

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΜΣ «Κλινική Παιδιατρική και Νοσηλευτική - Έρευνα»

Διπλωματική Εργασία

«Τα γνωστικά προβλήματα στα παιδιά που επέζησαν μετά τη θεραπεία της λευχαιμίας»

Βρύση Βασιλική

Αθήνα 2020

Στοιχεία Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας

Όνοματεπώνυμο: Βρύση Βασιλική

Ηλεκτρονικό Ταχυδρομείο: vasia_vrissi@yahoo.gr

Τριμελής Επιτροπή:

Ευάγγελος Δούσης, Επίκουρος Καθηγητής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής (Επιβλέπων Καθηγητής)

Μοσχόβη Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας-
Ογκολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Κουτελέκος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	5
Γενικό Μέρος	6
Εισαγωγή	6
1. Λευχαιμία.....	8
1.1 Τύποι Λευχαιμίας.....	8
1.1.1 Ταξινόμηση λεμφοβλαστικής λευχαιμίας.....	10
1.1.2 Ταξινόμηση μυελοειδούς λευχαιμίας	12
1.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία Λευχαιμίας	13
1.3 Αιτιολογία Λευχαιμίας	16
1.4 Παθοφυσιολογία Λευχαιμίας	18
1.4.1 Παθοφυσιολογία ΟΛΛ	18
1.4.2 Παθοφυσιολογία μυελοειδούς λευχαιμίας.....	20
1.5 Θεραπεία Λευχαιμίας.....	21
1.6 Επιζώντες της Λευχαιμίας στην Παιδική Ηλικία	26
2. Γνωστικές επιπτώσεις επιζώντων της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας	28
2.1 Γνωστικές Επιπτώσεις.....	28
2.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία.....	32
2.3 Αιτιολογία - Παθοφυσιολογία	35
2.4 Παράγοντες Κινδύνου	37
2.5 Ποιότητα ζωής επιζώντων λευχαιμίας στην παιδική ηλικία	38
2.6 Κλινικές Εκδηλώσεις	39
2.7 Επιπτώσεις στη καθημερινότητα	40
2.7 Θεραπευτικές Προσεγγίσεις	43
2.8 Προγράμματα Φροντίδας Επιζώντων	45
Ειδικό Μέρος	48
3. Σκοπός	48

4. Δείγμα.....	48
5. Μεθοδολογία.....	48
6. Αποτελέσματα.....	50
7. Συμπεράσματα	81
8. Περιορισμοί.....	81
Abstract.....	82
9. Βιβλιογραφία.....	83

Περίληψη

Εισαγωγή: Μία από τις πιο συχνές μακροχρόνιες και καθυστερημένες επιπτώσεις που μπορούν να εμφανίσουν επιζώντες με λευχαιμία είναι οι επιπτώσεις στη μάθηση (γνωστικές επιπτώσεις).

Σκοπός: της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση των παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων των επιζώντων της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας

Υλικό-μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από 20-03-2020 έως 30-06-2020, με αναζήτηση άρθρων με τη χρήση λέξεων κλειδιών: «leukemia, leukaemia, cognitive, neurocognitive, deficits, learning, problems, attention, memory, executive dysfunction, survivors» σε διεθνείς βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων (Medline, PubMed, Scopus, Embase, Cochrane Library). Κριτήρια εισαγωγής ενός άρθρου στη μελέτη ήταν: 1. Να είναι γραμμένο στην αγγλική γλώσσα, 2. Να είναι απολύτως σχετικό με το θέμα της μελέτης, 3. Το δείγμα του να αφορά επιζώντες της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας, 4. Να είναι δημοσιευμένο από το 2001-2020, 5. Να είναι δημοσιευμένο σε έγκυρο επιστημονικό περιοδικό, 6. Το άρθρο να αφορά κλινική ή περιγραφική μελέτη.

Αποτελέσματα: Από το σύνολο των 726 που προέκυψαν κατά την αναζήτηση των άρθρων, στην ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 14 άρθρα. Επτά μελέτες αφορούσαν στην αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων με χορήγηση φαρμάκων (μεθυλφαινιδάτη – MPH ή αυξητική ορμόνη) και οι υπόλοιπες σε παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων χωρίς τη χορήγηση φαρμάκων. Η χορήγηση MPH φαίνεται ότι επιδρά θετικά και βελτιώνει σημαντικά τα γνωστικά ελλείματα στους επιζώντες από λευχαιμία παιδικής ηλικίας, σε αντίθεση με την αυξητική ορμόνη, όπου φαίνεται να μην έχει θετική επίδραση. Όσον αφορά τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις, η εκπαίδευση ή/και η υποστήριξη ή/και η συμβουλευτική φαίνεται σε κάποιες μελέτες ότι επιδρούν θετικά στη βελτίωση των γνωστικών προβλημάτων, ενώ σε κάποιες άλλες υπάρχουν συγκρατημένα αποτελέσματα

Συμπεράσματα: Η βελτίωση των γνωστικών προβλημάτων παιδιών επιζώντων της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση MPH και με μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, όπως εκπαίδευση, υποστήριξη και συμβουλευτική.

Γενικό Μέρος

Εισαγωγή

Η οξεία λευχαιμία στην παιδική ηλικία είναι ο πιο κοινός καρκίνος σε παιδιά και αντιπροσωπεύει το 31% όλων των καρκίνων. Κάθε χρόνο στις ΗΠΑ διαγιγνώσκονται περίπου 3.250 νέες περιπτώσεις οξείας λευχαιμίας (Wiemels, 2012). Οι λευχαιμίες ανάλογα με το είδος του αιμοποιητικού κυττάρου που προσβάλλεται, διακρίνονται σε λεμφοβλαστικές/λεμφοκυτταρικές και μυελογενείς/μυελοκυτταρικές (An et al., 2017)

Τα τελευταία χρόνια, το ποσοστό επιβίωσης της παιδικής Οξείας Λεμφοβλαστικής Λευχαιμίας (ΟΛΛ), έχει βελτιωθεί σημαντικά με την 5ετή επιβίωση να φθάνει στο 80% περίπου, αν και είναι συχνά λιγότερο από 35% στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η μακροπρόθεσμη τοξικότητα και τα λειτουργικά προβλήματα καθίστανται σημαντικά στην παρακολούθηση των επιζώντων λευχαιμίας παιδικής ηλικίας, λόγω αυτής της βελτίωσης του ποσοστού επιβίωσης (Hassab et al, 2015).

Νέα φάρμακα και νέες χρήσεις για τα υπάρχοντα φάρμακα, καθώς και βελτιώσεις στην ακτινοθεραπεία, στη θεραπεία βλαστοκυττάρων και νέες τεχνικές μεταμόσχευσης, έχουν βελτιώσει σημαντικά τα ποσοστά θεραπείας και τις περιόδους ύφεσης σε παιδιά με λευχαιμία. Οι μακροχρόνιες και οι καθυστερημένες επιπτώσεις για τους επιζώντες της παιδικής λευχαιμίας που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν επιπτώσεις στη μάθηση (γνωσιακές επιπτώσεις), στη φυσική ανάπτυξη και στη ψυχολογική ανάπτυξη.

Οι γνωστικές επιπτώσεις επηρεάζουν τη σκέψη, τη μάθηση και μνήμη. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα παιδιά με ΟΛΛ παιδικής ηλικίας που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με χημειοθεραπεία, παρουσιάζουν νευρογνωστική εξασθένηση στους τομείς του συνολικού πηλίκου νοημοσύνης (IQ), της μνήμης εργασίας, της προσοχής, της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, της ταχύτητας λεπτών κινήσεων, του οπτικού, λεκτικού και του IQ επίδοσης, της επίλυσης προβλημάτων και της διαδοχικής συλλογιστικής (Duffner et al, 2014). Ως αποτέλεσμα αυτών των επιπτώσεων, τα παιδιά που πλήττονται, συχνά αντιμετωπίζουν δυσκολίες την ανάγνωση και στα μαθηματικά. Άλλα κοινά προβλήματα περιλαμβάνουν οργανωτικά ζητήματα και δυσκολίες στην κατανόηση (Leukemia & Lymphoma Society, 2013).

Η εμφάνιση γνωστικών προβλημάτων, ωστόσο, σχετίζεται με μειωμένη ποιότητα ζωής. Σε μια μελέτη που αξιολόγησε τη συμβολή της νευρογνωστικής δυσλειτουργίας στη ποιότητα ζωής, το 25% των περιλαμβανομένων επιζώντων της ΟΛΛ βρέθηκαν κάτω

από το όριο για κακή ψυχοκοινωνική ποιότητα ζωής. Επιπλέον, 14% από αυτούς είχαν κακή φυσική ποιότητα ζωής (Kunin-Batson et al, 2014). Για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων επιζώντων παιδικής λευχαιμίας χρησιμοποιούνται διάφορες προσεγγισίες, φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές.

Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση των παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων των επιζώντων της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας.

1. Λευχαιμία

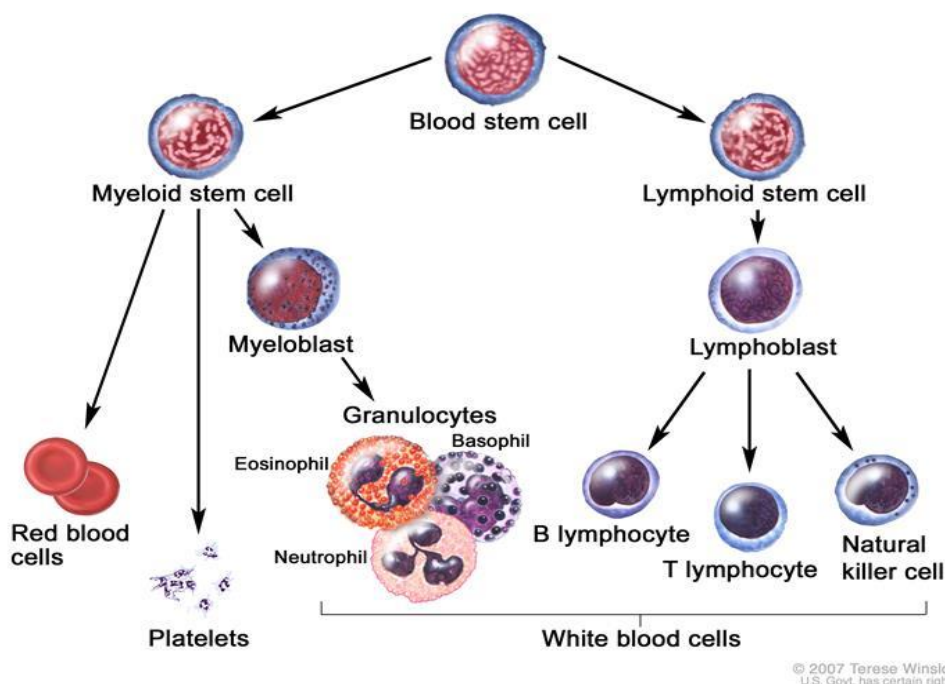
1.1 Τύποι Λευχαιμίας

Η λευχαιμία είναι νόσος του αίματος και του μυελού των οστών και συνήθως εξελίσσεται γρήγορα εάν παραμείνει χωρίς θεραπεία. Σε ένα υγιές παιδί, ο μυελός των οστών παράγει βλαστοκύτταρα ή ανώριμα κύτταρα αίματος που μετατρέπονται σε ώριμα κύτταρα του αίματος με την πάροδο του χρόνου. Υπάρχουν δύο είδη βλαστικών κυττάρων του αίματος: τα μυελοειδή βλαστοκύτταρα και τα λεμφοειδή βλαστοκύτταρα. Τα μυελοειδή βλαστοκύτταρα ωριμάζουν σε ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, και μυελοβλάστες, οι οποίοι στη συνέχεια γίνονται κοκκιοκύτταρα (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων). Τα λεμφοειδή βλαστοκύτταρα εξελίσσονται σε λεμφοβλάστες, τα οποία ωριμάζουν περαιτέρω σε έναν από τους τρεις τύπους λεμφοκυττάρων, τα λεμφοκύτταρα των λευκών αιμοσφαιρίων, τα T-λεμφοκύτταρα ή τα φυσικά δολοφόνα κύτταρα (natural killer cells-NKC) (National Cancer Institute, 2016).

Η λευχαιμία διακρίνεται σε οξεία (ταχέως εξελισσόμενη) και χρόνια (βραδέως εξελισσόμενη). Η οξεία λευχαιμία προκαλείται από την ταχεία αύξηση των ανώριμων κυττάρων (βλαστών) στον μυελό των οστών, με αποτέλεσμα ο μυελός να μην μπορεί να παράγει υγιή κύτταρα. Τα λευχαιμικά κύτταρα κατόπιν εξέρχονται από τον μυελό των οστών στην κυκλοφορία και δύνανται να εγκατασταθούν σε άλλες περιοχές και όργανα του σώματος (λεμφαδένες, σπλήνας, ήπαρ). Η χρόνια λευχαιμία χαρακτηρίζεται από την υπέρμετρη παραγωγή σχετικά ώριμων λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία όμως δεν είναι φυσιολογικά και χρειάζεται αρκετό χρονικό διάστημα μέχρις ότου αναπτυχθούν (Kaplan, 2019).

