

Efeitos tardios do tratamento da leucemia linfoblástica aguda em crianças

Late effects of acute lymphoblastic leukemia treatment in children

Efectos tardíos del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños

Louise Moreira Vieira¹, Gabriella Pacheco Costa², Marina Corrêa da Silva³, Maria Cristina Almeida de Souza⁴, Renato Franco Borges⁵

Como citar esse artigo. Vieira LM, Costa GP, Silv MC, Souza MCA, Borges RF. Efeitos tardios do tratamento da leucemia linfoblástica aguda em crianças. Rev Pró-UniverSUS. 2024; 15(3):148-155.



Resumo

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é um tumor hematológico maligno, sendo o câncer mais prevalente na infância. Avanços no tratamento da LLA tem contribuído para aumento da sobrevivência dessa população. No entanto, em longo prazo, foram demonstradas diversas complicações decorrentes da terapia da LLA. O objetivo deste artigo é abordar as possíveis complicações relatadas na literatura decorrentes do tratamento de LLA. Trata-se de uma revisão da literatura, realizada por meio de uma busca por trabalhos nas plataformas SciELO, PubMed e LILACS. Como resultado, 23 artigos foram incluídos após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Através dos estudos analisados, foram observadas diversas complicações após o tratamento curativo da LLA em crianças. Dentre os efeitos a longo prazo mais comuns, pode-se citar tumores secundários e toxicidade cardíaca. Outras alterações, como acometimento neurológico e alterações musculoesqueléticas, também foram citadas. Os efeitos tardios do tratamento da LLA são significativos e com grande potencial de limitação funcional em indivíduos de idade reprodutiva. Dessa forma, é fundamental a criação de diretrizes e a disseminação de conhecimento para os profissionais de saúde em relação aos jovens que passaram por esses tratamentos.

Palavras-chave: Efeitos Tardios; Infância; Leucemia Linfoblástica Aguda.

Abstract

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a malignant hematological tumor, being the most common childhood cancer. The ALL treatment has been advancing and increasing the survival rate. However, in the long term, several complications resulting from the treatment have been demonstrated. The objective is to demonstrate the possible complications resulting from the ALL treatment reported in the literature. A research from previous articles has been performed on SciELO, PubMed and LILACS. 23 articles were included after the application of inclusion and exclusion criteria. Through the studies analyzed, several complications were observed years after the curative ALL treatment in children. Among the most common long-term effects, we can mention secondary tumors and cardiac toxicity. Other alterations, such as neurological and musculoskeletal alterations were also mentioned. The late effects of ALL treatment are significant and have great potential for functional limitation in individuals of reproductive age. Thus, it is essential to create guidelines and to disseminate knowledge to health professionals in relation to young people who have undergone these treatments.

Key words: Late effects; Childhood; Acute Lymphoblastic Leukemia.

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un tumor hematológico maligno, siendo el tumor más importante prevalente en la infancia. Los avances en el tratamiento de la LLA han contribuido a aumentar la supervivencia de esta población. Sin embargo, a largo plazo, se han demostrado varias complicaciones resultantes de la terapia de LLA. El objetivo de este artículo es abordar las posibles complicaciones reportadas en la literatura como resultado del tratamiento de la LLA. Se trata de una revisión bibliográfica, realizada a través de una búsqueda de artículos en las plataformas SciELO, PubMed y LILACS. Como resultado, se incluyeron 23 artículos después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión. A lo largo de los estudios analizados, se observaron varias complicaciones tras el tratamiento curativo de la LLA en niños. Los efectos a largo plazo más comunes incluyen tumores secundarios y toxicidad cardíaca. También se mencionaron otras alteraciones, como la afectación neurológica y las alteraciones musculoesqueléticas. Los efectos tardíos del tratamiento de la LLA son significativos y tienen un gran potencial de limitación funcional en individuos en edad reproductiva. Por lo tanto, es fundamental crear pautas y difundir el conocimiento a los profesionales de la salud en relación con los jóvenes que se han sometido a estos tratamientos.

Palabras clave: Efectos tardíos; Niñez; Leucemia Linfoblástica Aguda.

