

Olga Zając-Spychała

Odległe neuroanatomiczne i neuropsychologiczne następstwa
zapobiegania zajęciu ośrodkowego układu nerwowego
u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną
leczonych według programu ALL IC-BFM 2002

Rozprawa doktorska
zrealizowana w ramach grantu
NCN 2012/05/N/NZ5/00879

Promotor:

Prof. zw. dr hab. med. Jacek Wachowiak

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej
II Katedra Pediatrii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2014

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, iż jestem autorem rozprawy doktorskiej pt.: **”Odległe neuroanatomiczne i neuropsychologiczne następstwa zapobiegania zajęciu ośrodkowego układu nerwowego u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych według programu ALL IC-BFM 2002”**.

Praca ta została przeze mnie napisana samodzielnie (bez jakiegokolwiek udziału osób trzecich), przy wykorzystaniu wykazanej w pracy literatury przedmiotu i materiałów źródłowych, stanowi ona pracę oryginalną nie narusza praw autorskich oraz dóbr osobistych osób trzecich i jest wolna od jakichkolwiek zapożyczeń.

Oświadczam również, że wymieniona praca nie zawiera danych i informacji, które zostały uzyskane w sposób niedozwolony prawem oraz nie była dotychczas przedmiotem żadnej urzędowej procedury związanej z uzyskaniem tytułu doktora nauk medycznych, a założona przeze mnie płyta CD zawiera elektroniczny zapis przedstawionej przeze mnie pracy.

Jednocześnie oświadczam, że nieodpłatnie udzielam Uniwersytetowi Medycznemu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu licencji do korzystania z wyżej wymienionej pracy bez ograniczeń czasowych i terytorialnych w zakresie obrotu nośnikami, na których pracę utrwalono przez: wprowadzenie do obrotu, użyczenie lub najem egzemplarzy w postaci elektronicznej, a nadto upoważniam Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu do przechowywania i archiwizowania pracy w zakresie wprowadzania jej do pamięci komputera oraz do jej zwielokrotniania i udostępniania w formie elektronicznej oraz drukowanej.

Olga Zając-Spychała

Data: 15.05.2014 r.

Podpis

Wszystkim Dzieciom

walczącym z chorobą nowotworową,

a zwłaszcza Tym, które walkę swoją przegrały.

Panu Profesorowi

Dr hab. med. Jackowi Wachowiakowi,

mojemu Promotorowi i Mentorowi,

bardzo serdecznie dziękuję

za poświęcony czas, cenne uwagi

oraz wszelkie inspiracje naukowe.

SPIS PUBLIKACJI WŁASNYCH

1. Olga Zając-Spychała, Jakub Pilarczyk, Katarzyna Karmelita-Katulska, Katarzyna Derwich, Piotr Stajgis, Włodzimierz Paprzycki, Jacek Wachowiak: Odległe następstwa zapobiegania zajęciu ośrodkowego układu nerwowego u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych według programu ALL IC-BDFM 2000 - metody i wstępne wyniki. W: 11 Ogólnopolska Konferencja Psychoonkologiczna "Nowe zadania psychoonkologii", Władysławowo, 24-26 V 2012.
2. Olga Zając-Spychała, Jakub Pilarczyk, Katarzyna Karmelita-Katulska, Katarzyna Derwich, Piotr Stajgis, Włodzimierz Paprzycki, Jacek Wachowiak: Odległe następstwa zapobiegania zajęciu ośrodkowego układu nerwowego u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych według programu ALL IC-BFM 2002 – metody i wstępne wyniki. Onkol. Pol. 2012: 15(supl. 1); 22.
3. Olga Zając-Spychała, Mikołaj Pawlak, Katarzyna Karmelita-Katulska, Jakub Pilarczyk, Katarzyna Derwich, Jacek Wachowiak: Long-term brain status and cognitive functioning in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to ALL IC-BFM 2002. W: 5th Midsummer Meeting on Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation. Piechowice, Poland, June 21-23, 2013.
Nagroda Komitetu Naukowego 5th Midsummer Meeting on Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation (Piechowice, 21-23.06.2013).
4. Olga Zając-Spychała, Mikołaj Pawlak, Katarzyna Karmelita-Katulska, Jakub Pilarczyk, Katarzyna Derwich, Jacek Wachowiak: Uszkodzenie strukturalne tkanki mózgowej oraz zaburzenia funkcjonowania poznawczego u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej wg programu ALL IC-BFM 2002. Acta Haemat. Pol. 2013: 44S; 64-65.
5. Olga Zając-Spychała, Mikołaj Pawlak, Katarzyna Karmelita-Katulska, Jakub Pilarczyk, Katarzyna Derwich, Jacek Wachowiak: Long-term brain status and cognitive functioning in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to ALL IC-BFM 2002. Blood. 2013: 122(21); 2637.
Nagroda ASH Abstract Achievement Award 55th American Society of Hematology Annual Meeting 2013 (Nowy Orlean, USA, 7-10.12.2013).
6. Olga Zając-Spychała, Mikołaj A. Pawlak, Katarzyna Karmelita-Katulska, Jakub Pilarczyk, Katarzyna Derwich, Jacek Wachowiak: Long-term brain structural magnetic resonance imaging and cognitive functioning in children treated for acute lymphoblastic leukemia with medium/high-dose methotrexate chemotherapy alone or combined with CNS radiotherapy at reduced total dose to 12 Gy – preliminary results. Praca wysłana do Pediatric Blood & Cancer.

SPIS TREŚCI

SKRÓTY STOSOWANE W PRACY.....	8
1. WSTĘP.....	10
1.1. Ostra białaczka limfoblastyczna – epidemiologia, diagnostyka, rokowania i wyniki leczenia	10
1.2. Odległe następstwa radioterapii ośrodkowego układu nerwowego	17
1.2.1. Mechanizm działania toksycznego napromienienia na ośrodkowy układ nerwowy	17
1.2.2. Zmiany strukturalne po napromienieniu ośrodkowego układu nerwowego	18
1.2.3. Następstwa neuropsychologiczne po napromienieniu ośrodkowego układu nerwowego	19
1.3. Odległe następstwa terapii wysokimi dawkami metotreksatu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego	21
1.3.1. Mechanizm działania neurotoksycznego metotreksatu	21
1.3.2. Zmiany strukturalne w ośrodkowym układzie nerwowym po leczeniu wysokimi dawkami metotreksatu	22
1.3.3. Następstwa neuropsychologiczne u pacjentów leczonych wysokimi dawkami metotreksatu	23
1.4. Czynniki ryzyka występowania odległych następstw profilaktyki ośrodkowego układu nerwowego	26
2. CEL PRACY.....	28
3. PACJENCI I METODY.....	29
3.1. Program leczenia ALL C-BFM 2002 ze szczególnym uwzględnieniem oceny i profilaktyki ośrodkowego układu nerwowego	29
3.2. Charakterystyka pacjentów	32
3.2.1. Charakterystyka pacjentów w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią (G1)	33
3.2.2. Charakterystyka pacjentów w grupie leczonej chemioterapią w połączeniu z radioterapią OUN (G2)	34
3.2.3. Charakterystyka pacjentów w grupie kontrolnej (G3)	35
3.3. Metody badania stanu ośrodkowego układu nerwowego	35
3.3.1. Ocena obrazowa mózgowia metodą tomografii rezonansu magnetycznego	35

3.3.2. Metodologia oceny neuropsychologicznej	41
3.3.3. Analiza statystyczna	50
3.3.4. Zgoda na przeprowadzenie badań	51
3.3.5. Źródło finansowania badań	51
4. WYNIKI.....	52
4.1. Ocena strukturalna odległych następstw w ośrodkowym układzie nerwowym	52
4.1.1. Bezwzględne objętości struktur podkorowych mózgu	52
4.1.2. Względne objętości struktur podkorowych mózgu	60
4.2. Ocena neuropsychologiczna odległych następstw w ośrodkowym układzie nerwowym	62
4.2.1. Skala Inteligencji Wechslera	62
4.2.2. Test Pamięci Wzrokowej Bentona	65
4.2.3. Test fluencji słownej	67
4.2.4. Test 15 słów Reya	70
4.2.5. Test Sortowania Kart z Wisconsin	73
4.2.6. Test Stroopa	75
4.2.7. Test Rysowania Zegara	77
4.2.8. Podsumowanie oceny funkcji poznawczych	79
4.3. Korelacja pomiarów wolumetrycznych struktur mózgowych z oceną funkcji neuropsychologicznych	84
5. DYSKUSJA	87
5.1. Metodologia pracy	88
5.1. Ocena radiologiczna ośrodkowego układu nerwowego	90
5.2. Funkcjonowanie poznawcze po leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej	93
5.2.1. Iloraz inteligencji	93
5.2.2. Pamięć i szybkość przetwarzania informacji	94
5.2.3. Funkcje wykonawcze	96
5.2.4. Uwaga	97
5.3. Wpływ zmniejszenia objętości struktur podkorowych na deficyty poznawcze	98
6. WNIOSKI	101
7. STRESZCZENIE	102

8. SUMMARY	106
9. PIŚMIENNICTWO	110
10. SPIS TABEL I RYCIN	126

SKRÓTY STOSOWANE W PRACY

ALL - (*ang. acute lymphoblastic leukemia*) ostra białaczka limfoblastyczna

ALL-IC-BFM-2002 - protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci obowiązujący w latach 2002 - 2011

BCP-ALL - (*B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia*) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocyta B

BFM - (*Berlin, Frankfurt, Münster*) grupa badawcza

BVRT – (*ang. Benton Visual Retention Test*) Test Pamięci Wzrokowej Bentona

CDT – (*ang. Clock Drawing Test*) Test Rysowania Zegara

CNS - (*ang. central nervous system*) ośrodkowy układ nerwowy

CR - (*ang. complete remission*) remisja całkowita

HD-MTX – (*ang. high-dose methotrexate*) wysokie dawki metotreksatu (5 g/m²)

HRG - (*ang. high risk group*) grupa ryzyka wysokiego

IRG - (*ang. intermediate risk group*) grupa ryzyka pośredniego

IQ – (*ang. intelligence quotient*) iloraz inteligencji

IQR – (*ang. interquartile range*) rozstęp międzykwartyłowy

IQsł – iloraz inteligencji słownej

IQbsł – iloraz inteligencji bezsłownej

i.v. – (*ang. intravenous*) dożylnie

KT – (*ang. computed tomography*) tomografia komputerowa

LE - leukoencefalopatia

LTD – (*ang. long-term potentiation*) długotrwałe wzmocnienie synaptyczne

LTP – (*ang. long-term depression*) długotrwałe osłabienie synaptyczne

MD-MTX – (*ang. mean-dose methotrexate*) średnie dawki metotreksatu (2 g/m²)

MR – (*ang. magnetic resonance*) rezonans magnetyczny

MTX – metotreksat

NAWM – (*ang. normal-appearing white matter*) stosunek zmienionej istoty białej do istoty białej prawidłowej w obrazach

NSC - (*ang. neural stem cells*) neuronalne komórki macierzyste

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

OUN-RTX – radioterapia ośrodkowego układu nerwowego

PMR - (*ang. cerebro-spinal fluid*) płyn mózgowo-rdzeniowy

PRI – (*ang. Perceptual Reasoning Index*) Wskaźnik Organizacji Percepcyjnej

PSI – (*ang. Processing Speed Index*) Wskaźnik Szybkości Przetwarzania

RTX - radioterapia

SRG - (*ang. standard risk group*) grupa ryzyka standardowego

T-ALL - (*ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia*) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych i dojrzałych limfocytów T

WBC - (*ang. white blood cell*) leukocyty krwi obwodowej

WISC-R – (*ang. Wechsler Intelligence Scale for Children – revised version*) Skala Inteligencji Wechslera dla Dzieci – wersja zmodyfikowana

WSCT – (*ang. Wisconsin Card Sorting Test*) Test Sortowania Kart z Wisconsin

VCI – (*ang. Verbal Comprehension Index*) Wskaźnik Rozumowania Słownego

1. WSTĘP

1.1. OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA - EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSTYKA, ROKOWANIE, LECZENIE I WYNIKI LECZENIA

Ostra białaczka limfoblastyczna (*ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL*) stanowi około 23% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznawanych u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia i tym samym jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego [1]. Częstość występowania ALL w Polsce szacuje się na 3 – 4 na 100 000 dzieci rocznie, a największa częstość zachorowań występuje u dzieci pomiędzy 2. a 4. rokiem życia [2].

Rozpoznanie ALL opiera się na ocenie cytomorfologicznej, immunofenotypowej, cytogenetycznej oraz molekularnej aspiratu szpiku kostnego. Na podstawie przeprowadzonych badań możliwa jest precyzyjna klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej poprzez określenie, na którym etapie różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej limfocyta T lub B nastąpiła transformacja nowotworowa, a także identyfikacja aberracji genetycznych mających istotne znaczenie rokownicze, a co za tym idzie, kwalifikacja do grupy rokowniczej i stratyfikacja leczenia. Zgodnie z rekomendacjami Polskiej Pediatrycznej Grupy do spraw Leczenia Białaczek i Chłoniaków, w latach 2002 – 2011 polskie dzieci z ALL leczone były zgodnie z programem terapeutycznym ALL IC-BFM 2002 [3] opracowany przez International Berlin – Frankfurt – Münster Study Group (Rycina 1). Na podstawie wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz wybranych czynników genetycznych pacjenci leczeni według programu ALL IC-BFM 2002 stratyfikowani są do jednej z trzech grup terapeutycznych, tj. pacjentów standardowego (*ang. standard risk, SR*), pośredniego (*ang. intermediate risk, IR*) lub wysokiego (*ang. high risk, HR*) ryzyka. Szczegółowe kryteria klasyfikacji do poszczególnych grup ryzyka przedstawia Tabela 1. Największą grupę stanowią pacjenci z ALL pośredniego ryzyka - 48%, około 33% pacjentów

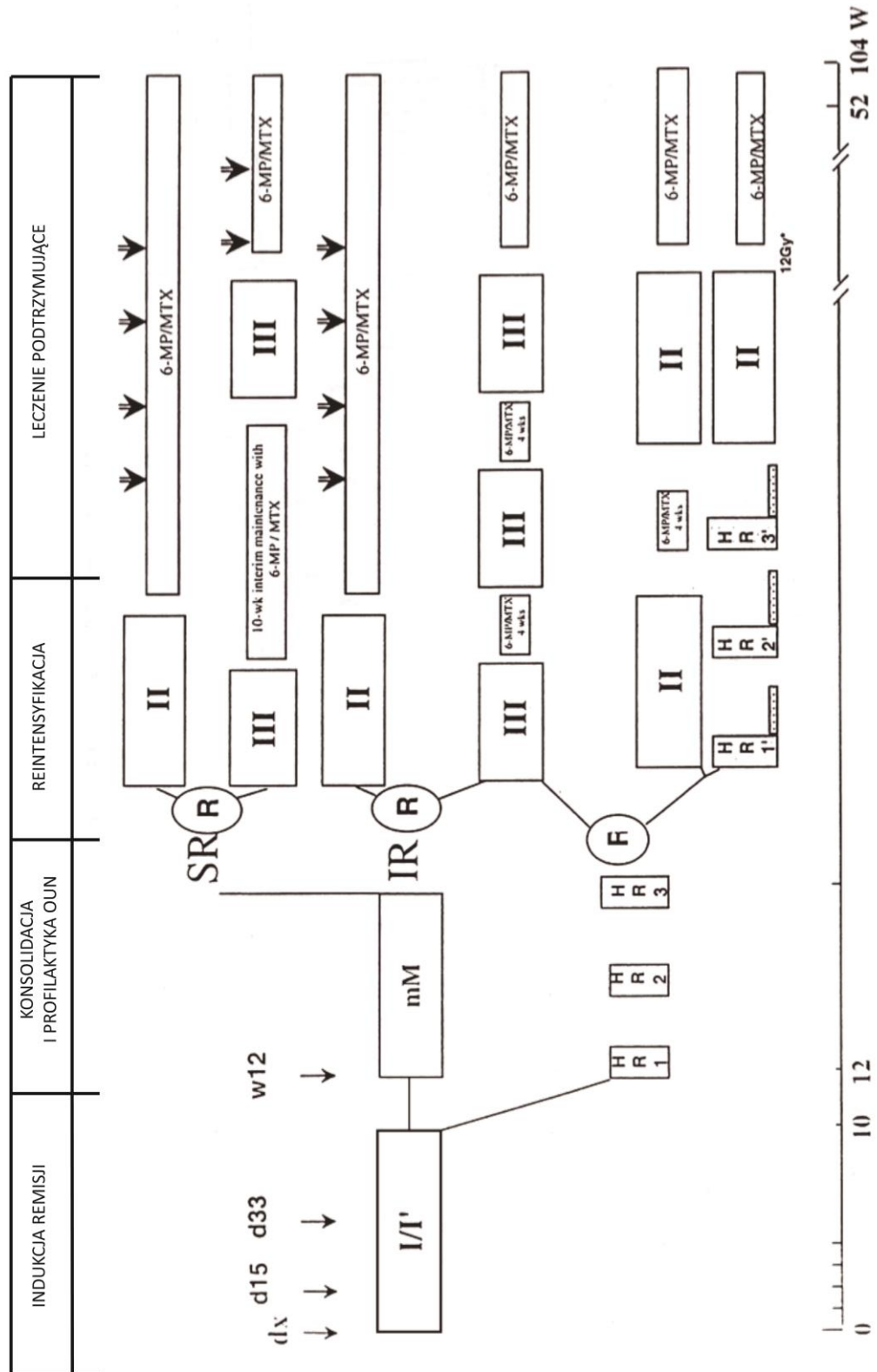
spełnia kryteria grupy SR, natomiast u 19% pacjentów występują niekorzystne czynniki prognostyczne, które kwalifikują do grupy HR [2].

Grupa ryzyka	ALL IC-BFM 2002
standardowe ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> · wiek powyżej 1 r. ż. i poniżej 6 r. ż. · WBC < 20 000/μl · < 1000 blastów/μl w 8 dobie leczenia
pośrednie ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> · wiek powyżej 1 r. ż. i poniżej 6 r. ż. i/lub WBC > 20 000/μl · < 1000 blastów/μl w 8 dobie leczenia
wysokie ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> · translokacja t(9;22) [BCR/ABL] lub t(4;11) [MLL/AF4] · > 1000 blastów/μl w 8 dobie leczenia · w 33 dniu leczenia szpik M2* lub M3** · w 15 dniu of leczenia szpik M3** w grupie IR

*M2 - 5 – 25% blastów w szpiku; **M3 – więcej lub równo 25% blastów w szpiku

Tab. 1. Stratyfikacja do grup ryzyka według programu ALL IC-BFM 2002 (opracowanie własne).

Program ALL IC-BFM 2002 opiera się na wielolekowej chemioterapii stosowanej w następujących po sobie fazach indukcji remisji, konsolidacji, profilaktyki ośrodkowego układu nerwowego (OUN), późnej intensyfikacji oraz leczenia podtrzymującego [3]. Indukcja remisji jest najbardziej intensywną fazą leczenia, której celem jest szybka redukcja komórek białaczkowych dla zapobiegnięcia lekooporności i osiągnięcie remisji białaczki, tj. ustąpienie wszystkich klinicznych objawów choroby, normalizacja parametrów hematologicznych krwi obwodowej oraz obecność mniej niż 5% komórek blastycznych w szpiku. Po osiągnięciu remisji w organizmie znajdują się nadal komórki białaczkowe. Druga faza, tzw. konsolidacja ma na celu poprawę jakości remisji poprzez dalszą redukcję masy przetrwałych limfoblastów białaczkowych. W tej fazie stosuje się także metotreksat w wysokich dawkach (2–5 g/m²), który pełni istotną rolę w profilaktyce OUN. Wprowadzenie późnej intensyfikacji i leczenia



d – doba; dx – dzień rozpoznania (doba rozpoczęcia leczenia); IR – grupa pośredniego ryzyka ; HR – grupa wysokiego ryzyka; MTX – metotreksat; 6-MP – 6-merkaptopuryna; SR – grupa standardowego ryzyka; w – tydzień;

Ryc. 1. Schemat programu terapeutycznego ALL IC-BFM 2002 [3].

Etap leczenia i grupa rokownicza	Leki	Dawka (mg/m²)	Dni
Protokół I (SR, IR, HR)	Encorton p.o. Winkrystyna i.v. Daunorubicyna i.v. L-asparaginaza i.v. Cyklofosfamid i.v. 6-Merkaptopuryna p.o. Cytarabina i.v. Metotreksat i.th.	60 1,5 (max. 2mg) 30 5000 IU/m ² 1000 60 75 według wieku	1-28 8, 15, 22, 29 8, 15, 22, 29 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 36, 64 36-63 38-41, 45-48, 52-55, 59-62 1, 15, (18), (27), 29, 45, 59
Protokół mM (BCP-ALL: SR, IR)	6-Merkaptopuryna p.o. Metotreksat i.v. Metotreksat i.th.	25 2000 według wieku	1-56 8/9, 22/23, 36/37, 50/51 8, 22, 36, 50
Protokół M (T-ALL: SR, IR)	6-Merkaptopuryna p.o. Metotreksat i.v. Metotreksat i.th.	25 5000 według wieku	1-56 8/9, 22/23, 36/37, 50/51 8, 22, 36, 50
Protokół II (SR, IR, HR)	Deksametazon p.o. Winkrystyna i.v. Doksorubicyna i.v. L-asparaginaza i.v. Cyklofosfamid i.v. 6-Tioguanina p.o. Cytarabina i.v. Metotreksat i.th.	10 1,5 (max. 2 mg) 30 10000 IU/m ² 1000 60 75 według wieku	1-21 8, 15, 22, 29 8, 15, 22, 29 8, 11, 15, 18 36 36-49 38-41, 45-48 (1), (18), 38, 45
Protokół III (SR, IR)	Deksametazon p.o. Winkrystyna i.v. Doksorubicyna i.v. L-asparaginaza i.v. Cyklofosfamid i.v. 6-Tioguanina p.o. Cytarabina i.v. Metotreksat i.th.	10 1,5 (max. 2 mg) 30 10000 IU/m ² 500 60 75 według wieku	1-14 1, 8 1, 8 1, 4, 8, 11 15 15-28 17-20, 24-27 (1), 17, 24
Blok HR1 (HR)	Deksametazon p.o. Winkrystyna i.v. Cytarabina i.v. Metotreksat i.v. Cyklofosfamid i.v. L-asparaginaza i.v. Metotreksat i.th. Cytarabina i.th. Solu-Decortin i.th.	20 1,5 (max. 2 mg) 2000 5000 1000 25000 według wieku według wieku według wieku	1-5 1, 6 5, 6 1/2 2, 3, 4 6, 11 1 1 1
Blok HR2 (HR)	Deksametazon p.o. Windezyna i.v. Daunorubicyna i.v. Metotreksat i.v. Ifosfamid i.v. L-asparaginaza i.v. Metotreksat i.th. Cytarabina i.th. Solu-Decortin i.th.	20 3 30 5000 4000 25000 według wieku według wieku według wieku	1-5 1, 6 5/6 1/2 2, 3, 4 6, 11 1, (5) 1, (5) 1, (5)

Etap leczenia i grupa rokownicza	Leki	Dawka (mg/m²)	Dni
Blok HR3 (HR)	Deksametazon p.o. Cytarabina i.v. Etopozyd i.v. L-asparaginaza i.v. Metotreksat i.th. Cytarabina i.th. Solu-Decortin i.th.	20 8000 500 25000 według wieku według wieku według wieku	1-5 1, 2 3, 4, 5 6, 11 5 5 5
Leczenie podtrzymujące (SR, IR, HR)	Metotreksat p.o. 6-Merkaptopuryna p.o.	20 50	1x tydzień codziennie do 104 tyg. lecz.

BCP-ALL – ALL z prekursorów limfocyta B
T-ALL – ALL T-komórkowa

Tab. 2. Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci według ALL IC-BFM 2002.

podtrzymującego remisję do 24 miesięcy od rozpoznania choroby pozwoliło na poprawę wyników leczenia, dzięki zredukowaniu ryzyka wznowy choroby, zwłaszcza w ALL z wolniej proliferującymi blastami [2]. Szczegółowy schemat leczenia według ALL IC-BFM 2002 przedstawia Tabela 2.

Profilaktyka OUN została wprowadzona do leczenia ALL już w latach 70-tych XX wieku. Wcześniej u około 80% dzieci z ALL dochodziło do rozwoju nawrotu mózgowego białaczki, co dowodzi, iż u większości pacjentów następuje nacieczenie OUN przez limfoblasty białaczkowe, choć zazwyczaj są to nacieki nie dające objawów klinicznych i niemożliwe do wykrycia dostępnymi metodami diagnostycznymi [4]. Ze względu na istniejącą barierę krew – mózg chemioterapia w konwencjonalnych dawkach nie dociera do OUN w stopniu, który zapewniałby poziom terapeutyczny leku, a co za tym idzie blasty białaczkowe, które razem z krwią dotarły do OUN mogą tam przetrwać i być w przyszłości źródłem nawrotu białaczki.

Początkowo uważano, że najlepszym sposobem ominięcia bariery krew – mózg i eliminacji blastów białaczkowym naciekających OUN będzie napromienienie OUN (OUN-RTX) [5]. Wprowadzenie OUN-RTX w dawce 24 Gy, jako niezbędnego elementu leczenia ALL u dzieci pozwoliło zredukować ryzyko wznowy OUN do mniej niż 10% [6]. Dalsza obserwacja wykazała jednak, że radioterapia OUN w dawce 24 Gy powoduje istotne odległe następstwa w zakresie OUN, takie jak zaburzenia neurologiczne, deficyty intelektualne czy wtórne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego [7].

Stąd, obecnie radioterapia OUN w tej dawce nie jest już stosowana w leczeniu ALL, a zredukowana o połowę do dawki 12 Gy jest zarezerwowana wyłącznie dla pacjentów najwyższego ryzyka. Alternatywą dla radioterapii okazało się leczenie stosowane dokanałowo. Sullivan i wsp. [8] udowodnili, iż trójlekowa terapia dokanałowa z zastosowaniem metotreksatu, hydrokortyzonu i cytarabiny jako jedyny sposób profilaktyki OUN jest równie skuteczna, co poprzednio stosowane napromienienie. Dalsze badania udowodniły, iż nawet terapia jednolekowa z zastosowaniem wyłącznie metotreksatu jest wystarczająca dla zapobiegania nawrotom mózgowym choroby [9]. Ponadto okazało się, że niezależnie od zastosowanego leczenia, ważna jest również technika podawania leków dokanałowo. Ze względu na ryzyko krwawienia w miejscu punkcji lędźwiowej, zabieg ten jest przeciwwskazany u pacjentów z poziomem płytek krwi poniżej $40 \times 10^3/\mu\text{L}$. Z kolei, pomimo ryzyka dekontaminacji płynu mózgowo-rdzeniowego blastami białaczkowymi krążącymi w krwi obwodowej, hiperleukocytoza, tj. liczba WBC powyżej $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ nie jest przeciwwskazaniem do wykonania punkcji lędźwiowej, pod warunkiem jednoczasowego podania dokanałowo leków stosowanych w profilaktyce OUN. Co więcej, leki podawane dokanałowo powinny być rozpuszczone w dużej objętości (6 ml lub więcej dla osoby dorosłej), co poprawia ich dystrybucję w OUN. Ponadto po wykonaniu punkcji lędźwiowej pacjent powinien przez co najmniej 30 minut leżeć na płaskiej powierzchni w pozycji na brzuchu z głową ułożoną nieco niżej, aby zwiększyć dystrybucję leku w komorach mózgu [10].

Trzecim sposobem profilaktyki OUN jest leczenie dożylne stosowane w dużych dawkach, które zapewniają penetrację przez barierę krew-mózg, a co za tym idzie dystrybucję leku w OUN. Zastosowanie metotreksatu w dawkach 0,5 – 1g/m² w leczeniu ALL przyniosło znaczną poprawę wyników leczenia poprzez redukcję liczby nawrotów szpikowych choroby, co w konsekwencji poprawiło prawdopodobieństwo przeżycia w tej chorobie, jednak bez istotnego wpływu na odsetek nawrotów mózgowych. Dopiero zwiększenie dawek MTX poprawiło efektywność leczenia także w zakresie radioterapii ośrodkowego układu nerwowego [11].

W stosowanym w latach 2002 – 2011 programie ALL IC-BFM 2002 profilaktyka białaczki OUN składała się z chemioterapii dokanałowej z zastosowaniem samego metotreksatu (MTX) lub w połączeniu z cytarabiną (ARA-C) i prednizolonem (PRED) oraz chemioterapii systemowej z zastosowaniem metotreksatu dożylnie w średnich dawkach (MD-MTX; 2 g/m²) dla grupy standardowego i pośredniego ryzyka lub w wysokich dawkach (HD-MTX; 5 g/m²) w przypadku grupy wysokiego ryzyka (Tabela 3). Ponadto u pacjentów z grupy HR oraz z T-komórkową ALL (T-ALL) przeprowadza się napromienienie OUN w dawce całkowitej 12 Gy. Taki sposób profilaktyki OUN jest równie skuteczny, co wysokie dawki radioterapii, nie powodując jednocześnie zwiększenia ryzyka ostrych powikłań związanych z zastosowaniem wysokich dawek MTX [12, 13].

Dzięki postępowi, jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich lat w diagnostyce i leczeniu dziecięcej ALL, obecnie ponad 90% pacjentów uzyskuje remisję choroby, a 4-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (ang. probability of event free survival, pEFS) u wszystkich dzieci leczonych z powodu ALL wynosi ok. 83%, natomiast dla poszczególnych grup ryzyka odpowiednio: 95% w grupie SR, 79% w grupie IR oraz 70% w grupie HR [2]. W następstwie spektakularnej poprawy odległych wyników leczenia ALL u dzieci, każdego roku rośnie populacja ozdowieńców, tj. dzieci, młodzieży i młodych dorosłych

wyleczonych w dzieciństwie z ALL, u których ważnym i wciąż nie do końca zbadanym problemem są tzw. odległe następstwa zastosowanego leczenia onkologicznego wpływające na jakość życia ozdowieńców.

Grupa ryzyka	Immunofenotyp	ALL bez zajęcia OUN	ALL z zajęciem OUN
standardowe ryzyko (SR)	BCP-ALL ¹	bez radioterapii	tCRT ⁴ : 18 Gy
	T-ALL ²	pCRT ³ : 12 Gy	tCRT ⁴ : 18 Gy
pośrednie ryzyko (IR)	BCP-ALL ¹	bez radioterapii	tCRT ⁴ : 18 Gy
	T-ALL ²	pCRT ³ : 12 Gy	tCRT ⁴ : 18 Gy
wysokie ryzyko (HR)	BCP-ALL ¹	pCRT ³ : 12 Gy	tCRT ⁴ : 18 Gy
	T-ALL ²	pCRT ³ : 12 Gy	tCRT ⁴ : 18 Gy

¹BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocyta B

²T-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa

³pCRT – profilaktyczna radioterapia OUN (dawka 12 Gy)

⁴tCRT – terapeutyczna radioterapia OUN u pacjentów z zajęciem OUN (dawka 18 Gy)

Tab. 3. Wskazania i dawki napromienienia OUN według programu ALL IC-BFM 2002 [3] (opracowanie własne).