Παράλληλα, οι λευχαιμίες μπορούν να διαχωριστούν με βάση το είδος του αιμοποιητικού κυττάρου που προσβάλλεται, δηλαδή ανάλογα με την κυτταρική προέλευσή τους (λεμφική ή μυελική σειρά). Σε αυτήν την περίπτωση οι λευχαιμίες διακρίνονται σε λεμφοβλαστικές/λεμφοκυτταρικές και μη-λεμφοβλαστικές, δηλαδή μυελογενείς/μυελοκυτταρικές (An et al., 2017). Συνεπώς, υπάρχουν τέσσερις κύριοι υποτύποι λευχαιμίας: η οξεία λεμφοβλαστική (ΟΛΛ) (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL), η οξεία μυελογενής (ΟΜΛ) (Acute Myelogenous Leukemia, AML), η χρόνια λεμφοβλαστική (ΧΛΛ) (Chronic Lymphoblastic Leukemia, CLL) και η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ) (Chronic Myelogenous Leukemia, CML). Η οξεία

λεμφοβλαστική λευχαιμία είναι ο πιο συνηθής υποτύπος, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 80% των περιπτώσεων. Δεύτερη σε συχνότητα είναι η οξεία μυελογενής λευχαιμία, ενώ οι χρόνιες λευχαιμίες είναι πιο σπάνιες στα παιδιά και εμφανίζονται κυρίως σε ενήλικες (Kaplan, 2019).



Εικόνα 1: Ανάπτυξη κυττάρων αίματος. Διαφορετικές οικογένειες κυττάρων αίματος και ανοσοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των T και B λεμφοκυττάρων, διαφοροποιούνται από ένα κοινό βλαστοκύτταρο, ανατύπωση από NCI, 2016

Η ανάπτυξη της ΟΛΛ συνεπάγεται μια σειρά γενετικών αλλαγών που αφορούν τα γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική ανάπτυξη, τη διαίρεση, τον πολλαπλασιασμό και το θάνατο των λεμφοειδών βλαστοκυττάρων ή την μετατροπή σε T ή B-λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενός μη φυσιολογικού κυττάρου. Εάν επιβιώσει ένα μη φυσιολογικό κύτταρο, αρχίζει η κλωνοποίησή του και κατά συνέπεια αναπτύσσεται η λευχαιμία. Οι μη φυσιολογικοί λεμφοβλάστες συνεχίζουν να διαιρούνται και να πολλαπλασιάζονται, αλλά ποτέ δεν διαφοροποιούνται σε σωστά λεμφοκύτταρα, γίνονται κύτταρα λευχαιμίας. Τα κύτταρα λευχαιμίας δεν λειτουργούν όπως τα φυσιολογικά λεμφοκύτταρα και δεν είναι σε θέση να πολεμήσουν αποτελεσματικά τις λοιμώξεις. Επιπλέον, καθώς ο αριθμός των κυττάρων λευχαιμίας αυξάνεται στο αίμα και στο μυελό των οστών, απομένει λιγότερος διαθέσιμος χώρος για υγιή λευκά

αιμοσφαίρια, ερυθρά αιμοσφαίρια, και αιμοπετάλια. Αυτό συχνά οδηγεί σε λοίμωξη, αναιμία και μη φυσιολογική αιμορραγία (Bhojwani et al, 2015).

Υπάρχουν πολλές υποομάδες στην ΟΛΛ και ΟΜΛ. Αυτές οι υποομάδες έχουν μεταβλητά βιολογικά χαρακτηριστικά, προγνώσεις και θεραπευτικές αγωγές. Τα παιδιά παρουσιάζουν γενικά συμπτώματα που σχετίζονται με κυτταροπενίες ή λευχαιμική διήθηση του μυελού των οστών. Μπορούν επίσης να εμπλακούν και άλλα όργανα, όπως ο σπλήνας, το ήπαρ, οι όρχεις και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Με τη σύγχρονη, προσαρμοσμένη στον κίνδυνο θεραπεία, τα περισσότερα παιδιά θεραπεύονται από την ασθένειά τους. Παρά τις επιτυχίες αυτές, η υποτροπή εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα (Kaplan, 2019).

1.1.1 Ταξινόμηση λεμφοβλαστικής λευχαιμίας

Έχει από καιρό αναγνωριστεί ότι η ΟΛΛ είναι μια βιολογικά ετερογενής ασθένεια. Η ταξινόμηση εξαρτάται από το χαρακτηρισμό των λευχαιμικών λεμφοβλαστών για τον προσδιορισμό της μορφολογίας, του ανοσοφαινοτύπου και των κυτταρογενετικών και μοριακών γενετικών χαρακτηριστικών. Η μορφολογία από μόνη της είναι συνήθως επαρκής για να εξακριβώσει τη διάγνωση, ωστόσο και τα άλλα χαρακτηριστικά επηρεάζουν σημαντικά την επιλογή της βέλτιστης θεραπείας και την πρόγνωση (Roganovic, 2013).

Μορφολογική Ταξινόμηση

Έχει προταθεί ένας αριθμός συστημάτων ταξινόμησης για την ταξινόμηση των λεμφοβλαστών μορφολογικά. Γενικά αποδεκτό είναι το σύστημα που πρότεινε η European French-American-British (FAB) Cooperative Working Group το 1976. Το σύστημα FAB ορίζει τρεις κατηγορίες λεμφοβλαστών. Οι L1 βλάστες είναι συνήθως μικρότεροι με λιγιστό κυτταρόπλασμα και δυσδιάκριτους πυρήνες. Οι βλάστες L2 είναι πλειομορφικά μεγαλύτερα κύτταρα με πιο άφθονο κυτταρόπλασμα και εμφανείς πυρήνες. Οι βλάστες τύπου L3 χαρακτηρίζονται από βαθύ βασεόφιλο κυτταρόπλασμα και κυτταροπλασματικό κενό και είναι μορφολογικά πανομοιότυποι με τα κύτταρα του λεμφώματος Burkitt που περιέχουν μετατοπίσεις myc. Περίπου το 85% των παιδιών με ΟΛΛ έχουν κυρίαρχη μορφολογία L1, 14% έχουν L2 και 1% έχει L3 (Roganovic, 2013).

Με εξαίρεση τον υποτύπο L3, αυτές οι διακρίσεις έχουν μικρή πρακτική αξία. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) συνέστησε την κατάργηση της ταξινόμησης

FAB και υποστήριξε τη χρήση της ανοσοφαινοτυπικής ταξινόμησης. Το 2001, ο ΠΟΥ υποδιαίρεσε τις περιπτώσεις σε πρόδρομα Β-κύτταρα, πρόδρομα Τ-κύτταρα και ώριμα Β-κύτταρα. Η ταξινόμηση του ΠΟΥ ενημερώθηκε το 2008 και έγινε αποδεκτή παγκοσμίως ως βασισμένη στην αναγνώριση διακριτών ασθενειών χρησιμοποιώντας μια διεπιστημονική προσέγγιση. Ενσωματώνει μορφολογικές, βιολογικές και γενετικές πληροφορίες σε μια λειτουργική ονοματολογία που έχει κλινική σημασία (Roganovic, 2013). Η ταξινόμηση αναθεωρήθηκε ξανά το 2016 (Arber et al, 2016).

Ανοσολογική Ταξινόμηση

Η ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν σε συγκεκριμένη κυτταρική επιφάνεια και κυτταροπλασματικά αντιγόνα έχει φέρει επανάσταση στη βιολογική ταξινόμηση της ΟΛΛ. Έχει αναγνωριστεί ότι οι ΟΛΛ υπότυποι αντιστοιχούν σε ξεχωριστό στάδιο ωρίμανσης λεμφοκυττάρων, αλλά τα λευχαιμικά κύτταρα συχνά εμφανίζουν εκτροπή έκφρασης αντιγόνου. Ως εκ τούτου, απαιτείται μια ομάδα αντισωμάτων για τη διαπίστωση και τη διάκριση μεταξύ των διαφορετικών ανοσολογικών υποκατηγοριών βλαστών. Τυπικά μοτίβα είναι: CD19 / CD22 / CD79a (B-lineage), CD7 / cytoplasmatic CD3 (T-lineage) και CD13 / CD33 / CD65 / MPO (myeloid) (Roganovic, 2013).

Το B-lineage ΟΛΛ αντιπροσωπεύει το 80% των ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας. Το CD10 εκφράζεται συνήθως στην κυτταρική επιφάνεια και αυτό το λευχαιμικό υποσύνολο αναφέρεται ως CALLA + ή κοινό ΟΛΛ. Οι λευχαιμίες Β-κυττάρων μπορούν να ταξινομηθούν περαιτέρω ως πρόιμα pre-B, pre-B, μεταβατικά pre-B και ώριμα Β. Τα ώριμα Β-κύτταρα ΟΛΛ, τα οποία αντιπροσωπεύουν μόνο το 1-3% των ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας θεωρούνται ως συνώνυμα με τον L3 μορφολογικό τύπο του FAB, και θα πρέπει να διαφοροποιείται από άλλους Β- lineage ΟΛΛ. Σε περιπτώσεις T-lineage ΟΛΛ μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με τα στάδια της φυσιολογικής ανάπτυξης των θυμοκυττάρων που μοιάζουν (πρώιμο, μεσαίο ή όψιμο θυμοκύτταρο), ή σε ορισμένες μελέτες ως pro-T, pre-T, cortical T ή ώριμο T (Roganovic, 2013). Η συν-έκφραση μυελοειδών αντιγόνων μπορεί να συμβεί σε διαφορετικούς τυπικούς λεμφοβλάστες στο 5% έως 30% της παιδικής ηλικίας ΟΛΛ. Οι λευχαιμίες μικτής γενεάς αντιπροσωπεύουν μια ετερογενή κατηγορία οξέων λευχαιμιών που έχουν διαφοροποιημένη δυσλειτουργία και διαθέτουν χαρακτηριστικά τόσο των προδρόμων κυττάρων λεμφοειδών όσο και μυελοειδών. Στη διφαινοτυπική λευχαιμία, ένας μοναδικός κυρίαρχος πληθυσμός βλαστών ταυτόχρονα εκφράζει ταυτόχρονα

λεμφοειδή και μυελοειδή αντιγόνα. Η διγραμμική ή δικλωνική λευχαιμία είναι οξεία λευχαιμία με δύο ξεχωριστούς πληθυσμούς βλαστών σε έναν ασθενή (Roganovic, 2013).

1.1.2 Ταξινόμηση μυελοειδούς λευχαιμίας

Στη δεκαετία του 1970, μια ομάδα Γάλλων, Αμερικανών και Βρετανών εμπειρογνομόνων λευχαιμίας διαίρεσε την ΟΜΛ σε υποτύπους, M0 έως M7, με βάση τον τύπο κυττάρου από την οποία αναπτύσσεται η λευχαιμία και πόσο ώριμα είναι τα κύτταρα. Αυτό βασίστηκε σε μεγάλο βαθμό στο πώς τα λευχαιμικά κύτταρα φαινόταν κάτω από το μικροσκόπιο. Οι υπότυποι M0 έως M5 ξεκινούν σε ανώριμες μορφές λευκών αιμοσφαιρίων. Το M6 AML ξεκινά σε πολύ ανώριμες μορφές ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ το M7 AML ξεκινά σε ανώριμες μορφές κυττάρων που δημιουργούν αιμοπετάλια.

Στην ταξινόμηση του ΠΟΥ, ο όρος «μυελοειδές» περιλαμβάνει όλα τα κύτταρα που ανήκουν στα κοκκιοκυτταρικά (ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα), μονοκυτταρικά/μακροφάγα, ερυθροειδή, μεγακαρυοκυτταρικά και ιστιοκύτταρα. Μορφολογικά, κυτοχημικά και/ή ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της γενεαλογίας των νεοπλαστικών κυττάρων και για την αξιολόγηση της ωρίμανσής τους. Το ποσοστό των βλαστών παραμένει ένα πρακτικό εργαλείο για την κατηγοριοποίηση των μυελοειδών νεοπλασμάτων και την αξιολόγηση της εξέλιξής τους. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, ένα μυελοειδές νεόπλασμα με 20% ή περισσότερες βλάστες σε δείγμα αίματος ή μυελού των οστών θεωρείται AML όταν εμφανίζεται *de novo*, εξέλιξη σε AML όταν εμφανίζεται στο περιβάλλον ενός προηγουμένως διαγνωσμένου μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (myelodysplastic syndrome, MDS) ή μυελοδυσπλαστικό/μυελοπολλαπλασιαστικό νεόπλασμα, ή μετασχηματισμός βλαστών σε προηγουμένως διαγνωσμένο μυελοπλαστικό νεόπλασμα (MPN). Σε ορισμένες περιπτώσεις που σχετίζονται με συγκεκριμένες γενετικές ανωμαλίες, η διάγνωση της AML μπορεί να γίνει ανεξάρτητα από τον αριθμό των βλαστών (Vardiman et al., 2009). Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα εμφανίζονται λιγότερο συχνά σε παιδιά από ό, τι σε ενήλικες και σχεδόν πάντα αντιπροσωπεύουν κλωνικές, προλευχαιμικές καταστάσεις που μπορεί να εξελιχθούν από σύνδρομα

συγγενούς ανεπάρκειας μυελού όπως η αναιμία Fanconi και το σύνδρομο Shwachman-Diamond (PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, 2002).

