

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΑΠΩΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΕΠΙΖΩΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Αθηνά Κάβουρα¹, Μαρία Μοσχόβη², Ιωάννης Κουτελέκος³, Αφροδίτη Ζαρταλούδη⁴, Χρυσούλα Νταφογιάννη⁵, Μαρία Πολυκανδριώτη⁵, Ευάγγελος Δούσης³

1. Νοσηλεύτρια MSc(c), Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα», Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
2. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
3. Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
4. Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
5. Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Προέλευση εργασίας: Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα», Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

DOI: 10.5281/zenodo.13208461

Cite as: Kavoura, A., Moschovi, M., Koutelekos, I., Zartaloudi, A., Dafogianni, C., Polikandrioti, M., & Dousis, E. (2023). LONG-TERM AND LATE-TERM EFFECTS OF TREATMENT IN SURVIVORS OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW. *Perioperating nursing (GORNA)*, 12(4), 369–383. <https://doi.org/10.5281/zenodo.13208461>

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-κλειδίων: acute lymphoblastic leukemia, survivors, long term effects, late term 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, την καρδιαγγειακή δυσλειτουργία, το σωματικό βάρος, την κινητική-αισθητηριακή νευροπάθεια, την ενδοκρινολογία. **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.

Λέξεις κλειδιά: Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, επιζώντες, επιβίωση, μακροχρόνιες επιπτώσεις, καθυστερημένες επιπτώσεις, παιδιατρική νοσηλευτική.

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας Δούσης Ευάγγελος Ταχυδρομική Διεύθυνση: Κουμουνδούρου 130, Πειραιάς, 18544 Ηλεκτρονική Διεύθυνση: edousis@uniwa.gr. Τηλέφωνο: +6974568844

SYSTEMATIC REVIEW

LONG-TERM AND LATE-TERM EFFECTS OF TREATMENT IN SURVIVORS OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW

Athina Kavoura ¹, Maria Moschovi², Ioannis Koutelekos ³, Afroditi Zartaloudi ⁴, Chysoula Dafogianni ⁵, Maria Polikandrioti ⁵, Evangelos Dousis ³

1. Nurse MSc(c), MSc in "General Pediatrics and Pediatric Subspecialties: Clinical Practice and Research", Department of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, , Greece
2. Associate Professor, Department of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Greece
3. Associate Professor, Nursing Department, University of West Attica, Greece
4. Assistant Professor, Nursing Department, University of West Attica, Greece
5. Professor, Nursing Department, University of West Attica, Greece
- 6.

Abstract

Introduction: Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) has long-lasting effects on survivors. 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 effects, late effects, in international bibliographic databases (Medline, 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, cardiovascular dysfunction, 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.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, survivors, survivorship, term effects, late term effects, pediatric nursing.

Corresponding author: Dousis Evangelos Mail address: 130 Koumoundourou str., Pireas 18544E-mail address: edousis@uniwa.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε επιζώντες της παιδιατρικής ΟΛΛ, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τις απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας. Έχει διαπιστωθεί 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.¹ Οι επιζώντες της παιδιατρικής ΟΛΛ έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανεργίας και χαμηλότερο εισόδημα από τα αδέρφια τους. Έχει υπογραμμιστεί η σημασία της κατανόησης των απώτερων επιπτώσεων της θεραπείας και της ανάπτυξης στρατηγικών για τη διαχείριση αυτών των επιπτώσεων.²

Αποτελέσματα από πολυκεντρική μελέτη έδειξαν ότι στα 25 έτη από τη διάγνωση, οι επιζώντες του παιδικού ΟΛΛ έχουν υψηλότερο κίνδυνο πρόιμης 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.³

Οι δευτεροπαθείς νεοπλασίες (ΔΝ) είναι από τις πιο κρίσιμες απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας της ΟΛΛ. Έχει αναφερθεί συσχέτιση της ακτινοβολίας με τον αυξημένο κίνδυνο

εμφάνισης δευτεροπαθών νεοπλασιών.⁴ Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που συνδέονται συχνότερα με την ανάπτυξη ΔΝ είναι οι ανθρακυκλίνες, η ετοποσιδή 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 κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και μη-Hodgkin λεμφώματα, καθώς και καρκινώματα παρωτίδας και θυρεοειδούς αδένου.⁵

Το φύλο, η έκθεση σε μεθοτρεξάτη (MTX) ή/και δεξαμεθαζόνη και χρόνιες ασθένειες όπως οι πνευμονικές παθήσεις, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για νευρογνωστική εξασθένηση στους επιζώντες της ΟΛΛ παιδικής ηλικίας.⁶ Αναφέρθηκαν κλινικά συμπτώματα νευροπάθειας στο 51,6% των ασθενών, με την απομυελίνωση να είναι η πιο κοινή ανωμαλία στους επιζώντες της ΟΛΛ παιδικής ηλικίας.⁷ 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 δόσοεξαρτώμενη τόσο για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γοναδική ακτινοβολία σε υψηλότερες δόσεις, όσο και με υψηλότερες αθροιστικές δόσεις αλκυλιωτικών παραγόντων, οδηγώντας σε υψηλότερο κίνδυνο.⁸ Παράλληλα πρόσφατη μελέτη έδειξε σημαντικά ελλείμματα γονιμότητας σε επιζώντες που υποβλήθηκαν σε

θεραπεία με κρανιακή ΑΚΘ και ΧΜΘ για παιδική λευχαιμία.⁹ Παρά τα ερευνητικά αποτελέσματα που είναι διαθέσιμα για τις απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας της ΟΛΛ παιδικής ηλικίας στους επιζώντες δεν είναι επαρκή για τη διαμόρφωση ισχυρών ενδείξεων για την πρόληψη και αντιμετώπιση αυτών των επιπτώσεων.

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

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

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 και θεματική ανάλυση.¹⁰ 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.¹⁰ 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.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά μελετών

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

Τα αποτελέσματα των δημοσιευμένων μελετών για τις απώτερες 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 απώτερες 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).

Οι γονείς ανέφεραν στη μελέτη των Schulte et al.,¹¹ ότι οι επιζώντες είχαν σημαντικά χειρότερη κοινωνική προσαρμογή σε σύγκριση με τους ελέγχους ($b=6,34$, $p=0,004$), αλλά όχι τα αδέρφια 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.¹¹

Οι Rossi et al.,¹² υποστήριξαν ότι 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, $p=0,046$).¹²

Οι Chandrasekaran et al.,¹³ κατέληξαν ότι 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 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.¹³

Οι Bøhn et al.,¹⁴ υποστήριξαν ότι το 44% των επιζώντων δεν πληρούσαν τις κατευθυντήριες γραμμές της φυσικής δραστηριότητας, το 50% είχαν δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ≥ 25 και το 20% κάπνιζε, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαγνωστικών ομάδων. Το αρσενικό φύλο, η εκπαίδευση ≤ 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.¹⁴

Οι Stefancin et al.,¹⁵ βρήκαν ότι η εξασθένηση της μνήμης εργασίας φαίνεται να οφείλεται σε αδυναμία χειρισμού πληροφοριών και ανάκτησης πληροφοριών από τη μνήμη.¹⁵

Οι Krawczuk-Rybak et al.,¹⁶ ανέφεραν ότι οι άντρες επιζώντες από ΟΛΛ που υποβλήθηκαν σε πιο εντατική χημειοθεραπεία (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.¹⁶

Οι White et al.,¹⁷ κατέδειξαν 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.¹⁷

Οι Latoch et al.,¹⁸ βρήκαν ότι 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, 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. Όταν εφαρμόστηκε πολυτροπική θεραπεία [ΧΜΘ, ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) και χειρουργική επέμβαση] παρατηρήθηκαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μικρού αναστήματος ($p=0,007$), διαταραχών του ουροποιητικού συστήματος ($p<0,0001$), δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς ($p<0,001$), απώλειας ακοής

($p < 0,0001$), και δερματικά προβλήματα ($p = 0,031$).¹⁸

Οι Al-Kaylani et al.,¹⁹ κατέληξαν ότι 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 $-52,00$: $-9,62$, $p = 0,01$).¹⁹

Οι Barbosa et al.,²⁰ έδειξαν ότι 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.²⁰

Οι Latoch et al.,²¹ κατέληξαν ότι 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.²¹

Οι Krocza et al.,⁷ παρατήρησαν 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.⁷

Οι Abraham et al.,²² ανέφεραν ότι 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.²²

Οι Vercasson et al.,²³ τόνισαν ότι 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.²³

Οι Lemay et al.,²⁴ κατέληξαν ότι οι επιζώντες, ιδιαίτερα τα παιδιά, δεν ήταν αρκετά δραστήριοι και είχαν μειωμένη καρδιοαναπνευστική ικανότητα (CRF).²⁴

Οι Chan et al.,²⁵ υποστήριξαν ότι 78 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 ενδοκρिनοπάθειας. Η ΑΚΘ φάνηκε να είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου.²⁵

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα άρθρα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι οι απώτερες 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 ωσθηκική ανεπάρκεια, το άγχος, το μικρό ανάστημα και διαταραχές ουροποιητικού συστήματος, θυρεοειδούς, ακοής & δερματικά προβλήματα, τις χαμηλότερες σχολικές επιδόσεις, την καρδιαγγειακή δυσλειτουργία, το υπερβολικό σωματικό βάρος, την πιθανή πρόωρη οστική απώλεια, την κινητική-αισθητηριακή

νευροπάθεια, το μεγαλύτερο κίνδυνο ενδοκρिनοπάθειας.

Από τη βιβλιογραφία έχει υποστηριχθεί 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 απώτερες επιπτώσεις στην όραση με σημαντική τη συμβολή της ΑΚΘ σε αυτές. Τα παιδιά που επιβίωσαν από αρχέγονο νευροεξωδερμικό όγκο του ΚΝΣ είχαν υψηλότερη συχνότητα απώτερων επιπτώσεων της θεραπείας του καρκίνου στην ακοή (7%). Οι ενδοκρινικές απώτερες επιπτώσεις είναι κοινές μετά από θεραπεία του καρκίνου παρατηρούνται στο 40% περίπου των ασθενών. Οι απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας του καρκίνου (κυρίως της ΑΚΘ και της ΧΜΘ) στη σεξουαλικότητα και στη γονιμότητα μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρά συμπτώματα.⁹ Η θεραπεία του καρκίνου μπορεί να οδηγήσει σε απώτερες επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα. Η συναισθηματική δυσφορία, το άγχος και η κατάθλιψη, είναι ο κοινός παράγοντας που συσχετίζεται με την ποιότητα ζωής μεταξύ των επιζώντων.²⁶

Παράλληλα οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις για τη φροντίδα των απώτερων 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.²⁶

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.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

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.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kirchhoff AC, Parsons HM, Kuhlthau KA, Leisenring W, Donelan K, Warner EL, Armstrong GT, et al. Supplemental security income and social security disability insurance coverage among long-term childhood cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(6):djv057.
2. Krull KR, Brinkman TM, Li C, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava DK, Gurney JG, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4407–4415.
3. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, Stovall M, et al. Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(9):833–842.
4. Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, August KJ. Late effects of childhood leukemia therapy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2011;6:195–205.
5. Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R., Kaatsch P, Escherich G, Möricke A, et al. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer*. 2008;44(2):257–268.
6. van der Plas F, Schröder-Georgi T, Weigelt A, Barry K, Meyer S, Alzate A, Barnard RL, et al. Plant traits alone are poor predictors of ecosystem properties and long-term ecosystem functioning. *Nature Ecology & Evolution*. 2020;4(12):1602-1611.
7. Krocza S, Stepień K, Witek-Motył I, Klekawka T, Kapusta E, Biedron A, Skorek P, et al. Polyneuropathy in acute lymphoblastic leukemia long-term survivors: clinical and electrophysiological characteristics with the impact of radiotherapy. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;8:526235.
8. Haavisto A, Henriksson M, Heikkinen R, Puukko-Viertomies LR, Jahnukainen K. Sexual function in male long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2016;122:14:2268–2276.

9. Karalexi MA, Kontogeorgi A, Papaioannou G, Neofytou S, Messaropoulos P, Moschovi M, Kalantaridou SN. Fertility status in childhood cancer survivors of hematological malignancies: a systematic review. *Hormones*. 2023;22(2):211-221.
10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):W-65.
11. Schulte FS, Merz EL, Russell KB, Tromburg C, Cho S, Tran A, Reynolds K, et al. Social adjustment in survivors of acute lymphoblastic leukemia without cranial radiation therapy. *Pediatric Blood & Cancer*. 2022;69(1):e29407.
12. Rossi G, Kicinski M, Suci S, Vandecruys E, Plat G, Uyttebroeck A, Paillard C, et al. 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*. 2022;37(1):44-53.
13. Chandrasekaran S, Ramli N, Ahmad MJ, Effendi I, Amir NN, Chow RC, Chee CKL, et al. Premature ocular aging features in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2021;10(4):425-431.
14. Bøhn SKH, Lie HC, Reinertsen KV, Fosså SD, Haugnes HS, Kiserud CE, Loge GH. Lifestyle among long-term survivors of cancers in young adulthood. *Supportive Care in Cancer*. 2021;29:289-300.
15. Stefancin P, Cahaney C, Parker RI, Preston T, Coulehan K, Hogan L, Duong TQ. Neural correlates of working memory function in pediatric cancer survivors treated with chemotherapy: an fMRI study. *NMR in Biomedicine*. 2020;33(6):e4296.
16. Krawczuk-Rybak M, Płonowski M, Leszczyńska E, Latoch E, Sawicka-Żukowska M, Muszyńska-Roslan K, Skalska-Sadowska J, et al. The influence of different intensity of treatment on hormonal markers of gonadal function in acute lymphoblastic leukemia survivors. *Hematological oncology*. 2019;37(5):609-616.
17. White GW, Rhind SG, Nathan PC, Caterini JE, Jones HN, Wells GD. Physiological stress reactivity in pediatric cancer survivors treated with chemotherapy. *Pediatric Blood & Cancer*. 2022;69(11):e29881.
18. Latoch E, Zubowska M, Młynarski W, Stachowicz-Stencel T, Stefanowicz J, Sławińska D, Kowalczyk J, et al. Late effects of childhood cancer treatment in long-term survivors diagnosed before the age of 3 years—A multicenter, nationwide study. *Cancer Epidemiology*. 2022;80:102209.
19. Al-Kaylani HM, Reasoner EE, Loeffler BT, Mott SL, Madasu S, Liu A, Langbehn K, et al. Characterizing academic performance in pediatric acute lymphoblastic leukemia with population-based achievement tests. *Cancer Reports*. 2022;5(9):e1560.
20. Barbosa J M, Diniz Araujo ML, Lins MM, Pedrosa F, Figueiroa JN, de Noronha GA, da Silva PC, et al. Excess Weight among Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors Treated at a Center in Northeast Brazil. *Nutrition and Cancer*. 2022;74(9):3292-3301.
21. Latoch E, Konstantynowicz J, Krawczuk-Rybak M, Panasiuk A, Muszyńska-Roslan K. A long-term trajectory of bone mineral density in childhood cancer survivors after discontinuation of treatment: retrospective cohort study. *Archives of osteoporosis*. 2021;16:1-11.
22. Abraham J, Veeraiah S, Radhakrishnan V.

- Neuropsychological functioning in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: A prospective cross-sectional study. *Cancer Research, Statistics, and Treatment*. 2021;4(1):19-28.
23. Vercasson C, Auquier P, Michel G, Bertrand Y, Ansoborlo S, Tabone MD, Leverger G, et al. Quality of life in parents of childhood leukemia survivors. A French Childhood Cancer Survivor Study for Leukemia study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(10):e28419.
24. Lemay V, Caru M, Samoilenko M, Drouin S, Mathieu ME, Bertout L, Lefebvre G, et al. Physical activity and sedentary behaviors in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2020;42(1):53-60.
25. Chan SSW, Tung JYL, Cheuk DKL, Wong WHS, Chan GCF. Long-term Therapy Related Side Effect on Endocrine System Among Paediatric Survivors with Brain Tumour and Acute Lymphoblastic Leukaemia. *HK J Paediatr (new series)*. 2019;24(4):192-202.
26. Govina O, Konstantinidis T. *Basic Principles of Oncology Nursing & Palliative Care*. Cyprus: Broken Hill Publishers Ltd, 2019.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

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

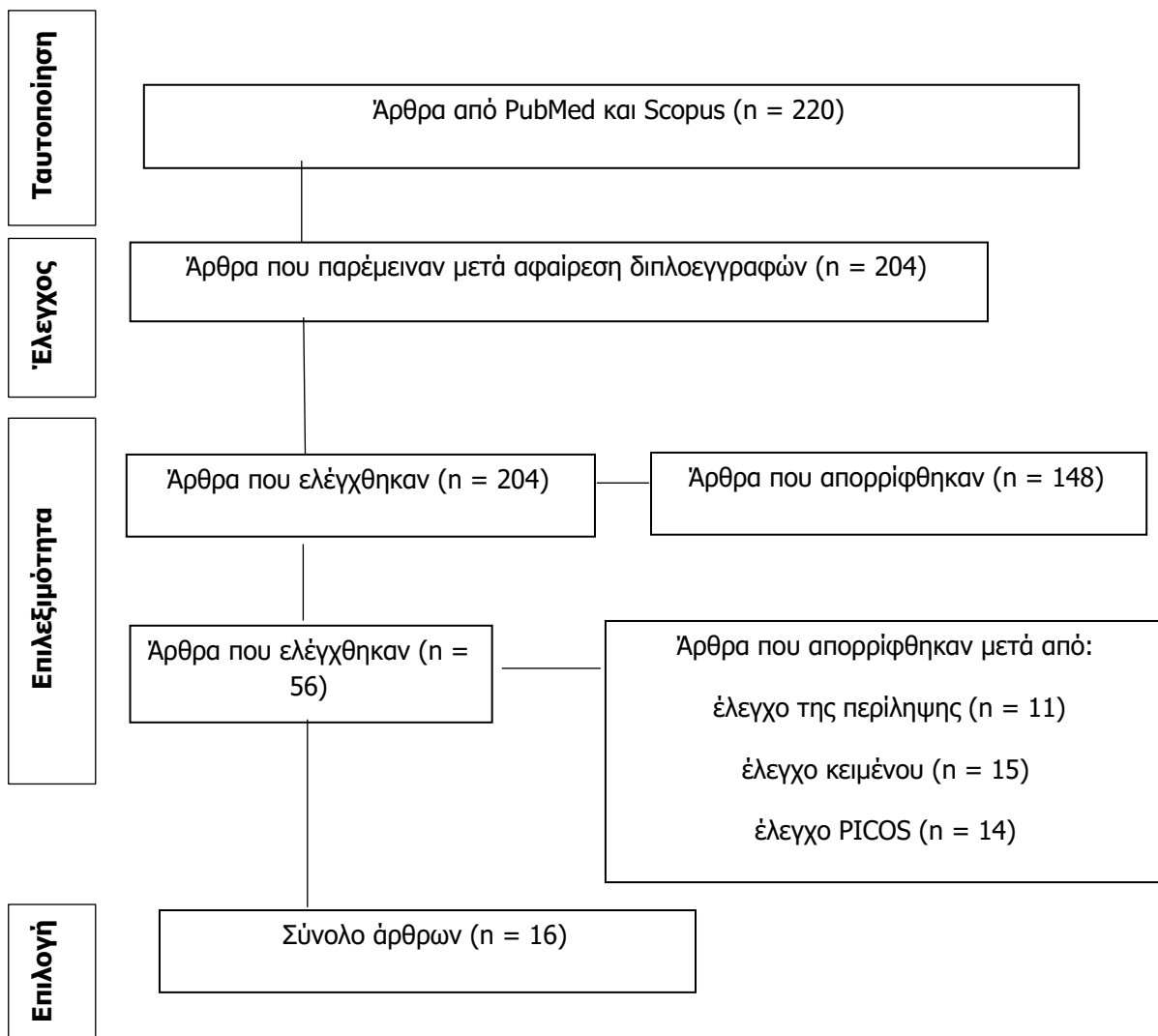
Comparator (C): με ή χωρίς σύγκριση

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


Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά μελετών

Συγγραφείς / Έτος/ χώρα	Ερευνητικό σχέδιο	Δείγμα	Σκοπός	Εργαλεία	Αποτελέσματα
Schulte et al., ¹¹ 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 rd Edition, Parent Rating Scales (BASC-3). Behavior Rating Inventory of Executive Functions, 2 nd 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., ¹² 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.
Chandrasekaran et al., ¹³ 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. Δείκτης μάζας σώματος.	Οι επιζώντες της παιδικής ηλικίας ΟΛΛ επιδεικνύουν χαρακτηριστικά πρόωρης οφθαλμικής γήρανσης σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ταιριάζουν με την ηλικία.
Bøhn et al., ¹⁴ 2021, Νορβηγία	Συγχρονική μελέτη.	1488 νεαροί ενήλικες επιζώντες (105 της ΟΛΛ)	Διερεύνηση του τρόπου ζωής σε δείγμα πληθυσμού μακροχρόνια επιζώντων (≥5 έτη από διάγνωση) νεαρών ενηλίκων από καρκίνο, τους παράγοντες που σχετίζονται με τη μη τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών για το τρόπο ζωής, τη σωματική δραστηριότητα (PA), το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) & το κάπνισμα.	Godin Leisure Time Exercise Questionnaire (GLTEQ). Charlson comorbidity index. 12-Item Short Form Survey (SF-12). Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). Fatigue Questionnaire. Δείκτης Μάζας Σώματος. Ερωτηματολόγιο.	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 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.
Stefancin et al., ¹⁵ 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 χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) σε επιζώντες παιδικού καρκίνου χρησιμοποιώντας ανάλυση λειτουργικής MRI (fMRI).	MRI (fMRI)	Η εξασθένηση της μνήμης εργασίας φαίνεται να οφείλεται σε αδυναμία χειρισμού πληροφοριών & ανάκτησης πληροφοριών από τη μνήμη.
Krawczuk-Rybak et al., ¹⁶ 2019, Πολωνία	Συγχρονική μελέτη επιζώντων & υγιών μαρτύρων.	69 έφηβοι & νεαροί ενήλικες επιζώντες ΟΛΛ & 80	Διερεύνηση των ορμονικών δεικτών της γοναδικής λειτουργίας σε εφήβους που επέζησαν της ΟΛΛ με	Ορμονολογικός εργαστηριακός έλεγχος: η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH), η ωχρινότροπος ορμόνη (LH), inhibin B,	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.

		υγιείς μάρτυρες.	διαφορετικά επίπεδα επιθετικότητας.	οιστραδιόλη (E2), αντι-μυλλέριος ορμόνη (AMH), τεστοστερόνη.	
White et al., ¹⁷ 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., ¹⁸ 2022, Πολωνία	Συγχρονική πολυκεντρική μελέτη	561 παιδιά, έφηβοι, νεαροί ενήλικες επιζώντες (195 της ΟΛΛ)	Διερεύνηση του επιπολασμού των καθυστερημένων επιπτώσεων πολλά χρόνια μετά τη θεραπεία του καρκίνου παιδικής ηλικίας	Φάκελος ασθενή. Επίσκεψη για επανέλεγχο (follow-up). Ερωτηματολόγιο. Φυσική εξέταση. Ανθρωπομετρικές μετρήσεις. Εργαστηριακές εξετάσεις. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).	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 τρία όργανα & το 39,2% είχε τουλάχιστον τέσσερις ή περισσότερες δυσλειτουργίες. Όταν εφαρμόστηκε θεραπεία [ΧΜΘ, ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) & χειρουργική επέμβαση] υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μικρού αναστήματος, διαταραχών ουροποιητικού συστήματος, δυσλειτουργίας θυρεοειδούς, απώλειας ακοής & δερματικά προβλήματα παρατηρήθηκαν.
Al-Kaylani et al., ¹⁹ 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.
Barbosa et al., ²⁰ 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.	Φάκελος ασθενή. Διατροφική διάγνωση. Μέτρηση βάρους σώματος.	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.
Latoch et al., ²¹ 2021, Πολωνία	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	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 μετεμνηνοπαυσιακή ηλικία.
Krocza et al., ⁷ 2021, Πολωνία	Αναδρομική μελέτη με ομάδα ασθενών & μαρτύρων.	215 επιζώντες ΟΛΛ (παιδιά, έφηβοι, νεαροί ενήλικες) & 72 μάρτυρες (νευρολογικοί ασθενείς)	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 νευρών, αισθητήριων νευρών & 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., ²² 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.
Vercasson et al., ²³ 2020, Γαλλία	Προοπτική πολυκεντρική μελέτη	487 παιδιά επιζώντες (429 της ΟΛΛ) & 487 γονείς	Διερεύνηση της ποιότητας ζωής (ΠΖ) των γονέων επιζώντων ΟΛΛ παιδικής ηλικίας σε σύγκριση με τα πρότυπα πληθυσμού για να εντοπίσουν τους καθοριστικούς παράγοντες της ΠΖ των γονέων.	Φάκελος ασθενή. WHOQOL-BREF Questionnaire.	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 ΠΖ 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.
Lemay et al., ²⁴ 2020, Καναδάς	Αναδρομική μελέτη	224 παιδιά, έφηβοι νεαροί ενήλικες (10-41 ετών) επιζώντες ΟΛΛ	Διερεύνηση των επιπέδων καρδιοαναπνευστικής ικανότητας (CRF) των επιζώντων ΟΛΛ.	Ανθρωπομετρικές μετρήσεις. Εκτίμηση CRF. Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire. Tecumseh Self-Administered Occupational Physical Activity Questionnaire. Εκτίμηση ωρών ύπνου.	Έως 67% των επιζώντων είχαν πτωχή σωματική δραστηριότητα. Η CRF τους μειώθηκε σχεδόν κατά 16% σε σχέση με την προβλεπόμενη μέγιστη κατανάλωση O ₂ . Σχεδόν τα 3/4 των επιζώντων πέρασαν >2 ώρες/ημέρα σε καθιστικές δραστηριότητες. Οι ενήλικες επιζώντες που έλαβαν υψηλές δόσεις ανθρακικινών & εκείνοι που έλαβαν ΑΚΘ είχαν μειωμένες πιθανότητες να περάσουν ≥2 ώρες/ημέρα σε καθιστικές δραστηριότητες. Οι επιζώντες, ιδιαίτερα τα παιδιά, δεν ήταν αρκετά δραστήριοι & είχαν μειωμένη CRF.
Chan et al., ²⁵ 2019, Κίνα	Αναδρομική μελέτη	233 επιζώντες <18 ετών (138 της ΟΛΛ)	Διερεύνηση της συχνότητας & της φύσης των ενδοκρινικών επιπλοκών μεταξύ των επιζώντων όγκων εγκεφάλου & ΟΛΛ παιδικής ηλικίας.	Φάκελος ασθενή (επιδημιολογικά, κλινικά, εργαστηριακά δεδομένα)	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.