1.2. NASTĘPSTWA RADIOTERAPII OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

1.2.1. Mechanizm działania toksycznego napromienienia na ośrodkowy układ nerwowy

Mechanizm działania radioterapii polega na wykorzystaniu energii promieniowania jonizującego, która doprowadza do nieodwracalnego uszkodzenia komórek, a w konsekwencji do ich śmierci. Wrażliwość tkanek i narządów na promieniowanie jonizujące jest różna i zależy od wielu czynników, stąd też ta sama dawka promieniowania wywołuje odmienny efekt w

stosunku do poszczególnych części OUN. Ponadto efekt ten zależy od wieku dziecka, co jest uzależnione od stopnia dojrzałości tkanki mózgowej, a więc stopnia mielinizacji. Największy stopień działań niepożądanych napromienienia odnotowuje się u dzieci najmłodszych, tj. poniżej 5. roku życia [15].

Jednym z najbardziej wrażliwych na promieniowanie jonizujące obszarów mózgu jest układ limbiczny, a zwłaszcza hipokamp. Jest to miejsce, w którym zachodzi postnatalna neurogeneza. W strefie podziarnistej zakrętu zębatego hipokampa znajdują się tzw. neuronalne komórki macierzyste (neural stem cells, NSC) stanowiące samoodnawialną populację komórek prekursorowych, które przekształcają się w dojrzałe neurony i włączają do istniejących sieci nerwowych. Tworzenie nowych, coraz bardziej złożonych sieci neuronowych jest kluczowe dla procesów uczenia się i zapamiętywania [16]. Tymczasem, napromienienie mózgowa powoduje redukcję proliferacji neuronalnych komórek macierzystych o 62%, a prawidłowa neurogeneza jest prawie całkowicie zahamowana [17]. Obniżenie wydajności funkcjonowania NSC znajduje odzwierciedlenie w zaburzeniach funkcjonowania poznawczego u dzieci poddanych napromienieniu OUN [16-18]. Stopień nasilenia tych zaburzeń jest zależny od dawki promieniowania skierowanej na struktury przyśrodkowe pąta skroniowego, w szczególności na hipokamp i okoliczną korę [19].

1.2.2. Zmiany strukturalne po napromienieniu ośrodkowego układu nerwowego

Napromienienie powoduje nie tylko uszkodzenie komórek białaczkowych znajdujących się w OUN, ale także niewybiórcze uszkodzenie tkanki mózgowej dziecka, której wrażliwość na promieniowanie jonizujące jest nieznana. Badania eksperymentalne na zwierzętach pokazują, iż konsekwencje napromienienia OUN mogą pojawić się miesiące, a nawet lata po zakończeniu leczenia [20]. Badania tomografii komputerowej (KT) mózgu pacjentów leczonych z

wykorzystaniem radioterapii w dawce 18 - 24 Gy wykazują zwapnienia w tkance mózgowej zlokalizowane głównie w zwojach podstawnych z towarzyszącą mikroangiopatią. Złogi wapniowe odkładając się w ścianach drobnych naczyń krwionośnych powodują ich okluzję [14]. Zmiany te korelują z wiekiem w momencie rozpoznania ALL, z powodu której napromieniano OUN. Zwapnienia częściej występują u chłopców, u których zdiagnozowano ALL poniżej 3 roku życia [21]. Inne zmiany obserwowane u dzieci poddanych napromienieniu OUN to zaniki korowe, które w badaniach KT odpowiadają poszerzeniu przestrzeni płynowych, zarówno komór jak i przestrzeni podpajęczynówkowej [22]. W większości badań nie udało się znaleźć korelacji pomiędzy obserwowanymi zmianami strukturalnymi tkanki mózgowej w badaniach radiologicznych, a deficytami neuropoznawczymi. Co więcej, wszystkie opisywane zmiany strukturalne dotyczą napromienienia OUN w wyższych dawkach, które obecnie nie są już stosowane w leczeniu ALL. Brak jest natomiast publikacji na temat odległych następstw zredukowanej do 12 Gy dawki radioterapii OUN, która wciąż jest elementem obowiązujących programów terapeutycznych, w tym programu ALL IC-BFM 2002.

1.2.3. Następstwa neuropsychologiczne po napromienieniu ośrodkowego układu nerwowego

Jak dotąd brak danych literaturowych opisujących wpływ zredukowanej dawki radioterapii OUN (12 Gy) na funkcjonowanie poznawcze dzieci leczonych z powodu ALL. Wszystkie publikowane prace dotyczą wyższych dawek napromienienia, tj. 18 i 24 Gy, które nie są już stosowane w profilaktyce OUN. W odniesieniu do tych dawek liczne badania opisują odległe konsekwencje neuropsychologiczne uwzględniając szczególnie iloraz inteligencji. Mniej prac dotyczy wpływu radioterapii na poszczególne funkcje poznawcze, zwłaszcza pamięć i uwagę.

Inteligencja. Pomimo wielu badań oceniających następstwa napromienienia OUN w ramach terapii ALL, wciąż brak jednoznacznych wniosków na ten temat. Metaanaliza Campbell i wsp. wykazała, iż większość badaczy zgadza się, że dzieci, u których zastosowano radioterapię OUN osiągają gorsze wyniki w testach inteligencji zarówno w skalach słownych jak i wykonaniowych, niezależnie od rodzaju wybranego testu, w porównaniu do dzieci leczonych bez OUN-RTX [15]. Są jednak autorzy, którzy nie znajdują różnic pomiędzy grupami leczonymi z lub bez radioterapii [23]. Jednak nawet wtedy, gdy brak istotnych różnic w uzyskiwanym ilorazie inteligencji (IQ), dzieci poddane napromienieniu osiągają gorsze wyniki poszczególnych funkcji poznawczych, między innymi pamięci wzrokowej. Może to wynikać z tego, iż IQ jest zbyt ogólną właściwością psychiczną, a testy inteligencji nie są wrażliwe na uszkodzenia poszczególnych funkcji poznawczych, stąd konieczność szczegółowej oceny neuropsychologicznej tych pacjentów [15].

Pamięć i uwaga. Uwaga jest niezbędną, ale nie wystarczającą właściwością psychiczną do prawidłowego funkcjonowania pamięci. Deficyty uwagi i pamięci roboczej dotyczą około 70% pacjentów badanych 2 lata po zakończeniu leczenia [24]. Wydaje się, że pamięć i uwaga są szczególnie podatne na toksyczne skutki radioterapii, a obserwowane zmiany są niezależne od pozostających w granicach normy wiekowej wyników testów inteligencji. Z kolei badania Ashford i wsp. wykazują, iż zaburzenia pamięci roboczej i uwagi są istotnym predyktorem IQ u dzieci wyleczonych z ALL. Ponadto, u tych pacjentów, u których stwierdzano obniżenie IQ wskutek zastosowanego leczenia, może to być wynikiem deficytów pamięci roboczej [24].

1.3. ODLEGŁE NASTĘPSTWA TERAPII WYSOKIMI DAWKAMI METOTREKSATU W OBRĘBIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

1.3.1. Mechanizm działania neurotoksycznego metotreksatu

Spośród leków stosowanych współcześnie w profilaktyce OUN jako alternatywa dla napromienienia, największe znaczenie ma metotreksat podawany dożylnie i dokanałowo [25]. Na przestrzeni lat stosowano go w wielu różnych dawkach dożylnych od 0,5 g/m² aż do 11 g/m², poszukując dawki równie skutecznej co napromienienie OUN. Zastosowanie wysokich dawek metotreksatu dożylnie w połączeniu z metotreksatem podawanym dokanałowo pozwoliło istotnie zwiększyć wyleczalność ALL, dzięki istotnemu zmniejszeniu ryzyka nawrotu mózgowego choroby [26]. Jednakże leczenie MTX nie jest wolne od działań niepożądanych, również tych w zakresie OUN. Toksyczność MTX może ujawnić się jako ostra, w trakcie lub krótko po zakończeniu leczenia lub jako przewlekłe, postępujące zaburzenia neurologiczne i poznawcze [10]. Najczęstszą manifestacją ostrej neurotoksyczności MTX są drgawki, ale może wystąpić także śpiączka, zaburzenia świadomości, dreszcze czy bóle głowy [26].

Mechanizm działania MTX polega na nieodwracalnym hamowaniu aktywności enzymu reduktazy tetrahydrofolianowej poprzez wiązanie się w miejscu kwasu foliowego, co z kolei uniemożliwia syntezę kwasu tetrahydrofoliowego. Niedobór kwasu tetrahydrofoliowego prowadzi w konsekwencji do zahamowania syntezy puryn i pirymidyn, a dalej do zablokowania syntezy DNA i RNA [27]. Do mielinizacji neuronów niezbędne jest odpowiednie stężenie kwasu foliowego w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR), które jest 2-3 wyższe niż w surowicy krwi. Metotreksat powodując jego niedobór zaburza reakcje transmetylacji, kluczowe reakcje procesu mielinizacji, prowadząc do demielinizacji włókien nerwowych, co może doprowadzić do martwicy neuronów [28].

1.3.2. Zmiany strukturalne w ośrodkowym układzie nerwowym po leczeniu wysokimi dawkami metotreksatu

Odległe następstwa strukturalne w ośrodkowym układzie nerwowym widoczne w badaniach obrazowych mózgowia występują niezależnie od obserwowanych klinicznych objawów neurotoksyczności wysokich dawek metotreksatu [29, 30]. Badania metodą tomografii komputerowej (KT) ujawniają wyraźne zwapnienia w obrębie tkanki mózgowej, a nawet jej atrofię z poszerzeniem komór i przestrzeni podpajęczynówkowej u dzieci leczonych z powodu ALL.

Natomiast w badaniach OUN metodą rezonansu magnetycznego (MR) najczęściej obserwowaną manifestacją opóźnionej neurotoksyczności metotreksatu jest leukoencefalopatia (LE) widoczna jako hiperintensywne skupiska istoty białej widoczne w obrazach T2-zależnych [31]. Większość zmian obserwowanych w badaniach MR może być przejściowa, a częstość ich występowania waha się w szerokim zakresie od 16 do 78% w różnych pracach i zależy od dawki metotreksatu oraz skumulowanego czasu ekspozycji na toksyczne stężenia tego leku [32, 33]. Niektórzy badacze próbowali oceniać ilościowo stopień zaawansowania LE. Jedną z pierwszych skal używanych do tego pomiaru była skala opracowana przez Wilsona [34]. Obrazy MR, w których nie stwierdzano zmian o charakterze LE oceniano jako 0. Stopień 1 odpowiadał łagodnym zmianom, które nie przekraczały granic istoty białej (zajęte mniej niż 25% istoty białej). Umiarkowane zmiany rozciągające się do granicy między istotą białą i istotą szarą oceniano jako stopień 2 (zajęte 25 – 50% istoty białej). Z kolei stopień 3 oznaczał rozlane zmiany (>50% istoty białej) obejmujące granicę między istotą białą a szarą i przekraczające środek półowalny Vieussensa [35]. Inni badacze klasyfikowali obrazy MR pacjentów leczonych wysokimi dawkami MTX jako prawidłowe, prawdopodobnie nieprawidłowe lub nieprawidłowe, nie oceniając rozległości zmian o charakterze LE [36]. Jeszcze inną metodę ilościowej oceny LE zaproponował Reddick i wsp. [32]. Autorzy oceniali rozległość zmian mierząc stosunek zmienionej istoty białej do istoty białej prawidłowej w

obrazach MR (*ang. normal-appearing white matter, NAWM*). Było to pierwsze badanie ujmujące w obiektywny sposób ilościowo rozległość zmian strukturalnych widocznych w badaniach radiologicznych, a będących następstwem zastosowanego leczenia ALL. Wykazano wówczas, że zmiany o charakterze LE występują u dzieci leczonych wyłącznie chemioterapią, a ich rozległość i nasilenie jest proporcjonalne do wysokości dawek MTX zastosowanych w leczeniu. Zmiany te są częściowo odwracalne, o czym świadczy zredukowanie NAWM w poszczególnych punktach czasowych w badaniach Reddicka i wsp., jednak część zmian o charakterze LE ma charakter trwały i nieprzemijający i może powodować w konsekwencji mniejsze objętości struktur istoty białej [37].

1.3.3. Następstwa neuropsychologiczne u pacjentów leczonych wysokimi dawkami metotreksatu

Pomimo licznych prac dotyczących następstw neuropoznawczych u pacjentów leczonych wysokimi dawkami MTX, wyniki badań są wciąż niejednoznaczne [14, 15, 25, 38-40]. Problemem są tu różnice metodologiczne pomiędzy różnymi badaczami, które utrudniają, a niejednokrotnie uniemożliwiają porównanie uzyskanych wyników. Część badaczy przyrównuje wyniki badań neuropsychologicznych u pacjentów leczonych wysokimi dawkami MTX do wyników osiąganych przez zdrowe rodzeństwo tych dzieci [41]. W badaniach tych nie wykazano istotnych różnic w funkcjonowaniu neuropoznawczym dzieci leczonych wysokimi dawkami MTX w porównaniu do dzieci, u których nie stosowano takiego leczenia. Kolejnym ograniczeniem badań dotyczących następstw neuropsychologicznych zastosowanego leczenia jest brak oceny neuropsychologicznej z okresu przed zachorowaniem. W takiej sytuacji nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, czy obserwowane deficyty poznawcze są konsekwencją leczenia ALL, czy stanowią cechę osobniczą pacjenta niezależną od choroby i stosowanej

terapii. Najczęściej publikacje oceniające funkcjonowanie neuropoznawcze dotyczą wybranych funkcji, tj. ilorazu inteligencji, pamięci i uwagi, funkcji wykonawczych czy koordynacji wzrokowo-ruchowej.

Inteligencja. Wpływ wysokich dawek MTX na osiągnięty iloraz inteligencji (IQ) wydaje się jednoznacznie negatywny. Nawet jeśli uzyskiwany IQ jest w granicach normy wiekowej, jest on niższy o co najmniej jedno odchylenie standardowe od grupy kontrolnej, zarówno w odniesieniu do skali pełnej mierzonej przy użyciu Skali Inteligencji Wechslera dla Dzieci, jaki i przy uwzględnieniu wyłącznie skali słownej bądź wykonaniowej [40]. Mimo iż niektórzy badacze uzyskują wyniki wskazujące na brak negatywnego wpływu leczenia MTX na iloraz inteligencji w odniesieniu do norm populacyjnych [42, 43], to jednak wynika to prawdopodobnie z faktu, iż zastosowana chemioterapia wywiera wpływ na poszczególne, niedojrzałe obszary mózgowia powodując zaburzenia wybranych funkcji poznawczych, co może nie znajdować istotnego odzwierciedlenia w testach badających iloraz inteligencji [44].

Pamięć i uwaga. Uwaga uznawana za tę funkcję poznawczą, której właściwe funkcjonowanie warunkuje prawidłowe działanie pozostałych mechanizmów poznawczych. Stąd deficyty uwagi stwierdzane u pacjentów leczonych wysokimi dawkami MTX stwierdzone we wszystkich jej wymiarach, tj. pola, zakresu, przerzutności, trwałości mają istotne znaczenie dla całego funkcjonowania neuropoznawczego ozdrowieńców [40, 44-46]. Najważniejszym mechanizmem powodującym zaburzenia uwagi, zwłaszcza jej trwałości jest mniejsza szybkość przetwarzania informacji w ośrodkowym układzie nerwowym, co wtórnie wpływa na efektywność tego przetwarzania. Deficyty te mogą wynikać ze zmniejszonych rezerw wydolności funkcji poznawczych [41], które z kolei mogą być uwarunkowane mniejszą objętością istoty białej w ośrodkowym układzie nerwowym [46]. Zaburzenia pamięci mogą

wynikać zarówno z deficytów koncentracji uwagi w momencie zapamiętywania informacji, jak i nieefektywnego przetwarzania zapamiętanych informacji, powodującego szybkie zapominanie informacji. Zaburzenia pamięci wywołane leczeniem wysokimi dawkami MTX dotyczą każdego etapu procesu zapamiętywania, tj. kodowania, przechowywania i odkodowania, a ich zakres wywiera istotny wpływ na dalsze funkcjonowanie dzieci wyleczonych z ALL [47].

Funkcje wykonawcze. Funkcje wykonawcze regulują działanie pozostałych mechanizmów poznawczych pełniąc rolę nadzorującą. Niewiele jest badań oceniających wydolność funkcji wykonawczych u pacjentów leczonych z powodu ALL. Dostępne prace sugerują, iż dzieci te mają istotne zaburzenia funkcji wykonawczych, których stopień może mieć istotny wpływ nie tylko na procesy uczenia się czy zapamiętywania, ale także na procesy regulacji emocji i sposoby radzenia sobie ze stresem [48].

Koordinacja wzrokowo-ruchowa. Integracja ruchów w odpowiedzi na odbierane bodźce jest istotnie opóźniona u dzieci leczonych wysokimi dawkami MTX. Opóźnienia następują na etapie zarówno przetwarzania informacji uzyskiwanych drogą zmysłów, jak i podejmowaniu decyzji o wykonaniu ruchu oraz na etapie koordynacji ruchu jako reakcji na spostrzegany bodziec [49]. Zaburzenia te mogą występować nawet u dzieci, u których nie stwierdzano istotnego obniżenia IQ w wyniku zastosowanego leczenia, co potwierdza konieczność szczegółowego badania poszczególnych funkcji poznawczych.

1.4. CZYNNIKI RYZYKA WYSTĘPOWANIA ODLEGŁYCH NASTĘPSTW PROFILAKTYKI OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Obserwowane następstwa zastosowania profilaktyki OUN jako elementu leczenia ALL zależą od wielu czynników. Dotychczas udowodniono wpływ wieku dziecka w momencie rozpoznania choroby, płci oraz intensywności leczenia [45, 50,51].

Młodszy wiek w chwili rozpoznania ALL, a co za tym idzie wiek, w którym prowadzono leczenie ma istotny wpływ na ryzyko wystąpienia odległych zaburzeń neuropsychologicznych w dalszej obserwacji [45, 50]. Jest to związane z większą wrażliwością mniej dojrzałych struktur mózgowia na neurotoksyczne działanie stosowanego leczenia. Powszechnie przyjmuje się, że dzieci poniżej 5 roku życia w momencie rozpoznania białaczki, są bardziej narażone na późne powikłania neuropsychologiczne niż dzieci starsze [15]. Nie ma natomiast wyjaśnienia, dlaczego akurat ten wiek jest granicą, gdyż z perspektywy rozwojowej wiek ten nie ma szczególnego znaczenia. Natomiast badania potwierdzają, że wiek 5 lat jest granicą szczególnej wrażliwości OUN na toksyczne następstwa leczenia [51]. Znaczenie wieku odnosi się zarówno do leczenia z wykorzystaniem radioterapii OUN, jak i wysokich dawek MTX.

Buizer i wsp. [45] wskazuje na różnice obserwowanych następstw radioterapii i chemioterapii w zależności od płci. Mianowicie, dziewczynki są bardziej narażone na toksyczne skutki leczenia niż chłopcy. De Bellis [52] wyjaśnia to różnym tempem dojrzewania mózgu u obu płci. Przyrost istoty białej jest wolniejszy u dziewcząt niż u chłopców, co może być przyczyną większej podatności płci żeńskiej na powikłania neuropsychologiczne stosowanego leczenia.

Wpływ na nasilenie obserwowanych odległych następstw, zarówno strukturalnych zmian tkanki mózgowej obserwowanych w badaniach obrazowych, jak i neuropoznawczych, ma intensywność zastosowanego leczenia. Dlatego też stosowana początkowo dawka radioterapii (24 Gy), nie jest już obecnie używana w leczeniu ALL. Wykazano także związek

pomiędzy występowaniem powikłań neuropsychologicznych a zastosowaną dawką metotreksatu [45, 50].

Jak wynika z dokonanego przeglądu literatury, dane dotyczące odległych następstw profilaktyki OUN stosowanej na przestrzeni lat w leczeniu dziecięcej ALL są wciąż niekompletne i niejednoznaczne. Większość badaczy wykazuje istotne skutki uboczne stosowanego leczenia, które mogą mieć negatywny wpływ na jakość życia dzieci, młodzieży i młodych dorosłych wyleczonych z ALL w dzieciństwie.

Zupełnie brak danych dotyczących wpływu obecnie stosowanej profilaktyki OUN uwzględniającej zredukowaną dawkę radioterapii w połączeniu z leczeniem dokanałowym oraz systemowym na odległe następstwa w obrębie OUN. Badania te są niezbędne do lepszego poznania wpływu zastosowania chemioterapii i radioterapii na ośrodkowy układ nerwowy w różnym wieku, a w konsekwencji dla dalszej optymalizacji leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.

2. CEL

Celem niniejszej pracy była ocena neuroanatomicznych i neuropsychologicznych następstw zapobiegania zajęciu OUN u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych według programu ALL IC-BFM 2002, a w szczególności:

- 1) ocena strukturalna mózgowia na podstawie obrazowania metodą cienkobarstwowego MR głowy dla obliczenia objętości poszczególnych struktur mózgowych;
- 2) ocena funkcjonowania neuropoznawczego dzieci leczonych z powodu ALL, w tym ilorazu inteligencji, różnych aspektów pamięci (pamięć wzrokowa, słuchowa, krótkoterminowa i długoterminowa), uwagi, krzywych uczenia się, prędkości przetwarzania oraz funkcji wykonawczych;
- 3) porównanie obserwowanych odległych następstw w zależności od rodzaju zastosowanej profilaktyki OUN, tj. wyłącznie chemioterapia vs chemioterapia w połączeniu z radioterapią w dawce zredukowanej do 12 Gy;
- 4) próba oceny wpływu obserwowanych zmian wolumetrycznych struktur mózgowych na deficyty poznawcze u dzieci leczonych z powodu ALL.

3. PACJENCI I METODY

3.1. PROGRAM ALL IC-BFM 2002 ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM OCENY I PROFILAKTYKI OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Zgodnie z programem ALL IC-BFM 2002 ocena zajęcia OUN obejmuje: ocenę stanu neurologicznego pacjenta przede wszystkim pod kątem występowania porażenia nerwów czaszkowych, badanie obrazowe mózgowia, najlepiej metodą MR oraz ocenę płynu mózgowo-rdzeniowego pobranego za pomocą punkcji lędźwiowej. Na podstawie przeprowadzonych badań ustala się stan OUN w momencie rozpoznania ALL zgodnie z kryteriami przyjętymi w programie:

1. Stan CNS 1 (*ang. central nervous system, OUN*):

- brak klinicznych objawów choroby OUN, w tym porażenia nerwów czaszkowych, które można by jednoznacznie przypisać białaczkę;
- brak dowodów w badaniu KT/MR na nieprawidłowości OUN, które można by jednoznacznie przypisać białaczkę;
- prawidłowy wynik oftalmoskopii;
- PMR bez blastów i bez jakichkolwiek innych dowodów na białaczkę w OUN.

2. Stan CNS 2:

- jednoznacznie stwierdzone blasty oraz stosunek krwinek czerwonych (*ang. red blood cells, RBC*) do WBC $\leq 100:1$ w cytospinie PMR z liczbą komórek $\leq 5/\mu\text{L}$. Przy takim stosunku RBC : WBC uważa się, że punkcja lędźwiowa nie była traumatyczna, a PMR nie był zanieczyszczony krwią;

- rozpoznawane limfoblasty oraz RBC : WBC > 100:1. Przy takim stosunku RBC : WBC punkcja lędźwiowa uważana jest za traumatyczną, a PMR za zanieczyszczony krwią.

3. Stan CNS 3:

- nacieczenie mózgu i/lub opon widoczne w obrazach KT/MR;
- porażenie nerwów czaszkowych, nawet gdy PMR jest wolny od blastów, a KT/MR nie wykazuje żadnego ograniczonego uszkodzenia wewnątrz mózgowiczaszki;
- izolowane zajęcie siatkówki, tj. PMR bez blastów, bez nacieczenia mózgu i/lub opon widocznego w KT/MR;
- nietraumatyczna punkcja lędźwiowa dająca PMR z ilością krwinek $\geq 5/\mu\text{L}$ z czego większość stanowią blasty w preparacie cytospinowym [3].

Dla celów terapeutycznych pacjentów ze stanem CNS 1 oraz CNS 2 w momencie diagnozy ALL uważa się za pacjentów bez zajęcia OUN. Pacjenci z grupy CNS 2 otrzymują jedynie dwie dodatkowe dawki MTX dokanałowo w fazie indukcji remisji. Z kolei pacjenci CNS 3 to grupa z tzw. zajęciem OUN w chwili diagnozy. W tej grupie konieczne jest zastosowanie większej liczby punkcji lędźwiowych z podaniem leków dokanałowo (tylko MTX w lub trójlekowej terapii dokanałowej, MTX + PRED + ARA-C). Dodatkowo, u wszystkich pacjentów ze stanem CNS 3 przeprowadza się terapeutyczną radioterapię OUN w dawce 18 Gy. Pacjenci, u których stwierdzono jawne klinicznie zajęcie OUN (stan CNS 3) zostali wykluczeni z udziału w projekcie ze względu na brak możliwości zróżnicowania następstw choroby w obrębie OUN od następstw związanych z zastosowanym leczeniem.

Pacjenci bez zajęcia OUN (tj. stan CNS 1 oraz CNS 2) otrzymują profilaktykę OUN, która zgodnie z programem ALL IC-BFM 2002, składa się z terapii stosowanej dokanałowo, leków podawanych dożylnie w dużych dawkach oraz profilaktycznej radioterapii OUN w dawce 12 Gy. Postępowanie zapobiegające rozwojowi ALL w OUN jest różne w zależności od immunofenotypu białaczki (BCP-ALL vs T-ALL) oraz grupy ryzyka (SR vs IR vs HR). Pacjenci z BCP-ALL zakwalifikowani do grupy SR otrzymują 4 cykle MD-MTX ($2\text{g}/\text{m}^2$) oraz 15 (17 w przypadku CNS 2) nakłuć lędźwiowych z podaniem wyłącznie MTX dokanałowo w dawce dostosowanej do wieku pacjenta (Tab. 4), nie otrzymują natomiast napromienienia OUN. Z kolei pacjenci z T-ALL zakwalifikowani do grupy SR otrzymują 4 cykle HD-MTX ($5\text{g}/\text{m}^2$), 11 (13 w przypadku CNS 2) dawek MTX dokanałowo oraz profilaktyczną radioterapię OUN w dawce 12 Gy. Pacjenci z BCP-ALL, którzy spełniają kryteria IR otrzymują tę samą profilaktykę OUN, jak pacjenci z BCP-ALL grupy SR, podczas gdy pacjenci z T-ALL leczeni jak IR otrzymują profilaktykę OUN jak pacjenci z T-ALL, którzy spełniają kryteria SR. Pacjenci zakwalifikowani do grupy HR, niezależnie BCP-ALL czy T-ALL otrzymują zintensyfikowaną profilaktykę OUN składającą się z 4 cykli HD-MTX ($5\text{g}/\text{m}^2$), 12 cykli wysokich dawek cytarabiny (HD ARA-C; $2\text{g}/\text{m}^2$), 7 (9 w przypadku CNS 2) punkcji lędźwiowych z podaniem MTX dokanałowo i 6 punkcji z podaniem trójlekowej terapii dokanałowej (MTX + ARA-C + PRED) w dawkach zależnych od wieku pacjenta (Tab. 3) oraz profilaktycznej radioterapii OUN w dawce 12 Gy. U wszystkich pacjentów leczonych średnimi lub wysokimi dawkami MTX stosowano monitorowanie poziomu leku oraz jego eliminacji odpowiednio w 24, 36, 48 i 54 godzinie od rozpoczęcia wlewu, a w przypadku podwyższonego poziomu do czasu uzyskania stężenia leku $\leq 0,4 \mu\text{mol}/\text{L}$. Ponadto u wszystkich pacjentów w celu zmniejszenia toksyczności stosowano w trakcie leczenia MTX folinian wapnia w dawkach uzależnionych od poziomu leku zgodnie z zaleceniami programu terapeutycznego. Podsumowując, z perspektywy profilaktyki OUN pacjentów z ALL można podzielić na dwie grupy, tj. pacjentów z BCP-ALL z grupy SR lub IR, u których stosuje się wyłącznie chemioterapię oraz pacjentów z T-ALL oraz wszystkich pacjentów z grupy HR, u których stosuje się

chemioterapię w połączeniu z radioterapią OUN. Zasady zapobiegania zajęciu OUN w zależności od immunofenotypu ALL oraz grupy ryzyka według programu ALL IC-BFM 2002 przedstawia Tabela 5.

Wiek (lata)	MTX (mg)	ARA-C (mg)	PRED (mg)
<1	6	16	4
≥1 <2	8	20	6
≥2 <3	10	26	8
≥3	12	30	10

Tab. 4. Dawki leków stosowanych w leczeniu dokańcowym w zależności od wieku pacjenta.

Grupa ryzyka	Immuno fenotyp	Leczenie dożyłne	Leczenie dokańcowe	Radioterapia
standardowe ryzyko (SR)	BCP-ALL	4 x MD MTX (2g/m ²)	15 x MTX i.th.	bez radioterapii
	T-ALL	4 x HDMTX (5g/m ²)	11 x MTX i.th.	RTX OUN : 12 Gy
pośrednie ryzyko (IR)	BCP-ALL	4 x MD MTX (2g/m ²)	15 x MTX i.th.	bez radioterapii
	T-ALL	4 x HD MTX (5g/m ²)	11 x MTX i.th.	RTX OUN : 12 Gy
wysokie ryzyko(HR)	BCP-ALL	4 x HD MTX (5g/m ²) 12 x HD ARA-C (2g/m ²)	7 x MTX i.th. 6 x MTX/ARA-C/PRED i.th.	RTX OUN : 12 Gy
	T-ALL	4 x HD MTX (5g/m ²) 12 x HD ARA-C (2g/m ²)	7 x MTX i.th. 6 x MTX/ARA-C/PRED i.th.	RTX OUN : 12 Gy

Tab. 5. Zasady profilaktyki OUN według programu ALL IC-BFM 2002.