Για την περαιτέρω βελτίωση της έκβασης των ασθενών απαιτούνται βιολογικές μελέτες που αποσκοπούν στον εντοπισμό λευχαιμογόνων οδηγών ή/και σηματοδοτικών οδών που μπορούν να στοχευτούν άμεσα. Αυτό είναι απαραίτητο, καθώς η περαιτέρω εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) μπορεί να προκαλέσει υψηλότερη συχνότητα πρώιμων και όψιμων παρενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία. Εναλλακτικά, η έκβαση του ασθενούς μπορεί να βελτιωθεί βελτιώνοντας την ταξινόμηση της ομάδας κινδύνου και εντοπίζοντας ομοιόμορφες υποομάδες χρησιμοποιώντας (επι-) γενετικές και μοριακές παρεκκλίσεις, οι οποίες μπορεί επίσης να συμβάλουν στο σχεδιασμό στοχευμένης θεραπείας. Η αναγνώριση των εκτροπών και των συνοδευτικών μοριακών στόχων τους για το 15-20% των μη ταξινομημένων παιδιατρικών ασθενών με AML αποτελεί αντικείμενο πολλών συνεχιζόμενων βιολογικών μελετών. Οι μεταλλάξεις στην AML μπορούν να ταξινομηθούν σε κατηγορίες Τύπου I και Τύπου II. Οι εκτροπές τύπου I εμφανίζονται σε γονίδια που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των κυττάρων (π.χ. FLT3, KIT, NRAS και TP53), ενώ οι εκτροπές τύπου II οδηγούν σε μειωμένη διαφοροποίηση. Παραδείγματα αυτών είναι οι ρυθμίσεις PML-RARα, MLL και CBFβ-MYH11 (Obulkasim et al, 2017).

1.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία Λευχαιμίας

Ο καρκίνος των παιδιών και των εφήβων είναι σπάνιος, αν και τα συνολικά περιστατικά παιδικού καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων της ΟΛΛ, έχουν αυξηθεί από το 1975. Έχουν σημειωθεί όμως και θεαματικές βελτιώσεις στην επιβίωση σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο. Από το 1975 έως το 2010, η παιδική θνησιμότητα από καρκίνο μειώθηκε κατά περισσότερο από 50%. Την ίδια περίοδο από 60% σε περίπου 90% για τα παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών και από 28% έως περισσότερο από 75% για εφήβους ηλικίας 15 έως 19 ετών. Οι επιζώντες παιδικού και εφηβικού καρκίνου, απαιτούν στενή παρακολούθηση, διότι οι ανεπιθύμητες παρενέργειες του καρκίνου ή/και της θεραπείας μπορούν να παραμείνουν ή να αναπτυχθούν μήνες ή χρόνια μετά τη θεραπεία (National Cancer Institute, 2016).

Η οξεία λευχαιμία στην παιδική ηλικία είναι ο πιο κοινός καρκίνος σε παιδιά που αντιπροσωπεύουν το 31% όλων των καρκίνων και περίπου 3.250 νέες περιπτώσεις ετησίως στις ΗΠΑ (Wiemels, 2012). Οι βρεφικές λευχαιμίες (ηλικίας <1 ετών) εμφανίζονται κατά κύριο λόγο αναδιατάξεις γονιδίων 11q23 MLL και μπορεί να έχουν λεμφοκυτταρικά (προ-B), μυελοειδή ή μη διαφοροποιημένα χαρακτηριστικά. Η λευχαιμία μεταξύ των μικρών παιδιών (2-10 ετών) κυριαρχείται από έναν προ-B λεμφοκυτταρικό φαινότυπο, κυρίως τον υπότυπο cALL. Οι έφηβοι τείνουν να εμφανίζουν λευχαιμίες που μοιάζουν με ενήλικες, με αυξανόμενη συχνότητα μυελοειδών τύπων και εξαφάνιση του cALL με την αύξηση της ηλικίας (Wiemels, 2012).

Το ποσοστό επιβίωσης της παιδικής ΟΛΛ, έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια με την 5ετή επιβίωση να φθάνει στο 80% περίπου, αν και είναι συχνά λιγότερο από 35% στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η μακροπρόθεσμη τοξικότητα και τα λειτουργικά προβλήματα καθίστανται σημαντικά στην παρακολούθηση των επιζώντων λευχαιμίας παιδικής ηλικίας, λόγω αυτής της βελτίωσης του ποσοστού επιβίωσης (Hassab et al, 2015).

Η AML της παιδικής ηλικίας είναι πιο συχνή κατά τα πρώτα 2 χρόνια της ζωής και κατά τη διάρκεια των εφηβικών ετών. Στις ΗΠΑ, περίπου 730 άτομα κάτω των 20 ετών διαγιγνώσκονται με AML κάθε χρόνο. Κορίτσια και αγόρια κάθε φυλής είναι σχεδόν εξίσου πιθανό να προσβληθούν από την ασθένεια (American Cancer Society, 2020). Η επίπτωση AML κατά την παιδική ηλικία στις ΗΠΑ ήταν 7.7 περιπτώσεις ανά ένα εκατομμύριο παιδιά ηλικίας 0-14 ετών το 2005-2009 με κάποια ένδειξη αύξησης της συχνότητας με την πάροδο του χρόνου. Η επίπτωση κορυφώνεται σε βρέφη ηλικίας κάτω του ενός έτους με αναλογία 18.4 περιπτώσεις ανά ένα εκατομμύριο, μειώνεται σε 4.3 ανά εκατομμύριο για ηλικίες 5-9 ετών και αυξάνεται έως 7.7 ανά εκατομμύριο για παιδιά ηλικίας 10 έως 14 ετών. Μικρές διαφορές παρατηρούνται μεταξύ των φυλετικών/εθνοτικών ομάδων στις ΗΠΑ, με εξαίρεση ένα πιθανό αυξημένο ποσοστό στους κατοίκους της Χαβάης και πιθανώς υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ενός συγκεκριμένου υποτύπου AML, της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (APL), στα Ισπανόφωνα/Λατινόφωνα παιδιά (Puumala et al, 2013).

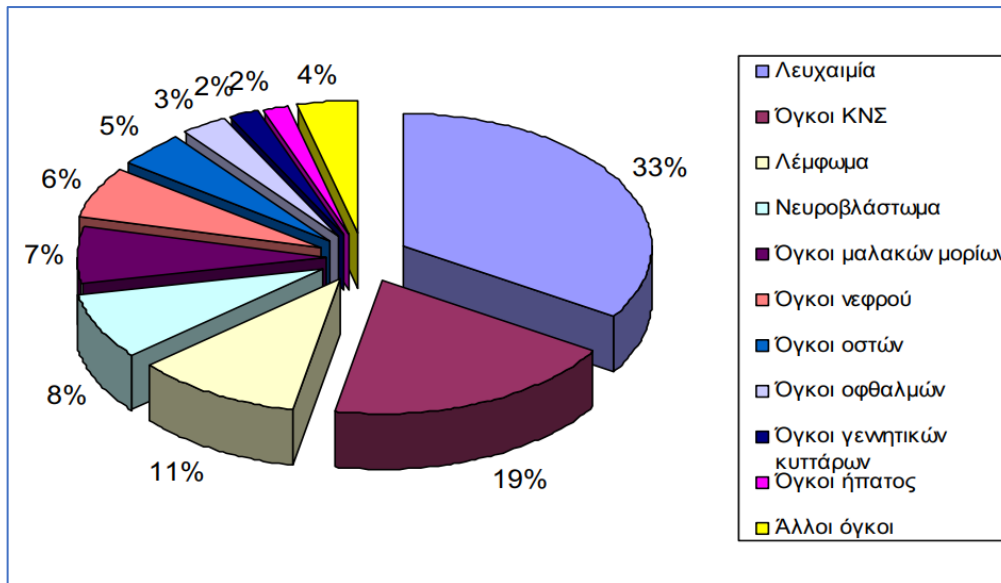
Η παγκόσμια επίπτωση AML της παιδικής ηλικίας ποικίλλει με την ετήσια τυποποιημένη αναλογία συχνότητας να κυμαίνεται από 2 ανά ένα εκατομμύριο παιδιών στο Κουβέιτ έως 14.4 ανά ένα εκατομμύριο παιδιών για τους Μαορί στη Νέα Ζηλανδία.

Οι διαφορές στα ποσοστά θα μπορούσαν είτε να οφείλονται σε διαφορές στην επίπτωση είτε στη διαθεσιμότητα των δεδομένων στα μητρώα καταγραφής. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στους Μαορί, στους κατοίκους της Χαβάης και των νησιωτών του Ειρηνικού πιθανόν οφείλεται σε κοινή γενετική προδιάθεση (Puumala et al, 2013).

Το πενταετές ποσοστό επιβίωσης για παιδιά <15 ετών κατά τη διάγνωση, για τη χρονική περίοδο 2002 – 2008, εκτιμήθηκε σε 64.3% στις ΗΠΑ. Οι υποτύποι AML έχουν πολύ διαφορετικές προγνώσεις το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης να κυμαίνεται από 22% έως 90%. Υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης παρατηρούνται σε παιδιά με APL (λόγω της ευαισθησίας στο all-trans-ρετινοϊκό οξύ και το τριοξειδίο του αρσενικού) και σε παιδιά με άλλες συγκεκριμένες μεταλλάξεις. Χαμηλότερη επιβίωση παρατηρείται σε παιδιά με μεταλλάξεις όπως FLT3-ITD, μονοσωμία 7, del 5q και κακή ανταπόκριση σε ασθένειες (Puumala et al, 2013).

Όσον αφορά την CML, η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση της είναι τα 60 έως 65 έτη είναι σπάνια σε παιδιά και εφήβους. Η CML αποτελεί το 2% όλων των λευχαιμιών σε παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών και το 9% όλων των λευχαιμιών σε εφήβους μεταξύ 15 και 19 ετών, με ετήσια συχνότητα 1 και 2.2 περιπτώσεων ανά εκατομμύριο σε αυτές τις 2 ηλικιακές ομάδες, αντίστοιχα (Hijiya et al, 2016).

Στην Ελλάδα, ο θάνατος από νεοπλασματική νόσο είναι η δεύτερη αιτία θανάτου σε παιδιά μεγαλύτερα του ενός έτους. Περίπου 300 παιδιά διαγνώσκονται ετησίως με καρκίνο, με το 40% όλων των παιδιατρικών καρκίνων να αφορούν τις αιματολογικές κακοήθειες (λευχαιμία, λέμφωμα) και το 33% όλων των καρκίνων της παιδικής ηλικίας να αφορούν τη λευχαιμία (Μανδάλα, 2018).



Σχήμα 1: Η συχνότητα του καρκίνου της παιδικής ηλικίας, ανατύπωση από Μανδάλια, 2018.

1.3 Αιτιολογία Λευχαιμίας

Η αιματοποίηση του εμβρύου και του παιδιού εμφανίζει ένα εξαιρετικά υψηλό ποσοστό κυτταρικής κινητικής (cellular kinetics) και ο σχηματισμός κυττάρων αίματος λαμβάνει χώρα μέσα σε διάφορα όργανα – το μεσόδερμα (aorta-gonad-mesonephros), ακολουθούμενη από το ήπαρ, τον σπλήνα και τελικά τον μυελό των οστών. Ο υψηλός βαθμός κυτταρικού πολλαπλασιασμού δημιουργεί μια κατάσταση κατά την οποία η διαταραχή μέσω περιβαλλοντικών προσβολών συμπεριλαμβανομένων των χημικών μπορεί να προκαλέσει μεταλλάξεις. Η επιδημιολογία των ειδικών για τη μετάλλαξη υποτύπων της λευχαιμίας έχει ξεκινήσει τις τελευταίες δεκαετίες. Τα παιδιά με μετατόπιση t(12, 21) TEL-AML1 έχουν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθούν από μητέρες που εκτέθηκαν σε χρώματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος δεν παρατηρήθηκε για άλλους κυτταρογενετικούς υποτύπους λευχαιμίας (Wiemels, 2012).

Η μόνη συνεπής και επιβεβαιωμένη περιβαλλοντική αιτία είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία από πηγές όπως η διαγνωστική απεικόνιση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή η έκθεση ατομικών βομβών κατά την παιδική ηλικία και την ενηλικίωση. Άλλοι ύποπτοι συντελεστές της λευχαιμογένεσης περιλαμβάνουν τη διατροφή της μητέρας και του παιδιού, το κάπνισμα των γονέων, τα φυτοφάρμακα, τα οικιακά χημικά και τους ανοσολογικούς τροποποιητές (Wiemels, 2012).

Όσον αφορά την ιονίζουσα ακτινοβολία, αποτελεί μία από τις λίγες εκθέσεις για τις οποίες έχει τεκμηριωθεί η αιτιώδης σχέση με την παιδική λευχαιμία, ιδιαίτερα την AML. Ο βαθμός κινδύνου εξαρτάται από την ηλικία, τη δόση της ακτινοβολίας, τη διάρκεια της ακτινοβολίας και τη διαφοροποίηση της έκθεσης. Η πιθανή επίδραση της έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία στα παιδιά μπορεί να συμβεί πριν τη σύλληψη, την εγκυμοσύνη ή τη μεταγεννητική περίοδο. Επιπλέον ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση του πατέρα προ-σύλληψης σε ιονίζουσα ακτινοβολία στο χώρο εργασίας σχετίζεται με τη λευχαιμία των παιδιών (Jin et al, 2016). Η έκθεση μετά τη γέννηση σε ιονίζουσα ακτινοβολία έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο παιδικής λευχαιμίας, κυρίως από εκρήξεις ατομικών βομβών του Β' Παγκοσμίου Πολέμου και ακτινοθεραπεία (ΑΚΤΘ) για καλοήθεις ασθένειες. Τα παιδιά και οι έφηβοι που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία 1Gray μετά τους βομβαρδισμούς είχαν αυξημένο κίνδυνο για λευχαιμία (RR = 7.1) και ανέπτυξαν λευχαιμία σε λιγότερο χρόνο σε σύγκριση με τους ενήλικες (Boice, 1996). Αρκετές μελέτες έχουν εντοπίσει αυξημένο κίνδυνο για παιδική λευχαιμία ή θάνατο λόγω λευχαιμίας που οφείλεται σε ΑΚΤΘ για καλοήθεις νόσους. Αυτός ο κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται με θεραπευτική ακτινοβολία για τη διεύρυνση του θύμου αδένου και την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (Belson et al, 2007).

