


Radioterapia en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda: experiencia de 9 años

(Radiotherapy in pediatric patients with acute lymphocytic leukemia: a 9-year experience)

María Montserrat Sanabria-Calvo¹, Jéssica Esquivel-González², Gabriela Soto-Herrera³,
María José Acuña-Navas⁴, Carlos Rodríguez-Rodríguez⁵

Afiliación Institucional:

¹Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, Servicio de Cuidados Paliativos. San José, Costa Rica.

 0000-0002-5039-9174

²Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, Servicio de Oncología San José, Costa Rica.

 0000-0002-5081-573X


³Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, Servicio de Hematología. San José, Costa Rica.

 0000-0001-9360-5014

⁴Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, Servicio de Oncología San José, Costa Rica.

 0000-0001-9696-045X

⁵Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, Servicio de Oncología San José, Costa Rica.

 0000-0002-2178-8074

Abreviaturas: Gy: Gray; LLA: leucemia linfocítica aguda; SNC: sistema nervioso central.

Fuentes de apoyo: no existe financiamiento externo y no generó gastos para la Caja Costarricense de Seguro Social.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

✉ msanabriacalvo@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

Resumen

Objetivo: Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, que recibieron radioterapia externa, durante el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2017.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo. Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos de pacientes pediátricos (0-13 años) con leucemia linfocítica aguda, que recibieron radioterapia externa en el periodo mencionado. Se aplicó un análisis estadístico descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas.

Resultados: Se analizó un total de 58 pacientes, de estos el 79,3% fueron hombres. La edad promedio fue de 7,3 años. El 84,2% fueron clasificados como L1, 84,2% con inmunofenotipo B común y el 56,9% eran grupo de alto riesgo al diagnóstico. La principal indicación de radioterapia fue recaída (67,7%). Aproximadamente la mitad se irradió a sistema nervioso central y la otra mitad a testículos. Los principales efectos adversos fueron cutáneos.

Conclusiones: Los resultados obtenidos fueron comparables con los reportados en la literatura. La radioterapia es importante en el tratamiento de leucemias, especialmente en pacientes de recaída y de alto riesgo.

Descriptor: Radioterapia, leucemia linfocítica aguda, pediatría, epidemiología, tratamiento.

Abstract

Aim: To describe the epidemiological and clinical characteristics of patients with acute lymphocytic leukemia, attended at the National Children’s Hospital “Dr. Carlos Sáenz Herrera” that received external radiation therapy between January 2009 and December 2017.

Methods: It is an observational, descriptive study. Clinical records of pediatric patients (0-13 years) with acute lymphoblastic leukemia that received external radiotherapy in the study period were retrospectively reviewed. A descriptive statistical analysis of the qualitative and quantitative variables was applied.

Results: 58 patients were studied, 79,3% were males. The mean age was 7,3 years. 84,2% were classified as L1, 84,2% had common B immunophenotype and 56,9% were in the high risk group at diagnosis. The main indication for radiotherapy was relapse (67,7%). About half the patients received radiotherapy to central nervous system and the other half to testicles. The main side effects were cutaneous.

Conclusions: The results obtained were comparable to those seen in literature. Radiotherapy is important in leukemia treatment, particularly in relapse and high risk patients.

Keywords: Radiotherapy, acute lymphocytic leukemia, pediatric, epidemiology, treatment.

Fecha recibido: 04 de julio 2022

Fecha aprobado: 15 de diciembre 2022

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la niñez.¹⁻⁵ Específicamente en Costa Rica la LLA representa un tercio de los casos de cáncer infantil en menores de 14 años y el 80% del total de casos de leucemia.¹ La LLA es más frecuente en varones y su pico de incidencia ocurre entre los 1 y 5 años de edad.⁴

La leucemia se clasificaba históricamente según la morfología de los blastos en L1, L2 y L3;^{6,7} sin embargo, actualmente se clasifica también según su inmunofenotipo en linaje B, T o mixto^{3,8} y según criterios moleculares y citogenéticos.⁷ Aproximadamente 75-80% de las LLA en niños son del linaje de los precursores de la línea B, 15% son de linaje T, 5% B maduro^{3,8} y de un 2-5% son de inmunofenotipo mixto.⁹

Los pacientes con LLA se clasifican en diferentes grupos de riesgo de acuerdo con ciertas características clínicas y de laboratorio al debut (como edad, conteo de leucocitos, enfermedad extra medular, inmunofenotipo, citogenética, ploidía, entre otros);^{3,9} esto permite estratificar la intensidad del tratamiento según el riesgo particular de cada paciente.⁹⁻¹¹