3.2. CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW

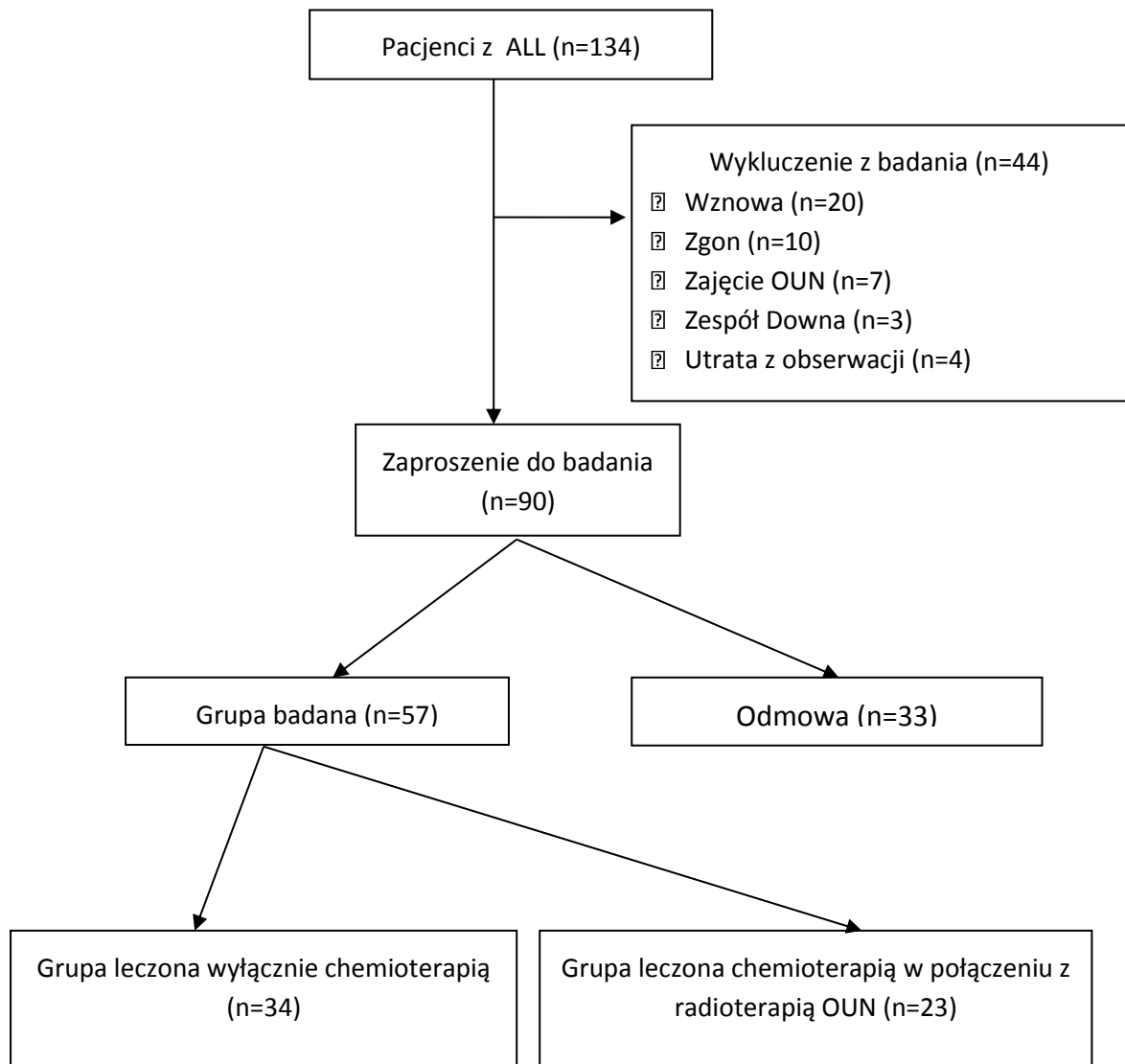
W latach 2002 -2009 w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej UM w Poznaniu ostrą białaczką limfoblastyczną rozpoznano u 134 dzieci w wieku od 1,1 do

17,7 lat (mediana 5,2 lat), które następnie leczono według programu ALL IC-BFM 2002. Z tej grupy 44 dzieci nie zostało zakwalifikowanych do wzięcia udziału w badaniu z różnych powodów, w tym u 20 pacjentów wystąpiła wznowa choroby, 10 - zmarło, 7 – miało jawne klinicznie zajęcie OUN w momencie diagnozy ALL, u 3 spostrzegano zespół Downa, a 4 – utracono z obserwacji (Rycina 2). W okresie od 1.01.2012 do 31.12.2013 spośród pozostałych 90 pacjentów, 57 dzieci (63%) wraz z rodzicami zgodziło się wziąć udział w badaniu. W analizowanej grupie 34 dzieci (60%) zostało zakwalifikowanych do grupy SR bądź IR i było leczonych było wyłącznie chemioterapią, a 23 pacjentów (40%) zakwalifikowano do grupy HR i leczono chemioterapią w połączeniu z radioterapią OUN. W badanej grupie wszyscy pacjenci z T-ALL spełniali kryteria HR. Grupę kontrolną stanowiło 21 pacjentów z *de novo* rozpoznaną ALL bez wstępnego zajęcia OUN badanych przed rozpoczęciem leczenia. Analizowane grupy były porównywalne pod względem płci i wieku badanych. Charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach omówiono w dalszej części rozdziału.

3.2.1. Charakterystyka pacjentów w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią

(G1)

U pacjentów zakwalifikowanych do grupy SR bądź IR według ALL IC-BFM 2002 i leczonych wyłącznie chemioterapią, profilaktyka OUN składała się ze średnich dawek MTX (2 g/m²) podawanych dożylnie oraz jednolekowej chemioterapii dokanałowej z zastosowaniem metotreksatu. W badanej grupie było 16 dziewcząt (47%) oraz 18 chłopców (53%) w wieku od 6,3 do 21,4 lat (mediana 10,8 lat). Ze względu na status OUN w momencie rozpoznania ALL wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani jako CNS 1. Czas od zakończenia leczenia ALL do przeprowadzenia badania wynosił od 17,3 do 74,8 miesięcy (mediana 45,6 miesięcy).



Ryc. 2. Schemat rekrutacji do badania.

3.2.2. Charakterystyka pacjentów w grupie leczonej chemioterapią w połączeniu z radioterapią OUN (G2)

W grupie HR według ALL IC-BFM 2002 profilaktyka OUN składała się z leczenia systemowego wysokimi dawkami MTX (5 g/m²), trójlekowej terapii dokanałowej z zastosowaniem metotreksatu, cytarabiny i prednizolonu oraz radioterapii OUN w dawce 12 Gy. Spośród dzieci leczonych w ten sposób w badanej grupie było 10 dziewcząt (44%) oraz 13 chłopców (56%) w wieku od 6,5 do 18,2 lat (mediana 11,4 lat). Ze względu na status OUN w momencie rozpoznania ALL wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani jako CNS 1. Czas od zakończenia leczenia ALL do przeprowadzenia badania w tej grupie wynosił od 24,4 do 76,0 miesięcy (mediana 47,8 miesięcy).

3.2.3. Charakterystyka pacjentów w grupie kontrolnej (G3)

Grupę kontrolną w badaniu stanowili pacjenci, u których *de novo* rozpoznano ALL i którzy byli badani jeszcze przed rozpoczęciem profilaktyki OUN. Ze względu na ograniczenia stosowanych testów neuropsychologicznych do grupy kontrolnej kwalifikowani byli jedynie pacjenci powyżej 6 roku życia w momencie diagnozy. W tej grupie 21 pacjentów było 5 dziewcząt (24%) i 16 chłopców (76%) w wieku od 6,3 do 16,6 lat (mediana 10,6 lat).

3.3. METODY BADANIA STANU OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

3.3.1. Ocena obrazowa mózgowia metodą tomografii rezonansu magnetycznego

Tomografia rezonansu magnetycznego jest powszechnie znaną i bezpieczną metodą diagnostyczną. W obrazowaniu metodą MR wykorzystuje się właściwości magnetyczne jąder atomu wodoru. Każda komórka organizmu znajdując się w polu magnetycznym ulega indukowanemu namagnesowaniu. Stosując różne sekwencje fal elektromagnetycznych, można

oznaczyć aktualny stan magnetyzacji badanej tkanki [69]. Od początku zastosowania techniki MR, stała się ona podstawowym narzędziem diagnostycznym ośrodkowego układu nerwowego. W porównaniu do badania KT, obrazowanie MR dostarcza znacznie więcej informacji dotyczących struktury tkanki mózgowej, a co za tym idzie pozwala zróżnicować tkankę zdrową od patologicznej. Podstawowymi sekwencjami MR do oceny tkanki mózgowej są obrazy echa spinowego (T1- i T2-zależne) oraz echa gradientowego (T2-zależne). Nowoczesne obrazowanie MR obejmuje również sekwencje dyfuzyjne wykorzystujące właściwości dyfuzyjne, tzw. ruchy Browna cząsteczek wody w tkankach [71]. Badanie MR z opcją dyfuzji pozwala wykrywać ruchy dyfuzyjne wody w obrębie płynu wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego. Dyfuzja cząsteczek wody w mózgu jest anizotropowa, można więc poprzez przekształcenia danych uzyskać tak zwane mapy współczynnika dyfuzji. Wyróżnia się dwie techniki z wykorzystaniem zjawiska dyfuzji, tj. obrazowanie tensora dyfuzji (*ang. Diffusion Tensor Imaging, DTI*), które może być wykorzystywane do diagnostyki zmian w połączeniach istoty białej, a także obrazowanie zależne od dyfuzji (*ang. Diffusion-Weighted Imaging, DWI*), które wykazuje dużą czułość w diagnostyce udarów mózgu, niedotlenienia mózgu, ocenie guza i obrzęku okołoguzowego czy diagnostyce torbieli wewnątrzczaszkowych [72].

W niniejszym badaniu ocena tkanki mózgowej opierała się na obrazowaniu techniką rezonansu magnetycznego. Badania prowadzono w Zakładzie Radiologii Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego w Poznaniu na aparacie 1.5T (Avanto, Siemens, Erlangen, Niemcy). Obrazowanie obejmowało następujące sekwencje:

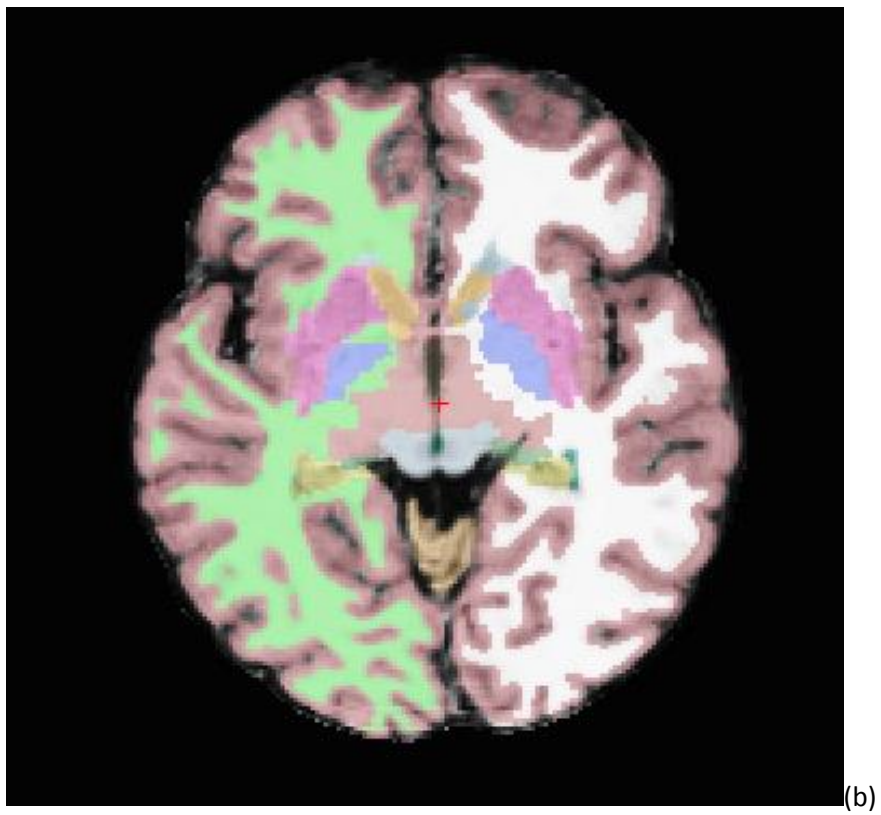
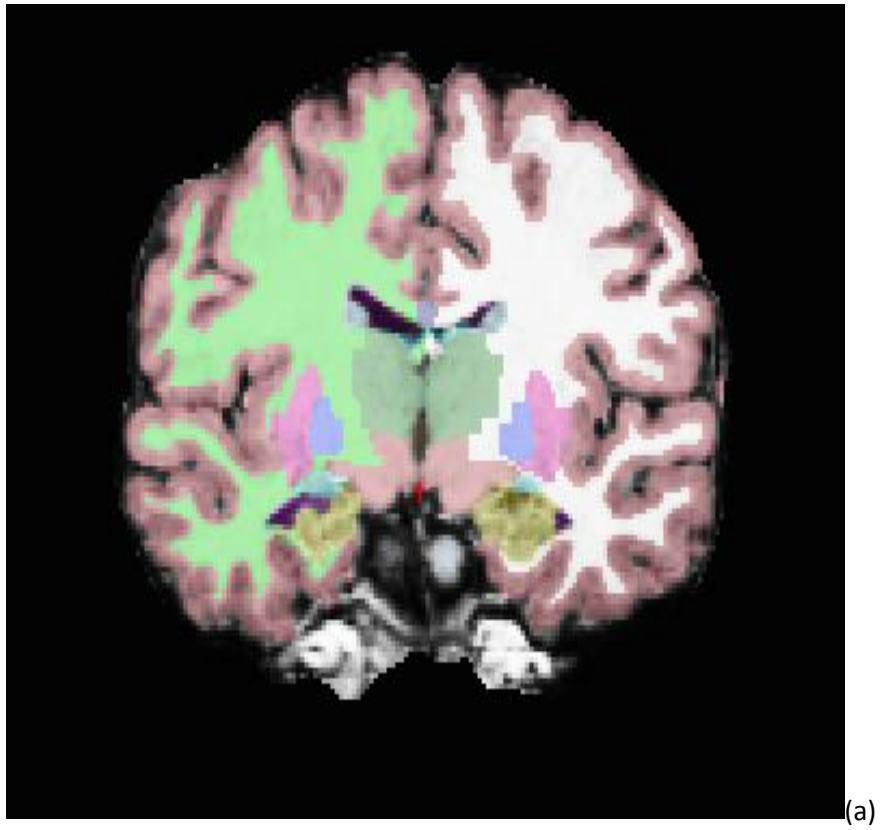
- wolumetryczna sekwencja T1-zależna (*ang. Magnetisation Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo, MPRAGE*, TR=2400ms, TE=3.61ms, IR=1000ms, grubość warstwy 1.2mm, szerokość pasma piksela 180 Hz, obszar obrazowania, *ang. field of view, FOV* 240x240mm, rozmiar woksela 1.25x1.25x1.20mm);

- wolumetryczna sekwencja FLAIR-space (TR=6000ms, TE=359ms, IR=2200ms, grubość warstwy 1.5mm, szerokość pasma piksela 930Hz, obszar obrazowania, FOV 227x260mm, rozmiar woksela 1.01x1.01x1.50mm).

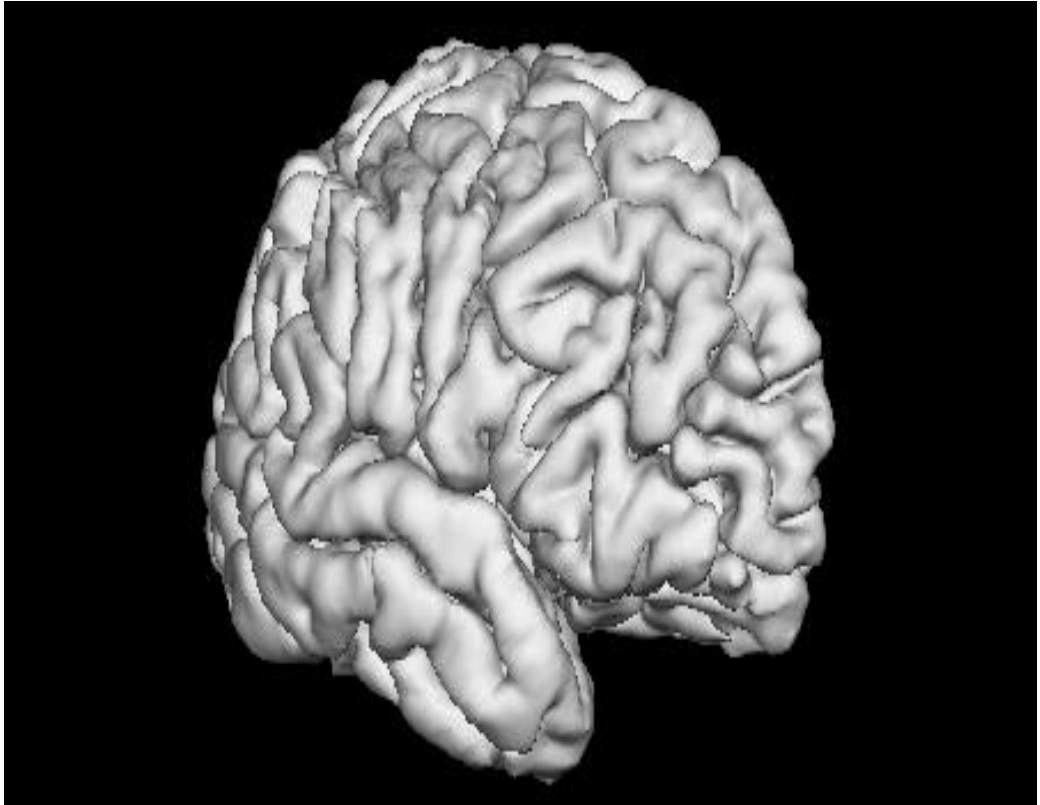
Na podstawie uzyskanych obrazów obliczono następujące parametry strukturalne mózgowia:

- objętość poszczególnych struktur podkorowych: wzgórze, jądra ogoniastego, hipokampa, ciała migdałowatego, skorupy, gałki bladej oraz jądra półleżącego, które biorą udział w procesach poznawczych;
- całkowitą objętość mózgowia;
- względną objętość poszczególnych struktur podkorowych (wzgórze, jądra ogoniastego, hipokampa, ciała migdałowatego, skorupy, gałki bladej oraz jądra półleżącego) stanowiącą odsetek procentowy, jaki stanowi objętość danej struktury w odniesieniu do całkowitej objętości mózgu.

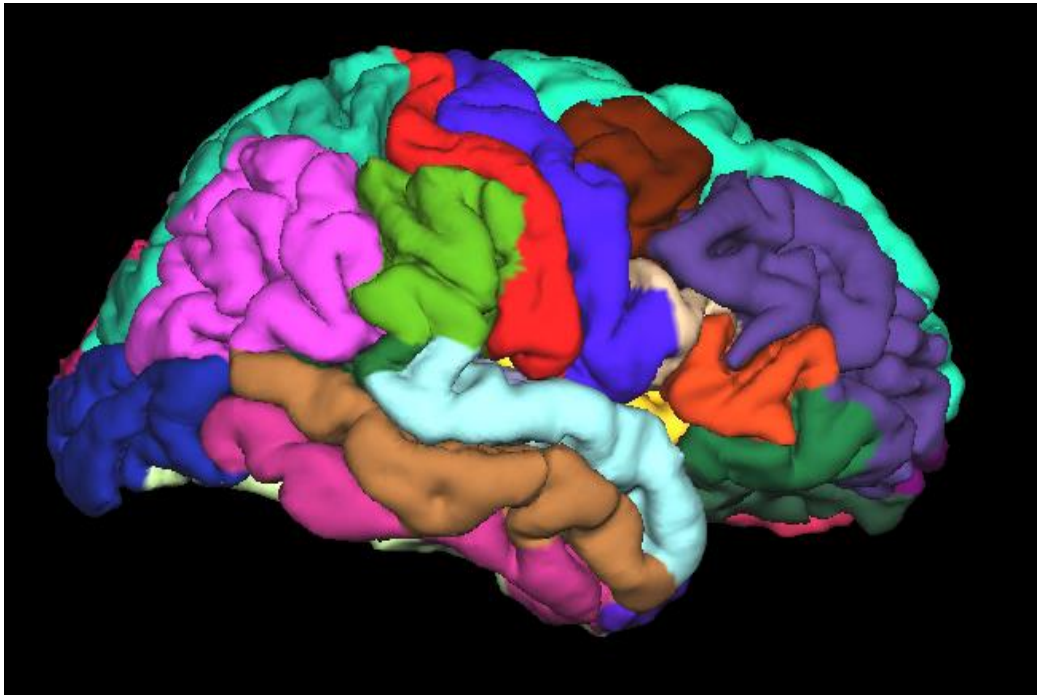
Obliczenia parametrów wolumetrycznych poszczególnych struktur wykonano za pomocą modelu anatomiczno intensywnościowego narzędzia Freesurfer 5.1 będącego częścią oprogramowania FSL w wersji 5.0 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/first/index.html>). Na podstawie wolumetrycznej sekwencji T1-zależnej, za pomocą automatycznej metody FAST z pakietu FSL, dokonano segmentacji mózgowia (Rycina 3). Przeprowadzono segmentację mózgowia na trzy podstawowe klasy: płyn mózgowo-rdzeniowy, istota szara, i istota biała (Rycina 4), a w dalszym etapie analizy wyodrębniono poszczególne struktury podkorowe i dokonano pomiarów ich objętości (Rycina 5).



Ryc. 3. Segmentacja struktur mózgowych za pomocą automatycznej metody FAST z programu FSL.

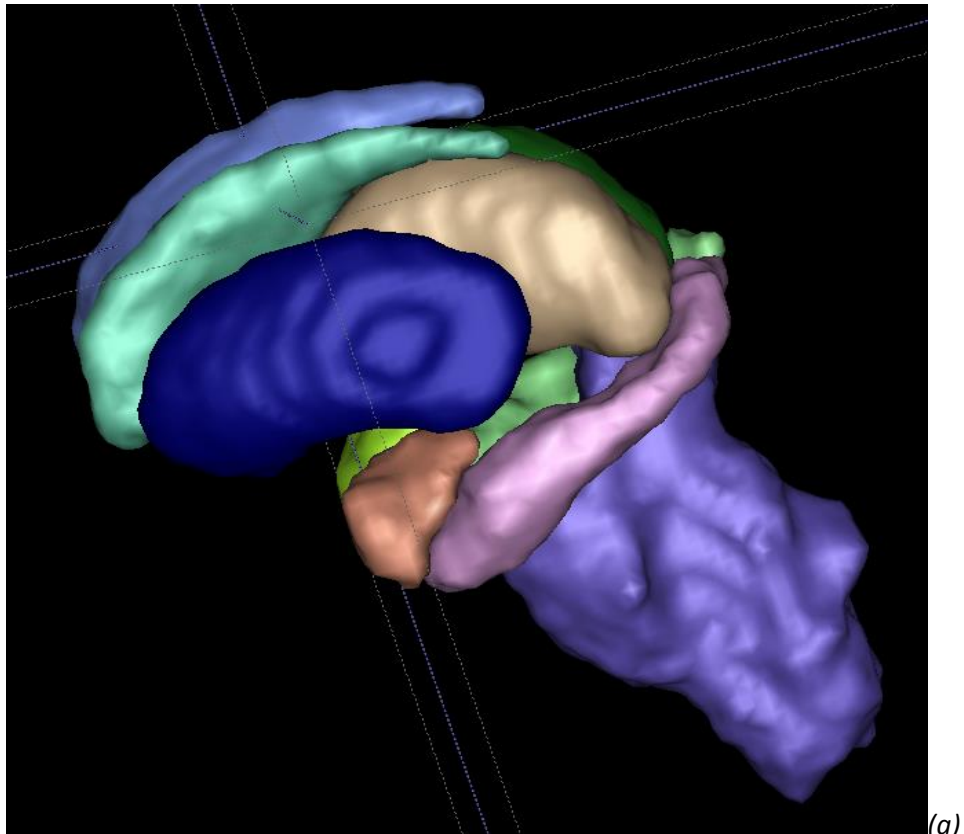


(a)

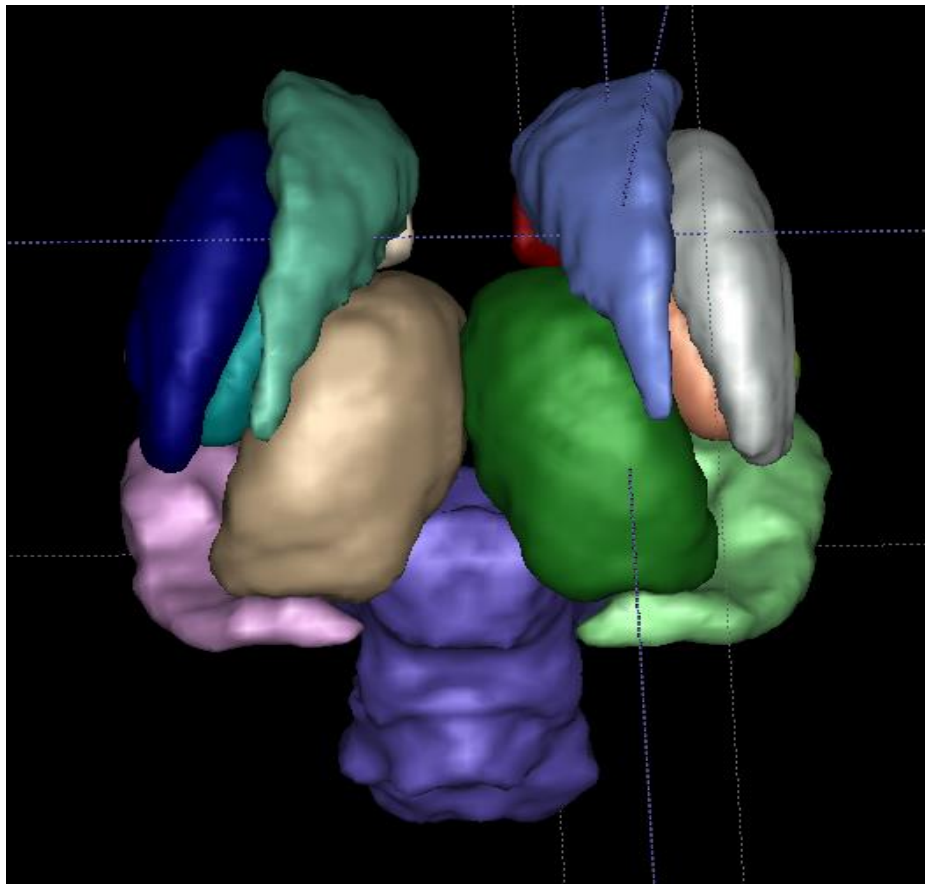


(b)

Ryc. 4. Wizualizacja kory mózgu dla oceny objętości mózgowia.



(a)



(b)

Ryc. 5. Wizualizacja komór i struktur podkorowych mózgu.

3.3.2. Metodologia oceny neuropsychologicznej

Diagnoza neuropsychologiczna dziecka dostarcza informacji dotyczących funkcjonowania dziecka w odniesieniu norm rozwojowych [53]. Celem badania jest nie tylko szczegółowy opis funkcjonowania poznawczego dziecka w porównaniu do rówieśników, ale także ocena relacji między strukturą i funkcjonowaniem mózgu, a obserwowanymi deficytami poznawczymi. Na badanie neuropsychologiczne składa się ocena zdolności intelektualnych, pamięciowych, procesów uwagi, analizy przestrzennej, koordynacji wzrokowo-ruchowej i funkcji wykonawczych [54]. Z perspektywy psychometrycznej diagnoza neuropsychologiczna wymaga kategoryzacji zdolności poznawczych na poszczególne sfery, które podlegają wiarygodnej ocenie ilościowej, dzięki zastosowaniu odpowiednio wystandaryzowanych, znormalizowanych, trafnych i rzetelnych narzędzi diagnostycznych [55]. Pomimo iż klasyfikacja funkcji poznawczych wymaga ich schematycznego podziału z uwzględnieniem mechanizmów nabywania i rozwijania poszczególnych zdolności z uwzględnieniem cech rozwoju w warunkach normy i patologii, większość istniejących testów psychologicznych nie służy do oceny określonej pojedynczej zdolności [56]. Zwyczajowo dla potrzeb diagnozy neuropsychologicznej wyróżnia się inteligencję ogólną, uwagę, uczenie się i pamięć, funkcje wykonawcze zdolności werbalne, zdolności wzrokowo – przestrzenne oraz zdolności motoryczne. Inteligencja ogólna uważana jest za zdolności przystosowania się do zmieniających się okoliczności dzięki dostrzeganiu abstrakcyjnych relacji, korzystaniu z wcześniejszych doświadczeń i kontroli nad procesami poznawczymi [57]. Testy inteligencji składają się z szeregu podtestów, które mają mierzyć poszczególne składowe inteligencji. Suma uzyskanych wyników daje wynik ogólny, zwany ilorazem inteligencji. W badaniu neuropsychologicznym testy inteligencji są stosowane dla oceny ogólnego obrazu poziomu funkcjonowania poznawczego dziecka [55]. Uwaga jest funkcją poznawczą odpowiedzialną za redukcję nadmiaru bodźców odbieranych z otoczenia, a co za tym idzie kontroli przetwarzania informacji. Z perspektywy diagnostycznej ważne jest umiejętność skupienia i utrzymania uwagi na bodźcu, wybiórczość czy zdolność spostrzeżenia i

następnie odtworzenia bodźców bezpośrednio po prezentacji [58]. Pamięć jest funkcją poznawczą silnie związaną z procesami uczenia się. Oceniając pamięć należy zbadać zarówno rejestrowanie, przechowywanie i odtwarzanie zdarzeń. Procesy tej kategorii można podzielić na pamięć krótkotrwałą i długotrwałą, werbalną i niewerbalną lub w zależności od modalności słuchową, wzrokową, węchową, dotykową i smakową [58]. Funkcje wykonawcze to najbardziej złożona zdolność poznawcza kontrolująca pozostałe funkcje i niezbędna do prawidłowego reagowania w sytuacjach nowych. Na funkcje wykonawcze składa się wola działania, plan działania, podjęcie działania oraz adekwatne wykonanie planu działania [59]. Zdolności werbalne to podstawowe umiejętności językowe oceniające poziom rozwoju rozumienia mowy i ekspresji werbalnej. Z perspektywy diagnostycznej zaburzeń mowy należy wyróżnić afazję, dyzartrie i apraksje językowe [59]. Zdolności wzrokowo – przestrzenne dotyczą umiejętności manipulacji danymi wzrokowymi, dostrzegania aspektów przestrzennych oraz zdolności konstrukcyjnych. Prakcja, czyli umiejętność motoryczna oceniana podczas badania neuropsychologicznego dotyczy głównie oceny szybkości i precyzji ruchów motoryki małej. Prawidłowo wykształcone zdolności werbalne, wzrokowo – przestrzenne i motoryczne są niezbędne do właściwej oceny pozostałych kategorii funkcji poznawczych za pomocą standardowo używanych testów neuropsychologicznych.

W badaniu odległych następstw stosowanej profilaktyki OUN u dzieci leczonych z powodu ALL według programu ALL IC-BFM 2002 do oceny funkcjonalnej wykorzystywano baterię testów neuropsychologicznych mierzących poszczególne kategorie poznawcze:

- iloraz inteligencji (Skala Inteligencji Wechslera dla Dzieci – wersja zmodyfikowana, WISC-R);
- pamięć wzrokowa (Test Pamięci Wzrokowej Bentona);
- pamięć słuchowa (Test fluencji słownej);
- krzywe uczenia się (Test 15 słów Reya);

- uwaga (Skala Inteligencji Wechslera dla Dzieci – wersja zmodyfikowana, Test Sortowania Kart z Wisconsin);
- szybkość przetwarzania informacji (Skala Inteligencji Wechslera dla Dzieci – wersja zmodyfikowana);
- funkcje wykonawcze (Test Stroopa, Test Sortowania Kart z Wisconsin, Test Rysowania Zegara).