Οι υδρογονάνθρακες είναι οργανικές ενώσεις που αποτελούνται κυρίως από άτομα άνθρακα και υδρογόνου. Παραδείγματα ενώσεων υδρογονανθράκων περιλαμβάνουν βενζίνη και τριχλωροαιθυλένιο. Οι υδρογονάνθρακες απαντώνται σε πολλά οικιακά και βιομηχανικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των χρωμάτων και των διαλυτών, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη διάλυση άλλων χημικών ουσιών. Τα χημικά, όπως οι υδρογονάνθρακες και τα φυτοφάρμακα είναι μια κοινή κατηγορία χημικών ουσιών που συνήθως συνδέονται με παιδική λευχαιμία. Μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ παιδικής λευχαιμίας και άμεσης έκθεσης σε αυτές τις χημικές ουσίες (π.χ. χρήση φυτοφαρμάκων στο σπίτι) καθώς και δευτερογενή έκθεση, όπως στα ρούχα των γονέων που φοριούνται σε μια επαγγελματική εργασία που χρησιμοποιούνται υδρογονάνθρακες και μεταφέρονται στο σπίτι για πλύσιμο (Jin et al., 2016). Το βενζόλιο είναι ένα γνωστό καρκινογόνο για τον άνθρωπο και έχει μια ισχυρή σχέση θετικής έκθεσης-απόκρισης με τη λευχαιμία, ιδιαίτερα την AML (Belson et al, 2007).

Από την άλλη, μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο για AML, ιδιαίτερα σε πολύ μικρά παιδιά που η μητέρα τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καταναλώνει αλκοόλ. Μία από τις πρώτες μελέτες, των Shu et al. (1996) εξέτασε την επίδραση της

κατανάλωσης αλκοόλ στον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας, ξεκινώντας 1 μήνα πριν και συνεχίζοντας καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο κίνδυνος για AML με μητρική κατανάλωση αλκοόλ (OR = 2,6, 95% CI, 1,4-5,1) ήταν σχεδόν διπλάσιος από όλους. Στην ίδια μελέτη, η κατανάλωση αλκοόλ από τον πατέρα πριν από τη σύλληψη δεν φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο (Shu et al, 1996).

Η χρήση καπνού από γονείς είναι ένας άλλος ύποπτος παράγοντας κινδύνου για λευχαιμία στην παιδική ηλικία που έχει λάβει μεγάλη προσοχή από τους ερευνητές. Τα τσιγάρα περιέχουν πολλά επιβλαβή συστατικά και η χρήση καπνού είναι γνωστό ότι προκαλεί μια ποικιλία καρκίνων σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένης της λευχαιμίας, τόσο μέσω άμεσης όσο και μέσω παθητικής έκθεσης. Ομοίως, υπάρχουν ενδείξεις ότι το κάπνισμα των γονέων μπορεί επίσης να σχετίζεται με τον κίνδυνο καρκίνου της παιδικής ηλικίας (Whitehead et al., 2016). Παράλληλα, η χρήση μαριχουάνας από τη μητέρα πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί με την παιδική ηλικία AML και ALL (Belson et al, 2007).

Όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες, τα παιδιά με σύνδρομο Down παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τόσο ΟΛΛ όσο και ΟΜΛ, με αθροιστικό κίνδυνο ανάπτυξης λευχαιμίας κατά 2,1% μέχρι την ηλικία των 5 ετών και κατά 2,7% μέχρι την ηλικία των 30 ετών. Περίπου 50-75% των περιπτώσεων οξείας λευχαιμίας σε παιδιά με σύνδρομο Down είναι ΟΛΛ και περίπου 2% έως 3% των παιδικών ΟΛΛ περιπτώσεων εμφανίζονται σε παιδιά με σύνδρομο Down. Ενώ η συντριπτική πλειονότητα των κρουσμάτων ΟΜΛ σε παιδιά με σύνδρομο Down συμβαίνουν πριν από την ηλικία των 4 ετών (μέση ηλικία, 1 έτος), η ΟΛΛ στα παιδιά με σύνδρομο Down έχει κατανομή ηλικίας παρόμοια με αυτή της ΟΛΛ σε παιδιά χωρίς σύνδρομο Down, με μέση ηλικία 3 έως 4 ετών (Möricke et al, 2008).

1.4 Παθοφυσιολογία Λευχαιμίας

1.4.1 Παθοφυσιολογία ΟΛΛ

Η ΟΛΛ προκαλείται από μια σειρά από επίκτητες γενετικές ανωμαλίες. Ο κακοήθης μετασχηματισμός εμφανίζεται συνήθως στο επίπεδο των πολυδύναμων βλαστοκυττάρων, αν και μερικές φορές ενέχει ένα δεσμευμένο βλαστοκύτταρο με πιο περιορισμένη ικανότητα για αυτοανανέωση. Ο μη φυσιολογικός πολλαπλασιασμός, η κλωνική επέκταση, η ανώμαλη διαφοροποίηση και η μειωμένη απόπτωση

(προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) οδηγούν στην αντικατάσταση των φυσιολογικών στοιχείων αίματος με κακοήθη κύτταρα (Gallegos-Arreola et al, 2013).

Η ΟΛΛ, προκαλείται ως αποτέλεσμα μίας διαδικασίας κακοήθους μετασχηματισμού ενός προγονικού λεμφοκυτταρικού κυττάρου στις γραμμές Β και Τ. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ο μετασχηματισμός επηρεάζει τα κύτταρα της γραμμής Β. Η λευχαιμία και άλλοι καρκίνοι μοιράζονται βιολογικά χαρακτηριστικά, όπως η κλωνικότητα. Οι μοριακές μεταβολές που απαιτούνται για την ανάπτυξη μιας κακοήθους νόσου είναι ένα σπάνιο φαινόμενο μεταξύ του μεγάλου αριθμού των στοχευόμενων κυττάρων που είναι ευαίσθητα σε αυτή την κατάσταση, με άλλα λόγια μια μόνο γενετική αλλαγή σπανίως είναι επαρκής για την ανάπτυξη κακοήθους όγκου. Αυτό σημαίνει ότι σε ένα μικρό ποσοστό ατόμων (1%) που αναπτύσσουν κακοήθη αιματολογική ασθένεια, πιθανώς μόνο σε 1 κύτταρο μεταλλάχθηκε ένα κρίσιμο γονίδιο για τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση προγονικών κυττάρων. Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν μια διαδοχική διαδικασία πολλαπλών σταδίων, μεταβολών σε πολλά ογκογονίδια, σε γονίδια καταστολής όγκων ή γονίδια microRNA σε καρκινογόνα κύτταρα (Gallegos-Arreola et al, 2013).

Τα περισσότερα από αυτά είναι γνωστά για την επίδραση ορισμένων μεταλλαγμένων γονιδίων της προέλευσης της λευχαιμίας, που προέρχονται από μελέτες μοριακής ιολογίας, στη γονιδιακή μεταμόλυνση και στη δημιουργία λευχαιμίας ή νίνο σε διαγονιδιακούς ποντικούς. Αυτές οι μελέτες βασίζονται σε ανασυνδυασμένες μεθόδους βακτηριακού DNA. Οι περισσότερες από τις μεταλλάξεις στη λευχαιμία αποκτώνται και εμφανίζονται στο προγονικό λεμφοειδή κύτταρο, ενώ λιγότερο συχνά (1% έως 5% της λευχαιμίας) τα μεταλλαγμένα γονίδια κληρονομούνται, αυτό συνεπάγεται αριθμητική ανωμαλία χρωμοσωμάτων, για παράδειγμα: τρισωμία 21.

Οι γενετικοί παράγοντες της οξείας λευχαιμίας έχουν μελετηθεί εκτενώς. Τα αποτελέσματα των μελετών της ανάλυσης γονιδιακής έκφρασης ολόκληρου του γονιδιώματος υψηλής ανάλυσης, των αλλοιώσεων του αριθμού των αντιγράφων του DNA, της απώλεια ετεροζυγωτικών επιγενετικών μεταβολών και της αλληλούχισης ολόκληρου του γονιδιώματος, επέτρεψαν την αναγνώριση νέων γενετικών αλλαγών, έτσι ώστε ουσιαστικά όλοι οι ασθενείς με ΟΛΛ μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με την ειδική γενετική ανωμαλία που φέρουν. Αυτές οι πληροφορίες έχουν αυξήσει τις γνώσεις μας για τη λευχαιμία, την πρόγνωση και έχουν χρησιμεύσει ως βάση για την ανάπτυξη της στοχευόμενης θεραπείας. Ωστόσο, η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο

οι γενετικές τροποποιήσεις συνεργάζονται για την πρόκληση του λευχαιμικού μετασχηματισμού παραμένει ασαφής (Gallegos-Arreola et al, 2013).

1.4.2 Παθοφυσιολογία μυελοειδούς λευχαιμίας

Η παθογένεση της AML περιλαμβάνει τον ανώμαλο πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση ενός κλωνικού πληθυσμού μυελοειδών βλαστικών κυττάρων. Θεωρείται ότι προκύπτει από τουλάχιστον δύο κατηγορίες συνεργαζόμενων γενετικών γεγονότων, γνωστών ως μοντέλο two-hit model της λευχαιμογένεσης. Οι μεταλλάξεις τύπου I έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη και ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των προ πολλαπλασιαστικών οδών του λευχαιμικού κυττάρου και συχνά περιλαμβάνουν ενεργοποίηση γονιδίων που αποτελούν μέρος των οδών μεταγωγής σήματος, όπως FLT3 (28% των περιπτώσεων), K/NRAS, TP53 και c- KIT (12, 8 και 4%, αντίστοιχα). Οι μεταλλάξεις τύπου II εμφανίζονται ως αποτέλεσμα γενετικών παρεκκλίσεων σε αιμοποιητικούς παράγοντες μεταγραφής που οδηγούν στην εξασθένιση της φυσιολογικής αιμοποιητικής διαφοροποίησης. Οι πιο συχνές κυτταρογενείς ανωμαλίες τύπου II στα παιδιά, που αντιπροσωπεύουν σχεδόν το ήμισυ όλων των παιδιατρικών περιπτώσεων AML είναι, t (8; 21) (q22; q22) στον παράγοντα δέσμησης πυρήνα AML (CBF-AML) και t (15; 17) (q; 22; q21) σε οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL). Άλλες μετατοπίσεις είναι συγκεκριμένες μόνο για παιδιά και σπάνια εντοπίζονται σε ενήλικες και αυτές περιλαμβάνουν t (1; 22) (p13; q13), t (7; 12) (q36; p13) και t (11; 12) (p15; p13). Οι μεταλλάξεις NPM1 και CEBPA, τύπου II, εντοπίζονται σε περίπου 27 και 6% των περιπτώσεων, αντίστοιχα, και υποδεικνύουν καλύτερη πρόγνωση. Επιπλέον, η ενισχυμένη φωσφορυλίωση τυροσίνης του μετατροπέα σήματος και ο ενεργοποιητής της μεταγραφής 3 (STAT3), που εμπλέκονται στη διέγερση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης, παρατηρείται σχεδόν στο 50% των περιπτώσεων AML και σημαίνει χειρότερη πρόγνωση. Όπως δηλώνεται από το two hit model της λευχαιμογένεσης, η παθογένεση του AML εξαρτάται από δύο κατηγορίες συνεργαζόμενων γενετικών συμβάντων. Παρά αυτές τις εξελίξεις στην παθογένεση της AML, απομένει να ανακαλυφθούν πολλά για τις ακριβείς επιπτώσεις που έχουν αυτές οι μεμονωμένες μεταλλάξεις στην ανάπτυξη της AML, ιδιαίτερα σε παιδιατρικούς ασθενείς (Derwich et al, 2018).

1.5 Θεραπεία Λευχαιμίας

Η κύρια θεραπεία για παιδιά με ΟΛΛ είναι η ΧΜΘ. Ενώ η ακτινοβολία είναι μια αποτελεσματική μέθοδος θεραπείας κατευθυνόμενης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η αποτελεσματικότητά της αντισταθμίζεται από γνωστές ανεπιθύμητες παρενέργειες, όπως η νευροτοξικότητα και η γνωστική δυσλειτουργία, και οι υψηλοί ρυθμοί πρόκλησης δευτερογενών νεοπλασμάτων. Έτσι, η χρήση της ακτινοβολίας περιορίζεται στο μικρό ποσοστό των ασθενών με ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Η ΧΜΘ είναι σημαντικά λιγότερο νευροτοξική από την κρανιακή ακτινοθεραπεία (cranial radiation therapy-CRT), αλλά έχει επίσης επιζήμιες επιδράσεις σε συγκεκριμένες νευρογνωστικές λειτουργίες, όπως οπτική επεξεργασία, οπτική-κινητική λειτουργία, προσοχή και εκτελεστική λειτουργία (Anderson & Kunin-Batson, 2009). Όλοι οι επιζώντες από ΟΛΛ παιδικής ηλικίας, εμφανίζουν διακριτές μακροχρόνιες νευρογνωστικές ελλείψεις μετά τη θεραπεία, ακόμη και απουσία θεραπείας με ακτινοβολία (Buizer et al, 2009).