Afiliação dos autores:

¹Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: louisemoreiravieira@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8653-5433>.

²Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: gabriellapacheco_@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4370-031X>.

³Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: marinacorrea4@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0911-5500>.

⁴Docente do Curso Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: mcas.souza@uol.com.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7631-723X>.

⁵Docente do Curso Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: renatofrancoborges@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6133-4301>.

* E-mail de correspondência: louisemoreiravieira@gmail.com

Recebido em: 01/04/24 Aceito em: 09/10/24

Introdução

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa um tipo de câncer hematológico maligno com um pico de incidência em torno dos cinco anos de idade. A LLA se caracteriza pela proliferação celular excessiva e descontrolada e, também, pela infiltração de leucócitos imaturos da linha linfóide na medula óssea, no sangue periférico e em órgãos linfóides¹.

As alterações moleculares precursoras de LLA têm relação com eventos pré-natais e pós-natais de fatores genéticos, epigenéticos, translocações e mutações. Estudos demonstram uma possível associação do aumento de LLA com fatores externos, como exposição a produtos químicos, partículas de poluição, radiação ionizante, benzeno, agrotóxicos, inseticidas e pesticidas². A verdadeira causa de LLA ainda é desconhecida, mas se acredita que seja um processo que envolve diversas interações complexas entre o hospedeiro, os danos cromossômicos por agentes ambientais e à possível incorporação de informações genéticas de células progenitoras³.

Pacientes com LLA podem apresentar manifestações clínicas diversas, o que por vezes, retarda o diagnóstico, que pode ser feito por achados casuais no hemograma ou, em crianças já em estado grave, pelos sinais e sintomas: anemia, sangramentos ou infecções⁴. A cada ano, mais de três mil casos de leucemia infantil são diagnosticados nos Estados Unidos. Dentre todos os casos de câncer infantil, a LLA é o câncer maligno mais prevalente. A LLA já foi considerada uma doença de mau prognóstico, mas hoje, com o avanço do tratamento, as taxas de sobrevivência se apresentam casa vez maiores⁵.

O tratamento da LLA apresenta uma taxa de sobrevivência em 5 anos de 90,4%. No entanto, é longo e envolve múltiplos agentes quimioterápicos e procedimentos dolorosos. Nesse contexto, ocorrem tanto efeitos imediatos à terapia quanto efeitos tardios, que persistem durante a adolescência e a vida adulta⁶. Nesse contexto, é importante não só tratar a criança com LLA, mas acompanhá-la continuamente para avaliar possíveis complicações da doença e efeitos tardios⁷.

Atualmente, a terapia da LLA é dividida em duas fases. A fase inicial, inclui o tratamento ou prevenção de doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) com a quimioterapia intratecal. Após a remissão, inicia-se a fase seguinte, de pós-remissão, com o uso de quimioterápicos orais por dois a três anos. Dentre os fármacos que podem ser utilizadas nessas fases, incluem-se drogas intravenosas, como doxorubicina (MTC) e citarabina, drogas intramusculares, como asparaginas e metotrexato (MTX), drogas orais, como prednisona e 6-mercaptopurina, entre outras⁸.

A LLA necessita de um tratamento agressivo para que ocorra a remissão, mas todas as possibilidades

de tratamento podem levar a criança a desenvolver alterações precoces ou tardias. A literatura demonstra uma gama de possibilidade de complicações, em intervalos de tempo prolongados após o tratamento com sucesso da LLA⁹.

O objetivo desse estudo é abordar as possíveis complicações decorrentes do tratamento tardio da LLA, destacando a importância do tema.