Badanie neuropsychologiczne przeprowadzono w tym samym dniu, co MR głowy i trwało około 90 minut. Poszczególne testy psychologiczne opisano w dalszej części rozdziału.

Skala Inteligencji Wechslera dla Dzieci – wersja zmodyfikowana (*ang. Wechsler Intelligence Scale for Children – revised version, WISC-R*). Jest najbardziej popularnym, rozpowszechnionym i najczęściej stosowanym testem do oceny ilorazu inteligencji (*ang. intelligence quotient, IQ*). Zdaniem samego autora inteligencja jest ogólną zdolnością jednostki do rozumienia otaczającego świata radzenia sobie z nim. Inteligencja pełni funkcję adaptacyjną, określa umiejętność wykorzystania posiadanych możliwości umysłowych do efektywnego działania i odpowiadania na zmieniające się wymagania środowiska [66]. Dwa podstawowe sposoby manifestacji inteligencji to zachowania werbalne oraz zachowania niewerbalne. Znalazło to odzwierciedlenie w skali Wechslera do pomiaru inteligencji, która składa się z dwóch podskal, słownej i bezsłownej, dzięki czemu pozwala oszacować zarówno inteligencję werbalną, jak i niewerbalną, a te dopiero dają podstawy do oceny końcowego wyniku ilorazu inteligencji pochodzącego ze skali pełnej. Skala Inteligencji Wechslera dla Dzieci składa się z 10 podtestów, 5 należących do podskali słownej (Wiadomości, Podobieństwa, Arytmetyka, Słownik, Rozumienie) oraz 5 należących do podskali bezsłownej (Uzupełnianie Obrazków, Porządkowanie Obrazków, Wzory z Klocków, Układanki, Kodowanie).

Podtest Wiadomości składa się z 29 pytań z tzw. wiedzy ogólnej, którą dziecko powinno zdobyć dzięki oddziaływaniom środowiska oraz szkoły. W podteście oczekuje się znajomości faktów, bez konieczności poszukiwania złożonych relacji między nimi. Podtest Wiadomości mierzy zasób informacji z zakresu wiedzy ogólnej, pamięć długotrwałą, zdolność do automatycznego przypominania wyuczonych odpowiedzi [67].

Podtest Podobieństwa składa się z 16 par pojęć, a zadaniem osoby badanej jest znalezienie podobieństwa, cechy wspólnej dla obu słów w danej parze. Podtest Podobieństwa mierzy rozumowanie werbalne, myślenie abstrakcyjne, zdolność do identyfikacji przedmiotów, ich porównywania i klasyfikowania [67].

Podtest Arytmetyka składa się z 18 zadań wymagających podążania za instrukcją słowną, koncentracji uwagi na wybranych elementach oraz zastosowania operacji liczbowych. Podtest wymaga zdolności matematycznych jako zdolności do rozumienia i integracji informacji w kontekście matematycznym, a wynik bardziej jest uzależniony od koncentracji uwagi niż zdolności matematycznych. Podtest Arytmetyka mierzy pamięć werbalną, pojemność i koncentrację uwagi oraz szybkość procesów umysłowych [67].

Podtest Słownik polega na wyjaśnieniu przez osobę badaną znaczenia prezentowanego słowa i bada umiejętność definiowania słów w języku polskim. Podtest pozwala ocenić zasób słów, a przez to pamięć długotrwałą, myślenie abstrakcyjne i zdolność uczenia się [67].

Podtest Rozumienie składa się z 16 pytań dotyczących zachowania w sytuacjach z życia codziennego. Podtest ocenia znajomość konwencjonalnych standardów zachowania obowiązujących w danej kulturze, akceptowanych społecznie zwyczajów i zasad postępowania. Podtest bada umiejętność praktycznego wykorzystania informacji, rozumowanie przyczynowo – skutkowe oraz zdolność myślenia abstrakcyjnego.

Podtest Uzupełnianie Obrazków składa się z 26 obrazków konkretnych przedmiotów, którym brakuje jednej istotnej części. Zadaniem osoby badanej jest rozpoznanie przedmiotu i określenie brakującego elementu. Podtest pozwala ocenić organizację wzrokową pola percepcyjnego, długotrwałą pamięć wzrokową, zdolność do różnicowania danych spostrzeżeniowych, odróżniania szczegółów istotnych od nieistotnych.

Podtest Porządkowanie Obrazków składa się z 12 zadań polegających na ułożeniu serii obrazków w sensowną historyjkę. Podtest mierzy zdolność do rozumienia, całościowej oceny sytuacji (syntezy wzrokowej) i myślenia przyczynowo – skutkowego oraz szybkość procesów umysłowych. Każde zadanie wymaga umiejętności planowania, oceny sytuacji społecznej oraz rozumowania niewerbalnego.

Podtest Wzory z Klocków składa się z 11 zadań polegających na odwzorowywaniu prezentowanych wzorów za pomocą 9 dwukolorowych klocków. Podtest mierzy orientację i wyobraźnię przestrzenną, planowanie, operacje integracji analizy i syntezy wzrokowej oraz tempo procesów umysłowych.

Podtest Układanki to 5 układanek puzzli służących do oceny zdolności syntezy. Zadaniem osoby badanej jest ułożenie elementów tak, aby powstały znane obiekty. Podest mierzy koordynację wzrokowo – ruchową, zdolność planowania i organizacji wzrokowej, szybkość procesów umysłowych oraz uczenie się metoda prób i błędów.

Podtest Kodowanie ocenia zdolność uczenia się nowej umiejętności. Zadaniem osoby badanej jest reprodukcja symboli graficznych na podstawie ich związku z określoną cyfrą w określonym czasie. Poza tempem uczenia się nowych umiejętności, podtest ocenia zdolność kodowania informacji dla późniejszego przetwarzania poznawczego, planowanie i pamięć wzrokowo – ruchową.

Obliczanie ilorazu inteligencji na podstawie uzyskanych wyników poszczególnych podtestów składa się z kilku etapów. Pierwszym liczonym wskaźnikiem są wyniki surowe, tj. suma punktów uzyskana przez osobę badaną w poszczególnych podtestach skali. Następnie uzyskane wyniki surowe zamieniane są na wyniki przeliczone, czyli na standardową skalę wyników opartą na modelu rozkładu normalnego. Dzięki temu przeliczeniu i wyrażeniu wyników na jednolitej skali, możliwe jest porównanie wyników uzyskanych w poszczególnych podtestach i analiza profilowa. Suma wyników przeliczonych uzyskanych na skali słownej, bezsłownej oraz skali pełnej pozwala odczytać w tabelach norm dołączonych do Skali Wechslera odpowiednio iloraz inteligencji słownej (IQsł), iloraz inteligencji bezsłownej (IQbsł) oraz iloraz inteligencji pełnej (IQ).

Opierając się na modelu inteligencji według J.P. Guilforda, który zakłada, że inteligencję człowieka należy opisywać odwołując się do trzech wymiarów, tj. treści (materiału), operacji i wytworu, gdyż każde zachowanie inteligentne wyraża się w operacjach umysłowych na danym materiale i prowadzi do określonego wytworu, wszystkie zadania tworzące podtesty Skali Inteligencji Wechslera można pogrupować uzyskując trzy niezależne czynniki: Wskaźnik Rozumowania Słownego (*ang. Verbal Comprehension Index, VCI*; podtesty bazujące na treści semantycznej: Wiadomości, Podobieństwa, Słownik i Rozumienie), Wskaźnik Organizacji Percepcyjnej (*ang. Perceptual Reasoning Index, PRI*; podtesty, których podstawą są treści figuralne: Uzupełnianie Obrazków, Porządkowanie Obrazków, Wzory z Klocków i Układanki) oraz Wskaźnik Szybkości Przetwarzania (*ang. Processing Speed Index, PSI*; podtesty oparte na treściach symbolicznych: Kodowanie, Arytmetyka). Wyniki poszczególnych wskaźników stanowią średnie wynik przeliczonych poszczególnych podtestów wchodzących w skład danego wskaźnika [68].

Test Pamięci Wzrokowej Bentona (*ang. Benton Visual Retention Test, BVRT*). Jest narzędziem służącym do badania percepcji wzrokowej, krótkotrwałej pamięci wzrokowej oraz zdolności wzrokowo-konstrukcyjnych. Pozwala wnioskować o zaburzeniach pamięci wzrokowej i różnicować je od zaburzeń uwagi. Materiał testowy stanowią wzory składające się z figur geometrycznych rozmieszczone na białych tabliczkach. W badaniu zastosowano wersję C tablic testowych, a badanie wykonywano metodą A, tj. ekspozycja wzoru przez 10 sekund, a po zasłonięciu natychmiastowa reprodukcja z pamięci. Ocenie podlegała poprawność odwzorowania każdego z 10 wzorów (liczba poprawnych rysunków oraz liczba popełnionych błędów) oraz ich reprodukcja z pamięci. Zgodnie z instrukcją testu za błędy świadczące o zaburzeniach funkcji przestrzennych uznawano opuszczania, zniekształcania, rotowanie zapamiętanych figur bądź ich powtarzanie (persewerowanie) ze wzoru poprzedniego [63].

Test fluencji słownej (*ang. Verbal fluency test, VFT*). Jest jednym z najpopularniejszych metod diagnozy neuropsychologicznej dzięki swej prostocie i dostępności. Zajmuje niewiele czasu i nie wymaga specjalnych narzędzi. Test pozwala na zbadanie tzw. płynności słownej semantycznej (kategorialnej) lub literowej (fonetycznej). W pierwszym przypadku chodzi o zdolność do aktualizacji słów z określonej kategorii semantycznej, np. zwierzęta. W przypadku fluencji literowej chodzi o podanie słów rozpoczynających się na określoną literę, niezależnie od ich znaczenia. Fluencja słowna wymaga wykorzystania zasobów semantycznej pamięci długotrwałej, sprawności procesów wydobywania informacji z pamięci oraz efektywności działania funkcji wykonawczych oraz uwagi dowolnej [61]. Na poziomie neuroanatomicznym wykonanie testu angażuje struktury płatów czołowych i skroniowych głównie półkuli mózgowej dominującej ze względu na procesy mowy. W niniejszym badaniu wykonanie testu polegało na wygenerowaniu jak największej liczby słów zgodnie z określonym kryterium w czasie 60

sekund. Ocena ilościowa obejmowała liczbę słów zgodnych z podanym kryterium w każdej kategorii.

Test 15 słów Reya (*ang. Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT*). Test 15 Słów Reya umożliwia ocenę pamięci werbalnej, sprawności pamięci deklaratywnej słuchowej, zarówno bezpośredniej, jak i odroczonej, a także sprawności uczenia się werbalnego. Osobie badanej prezentuje się pięciokrotnie listę 15 słów, tzw. listę A (próby A1–A5), którą badany odtwarza bezpośrednio po odczytaniu przez osobę badającą. W drugiej części testu osobie badanej prezentuje się nową listę słów, tzw. listę B (próba B1), którą ma odtworzyć po jednokrotnym usłyszeniu. Następnie osoba badana proszona jest o odtworzenie zapamiętanych słów z uprzednio prezentowanej listy A (próba A6). Po upływie 20 minut następuje ponowne odtwarzanie słów z listy A (próba A7) [64]. Test pozwala na ocenę tempa uczenia się i wykreślenia tzw. krzywych uczenia się na podstawie liczby zapamiętanych słów w kolejnych próbach A1 – A5. Ponadto dzięki zastosowaniu listy B oraz odtworzenia odroczonego test pozwala badać nie tylko utrzymywanie materiału w pamięci krótkotrwałej, ale także interferencję retroaktywną, czyli zakłócenie przechowywania wcześniej opanowanego materiału przez późniejsze zadanie oraz interferencję proaktywną, czyli utrudnienie zapamiętania nowego materiału pod wpływem wcześniejszego zapamiętywania podobnego lub identycznego materiału [65].

Test Sortowania Kart z Wisconsin (*ang. Wisconsin Card Sorting Test, WSCT*). Spośród testów sprawdzających funkcje wykonawcze, największe zastosowanie ma Test Sortowania Kart z Wisconsin. Test mierzy przede wszystkim myślenie abstrakcyjne na materiale wzrokowo – przestrzennym, elastyczność myślenia, umiejętność korzystania z informacji zwrotnych i wyciągania wniosków [62]. Zadanie osoby badanej polega na dopasowywaniu kolejnych kart z

talii do jednej z czterech różnych kart wzorcowych, na których znajdują się jeden czerwony trójkąt, dwie zielone gwiazdki, trzy żółte krzyże oraz cztery niebieskie koła. Odgadywanie zmieniających się kolejno kryteriów doboru kart, tj. koloru, kształtu i liczby elementów odbywa się na podstawie informacji zwrotnych przekazywanych przez badającego po ułożeniu każdej karty (dobrze lub źle), które stanowią potwierdzenie prawdziwości przyjętego kryterium lub błędu i związanej z tym konieczności zmiany kryterium. Koniec badania następuje po ułożeniu 6 kategorii lub wykorzystaniu 128 kart testowych. W niniejszym badaniu oceniając wykonanie WCST wzięto pod uwagę liczbę poprawnie ułożonych kategorii testu, procent zgodnych odpowiedzi z koncepcją logiczną oraz ilość prób do ułożenia pierwszej kategorii.

Test Stroopa. Jest metodą służącą do oceny sprawności funkcji wykonawczych związanych z umiejętnością hamowania nawykowej reakcji oraz zdolnością przestawienia się na nowe, wcześniej nieznanne kryterium reakcji. Jego poprawne wykonanie wymaga od osoby badanej plastyczności procesów poznawczych, ścisłej kontroli funkcji wykonawczych oraz aktywizacji procesów uwagi. Kluczowym zjawiskiem w teście Stroopa jest tzw. efekt interferencji, związany z wydłużeniem czasu reakcji w sytuacji, gdy badana osoba ma reagować zgodnie z nowym kryterium, które jest inne niż wyuczone w pierwszej części testu [60]. Wykorzystana w niniejszym badaniu wersja testu Stroopa składa się z dwóch części. Pierwsza zawiera 10 wersów po 5 słów będących desygnatami kolorów (niebieski, zielony, żółty, czerwony, brązowy, różowy, czarny) zapisanych czarną czcionką na białej karcie. Druga karta różni się tym, że te same słowa zapisane są kolorową czcionką, przy czym kolor czcionki, którą zapisane są słowa, nie jest zgodny z ich znaczeniem. Zadaniem osoby badanej w pierwszej części jest przeczytanie napisanych czarną czcionką nazwy kolorów. W drugiej części badany ma nazwać kolor czcionki, jakim napisane jest słowo, ignorując jego znaczenie. Czas wykonania

obu części był mierzony, a ostateczny wynik stanowił stosunek czasu wykonania drugiej części do czasu wykonania części pierwszej.

Test Rysowania Zegara (*ang. Clock Drawing Test, CDT*). Polega na rysowaniu zegara wraz ze wskazówkami, wskazującymi określoną godzinę. Analiza rysunków umożliwia ocenę wszystkich procesów wzrokowo-przestrzennych, planowania, myślenia abstrakcyjno-pojęciowego na materiale wzrokowo - przestrzennym. Badanie obejmuje 3 próby, tj. rozmieszczenie godzin na tarczy zegara, oznaczenie na tarczy godziny 3:00 oraz 4:10. Za każdą prawidłowo wykonaną próbę badany otrzymuje 1 punkt, a ostateczny wynik stanowi suma uzyskanych punktów w trzech próbach.

3.3.3. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu STATISTICA 8.0. Normalność rozkładu sprawdzano testem Shapiro-Wilka. Wyniki obarczone błędem grubym skorygowano testem Grubbsa. Zmienne wolumetryczne struktur mózgowych mierzone na skali interwałowej analizowano przy pomocy testu T-studenta (po sprawdzeniu normalności rozkładu), a zmienne neuropsychologiczne mierzone na skali porządkowej porównywano za pomocą testu U Manna – Whitneya. Dla oceny różnic między porównywanymi grupami wykorzystano wieloczynnikową analizę ANOVA z odpowiednimi testami post-hoc dla zmiennych interwałowych oraz test Kruskala – Wallisa dla zmiennych porządkowych. Do oceny korelacji pomiędzy uzyskanymi wartościami objętości struktur mózgowych a wynikami testów neuropsychologicznych przeprowadzono analizę regresji liniowej. Za istotne statystycznie uznano te różnice, w których wartość p była mniejsze od 0,05.

3.3.4. Zgoda na przeprowadzenie badań

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (nr 300/11).

Rodzice, opiekunowie prawni dziecka oraz pacjenci zostali poinformowani o aktualnym stanie wiedzy oraz założeniach i celach proponowanego badania. Rodzice, opiekunowie prawni dziecka oraz pacjenci powyżej 14 roku życia otrzymali pisemną informację dotyczącą udziału w badaniu oraz formularz zgody na uczestnictwo w badaniu.

3.3.5. Źródło finansowania badań

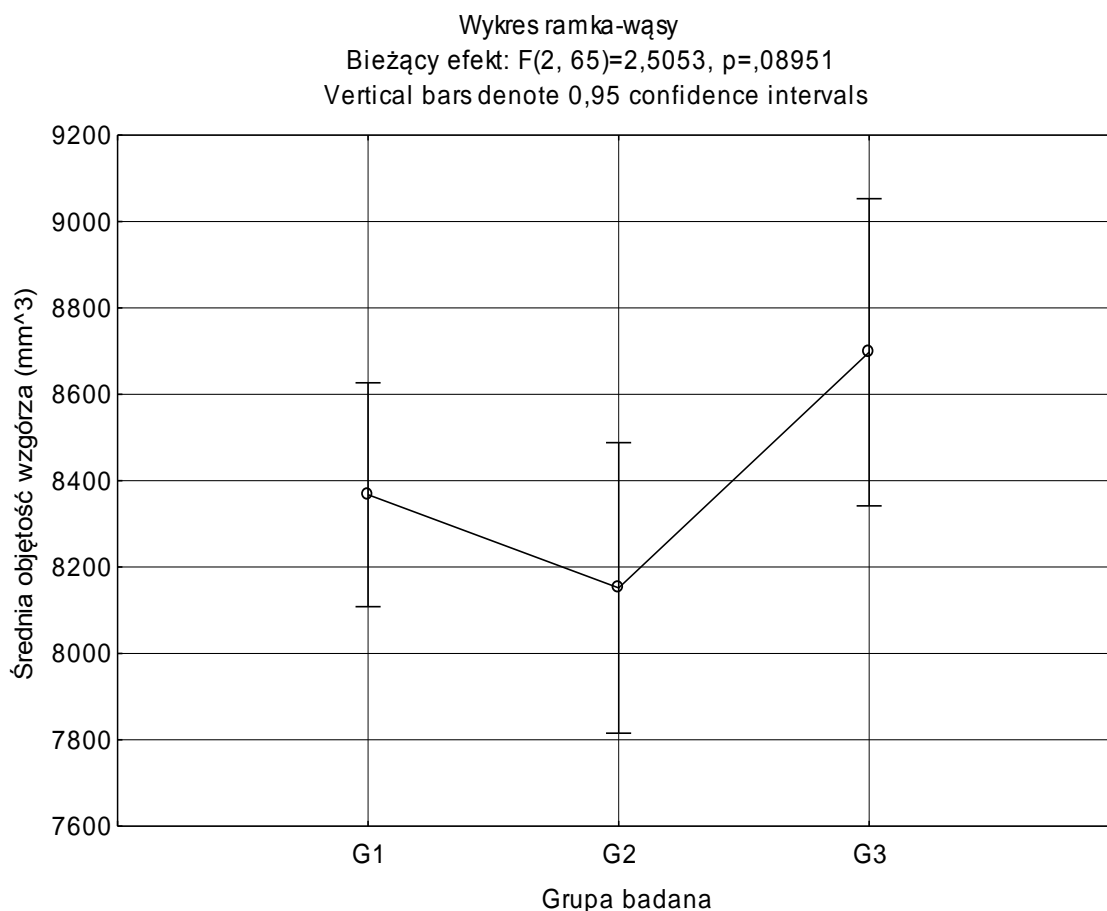
Rozprawa doktorska została zrealizowana w ramach grantu badawczego Narodowego Centrum Nauki o numerze 2012/05/N/NZ5/00879.

4. WYNIKI

4.1. OCENA STRUKTURALNA ODLEGŁYCH NASTĘPSTW W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM

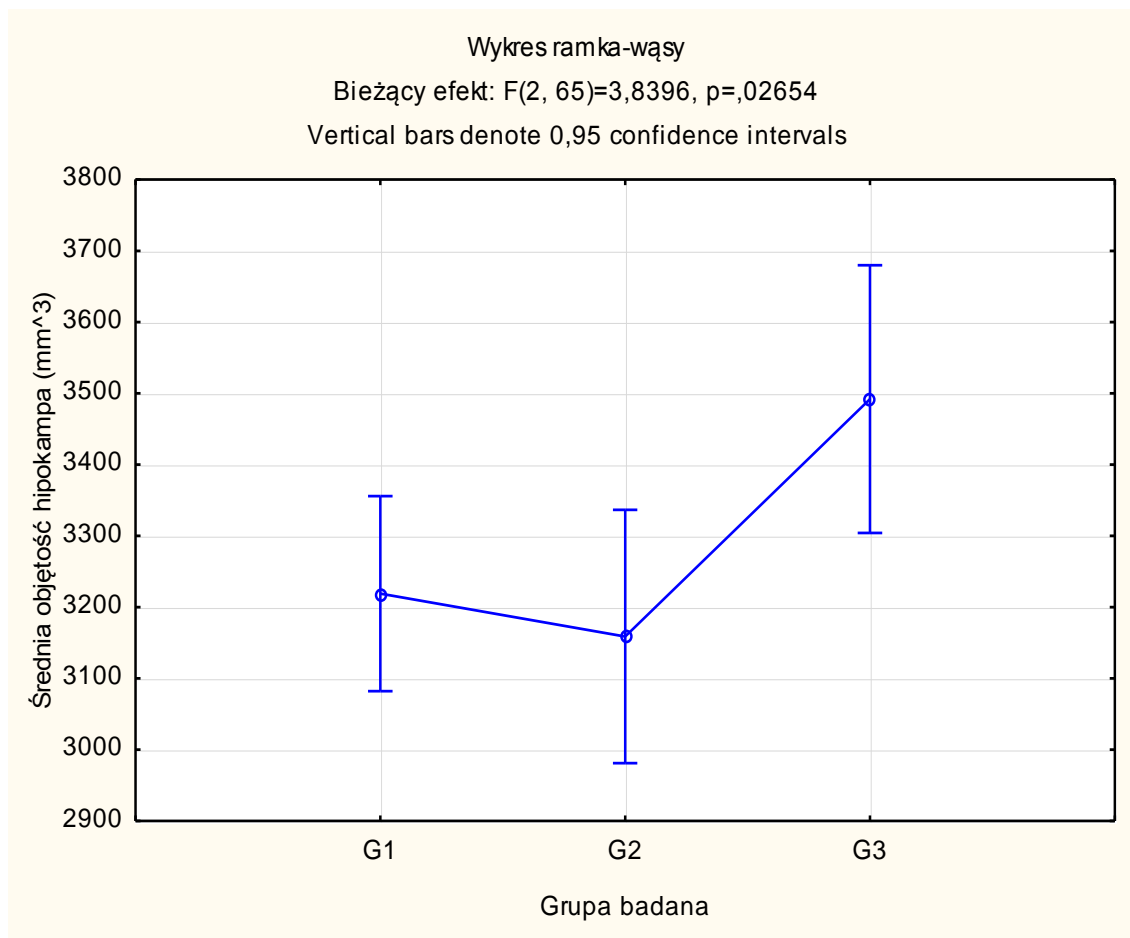
4.1.1. Bezwzględne objętości struktur podkorowych mózgu

Na podstawie segmentacji metodą FAST dokonano obliczenia parametrów strukturalnych mózgowia. Średnia objętość wzgórza, struktury będącej największym skupiskiem istoty szarej międzymózgowia, która bierze udział w procesach uwagi oraz integracji informacji czuciowych i ruchowych wynosiła 8 367,6 mm³ w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią (G1), 8 151,7 6 mm³ w grupie leczonej chemio- i radioterapią OUN (G2) oraz 8 697,3 6 mm³ w grupie kontrolnej (G3) i nie różniła się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami (Rycina 6).



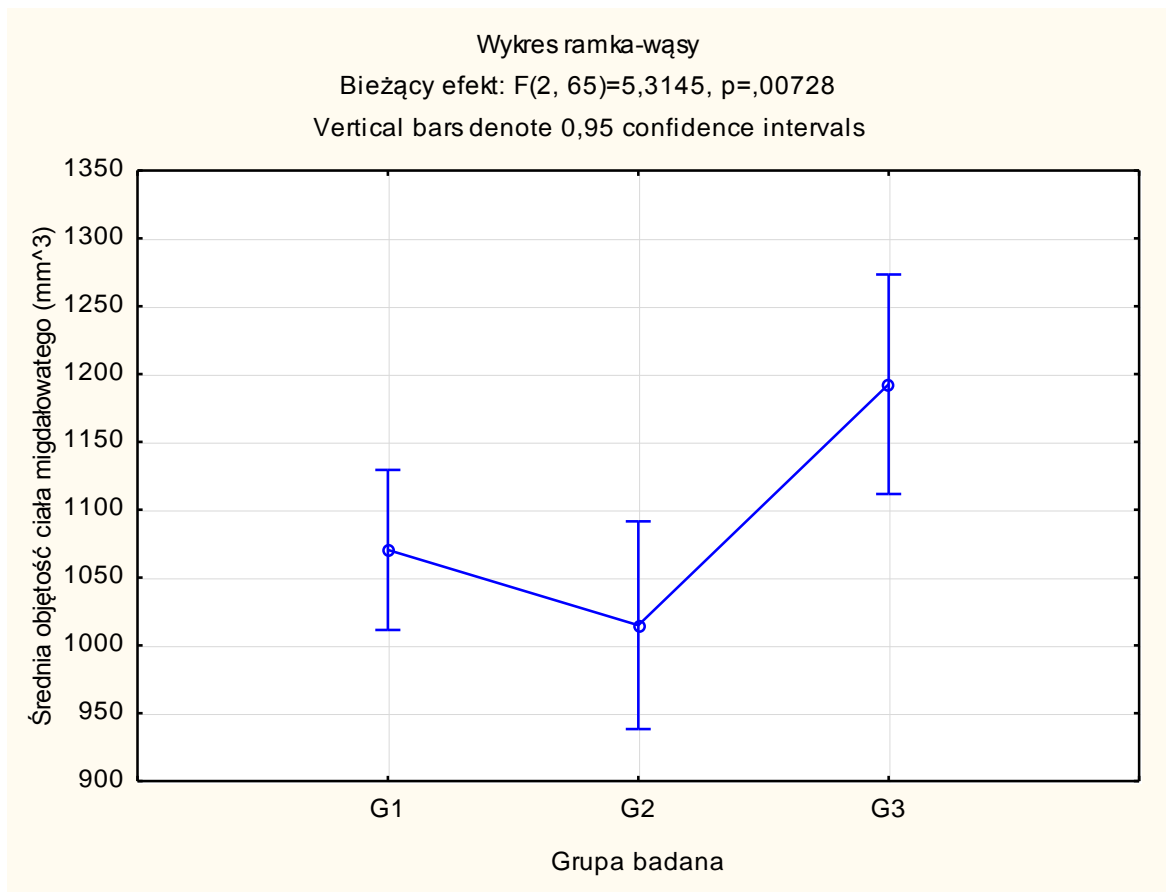
Ryc. 6. Średnie objętości wzgórza w badanych grupach ($p=0,090$).

Średnia objętość hipokampa, głównej struktury mózgowej odpowiedzialnej za procesy pamięciowe, w obu grupach badanych była istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej ($p=0,027$) i wynosiła $3\,129,0\text{ mm}^3$ w grupie G1, $3\,158,9\text{ mm}^3$ w grupie G2 w przeciwieństwie do $3\,492,0\text{ mm}^3$ w grupie G3 (Rycina 7).



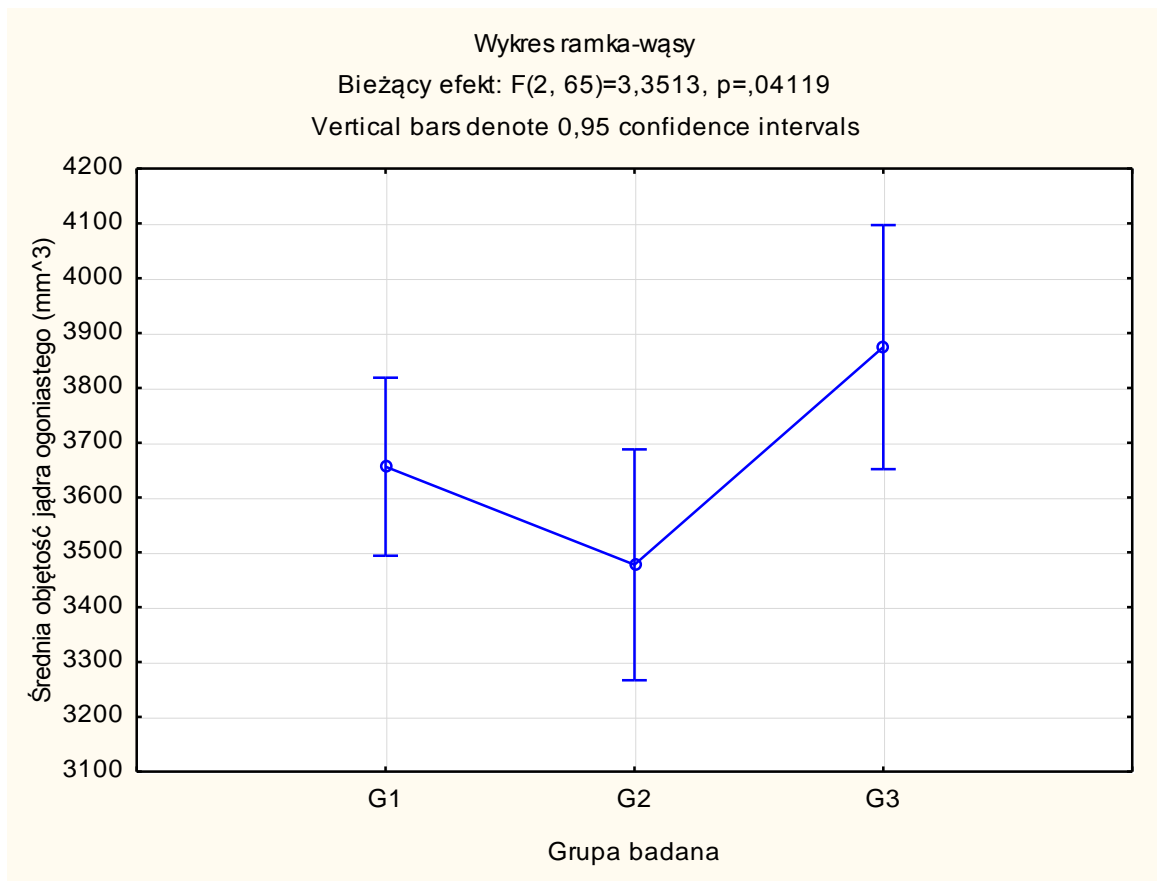
Ryc. 7. Średnie objętości hipokampa w badanych grupach ($p=0,027$).

Podobnie średnia objętość ciała migdałowatego, struktury podkorowej odpowiadającej za pamięć, emocje i uwagę była porównywalna w obu grupach badanych (odpowiednio $1\,070,5\text{ mm}^3$ w grupie G1 oraz $1\,014,9\text{ mm}^3$ w grupie G2), ale mniejsza w stosunku do grupy kontrolnej ($1\,192,5\text{ mm}^3$ w grupie G3). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($p=0,007$). Wykres obrazujący różnice w objętości ciała migdałowatego przedstawia Rycina 8.



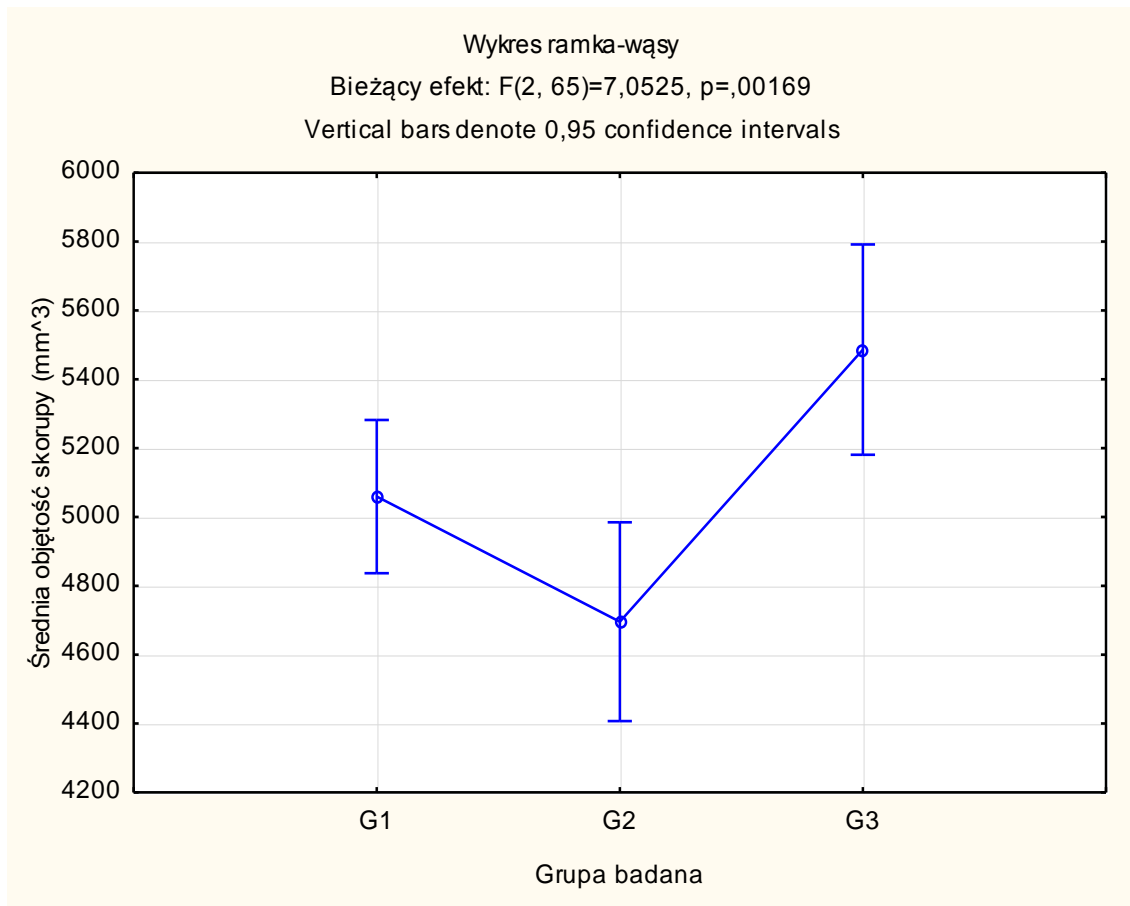
Ryc. 8. Średnie objętości ciała migdałowatego w badanych grupach ($p=0,007$).

Z kolei średnia objętość jądra ogoniastego była porównywalna w grupie pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią (3 656,3 mm³) oraz w grupie kontrolnej (3 874,4 mm³), podczas gdy w grupie pacjentów leczonych chemio- i radioterapią OUN była istotnie mniejsza (3 477,3 mm³). Różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,041$). Wykres średnich objętości jądra ogoniastego w poszczególnych grupach przedstawia Rycina 9.



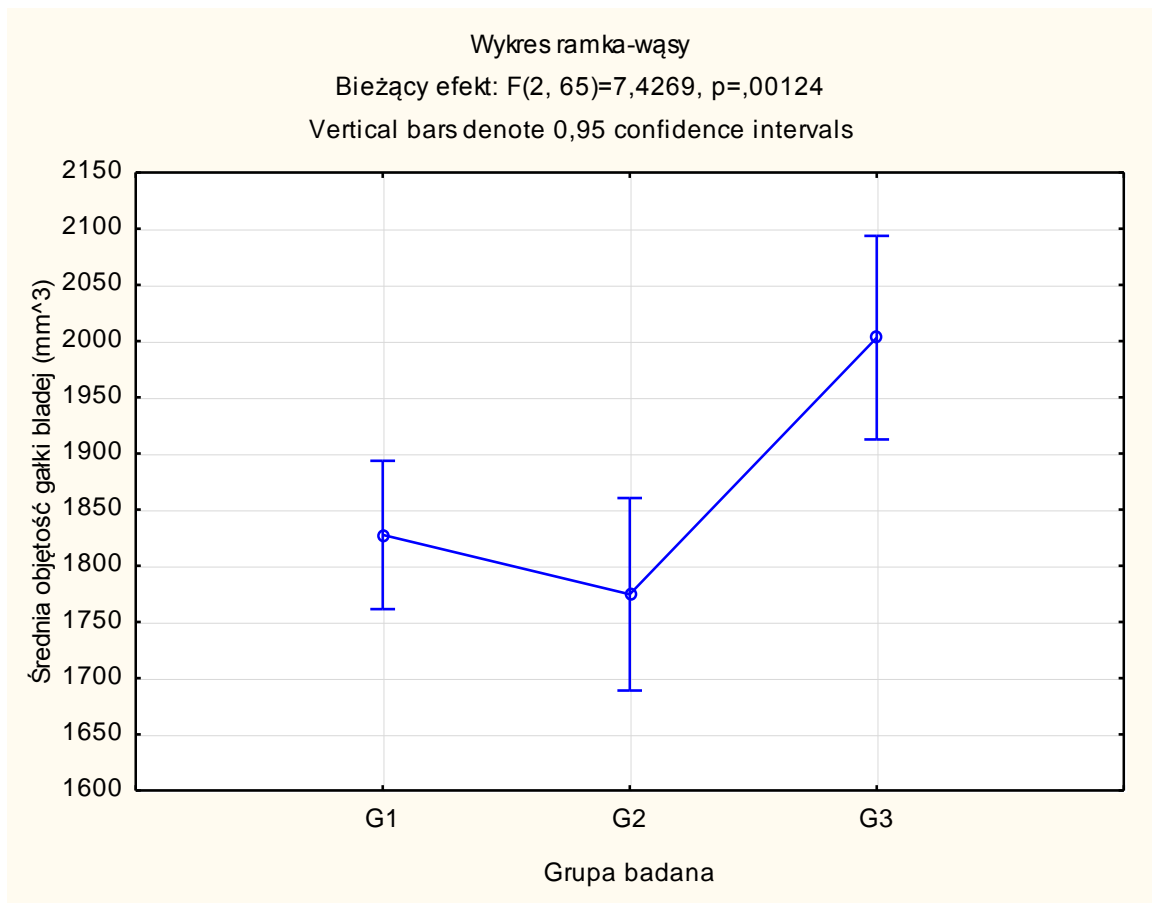
Ryc. 9. Średnie objętości jądra ogoniastego w badanych grupach ($p=0,041$).

Średnia objętość skorupy odpowiadającej za automatyzm działania, a więc zaangażowanej w funkcje wykonawcze wynosiła 5 059,6 mm³ w grupie G1, 4 695,9 mm³ w grupie G2 oraz 5 486,2 mm³ w grupie G3. Objętości w grupach G1 i G2 były porównywalne, ale istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej ($p=0,002$). Objętości skorupy w poszczególnych grupach przedstawia Rycina 10.



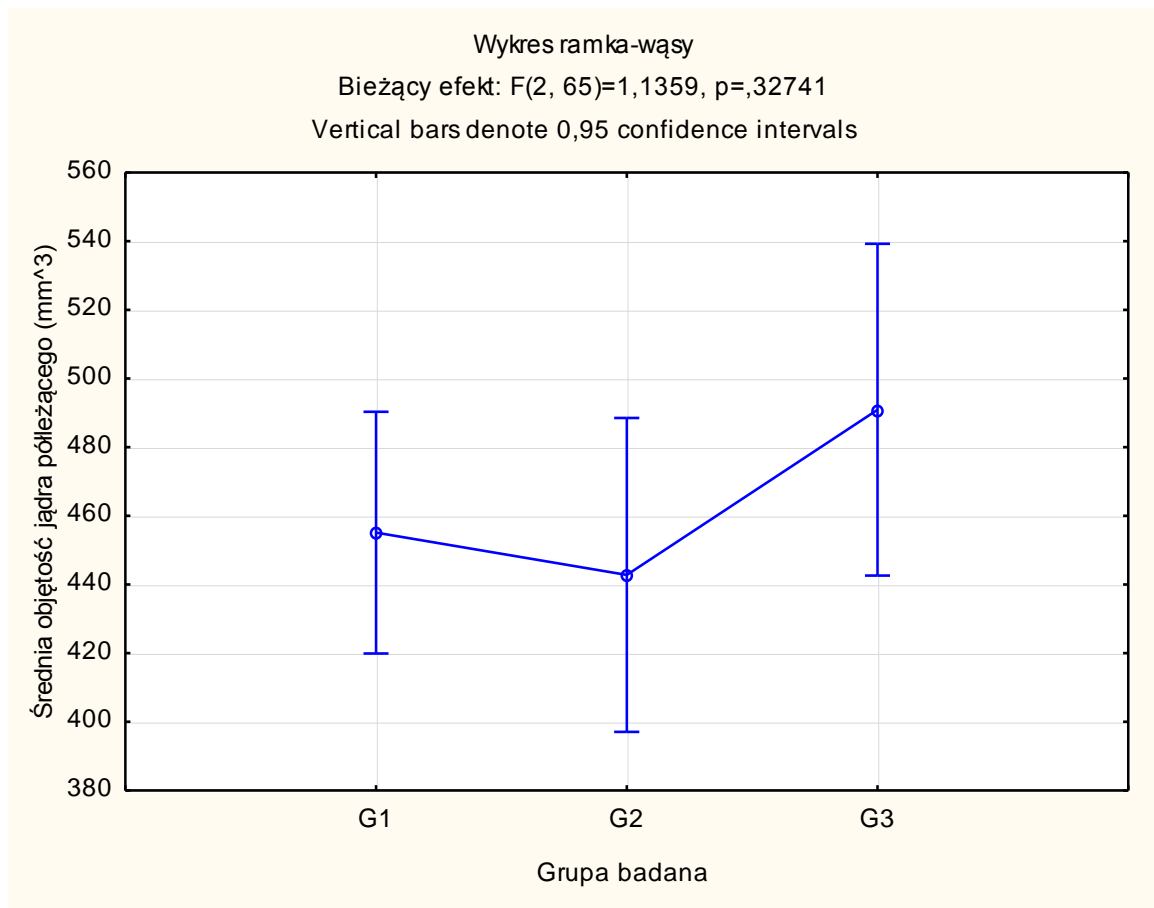
Ryc. 10. Średnie objętości skorupy w badanych grupach ($p=0,002$).

Średnia objętość gałki bladej, która razem ze skorupą tworzy jądro soczewkowane i odpowiada za reakcje zautomatyzowane była mniejsza w grupach badanych, tj. 1 827,5 mm³ w grupie G1 i 1 774,6 mm³ w grupie G2 niż w grupie kontrolnej, w której wynosiła 2 003,1 mm³ ($p=0,001$). Objętości gałki bladej w poszczególnych grupach przedstawia Rycina 11.



Ryc. 11. Średnie objętości gałki bladej w badanych grupach ($p=0,001$).

Średnia objętość jądra półleżącego była porównywalna we wszystkich badanych grupach i wynosiła 455,1 mm³ w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią, 442,8 mm³ w grupie leczonej chemio- i radioterapią OUN oraz 490,9 mm³ w grupie kontrolnej ($p=0,327$). Średnie objętość jądra półleżącego przedstawia Rycina 12.



Ryc. 12. Średnie objętości jądra półleżącego w badanych grupach ($p=0,327$).

Średni objętości poszczególnych struktur podkorowych odpowiedzialnych za procesy poznawcze oraz relacje pomiędzy poszczególnymi grupami przedstawia Tabela 6. W tabeli zestawiono również całkowite objętości tkanki mózgowej uzyskane w poszczególnych grupach.

Struktura mózgowia	G1		G2		G3		G1 vs G3 (T-test)		G2 vs G3 (T-test)		G1 vs G2 (T-test)		Interakcja między grupami (ANOVA)		
	Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)		Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)		Grupa kontrolna (n=21)										
	Objętość (mm ³)						t	p	t	p	t	p	F	p	
Średnia		SD	Średnia	SD	Średnia	SD									
Jądra podkorowe															
Wzgórze	8 367,6	637,6	8 151,7	836,6	8 697,3	783,9	1,590	0,118	2,012	0,052	1,039	0,304	2,505	0,090	
Hipokamp	3 219,0	370,5	3 158,9	438,0	3 492,0	359,9	2,478	0,017	2,475	0,018	0,523	0,603	3,840	0,027	
Ciało migdałowe	1 070,5	152,1	1 014,9	204,0	1 192,5	147,4	2,702	0,010	2,962	0,005	1,109	0,273	5,315	0,007	
Jądro ogoniaste	3 656,3	456,9	3 477,3	568,0	3 874,4	301,5	1,770	0,083	2,574	0,015	1,234	0,223	3,351	0,041	
Skorupa	5 059,6	633,1	4 695,9	723,4	5 486,2	498,9	2,406	0,020	3,770	<0,001	1,880	0,066	7,053	0,002	
Gałka błada	1 827,5	195,5	1 774,6	209,0	2 003,1	137,5	3,289	0,002	3,824	<0,001	0,910	0,367	7,427	0,001	
Jądro półleżące	455,1	92,5	442,8	104,7	490,9	107,3	1,219	0,229	1,360	0,183	0,438	0,663	1,136	0,327	
Mózgowie															
Całkowita objętość	1 190 381,0 ± 103 512,0		1 143 922,8 ± 103 250,0		1 223 844,2 ± 101 279,4		1,085	0,283	2,339	0,025	1,551	0,127	2,767	0,070	

Tab. 6. Wyniki analizy wolumetrycznej wybranych struktur mózgowych w grupach badanych oraz w grupie kontrolnej (różnice istotne statystycznie pogrubiono).

4.1.2. Względne objętości struktur podkorowych mózgu

W dalszym etapie przeanalizowano objętości poszczególnych struktur podkorowych w stosunku do całkowitej objętości mózgu uzyskując względną objętość każdej struktury wyrażoną odsetkiem procentowym, jaki stanowi objętość danej struktury. Uzyskane wyniki przedstawia Tabela 7.

Względna objętość hipokampa oraz ciała migdałowatego była istotnie mniejsza w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio $p=0,048$ i $p=0,012$). Nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy grupą pacjentów leczonych z zastosowaniem radioterapii OUN w porównaniu do innych grup.

Względne objętości skorupy oraz gałki bladej różniły się istotnie pomiędzy grupami, tj. były porównywalne w obu grupach badanych, G1 i G2, ale istotnie mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej G3 (odpowiednio $p=0,024$ oraz $p=0,002$).

Względne objętości pozostałych struktur podkorowych: wzgórza, jądra ogoniastego oraz jądra półleżącego nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

Struktura mózgowia	G1		G2		G3		G1 vs G3 (T-test)		G2 vs G3 (T-test)		G1 vs G2 (T-test)		Interakcja między grupami (ANOVA)	
	Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)		Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)		Grupa kontrolna (n=21)									
	Objętość względna (%)						t	p	t	p	t	p	F	p
Jądra podkorowe														
Wzgórze	1,410	0,087	1,426	0,089	1,422	0,079	1,053	0,299	0,141	0,888	1,178	0,246	0,890	0,416
Hipokamp	0,536	0,048	0,552	0,058	0,573	0,062	2,041	0,048	1,018	0,316	0,946	0,350	2,005	0,144
Ciało migdałowe	0,178	0,018	0,179	0,045	0,195	0,015	2,631	0,012	1,353	0,185	0,300	0,766	1,870	0,164
Jądro ogoniaste	0,606	0,085	0,607	0,077	0,637	0,071	1,235	0,224	1,229	0,227	0,238	0,813	1,018	0,368
Skorupa	0,850	0,078	0,822	0,0114	0,897	0,052	2,891	0,006	2,489	0,018	0,580	0,565	4,015	0,024
Gałka błada	0,307	0,019	0,310	0,026	0,328	0,021	4,203	<0,001	2,256	0,031	1,254	0,217	7,240	0,002
Jądro półkula	0,080	0,015	0,077	0,014	0,080	0,015	0,912	0,368	0,646	0,523	0,220	0,827	0,438	0,647

Tab. 7. Wyniki względnej objętości struktur podkorowych w grupach badanych oraz w grupie kontrolnej (różnice istotne statystycznie pogrubiono).

4.2. OCENA NEUROPSYCHOLOGICZNA ODLEGŁYCH NASTĘPSTW W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM

4.2.1. Skala Inteligencji Wechslera

Wyniki uzyskane w teście inteligencji Wechslera w poszczególnych grupach przedstawia Tabela 8. Zarówno pacjenci z grupy leczonej wyłącznie chemioterapią (G1), jak i pacjenci z grupy leczonej chemio- i radioterapią (G2) uzyskali niższy iloraz inteligencji w skali pełnej niż pacjenci z grupy kontrolnej (G3), tj. 104,0 i 102,0 versus 117,0 punktów. Różnica ta wynika przede wszystkim z wyników uzyskanych przez badane grupy na skali bezsłownej (105,0 punktów w grupie G1; 100,0 w grupie G2 oraz 121,0 w grupie G3). Uzyskane wyniki IQ w skali słownej były porównywalne we obu grupach badanych i grupie kontrolnej. Analiza statystyczna wykazała istotne różnice pomiędzy IQ w skali bezsłownej oraz pełnej pomiędzy grupami. W odniesieniu do grupy kontrolnej zarówno pacjenci leczeni wyłącznie chemioterapią ($p=0,007$ i $p=0,017$), jak i pacjenci leczeni z zastosowaniem napromienienia OUN ($p=0,007$ i $p=0,006$) uzyskali istotnie statystycznie gorszy wynik IQ w skali pełnej i bezsłownej. Nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie dla wyników IQ zarówno w skali pełnej, jak i oddzielnie dla skali słownej i bezsłownej pomiędzy grupą G1 leczoną wyłącznie chemioterapią i grupą G2 leczoną chemio- i radioterapią OUN. Pełną analizę statystyczną wyników IQ przedstawia Tabela 9.

Podtest WISC-R	G1 Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)		G2 Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)		G3 Grupa kontrolna (n=21)	
	Mediana	IQR	mediana	IQR	mediana	IQR
Wiadomości	10,0	3,5	10,0	2,5	12,5	5,0
Podobieństwa	11,0	5,0	11,0	2,5	11,0	3,3
Arytmetyka	10,5	4,0	10,0	2,5	10,5	4,5
Słownik	11,0	3,0	10,0	2,5	11,5	3,0
Rozumienie	11,5	5,0	11,0	4,0	13,0	6,0
Uzupełnianie obrazków	12,0	3,3	12,0	2,5	13,0	7,0
Porządkowanie obrazków	13,0	4,0	12,0	1,5	12,5	6,5
Wzory z klocków	10,0	6,0	10,0	4,0	12,0	5,8
Układanki	9,0	5,0	11,0	5,0	14,0	4,0
Kodowanie	10,5	5,3	11,0	3,5	12,5	6,5
Skala słowna – suma	54,0	15,3	57,0	7,5	59,5	19,0
IQ – skala słowna	105,0	18,0	105,0	12,0	112,0	24,5
Skala bezsłowna – suma	56,0	15,5	53,0	13,5	65,0	8,3
IQ – skala bezsłowna	105,0	23,0	100,0	19,0	121,0	13,3
Skala pełna	106,0	24,3	106,5	19,0	125,5	25,8
IQ – skala pełna	104,0	15,8	102,0	14,5	117,0	19,0

Tab. 8. Wyniki Skali Inteligencji Wechslera uzyskane w grupach badanych oraz w grupie kontrolnej.

Skala WISC-R	G1 Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)		G2 Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)		G3 Grupa kontrolna (n=21)		G1 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G2 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G1 vs G2 (test U-Manna Whitneya)		Interakcja między grupami (test Kruskala Wallisa)	
	Mediana	IQR	mediana	IQR	mediana	IQR	Z	P	Z	p	Z	p	Chi	p
IQ – skala słowna	105,0	18,0	105,0	12,0	112,0	15,0	1,928	0,054	2,033	0,042	0,316	0,752	1,851	0,396
IQ – skala bezsłowna	105,0	23,0	100,0	19,0	121,0	15,0	2,680	0,007	2,703	0,007	0,375	0,707	10,444	0,005
IQ – skala pełna	104,0	15,8	102,0	14,5	117,0	19,0	2,379	0,017	2,764	0,006	0,546	0,585	7,980	0,018
Wskaźnik VCI ¹	43,0	9,5	43,0	8,5	49,0	15,0	2,607	0,009	2,373	0,018	0,032	0,974	7,908	0,019
Wskaźnik PRI ²	45,0	12,5	42,0	11,0	50,0	8,0	2,460	0,014	2,455	0,014	0,325	0,745	9,401	0,009
Wskaźnik PSI ³	20,0	9,3	19,0	5,5	24,0	6,0	1,984	0,047	2,220	0,026	0,366	0,714	5,091	0,078

¹ VCI – Wskaźnik Rozumowania Słownego

² PRI – Wskaźnik Organizacji Przestrzeni

³ PSI – Wskaźnik Szybkości Przetwarzania

Tab. 9. Porównanie uzyskanych wyników IQ oraz wskaźnika VCI, PRI, PSI pomiędzy porównywanymi grupami (pogrubiono różnice, które osiągnęły istotność statystyczną).

4.2.2. Test Pamięci Wzrokowej Bentona

Wyniki uzyskane w Teście Pamięci Wzrokowej Bentona przedstawia Tabela 10. Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (G1) odwzorowywała poprawnie średnio 7,0 obrazów spośród 10 prezentowanych, podczas gdy grupa leczona chemio- i radioterapią (G2) 6,0 obrazów, a grupa kontrolna 8,0. Spostrzegane różnice w wykonaniu Testu Bentona były istotne statystycznie ($p=0,025$), tj. obie grupy badane uzyskały istotnie gorsze wyniki w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0,023$ oraz $p=0,026$). Nie zaobserwowano natomiast różnicy w pamięci wzrokowej pomiędzy grupą G1 a G2 ($p=0,510$).

Test Pamięci Wzrokowej Bentona	G1 Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)		G2 Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)		G3 Grupa kontrolna (n=21)		G1 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G2 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G1 vs G2 (test U-Manna Whitneya)		Interakcja między grupami (test Kruskala Wallisa)	
	Mediana	IQR	mediana	IQR	mediana	IQR	Z	P	Z	p	Z	p	Chi	p
Uzyskane punkty	7,0	1,8	6,0	3,5	8,0	2,0	2,278	0,023	2,220	0,026	0,658	0,510	7,354	0,025

Tab. 10. Wyniki Testu Pamięci Wzrokowej Bentona w poszczególnych grupach (pogrubiono różnice, które osiągnęły istotność statystyczną).

4.2.3. Test fluencji słownej

W grupie G1 i G2 uzyskano porównywalne wyniki Testu fluencji słownej, zarówno fluencji fonetycznej, jak i semantycznej (odpowiednio 0,070 oraz 0,626). Wyniki w obu grupach badanych były jednak istotnie gorsze niż wyniki w grupie kontrolnej. Średni wynik w kategorii fluencji fonetycznej wyniósł 7 słów w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią oraz w grupie leczonej z wykorzystaniem napromienienia OUN, podczas gdy w grupie kontrolnej badani podawali średnio 12 słów w tej kategorii ($p < 0,001$). Z kolei w kategorii semantycznej średni wynik w grupie G1 wynosił 17,0 wyrazów, w grupie G2 – 16 wyrazów, a w grupie kontrolnej G3 – 24 wyrazy ($p = 0,001$). Podsumowanie wyników Testu fluencji słownej przedstawia Tabela 11, a analizę statystyczną wyników Tabela 12.

Test fluencji słownej	G1 Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)		G2 Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)		G3 Grupa kontrolna (n=21)	
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	mediana	IQR
Kategoria „K”	11,0	7,0	8,0	6,5	12,0	6,0
Kategoria „O”	6,0	4,5	6,0	2,0	11,0	4,0
Kategoria „S”	8,5	5,8	7,0	5,5	12,0	4,0
Kategoria „zwierzęta”	17,0	7,5	16,0	5,0	24,0	10,0
Fluencja fonetyczna	7,0	7,0	7,0	5,0	12,0	4,0
Fluencja semantyczna	17,0	7,5	16,0	5,0	24,0	10,0

Tab. 11. Podsumowanie wyników Testu fluencji słownej w grupach badanych i grupie kontrolnej.

Test fluencji słownej	G1 Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)		G2 Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)		G3 Grupa kontrolna (n=21)		G1 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G2 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G1 vs G2 (test U-Manna Whitneya)		Interakcja między grupami (test Kruskala Wallisa)	
	mediana	IQR	Mediana	IQR	mediana	IQR	Z	P	Z	p	Z	P	Chi	p
Fluencja fonetyczna	7,0	7,0	7,0	5,0	12,0	4,0	4,634	<0,001	6,269	<0,001	1,809	0,070	37,349	<0,001
Fluencja semantyczna	17,0	7,5	16,0	5,0	24,0	10,0	3,768	<0,001	3,536	<0,001	0,488	0,626	15,941	0,001

Tab. 12. Porównanie uzyskanych wyników Testu fluencji słownej w poszczególnych grupach (pogrubiono wartości, które osiągnęły istotność statystyczną).

4.2.4. Test 15 słów Reya

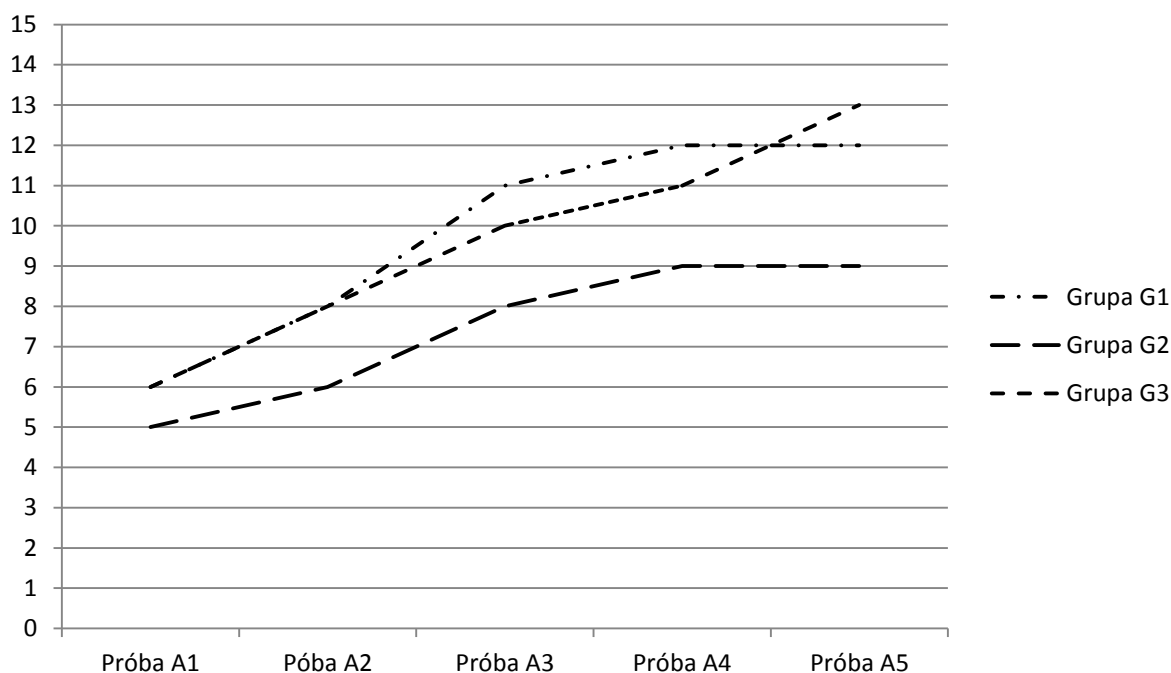
Tempo uczenia się nowego materiału badane za pomocą testu 15 słów Reya, okazało się istotnie gorsze u dzieci w grupie G2 (leczonych chemio- i radioterapią OUN) w porównaniu do grupy G1 (leczonej wyłącznie chemioterapią; $p=0,018$) oraz grupy kontrolnej G3 ($p=0,002$). Z kolei krzywa uczenia się w grupie G1 była porównywalna do krzywej grupy G3 ($p=0,150$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zakłócenia proaktywnego (odtworzenie w teście listy B) pomiędzy porównywanymi grupami. Interferencja retroaktywna (próba A6) była porównywalna w grupie G1 i G3 ($p=0,634$), ale istotnie niższa w grupie G2 w porównaniu do pozostałych grup G1 i G3 ($p=0,006$ i $p=0,018$). Odroczone odtwarzanie w teście Reya (próba A7) było porównywalne we wszystkich grupach. Wyniki testu 15 słów Reya przedstawia Tabela 13, a porównanie wyników między poszczególnymi grupami - Tabela 14. Rycina 13. obrazuje krzywe uczenia się w poszczególnych grupach.

Test 15 słów Reya	G1 Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)		G2 Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)		G3 Grupa kontrolna (n=21)	
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	mediana	IQR
Lista A: próba A1	6,0	2,0	5,0	2,5	6,0	1,0
Lista A: próba A2	8,0	5,0	6,0	2,0	8,0	2,0
Lista A: próba A3	11,0	4,0	8,0	4,0	10,0	2,0
Lista A: próba A4	12,0	4,0	9,0	2,5	11,0	2,0
Lista A: próba A5	12,0	3,5	9,0	3,5	13,0	3,0
Lista A: różnica A5-A1	6,5	2,0	5,0	2,0	7,0	2,0
Lista B: próba B1	6,0	3,5	4,0	2,0	6,0	2,0
Lista A: próba A6	11,0	3,5	8,0	3,0	11,0	3,0
Lista A: próba A7	12,0	5,0	9,0	5,0	10,0	3,0

Tab. 13. Podsumowanie wyników Testu 15 słów Reya w poszczególnych grupach.

Test 15 słów Reya	G1 Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)		G2 Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)		G3 Grupa kontrolna (n=21)		G1 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G2 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G1 vs G2 (test U-Manna Whitneya)		Interakcja między grupami (test Kruskala Wallisa)	
	mediana	IQR	mediana	IQR	mediana	IQR	Z	P	Z	p	Z	p	Chi	p
Krzywa uczenia się	6,5	2,0	5,0	2,0	7,0	2,0	1,438	0,150	3,149	0,002	2,359	0,018	7,561	0,023
Interferencja proaktywna	6,0	3,5	4,0	2,0	6,0	2,0	0,182	0,856	1,891	0,059	1,610	0,107	4,580	0,101
Interferencja retroaktywna	11,0	3,5	8,0	3,0	11,0	3,0	0,260	0,795	2,361	0,018	2,741	0,006	15,525	0,001
Odtwarzanie odroczone	12,0	5,0	9,0	5,0	10,0	3,0	0,476	0,634	1,022	0,307	1,667	0,095	5,432	0,066

Tab. 14. Porównanie wyników Testu 15 słów Reya w grupach badanych i grupie kontrolnej (pogrubiono wartości, które osiągnęły istotność statystyczną).



Ryc. 13. Krzywe uczenia się w poszczególnych grupach (G1 – grupa leczona wyłącznie chemioterapią; G2 – grupa leczona chemio- i radioterapią; G3 – grupa kontrolna).

4.2.5. Test Sortowania Kart z Wisconsin

Wyniki Testu Sortowania Kart z Wisconsin zebrano w Tabeli 15. Mediana poprawnie ułożonych kategorii testu była różna w badanych grupach i wynosiła 4,0 w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią, 3,0 w grupie leczonej chemio- i radioterapią oraz 6,0 w grupie kontrolnej ($p=0,005$). Zarówno mediana ułożonych kategorii grupy G1, jak i mediana grupy G2 były istotnie statystycznie niższe niż mediana grupy kontrolnej G3 (odpowiednio $p=0,011$ i $p=0,003$). Z kolei liczba prób testowych potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii była jednakowa we wszystkich grupach i wynosiła 12,0. Odsetek poprawnych odpowiedzi wynosił 57% w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią, 55,9% w grupie leczonej z zastosowaniem napromienienia OUN oraz 66,0% w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupą G2 i grupą G3 była istotna statystycznie ($p=0,023$), natomiast odsetek poprawnych odpowiedzi w grupie G1 nie różnił się w porównaniu do grupy G2 oraz grupy G3.

Test Sortowania Kart z Wisconsin	G1 Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)		G2 Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)		G3 Grupa kontrolna (n=21)		G1 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G2 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G1 vs G2 (test U-Manna Whitneya)		Interakcja między grupami (test Kruskala Wallisa)	
	mediana	IQR	mediana	IQR	mediana	IQR	Z	P	Z	P	Z	p	Chi	p
Liczba poprawnie ułożonych kategorii	4,0	2,0	3,0	1,5	6,0	1,3	2,528	0,011	2,983	0,003	1,200	0,230	10,576	0,005
Liczba prób do ułożenia pierwszej kategorii	12,0	13,0	12,0	12,5	12,0	4,0	0,595	0,552	0,097	0,922	0,500	0,617	0,413	0,813
Odsetek poprawnych odpowiedzi (%)	57,0	26,4	55,9	20,5	66,0	18,2	1,574	0,115	2,264	0,023	0,628	0,530	1,101	0,577

Tab. 15. Analiza statystyczna Testu Sortowania Kart z Wisconsin (pogrubiono wartości, które osiągnęły istotność statystyczną).

4.2.6. Test Stroopa

Czas wykonania pierwszej części testu Stroopa, tj. odczytania słów oznaczających nazwy kolorów napisanych czarną czcionką, był porównywalny we wszystkich badanych grupach ($p=0,492$). Czas wykonania drugiej części, tj. nazywania kolorów czcionki, jaką napisane są poszczególne słowa, różnił się w poszczególnych grupach ($p=0,004$) i wynosił 71,0 s w grupie dzieci leczonych wyłącznie chemioterapią; 98,0 s w grupie dzieci leczonych chemio- i radioterapią OUN oraz 67,0 s w grupie kontrolnej. Czas uzyskany w grupie G2 był istotnie dłuższy niż czasy w grupie G1 ($p=0,013$) oraz grupie G3 ($p=0,002$). Ostatecznie wskaźnik uzyskany w teście Stroopa różnił się istotnie w badanych grupach ($p=0,001$). Najwyższy wskaźnik odczytu 2,90, co oznacza najgorsze wykonanie testu Stroopa, stwierdzono w grupie G2, nieco niższy wskaźnik odczytu 2,56 w grupie G1 oraz najniższy wskaźnik, czyli najlepszy wynik w teście Stroopa, uzyskano w grupie G3. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (Tabela 16).

Test Stroopa	G1 Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)		G2 Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)		G3 Grupa kontrolna (n=21)		G1 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G2 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G1 vs G2 (test U-Manna Whitneya)		Interakcja między grupami (test Kruskala Wallisa)	
	mediana	IQR	mediana	IQR	mediana	IQR	Z	P	Z	P	Z	p	Chi	p
czas odczytu (czarna czcionka) [s]	32,0	15,5	30,0	20,0	30,0	9,0	0,157	0,875	0,755	0,450	1,303	0,192	1,419	0,492
czas odczytu (kolorowa czcionka) [s]	71,0	28,5	98,0	32,5	67,0	18,8	1,863	0,062	3,129	0,002	2,480	0,013	11,262	0,004
wskaźnik odczytu (kolorowa: czarna)	2,56	0,82	2,90	0,90	2,17	0,33	2,108	0,035	3,251	0,001	2,122	0,034	13,330	0,001

Tab. 16. Podsumowanie wyników Testu Stroopa (pogrubiono wartości, które osiągnęły istotność statystyczną).

4.2.7. Test rysowania zegara

Wynikiem Testu rysowania zegara była suma punktów uzyskanych za poprawne wykonanie trzech prób w teście. Uzyskane rezultaty były porównywalne we wszystkich badanych grupach i wyniosły odpowiednio 3,0 punkty w grupie G1, 2,2 punkty w grupie G2 oraz 3,0 punkty w grupie G3. Różnica między grupami mierzona testem Kruskala - Wallisa nie były istotne statystycznie ($p=0,999$).

Test Rysowania Zegara	G1 Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)		G2 Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)		G3 Grupa kontrolna (n=21)		G1 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G2 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G1 vs G2 (test U-Manna Whitneya)		Interakcja między grupami (test Kruskala - Wallisa)	
	mediana	IQR	mediana	IQR	mediana	IQR	Z	P	Z	P	Z	p	Chi	p
Próby wykonane poprawnie	3,0	1,5	2,2	2,0	3,0	0,3	1,828	0,067	1,449	0,147	0,111	0,911	0,001	0,999

Tab. 17. Podsumowanie wyników uzyskanych w Teście Rysowania Zegara.

4.2.8. Podsumowanie oceny funkcji poznawczych

Uzyskane wyniki testów neuropsychologicznych przyporządkowano do poszczególnych kategorii poznawczych, które dany test mierzy i podsumowano w Tabeli 18. W zakresie IQ grupa G2 leczona chemio- i radioterapią OUN uzyskała istotnie gorsze wyniki, niezależnie od skali, tj. zarówno w skali pełnej, jak i oddzielnie w skali słownej i bezsłownej. Ponadto grupa G1 leczona wyłącznie chemioterapią uzyskała istotnie gorszy wynik IQ w skali słownej i bezsłownej w porównaniu do grupy kontrolnej. Obie grupy leczone z powodu ALL uzyskały porównywalny wynik IQ we wszystkich skalach.

W zakresie pamięci wzrokowej mierzonej Testem Pamięci Wzrokowej Bentona oraz pamięci słuchowej badanej Testem fluencji słownej, otrzymane wyniki wskazują na deficyty pamięci u pacjentów leczonych z powodu ALL, zarówno bez jak i z wykorzystaniem napromienienia OUN, w porównaniu do grupy kontrolnej. Podobne rezultaty uzyskano w zakresie pamięci długotrwałej badanej Wskaźnikiem Rozumienia Słownego. Z kolei krzywa uczenia się oceniająca pamięć krótkotrwałą i umiejętność zapamiętywania nowego materiału była porównywalna w grupie G1 leczonej wyłącznie chemioterapią i w grupie G3 kontrolnej, ale istotnie gorsza w grupie G2 leczonej chemio- i radioterapią. Jedynie odtwarzanie odroczone w Teście 15 słów Reya było porównywalne we wszystkich badanych grupach.

W zakresie uwagi uzyskano zróżnicowane wyniki. Interferencja proaktywna będąca miarą utrudnienia zapamiętywania nowego materiału pod wpływem wcześniejszego zapamiętanego materiału oceniania w Teście 15 słów Reya była porównywalna we wszystkich grupach. Z kolei interferencja retroaktywna, czyli zakłócenie przechowywania wcześniej zapamiętanego materiału przez późniejsze zadanie okazała się istotnie gorsza u pacjentów leczonych z wykorzystaniem radioterapii OUN niż u pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią i u dzieci w grupie kontrolnej. Wskaźnik Organizacji Przestrzeni, który jest

częścią Testu Inteligencji Wechslera, był porównywalny w obu grupach badanych, tj. G1 i G2, ale istotnie gorszy w porównaniu do grupy kontrolnej G3.

Funkcje wykonawcze w niniejszym badaniu oceniano za pomocą kilku testów. W teście Stroopa wskaźnik odczytu, tj. stosunek czasu odczytania tablicy napisanej czarną czcionką do czasu nazwania kolorów czcionki, różnił się pomiędzy ocenianymi grupami. Najwyższy wskaźnik uzyskano w grupie G2, nieco niższy w grupie G1, a najniższy w grupie kontrolnej G3. Z kolei w Teście Sortowania Kart z Wisconsin, liczba poprawnie ułożonych kategorii była niższa w obu grupach leczonych w porównaniu do grupy kontrolnej, podczas gdy w grupie G1 i G2 wyniki były porównywalne. Odsetek poprawnych odpowiedzi w WCST był istotnie gorszy w grupie leczonej chemio- i radioterapią OUN w porównaniu do pozostałych grup. W Teście rysownia zegara nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Wskaźnik Szybkości Przetwarzania, który jest częścią WISC-R był istotnie gorszy w obu grupach badanych, G1 i G2 w porównaniu do grupy kontrolnej G3. Z kolei prędkość przetwarzania mierzona w Teście Stroopa szybkością „odczytu” kolorowej karty była istotnie mniejsza jedynie w grupie leczonej chemio- i radioterapią OUN w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie chemioterapią i grupy kontrolnej, gdzie wyniki były porównywalne.

Kategoria poznawcza / Test	G1		G2		G3		G1 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G2 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G1 vs G2 (test U-Manna Whitneya)		Interakcja między grupami (test Kruskala Wallisa)		
	Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)	Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)	Grupa kontrolna (n=21)	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Z	P	Z	p	Z	p	Chi	p
Iloraz inteligencji															
WISC-R ¹ – IQ skala pełna	105,0	18,0	105,0	12,0	112,0	105,0	1,928	0,054	2,033	0,042	0,316	0,752	1,851	0,396	
WISC-R ¹ – IQ skala słowna	105,0	23,0	100,0	19,0	121,0	105,0	2,680	0,007	2,703	0,007	0,375	0,707	10,444	0,005	
WISC-R ¹ – IQ skala bezsłowna	104,0	15,8	102,0	14,5	117,0	19,0	2,379	0,017	2,764	0,006	0,546	0,585	7,980	0,018	
Pamięć															
WISC-R ¹ - wskaźnik VCI	43,0	9,5	43,0	8,5	49,0	15,0	2,607	0,009	2,373	0,018	0,032	0,974	7,908	0,019	
RAVLT ² – krzywa uczenia się	6,5	2,0	5,0	2,0	7,0	2,0	1,438	0,150	3,149	0,002	2,359	0,018	7,561	0,023	
RAVLT ² – odtwarzanie odroczone	12,0	5,0	9,0	5,0	10,0	3,0	0,476	0,634	1,022	0,307	1,667	0,095	5,432	0,066	
BVRT ³ – pamięć wzrokowa	7,0	1,8	6,0	3,5	8,0	2,0	2,278	0,023	2,220	0,026	0,658	0,510	7,354	0,025	
VFT ⁴ – fluencja fonetyczna	7,0	7,0	7,0	5,0	12,0	4,0	4,634	<0,001	6,269	<0,001	1,809	0,070	37,349	<0,001	
VFT ⁴ – fluencja semantyczna	17,0	7,5	16,0	5,0	24,0	10,0	3,768	<0,001	3,536	<0,001	0,488	0,626	15,941	0,001	

Kategoria poznawcza / Test	G1		G2		G3		G1 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G2 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G1 vs G2 (test U-Manna Whitneya)		Interakcja między grupami (test Kruskala Wallisa)		
	Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)	Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)	Grupa kontrolna (n=21)	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Z	P	Z	p	Z	p	Chi	p
Uwaga															
RAVLT ² – interferencja proaktywna	6,0	3,5	4,0	2,0	6,0	2,0	0,182	0,856	1,891	0,059	1,610	0,107	4,580	0,101	
RAVLT ² – interferencja retroaktywna	11,0	3,5	8,0	3,0	11,0	3,0	0,260	0,795	2,361	0,018	2,741	0,006	15,525	0,001	
WISC-R ¹ - wskaźnik PRI	45,0	12,5	42,0	11,0	50,0	8,0	2,460	0,014	2,455	0,014	0,325	0,745	9,401	0,009	
Funkcje wykonawcze															
Test Stroopa – wskaźnik odczytu	2,56	0,82	2,90	0,90	2,17	0,33	2,108	0,035	3,251	0,001	2,122	0,034	13,330	0,001	
WSCT ⁵ – liczba zaliczonych kategorii	4,0	2,0	3,0	1,5	6,0	1,3	2,528	0,011	2,983	0,003	1,200	0,230	10,576	0,005	
WSCT ⁵ – próby do pierwszej kategorii	12,0	13,0	12,0	12,5	12,0	4,0	0,595	0,552	0,097	0,922	0,500	0,617	0,413	0,813	
WSCT ⁵ - % poprawnych odpowiedzi	57,0	26,4	55,9	20,5	66,0	18,2	1,574	0,115	2,264	0,023	0,628	0,530	1,101	0,577	
CDT – suma punktów	3,0	1,5	2,2	2,0	3,0	0,3	1,828	0,067	1,449	0,147	0,111	0,911	0,001	0,999	

Kategoria poznawcza / Test	G1 Grupa leczona wyłącznie chemioterapią (n=34)		G2 Grupa leczona chemio- i radioterapią (n=23)		G3 Grupa kontrolna (n=21)		G1 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G2 vs G3 (test U-Manna Whitneya)		G1 vs G2 (test U-Manna Whitneya)		Interakcja między grupami (test Kruskala Wallisa)	
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Z	P	Z	p	Z	p	Chi	p
Szybkość przetwarzania informacji														
WISC-R ¹ – wskaźnik PSI	20,0	9,3	19,0	5,5	24,0	6,0	1,984	0,047	2,220	0,026	0,366	0,714	5,091	0,078
Test Stroopa – odczyt kolorowej tablicy [s]	71,0	28,5	98,0	32,5	67,0	18,8	1,863	0,062	3,129	0,002	2,480	0,013	11,262	0,004

¹ WISC-R – Skala Inteligencji Wechslera dla Dzieci – wersja zmodyfikowana

² RAVLT – Test 15 słów Reya

³ BVRT – Test Pamięci Wzrokowej Bentona

⁴ VFT – Test fluencji słownej

⁵ WSCT – Test Sortowania Kart z Wisconsin

⁶ CDT – Test rysowania zegara

Tab. 18. Podsumowanie oceny neuropsychologicznej poszczególnych kategorii poznawczych (pogrubiono wartości, które osiągnęły istotność statystyczną).

4.3. KORELACJA POMIARÓW WOLUMETRYCZNYCH STRUKTUR MÓZGOWYCH Z OCENĄ FUNKCJI NEUROPSYCHOLOGICZNYCH

W dalszym etapie analizy porównano wyniki pomiarów objętości wybranych struktur podkorowych (hipokamp, ciało migdałowate, jądro ogoniaste, skorupa i gałka błada) oraz całkowitą objętość mózgowia, tj. wszystkich wyników, dla których wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, z wynikami oceny tych funkcji poznawczych, które wykazywały różnice międzygrupowe (iloraz inteligencji w skali słownej i wykonaniowej, pamięć słuchowa i wzrokowa, krzywa uczenia się, funkcje wykonawcze oraz szybkość przetwarzania informacji). Analiza regresji liniowej wykazała istotne statystycznie zależności pomiędzy ocenianymi zmiennymi wolumetrycznymi i poznawczymi. Zarówno objętość hipokampa, jak i gałki bladej wykazują istotną statystycznie zależność pomiędzy ilorazem inteligencji w skali pełnej i w skali słownej oraz pamięci długoterminowej mierzonej wskaźnikiem VCI. Uwaga oceniana w Teście Reya oraz funkcje wykonawcze oceniane za pomocą Testu Sortowania Kart z Wisconsin istotnie korelują z objętością jądra ogoniastego. Z kolei całkowita objętość mózgu istotnie wpływa na wykonanie Testu fluencji słownej w kategorii fluencji semantycznej oraz ilorazu inteligencji w skali wykonaniowej Testu Inteligencji Wechslera.

Kategoria poznawcza / Test	Objętość hipokampa (mm ³)		Objętość ciała migdałowatego (mm ³)		Objętość jądra ogoniastego (mm ³)		Objętość skorupy (mm ³)		Objętość gałki bladej (mm ³)		Całkowita objętość mózgu (mm ³)	
	Wsp. β	P	Wsp. β	p	Wsp. β	p	Wsp. β	p	Wsp. β	p	Wsp. β	p
Iloraz inteligencji												
WISC-R ¹ – IQ skala pełna	0,358	0,037	0,101	0,476	0,025	0,879	0,112	0,531	0,632	0,008	-0,310	0,103
WISC-R ¹ – IQ skala słowna	0,388	0,025	0,509	0,717	0,053	0,741	0,178	0,321	0,514	0,030	-0,158	0,400
WISC-R ¹ – IQ skala bezsłowna	-0,266	0,130	0,144	0,323	0,446	0,788	0,040	0,829	0,565	0,021	-0,393	0,046
Pamięć												
WISC-R ¹ - wskaźnik VCI	0,518	0,002	0,131	0,002	0,072	0,646	0,237	0,174	-0,520	0,024	-0,218	0,234
RAVLT ² – krzywa uczenia się	-0,404	0,058	-0,202	0,897	0,072	0,686	-0,890	0,652	0,045	0,862	0,332	0,873
BVRT ³ – pamięć wzrokowa	0,253	0,139	0,270	0,060	-0,086	0,595	0,123	0,495	0,167	0,476	-0,336	0,079
VFT ⁴ – fluencja fonetyczna	-0,069	0,691	0,227	0,121	-0,133	0,426	0,114	0,538	0,457	0,061	-0,380	0,054
VFT ⁴ – fluencja semantyczna	0,168	0,324	0,257	0,072	-0,231	0,157	0,250	0,168	0,251	0,284	-0,461	0,017
Uwaga												
RAVLT ² – interferencja retroaktywna	0,046	0,792	0,114	0,436	-0,410	0,017	0,187	0,317	0,237	0,329	-0,065	0,736
WISC-R ¹ - wskaźnik PRI	-0,153	0,390	0,098	0,505	0,026	0,878	-0,013	0,943	0,531	0,033	-0,330	0,098

Kategoria poznawcza / Test	Objętość hipokampa (mm ³)		Ciało migdałowe (mm ³)		Jądro ogoniaste (mm ³)		Skorupa (mm ³)		Gałka błada (mm ³)		Całkowita objętość mózgu (mm ³)	
	Wsp. β	P	Wsp. β	p	Wsp. β	p	Wsp. β	p	Wsp. β	p	Wsp. β	P
Funkcje wykonawcze												
Test Stroopa – wskaźnik odczytu	0,073	0,688	-0,211	0,168	-0,166	0,341	-0,133	0,493	0,372	0,141	-0,026	0,898
WSCT ⁵ – liczba zaliczonych kategorii	0,178	0,288	0,146	0,295	0,430	0,009	0,292	0,103	0,310	0,179	-0,256	0,171
Szybkość przetwarzania informacji												
WISC-R ¹ – wskaźnik PSI	-0,240	0,180	-0,014	0,922	0,027	0,873	0,106	0,575	0,478	0,054	-0,217	0,273
Test Stroopa – odczyt kolorowej tablicy [s]	0,222	0,232	-0,084	0,584	0,071	0,781	0,037	0,848	0,071	0,781	-0,072	0,724

¹ WISC-R – Skala Inteligencji Wechslera dla Dzieci – wersja zmodyfikowana

² RAVLT – Test 15 słów Reya

³ BVRT – Test Pamięci Wzrokowej Bentona

⁴ VFT – Test fluencji słownej

⁵ WSCT – Test Sortowania Kart z Wisconsin

Tab. 19. Analiza regresji liniowej pomiarów wolumetrycznych struktur podkorowych i objętości całego mózgowia z oceną wybranych funkcji poznawczych (pogrubiono wartości, które osiągnęły istotność statystyczną).

5. DYSKUSJA

Wprowadzenie w latach 1970-tych profilaktycznego postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki w ośrodkowym układzie nerwowym pozwoliło na spektakularną poprawę wyników leczenia. Przed wprowadzeniem tzw. profilaktyki OUN ponad 50% pacjentów, którzy osiągnęli wcześniej całkowitą remisję choroby dzięki chemioterapii stosowanej systemowo, rozwijało wznowę mózgową choroby [73]. Zastosowanie napromienienia OUN pozwoliło z jednej strony znacząco obniżyć odsetek nawrotów mózgowych choroby, z drugiej jednak przyczyniło się do rozwoju istotnych odległych następstw leczenia ALL, m. in. wtórnych nowotworów, deficytów neuropoznawczych czy endokrynopatii. W obecnie stosowanych programach terapeutycznych rola radioterapii OUN została znacząco ograniczona na rzecz wysokich dawek chemioterapii stosowanej dożylnie oraz terapii dokanałowej mono- bądź trójlekowej [74]. Z drugiej strony, wznowa mózgową białaczki pozostaje istotną przyczyną niepowodzeń leczenia dziecięcej ALL i dotyczy około 6% pacjentów [75]. Stąd istotnym problemem pozostaje wybór odpowiedniej profilaktyki OUN, która z jednej strony będzie skuteczna w zapobieganiu rozwojowi wznowy mózgową białaczki, z drugiej zaś będzie bezpieczna i nie będzie powodować istotnych działań ubocznych, które w znaczący sposób wpłyną na jakość życia pacjentów wyleczonych z ALL.

5.1. METODOLOGIA PRACY

Celem pracy była ocena odległych następstw postępowania profilaktycznego zapobiegającego rozwojowi białaczki w OUN u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych według programu ALL IC-BFM 2002. Zgodnie z programem terapeutycznym, u pacjentów z grupy ryzyka standardowego (SR) i pośredniego (IR) odstąpiono od profilaktycznej radioterapii, a zastosowano profilaktykę OUN prowadzono za pomocą chemioterapii dożylną (i.v.) i dokanałową. Natomiast u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (HR) wznowy choroby poza wysokimi dawkami chemioterapii i.v. i terapią dokanałową utrzymano profilaktyczną

radioterapię OUN, jednak w dawce zredukowanej w stosunku do poprzednio stosowanych, tj. 12 Gy. Podkreślić należy, iż cała badana grupa pacjentów była leczona według tego samego programu terapeutycznego, co umożliwiło ocenę wpływu poszczególnych dawek chemio- i radioterapii na OUN. Co więcej, w przeciwieństwie do innych badań dotyczących odległych następstw leczenia na rozwijający się mózg dziecka, strategia profilaktyki OUN oceniana w niniejszej pracy jest nadal stosowana w leczeniu ALL, co sprawia, iż jej konsekwencje pozostają aktualnym problemem klinicznym.

Dla pełnego zobrazowania stanu OUN oceniono zarówno strukturę mózgowia w badaniach metodą tomografii rezonansu magnetycznego (MR) z pomiarem wolumetrii poszczególnych jąder podkorowych oraz funkcjonowanie poznawcze za pomocą baterii testów neuropsychologicznych mierzących iloraz inteligencji, pamięć, uwagę, funkcje wykonawcze oraz szybkość przetwarzania informacji. Przebadano łącznie 78 dzieci, które podzielono na 3 grupy w zależności od rodzaju stosowanej profilaktyki OUN (wysokie dawki chemioterapii i.v. vs wysokie dawki chemioterapii i.v. w połączeniu z napromienieniem OUN w dawce 12 Gy) oraz grupę kontrolną. Przeanalizowano wyniki pomiarów wolumetrycznych struktur podkorowych, pomiaru całkowitej objętości mózgowia oraz ocenę funkcji neuropoznawczych w poszczególnych grupach, a następnie skorelowano pomiary radiologiczne z rezultatami testów mierzących funkcjonowanie pacjentów. Jest to nowatorski sposób oceny odległych następstw zastosowanego leczenia, który łączy ocenę strukturalną mózgowia, zwłaszcza struktur podkorowych z oceną neuropsychologiczną badającą deficyty czynnościowe pacjentów w zakresie neuropoznawczym.

Zgodnie z aktualną wiedzą dotyczącą jąder podstawy, przypisuje się im coraz większe znaczenie w regulacji również procesów poznawczych, a nie tylko funkcji motorycznych [76]. Wpływ struktur podkorowych na korę czołową polega na rozpoczynaniu bądź wyhamowaniu czynności psychicznych [77]. Zgodnie z koncepcją regulacji czynności psychicznych przez pętle

korowo – podkorowe, prawidłowa czynność wszystkich struktur wchodzących w skład pętli, jest warunkiem koniecznym dla ich sprawnego funkcjonowania. Poszczególne procesy poznawcze mogą być równie zaburzone, niezależnie od tego, która ze struktur pętli będzie uszkodzona [78]. Ze względu na bardzo dużą liczbę połączeń synaptycznych komórek kolcowych prążkowie, czyli połączenia jądra ogoniastego i skorupy, może tam dochodzić do procesów podobnych do tych zachodzących w korze, tj. długotrwałego wzmocnienia bądź osłabienia synaptycznego. Właśnie dlatego prążkowie wydaje się funkcjonalnie kluczową strukturą pętli korowo – podkorowych, która dzięki licznym połączeniom wewnątrz prążkowie i kora – prążkowie kontroluje wraz z korą mózgu funkcje poznawcze [79]. Stąd, w odróżnieniu od innych autorów badających odległe następstwa chemio- i/lub radioterapii w zakresie OUN [46, 80, 81], w przeprowadzonym badaniu oceniano także struktury podkorowe, jako determinanty mózgowego funkcjonowania neuropsychologicznego dzieci po leczeniu ALL.

Ocena poznawcza pacjentów opierała się na wynikach zastosowanej baterii standaryzowanych testów psychologicznych do oceny funkcji poznawczych. Ocena funkcjonalna zakłada badanie nie tylko poziomu ogólnego ilorazu inteligencji, który może być nie dość czułym i specyficznym parametrem dla zróżnicowania deficytów poznawczych u pacjentów poddanych leczeniu. Niezbędna jest także ocena poszczególnych funkcji psychicznych, których poziom może być zróżnicowany w badanych grupach. Stąd zastosowano szerokie spektrum testów neuropsychologicznych pozwalających oszacować nie tylko ogólny poziom rozwoju poznawczego, ale także poziom poszczególnych funkcji poznawczych u badanych dzieci. W ten sposób zidentyfikowano te domeny poznawcze, których rozwój został w istotny sposób zaburzony poprzez zastosowane leczenie.

5.2. OCENA RADIOLOGICZNA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

W ramach oceny strukturalnej mózgowia u wszystkich pacjentów wykonano badanie MR z pomiarem objętości struktur podkorowych oraz całkowitej objętości mózgowia. Jądra podstawy to skupiska istoty szarej w obrębie podstawnej części kresomózgowia. Historycznie ich rolę wiązano z precyzją ruchu, jednak postęp w zakresie badań neuroobrazowych pokazał, że mają one znacznie więcej funkcji, w tym biorą udział w prawidłowym funkcjonowaniu poznawczym [82].

W przeprowadzonym badaniu wykazano, iż w obu grupach badanych, tj. leczonej wyłącznie chemioterapią oraz chemioterapią i radioterapią OUN stwierdzono mniejszą objętość hipokampa, ciała migdałowatego, skorupy oraz gałki bladej w porównaniu do grupy kontrolnej. Tymczasem hipokamp jest elementem układu limbicznego, który pełni szczególną rolę w procesach zapamiętywania. Rolą hipokampa jest konsolidacja śladów pamięciowych z pamięci krótkotrwałej do magazynu pamięci długotrwałej [16]. Co więcej, hipokamp jest strukturą mózgową szczególnie wrażliwą na działanie chemo- i radioterapii [83]. Prawdopodobnie jest to związane z neurogenezą, która ma miejsce w tej strukturze i jest niezbędna do prawidłowego jej funkcjonowania w procesie zapamiętywania. To właśnie zahamowanie tworzenia nowych neuronów w obrębie hipokampa odgrywa istotną rolę w powstawaniu deficytów poznawczych w zakresie pamięci u pacjentów leczonych chemo- i radioterapią [84].

Podobne wyniki uzyskał Reddick i wsp. [46], który udowodnił, iż niezależnie od stosowania radioterapii OUN, wszyscy pacjenci leczeni z powodu ALL, mają mniejszą objętość kory mózgowej w porównaniu do grupy kontrolnej, choć pacjenci poddani napromienieniu w dawce 18 Gy mają większe ubytki niż pacjenci leczeni wyłącznie chemioterapią. Co ciekawe, w badaniach Reddicka i wsp. [46] różnice dotyczyły przede wszystkim istoty białej, podczas gdy w naszym badaniu wykazano istotne zmniejszenie struktur istoty szarej. W badanej grupie dzieci,

które leczono z wykorzystaniem radioterapii OUN wykazano zależność pomiędzy mniejszą objętością istoty białej, a gorszymi wynikami w nauce w porównaniu do grupy dzieci leczonej bez napromienienia.

Z kolei w badaniach ElAlfy i wsp. [80] nie wykazano zmian w obrębie hipokampa u pacjentów leczonych napromienieniem OUN z powodu ALL w porównaniu do grupy kontrolnej. Autorzy zauważają jednak korelację pomiędzy anizotropią frakcyjną hipokampa ocenianą w sekwencji DTI badania MR a ilorazem inteligencji (IQ) w skali słownej. Z kolei prawy hipokamp wykazywał zależność z wykonaniem Testu pamięci wzrokowej Bentona. Badacze nie wyjaśniają jednak możliwych przyczyn obserwowanych zależności. Podobne wyniki uzyskał Hill i wsp. [85], którzy nie wykazali redukcji objętości hipokampa u pacjentów leczonych z powodu ALL ani zależności pomiędzy uzyskanymi pomiarami wolumetrycznymi i wynikami testów oceniających pamięć długotrwałą. Przyczyną zaskakujących wyników badań Hill i wsp. [85] może być mała intensywność zastosowanego leczenia. Co prawda, brak w pracy informacji dotyczących zastosowanych dawek, jednakże autorzy wymieniając leki stosowane w profilaktyce OUN nie wymieniają metotreksatu dożylnego, a jedynie dokanałowy, a także nie stosowali napromienienia OUN. Ponadto badania dotyczą grupy jedynie 10 pacjentów.

W literaturze dotyczącej skutków leczenia ALL u dzieci zupełnie brak danych dotyczących innych struktur podkorowych i ich możliwego uszkodzenia pod wpływem terapii. W niniejszym badaniu wykazano zmniejszenie objętości nie tylko hipokampa, ale także ciała migdałowatego, skorupy oraz gałki bladej u wszystkich pacjentów leczonych z powodu ALL. Redukcja objętości wymienionych jąder podkorowych była porównywalna u dzieci, które poddano napromienieniu OUN i u tych, które leczono wyłącznie chemioterapią. Jak wspomniano wcześniej struktury te są współodpowiedzialne za funkcjonowanie poznawcze w badanej grupie dzieci [83, 86].

U dzieci leczonych radioterapią OUN stwierdzono istotnie mniejszą objętość jądra ogoniastego oraz całkowitą objętość mózgu w porównaniu do pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią oraz grupy kontrolnej, gdzie objętości te były porównywalne. Prążkowie, czyli połączenie jądra ogoniastego i skorupy odpowiada za mechanizm bramkowania odpowiednich neuronów związanych z przetwarzaniem informacji wprowadzonych do pamięci operacyjnej, przy jednoczesnym hamowaniu napływu nowych informacji, co umożliwia trwałość przetwarzania, a tym samym właściwą konsolidację śladów pamięciowych [86]. Z kolei funkcje wykonawcze są związane nie tylko z korą czołową, ale także z pętlami łączącymi płat czołowy z prążkowiem. Uszkodzenie prążkowie, a zwłaszcza jądra ogoniastego może powodować nieprawidłowy przebieg procesów poznawczych związanych z ogniskowaniem i utrzymywaniem uwagi, płynnością i elastycznością myślenia przy rozwiązywaniu nowych problemów, planowaniem i regulacją zachowań oraz zdolnością do zmiany nastawienia, a więc wszystkich procesów składających się na funkcje wykonawcze.

U pacjentów, u których zastosowano radioterapię OUN wykazano zmniejszenie całkowitej objętości mózgowia w porównaniu do pacjentów leczonych bez wykorzystania napromienienia OUN. Potwierdza to dotychczasowe doniesienia Reddicka i wsp. [46], w których wykazano istotną redukcję objętości, szczególnie w zakresie istoty białej, u pacjentów leczonych z zastosowaniem napromienienia OUN. Mechanizm neurotoksycznego działania radioterapii jest nie do końca poznany i wydaje się złożony. Jednym z możliwych mechanizmów zmniejszenia objętości mózgowia jest uszkodzenie komórek gleju skąpodrzewiastego przez promieniowanie jonizujące, co powoduje demielinizację i w konsekwencji nieprawidłowy rozwój zarówno istoty białej, jak i szarej mózgu [87]. Inny możliwy mechanizm to uszkodzenie naczyń krwionośnych. Mikroangiopatia powoduje niedrożność najmniejszych naczyń, zwłaszcza w naczyniach zwojów podstawnych mózgu [14, 88]. Selektowna wrażliwość poszczególnych populacji komórek nerwowych i glejowych sprawia, iż niektóre struktury będą

bardziej podatne na uszkodzające działanie radioterapii niż pozostałe i to one odegrają większą rolę w powstawaniu istotnych zaburzeń rozwojowych u dzieci poddanych terapii.

5.3. FUNKCJONOWANIE POZNAWCZE PO LECZENIU OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ

Ocena funkcjonowania poznawczego w niniejszym badaniu opierała się na baterii testów do oceny neuropsychologicznej. Uzyskane wyniki zakwalifikowano do określonych kategorii poznawczych, które dany test mierzy i porównano pomiędzy grupami.

5.3.1. Iloraz inteligencji

U wszystkich pacjentów, leczonych z lub bez radioterapii OUN stwierdzono istotnie niższy iloraz inteligencji w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki te dotyczą IQ mierzonego w skali słownej i bezsłownej, podczas gdy w skali pełnej jedynie grupa dzieci leczonych z zastosowaniem radioterapii OUN uzyskała wyniki istotnie gorsze niż pozostałe grupy pacjentów. Uzyskane wyniki są zgodne z danymi literaturowymi dotyczącymi wyższych dawek radioterapii [21, 42]. Dzieci, które otrzymały napromienienie OUN w połączeniu z wysokimi dawkami chemioterapii dożylnej oraz leczeniem dokanałowym są w grupie ryzyka rozwoju powikłań neuropsychologicznych zastosowanego leczenia. Najbardziej istotnym deficytem opisywanym dotychczas w literaturze jest obniżenie IQ w skali wykonaniowej [21], co potwierdzają obecnie uzyskane wyniki. Z kolei Waber i wsp. [23] wykazała, iż pacjenci, którzy otrzymali napromienienie OUN w dawce 18 Gy nie różnią się w sposób istotny od pacjentów, u których jako alternatywę zastosowano trójlekową terapię dokanałową. Może to wynikać z uproszczonej procedury badania u Weber, która wykorzystwała jedynie cztery podtesty z całej skali Wechslera dla oceny IQ badanej grupy. Z kolei wyniki uzyskane przez Spiegler i wsp. [42] są spójne z tymi uzyskanymi w niniejszym badaniu i potwierdzają, iż zarówno w grupie pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią, jak i w grupie leczonej chemio- i radioterapią

OUN występują deficyty poznawcze w zakresie IQ, jednak są one istotnie bardziej wyrażone w grupie poddanej napromienieniu OUN. Podobne wyniki uzyskał Krull i wsp. [89], którzy ocenili i porównali deficyty poznawcze u pacjentów leczonych z wykorzystaniem profilaktycznej radioterapii OUN w dawce 24 Gy, 18 Gy oraz pacjentów leczonych bez napromienienia OUN. Wykazali oni, iż niezależnie od intensywności zastosowanego leczenia, wszyscy pacjenci mają niższy IQ zarówno w skali słownej, bezsłownej, jak i pełnej, mimo iż stopień obniżenia IQ jest zależny od dawki radioterapii. Oznacza to, że im wyższa dawka stosowanego napromienienia OUN, tym bardziej wyrażony deficyt IQ, przy czym nawet pacjenci, u których stosowano wyłącznie chemioterapię osiągnęli niższe wyniki niż normy populacyjne [89]. Większość badaczy pozostaje zgodna co do tego, że leczenie stosowane u dzieci z ALL powoduje deficyty poznawcze mierzone ilorazem inteligencji. Mniej jest natomiast badań dotyczących wpływu zastosowanego leczenia na poziom poszczególnych funkcji poznawczych.

5.3.2. Pamięć i szybkość przetwarzania informacji

W niniejszej pracy do badania różnych aspektów pamięci wykorzystano wskaźnik VCI ze Skali Inteligencji Wechslera, Test 15 słów Reya, Test Pamięci Wzrokowej Bentona oraz Test fluencji słownej. Oceniono w ten sposób zarówno pamięć długoterminową, jak i krótkoterminową, pamięć słuchowo – słowną oraz wzrokowo – przestrzenną, a także zdolność zapamiętywania nowego materiału opartą o tzw. krzywą uczenia się. Wykazano iż niezależnie od badanego wymiaru pamięci, obie grupy badane (zarówno leczone z użyciem radioterapii OUN, jak i bez niej) osiągają istotnie gorsze wyniki niż grupa kontrolna. Już w roku 2000 w badaniach Schatz i wsp. [90] wykazano, iż to właśnie deficyty w zakresie tzw. pamięci roboczej, a więc krótkoterminowej są odpowiedzialne za gorsze wyniki w testach inteligencji u pacjentów poddanych profilaktycznej radioterapii. Według tych autorów niższy IQ uzyskiwany przez dzieci leczone z wykorzystaniem napromienienia OUN wynika z negatywnego wpływu

promieniowania na dwie funkcje poznawcze, szybkość przetwarzania i pamięć roboczą. Ostateczną konsekwencją gorszego funkcjonowania w tych kategoriach jest uzyskanie niższego IQ w testach inteligencji. Obecne badania poszukują raczej związku pomiędzy uszkodzeniem określonych struktur mózgowych a deficytami poszczególnych funkcji wykonawczych, aniżeli wykazywaniem wzajemnych zależności pomiędzy funkcjami poznawczymi. Badania Monje i wsp. [83] pokazują zależność pomiędzy uszkodzeniem strukturalnym hipokampa, a funkcjonowaniem pamięci krótkoterminowej. Jak wspomniano wcześniej, hipokamp, który jest strukturą niezwykle wrażliwą na toksyczne działanie chemio- i radioterapii, jest odpowiedzialny za efektywne funkcjonowanie pamięci roboczej [91]. Badania Monje i wsp. [83] wykazały, iż w sytuacji nieprawidłowego odkodowywania informacji u pacjentów po napromienieniu OUN dochodzi do wzrostu aktywacji w rejonie hipokampa, a więc do tzw. aktywacji wyrównawczej, jak to ma miejsce u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi [92]. Uszkodzenie hipokampa może więc mieć bezpośredni wpływ na funkcjonowanie pamięci u osób leczonych z powodu ALL. Z kolei Krull i wsp. [89] udowodnili, iż uszkodzenie pamięci pozostaje zależne od intensywności leczenia, tj. im wyższa dawka radioterapii, tym większe zaburzenia pamięci po leczeniu. Brak natomiast danych literaturowych opisujących wpływ zastosowanego leczenia na proces zapamiętywania. W niniejszym badaniu, pacjenci u których zastosowano radioterapię OUN w dawce zredukowanej do 12 Gy, wykazują spłaszczenie krzywej uczenia się w stosunku do pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią oraz grupy kontrolnej, co oznacza mniejszą efektywność procesu zapamiętywania nowego materiału. Gorsze funkcjonowanie pamięci może wynikać z zaburzeń szybkości przetwarzania informacji, która w niniejszym badaniu okazała się wolniejsza w grupie leczonej z wykorzystaniem radioterapii OUN niż w pozostałych grupach. W grupie pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią wyniki pozostają niejednoznaczne. Wyniki wskaźnika PSI będącego elementem Skali Inteligencji Wechslera wykazały, iż obie grupy leczone z powodu ALL mają istotnie wolniejsze tempo przetwarzania informacji umysłowych w porównaniu do grupy kontrolnej, podczas gdy w Teście Stroopa

jedynie grupa pacjentów leczonych chemio- i radioterapią OUN wykazała istotne spowolnienie szybkości przetwarzania informacji. Mimo iż wcześniejsze badania sugerowały związek gorszej szybkości przetwarzania informacji jedynie z napromienieniem OUN, obecnie uważa się, że chemioterapia może również wpływać na tempo operacji umysłowych [4, 23, 38, 43, 90]. Wyjaśnieniem może być mniejsza objętość istoty białej, która ma szczególny wpływ na spowolnienie przetwarzania informacji oraz deficyty uwagi u pacjentów leczonych z powodu ALL [93]. Mimo iż ubytek istoty białej jest większy u pacjentów napromienianych, obserwuje się go również u tych pacjentów, których leczono wyłącznie radioterapią [41, 46, 81]. Krull i wsp. [89] udowodnili wpływ chemioterapii na szybkość przetwarzania i wykazali zwolnienie tempa operacji umysłowych o 3% na każdy 1 g/m² metotreksatu stosowanego dożylnie.

5.3.3. Funkcje wykonawcze

W przeprowadzonym badaniu wykazano również obniżenie sprawności funkcji wykonawczych u pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią oraz u tych, u których zastosowano chemio- i radioterapię OUN. Funkcje wykonawcze definiuje się jako psychologiczne procesy zaangażowane w świadomą kontrolę myśli i działań, procesy odpowiedzialne za zachowanie ukierunkowane na cel. Funkcje wykonawcze stanowią podstawę takich umiejętności jak powstrzymywanie się od odruchowych bądź impulsywnych reakcji, rozwiązywanie problemów, planowanie czynności i ich inicjowanie wraz z elastyczną realizacją pomimo istnienia czynników zakłócających, a także z monitorowaniem poszczególnych etapów aktywności zorientowanej na cel [94]. Buizer i wsp. sugeruje, iż to właśnie deficyty funkcji wykonawczych są najbardziej wyrażonym następstwem stosowania intensywnej chemioterapii u dzieci [45, 50]. Za prawidłowe funkcjonowanie kontroli wykonawczej odpowiada kora przedczołowa, a więc ten obszar mózgowia, w którym mielinizacja zachodzi bardzo późno w rozwoju, bo dopiero w okresie adolescencji [95]. Obszary te jako mniej

zmielinizowane, a więc mniej dojrzałe są również bardziej wrażliwe na toksyczne działanie chemioterapii, co potwierdzają badania obrazowe [96]. Istotne jest spostrzeżenie Krulla i wsp. [89], który wykazał iż zaburzenia funkcji wykonawczych narastają wraz z czasem od zakończenia leczenia. Autor wyjaśnia, że wczesne uszkodzenie kory przedczołowej może powodować zmianę trajektorii rozwojowej poszczególnych funkcji poznawczych, powodując coraz większe jej odchylenie od pozostałych kategorii poznawczych.

5.2.4. Uwaga

Deficyty uwagi wykazano w obu grupach chorych, u pacjentów leczonych napromienieniem OUN oraz u tych leczonych wyłącznie chemioterapią, choć w tej drugiej grupie otrzymane wyniki nie są jednoznaczne. Z kolei Buzier i wsp. [45] wskazuje, iż zaburzenia uwagi są zależne od dawki kumulacyjnej metotreksatu (MTX) podawanego dożylnie zastosowanej w leczeniu ALL. Co ciekawe, autorzy nie wykazują takiego efektu dla metotreksatu stosowanego dokanałowo. Jednakże wysokie dawki MTX stosowane dożylnie penetrują barierę krew – mózg i odpowiadają za późne objawy neurotoksyczne w OUN [97]. Mechanizm toksycznego działania MTX obejmuje zarówno bezpośrednio uszkodzenie niezmielinizowanej istoty białej [98], uszkodzenie śródbłonna naczyń krwionośnych [88] oraz zaburzenia stężeń neurotransmiterów w różnych obszarach mózgowia [99]. Buizer i wsp. [45] wskazuje także na młodszy wiek w momencie leczenia chemioterapią, jako najistotniejszy czynnik ryzyka wystąpienia zaburzeń uwagi. Predysponuje on do deficytów uwagi nawet tych pacjentów, u których stosowano mniej intensywne leczenie, tj. niższe dożylnie dawki MTX bez napromienienia OUN. U tych pacjentów występują jednak subtelne zaburzenia uwagi wykrywane w testach psychologicznych, ale nie mające istotnego znaczenia klinicznego. Z kolei w grupie pacjentów leczonych intensywną chemioterapią, tj. wyższymi dawkami MTX, deficyty uwagi były bardziej wyraźne i miały istotny wpływ na rozwój poznawczy dzieci [45].

5.4. WPŁYW ZMNIEJSZENIA OBJĘTOŚCI STRUKTUR PODKOROWYCH NA DEFICYTY POZNAWCZE

Już od ponad 60 lat, kiedy to neurochirurdzy obserwowali zaburzenia pamięci u osób z uszkodzonym hipokampem, wiadomo, iż jest on strukturą mózgową odgrywającą główną rolę w rozwoju pamięci deklaratywnej [100]. Zjawiskiem leżącym u podstaw pojawiania się śladów pamięciowych, a więc uczenia się nowych informacji jest plastyczność neuronalna będąca formą pamięci komórkowej, w której synapsy utrwalają ślady wcześniejszych pobudzeń w postaci wspomnianych wcześniej długotrwałych wzmocnień bądź osłabień synaptycznych (ang. *long-term potentiation / long-term depression; LTP / LTD*) [101]. Każdy impuls o odpowiednio dużej sile zmienia funkcje synapsy tak, że neurony docelowe będą reagować silniej (LTP) lub słabiej (LTD) na kolejne pobudzenie. Istnienie tego typu plastyczności synaptycznej wykazano w strukturach i szklakach neuronalnych komórek piramidowych hipokampa odpowiedzialnych za pamięć i uczenie się [100]. Potwierdzają to również wyniki przeprowadzonego badania, w którym wykazano, iż mniejsza objętość hipokampa koreluje z gorszym wynikiem ilorazu inteligencji w skali pełnej oraz słownej, mierzącego głównie poziom wiedzy szkolnej, a więc pośrednio zakres pamięci długotrwałej. Potwierdzeniem tego faktu jest zaobserwowana zależność pomiędzy objętością hipokampa a wskaźnikiem Rozumowania Słownego będącego częścią Skali Inteligencji Wechslera.

Funkcje wykonawcze i ich neuronalne podłoże są jednym z najważniejszych zainteresowań współczesnej neuropsychologii. Już sama definicja funkcji wykonawczych budzi wiele kontrowersji. Pojęcie to zasadniczo dotyczy zespołu umiejętności poznawczych związanych z planowaniem, rozpoczynaniem, sekwencjonowaniem oraz monitorowaniem złożonego zachowania ukierunkowanego na cel [102]. Stąd też zaburzenia kontroli własnego działania mogą powodować różnorodne konsekwencje wpływające na całokształt funkcjonowania poznawczego, a szczególności mogą obniżać efektywność uczenia się oraz utrudniać funkcjonowanie w grupie rówieśniczej czy poprawne rozumienie sytuacji

społecznych [103]. Wyniki badań neuroobrazowych świadczą o zaangażowaniu wielu elementów jąder podstawy podczas wykonywania różnych zadań poznawczych. Analiza modeli wyjaśniających działanie jąder podstawy oraz objawy zaburzeń poznawczych w chorobach jąder podstawy potwierdzają hipotezę, że funkcje wykonawcze są związane są z działaniem nie tylko kory czołowej, ale pętli czołowo-prążkowych. Potwierdzeniem tego są podobieństwa między poznawczymi zaburzeniami wynikającymi z uszkodzeń obszarów korowych i prążkowiec [86]. Co więcej, w badaniach Monchi i wsp. [104] metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego wykazano zróżnicowaną aktywność elementów obwodów przedczołowych w kolejnych etapach wykonywania Testu Sortowania Kart z Wisconsin (WSCT), między innymi wzgórze jądra ogoniastego i skorupy. Również w badaniach u małp naczelnych stwierdzono wybiórcze wyładowania komórek jądra ogoniastego i skorupy w zadaniach wzrokowo – przestrzennych wymagających dynamicznego przełączania się, a więc uruchomienia funkcji wykonawczych [105]. Dane te potwierdzają uzyskaną w pracy zależność pomiędzy wynikiem WSCT a objętością jądra ogoniastego. Zależności tej nie potwierdziły wyniki Testu Stroopa oceniającego również funkcje wykonawcze, co potwierdza jedynie wcześniejsze obserwacje o wielowymiarowym charakterze funkcji wykonawczych, a co za tym idzie złożoności mózgowej lokalizacji tych funkcji.

Podsumowując należy stwierdzić, iż w pracy przeprowadzono po raz pierwszy ocenę odległych następstw leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci leczonych według jednolitego programu terapeutycznego ALL IC-BFM 2002. W programie tym zastosowano zredukowaną profilaktykę OUN z wykorzystaniem wyłącznie chemioterapii u pacjentów standardowego i pośredniego ryzyka oraz chemioterapię w połączeniu z radioterapią OUN w dawce 12 Gy u pacjentów wysokiego ryzyka. Przeprowadzone badania oceniały zarówno strukturalne zaburzenia widoczne w ośrodkowym układzie nerwowym w badaniach metodą

tomografii rezonansu magnetycznego oraz deficyty funkcjonowania poznawczego mierzone za pomocą testów neuropsychologicznych. U wszystkich pacjentów stwierdzono zmniejszenie objętości struktur podkorowych mogących odpowiadać za funkcjonowanie poznawcze, a u dzieci poddanych napromienieniu OUN także zmniejszenie całkowitej objętości mózgowia w stosunku do grupy kontrolnej. W zakresie funkcjonowania poznawczego u wszystkich pacjentów leczonych z powodu ALL występują deficyty w zakresie pamięci, zarówno wzrokowej jak i słuchowej oraz funkcji wykonawczych. Dodatkowo w grupie dzieci, u których zastosowano radioterapię OUN występują zaburzenia uczenia się spowodowane mniejszą szybkością przetwarzania informacji umysłowych. A zatem można stwierdzić, że mimo coraz precyzyjniejszej stratyfikacji do grup ryzyka, a co za tym idzie lepszych wyników leczenia ALL u dzieci oraz dostosowanej intensywności stosowanego leczenia do spostrzeganej konstelacji czynników rokowniczych, leczenie ALL wciąż prowadzi do odległych następstw w zakresie OUN. Ujawnione deficyty neuropsychologiczne mogą mieć istotny wpływ na funkcjonowanie poznawcze ozdrowieńców, a w konsekwencji na jakość życia tej grupy pacjentów. Konstruując kolejne programy terapeutyczne dziecięcej ALL należałoby zatem uwzględnić uzyskane obecnie wyniki dążąc do dalszej optymalizacji leczenia, a zwłaszcza postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki w OUN tak, aby nie tracąc nic ze swej skuteczności, było ono jeszcze bardziej bezpieczne dla rozwijającego się mózgu dziecka.

6. WNIOSKI

U dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych zgodnie z protokołem terapeutycznym ALL IC-BFM 2002:

1. Niezależnie od rodzaju zastosowanej profilaktyki ośrodkowego układu nerwowego, stwierdzono zmniejszenie objętości struktur podkorowych odpowiadających za funkcjonowanie poznawcze, a u dzieci poddanych napromienieniu OUN dodatkowo zmniejszenie całkowitej objętości mózgowia w stosunku do grupy kontrolnej.
2. Występują deficyty poznawcze w zakresie pamięci, zarówno wzrokowej jak i słuchowej oraz funkcji wykonawczych. Ponadto w grupie dzieci, u których zastosowano radioterapię OUN występują zaburzenia uczenia się spowodowane mniejszą szybkością przetwarzania informacji umysłowych.
3. Zarówno strukturalne, jak i funkcjonalne odległe następstwa w obrębie ośrodkowego układu nerwowego są bardziej nasilone w grupie pacjentów, u których zastosowano profilaktyczną radioterapię OUN w porównaniu do pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią.
4. Mniejsza objętość hipokampa oraz gałki bladej koreluje z niższym ilorazem inteligencji oraz gorszą pamięcią długoterminową, podczas gdy zmniejszenie jądra ogoniastego wpływa na funkcjonowanie uwagi oraz kontroli poznawczej.

7. STRESZCZENIE

Wprowadzenie

Ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukemia, ALL) stanowi aż ok. 85% wszystkich białaczek u dzieci i jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego. Międzynarodowy program terapeutyczny stosowany w Polsce w latach 2002 - 2012 w leczeniu ALL u dzieci, tj. ALL IC-BFM 2002 składał się z wielolekowej chemioterapii stosowanej w kolejno następujących po sobie fazach indukcji remisji, konsolidacji, profilaktyki ośrodkowego układu nerwowego (OUN), późnej intensyfikacji oraz leczenia podtrzymującego. Dzięki postępowi, jaki dokonał się zarówno w diagnostyce jak i leczeniu ALL u dzieci, większość pacjentów udaje się wyleczyć z choroby. Wysoka wyleczalność sprawia, że wciąż rośnie populacja ozdowieńców, którzy w dzieciństwie chorowali na ALL.

U większości pacjentów z ALL dochodzi do nacieczenia OUN przez limfoblasty białaczkowe, choć zwykle zmiany są subkliniczne, tzn. nie powodują objawów i są niewykrywalne standardowymi metodami diagnostycznymi stosowanymi w ocenie stanu mózgu w momencie rozpoznania choroby. Bez odpowiedniego postępowania zapobiegającego klinicznie jawnemu zajęciu ośrodkowego układu nerwowego przez blasty białaczkowe, u około 80% dzieci z ALL dochodzi do rozwoju białaczki w OUN. Stąd integralną częścią leczenia ALL jest tzw. profilaktyka ośrodkowego układu nerwowego. Początkowo opierała się ona wyłącznie na radioterapii OUN w dawce 24 bądź 36 Gy, jednak ze względu na wysoki odsetek odległych powikłań, postępowanie zapobiegające rozwojowi ALL w ośrodkowym układzie nerwowym uległo znacznym modyfikacjom. Obecnie profilaktykę OUN stanowią głównie wysokie dawki chemioterapii stosowane dożylnie, zwłaszcza metotreksat, i jedno- lub trójlekowa terapia dokanałowa z zastosowaniem, odpowiednio, samego metotreksatu lub metotreksatu w

połączeniu z cytarabiną i prednizolonem, a w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby, również profilaktyczne napromienienie OUN dawką zredukowaną do 12 Gy. Ten sposób profilaktyki, mimo iż konieczny dla skutecznego leczenia ALL, może również powodować odległe następstwa w obrębie OUN, jednak w literaturze brak jest doniesień dotyczących odległych następstw zapobiegania zajęciu ośrodkowego układu nerwowego u dzieci z ALL leczonych według programu ALL IC-BFM 2002.

Cel

Celem pracy była ocena odległych neuroanatomicznych i neuropsychologicznych następstw profilaktyki OUN jako elementu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci według programu ALL IC-BFM 2002 z uwzględnieniem stanu mózgowia badanego metodą tomografii rezonansu magnetycznego z pomiarem objętości struktur podkorowych oraz funkcjonowanie poznawcze ocenianego za pomocą baterii testów neuropsychologicznych. Ponadto celem pracy było porównanie obserwowanych następstw w obrębie OUN w zależności od rodzaju stosowanej profilaktyki, tj. wyłącznie chemioterapia vs chemioterapia w połączeniu z radioterapią OUN.

Pacjenci i metoda

Spośród dzieci, u których w latach 2002-2009 rozpoznano ALL i leczono według programu ALL IC-BFM 2002 przebadano 57 dzieci (26 dziewcząt i 31 chłopców) w wieku 6,3 – 21,4 lat (mediana: 11,0), w tym 34 dzieci leczonych wyłącznie chemioterapią, 23 dzieci leczonych chemio- i radioterapią OUN. Grupę kontrolną stanowiło 21 pacjentów z de novo rozpoznaną ALL. Do oceny strukturalnej mózgowia wykorzystano sekwencje wolumetryczne T1 i T2-zależne tomografii rezonansu magnetycznego, które pozwoliły na segmentację i pomiary wolumetryczne struktur podkorowych odpowiedzialnych za procesy poznawcze pacjentów. Badanie neuropsychologiczne obejmowało baterię testów do oceny funkcjonowania poznawczego, a w szczególności oceny ilorazu inteligencji, pamięci długo- i krótkoterminowej,

pamięci wzrokowej i słuchowej, uwagi, szybkości przetwarzania informacji oraz funkcji wykonawczych.

Wyniki

W grupie pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią oraz w grupie leczonej chemio- i radioterapią OUN stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze objętości struktur podkorowych, tj. objętość hipokampa ($3\,219\text{ mm}^3$ i $3\,159\text{ mm}^3$ vs $3\,492\text{ mm}^3$), ciała migdałowatego ($1\,071\text{ mm}^3$ i $1\,015\text{ mm}^3$ vs $1\,193\text{ mm}^3$), skorupy ($5\,060\text{ mm}^3$ i $4\,696\text{ mm}^3$ vs $5\,486\text{ mm}^3$) oraz gałki bladej ($1\,828\text{ mm}^3$ i $1\,775\text{ mm}^3$ vs $2\,003\text{ mm}^3$) w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto u chorych leczonych z zastosowaniem radioterapii stwierdzono istotnie mniejszą całkowitą objętość mózgowia w porównaniu do grupy kontrolnej ($1\,143\,923\text{ mm}^3$ vs $1\,223\,844\text{ mm}^3$).

U wszystkich pacjentów leczonych z powodu ALL, tj. w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią oraz w grupie, gdzie stosowano chemio- i radioterapię OUN stwierdzono niższy iloraz inteligencji zarówno w skali słownej (105,0 i 100,0 vs 121,0), jak i bezsłownej (104,0 i 102,0 vs 117,0) mierzonej Skalą Inteligencji Wechslera, gorszą pamięć wzrokowo-przestrzenną (7,0 i 6,0 vs 8,0) w Teście Pamięci Wzrokowej Bentona i pamięć słuchowo-słowną (17,0 i 16,0 vs 24,0) w Teście fluencji słownej oraz gorszy poziom funkcji wykonawczych w Teście Stroopa (2,56 i 2,90 vs 2,17) oraz w Teście Sortowania Kart z Wisconsin (4,0 i 3,0 vs 6,0) w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto u pacjentów, u których zastosowano napromienienie OUN stwierdzono słabszą krzywą uczenia się (5,0 vs 6,5 i 7,0) w Teście 15 słów Reya oraz mniejszą szybkość przetwarzania informacji (98,0 vs 71,0 i 67,0) w porównaniu do pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią oraz grupy kontrolnej.

Wnioski

U dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych zgodnie z protokołem terapeutycznym ALL IC-BFM 2002:

1. Niezależnie od rodzaju zastosowanej profilaktyki ośrodkowego układu nerwowego, stwierdzono zmniejszenie objętości struktur podkorowych odpowiadających za funkcjonowanie poznawcze, a u dzieci poddanych napromienieniu OUN dodatkowo zmniejszenie całkowitej objętości mózgowia w stosunku do grupy kontrolnej.
2. Występują deficyty poznawcze w zakresie pamięci, zarówno wzrokowej jak i słuchowej oraz funkcji wykonawczych. Ponadto w grupie dzieci, u których zastosowano radioterapię OUN występują zaburzenia uczenia się spowodowane mniejszą szybkością przetwarzania informacji umysłowych.
3. Zarówno strukturalne, jak i funkcjonalne odległe następstwa w obrębie ośrodkowego układu nerwowego są bardziej nasilone w grupie pacjentów, u których zastosowano profilaktyczną radioterapię OUN w porównaniu do pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią.
4. Mniejsza objętość hipokampa oraz gałki bladej koreluje z niższym ilorazem inteligencji oraz gorszą pamięcią długoterminową, podczas gdy zmniejszenie jądra ogoniastego wpływa na funkcjonowanie uwagi oraz kontroli poznawczej.

