancer survivors treated with chemotherapy: an fMRI study. *NMR in Biomedicine*, 33(6), e4296.

Tay C. G., Lee V. W. M., Ong L. C., Goh K. J., Ariffin H., Fong C. Y. (2017). Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*, 64, e26471.

Terwilliger, T., Abdul-Hay, M. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*, 30 7(6):e577.

Trapani, E., Mahan, J., Damodar, D., Barnhill, S., Nuno, A. U., Smyth, N. A., ... & Jose, J. (2020). Achilles tendon complex: The anatomy of its insertional footprint on the calcaneus and clinical implications. *Journal of orthopaedics*, 17, 221-227.

Turk, M. J., Molodtsov, A. K., Khatwani, N., Vella, J. L., Lewis, K. A., Zhao, Y., Han, J. (2021). Resident memory CD8+ T cells in regional lymph nodes mediate immunity to metastatic melanoma. *Immunity*, 54(9), 2117-2132.

van der Plas, F., Schröder-Georgi, T., Weigelt, A., Barry, K., Meyer, S., Alzate, A., ... & Wirth, C. (2020). Plant traits alone are poor predictors of ecosystem properties and long-term ecosystem functioning. *Nature Ecology & Evolution*, 4(12), 1602-1611.

Vercasson, C., Auquier, P., Michel, G., Bertrand, Y., Ansoborlo, S., Tabone, M. D., ... & Berbis, J. (2020). Quality of life in parents of childhood leukemia survivors. A French Childhood Cancer Survivor Study for Leukemia study. *Pediatric Blood & Cancer*, 67(10), e28419.

- Visscher, P. M., Brown, M. A., McCarthy, M. I., & Yang, J. (2012). Five years of GWAS discovery. *The American Journal of Human Genetics*, 90(1), 7-24.
- Watsky, M. A., Carbone, L. D., An, Q., Cheng, C., Lovorn, E. A., Hudson, M. M., Pui, C. H., Kaste, S. C. (2014). Bone turnover in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 61, 1451–1456.
- White, G. W., Rhind, S. G., Nathan, P. C., Caterini, J. E., Jones, H. N., & Wells, G. D. (2022). Physiological stress reactivity in pediatric cancer survivors treated with chemotherapy. *Pediatric Blood & Cancer*, 69(11), e29881.
- Wright, G. E., Amstutz, U., Drögemöller, B. I., Shih, J., Rassekh, S. R., Hayden, M. R., ... & Jean-Louis, J. (2019). Pharmacogenomics of vincristine-induced peripheral neuropathy implicates pharmacokinetic and inherited neuropathy genes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(2), 402-410.
- Γκοβίνα Ο., Κωνσταντινίδης Θ. 2019. Βασικές Αρχές Ογκολογικής Νοσηλευτικής & Ανακουφιστικής Φροντίδας. Κύπρος: Broken Hill Publishers Ltd.