Οι τύποι και οι δόσεις της χορηγούμενης ΧΜΘ εξαρτώνται από την κατάσταση κινδύνου του παιδιού. Η ΟΛΛ στα παιδιά μπορεί να ταξινομηθεί ως χαμηλού, κανονικού, υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου. Η διαστρωμάτωση κινδύνου προσδιορίζεται επί του παρόντος από αλγόριθμους που αξιολογούν γενετικές πληροφορίες όπως ανευπλοειδισμό (ανώμαλος αριθμός χρωμοσωμάτων σε ένα κύτταρο) και ορισμένες ανακατατάξεις γονιδιώματος, μαζί με την ηλικία κατά τη διάγνωση, τον αρχικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, την εμπλοκή του ΚΝΣ, την απόκριση σε ελάχιστη υπολειμματική νόσο (minimal residual disease-MRD) (μέτρηση των υπολειμμάτων λευχαιμικών κυττάρων στο αίμα και στο μυελό των οστών σε διαφορετικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τον προσδιορισμό της απόκρισης του παιδιού στη θεραπεία), και υποτύπο της ΟΛΛ. Αυτοί οι αλγόριθμοι έχουν βελτιωμένα αποτελέσματα, ενισχύοντας τη χρήση των εντατικών σκευασμάτων ΧΜΘ για να αποφευχθεί η υπο-και υπερβολική αγωγή των ασθενών και να περιοριστεί η χρήση της ακτινοβολίας (Hunger & Mullighan, 2015). Η ΧΜΘ αποτελείται από τρία στάδια: επαγωγή, ενοποίηση (αναφέρεται επίσης ως μετά την επαγωγή) και τη συντήρηση. Η ΧΜΘ επαγωγής διαρκεί γενικά 4-6 εβδομάδες και περιλαμβάνει έντονη θεραπεία (Ward et al., 2014). Ο στόχος της φάσης επαγωγής είναι να επιτευχθεί ύφεση της νόσου. Η ύφεση σημειώνεται με παρατήρηση των φυσιολογικών δειγμάτων μυελού των οστών και μετρήσεις αίματος (American Cancer Society, 2020).

Εάν η ύφεση δεν επιτευχθεί, η θεραπεία αυξάνεται ή παρατείνεται. Πιο επιθετική ΧΜΘ ακολουθείται συχνά από μεταμόσχευση μυελού των οστών για την αντικατάσταση παθολογικών βλαστοκυττάρων που καταστράφηκαν από τη ΧΜΘ με υγιή βλαστικά κύτταρα. Αυτή η επιθετική μέθοδος θεραπείας είναι που προτείνεται συνήθως σε παιδιά των οποίων η ΟΛΛ χαρακτηρίζεται ως υψηλού κινδύνου κατά τη στιγμή της διάγνωσης και σε παιδιά των οποίων η λευχαιμία επιστρέφει μετά την ύφεση (Ward et al, 2014).

Η δεύτερη φάση της θεραπείας, η ΧΜΘ ενοποίησης, τυπικά διαρκεί αρκετούς μήνες και είναι η πιο έντονη φάση της θεραπείας που απευθύνεται στο ΚΝΣ. Σε αυτή τη φάση η ακτινοβολία και/ή μεταμόσχευση μυελού των οστών εφαρμόζονται εάν χρειάζεται. Αν το παιδί εξακολουθεί να βρίσκεται σε ύφεση μετά τη φάση ενοποίησης, αρχίζει η φάση συντήρησης, η οποία διαρκεί περίπου 2-3 χρόνια (Ward et al, 2014).

Τα πρωτόκολλα θεραπείας συχνά αλλάζουν προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η μακροπρόθεσμη επιβίωση χωρίς συμβάντα και να ελαχιστοποιηθούν οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις. Η έρευνα σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη νευρογνωστική, είναι στενά συνδεδεμένη με τις τρέχουσες βελτιώσεις της θεραπείας. Η εισαγωγή της προληπτικής CRT του ΚΝΣ ακολούθησε αύξηση του ποσοστού 5ετους επιβίωσης από <20% το 1960 σε περίπου 75-85% σήμερα. Δυστυχώς, η CRT σχετίζεται σημαντικά με τη νευροτοξικότητα, με νευροσυμπεριφορικές και νευροανατομικές μακροχρόνιες επιπτώσεις, με τα μικρότερα παιδιά και ιδιαίτερα τα νεαρά κορίτσια να είναι ιδιαίτερα ευάλωτα. Με την πρόοδο της ΧΜΘ που κατευθύνεται στο ΚΝΣ, η χρήση της CRT έχει σταδιακά αντικατασταθεί από εντατική ΧΜΘ. Στις σκανδιναβικές χώρες >90% των περιπτώσεων αντιμετωπίζεται τώρα μόνο με ΧΜΘ. Τα πρόσφατα πρωτόκολλα μόνο ΧΜΘς, χρησιμοποιούν συχνά ταυτόχρονη χορήγηση διαφορετικών ομάδων φαρμάκων, που περιλαμβάνουν συνήθως νουκλεοσιδικά ανάλογα, γλυκοκορτικοειδή και αντιφολικά, τα οποία όλα είναι ύποπτα ότι προκαλούν καθυστερημένη νευροτοξικότητα (Lofstad et al, 2009).

Όπως αναφέρθηκε, ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της θεραπείας της παιδικής ΟΛΛ είναι η εξάρτηση από τη διαστρωμάτωση με βάση τον κίνδυνο. Με τον εντοπισμό των χαρακτηριστικών που έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την πρόγνωση, οι ασθενείς μπορούν να ταξινομηθούν σε ομάδες με βάση τον κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας. Εκείνοι με ευνοϊκά χαρακτηριστικά μπορούν να αντιμετωπίζονται με

λιγότερο τοξικά σχήματα, ενώ πιο επιθετικά σχήματα προορίζονται για άτομα με ασθένεια υψηλού κινδύνου (Cooper & Brown, 2015).

Είναι επομένως πρωταρχικής σημασίας να εντοπιστούν εκείνα τα χαρακτηριστικά που φαίνεται ότι επηρεάζουν σταθερά την πρόγνωση και επομένως επηρεάζουν τη θεραπεία. Διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά έχουν αποδειχθεί ότι βοηθούν στην ταξινόμηση αυτή, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (white blood cell count-WBC) κατά τη διάγνωση, που αναφέρονται μαζί ως τα κριτήρια του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (National Cancer Institute-NCI). Η ηλικία μεταξύ 1-10 ετών αποτελεί τυπικό χαρακτηριστικό κινδύνου, με πιο επιθετική ασθένεια σε βρέφη και παιδιά >10 ετών. Εν μέρει, αυτό οφείλεται στο υψηλότερο ποσοστό ευνοϊκής κυτταρογενετικής σε άτομα ηλικίας από 1-10 ετών. Ο αρχικός WBC κατά τη διάγνωση έχει επίσης άμεση σχέση με αυξημένο κίνδυνο, με υψηλό κίνδυνο να παρατηρείται με $WBC > 0.000/\mu L$. Σημαντικό είναι ότι πρόκειται για συνεχή λειτουργία, αλλά για πρακτικούς σκοπούς το συγκεκριμένο όριο έχει επιλεγεί ως χρήσιμο κατηγορηματικό όριο. Η εφαρμογή των κριτηρίων του NCI έχει ως αποτέλεσμα τα άτομα ηλικίας 1-10 ετών με αρχικό $WBC < 50.000/\mu L$ να ταξινομούνται ως τυπικού κινδύνου, ενώ εκείνα που δεν πληρούν αυτές τις παραμέτρους χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου (Cooper & Brown, 2015).

Εξωμυελικές ανατομικές θέσεις που ιστορικά ήταν δύσκολο να διεισδύσει η συστηματική ΧΜΘ και η εμπλοκή αυτών των θέσεων στην αρχική διάγνωση έχει θεωρηθεί επίσης χαρακτηριστικό υψηλού κινδύνου. Περίπου το 3% των ασθενών θα παρουσιάσουν εμφανή νόσο του ΚΝΣ κατά τη διάγνωση, που ορίζεται είτε από τη διαγνωστική οσφυονωτιαία παρακέντηση με την παρουσία λευχαιμικών βλαστών στη φυγοκέντρηση και >5 λευκοκυττάρων/ μL , είτε με κλινικές ενδείξεις εμπλοκής του ΚΝΣ (πχ παράλυση κρανιακού νεύρου). Περίπου το 2% των αγοριών με νεοδιαγνωσθήσα ΟΛΛ θα παρουσιάσουν εμπλοκή των όρχεων, συνήθως παρουσιάζοντάς ένα διευρυμένο, μη οδυνηρό όρχη. Η λευχαιμική εμπλοκή του ΚΝΣ ή των όρχεων αποκλείει την ταξινόμηση του τυπικού κινδύνου στα περισσότερα θεραπευτικά σχήματα. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή πριν από την πλήρη διαγνωστική τους επεξεργασία θεωρούνται επίσης υψηλού κινδύνου, καθώς η τεράστια αποτελεσματικότητα των στεροειδών για τη θεραπεία ΟΛΛ μπορεί να υποτιμήσει την αρχική WBC και τη συμμετοχή των

εξωμυελικών θέσεων και να περιορίσει την εμπιστοσύνη στη σταδιοποίηση (Cooper & Brown, 2015).

Όσον αφορά τη θεραπεία της παιδικής ηλικίας AML, αυτή πρέπει να προσαρμόζεται στον κίνδυνο σύμφωνα με διάφορους βιολογικούς παράγοντες, προκειμένου να αποφεύγεται η υπερβολική θεραπεία σε ασθενείς με ευνοϊκή πρόγνωση και να παρέχει επαρκή ΧΜΘ για τη βελτίωση της έκβασης σε άτομα με λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση. Αυτό επιτρέπει την καταστροφή των κυττάρων της λευχαιμίας με την ελπίδα να αποφευχθούν παρενέργειες ή όσο το δυνατόν λιγότερες καθυστερημένες παρενέργειες (Derwich et al, 2018).

Η τυπική χημειοθεραπευτική αγωγή αποτελείται από έναν συνδυασμό 4-5 κύκλων αγωγών με βάση την κυταραβίνη και την ανθρακυκλίνη με αλλογενή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων σε κατάλληλους ασθενείς. Η επαγωγική θεραπεία περιλαμβάνει συνήθως 1 ή 2 κύκλους ΧΜΘς τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Η τυπική επαγωγική θεραπεία περιλαμβάνει 3 ημέρες ανθρακυκλίνης και 7-10 ημέρες κυταραβίνης ("3 + 7" ή "3 + 10"). Αυτή η επαγωγική αγωγή επιτυγχάνει πλήρη ύφεση σε ποσοστό μεγαλύτερο του 85% των παιδιών και των εφήβων. Ένα τρίτο φάρμακο, όπως η ετοποσίδη ή η 6-θειογουανίνη, μπορούν να συμπεριληφθούν στην επαγωγική ΧΜΘ, αλλά τα οφέλη τους δεν έχουν ακόμη αποδειχθεί. Υπάρχουν διάφορες ανθρακυκλίνες που έχουν αξιολογηθεί μέσω τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων παιδιατρικών δοκιμών. Η δαουνορουβικίνη και η μιτοξαντρόνη είχαν παρόμοια αποτελέσματα στη συνολική επιβίωση. Ωστόσο, οι θεραπείες με βάση μιτοξαντρόνης οδήγησαν σε χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής. Συγκριτικά, η ιδρουβικίνη και η λιποσωμική δαουνορουβικίνη είχαν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης, αλλά η λιποσωμική δαουνορουβικίνη ήταν πιο αποτελεσματική σε περιπτώσεις με μετατόπιση RUNX1/RUNX1T1 και προκάλεσε μικρότερη θνησιμότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία. Μελέτες έχουν δείξει ότι υψηλότερες δόσεις ανθρακυκλινών βελτιώνουν την έκβαση σε παιδιά και ενήλικες. Ωστόσο, σε υψηλότερες δόσεις υπάρχει αυξημένος κίνδυνος τοξικότητας, ιδιαίτερα οξείας και όψιμης καρδιοτοξικότητας. Μια αθροιστική δόση $>300 \text{ mg/m}^2$ έχει συσχετιστεί με σημαντική μεταγενέστερη καρδιακή τοξικότητα και θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη παράγοντες όπως η ηλικία και το φύλο των ασθενών. Η δεξαζοζάνη είναι μια άλλη επιλογή για τη μείωση της καρδιοτοξικότητας κατά τη διάρκεια της έκθεσης στην ανθρακυκλίνη και έχει αποδειχθεί ευεργετική. Η αποτυχία της επαγωγικής θεραπείας παρατηρείται στο 10-15% των παιδιατρικών ασθενών. Τα

επακόλουθα αποτελέσματα για έναν ασθενή με αποτυχία επαγωγής είναι παρόμοια με τον ασθενή με AML που υποτροπιάζει νωρίς (<12 μήνες μετά την ύφεση) (Derwich et al, 2018).

Μια σημαντική πρόκληση στη θεραπεία παιδιών με AML είναι η παράταση της αρχικής ύφεσης. Αυτό γίνεται με πρόσθετη ΧΜΘ, παρόμοια με αυτήν στην επαγωγική, αλλά με την προσθήκη μη ανθεκτικών φαρμάκων και υψηλής δόσης (HD) κυταραβίνης. Ο ιδανικός αριθμός κύκλων θεραπείας μετά την ύφεση παραμένει ασαφής, αλλά φαίνεται να απαιτεί τουλάχιστον δύο κύκλους εντατικής θεραπείας, με την προσθήκη του επαγωγικού κύκλου (Derwich et al, 2018).