El compromiso testicular y de sistema nervioso central (SNC) al diagnóstico tiene importancia pronóstica.^{9,11} Se ha descrito que alrededor de 3-5% de los pacientes tienen compromiso de SNC al debut y 30-40% en las recaídas,¹² mientras que un 1,1-2,4% de los pacientes tienen compromiso testicular.¹³ Ambos sitios anatómicos se consideran sitios santuario; donde la vigilancia inmunológica es limitada y las células tumorales se protegen del tratamiento estándar.^{12,13} Es por esto que se ha utilizado quimioterapia intratecal, altas dosis de metotrexate, radioterapia y otros tratamientos novedosos, con el fin de mejorar el efecto terapéutico sobre los sitios santuario.^{12,13}

La radioterapia en LLA está indicada en: 1) casos con diseminación a SNC (al diagnóstico o recaída), 2) recaída testicular, 3) control de dolor

por infiltración ósea y 4) condicionamiento previo a un trasplante de médula ósea.¹⁴⁻¹⁷ Si bien se usan técnicas para maximizar la dosis de radiación al tumor y minimizar la exposición de tejido normal, existe el riesgo de efectos secundarios que pueden ser agudos, subagudos o tardíos.¹⁸

El grado de toxicidad depende de diversos factores, como el área anatómica irradiada, la dosis, la proximidad de estructuras sensibles, el efecto aditivo de otros tratamientos, entre otros.¹⁹⁻²³ La mayoría de los efectos secundarios son auto limitados (resuelven al disminuir el edema tisular), pero algunos efectos pueden ser tardíos o permanentes, como fibrosis, infertilidad o segundas malignidades.^{19,20,24,25}

Actualmente, aproximadamente el 98% de los niños con LLA alcanzan remisión con tratamiento y la sobrevivida a 5 años ronda el 90%;^{9,26} sin embargo, se ha descrito que hasta un 20% de los niños con LLA recaen.¹¹ En Costa Rica se han publicado estudios acerca del diagnóstico y tratamiento de la leucemia en población pediátrica, pero ninguno específico acerca del uso de radioterapia en el tratamiento de la LLA. El objetivo de este estudio fue describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con LLA atendidos en el hospital nacional especializado y que recibieron radioterapia externa durante el periodo del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2017.

Métodos

Este es un estudio observacional, descriptivo. Se revisaron todos los expedientes clínicos de pacientes pediátricos de 0-13 años, con diagnóstico de LLA, que recibieron radioterapia externa entre el 1 de enero del 2009 y el 31 de diciembre del 2017. Se excluyeron los pacientes con expedientes incompletos, definido como menos del 50% de las variables de interés.

Se recolectaron datos demográficos (sexo, edad), y clínicos (tipo de LLA, grupo de riesgo al diagnóstico, sitio anatómico irradiado, dosis de radiación, indicación de radioterapia y efectos secundarios). Un mismo paciente pudo haber recibido radioterapia en más de una ocasión por indicaciones distintas, lo que se contempló como sesiones de tratamiento diferentes.

Se recolectó la información en una base de datos confeccionada con Epi Info versión 3.1. Se analizaron los datos con los programas Excel 2007 y Stata 14.0. Se realizó un análisis estadístico descriptivo (frecuencias, promedios, mínimos, máximos, cuartiles, desviación estándar).

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del HNN con el código CEC-HNN-040-2017.

Resultados

Se revisaron un total de 66 expedientes, de los cuales 6 no cumplieron con los criterios de inclusión y 2 se excluyeron por información incompleta. Se incluyó un total de 58 pacientes con LLA que recibieron radioterapia, de estos 46 (79,3%)

eran hombres. La edad promedio de los pacientes irradiados fue de $7,3 \pm 2,6$ años (rango de 2,6 -12,9 años). El grupo de edad más frecuentemente irradiado fue entre los 4 y 6 años de edad. El promedio de edad de las pacientes femeninas ($5,3 \pm 2,3$ años) fue menor que el de los hombres ($7,9 \pm 2,5$ años).

Un 84,2% (48/57) de las LLA eran de morfología L1, mientras que el 15,8% (9/57) eran L2. En cuanto al inmunofenotipo, 48/57 (84,2%) de las LLA eran B común, 5/57 (8,8%) eran T cortical y 4/57 (7,0%) tenían otra clasificación (pre-T, pre-B tardía o B nula). El 56,9% (33/58) de los pacientes irradiados se catalogaron en el grupo de alto riesgo al diagnóstico, 25,9% (15/58) de riesgo estándar y 17,2% (10/58) de riesgo intermedio.

Dos de los 58 pacientes incluidos recibieron 2 tratamientos de radioterapia por indicaciones distintas al tratamiento inicial (recaídas) y un paciente recibió 3 tratamientos de radioterapia, es por esto que el total de tratamientos asciende a 62 tratamientos. La indicación de radiación en el 67,7% (42/62) de los tratamientos fue por recaída, el 21,0% (13/62) por profilaxis a SNC, el 9,7% (6/62) por infiltración a SNC y el 1,6% (1/62) por irradiación nodal total. En el Cuadro 1 se puede observar la indicación de radioterapia de acuerdo con cada grupo de riesgo.

Cuadro 1: Indicación de radioterapia según la clasificación del grupo de riesgo al debut de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda. Enero del 2009 a diciembre del 2017; Departamento de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense Seguro Social (n = 62 tratamientos en 58 pacientes)

Grupo de riesgo	Indicación de radioterapia	Número de tratamientos (%)
Estándar (18 tratamientos; 29,0%)	Recaída	17 (94,4)
	Profilaxis a SNC	0 (0,0)
	Infiltración a SNC	0 (0,0)
	Irradiación nodal total	1 (5,6)
Intermedio (10 tratamientos; 16,1%)	Recaída	10 (100,0)
	Profilaxis a SNC	0 (0,0)
	Infiltración a SNC	0 (0,0)
	Irradiación nodal total	0 (0,0)
Alto (34 tratamientos; 54,8%)	Recaída	15 (44,1)
	Profilaxis a SNC	13 (38,2)
	Infiltración a SNC	6 (17,6)
	Irradiación nodal total	0 (0,0)

El 94,8% (55/58) de los pacientes con LLA se irradiaron en un solo sitio anatómico, 3,4% (2/58) en dos sitios anatómicos y 1,7% (1/58) en tres sedes anatómicas. El 50,0% (31/62) de los tratamientos de radioterapia fueron a SNC, el 48,4% (30/62) a testículos y el 1,6% (1/62) recibió irradiación nodal

total. La población femenina recibió radioterapia únicamente a nivel de SNC. En el Cuadro 2 se puede observar que los pacientes con LLA de alto riesgo se irradiaron más frecuentemente a SNC, mientras que los de riesgo estándar e intermedio más a nivel testicular.

Cuadro 2: Localización anatómica irradiada según la clasificación del grupo de riesgo al debut de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda. Enero del 2009 a diciembre del 2017; Departamento de Hemato-oncología, Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense Seguro Social (n = 62 tratamientos en 58 pacientes)		
Grupo de riesgo	Localización anatómica	Número de tratamientos (%)
Estándar (18 tratamientos; 29,0%)	SNC	5 (27,8)
	Testicular	12 (66,7)
	Irradiación nodal total	1 (5,6)
Intermedio (10 tratamientos, 16,1%)	SNC	4 (40,0)
	Testicular	6 (60,0)
	Irradiación nodal total	0 (0,0)
Alto (34 tratamientos; 54,8%)	SNC	22 (64,7)
	Testicular	12 (35,3)
	Irradiación nodal total	0 (0,0)

En el Cuadro 3 se muestran las dosis de radioterapia según las distintas indicaciones. La región testicular fue la que recibió mayor dosis de

irradiación. Además, los pacientes con recaídas recibieron dosis mayores que aquellos con otras indicaciones de radioterapia.

Cuadro 3: Dosis (Gy) suministrada, según indicación de radioterapia externa en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda. Enero del 2009 a diciembre del 2017; Departamento de Hemato-oncología, Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense Seguro Social (n = 62 tratamientos en 58 pacientes)					
Indicación de radioterapia	Número de tratamientos	Dosis (Gy)			
		Promedio	Rango	Desviación Estándar	
Irradiación nodal total	1	8,0	8,0-8,0	0,0	
Profilaxis a SNC	13	12,5	12,0-18,0	1,7	
Infiltración a SNC	6	17,0	12,0-18,0	2,4	
Recaída a SNC	12	17,8	16,0-18,0	0,6	
Recaída testicular	30	23,5	12,0-24,0	2,2	

El 63,8% (37/58) de los pacientes irradiados presentaron algún efecto adverso. De esos 37 pacientes, 28 (75,7%) presentaron un único efecto adverso, 6 (16,2%) presentaron 2 efectos adversos, 2 (5,4%) presentaron 3 efectos adversos y un único paciente (2,7%) presentó 4 efectos adversos. En total se presentaron 50 eventos adversos, de estos 19/50 (38,0%) fueron cutáneos, 18/50 (36,0%) fueron testiculares, 9/50 (18,0%) neurológicos y 4/50 (8,0%) se presentaron en otros sistemas. No se presentaron efectos adversos hematológicos, infecciosos, gástricos ni pulmonares.

Discusión

Este estudio incluyó 58 pacientes, de los cuales la mayoría (79,3%) eran hombres, lo cual podría explicarse porque la incidencia de cáncer infantil, y específicamente de LLA, es mayor en hombres.^{1,4,27} En dos artículos previos realizados en población pediátrica costarricense se reportó que el 59% de los pacientes irradiados eran hombres,^{28,29} porcentaje menor al obtenido en este estudio. Lo anterior se explica debido a que este analizó específicamente población con LLA irradiada y que casi la mitad de los pacientes recibieron radioterapia a nivel testicular.

El promedio de edad de los pacientes con LLA que recibieron tratamiento con radioterapia externa fue de $7,3 \pm 2,6$ años, con una edad de inicio discretamente menor en mujeres. Estos datos son comparables con lo reportado por Chen *et al*, quienes describieron una edad media de inicio de radioterapia en pacientes con LLA de 7 años (rango de 2-14 años) y también documentaron que la edad de inicio fue menor en mujeres.³⁰

En este estudio los pacientes más comúnmente irradiados fueron los que tenían inmunofenotipo B (84,2%); lo cual es esperable, ya que el linaje B es el más frecuente en las LLA en niños.^{3,8} Moghrabi *et al* reportaron en su estudio que el 88% de las LLA eran de linaje B y el 11% de linaje T,³¹ datos similares a los obtenidos.

La mayoría de pacientes en este estudio eran de alto riesgo (56,9%), lo cual es reflejo de las indicaciones de radioterapia en LLA, donde aquellos pacientes catalogados de alto riesgo o con infiltración de SNC al diagnóstico ameritan irradiarse.^{14,32} Los pacientes que más se irradiaron

fueron aquellos en recaída (67,7%), lo cual también se mantuvo en los diferentes grupos de riesgo. Lo anterior refleja el hecho de que las recaídas son de las principales indicaciones de radioterapia en LLA.^{12,14,15,32} A diferencia de los pacientes con LLA de alto riesgo que se irradiaron más a SNC, es entendible que los de riesgo estándar e intermedio se irradiaran más a testículos, ya que la indicación de radioterapia en estos casos era la recaída testicular o a SNC.^{13,14}

En este estudio se encontró que el SNC fue irradiado casi con la misma frecuencia que testículos (50,0% vs 48,4% respectivamente). Esto se explica, porque el principal motivo de la radioterapia fue por recaída (67,7% de los casos). Se ha descrito que luego de la recaída medular, la recaída a SNC y testicular son las dos más frecuentes.³²

Los pacientes en este estudio recibieron dosis de 12,0-18,0 Gy a SNC y de 24 Gy a nivel testicular. Si bien la dosis puede variar según el protocolo de tratamiento utilizado, estas son acordes a las descritas en la literatura (dosis profiláctica a SNC 12-18 Gy, dosis terapéutica a SNC 18 Gy, dosis testicular 20-24 Gy).^{13-15,32}

La mayoría de los pacientes (63,8%) presentaron algún efecto adverso. Un estudio realizado en Alemania documentó que el 73% de los pacientes entre 1-19 años presentaron alguna toxicidad aguda por la radioterapia,²⁰ porcentaje superior al obtenido en este estudio posiblemente porque incluyeron pacientes con todos los diagnósticos oncológicos.

El daño que ocasiona la radioterapia al tejido normal es por efecto directo de la energía ionizante, por efecto indirecto y por inflamación.¹⁹ Cada tejido toma diferente tiempo para expresar el daño recibido, aquellos como la piel y mucosas, que tienen una actividad y capacidad de regeneración alta, responden rápidamente con mecanismos de apoptosis, ocasionando así efectos agudos más evidentes.^{19,33} Por lo tanto, es comprensible que los efectos cutáneos fueran los más frecuentes. Se ha reportado que hasta la mitad de los pacientes irradiados presentan algún grado de radiodermatitis.³⁴

Es esperable que los efectos adversos testiculares fueran los segundos más frecuentes, ya que con la dosis recibida (24 Gy) se ha descrito disfunción gonadal severa y azoospermia.¹³ El

tejido gonadal es muy sensible a la radioterapia, se ha descrito que dosis bajas desde los 1,2 Gy pueden generar daño,²¹ incluso dosis de ≥ 4 Gy se asocian con infertilidad.¹⁵ Por otro lado, se ha descrito que los pacientes que reciben radioterapia a SNC tienen alto riesgo de efectos adversos tardíos como disfunción cognitiva, alteraciones neurosensoriales, alteraciones endocrinas, entre otras.^{19,35} Dosis desde los 18 Gy son suficientes para generar efectos adversos^{22,25} y los pacientes de tumores de SNC, linfomas de Hodgkin y leucemias agudas son los más propensos a efectos adversos neurológicos,²¹ lo cual explica por qué estos efectos fueron los terceros más frecuentes en este estudio.

Las limitaciones del estudio fueron las relacionadas con el carácter retrospectivo de la recolección de los datos ante la falta de información registrada en los expedientes médicos de los pacientes.

En conclusión, se obtuvieron resultados comparables con lo reportado en la bibliografía consultada. Los sitios anatómicos irradiados y la dosis recibida responden a las indicaciones de radioterapia en LLA. Este tratamiento es fundamental sobre todo en las recaídas de LLA y algunos pacientes de alto riesgo.

Referencias

1. Erdmann F, Li T, Luta G, Giddings B, Torres G, Steliarova-Foucher E, *et al.* Incidence of childhood cancer in Costa Rica, 2000-2014: An international perspective. *Cancer Epidemiol.* 2018; 56:21-30. DOI: 10.1016/j.canep.2018.07.004
2. Johnston WT, Erdmann F, Newton R, Steliarova-Foucher E, Schüz J, Roman E. Childhood cancer: Estimating regional and global incidence. *Cancer Epidemiol.* 2021; 71:101662. DOI:10.1016/j.canep.2019.101662
3. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 2018; 60:4-12. DOI:10.1111/ped.13457
4. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, *et al.* Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet.* 2004; 364:2097-2105. DOI:10.1016/S0140-6736(04)17550-8
5. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64:83-103. DOI:10.3322/caac.21219
6. Mirmohammadi P, Ameri M, Shalhaf A. Recognition of acute lymphoblastic leukemia and lymphocytes cell subtypes in microscopic images using random forest classifier. *Phys Eng Sci Med.* 2021; 44:433-441. DOI:10.1007/s13246-021-00993-5
7. Peters JM, Ansari MQ. Multiparameter flow cytometry in the diagnosis and management of acute leukemia. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135:44-54. DOI:10.5858/2010-0387-RAR.1
8. Alves GV, Fernandes AL, Freire JM, Paiva A, Vasconcelos RC, Sales VS, *et al.* Flow cytometry immunophenotyping evaluation in acute lymphoblastic leukemia: correlation to factors affecting clinic outcome. *J Clin Lab Anal.* 2012; 26:431-440. DOI:10.1002/jcla.21540
9. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020; 105:2524-2539. DOI:10.3324/haematol.2020.247031
10. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M, Davies S, *et al.* Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003; 2003:102-131. DOI:10.1182/asheducation-2003.1.102
11. Vrooman LM, Silverman LW. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: prognostic factors and clinical advances. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016; 11:385-394. DOI:10.1007/s11899-016-0337-y
12. Lenk L, Alsadeq A, Schewe DM. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. *Cancer Metastasis Rev.* 2020; 39:173-187. DOI:10.1007/s10555-020-09848-z
13. Nguyen HT, Terao MA, Green DM, Pui CH, Inaba H. Testicular involvement of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: Diagnosis, biology, and management. *Cancer.* 2021; 127:3067-3081. DOI:10.1002/cncr.33609
14. Breneman JC, Donaldson SS, Constine L, Merchant TE, Marcus K, Paulino A, *et al.* The Children's Oncology Group radiation oncology discipline: 15 years of contributions to the treatment of childhood cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 101:860-874. DOI:10.1016/j.ijrobp.2018.03.002

15. Hastings C, Chen Y, Devidas M, Ritchey AK, Winick NJ, Carroll WL, *et al.* Late isolated central nervous system relapse in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with intensified systemic therapy and delayed reduced dose cranial radiation: A report from the Children's Oncology Group study AALL02P2. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68:e29256. DOI:10.1002/pbc.29256
16. Mak KS, Lee SW, Balboni TA, Marcus KJ. Clinical outcomes and toxicity following palliative radiotherapy for childhood cancers. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 65:e26764. DOI:10.1002/pbc.26764
17. Rao AD, Chen Q, Ermoian RP, Alcorn SR, Figueiredo ML, Chen MJ, *et al.* Practice patterns of palliative radiation therapy in pediatric oncology patients in an international pediatric research consortium. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64:e26589. DOI:10.1002/pbc.26589
18. Choong ES, Turner RN, Flatley MJ. Radiotherapy: basic principles and technical advances. *Orthop Trauma.* 2014; 28:167-171. DOI: 10.1016/j.morth.2014.04.003
19. De Ruyscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AW, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5:13. DOI:10.1038/s41572-019-0064-5
20. Selo N, Bölling T, Ernst I, Pape H, Martini C, Rube C, *et al.* Acute toxicity profile of radiotherapy in 690 children and adolescents: RiSK data. *Radiother Oncol.* 2010; 97:119-126. DOI:10.1016/j.radonc.2010.04.030
21. Skinner R. Long-term effects of cancer therapy in children – organs, systems and tissues. *Pediatr Child Health.* 2012; 22:201-206. DOI:10.1016/j.paed.2012.02.009
22. Thorp N. Basic principles of paediatric radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013; 25:3-10. DOI:10.1016/j.clon.2012.08.006
23. Trott KR. Special radiobiological features of second cancer risk after particle radiotherapy. *Phys Med.* 2017; 42:221-227. DOI:10.1016/j.ejmp.2017.05.002
24. Beijer JG, Teepen JC, Streefkerk N, Heijnen RM, Janssens GO, Kremer LCM, *et al.* Late toxicity after 3-dimensional external beam radiotherapy among children with cancer: A systematic review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022; 44:117-134. DOI:10.1097/MPH.0000000000002445
25. Palmer JD, Tsang DS, Tinkle CL, Olch AJ, Kremer LC, Ronckers CM, *et al.* Late effects of radiation therapy in pediatric patients and survivorship. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68:e28349. DOI:10.1002/pbc.28349
26. Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, Winick NJ, Carroll WL, Devidas M, *et al.* Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60:957-963. DOI:10.1002/pbc.24420
27. Williams LA, Richardson M, Kehm RD, McLaughlin CC, Mueller BA, Chow EJ, *et al.* The association between sex and most childhood cancers is not mediated by birthweight. *Cancer Epidemiol.* 2018; 57:7-12. DOI:10.1016/j.canep.2018.09.002
28. Acuña-Navas MJ, Rodríguez-Rodríguez C. Radioterapia en la población oncológica pediátrica de Costa Rica: experiencia de 2 años. *Acta med costarric.* 2021; 63:131-137. DOI: 10.51481/amc.v63i2.1196
29. Cerdas B, Rodríguez C. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes menores de 18 años tratados con acelerador lineal. *Acta pediatri costarric.* 2014; 23:29-35.
30. Chen AC, Okcu MF, Dreyer ZE, Kamdar KY, Sonabend RY, Suzawa HS, *et al.* Comparison of height and weight after 12 vs. 18 Gy cranial radiation therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. *Adv Radiat Oncol.* 2017; 2:228-234. DOI:10.1016/j.adro.2017.01.010
31. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, *et al.* Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL consortium protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2007; 109:896-904. DOI:10.1182/blood-2006-06-027714
32. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2012; 120:2807-2816. DOI:10.1182/blood-2012-02-265884
33. FitzGerald TJ, Aronowitz J, Cicchetti MG, Fisher G, Kadish S, Lo YC, *et al.* The effect of radiation therapy on normal tissue function. *Hematol Oncol Clin Norh Am.* 2006; 20:141-163. DOI:10.1016/j.hoc.2006.01.005
34. Hernández Aragués I, Pulido Pérez A, Suárez Fernández R. Inflammatory skin conditions associated with radiotherapy. *Actas Dermosifiliogr.* 2017; 108:209-220. DOI:10.1016/j.ad.2016.09.011