Metodologia

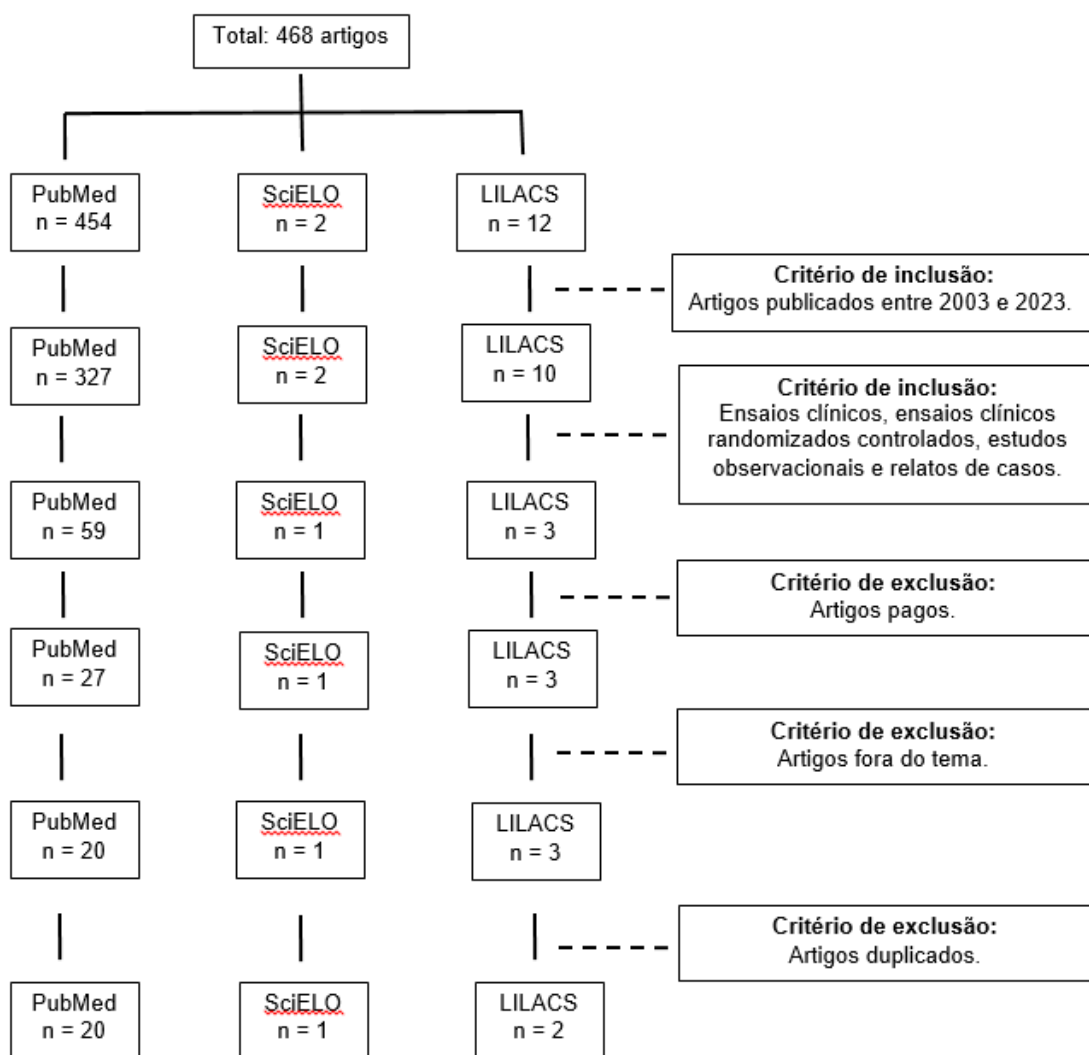
Trata-se de um estudo de abordagem quantitativa, e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram SciELO, LILACS e a National Library of Medicine (PubMed). A busca pelos artigos foi realizada considerando-se os descritores “late effects”, “childhood” e “acute lymphoblastic leukemia”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição de parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 20 anos (2013 a 2023); nos idiomas inglês, português e espanhol; e artigos cujo estudo era do tipo ensaio clínico, ensaio clínico randomizado controlado, estudos observacionais e relatos de caso. Foram excluídos os artigos pagos, duplicados, fora do tema e que não tinham definição clara de embasamento teórico e/ou temático afinado aos objetivos do estudo, que não estabeleciam a relação de manifestações tardias decorrentes do tratamento de leucemia em crianças.

Resultados e Discussão

A busca resultou em um total de 489 trabalhos. Foram encontrados 454 artigos na base de dados PubMed, 2 artigos no SciELO e 12 artigos na base de dados LILACS. Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 20 artigos na base de dados PubMed, 1 artigo no SciELO e 2 no LILACS, conforme apresentado na figura 1.

Dos 23 artigos selecionados, 7 eram ensaios clínicos, 8 ensaios clínicos randomizados controlados, 4 estudos observacionais e 4 relatos de casos (Quadro 1). Dos artigos selecionados, 7 artigos citam a ocorrência de toxicidade cardíaca anos após o tratamento com sucesso para LLA. Contabilizou-se 6 artigos sobre alterações neurológicas, 5 sobre alterações endocrinológicas ou metabólicas, 5 sobre déficits cognitivos, 4 sobre alterações osteomusculares e 2 artigos sobre a ocorrência

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases PubMed, LILACS e ScieELO.



Fonte: Autores, 2024.

de um segundo tumor. Outras alterações, como fibrose pulmonar e efeitos no bem-estar psicológico na vida adulta, foram citadas apenas em um estudo cada uma, conforme mostrado no gráfico 1.

Dos 23 artigos selecionados, todos demonstraram algum efeito tardio, com impacto na qualidade de vida, anos após o tratamento da LLA. Esse tema se torna relevante à medida que a LLA é o câncer mais comum da infância e que a sobrevivência vem aumentando significativamente ao longo do tempo, com os avanços no tratamento da doença. Dessa forma, deve-se atentar para as possíveis complicações na população de adolescentes e adultos jovens que receberam o tratamento na infância. Dentre os possíveis efeitos tardios, pode-se citar aparecimento de tumores secundários, toxicidade cardíaca, alterações ósseas e musculares, alterações

neurológicas e déficits cognitivos, entre outros.

A respeito dos tumores secundários, é comum que ocorram recidivas da LLA no sistema nervoso central (SNC) ao longo do tempo após o tratamento curativo. Por isso, como profilaxia para complicações deste sítio, uma das opções de tratamento da LLA é a irradiação intracraniana e/ou MTX intratecal. No entanto, os autores concordam que a irradiação intracraniana é associada ao aparecimento de tumores secundários, especialmente o meningioma atípico. Nesse contexto, os artigos apontam a necessidade de acompanhamento médio de 7 anos e 9 meses com a realização de exames de imagem do crânio, sendo a taxa isolada de recidiva de 7% em 10 anos^{17; 19; 24}.

A quimioterapia intratecal seria suficiente para pacientes com risco padrão para recidivas do SNC,

Quadro 1. Caracterização dos artigos conforme ano, tipo de estudo e principais manifestações tardias associadas com o tratamento de sucesso da LLA.

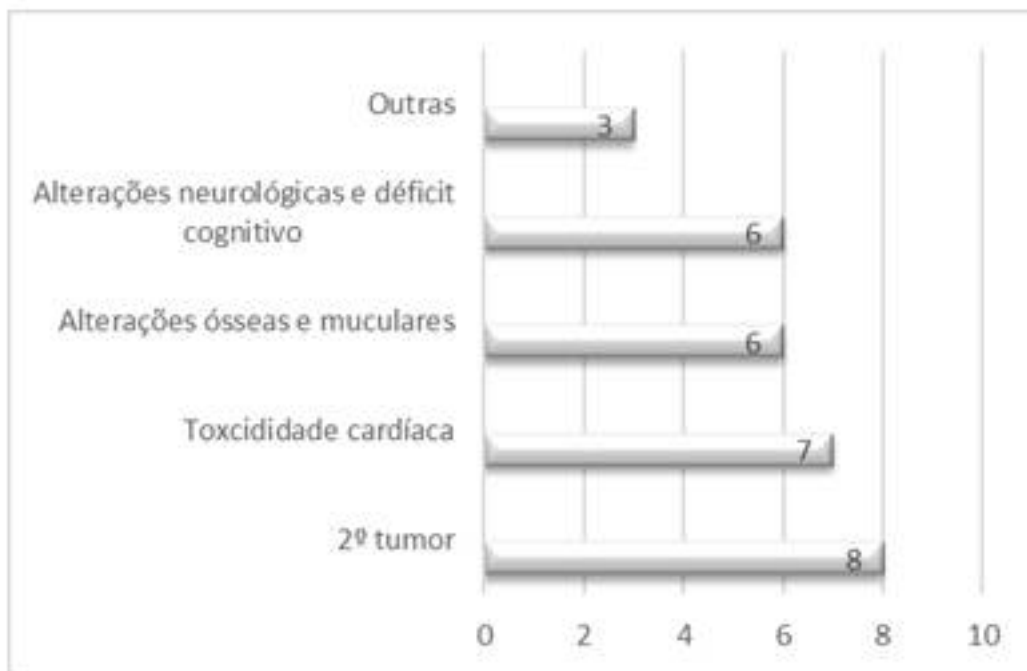
| Autores (Ano) | Tipo de estudo | Principais achados |
|-----------------------------------|--|---|
| ALDHAFRI; 2012 ¹⁰ | Ensaio clínico. | Alterações metabólicas que levam a síndrome metabólica e sobrepeso infantil. |
| BAVA L; 2018 ¹¹ | Ensaio clínico. | Déficits cognitivos, dentre eles: Redução na compreensão verbal, no raciocínio perceptivo, na memória de trabalho, na velocidade de processamento, da compreensão de leitura, da memória não verbal e da flexibilidade cognitiva. |
| BERBIS J; 2015 ¹² | Estudo observacional. | Alterações ósseas que resultaram em crescimento desacelerado e redução da densidade mineral óssea. Alterações metabólicas que levam a síndrome metabólica. Efeitos no bem-estar psicológico na vida adulta. |
| CONKLIN; 2012 ¹³ | Ensaio clínico. | Déficits cognitivos, principalmente déficits de atenção sustentada. |
| CONKLIN; 2015 ¹⁴ | Ensaio clínico randomizado controlado. | Alterações neurológicas, como redução da substância branca cerebral. Alterações cognitivas, incluindo mau desempenho acadêmico, social e vocacional. |
| CHOW EJ; 2022 ¹⁵ | Ensaio clínico randomizado controlado. | Alterações cardíacas por toxicidade medicamentosa. |
| COX CL; 2018 ¹⁶ | Ensaio clínico randomizado controlado. | Alterações ósseo musculares, dentre elas: Dor ósseo musculares, redução da amplitude de movimentos e redução de força. |
| FASANO RE; 2009 ¹⁷ | Relato de caso. | Alterações neurológicas, incluindo convulsões, encefalopatia e déficits neurológicos focais. |
| GURNEY; 2014 ¹⁸ | Ensaio clínico. | Alterações ósseas caracterizadas por redução da densidade mineral óssea. |
| HILL FGH; 2004 ¹⁹ | Ensaio clínico. | Alterações neurológicas, incluindo alterações do crescimento e tumores secundários. |
| ITO T; 2018 ²⁰ | Relato de caso. | Fibrose pulmonar com conseqüente achatamento anteroposterior da caixa torácica e insuficiência respiratória. |
| LEVITT GA; 2004 ²¹ | Ensaio clínico. | Alteração cardíaca por toxicidade. |
| LIPSSHULTZ SE; 2010 ²² | Ensaio clínico randomizado controlado. | Alterações cardíacas. |
| LIPSSHULTZ SE; 2012 ²³ | Ensaio clínico randomizado controlado. | Alterações cardíacas. |
| MITCHELL; 2015 ²⁴ | Ensaio clínico randomizado controlado. | Alterações metabólicas e endócrinas. Alterações cognitivas, como dificuldades psicossociais. Câncer secundário ao tratamento. Alterações neurológicas. Alterações cardíacas. |

Quadro 1 (cont.). Caracterização dos artigos conforme ano, tipo de estudo e principais manifestações tardias associadas com o tratamento de sucesso da LLA.

| Autores (Ano) | Tipo de estudo | Principais achados |
|--|--|--|
| MOLINARI PCC; 2017 ²⁵ | Estudo observacional. | Alterações ósseo musculares, caracterizadas por quadros de dor, fratura e redução da densidade óssea. |
| NAGAYAMA A; 2021 ²⁶ | Relato de caso. | Alterações metabólicas e endócrinas, caracterizadas por aumento de resistência insulínica e aumento de risco cardiovascular. |
| ODA K; 2012 ²⁷ | Relato de caso. | Ocorrência de um 2º tumor, no caso em específico, um meningioma atípico. |
| OTERO G; 2016 ²⁸ | Estudo observacional. | Alteração cardíaca. |
| PIETTE C; 2020 ²⁹ | Ensaio clínico randomizado controlado. | Alterações neurológicas, incluindo encefalopatia. |
| SANDS; 2017 ³⁰ | Ensaio clínico randomizado controlado. | Alterações neurológicas. Alterações cognitivas, principalmente nos domínios de inteligência, atenção, velocidade de processamento, memória de trabalho, aprendizado e memória. |
| SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO; 2009 ³¹ | Estudo observacional. | Alterações endocrinológicas e metabólicas. |
| SILVERMAN LB; 2010 ³² | Ensaio clínico. | Alterações cardíacas caracterizadas por lesões agudas. |

Fonte. Autores.

Gráfico 1. Número de estudos que associaram os efeitos tardios em adultos jovens e crianças que receberam o tratamento para LLA.



Fonte. Autores, 2024.

mas essa questão ainda é discutível em relação ao alto risco para recidivas. A quimioterapia intratecal, entretanto, não é isenta de riscos. E, apesar de ser uma opção para reduzir a principal causa de tumores secundários nessa população, é responsável pela questão da neurotoxicidade. A sua administração pode levar a complicações neurológicas importantes devido à redução de ácidos nucleicos. Por isso, efeitos adversos como convulsões, encefalopatia e alterações da cognição também foram relatados na literatura^{17; 24}. Em relação às alterações neurológicas, também é citado um impacto significativo no bem estar psicológico dos pacientes²⁴.

O comprometimento cardíaco é citado em grande parte dos artigos, e sempre com a mesma etiologia, o uso do quimioterápico Doxorubicina. A Doxorubicina é uma medicação da classe das antraciclina, sendo um dos agentes antineoplásicos mais eficientes para o tratamento da LLA. Essa medicação, pelo seu efeito acumulativo no organismo, em qualquer dose, causa um grau de toxicidade cardíaca. Foi descrita uma redução da função ventricular esquerda e arritmias, que tendem a piorar com o passar do tempo. Nesse contexto, sobreviventes de câncer infantil costumam apresentar taxas mais altas de insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e acidente vascular encefálico à longo prazo, aumentando o risco de morte por causa cardíaca^{22;23}.

Em adultos, evidências demonstraram uma certa redução da toxicidade cardíaca precoce com a infusão contínua de Doxorubicina pela redução da concentração máxima da droga. Contudo, em crianças, não foi possível afirmar um benefício em relação ao uso da Doxorubicina contínua em detrimento da medicação em bolus²¹. Novos artigos questionam sobre respostas positivas com o uso da Dexrazoxane como agente cardioprotetor e sem comprometimento da eficácia oncológica, e resultados parecem promissores^{22; 22}.

A associação do tratamento com o MTX, corticoides e radioterapia ainda está diretamente relacionada com alterações ósseas e musculares, devido à redução da densidade mineral óssea, principalmente nos primeiros 2 anos após o início do tratamento. Além disso, a própria LLA é a uma doença que cursa com dor musculoesquelética, o que favorece ao sedentarismo e à imobilização, e com isso, piora da qualidade de vida^{5;18}.

Outras adversidades decorrentes do tratamento da LLA também foram menos citadas nos artigos selecionados, como alterações metabólicas, fibrose pulmonar e tumores secundários fora do SNC. A principal alteração metabólica descrita foi a síndrome metabólica, diretamente relacionada com o sedentarismo e aumento de risco cardiovascular nessa população²⁴. Um único estudo de relato de caso demonstrou a ocorrência de fibrose pulmonar pelo uso da Ciclofosfamida, medicamento, hoje, pouco utilizado

para o tratamento da LLA²⁰.

Dentre a principal limitação desse estudo, cita-se a dificuldade de observação e avaliação de pacientes tratados e curados de LLA por longos períodos de tempo, dificultando a seleção de artigos com metodologia adequada e com amostra homogênea.

Conclusão

Os efeitos tardios do tratamento da LLA são significativos e com grande potencial de morbidade e limitação funcional, com destaque para toxicidade cardíaca e ocorrência de segundo tumor. Por conta do crescente aumento da sobrevivência das crianças tratadas para LLA, é possível que sua frequência se torne cada vez maior, bem como as complicações clínicas e a incapacitação de indivíduos em idade reprodutiva. Dessa forma, é fundamental a criação de diretrizes brasileiras para o manejo de jovens anteriormente tratados com terapias antineoplásicas, além do conhecimento dos profissionais de saúde acerca das possibilidades de complicações relacionadas ao tratamento, a fim de serem capazes de decidirem a melhor forma de abordagem e oferecer o melhor suporte possível.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse de nenhuma natureza.

Referências

1. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 2017 Jan;74(1):13–26.
2. Martínez M, Talavera G, Benítez ML, Noguera J, Mesquita M. Factores de riesgo ambientales y perinatales en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda, de una población hospitalaria. Estudio de caso-control. *Pediatr (Asunción)* 2022.
3. Leite EP, Muniz MTC, Azevedo A da CAC, Souto FR, Maia ACL, Gondim CM, et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2007 1; 7:413-21.
4. Campbell B M, Ferreira CM, Tordecilla CJ, Joanson SP, Rizzardini LC, Rodríguez ZN. Leucemia linfoblástica aguda. Características al diagnóstico em 100 niños. *Revista chilena de pediatría*. 1999 1;70(4):288-293.
5. Fiscoletti M, Samoilenko M, Dubois J, Miron MC, Lefebvre G, Krajinovic M, et al. Predictor of Vertebral Deformity in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The PETALE Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 5;106(2):512-525.
6. Cooms A, Schilperoot H, Sargent B. The effect of exercise and motor interventions on physical activity and motor outcomes during and after medical intervention for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020.

7. Alaxandre TC, Krull KR. Effects of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia on cognitive function in animal models of contemporary protocols: A systematic literature review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021, 129:206-217.
8. Hamerschlak N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. *Jornal de Pediatria*. 2008, 1;84(4):S52-7.
9. Alebouyeh M, Moussavi F, Haddad-Deylami H, Vossough P, Hodgkin Lymphoma as Second Malignancy during Continuing Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Klinische Pädiatrie*. 2008, 23;220(06):388-390.
10. Aldhafiri F, Al-Nasser A, Al-sugair A, Al-Mutairi H, Young D, Reilly JJ. Obesity and metabolic syndrom in adolescent survivors of standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia in Saudi Arabia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2011, 1159(1):133-137.
11. Bava L, Johns A, Kayser K, Freyer DR. Cognitive outcomes among Latino survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma: A cross-sectional cohort study using culturally competent, performance-based assesment. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017, 8; 65(2):e26844.
12. Berbis J, Gautier M, Baruchel A, Bertrand Y, Pascal Chastagner F, Deméocq, et al. Cohort Profile: The French Childhood Cancer Survivor Study For Leukaemia (LEA Cohort). *International Journal of Epidemiology*. 2014, 17;44(1):49-57.
13. Conklin HM, Krull KR, Reddick WE, Pei D, Cheng C, Pui CH. Cognitive Outcomes Following Contemporary Treatment Without Cranial Irradiation for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2012, 27;104(18):1386-1395.
14. Conklin HM, Ogg RJ, Ashfors JM, Scoggins MA, Zou P, Clark KN, et al. Computerized Cognitive Training for Amelioration of Cognitiv Late Effects Among Childhood Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015, 20;33(33):3894-3902.
15. Chow EJ, Aplenc R, Vrooman LM, Doody DR, Huang YV, Aggarwal S, et al. Late health outcomes after dexrazoxane treatment: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2021, 13;128(4):788-796.
16. Cox CL, Zhu L, Kaste SC, Srivastava K, Barnes L, Nathan PC, et al. Modifying bone mineral density, physical function, and quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017, 29;65(4):e26929.
17. Fasano RE, Bergen D. Intractable epilepsy in patients treated for childhood acute lymphocytic leukemia. *Seizure*. 2009, 18(4):298-302.
18. Gurney JG, Kaste SC, Liu W, Srivastava DK, Chemaitilly W, Ness KK, et al. Bone mineral density among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2014, 28;61(7):1270-1276.
19. Hill FGH, Richards S, Gibson B, Hann I, Lilleman J, Kinsey S, et al. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI (ISRC TN 16757172). *British Journal of Haematology*. 2004, 124(1):33-46.
20. Ito T, Koyama S, Iwamoto S, Hirayama M, Azuma E. Acquires Platythorax, or Anteroposterior Flattening of the Chest Walll, as a Late Complication of Cyclophosphamide Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, Presenting in a Young Man with Respiratory Failure. *American Journal of Case Reports*. 2018, 5;19:1317-1323.
21. Levitt GA, Dorup I, Sorensen K, Sullivan I. Does anthracycline administration by infusion in children affect late cardiotoxicity? *British Journal of Haematology*. 2004, 20;124(4):463-468.
22. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, et al. Assesment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treatd children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *The Lancet Oncology*. 2010, 1;11(10):950-961.
23. Lipshultz SE, Miller TL, Lipsitz SR, Neuberg DS, Dahlberg SE, Colan SD, et al. Continuous Versus Bolus Infusion of Doxorubicin in Children With ALL: Long-term Cardiac Outcomes. *Pediatrics*. 2012, 1;130(6):1003-1011.
24. Mitchell HR, Lu X, Myers RM, Sung L, Balsamo LM, Caroll WL, et al. Prospective, longitudinal assesment of quality of life in children from diagnosis to 3 months of treatment for standard risk acute lymphoblastic leukemia: Results of Children's Oncology Group Study AALL0331. *International Journal of Cancer*. 2025, 3;138(2):332-339.
25. Molinari PCC, Lederman HM, LEE MLM, Caran EMM. Assesment of the late effects on bones and on body composition of children and adolescents treated for acute lymphocytic leukemia accordind to brazilian protocols. *Revista Paulista de Pediatria*. 2017, 35(1):78-85.
26. Nagayama A, Achida K, Watanabe M, Kanoko M, Aya S, Kitajima Y, et al. Case Report: Metreptilin and SGLT2 inhibitor Combination Therapy Is Effective for Acquired Incomplete Lipodystrophy. *Frontiers in Endocrinology*. 2021, 31;12.
27. Oda K, Sato T, Watabanabe T, Ichikawa M, Ito E, Matsumoto Y, et al. Radiation-induced World Health Organization grade II meningiomas in young patients following prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia in childhood. Three case reports. *Neurologia Medico-cirurgica*. 2012, 52(4):224-228.
28. González Otero A, Machín García S, Arencibia NA, Colazzo AJ, Rivera KC, Bravo Perez OL, et al. Evaluación ecocardiográfica longitudinal en pacientes con leucemia linfoide aguda que recibieron antraciclina durante la edad pediátrica. *Revista cuba hemotología inmunología hemoterapia*. 2016, 470-482.
29. Piette C, Suciú S, Berthand Y, Yyttebroeck A, Vandecruys E, Plat G, et al. Long-term outcome evaluation of medium/high acute lymphoblastic leukaemia children treated with ou without cranial radiotherapy in the EORTC 58832 randomized study. *British Journal of Haematology*. 2020, 1;189(2):351-362.
30. Sands AS, Harel BT, Savone M, Kelly K, Vijayanathan V, Welch JG, et al. Feasibility of baseline neurocognitive assesment using Cpgstate during the first month of therapy for childhood leukemia. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2017, 1;25(2):449-457.
31. Departamento Infantojuvenil SAEM. *Secuelas Endocrinológicas del Tratamiento de las Enfermedades Oncológicas em la Infancia y Adolescencia.* *Revista argentina de endocrinología e metabolismo*. 2009, 24-38.
32. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia*. 2009, 17;24(2):320-324.