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών έχει σημαντική θέση στη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών κατά την παιδική ηλικία. Μπορεί να αποτελεί μέρος ενός θεραπευτικού πρωτοκόλλου ή τη μόνη θεραπεία εκλογής. Η πρώτη αλλογενή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων πραγματοποιήθηκε το 1957 από τους Thomas et al. (Yeşilipek, 2014). Η μεταμόσχευση μυελού των οστών έχει ως σκοπό την ανάπτυξη υγιούς μυελού των οστών. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της αντικατάστασης καρκινικών κυττάρων με υγιή εξειδικευμένα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα. Η μεταμόσχευση μυελού διακρίνεται σε αυτόλογη, όταν ο μεταμοσχευόμενος μυελός έχει ληφθεί από τον ίδιο τον ασθενή και σε αλλογενή, όταν ο δότης είναι άλλο άτομο, μέλος ή μη της οικογένειας του αρρώστου (Yeşilipek, 2014). Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (Haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) βελτιώνει αναμφίβολα το ποσοστό επιβίωσης παιδιών και εφήβων με ορισμένους τύπους καρκίνου, ωστόσο, η σωματική, ψυχολογική και κοινωνική επιβάρυνση μιας τέτοιας διαδικασίας είναι σημαντική τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τη θεραπεία. Σωματικές παρενέργειες όπως ναυτία, έμετος, αλωπεκία, δερματικές αντιδράσεις και μυελοκαταστολή μπορούν να εμφανιστούν σε όλα τα στάδια της θεραπείας (το θεραπευτικό σχήμα, μεταμόσχευση μυελού των οστών, νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή) και μπορεί να έχουν αντίκτυπο στην ποιότητα της ζωής τόσο των ίδιων των παιδιών, όσο και της οικογένειάς τους. Επιπλέον, η HSCT απαιτεί μακροχρόνια νοσηλεία κατά την οποία τα παιδιά μπορεί να βιώσουν απομόνωση (τόσο συναισθηματική όσο και κοινωνική), καθώς και περιορισμούς από τις κατάλληλες για την ηλικία τους δραστηριότητες και τη φοίτηση τους στο σχολείο (Lahaye et al, 2017).

1.6 Επιζώντες της λευχαιμίας στην παιδική ηλικία

Νέα φάρμακα και νέες χρήσεις για τα υπάρχοντα φάρμακα, καθώς και βελτιώσεις στην ΑΚΤΘ, στη θεραπεία βλαστοκυττάρων και νέες τεχνικές μεταμόσχευσης, έχουν βελτιώσει σημαντικά τα ποσοστά θεραπείας και τις περιόδους ύφεσης σε παιδιά με λευχαιμία. Η έρευνα για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων για μεγαλύτερο αριθμό παιδιών, βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη. Υπάρχει έμφαση στην προσαρμογή των θεραπειών στη μείωση των παρενεργειών, καθώς και στα μακροπρόθεσμα (long-term effects) και στα καθυστερημένα αποτελέσματα (late effects). Οι παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο του παιδιού για ανάπτυξη μακροπρόθεσμων ή καθυστερημένων αποτελεσμάτων περιλαμβάνουν τον τύπο και τη διάρκεια της θεραπείας, το φύλο και την ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τη συνολική υγεία του παιδιού (Leukemia & Lymphoma Society, 2013).

Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της θεραπείας του καρκίνου, είναι ιατρικά προβλήματα που παραμένουν για μήνες ή χρόνια μετά τη λήξη της θεραπείας. Παραδείγματα μακροπρόθεσμων επιπτώσεων είναι η στειρότητα, τα προβλήματα ανάπτυξης και η κόπωση που σχετίζεται με τη θεραπεία. Οι καθυστερημένες επιπτώσεις είναι ιατρικά προβλήματα που γίνονται εμφανή χρόνια μετά τη λήξη της θεραπείας. Παραδείγματα των καθυστερημένων επιπτώσεων περιλαμβάνουν η ανάπτυξη καρκίνου που σχετίζεται με τη θεραπεία ή καρδιακή νόσος (Leukemia & Lymphoma Society, 2013).

Οι επιπτώσεις της θεραπείας εξαρτώνται από την ηλικία, το φύλο του παιδιού, τον τύπο της θεραπείας και πρόσθετους παράγοντες. Το εύρος και η σοβαρότητα των πιθανών μακροχρόνιων και καθυστερημένων επιπτώσεων ποικίλλουν. Κάποιες μακροχρόνιες και καθυστερημένες επιπτώσεις γίνονται εμφανείς με την εφηβεία, με την ανάπτυξη και τη φυσιολογική διαδικασία γήρανσης. Είναι σημαντικό για όλα τα παιδιά να αξιολογούνται. Οι έγκαιρες παρεμβάσεις και οι πρακτικές υγιεινής ζωής (αποφυγή καπνίσματος, καλή διατροφή και άσκηση, τακτική εξέταση και παρακολούθηση) μπορεί να έχουν θετική επίδραση στην εμφάνιση και/ή τη σοβαρότητα των επιδράσεων (Leukemia & Lymphoma Society, 2013).

Οι μακροχρόνιες επιπλοκές της θεραπείας της λευχαιμίας ποικίλλουν ευρέως ανάλογα με τη διάγνωση και το σχήμα. Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις που παρατηρούνται σε έναν ασθενή με τυπικό κίνδυνο ALL είναι πολύ διαφορετικές από εκείνες που βιώνει ένας ασθενής με AML που χρειάστηκε BMT. Πολλά παιδιατρικά ογκολογικά κέντρα

διαθέτουν πλέον προγράμματα αφιερωμένα στην επιβίωση. Αυτές οι διεπιστημονικές κλινικές περιλαμβάνουν γιατρούς, εξειδικευμένους νοσηλευτές, διαιτολόγους, ψυχολόγους, κοινωνικούς λειτουργούς, σχολικούς συμβούλους, και εύκολη πρόσβαση σε άλλες παιδιατρικές ειδικότητες. Οι επιζώντες της παιδικής λευχαιμίας πρέπει να παρακολουθούνται σε αυτές τις κλινικές ετησίως. Αυτές οι κλινικές αποτελούν αγωγό για παιδιάτρους πρωτοβάθμιας περίθαλψης και παρέχουν εξατομικευμένες περιγραφές πιθανών μακροχρόνιων επιπλοκών με την απαιτούμενη παρακολούθηση και έλεγχο (Kaplan, 2019).

Οι ασθενείς με τυπικό κίνδυνο με ΟΛΛ έχουν σχετικά λίγες μακροπρόθεσμες επιπλοκές. Οι περισσότερες από αυτές σχετίζονται με τις νευροψυχολογικές συνέπειες της ενδορραχιαίας μεθοτρεξάτης. Οι επιζώντες της παιδικής ηλικίας ΟΛΛ έχουν προβλήματα με την ταχύτητα επεξεργασίας, την προσοχή και την εξασθένιση της εκτελεστικής λειτουργίας. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να είναι λεπτές σε πολλές περιπτώσεις απαιτείται νευροψυχολογικός έλεγχος για να βρεθεί. Αυτή η δοκιμή πρέπει να πραγματοποιηθεί εάν ο ασθενής έχει προβλήματα στο σχολείο ή πριν από την αλλαγή εκπαιδευτικής βαθμίδας. Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς θα πρέπει να κάνουν εξετάσεις πριν μπουν στο νηπιαγωγείο, στο γυμνάσιο, στο λύκειο και στο κολέγιο. Αυτό θα επιτρέψει παρεμβάσεις πριν ξεκινήσουν τα προβλήματα και οι εκπαιδευτικές στρατηγικές μπορούν να προσαρμοστούν στα δυνατά και αδύνατα σημεία του κάθε μαθητή (Kaplan, 2019).

Η οστεονέκρωση είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της σύγχρονης θεραπείας ΟΛΛ. Αυτή η επιπλοκή μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής προκαλώντας αρθρίτιδα, δυσκολίες με δραστηριότητες καθημερινής ζωής, πόνο και μειωμένο εύρος κίνησης. Οι έφηβοι είναι πολύ πιο πιθανό να επηρεαστούν από οστεονέκρωση και μπορεί να παρατηρηθεί σε έως και το 20% αυτής της ηλικιακής ομάδας. Τα κορτικοστεροειδή, ιδιαίτερα η δεξαμεθαζόνη, είναι η κύρια αιτία αυτού του προβλήματος. Τα κορτικοστεροειδή προκαλούν υπερτροφία των λιποκυττάρων του μυελού και αυξημένη ενδοοστική πίεση. Αυτό οδηγεί σε μειωμένη ροή αίματος και ενδεχόμενη νέκρωση μυελού και οστών. Οι παράγοντες υποδοχής μπορούν επίσης να διαδραματίσουν ρόλο. Η θεραπεία είναι γενικά υποστηρικτική, με ορισμένους ασθενείς να χρειάζονται αρθροπλαστική όταν η ασθένεια είναι σοβαρή (Kaplan, 2019).

Η μακροχρόνια καρδιακή τοξικότητα προκαλεί ανησυχία σε ασθενείς με λευχαιμία μετά τη χρήση ανθρακυκλινών. Ο κίνδυνος καρδιοτοξικότητας σχετίζεται άμεσα με τη

συνολική δόση που χρησιμοποιείται. Η αθροιστική δόση των ανθρακυκλινών που χρησιμοποιείται σε ALL είναι πολύ χαμηλή, καθώς και ο κίνδυνος μακροχρόνιας καρδιακής τοξικότητας. Η θεραπεία με AML ενσωματώνει τη χρήση τόσο της δαουνορουβικίνης όσο και της μιτοξαντρόνης, και τα δύο μέλη της κατηγορίας ανθρακυκλίνης. Οι ασθενείς με AML απαιτούν πολύ μεγαλύτερες δόσεις ανθρακυκλινών σε σύγκριση με εκείνους με ALL. Αυτοί οι ασθενείς απαιτούν ετήσια ηχοκαρδιογραφήματα για τον έλεγχο της καρδιομυοπάθειας και της καρδιακής πίεσης. Εάν εντοπιστεί μια ανωμαλία, απαιτείται άμεση παραπομπή σε παιδιατρικό καρδιολόγο. Η δεξραζοξάνη είναι ένας καρδιοπροστατευτικός παράγοντας που μπορεί να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με AML για τη μείωση του κινδύνου μελλοντικής καρδιομυοπάθειας, αλλά η χρήση του δεν είναι καθολική. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτός ο παράγοντας μειώνει τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο καρδιομυοπάθειας σε εκείνους που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις ανθρακυκλινών (Kaplan, 2019).

Άλλες μακροπρόθεσμες επιδράσεις, όπως η παχυσαρκία, το σχετικό μεταβολικό σύνδρομο, ενδοκρινικές ανωμαλίες, δευτερογενείς κακοήθειες και διαταραχές της ανάπτυξης, έχουν βρεθεί σε ασθενείς με λευχαιμία. Αυτά είναι πολύ πιο συχνά σε ασθενείς που έκαναν μεταμόσχευση μυελού των οστών (BMT) ή CRT. Η υπογονιμότητα είναι ασυνήθιστη στους περισσότερους ασθενείς με AML ή ALL που δεν έλαβαν BMT. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς κατά τη διάγνωση θα πρέπει να συμβουλευτούν να προσφέρουν σπέρμα/ωάρια ή να κάνουν κρυοσυντήρηση ωοθηκών, εάν χρειάζεται.

2. Γνωστικές επιπτώσεις επιζώντων της λευχαιμίας παιδικής ηλικίας

2.1 Γνωστικές Επιπτώσεις

Οι μακροχρόνιες και οι καθυστερημένες επιπτώσεις για τους επιζώντες της παιδικής λευχαιμίας που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν επιπτώσεις στη μάθηση (γνωσιακές επιπτώσεις), στη φυσική ανάπτυξη και στη ψυχολογική ανάπτυξη.

Οι μαθησιακές δυσκολίες μπορούν να αρχίσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή να γίνουν προφανείς μήνες ή χρόνια μετά τη θεραπεία. Μαθηματικά, χωρικές σχέσεις, επίλυση προβλημάτων, διάστημα προσοχής, ανάγνωση και ορθογραφία, επεξεργασία πληροφοριών, σχεδιασμός και οργάνωση και δεξιότητες συγκέντρωσης είναι όλοι οι τομείς της μάθησης που μπορούν να επηρεαστούν. Προβλήματα στο συντονισμό

λεπτών κινήσεων, ο οποίος μπορεί να προκαλέσει κακό γραφικό χαρακτήρα, μπορεί επίσης να αναπτυχθεί (Leukemia & Lymphoma Society, 2013).

Όπως αναφέρθηκε, οι γνωστικές επιπτώσεις είναι εκείνες που επηρεάζουν τη σκέψη, τη μάθηση και μνήμη. Περαιτέρω έρευνες έδειξαν ότι παιδιά με ΟΛΛ παιδικής ηλικίας που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ΧΜΘ, παρουσιάζουν νευρογνωστική εξασθένηση στους τομείς του συνολικού πηλίκου νοημοσύνης (IQ), της μνήμης εργασίας, της προσοχής, της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, της ταχύτητας λεπτών κινήσεων, του οπτικού, λεκτικού και του IQ επίδοσης, της επίλυσης προβλημάτων και της διαδοχικής συλλογιστικής (Duffner et al, 2014).

Ως αποτέλεσμα αυτών των επιπτώσεων, τα παιδιά που πλήττονται, συχνά αντιμετωπίζουν δυσκολίες την ανάγνωση και στα μαθηματικά. Άλλα κοινά προβλήματα περιλαμβάνουν οργανωτικά ζητήματα και δυσκολίες στην κατανόηση (Leukemia & Lymphoma Society, 2013).

Μια συστηματική ανασκόπηση, εξέτασε 5 μελέτες οι οποίες ανέφεραν στρατηγικές παρέμβασης για την πρόληψη ή την ελαχιστοποίηση των γνωστικών αλλαγών που σχετίζονται με τη ΧΜΘ. Τέσσερις από τις πέντε μελέτες εξέτασαν την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων για την πρόληψη ή την ελαχιστοποίηση των γνωστικών αλλαγών και την επίλυση προβλημάτων σε επιζώντες άλλων καρκίνων παιδικής ηλικίας (εκτός της λευχαιμίας). Η πέμπτη μελέτη διερεύνησε τη θεραπευτική επίδραση ενός διεγερτικού φαρμάκου που ονομάζεται methylphenidate (MPH) στη βελτίωση των οξειών νευρογνωστικών ικανοτήτων σε επιζώντες παιδικής λευχαιμίας, το οποίο βρέθηκε να προκαλεί σημαντική τοξικότητα, αντισταθμίζοντας οποιαδήποτε θεραπευτικά αποτελέσματα που μπορεί να έχει (Conklin et al, 2012). Οι Butler et al (2008) εξέτασαν ένα γνωστικό πρόγραμμα αποκατάστασης το οποίο διαπιστώθηκε ότι βελτιώνει σημαντικά την ακαδημαϊκή απόδοση. Οι Patel et al (2009) εξέτασαν μια παρέμβαση που δίδαξε εξειδικευμένες δεξιότητες μάθησης και επίλυσης προβλημάτων και ήταν αποτελεσματική στη βελτίωση των δεξιοτήτων γραφής και της κοινωνικής λειτουργίας. Οι Hardy et al (2011) διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα ενός μηχανογραφημένου γνωστικού προγράμματος εκπαίδευσης και διαπίστωσαν ότι βελτίωσε σημαντικά τη μνήμη εργασίας. Οι Moore et al (2012) αξιολόγησαν τη χρησιμότητα μιας μαθηματικής παρέμβασης που αποδείχθηκε αποτελεσματική στη βελτίωση της μαθηματικής επίλυσης προβλημάτων. Η βελτίωση αυτή διατηρήθηκε με την πάροδο του χρόνου (Moore et al 2013).

Η επίδραση της ΧΜΘς στο IQ έχει γενικά βρεθεί ότι είναι μέτρια. Οι Lofstad et al (2009) βρήκαν διαφορές συγκεκριμένων γνωστικών λειτουργιών σε ομάδα με παιδιά που είχαν λάβει θεραπεία για ΟΛΛ, που μετρήθηκαν από τη Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISC-III). Το έλλειμμα στην ομάδα ΟΛΛ ήταν πιο εντυπωσιακό και συνεκτικό για τους λεκτικούς και τους δείκτες προσοχής. Επιπρόσθετα, χαμηλότερες βαθμολογίες αποκαλύφθηκαν στην επίλυση σύνθετων οπτικών - χωρικών προβλημάτων και ταχύτητας επεξεργασίας για τους επιζώντες της ΟΛΛ, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υγιείς. Άλλοι ερευνητές ανέφεραν πιθανά καθυστερημένα αποτελέσματα στην λεκτική ευελιξία και μια συγκεκριμένη μείωση του λεκτικού IQ. Τα διαχρονικά δεδομένα από τους επιζώντες λευχαιμίας παιδικής ηλικίας που συμμετείχαν σε μελέτη επιζώντων του παιδικού καρκίνου (Childhood Cancer Survivor Study-CCSS) υποστήριξαν μια συσχέτιση μεταξύ των διαταραγμένων πνευματικών ικανοτήτων αφενός, της ανεργίας αργότερα στη ζωή του ατόμου και των αδύναμων εκπαιδευτικών δυνατοτήτων από την άλλη (Krull et al, 2013).

Εκτός από τις παρατηρούμενες γνωστικές διαταραχές που παρατηρούνται σε ΟΛΛ ασθενείς, πρόσφατες μελέτες νευροαπεικόνισης δείχνουν ότι η βλάβη στη λευκή ουσία σχετίζεται με γνωστικά ελλείμματα σε επιζώντες παιδικών καρκίνων (Hutchinson et al, 2017).

Μια πρόσφατη ανασκόπηση διαπίστωσε ότι η μυϊκή δύναμη και η ισορροπία φαίνεται να επηρεάζονται σε διαφορετικούς βαθμούς στα παιδιά με καρκίνο, κατά τη διάρκεια ή εκτός θεραπείας καθώς και αρκετά χρόνια μετά την παύση της θεραπείας, σύμφωνα με τις τρέχουσες έρευνες για τους μακροχρόνιους επιζώντες που βρίσκονται σε κίνδυνο για μυϊκή αδυναμία, κακή ικανότητα κοινωνικών συναναστροφών και αδύναμη υγεία. Η ιδιοσυγκρασία του παιδιού θα μπορούσε επίσης να αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός σταθερός παράγοντας που επηρεάζει την προσαρμογή στην ασθένεια και την ποιότητα ζωής, ακόμη και αν ποτέ δεν θεωρήθηκε ως εξαρτώμενη μεταβλητή επηρεασμένη από τις παραμέτρους του καρκίνου (Taverna et al, 2017).

Έχουν διερευνηθεί οι μεταγενέστερες επιδράσεις της ΧΜΘς στη συνολική φυσική κατάσταση σε όλους τους επιζώντες από παιδική ΟΛΛ, και δείχνουν υψηλότερο κίνδυνο για την υγεία για αυτούς τους ασθενείς, σε σύγκριση με υγιείς συνομηλίκους. Η μυϊκή αδυναμία, η κακή φυσική λειτουργία, ο πόνος και η σωματική λειτουργία, που αυξάνουν την κόπωση και τη δυσλειτουργία των σκελετικών μυών των επιζώντων παιδικού καρκίνου, έχουν αναφερθεί επίσης ένα χρόνο μετά τις θεραπείες. Επιπλέον, η

χαμηλότερη δύναμη πρόσφυσης σε χέρια έχει συσχετιστεί με υψηλότερες αθροιστικές δόσεις γλυκοκορτικοειδών σε επιζώντες παιδικού καρκίνου, ακόμη και 10 χρόνια μετά τη διάγνωση. Η επαρκής δύναμη των χεριών είναι πολύ σημαντική και απαιτείται για την εκτέλεση διαφόρων λεπτών κινητικών εργασιών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μικρές κινήσεις μυών που συνήθως εμφανίζονται στα δάκτυλα. Οι εύστοχες κινητικές ικανότητες περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, χρωματισμό, σχεδίαση, γραφή και γραφομηχανικές δεξιότητες των οποίων η ποιότητα σχετίζεται με τη δύναμη και τον έλεγχο των μυών των δακτύλων. Σύμφωνα με αυτές τις μελέτες, τα ευρήματα αποδεικνύουν ότι τα παιδιά σχολικής ηλικίας που έχουν προσβληθεί από καρκίνο στα πρώτα στάδια της ζωής τους παρουσιάζουν βλάβες σχετικά με τις λεπτές κινητικές δεξιότητες ήδη ένα χρόνο μετά τις θεραπείες, με τις μεγαλύτερες νοσηλείες και τη θεραπεία με μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων να σχετίζονται αρνητικά με τις επιδόσεις τους σε αυτούς τους τομείς. Αυτό το εύρημα μπορεί να θεωρηθεί ως μια εμπειρική υποστήριξη στο γεγονός ότι η διάρκεια και η ένταση των θεραπειών εμποδίζουν τα παιδιά να αναπτύξουν και να βελτιώσουν μια ποικιλία κινητικών δεξιοτήτων που συνήθως ασκούνται στην καθημερινή ζωή και είναι απαραίτητες και για μεταγενέστερα (Taverna et al, 2017).

Οι μεταβολές που παρατηρούνται στις νευρογνωστικές λειτουργίες φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα σύνθετων αλληλεπιδράσεων που περιλαμβάνουν τη γενετική προδιάθεση, τον τύπο καρκίνου, την ηλικία και τον τρόπο θεραπείας. Η νεότερη ηλικία στη θεραπεία, το γυναικείο φύλο, η ΧΜΘ και η CRT συνδέονται όλα με φτωχότερες νευρογνωστικές εκβάσεις (Kahalley et al, 2013). Είναι σημαντικό ότι η αποτυχία σε αυτούς τους τομείς μπορεί να εμποδίσει τη δυνατότητα εκμάθησης νέων πληροφοριών και διατήρησης πληροφοριών που έχουν ήδη αποκτηθεί και μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της νευρογνωστικής λειτουργίας (Knull et al, 2013).

Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει την ποιότητα ζωής των επιζώντων παιδικού καρκίνου, είναι η οικογενειακή ψυχολογική κατάσταση. Ενώ η συσχέτιση μεταξύ της γονικής ψυχολογικής κατάστασης και της παιδικής ηλικίας είναι καλά εδραιωμένη, η έρευνα έχει εξετάσει παράγοντες που μπορούν να επιδεινώσουν ή να αποτρέψουν αυτή τη συσχέτιση. Ένας τέτοιος παράγοντας είναι ο ψυχοκοινωνικός οικογενειακός κίνδυνος, ο οποίος αναφέρεται σε μια ομάδα παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με την κακή προσαρμογή σε οικογένειες με παιδιά με καρκίνο. Ο ψυχοκοινωνικός οικογενειακός κίνδυνος έχει αναφερθεί να περιλαμβάνει χαμηλά επίπεδα κοινωνικής

στήριξης (π.χ. έλλειψη συναισθηματικής υποστήριξης ή διαθεσιμότητα παιδικής μέριμνας), οικογενειακά προβλήματα (π.χ. προβλήματα γονικής μέριμνας, συζυγικές διαφορές και διαφορές επιμέλειας παιδιών), χαμηλή διαθεσιμότητα εργαλείων όπως τα οικονομικά ή τη μεταφορά, προβλήματα αδελφών (π.χ. θλίψη και απόσυρση, μαθησιακές δυσκολίες, κοινωνικές δυσκολίες), γονικές αντιδράσεις στρες (π.χ. κακά όνειρα και εφιάλτες), παιδικά προβλήματα (π.χ. αρνητικές πεποιθήσεις για το μέλλον, αρνητικές σκέψεις για την εγγύτητα της οικογένειας, ικανότητας λήψης αποφάσεων θεραπείας και πιθανότητας το παιδί να νικήσει τον καρκίνο). Μελέτες στην ευρύτερη βιβλιογραφία για την παιδική ανάπτυξη έχουν δείξει ότι η οικογενειακή ψυχοκοινωνική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της κοινωνικής στήριξης, των εργαλείων και της οικογενειακής συνοχής, μπορεί να αποτρέψει τον αντίκτυπο του άγχους στα αναπτυξιακά αποτελέσματα. Η βιβλιογραφία έχει δείξει ότι η γονική ψυχολογική δυσχέρεια, (δηλ., οι δυσκολίες που αντιμετωπίζουν με τα συναισθήματα και τις γνωστικές αντιλήψεις που μπορεί να εκδηλωθούν ως άγχος, ανησυχία, θλίψη ή κατάθλιψη), συμβάλλουν στην κατάσταση της υγείας και της ευημερίας των επιζώντων του παιδικού καρκίνου (Racine et al, 2018).

2.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Οι πρόοδοι στη συστηματική και εστιασμένη στο ΚΝΣ θεραπεία, έχουν αυξήσει δραματικά τα ποσοστά επιβίωσης των παιδιών με ΟΛΛ, σε ποσοστό >90% σε αρκετές σύγχρονες κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, μέχρι το 20% των ασθενών εξακολουθούν να λαμβάνουν προφυλακτική CRT, η οποία έχει ως αποτέλεσμα γνωστικές καθυστερημένες επιπτώσεις σε περίπου 60% των επιζώντων (Nassar et al, 2017).

Η ΟΛΛ αντιμετωπίστηκε ιστορικά με προφύλαξη για το ΚΝΣ, με αποτέλεσμα νευρογνωστική εξασθένηση, εξαρτώμενη από τη δόση της CRT θεραπείας. Αυξημένα ποσοστά σοβαρής βλάβης αναφέρθηκαν σε νοημοσύνη, προσοχή, μνήμη, ταχύτητα επεξεργασίας και εκτελεστική λειτουργία μετά από θεραπεία μόνο με ΧΜΘ. Παρουσιάζονται μοτίβα απόκρισης δόσης σε ενδοφλέβια και ενδορραχιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης και δεξαμεθαζόνης. Η απόκριση δόσης ισχύει και για τη CRT, παρόλο που ο αντίκτυπος μπορεί να επιδεινωθεί από τη νεότερη ηλικία στη διάγνωση, το γυναικείο φύλο και τον χρόνο που μεσολάβησε από τη διάγνωση (Krull et al, 2018).

Η νευρογνωστική δυσλειτουργία εξελίσσεται με το χρόνο από τη CRT. Η απεικόνιση του εγκεφάλου καταδεικνύει μείωση στην ακεραιότητα της λευκής ουσίας με την αύξηση της ηλικίας μετά από CRT, μια μείωση που δεν υπάρχει στα άτομα της ομάδας ελέγχου της ίδιας ηλικίας ή στους επιζώντες που έλαβαν θεραπεία με ΧΜΘ. Η ολική επιβράδυνση της εγκεφαλικής δραστηριότητας που παρουσιάστηκε στους επιζώντες, παρουσιάζει ένα πρότυπο που χαρακτηρίζεται από γήρανση και νευροεκφυλιστική νόσο. Αυτή η ομοιότητα μπορεί να υποδηλώνει επιταχυνόμενη γήρανση, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόιμης εμφάνισης άνοιας. Δεν έχουν αναφερθεί σαφείς ενδείξεις για επιταχυνόμενη γήρανση μετά από ΧΜΘ.

Οι επιδράσεις της θεραπευτικής ακτινοβολίας μπορούν να ανιχνευθούν για τουλάχιστον 50 χρόνια μετά την έκθεση, δεικνύοντας την πιθανότητα επίμονης επίδρασης στα πολλαπλασιαζόμενα ολιγοδενδροκύτταρα (μυελίνη) και/ή σε προγονικά κύτταρα (πρόδρομοι άλλων κυτταρικών τύπων), που φαίνεται να επιταχύνεται με την ΑΚΤΘ. Ο πολλαπλασιασμός των νευρικών πρόδρομων κυττάρων είναι υψηλότερος λίγο μετά τη γέννηση και μειώνεται με την ηλικία. Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί η CRT σε νεώτερες ηλικίες συνδέεται με χειρότερα αποτελέσματα. Η ανασταλμένη νευρογένεση μπορεί να περιορίσει την ικανότητα αποκατάστασης του εγκεφάλου σε όλη τη ζωή (Krull et al, 2018).

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες παρατηρήθηκε μια μεταβολή της στρατηγικής θεραπείας για την ΟΛΛ. Αν και η αρχική επιτυχία αποκτήθηκε με προφυλακτική CRT, αυτή η προσέγγιση αντικαταστάθηκε σταδιακά με σύγχρονα θεραπευτικά πρωτόκολλα, τα οποία συνίστανται σε εντατική ενδοφλέβια και ενδορραχιαία χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Οι πρόσφατες κλινικές μελέτες ανέφεραν ότι με την εξάλειψη του CRT, τα πρωτόκολλα μονοθεραπείας με ΧΜΘ για ΟΛΛ έχουν οδηγήσει σε ένα πρωτοφανές συνολικό ποσοστό επιβίωσης 93,5%. Παρά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, οι ασθενείς που έλαβαν σύγχρονες θεραπείες εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν πλήθος ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη θεραπεία, όπως η οστεονέκρωση και η καρδιαγγειακή και ενδοκρινική νοσηρότητα (Cheung & Krull, 2015).

Ειδικότερα, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με ΧΜΘ αναφέρουν ότι παρουσιάζουν χαμηλότερες επιδόσεις στα άμεσα μέτρα προσοχής και ταχύτητας επεξεργασίας μέχρι το τέλος της θεραπείας. Η συχνότητα αυτών των προβλημάτων φαίνεται να συνδέεται με την ηλικία στη διάγνωση και το φύλο του παιδιού. Έτσι, οι

υπάρχουσες μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμη και με την παράλειψη CRT, όλοι οι ασθενείς υποφέρουν από ήπιες αλλά εμφανείς γνωστικές αλλαγές κατά την ενεργό ΧΜΘ (Cheung & Knull, 2015).

Η γνωστική λειτουργία σε μακροχρόνια επιζώντες της παιδικής ΟΛΛ που αντιμετωπίστηκαν μόνο με ΧΜΘ έχει αξιολογηθεί σε σύγκριση με διαφορετικές ομάδες, αλλά τα αποτελέσματα δεν κατέληξαν σε ολοκληρωμένα συμπεράσματα. Οι προηγούμενες μελέτες που επικεντρώθηκαν στις επιπτώσεις της θεραπείας συχνά ανέφεραν λιγότερα και μόνο λεπτά γνωστικά ελλείμματα στις ομάδες μονοθεραπείας με ΧΜΘ σε σύγκριση με τους επιζώντες που έλαβαν και ΑΚΤΘ, ενώ άλλες μελέτες δεν ανέφεραν σημαντικές διαγνωστικές διαφορές μεταξύ αυτών των ομάδων.

Οι μελέτες που έχουν επικεντρωθεί σε παράγοντες θεραπείας και ασθένειας, συμπεριλαμβάνοντας πολλαπλά δείγματα (ΑΚΤΘ, μονοθεραπεία με ΧΜΘ, άλλες ασθένειες όπως καρκίνος του ΚΝΣ, άσθμα και υγιείς μάρτυρες) έχουν δείξει σταδιακή επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες. Όλοι οι επιζώντες που έλαβαν θεραπεία με CRT, εμφάνισαν τα χαμηλότερα γνωστικά επίπεδα, ακολουθούμενα από ομάδες μονοθεραπείας με ΧΜΘ. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και για άλλους καρκίνους (εκτός του ΚΝΣ) ή άσθμα, είχαν υψηλότερες βαθμολογίες από ό,τι η χημειοθεραπευτική ομάδα μόνο, αλλά βαθμολογήθηκαν κάτω από τους υγιείς μάρτυρες. Το φύλο και η ηλικία στη διάγνωση έχουν τεκμηριωθεί ως σημαντικοί συντονιστές στις γνωστικές λειτουργίες, ενώ σε άλλες μελέτες, μόνο το φύλο ενήργησε ως σημαντικός συντονιστής. Όλες οι μελέτες όπου η γνωστική λειτουργία σε ομάδες επιζώντων συγκρίθηκε με τους αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες, ανέφεραν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στις ομάδες επιζώντων (Lofstad et al, 2009).

Εν ολίγοις, κατά την τελευταία δεκαετία υπήρξε μια αυξανόμενη εστίαση της έρευνας σε νευρογνωστικά επακόλουθα/επιπτώσεις, μετά από θεραπεία για ΟΛΛ στην παιδική ηλικία. Οι παράγοντες κινδύνου για γνωστική δυσλειτουργία σχετιζόμενη με ΧΜΘ σε παιδιά με ΟΛΛ περιλαμβάνουν την ηλικία κατά τη διάγνωση, το φύλο και την ύπαρξη συννοσηρότητας. Επιπλέον, ορισμένοι τύποι καρκίνου αυτόματα θέτουν τα παιδιά σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης γνωστικών ελλειμμάτων, συμπεριλαμβανομένης της ΟΛΛ. Οι έρευνες δείχνουν ότι, ενώ η ΟΛΛ είναι πιο κοινή στα αγόρια, τα κορίτσια έχουν χειρότερες γνωστικές επιπτώσεις. Δείχνεται επίσης ότι τα παιδιά που είναι νεότερα κατά τον χρόνο της διάγνωσης, έχουν μεγαλύτερες επιπτώσεις (Anderson & Kunin-Batson, 2009). Προϋπάρχουσες συννοσηρότητες, θέτουν το παιδί σε

μεγαλύτερο κίνδυνο να βιώσει αρνητικές γνωστικές αλλαγές μετά τη ΧΜΘ (Castellino et al, 2014).

2.3 Αιτιολογία - Παθοφυσιολογία

Η νεότερη ηλικία στη θεραπεία, το γυναικείο φύλο, η ενδοθηλιακή ΧΜΘ και η CRT συνδέονται όλα με φτωχότερες νευρογνωστικές εκβάσεις. Είναι σημαντικό ότι η εξασθένηση σε αυτούς τους τομείς μπορεί να εμποδίσει την ικανότητα εκμάθησης νέων πληροφοριών και διατήρησης προηγουμένως ενημερωμένων πληροφοριών και μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της νευρογνωστικής λειτουργίας. Εκτός από τις παρατηρούμενες γνωστικές διαταραχές που παρατηρούνται σε ασθενείς ΟΛΛ, πρόσφατες μελέτες νευροαπεικόνισης δείχνουν ότι η βλάβη στη λευκή ουσία σχετίζεται με γνωστικά ελλείμματα σε επιζώντες παιδικών καρκίνων (Lofstad et al, 2019).

Οι νεότεροι αναπτυσσόμενοι εγκέφαλοι εμφανίζονται ευάλωτοι στη νευροτοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία, όπως αποδεικνύεται από τους μειωμένους όγκους της εγκεφαλικής λευκής ουσίας και το αυξημένο οξειδωτικό στρες στην μεταγενέστερη θεραπεία του ΚΝΣ. Επιπρόσθετα, τα κορίτσια μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στη θεραπεία που κατευθύνεται στο ΚΝΣ, καθώς η νευροαναπτυξιακή ανάπτυξη των αγοριών συνεπάγεται μεγαλύτερες αυξήσεις όγκου λευκής ουσίας κατά την παιδική ηλικία (Nassar et al, 2017).

Δεκαετίες μετά τη θεραπεία, οι επιζήσαντες του καρκίνου παιδικής ηλικίας εμφανίζουν μικρότερους όγκους λευκής ουσίας σε κατανομημένες περιοχές του εγκεφάλου. Σε σύγκριση με τους μη καρκινικούς μάρτυρες, οι επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας εμφανίζουν χαμηλότερη κλασματική ανισοτροπία, αν και οι μακροχρόνιοι επιζώντες ενήλικες παρουσιάζουν υψηλότερη κλασματική ανισοτροπία, λόγω βλάβης της νευρογλοίας και/ή συμπίεσης λευκής ουσίας. Η βλάβη της λευκής ουσίας είναι ευρέως διαδεδομένη, επηρεάζοντας τις μετωπιαίες, ραχιαίες, περιφερικές, παρεγκεφαλιδικές, βρεγματικές και κροταφικές περιοχές και ανιχνεύεται δεκαετίες μετά τη θεραπεία. Η ακεραιότητα της λευκής ουσίας φαίνεται ότι είναι χαμηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν ανοσοενισχυτική θεραπεία σε σύγκριση με χειρουργική επέμβαση μόνο, και εκείνους που έλαβαν CRT ή είχαν υψηλότερη έκθεση σε μεθοτρεξάτη (Krull et al, 2018).

Οι ανωμαλίες της φαιάς ουσίας που σχετίζονται με τον καρκίνο κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας περιλαμβάνουν χαμηλότερους όγκους επιφάνειας του φλοιού με παχύτερο προμετωπιαίο φλοιό. Οι επιζώντες παιδικού καρκίνου επιδεικνύουν υψηλότερη ενεργοποίηση στη λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (functional MRI -fMRI) σε προμετωπιαίες περιοχές κατά τη διάρκεια μνήμης και εργασιών προσοχής σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Η μεγαλύτερη δραστηριότητα του μετωπιαίου λοβού και ο παχύτερος προμετωπιαίος φλοιός στη fMRI, συνδέονται με υψηλότερη έκθεση σε μεθοτρεξάτη, μολονότι η υψηλότερη έκθεση στη δεξαμεθαζόνη σχετίζεται με χαμηλότερη ενεργοποίηση στην οπισθοσπληνική περιοχή. Η τυπική ενεργοποίηση στη fMRI μπορεί να αντικατοπτρίζει τη δέσμευση επιπρόσθετων νευρικών συστημάτων ως αποτέλεσμα της ανεπαρκούς τοπικής ικανότητας επεξεργασίας, λόγω δευτερογενούς ατροφίας της φαιάς ουσίας. Αν και η υψηλότερη ενεργοποίηση υποδηλώνει μια αντισταθμιστική προσαρμογή, δείχνει επίσης αυξημένη επιβάρυνση για τους μεταβολικούς πόρους. Η μειωμένη ακεραιότητα της λευκής ουσίας, μπορεί να διαταράξει τον υγιή περιορισμό της λειτουργικής δυναμικής του δικτύου, με αποτέλεσμα την υψηλότερη από την κανονική ενεργοποίηση. Οι μελέτες τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων κατέδειξαν χαμηλότερο μεταβολισμό γλυκόζης σε επιζώντες καρκίνου. Μερικές μελέτες έχουν δείξει μεγαλύτερη αρνητική επίδραση της CRT στον εγκεφαλικό μεταβολισμό σε σύγκριση με τη ΧΜΘ μόνο και μία ομάδα έδειξε υψηλότερο μεταβολισμό σε επιζώντες που έλαβαν θεραπεία με CRT 24-Gy σε σύγκριση με αυτούς με χαμηλότερη δόση CRT (Krull et al, 2018).

Η ερμηνεία των μετρήσεων απεικόνισης του εγκεφάλου είναι πολύπλοκη και εξαρτάται από το περιβάλλον. Η απεικόνιση του εγκεφάλου που επικεντρώνεται στη συνδεσιμότητα, βελτιώνει τον χαρακτηρισμό της πολυπλοκότητας του εγκεφάλου. Αυτές οι μελέτες επιδεικνύουν λειτουργική υπο- και υπερ- συνδεσιμότητα μεταξύ πολλαπλών περιοχών σε επιζώντες της ΟΛΛ. Η μειωμένη δομική σύνδεση και η ανθεκτικότητα έχουν επίσης αποδειχθεί σε όλους τους επιζώντες με περιοχές τόσο υπο όσο και υπερ- συνδεσιμότητας. Είναι σημαντικό ότι οι σχέσεις σχήματος U μεταξύ τοπικής οργάνωση σύνδεσης και γνωστικής δυσλειτουργίας, υποδηλώνουν μια βέλτιστη περιοχή περιφερειακής συνδεσιμότητας (Krull et al, 2018).

2.4 Παράγοντες Κινδύνου

Όπως αναφέρθηκε, επιζώντες της παιδικής ