

Kasne posljedice liječenja pedijatrijske akutne limfoblastične leukemije

Jelena Roganović^{1,2}

Suvremenom terapijom postiže se izlječenje u više od 90% djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL). Istovremeno s ovim izvrsnim rezultatima, sve veću važnost ima prepoznavanje mogućih kasnih posljedica antileukemijske terapije. Najčešći kasni neželjeni učinci liječenja pedijatrijske ALL uključuju endokrinološke poremećaje, poremećaje rasta, neurokognitivna oštećenja, psihosocijalne poremećaje, kardiotoksičnost, gonadotoksičnost i poremećaji fertiliteta, neurotoksičnost, koštanu toksičnost, sekundarne maligne tumore i prijevremenu smrtnost. Bolje prepoznavanje kasnih posljedica rezultiralo je preinakama terapijskih protokola za pedijatrijsku ALL, te izradama međunarodnih smjernica za doživotno praćenje preživjelih.

Ključne riječi: AKUTNA LIMFOBLASTIČNA LEUKEMIJA; DIJETE; KASNE POSLJEDICE; PREŽIVJELI

UVOD

Akutna limfoblastična leukemija (ALL) je najčešća maligna bolest u djece. Izvrsni rezultati liječenja pedijatrijske ALL, sa stopom izlječenja većom od 90%, prvenstveno su rezultat intenzivne antileukemijske terapije, stratifikacije pacijenata u grupe rizika i primjene terapije prilagođene grupama rizika. Antileukemijska terapija provedena u ranoj životnoj dobi može uzrokovati komplikacije godinama nakon završenog liječenja. Kasne posljedice obuhvaćaju sve kasne ili kronične, tjelesne i psihosocijalne negativne učinke, koji perzistiraju ili se pojavljuju 5 godina nakon dijagnoze primarne maligne bolesti (1).

Dvadeset posto osoba koje su preživjele liječenje ALL u djetinjstvu (CLS; engl. *childhood leukemia survivors*) ima najmanje jednu kasnu posljedicu (2). Najčešće kasne posljedice su poremećaji rasta, endokrinopatije, pretilost, neurokognitivna oštećenja, psihosocijalni poremećaji, kardiotoksičnost, gonadotoksičnost i poremećaji fertiliteta, neurotoksičnost, koštana toksičnost i sekundarni maligni tumori. Ukupno kumulativno opterećenje (izraženo kao prosječan broj događaja po pojedincu) je 4,10, 7,96 i 16,71 za CLS s navršениh 25, 35 i 50 godina (3). U usporedbi s općom populacijom i zdravim srodnicima, CSL imaju smanjenu kvalitetu života (4).

U radu su opisani čimbenici rizika, učestalost i kliničke značajke najčešćih kasnih posljedica u CLS.

ENDOKRINOPATIJE I POREMEĆAJI RASTA

Endokrine komplikacije su česte u CLS i oko 50% CLS ima najmanje jedan hormonalni poremećaj tijekom života (5). Kumulativno opterećenje za kasne endokrinopatije u CLS je 1,09 u dobi od 30 godina i 2,62 u dobi od 50 godina (3). Najčešće su hipotalamičko-hipofizarna disfunkcija, poremećaji štitnjače, gonadalna disfunkcija, pretilost, metabolički sindrom (MetS) i dijabetes melitus tip 2 (6).

Glavni čimbenici rizika su radioterapija koja uključuje ključne endokrine organe (hipotalamus / hipofiza, štitnjača, gušterača i gonade) i / ili alkilirajući agensi. Rizik se povećava s vremenom proteklom od liječenja te s ukupnom dozom, veličinom i brojem frakcija zračenja. Hipotalamus je osjetljiviji na zračenje od prednje hipofize pa je deficit hormona rasta obično prva endokrinopatija. CLS koji su primili doze zračenja veće od 18 Gy imaju najveći rizik, a dodatni čimbenici rizika su ženski spol i mlađa životna dob pri dijagnozi (6, 7). Opažen je i prijevremeni pubertet i brza progresija puberteta, a nakon duljeg praćenja i insuficijencija prolaktina i

¹ Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska

² Fakultet biotehnologije i razvoja lijekova Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. prim. Jelena Roganović, dr. med.,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Hrvatska,
e-mail: jelena.roganovic@kdb.hr

tireotropnog hormona (7, 8). Rizik za endokrinopatije je značajno smanjen nakon ukidanja kranijalne radioterapije (KRT) za svu djecu s ALL; trenutno manje od 5% djece s ALL prima KRT (5).