8. SUMMARY

Background

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) makes as much as about 85% of all leukemias in children and is the most frequent malignancy of childhood. The therapeutic regimen for treatment of ALL in children, which was applied in Poland in 2002 – 2011, i.e. ALL-IC BFM 2002, is based on polychemotherapy applied in consecutive phases of induction of remission, consolidation, prophylaxis of the central nervous system (CNS), reintensification and maintenance therapy. Owing to the progress both in the diagnostics and treatment of childhood ALL, majority of patients may be successfully treated. High curability of ALL in children causes a constant increase in the number of survivors who suffered from the leukemia in childhood.

In most patients with ALL the CNS becomes infiltrated by leukemic lymphoblasts although in most cases these are subclinical lesions, i.e. do not cause symptoms and not detectable by standard diagnostic methods used in assessing the brain status at the moment of diagnosis. Without an appropriate procedure preventing a clinically explicit infiltration of the CNS by leukemic blasts in about 80% of children with ALL leukemia develops in the CNS. Therefore, prophylaxis of the CNS is an integral part of the contemporary therapeutic regimens. Initially CNS prophylaxis was based only on radiotherapy at total dose of 24 or even 36 Gy, but due to the high risk of long-term side effects, the prophylactic strategy has been substantially modified. Currently, CNS prophylaxis consists of mainly high-dose chemotherapy, especially methotrexate, administered systemically, and one- or three-drug intrathecal therapy (methotrexate alone or in combination with cytarabine and prednisolone), and for patients at high risk of ALL relapse, also prophylactic CNS irradiation at total dose of 12 Gy. However, in

the literature there are no reports of long-term side-effects of central nervous system prophylaxis in children with ALL treated according to the program ALL IC-BFM 2002, this method of CNS prophylaxis, although necessary for the effective treatment of ALL may also cause long-term consequences in the CNS.

Aim

The aim of this study was to assess the long-term neuroanatomical and neuropsychological sequelae of CNS prophylaxis in children treated due to acute lymphoblastic leukemia according to ALL IC-BFM 2002, i.e. assessment the brain status by magnetic resonance imaging with measurement of the subcortical structures' volumes and cognitive functioning assessed using the battery of neuropsychological tests. Moreover, the aim was to compare the observed consequences, depending on the type of CNS prophylaxis used, chemotherapy alone vs chemotherapy in combination with CNS radiotherapy.

Patients and method

Out of children diagnosed with ALL between 2002 – 2012 and treated according to ALL IC-BFM 2002 fifty-seven children (26 girls and 31 boys) aged 6.3 - 21.4 years (median: 11.0) were studied, including 34 children treated with chemotherapy alone and 23 children treated with chemo- and radiotherapy. The control group consisted of 21 patients with newly diagnosed ALL. To assess brain status, volumetric T1 and T2-weighted sequences of magnetic resonance imaging were used, which allowed for segmentation and volumetric measurements of subcortical structures. The neuropsychological assessment included a battery of tests to assess cognitive functioning, in particular the assessment of IQ, long-term and short-term memory, visual and auditory memory, attention, information processing speed, and executive functions.

Results

In both groups treated due to ALL, with or without CNS radiotherapy, significantly smaller volumes of subcortical structures, i.e. hippocampus (3 219 mm³ and 3 159 mm³ vs 3 492 mm³), amygdala (1 071 mm³ and 1 015 mm³ vs 1 193 mm³), putamen (5 060 mm³ and 4 696 mm³ vs 5 486 mm³) and globus pallidus (1 828 mm³ i 1 775 mm³ vs 2 003 mm³) in comparison to control group were found. Additionally, patients treated with CNS irradiation had significantly lower total brain volume as compared to the control group (1 143 923 mm³ vs 1 223 844 mm³).

All patients treated for ALL, both treated with chemotherapy alone as well as reared with chemo- and radiotherapy, had lower IQ level in both verbal (105,0 and 100,0 vs 121,0) and performance scale (104,0 and 102,0 vs 117,0) measured by Wechsler Intelligence Scale, worse visual-spatial memory (7,0 and 6,0 vs 8,0) via Benton's Visual Retention Test, auditory-verbal memory (17,0 and 16,0 vs 24,0) via Verbal Fluency Test and the level of executive functioning via Stroop Test (2,56 and 2,90 vs 2,17) and Wisconsin Card Sorting Test (4,0 and 3,0 vs 6,0), when compared to the control group. Moreover, patients who received CNS irradiation had lower learning curve (5,0 vs 6,5 and 7,0) via Rey Test and worse processing speed (98,0 vs 71,0 and 67,0) compared to patients treated with chemotherapy alone and to control group.

Conclusions

In all children treated for acute lymphoblastic leukemia according to ALL IC-BFM 2002 regimen:

1. Regardless the type of CNS prophylaxis, reduction of subcortical structures volumes was observed. Moreover, children who were irradiated presented lower total brain volume in comparison to control group.

2. There are cognitive deficits in working memory, both visual and auditory one, and executive functions. In the group of children after CNS radiotherapy significant decrease in learning process was found probably caused by lower processing speed.
3. Both structural and functional long-term sequelae are more pronounced in the patients who were irradiated when compared to patients treated with chemotherapy only.
4. The smaller volume of hippocampus and globus pallidus correlated with lower IQ and poorer long-term memory, while reduction of caudate nucleus volume affected attention and cognitive control.

9. PIŚMIENNICTWO

1. Kowalczyk J. R.: Epidemiologia nowotworów złośliwych u dzieci. W: Onkologia i hematologia dziecięca (red. Chybicka A., Sawicz-Birkowska K.). PZWL, Warszawa 2008: 3-7.
2. Kowalczyk J. R.: Ostra białaczka limfoblastyczna. W: Onkologia i hematologia dziecięca (red. Chybicka A., Sawicz-Birkowska K.). PZWL, Warszawa 2008: 205-219.
3. ALL IC-BFM 2002. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. 2002.
4. Buizer A. I., de Sonnevile L. M., Veerman A. J.: Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(4): 447-454.
5. Waber D.P., Silverman L.B., Catania L., Mautz W., Rue M., Gelber R.D., Levy D.E., Goldwasser M.A., Adams H., Dufresne A., Metzger V., Romero I., Tarbell N.J., Dalton V.K., Sallan S.E.: Outcomes of a randomized trial of hyperfractionated cranial radiation therapy for treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia: therapeutic efficacy and neurotoxicity. *J Clin Oncol*. 2004; 22(13): 2701-2707.
6. Laningham F.H., Kun L.E., Reddick W.E., Ogg R.J., Morris E.B., Pui C.H. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology*. 2007 Nov; 49(11): 873-888. Epub 2007 Oct 9.

7. Pui C.H., Cheng C., Leung W., Rai S.N., Rivera G.K., Sandlund J.T., Ribeiro R.C., Relling M.V., Kun L.E., Evans W.E., Hudson M.M. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2003 Aug 14; 349(7): 640-649.
8. Sullivan M.P., Chen T., Dymont P.G., Hvizdala E., Steuber C.P. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a pediatric oncology group study. *Blood.* 1982 Oct; 60(4): 948-958.
9. Matloub Y., Lindemulder S., Gaynon P.S., Sather H., La M., Broxson E., Yanofsky R., Hutchinson R., Heerema N.A., Nachman J., Blake M., Wells L.M., Sorrell A.D., Masterson M., Kelleher J.F., Stork L.C.; Children's Oncology Group. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood.* 2006 Aug 15; 108(4): 1165-1173. Epub 2006 Apr 11.
10. Blaney S.M., Poplack D.G., Godwin K., McCully C.L., Murphy R., Balis F.M. Effect of body position on ventricular CSF methotrexate concentration following intralumbar administration. *J Clin Oncol.* 1995 Jan; 13(1): 177-179.
11. Clarke M., Gaynon P., Hann I., Harrison G., Masera G., Peto R., Richards S.; Childhood ALL Collaborative Group. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2003 May 1; 21(9): 1798-1809.
12. Schrappe M., Reiter A., Zimmermann M. et al.: Long-term results of four consecutive protocols in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000; 14: 2205.

13. Derwich K., Wachowiak J., Kaczmarek-Kanold M., Balcerska A., Balwierz W., Chybicka A., Kowalczyk J. R., Matysiak M., Jackowska T., Sońta-Jakimczyk D., Wysocki M., Chełmecka-Hanuszkiewicz L., Ćwiklińska M., Kołtan A., Malinowska I., Odój T., Płoszyńska A., Steczowicz M., Wojciechowska V., Wójtowicz A.: Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej grupy standardowego ryzyka (ALL-SR) u dzieci z zastosowaniem wysokich dawek metotreksatu (HD-MTX 5,0 g/m²). 11 lat doświadczeń Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. *Przegląd Lekarski* 2006; 63(1): 7-10.
14. Hertzberg H., Huk W.J., Ueberall M.A., Langer T., Meier W., Dopfer R., Skalej M., Lackner H., Bode U., Janssen G., Zintl F., Beck J.D.: CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL - an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. The German Late Effects Working Group. *Med Pediatr Oncol.* 1997; 28(6): 387-400.
15. Campbell L. K., Scaduto M., Sharp W., Dufton L., van Slyke D., Whitlock J. A., Compas B.: A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49(1): 65-73.
16. Monje M.L.: Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis. *Dev Disabil Res Rev.* 2008; 14(3): 238-242.
17. Monje M.L., Mizumatsu S., Fike J.R., Palmer T.D.: Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med.* 2002; 8(9): 955-962.
18. Anderson V.A., Godber T., Smibert E., Weiskop S., Ekert H.: Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children: a longitudinal study. *Br J Cancer.* 2000; 82(2): 255-262.

19. Abayomi O.K.: Pathogenesis of cognitive decline following therapeutic irradiation for head and neck tumors. *Acta Oncol.* 2002; 41(4): 346-351.
20. Wang S., Qiu D., So K.F., Wu E.X., Leung L.H., Gu J., Khong P.L. Radiation induced brain injury: assessment of white matter tracts in a pre-clinical animal model using diffusion tensor MR imaging. *J Neurooncol.* 2013 Mar; 112(1): 9-15.
21. Iuvone L., Mariotti P., Colosimo C., Guzzetta F., Ruggiero A., Riccardi R. Long-term cognitive outcome, brain computed tomography scan, and magnetic resonance imaging in children cured for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2002 Dec 15; 95(12): 2562-2570.
22. Brouwers P., Riccardi R., Fedio P., Poplack D.G. Long-term neuropsychologic sequelae of childhood leukemia: correlation with CT brain scan abnormalities. *J Pediatr.* 1985 May; 106(5): 723-728.
23. Waber D.P., Turek J., Catania L., Stevenson K., Robaey P., Romero I., Adams H., Alyman C., Jandet-Brunet C., Neuberg D.S., Sallan S.E., Silverman L.B.: Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *J Clin Oncol.* 2007; 25(31): 4914-4921.
24. Ashford J., Schoffstall C., Reddick W.E., Leone C., Laningham F.H., Glass J.O., Pei D., Cheng C., Pui C.H., Conklin H.M. Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2010 Oct 1; 116(19): 4638-4645.

25. Shuper A., Stark B., Kornreich L., Cohen I.J., Avrahami G., Yaniv I.: Methotrexate-related neurotoxicity in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Isr Med Assoc J.* 2002; 4(11): 1050-1053.
26. Shuper A., Stark B., Kornreich L., Cohen I.J., Aviner S., Steinmetz A., Stein J., Goshen Y., Yaniv I. Methotrexate treatment protocols and the central nervous system: significant cure with significant neurotoxicity. *J Child Neurol.* 2000 Sep; 15(9): 573-580.
27. Harila-Saari A.H., Vainionpää L.K., Kovala T.T., Tolonen E.U., Lanning B.M. Nerve lesions after therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1998 Jan 1; 82(1): 200-207.
28. Cole P.D., Kamen B.A.: Delayed neurotoxicity associated with therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006; 12(3): 174-183.
29. Reddick W.E., Glass J.O., Helton K.J., Langston J.W., Xiong X., Wu S., Pui C.H.: Prevalence of leukoencephalopathy in children treated for acute lymphoblastic leukemia with high-dose methotrexate. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(5): 1263-1269.
30. Moleski M.: Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol.* 2000; 15(7): 603-630.
31. Reddick W.E., Glass J.O., Langston J.W., Helton K.J. Quantitative MRI assessment of leukoencephalopathy. *Magn Reson Med.* 2002 May; 47(5): 912-920.

32. Reddick W.E., Glass J.O., Helton K.J., Langston J.W., Li C.S., Pui C.H.: A quantitative MR imaging assessment of leukoencephalopathy in children treated for acute lymphoblastic leukemia without irradiation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(9): 2371-2377.
33. Montour-Proulx I., Kuehn S.M., Keene D.L., Barrowman N.J., Hsu E., Matzinger M.A., Dunlap H., Halton J.M. Cognitive changes in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only according to the Pediatric Oncology Group 9605 protocol. *J Child Neurol.* 2005 Feb;20(2):129-33.
34. Wilson D.A., Nitschke R., Bowman M.E., Chaffin M.J., Sexauer C.L., Prince J.R.: Transient white matter changes on MR images in children undergoing chemotherapy for acute lymphocytic leukemia: correlation with neuropsychologic deficiencies. *Radiology.* 1991; 180(1): 205-209.
35. Chu W.C., Chik K.W., Chan Y.L., Yeung D.K., Roebuck D.J., Howard R.G., Li C.K., Metreweli C.: White matter and cerebral metabolite changes in children undergoing treatment for acute lymphoblastic leukemia: longitudinal study with MR imaging and ¹H MR spectroscopy. *Radiology.* 2003; 229(3): 659-669.
36. Kingma A., van Dommelen R.I., Mooyaart E.L., Wilmink J.T., Deelman B.G., Kamps W.A. Slight cognitive impairment and magnetic resonance imaging abnormalities but normal school levels in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only. *J Pediatr.* 2001 Sep; 139(3): 413-420.
37. Desmond D.W. Cognition and white matter lesions. *Cerebrovasc Dis.* 2002; 13 Suppl 2: 53-57.

38. Temming P., Jenney M.E.: The neurodevelopmental sequelae of childhood leukaemia and its treatment. *Arch Dis Child*. 2010;95(11): 936-940.
39. Janzen L. A., Spiegler B. J.: Neurodevelopmental sequelae of pediatric acute lymphoblastic leukemia and its treatment. *Dev Disabil Res Rev*. 2008; 14(3): 185-195.
40. Lofstad G.E., Reinfjell T., Hestad K., Diseth T.H.: Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. *Acta Paediatr*. 2009; 98(1): 180-186.
41. Jansen N.C., Kingma A., Schuitema A., Bouma A., Veerman A.J., Kamps W.A.: Neuropsychological outcome in chemotherapy-only-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2008; 26(18): 3025-3030.
42. Spiegler B.J., Kennedy K., Maze R., Greenberg M.L., Weitzman S., Hitzler J.K., Nathan P.C.: Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol*. 2006; 24(24): 3858-3864.
43. Harila M.J., Winqvist S., Lanning M., Bloigu R., Harila-Saari A.H.: Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53(2): 156-161.
44. Mennes M., Stiers P., Vandenbussche E., Vercruyse G., Uyttebroeck A., De Meyer G., Van Cool S.W.: Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 44(5): 478-486.

45. Buizer A. I., de Sonnevile L. M., van den Heuvel-Eibrink M. M., Veerman A. J.: Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effect of treatment intensity. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45(3): 281-290.
46. Reddick W.E., Shan Z.Y., Glass J.O., Helton S., Xiong X., Wu S., Bonner M.J., Howard S.C., Christensen R., Khan R.B., Pui C.H., Mulhern R.K.: Smaller white-matter volumes are associated with larger deficits in attention and learning among long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006; 106(4): 941-949.
47. Reddick W.E., Conklin H.M.: Impact of acute lymphoblastic leukemia therapy on attention and working memory in children. *Expert Rev Hematol*. 2010; 3(6): 655-659.
48. Campbell L.K., Scaduto M., Van Slyke D., Niarhos F., Whitlock J.A., Compas B.E. Executive function, coping, and behavior in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr Psychol*. 2009 Apr; 34(3): 317-327.
49. Mahone E.M., Prahme M.C., Ruble K., Mostofsky S.H., Schwartz C.L.: Motor and perceptual timing deficits among survivors of childhood leukemia. *J Pediatr Psychol*. 2007; 32(8): 918-925.
50. Buizer A. I., De Sonnevile L. M., van den Heuvel-Eibrink M. M., Njikiktjien C., Veerman A. J.: Visuomotor control in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005; 11(5): 554-565.
51. Copeland D.R., Moore B.D. 3rd, Francis D.J., Jaffe N., Culbert S.J.: Neuropsychologic effects of chemotherapy on children with cancer: a longitudinal study. *J Clin Oncol*. 1996 Oct; 14(10): 2826-2835.

52. De Bellis M.D., Keshavan M.S., Beers S.R., Hall J., Frustaci K., Masalehdan A., Noll J., Boring A.M.: Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cereb Cortex* 2001; 11(6): 552-557.
53. Kane K.L.: The role of pediatric neuropsychological assessment in primary care practice. *Dis Mon.* 2007 Mar; 53(3): 184-187.
54. Bernstein J.H.: Developmental neuropsychological assessment. W: *Pediatric Neuropsychology: Research, Theory and Practice* (red. Yeates K.O., Ris M.D., Taylor H.G.). Guildford Press, New York 2000.
55. Stolarska U., Kaciński M.: Diagnoza neuropsychologiczna u dzieci. *Przeegl. Lek.* 2007, 64, 978-985.
56. White R.F.: Neuropsychological Assessments in Children from a Longitudinal Perspective for the National Children's Study. Fall 2004. W: <http://www.nationalchildrensstudy.gov>; dostęp: styczeń 2014.
57. Nęcka E.: Inteligencja. W: *Psychologia* (red. Strelau J.). Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2000.
58. Pąchalska M.: *Neuropsychologia kliniczna*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007.
59. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W.: *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, Oxford 2004.

60. Tomaszewska M., Markowska A., Borkowska A. Test Stroopa – wartość diagnostyczna w psychiatrii. *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2010; 5(1): 35–41.
61. Piskunowicz M., Bieliński M., Zgliński A., Borkowska A.: Testy fluencji słownej - zastosowanie w diagnostyce neuropsychologicznej. *Psychiatr. Pol.* 2013; 47(3): 475-485.
62. Gugąła M., Łojek E., Lipczyńska-Łojkowska W., Bochyńska A., Sawicka B., Sienkiewicz-Jarosz H.: Przegląd metod neuropsychologicznych służących do diagnozy łagodnych zaburzeń poznawczych. *Postępy Psychiatr Neurol*, 2007; 16(1): 81-85.
63. Talarowska M., Florkowski A., Zboralski K., Gałęcki P.: Wykonanie Testu Pamięci Wzrokowej Bentona oraz Wzrokowo-Motorycznego Testu Gestalt Lauretty Bender przez osoby z depresją i organicznymi zaburzeniami depresyjnymi. *Psychiatr Pol*, 2011 Jul-Aug; 45(4): 495-504.
64. Stetkiewicz-Lewandowicz A., Borkowska A.: Badania neuropsychologiczne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. *Psychiatr Pol.* 2013 Jan-Feb; 47(1): 5-16.
65. Pawełczyk A., Pawełczyk T.: Metody neuropsychologicznej oceny deficytów poznawczych w schizofrenii – przegląd narzędzi oraz wybrane aspekty metodologiczne ich zastosowania. *Psychiatr. Psychol. Klin.* 2007; 7(4): 182-197.
66. Matczak A., Piotrowska A., Ciarkowska W.: Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dzieci – Wersja Zmodyfikowana (WISC-R). Podręcznik. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, Warszawa 2008.
67. Krasowicz-Kupis G., Wiejak K.: Skala Inteligencji Wechslera dla Dzieci (WISC-R) w praktyce psychologicznej. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2006: 35-73.

68. Hornowska E.: Skala Inteligencji w świetle wybranych teorii inteligencji. [W:] Skale Inteligencji dla Dorosłych Davida Wechslera WAIS-R oraz WAIS-III. Wydawnictwo Naukowe „Scholar”, Warszawa 2004: 138-142.
69. Siedlecki T., Kowalski H.: Rezonans magnetyczny. [W:] Radiologia. Diagnostyka obrazowa Rtg, TK, USG, MR i radioizotopy (red. Pruszyński B.). PZWL, Warszawa 2003: 29-49.
70. Walker R., Barlogie B., Haessler J., Tricot G., Anaissie E., Shaughnessy J.D. Jr, Epstein J., van Hemert R., Erdem E., Hoering A., Crowley J., Ferris E., Hollmig K., van Rhee F., Zangari M., Pineda-Roman M., Mohiuddin A., Yaccoby S., Sawyer J., Angtuaco E.J.: Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 20; 25(9): 1121-1128.
71. Szewczyk P., Guziński M., Sąsiadek M.: Zastosowanie obrazowania dyfuzji rezonansu magnetycznego (DWI) w różnicowaniu świeżych i przewlekłych zmian niedokrwiennych — opis przypadku. *Udar Mózgu* 2008; 10(1): 49–54.
72. Kułak W.: Badania wolumetryczne i dyfuzji rezonansu magnetycznego w neurologii dziecięcej. *Neurol Dziec.* 2009; 18(35): 17-22.
73. Simone J.V.: History of the treatment of childhood ALL: a paradigm for cancer cure. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006; 19(2): 353-359.
74. Pui C.H., Thiel E.: Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncol.* 2009 Aug; 36(4 Suppl 2): S2-S16.

75. Pui C.H., Howard S.C.: Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol.* 2008 Mar; 9(3): 257-268.
76. Walsh K. *Neuropsychologia kliniczna*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2000.
77. Frank M.J., Seeberger L.C., O'reilly R.C.: By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science.* 2004 Dec 10; 306(5703): 1940-1943.
78. Brown L.L., Schneider J.S., Lidsky T.I.: Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol.* 1997 Apr; 7(2): 157-163.
79. Picconi B., Pisani A., Barone I., Bonsi P., Centonze D., Bernardi G., Calabresi P.: Pathological synaptic plasticity in the striatum: implications for Parkinson's disease. *Neurotoxicology.* 2005 Oct; 26(5): 779-783. Epub 2005 May 31.
80. Elalfy M., Ragab I., Azab I., Amin S., Abdel-Maguid M.: Neurocognitive outcome and white matter anisotropy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors treated with different protocols. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Mar; 31(2): 194-204.
81. Pääkkö E., Harila-Saari A., Vanionpää L., Himanen S., Pyhtinen J., Lanning M. White matter changes on MRI during treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: correlation with neuropsychological findings. *Med Pediatr Oncol.* 2000 Nov; 35(5): 456-461.
82. Cummings J.L., Mega M.S.: *Neuropsychiatry*. Urban & Partner, Wrocław 2003.

83. Monje M., Thomason M.E., Rigolo L., Wang Y., Waber D.P., Sallan S.E., Golby A.J. Functional and structural differences in the hippocampus associated with memory deficits in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb; 60(2): 293-300.
84. Monje M.L., Vogel H., Masek M., Ligon K.L., Fisher P.G., Palmer T.D.: Impaired human hippocampal neurogenesis after treatment for central nervous system malignancies. *Ann Neurol*. 2007 Nov; 62(5): 515-520.
85. Hill D.E., Ciesielski K.T., Hart B.L., Jung R.E.: MRI morphometric and neuropsychological correlates of long-term memory in survivors of childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Jun; 42(7): 611-617.
86. Laskowska I., Gorzelańczyk E.J.: Rola jąder podstawy w regulacji procesów poznawczych. *Neuropsychiatr Neuropsychol*. 2009; 4(1): 26 – 35.
87. Connor J.R., Menzies S.L. Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *Glia*. 1996 Jun; 17(2): 83-93.
88. Quinn C.T., Griener J.C., Bottiglieri T., Hyland K., Farrow A., Kamen B.A. Elevation of homocysteine and excitatory amino acid neurotransmitters in the CSF of children who receive methotrexate for the treatment of cancer. *J Clin Oncol*. 1997 Aug; 15(8): 2800-2806.
89. Krull K.R., Brinkman T.M., Li C., Armstrong G.T., Ness K.K., Srivastava D.K., Gurney J.G., Kimberg C., Krasin M.J., Pui C.H., Robison L.L., Hudson M.M.: Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10; 31(35): 4407-4415.

90. Schatz J., Kramer J.H., Ablin A., Matthay K.K.: Processing speed, working memory, and IQ: a developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. *Neuropsychology*. 2000 Apr; 14(2): 189-200.
91. Squire L.R., Zola-Morgan S.: The medial temporal lobe memory system. *Science*. 1991 Sep 20; 253(5026): 1380-1386.
92. Dickerson B.C., Salat D.H., Greve D.N., Chua E.F., Rand-Giovannetti E., Rentz D.M., Bertram L., Mullin K., Tanzi R.E., Blacker D., Albert M.S., Sperling R.A.: Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*. 2005 Aug 9; 65(3): 404-411.
93. Waber D.P., Gioia G., Paccia J., Sherman B., Dinklage D., Sollee N., Urion D.K., Tarbell N.J., Sallan S.E. Sex differences in cognitive processing in children treated with CNS prophylaxis for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Psychol*. 1990 Feb; 15(1): 105-122.
94. Brzezińska A.I., Nowotnik A.: Funkcje wykonawcze a funkcjonowanie dziecka w środowisku przedszkolnym i szkolnym. *Edukacja* 2012; 1(117), 61-74.
95. Fuster J.M.: Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol*. 2002 Mar-Jun; 31(3-5): 373-385.
96. Ciesielski K.T., Lesnik P.G., Benzel E.C., Hart B.L., Sanders J.A.: MRI morphometry of mamillary bodies, caudate nuclei, and prefrontal cortices after chemotherapy for childhood leukemia: multivariate models of early and late developing memory subsystems. *Behav Neurosci*. 1999 Jun; 113(3): 439-450.

97. Vlachá V., Eliopoulou M., Haidas S., Beratis N.G.: Correlation of cerebrospinal fluid beta-glucuronidase activity with plasma methotrexate concentrations in leukemic children receiving high-dose methotrexate. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Apr; 42(4): 350-356.
98. Surtees R., Clelland J., Hann I.: Demyelination and single-carbon transfer pathway metabolites during the treatment of acute lymphoblastic leukemia: CSF studies. *J Clin Oncol*. 1998 Apr; 16(4): 1505-1511.
99. Millot F., Dhondt J.L., Mazingue F., Mechinaud F., Ingrand P., Guilhot F.: Changes of cerebral biopterin and biogenic amine metabolism in leukemic children receiving 5 g/m² intravenous methotrexate. *Pediatr Res*. 1995 Feb; 37(2): 151-154.
100. Biała G.: Pamięć a uzależnienia lękowe: rola kalcyneuryny i hipokampa. *Postepy Hig Med. Dosw*. 2007; 61: 199-203.
101. Nestler E.J.: Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol. Learn. Mem*. 2002; 78: 637–647.
102. Royall D. R., Lauterbach E. C., Cummings J. L., Reeve A., Rummans T. A., Kaufer D. I., LaFrance W. C. Jr, Coffey C. E. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. 2002, 14(4), 377-405.
103. Olzak M., Walecki P., Gorzelańczyk E.J.: Związek funkcji wykonawczych i funkcjonowania ruchowego – podłoże biologiczne. *Episteme*. 2010; 11: 385–448.

104. Monchi O., Petrides M., Petre V., Worsley K., Dagher A.. Wisconsin Card Sorting Revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J. Neurosci.* 2001; 21(19): 7733-7741.

105. Ghazanfar A.A.: Language evolution: neural differences that make a difference. *Nature Neuroscience.* 2008; 11: 382-384.

10. SPIS TABEL I RYCIN

Tabela 1. Stratyfikacja do grup ryzyka według programu ALL IC-BFM 2002 (opracowanie własne)	11
Tabela 2. Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci według ALL IC-BFM 2002	14
Tabela 3. Wskazania i dawki napromienienia OUN według programu ALL IC-BFM 2002 (opracowanie własne)	17
Tabela 4. Dawki leków stosowanych w leczeniu dokanałowym w zależności od wieku pacjenta	31
Tabela 5. Zasady profilaktyki OUN według programu ALL IC-BFM 2002	32
Tabela 6. Wyniki analizy wolumetrycznej wybranych struktur mózgowych w grupach badanych oraz w grupie kontrolnej	59
Tabela 7. Wyniki względnej objętości struktur podkorowych w grupach badanych oraz w grupie kontrolnej	61
Tabela 8. Wyniki Skali Inteligencji Wechslera uzyskane w grupach badanych oraz w grupie kontrolnej	63
Tabela 9. Porównanie uzyskanych wyników IQ oraz wskaźnika VCI, PRI, PSI pomiędzy porównywanymi grupami	64
Tabela 10. Wyniki Testu Pamięci Wzrokowej Bentona w poszczególnych grupach	66

Tabela 11. Podsumowanie wyników Testu fluencji słownej w grupach badanych i grupie kontrolnej	68
Tabela 12. Porównanie uzyskanych wyników Testu fluencji słownej w poszczególnych grupach	69
Tabela 13. Podsumowanie wyników Testu 15 słów Reya w poszczególnych grupach	71
Tabela 14. Porównanie wyników Testu 15 słów Reya w grupach badanych i grupie kontrolnej	72
Tabela 15. Analiza statystyczna Testu Sortowania Kart z Wisconsin	74
Tabela 16. Podsumowanie wyników Testu Stroopa	76
Tabela 17. Podsumowanie wyników uzyskanych w Teście Rysowania Zegara	78
Tabela 18. Podsumowanie oceny neuropsychologicznej poszczególnych kategorii poznawczych	83
Tabela 19. Analiza regresji liniowej pomiarów wolumetrycznych struktur podkorowych i objętości całego mózgowia z oceną wybranych funkcji poznawczych	86
Rycina 1. Schemat programu terapeutycznego ALL IC-BFM 2002	12
Rycina 2. Schemat rekrutacji do badania	34
Rycina 3. Segmentacja struktur mózgowych za pomocą automatycznej metody FAST z programu FSL	38

Rycina 4. Wizualizacja kory mózgu dla oceny objętości mózgowia	39
Rycina 5. Wizualizacja komór i struktur podkorowych mózgu	40
Rycina 6 Średnie objętości wzgórza w badanych grupach	52
Rycina 7. Średnie objętości hipokampa w badanych grupach	53
Rycina 8. Średnie objętości ciała migdałowatego w badanych grupach	54
Rycina 9. Średnie objętości jądra ogoniastego w badanych grupach	55
Rycina 10. Średnie objętości skorupy w badanych grupach	56
Rycina 11. Średnie objętości gałki bladej w badanych grupach	57
Rycina 12. Średnie objętości jądra półleżącego w badanych grupach	58
Rycina 13. Krzywe uczenia się w poszczególnych grupach	73