Osim alkilirajućih agenasa (gonadotoksičnost), citostatici udruženi s kasnim negativnim endokrinim učincima uključuju derivate platine (gonadotoksičnost), glukokortikoide (pretilost, smanjena mineralna gustoća kostiju [BMD, engl. bone mineral density]) i inhibitore tirozin kinaze (poremećaj linearnog rasta, primarna hipotireoza) (5).

METABOLIČKI SINDROM I DEBLJINA

MetS je prisutan u više od trećine odraslih CLS i udružen je s povišenim rizikom za kardiovaskularne bolesti i dijabetes melitus tip II (9). Čimbenici rizika su radioterapija (posebice KRT i zračenje cijelog tijela, starija dob kod postavljanja dijagnoze, nezdrava prehrana i nedovoljna tjelesna aktivnost. Uloga hiperglikemije i/ili pankreatitisa udruženih s toksičnošću asparaginaze nije dovoljno ispitana. Hiperinzulinemija, intolerancija glukoze, hipertrigliceridemija, snižena koncentracija HDL (lipoproteina velike gustoće) - kolesterola i abdominalna pretilost su češći kod transplantiranih CSL (9).

Pretilost je opisana u 11 do 56% CLS (10). Čimbenici rizika za pretilost su dulja primjena kortikosteroida, KRT, ženski spol, mlađa dob pri dijagnozi, dugotrajna imobilizacija tijekom liječenja, mišićna slabost i osteonekroza (10, 11).

GONADOTOKSIČNOST I POREMEĆAJI FERTILITETA

Poremećaji fertiliteta su najčešće udruženi s primjenom alkilirajućih agenasa i rizik raste s većim kumulativnim dozama. Za procjenu kumulativne izloženosti alkilirajućim agensima preporuča se izračun tzv. ekvivalentne doze ciklofosfamida (CED) (12).

Muškarci. Sertolijeve stanice (spermatogeneza) su osjetljivije na radioterapiju i kemoterapiju od Leydigovih stanica (proizvodnja androgena). Citostatici koji su najčešće udruženi s oštećenom spermatogenezom su ciklofosamid, ifosamid, busulfan i melfalan (13). Azoospermija je obično trajna, a prepubertetski status pri dijagnozi ne štiti od oštećenja.

Testikularni germinativni epitel je izuzetno osjetljiv na radioterapiju. Već doze zračenja od 0,1 greja (Gy) akutno oštećuju spermatogenezu, a oporavak je malo vjerojatan nakon pojedinačne doze zračenja veće od 4 do 6 Gy. Nedostatak testosterona je prisutan nakon doza od >20 Gy kod prepubertetskih dječaka i nakon >30 Gy kod starijih (13).

Žene. Doze zračenja od 5 Gy mogu oštetiti funkciju jajnika kod djevojčica nakon puberteta (10 Gy u prepubertetskoj dobi). Doze ≥ 10 Gy (≥ 15 Gy u prepubertetskoj dobi) su če-

šće udružene s prijevremenom ovarijskom insuficijencijom (POI) (14). Rizik radioterapijskog oštećenja se povećava s primjenom alkilirajućih agenasa (15). POI uzrokovana alkilirajućim agensima izravno korelira s kumulativnom dozom i dobi kod liječenja (16). Glavni čimbenik rizika za POI je zračenje cijelog tijela. KRT u dozi >30 Gy ima visok rizik za oštećenje plodnosti zbog hipogonadotropnog hipogonadizma (14, 17).

KARDIJALNA TOKSIČNOST

Više od polovice CLS ima subkliničke znakove oštećenja srca 5 do 10 godina nakon završenog liječenja. U CSL kardijalna toksičnost je vodeći uzrok smrtnosti koja nije povezana s neoplazmom (18).

Kardiotoksičnost je najčešće posljedica primjene antraciklina i radioterapije nad područjem prsnog koša. Ostali čimbenici rizika su mlađa životna dob pri dijagnozi, ženski spol, vrijeme proteklo od završetka liječenja, prethodne kardiovaskularne bolesti i komorbiditeti, hiperlipidemija, pretilost, dijabetes, pušenje i genetski čimbenici (19, 20). Najčešća oštećenja su kardiomiopatija/zatajenje srca, koronarna bolest, moždani udar, aritmije, valvularne abnormalnosti, arterijska hipertenzija, plućna hipertenzija i perikarditis (21).

U usporedbi sa zdravim srodnicima, CLS imaju 4,2 puta veći rizik za zatajenje srca, 3,3 puta veći rizik za infarkt miokarda te 2,6 puta veći rizik za perikardijalnu bolest i za valvularne abnormalnosti (22). U usporedbi s općom populacijom, CLS imaju 8x veći rizik za srčanu smrt (23).

NEUROTOKSIČNOST

Toksičnost središnjega živčanoga sustava. CLS imaju povišen rizik za dugotrajne neurološke posljedice. Neurokognitivna oštećenja se ubrajaju u najozbiljniju neurotoksičnost. Najčešća su u CLS nakon primjene KRT, ovisna o dozi, češća s duljim vremenom proteklim od zračenja, u ženskog spola i u zračenih u mlađoj dobi. Kognitivni deficiti uključuju poremećaje pažnje, pamćenja i izvršnih funkcija (24, 25). Doze zračenja od 24 Gy udružene su s prosječnim smanjenjem kvocijenta inteligencije za 10 bodova (26). Rizik za cerebrovaskularne incidente je 6,4 puta viši u usporedbi sa zdravim srodnicima (27).

Najteža kasna neurotoksičnost zapažena je u pacijenata liječenih kombinacijom KRT te sistemske i intratekalne kemoterapije, što je najvjerojatnije posljedica zračenjem inducirane povećane propusnosti krvno-moždane barijere za neurotoksičnu kemoterapiju (28). Posljednjih desetljeća, KRT je zamijenjena sistemskom i intratekalnom primjenom metotreksata u većine djece s ALL.

Toksičnost perifernoga živčanoga sustava. Kliničke manifestacije kemoterapijom uzrokovane periferne neuropatije prisutne su u do 35% djece liječene od ALL, a glavni uzročni agens je vinkristin (29). Kronična neurotoksičnost uključuje aksonalnu senzornu neuropatiju koja je često ireverzibilna i s negativnim učinkom na kvalitetu života (30).

PSIHOSOCIJALNE KASNE POSLJEDICE

Liječenje ALL u ranoj životnoj dobi može imati dugotrajni utjecaj na mentalno zdravlje i socijalne aspekte života. Česti problemi u CLS su depresija, anksioznost i simptomi posttraumatskog stresa, uključujući intruzije (pojave nametnutih misli ili slika), izbjegavanje situacija povezanih s traumom (npr. bolnice), pojačanu razdražljivost i poteškoće u koncentraciji (31–33). Dulji zostanak iz škole tijekom liječenja često zahtijeva naknadnu individualiziranu obrazovnu podršku. CSL imaju veći rizik za dosegnutu nižu razinu obrazovanja u usporedbi s vršnjacima i češće probleme sa zapošljavanjem (34, 35).

Velika ovisnost o roditeljima i zdravstvenim djelatnicima tijekom liječenja predstavlja dodatni stres za CSL prilikom osamostaljivanja i uključivanja u partnerske odnose. U usporedbi s općom populacijom, manje CSL sklapa brakove, a mnogi CSL imaju psihoseksualne smetnje (34).

SEKUNDARNI MALIGNI TUMORI

Učestalost sekundarnih malignih tumora (SMT) u CSL varira između 1,8 i 18% u različitim istraživanjima (36–38). Najčešći SMT su karcinom štitnjače (18,3%), sarkom (15,1%), astrocitom (10,4%), limfom (9,6%), karcinom žlijezde slinovnice (7,2%), melanom (4,4%) i karcinom dojke (4%) (38). CLS u kojih je provedena KRT imaju povišen rizik za tumore mozga. Alkilirajući agensi i antraciklini povećavaju rizik za sekundarne akutne leukemije / mijelodisplazije i neke solidne tumore. Prosječno vrijeme od dijagnoze ALL do SMT je oko 5 godina, a više od 76% se pojavljuje unutar 20 godina od dijagnoze (38). Novija istraživanja su dokazala ulogu germinativnih patogenih varijanti u genima koji predisponiraju nastanak raka. Također su opisani slučajevi ALL i sekundarnih tumora u okviru nasljednih neoplastičnih sindroma, kao Li Fraumeni sindrom i *ETV6* deficit (39).

KOŠTANA TOKSIČNOST

Najčešće koštane komplikacije u CSL su osteonekroza (avaskularna nekroza) i smanjena BMD, a mogu značajno narušiti kvalitetu života (40, 41). Osteonekroza se opaža tijekom i nakon liječenja visokim kumulativnim dozama steroida i metotreksatom, te nakon transplantacije i radioterapije. CSL

postizu nižu vršnu koštanu masu zbog osnovne bolesti, antileukemijske terapije, smanjene mišićne mase, neadekvatne tjelesne aktivnosti i prehrane, te udruženih endokrinopatija (40, 42). Prevalencija osteopenije / osteoporozе i fraktura u CLS još uvijek nije dobro dokumentirana (43).

OSTALE KASNE POSLJEDICE

U CLS su opisana brojna druga kasna oštećenja, kao ubrzano starenje, kronični umor, bolovi, dentalni i oralni problemi, očne komplikacije (katarakta, glaukom, kseroftalmija), splenična disfunkcija, hepatalna, renalna i plućna toksičnost (44, 45).

Kasna smrtnost (engl. *late mortality*) označava smrt koja je nastupila više od pet godina nakon postavljene dijagnoze i odražava prijevremenu smrtnost koja može biti udružena s liječenjem. Unatoč izvrsnim rezultatima liječenja, CSL imaju nešto veći rizik za prijevremenu smrtnost i do 20 godina nakon primarne dijagnoze (46, 47).

KASNE POSLJEDICE TRANSPLANTACIJE KOŠTANE SRŽI / KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) u djetinjstvu udružena je s visokim rizikom kasnih neželjenih učinaka, s više od 90% transplantiranih koji imaju najmanje jednu posljedice i više od 70% s najmanje tri kasne posljedice (48). Uzroci su multifaktorijski, a rizik je najveći u osoba u kojih je provedeno zračenje cijelog tijela.

Petnaest godina nakon transplantacije učestalost sekundarnih malignih tumora je 10 do 15%. Najčešći su tumori kože, usne šupljine, štitnjače i središnjega živčanoga sustava (49). Endokrinopatije, kardijalna i plućna toksičnost, gonadotoksičnost i poremećaji fertiliteta značajno utječu na kvalitetu života preživjelih (50).

U do 30% alogenih TKMS razvija se kronična bolest presatka protiv primatelja (engl. cGvHD, chronic graft versus host disease), s potencijalnim zahvaćanjem svakog organa. Raspon oštećenja je širok, a najčešće uključuje kožu (lihenoidne lezije, sklerodermija), mišićni i koštani sustav (kontrakture zglobova), pluća (opstruktivna bolest pluća), probavni trakt (oralne lezije, strikture crijeva, malapsorpcija) i jetru (kolestaza). Rjeđa su oštećenja bubrega (proteinurija), središnjeg (demijelinizacija, vaskulitis) i perifernog (miastenija, neuropatija) živčanoga sustava, te seroznih membrana (pleuralni, perikardijalni i peritonealni izljevi). Osim toga, cGvHD može uzrokovati imunološki deficit (prolongirana imunosupresija i povećan rizik kasnih infekcija) i/ili imunološku disfunkciju (imunološki posredovane citopenije) i sekundarne maligne tumore. Intenzivna i produljena imunosupresivna terapija kod težih cGvHD dodatno doprinosi kasnoj toksičnosti (ste-

TABLICA 1. Češće kasne posljedice liječenja pedijatrijske akutne limfoblastične leukemije i najčešći udruženi čimbenici rizika

Kasna posljedica	Čimbenik rizika
Endokrinopatije i poremećaj rasta	Zračenje nad područjem ključnih endokrinih organa (hipotalamičko-pituitarna regija, štitnjača, gonade), uključujući TBI
Gonadotoksičnost i poremećaji fertiliteta	Alkilirajući agensi Radioterapija nad područjem ovarija/testisa, uključujući TBI
Kardiotoksičnost	Antraciklini Radioterapija nad područjem prsnog koša, uključujući TBI
Koštana toksičnost	Kranijalna radioterapija TBI Prolongirana primjena kortikosteroida
Metabolički sindrom i debljina	Kranijalna radioterapija TBI TKMS Kortikosteroidi
Neurotoksičnost središnjega živčanoga sustava	Radioterapija nad područjem mozga TBI Metotreksat i citozin-arabinozid u visokim dozama Intratekalna kemoterapija
Periferna neurotoksičnost	Vinkristin
Sekundarni maligni tumori	Radioterapija nad područjem mozga, uključujući TBI TKMS Alkilirajući agensi

TBI = zračenje cijelog tijela;

TKMS = transplantacija krvotvornih matičnih stanica

roidi / osteonekroza i katarakta, inhibitori kalcineurina / bubrežna toksičnost) (51, 52).

Na Tablici 1 prikazane su češće kasne posljedice liječenja pedijatrijske akutne limfoblastične leukemije i najčešći udruženi čimbenici rizika.

ZAKLJUČAK

Sve brojnija populacija CLS suočena je s visokim rizikom za kasna oštećenja zdravlja. Važno je podizanje svijesti o postojanju i ozbiljnosti kasnih posljedica pedijatrijske ALL među CLS, roditeljima, zdravstvenim radnicima i zdravstvenim vlastima. Preporuke za doživotno praćenje temeljene na dokazima, strukturirani sustav multidisciplinarnog praćenja koji započinje najkasnije 5 godina nakon završene terapije ALL i razvoj preventivnih strategija značajno će poboljšati zdravstvenu skrb te smanjiti morbiditet i mortalitet CSL.

LITERATURA

- Armenian SH, Meadows A, Bhatia A. Late Effects of Childhood Cancer and its Treatment. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Mody R, Li S, Dover DC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2008;15;111(12):5515–23. doi: 10.1182/blood-2007-10-117150
- Bhakta N, Liu Q, Ness KK, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10112):2569–82. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31610-0
- Vetsch J, Wakefield CE, Robertson EG, et al. Health-related quality of life of survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2018;27(6):1431–43. doi: 10.1530/EJE-17-0054
- Chemaitilly W, Cohen LE. Diagnosis of endocrine disease: Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):R183–203. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3268
- Chemaitilly W, Cohen LE, Mostoufi-Moab S, et al. Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(21):2153–9. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3268
- Mulder RL, Kremer LCM, van Santen HM, et al. Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(7):616–32. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.06.004.
- Follin C, Erfurth EM. Long-Term Effect of Cranial Radiotherapy on Pituitary-Hypothalamus Area in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(9):50. doi: 10.1007/s11864-016-0426-0
- Bielorai B, Pinhas-Hamiel O. Type 2 Diabetes Mellitus, the Metabolic Syndrome, and Its Components in Adult Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia and Hematopoietic Stem Cell Transplantations. *Curr Diab Rep*. 2018;18(6):32. doi: 10.1007/s11892-018-0998-0
- Gibson TM, Ehrhardt MJ, Ness KK. Obesity and Metabolic Syndrome Among Adult Survivors of Childhood Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(4):17. doi: 10.1007/s11864-016-0393-5
- Belle FN, Schindera C, Ansari M, et al. Risk factors for overweight and obesity after childhood acute lymphoblastic leukemia in North America and Switzerland: A comparison of two cohort studies. *Cancer Med*. 2023;12(20):20423–36. doi: 10.1002/cam4.6588
- Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, et al. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(1):53–67. doi: 10.1002/psc.24679
- Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):e75–90. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30026-8
- Van Dorp W, Mulder RL, Kremer LCM, et al. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3440–50. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3288
- van den Berg MH, van Dijk M, Byrne J, Berger C, et al. Treatment-related fertility impairment in long-term female childhood, adolescent and young adult cancer survivors: investigating dose-effect relationships in a European case-control study (PanCareLIFE). *Hum Reprod*. 2021;36(6):1561–73. doi: 10.1093/humrep/deab035
- Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(16):2677–85. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1541
- Panasjuk A, Nussey S, Veys P, et al. Gonadal function and fertility after stem cell transplantation in childhood: comparison of a reduced intensity

- conditioning regimen containing melphalan with a myeloablative regimen containing busulfan. *Br J Haematol.* 2015;170(5):719–26. doi: 10.1111/bjh.13497
18. Ohlsen TJD, Chen Y, Baldwin LM, et al. Primary Care Utilization and Cardiovascular Screening in Adult Survivors of Childhood Cancer. *JAMA Netw Open.* 2023;6(12):e2347449
 19. Franco VI, Lipshultz SE. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Young.* 2015;25 Suppl 2:107–16. doi: 10.1017/S1047951115000906
 20. Bansal N, Amdani SM, Hutchins KK, Lipshultz SE. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(5):628–38. doi: 10.1097/MOP.0000000000000675
 21. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, et al. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36(21):2135–44. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3920
 22. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2009;339(dec08 1):b4606–b4606. doi: 10.1136/bmj.b4606
 23. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2001;19(13):3163–72. doi: 10.1200/JCO.2001.19.13.3163
 24. Goldsby RE, Liu Q, Nathan PC, et al. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(2):324–31. doi: 10.1200/JCO.2009.22.5060
 25. Phillips NS, Stratton KL, Williams AM, et al. Late-onset Cognitive Impairment and Modifiable Risk Factors in Adult Childhood Cancer Survivors. *JAMA Netw Open.* 2023;6(5):e2316077. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.16077
 26. Cousens P, Waters B, Said J, Stevens M. Cognitive effects of cranial irradiation in leukaemia: a survey and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry.* 1988;29(6):839–52. doi: 10.1111/j.1469-7610.1988.tb00757.x
 27. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006;24(33):5277–82. doi: 10.1200/JCO.2006.07.2884
 28. Copeland DR, Moore BD, Francis DJ, Jaffe N, Culbert SJ. Neuropsychologic effects of chemotherapy on children with cancer: a longitudinal study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1996;14(10):2826–35. doi: 10.1200/JCO.1996.14.10.2826
 29. Angheliescu DL, Tesney JM, Jeha S, et al. Prospective randomized trial of interventions for vincristine-related neuropathic pain. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(9):e28539. doi: 10.1002/xbc.28539
 30. Aydin Köker S, Gözmen S, Demirağ B, Ünalp A, Karapınar TH, Oymak Y, et al. Effect of pyridoxine plus pyridostigmine treatment on vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a single-center experience. *Neuro Sci Off J Ital Neuro Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2021;42(9):3681–6. doi: 10.1007/s10072-020-04970-w
 31. Berkman AM, Robert RS, Roth M, Askins MA. A review of psychological symptoms and post-traumatic growth among adolescent and young adult survivors of childhood cancer. *J Health Psychol.* 2022;27(4):990–1005. doi: 10.1177/1359105320971706
 32. Michel G, Brinkman TM, Wakefield CE, Grootenhuys M. Psychological Outcomes, Health-Related Quality of Life, and Neurocognitive Functioning in Survivors of Childhood Cancer and Their Parents. *Pediatr Clin North Am.* 2020;67(6):1103–34. doi: 10.1016/j.pcl.2020.07.005
 33. Kosir U, Wiedemann M, Wild J, Bowes L. Psychiatric disorders in adolescent cancer survivors: A systematic review of prevalence and predictors. *Cancer Rep.* 2019;2(3):e1168. doi: 10.1002/cnr2.1168
 34. Brinkman TM, Recklitis CJ, Michel G, Grootenhuys MA, Klosky JL. Psychological Symptoms, Social Outcomes, Socioeconomic Attainment, and Health Behaviors Among Survivors of Childhood Cancer: Current State of the Literature. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36(21):2190–7. doi: 10.1200/JCO.2017.76.5552
 35. Mader L, Michel G, Roser K. Unemployment Following Childhood Cancer. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2017;114(47):805–12. doi: 10.3238/arztebl.2017.0805
 36. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, et al. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Haematol.* 2019;6(6):e306–16. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30050-X
 37. Bright CJ, Reulen RC, Winter DL, et al. Risk of subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study): a population-based, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):531–45. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30903-3
 38. Yavvari S, Makena Y, Sukhavasi S, Makena MR. Large Population Analysis of Secondary Cancers in Pediatric Leukemia Survivors. *Children.* 2019;6(12):130. doi: 10.3390/children6120130
 39. Junk SV, Förster A, Schmidt G, et al. Germline variants in patients developing second malignant neoplasms after therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia—a case-control study. *Leukemia.* 2024;38(4):887–92. doi: 10.1038/s41375-024-02173-2
 40. Marcucci G, Beltrami G, Tamburini A, et al. Bone health in childhood cancer: review of the literature and recommendations for the management of bone health in childhood cancer survivors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2019;30(6):908–20. doi: 10.1093/annonc/mdz120
 41. Nadeau G, Samoilenko M, Fiscoletti M, et al. Predictors of low and very low bone mineral density in long-term childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: Toward personalized risk prediction. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;71(8):e31047. doi: 10.1002/xbc.31047
 42. Muszynska-Roslan K, Latoch E, Konstantynowicz J, Panasiuk A, Stewart A, Krawczuk-Rybak M. Bone mineral density in pediatric survivors of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Adv Med Sci.* 2014;59(2):200–5. doi: 10.1016/j.advms.2014.02.004
 43. Han JW, Kim HS, Hahn SM, et al. Poor bone health at the end of puberty in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(10):1838–43. doi: 10.1002/xbc.25581
 44. van Kalsbeek RJ, van der Pal HJH, Kremer LCM, et al. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1990. 2021;154:316–28. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.004
 45. van Atteveld JE, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Bone mineral density surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: evidence-based recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(9):622–37. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00173-X
 46. Gatta G, Rossi S, Foschi R, et al. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. *Haematologica.* 2013;98(5):744–52. doi: 10.3324/haematol.2012.071597
 47. Suh E, Stratton KL, Leisenring WM, et al. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):421–435. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30800-9
 48. Bresters D, van Gils ICM, Kollen WJW, et al. High burden of late effects after haematopoietic stem cell transplantation in childhood: a single-centre study. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(1):79–85. doi: 10.1038/bmt.2009.92
 49. Bomken S, Skinner R. Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood. *Child Basel Switz.* 2015;2(2):146–73. doi: 10.3390/children2020146

50. Leiper A, Houwing M, Davies EG, et al. Anti-Müllerian hormone and Inhibin B after stem cell transplant in childhood: a comparison of myeloablative, reduced intensity and treosulfan-based chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(10):1985–95. doi: 10.1038/s41409-020-0866-9
51. Hamilton BK, Storer BE, Wood WA, et al. Disability Related to Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2020;26(4):772–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.10.019
52. Lee CJ, Wang T, Chen K, et al. Association of Chronic Graft-versus-Host Disease with Late Effects following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Children with Hematologic Malignancy. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(10):712.e1-712.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2022.07.014

SUMMARY

Late effects of the treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia

Jelena Roganović

With current treatment protocols, over 90% of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) are cured. Simultaneously with these excellent results, there is an increasing importance of the recognition of possible late effects of antileukemic treatment. The most frequent late effects of therapy for childhood ALL include endocrine abnormalities, obesity, growth disturbances, neurocognitive deficits, psychosocial adverse effects, cardiotoxicity, gonadotoxicity and reproductive changes, neurotoxicity, bone toxicity, secondary malignancies, and premature late mortality. Better recognition of late effects has resulted in the modifications of treatment regimens and development of guidelines for lifelong follow-up of survivors.

Key words: ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA; CHILD; LATE EFFECTS; SURVIVORS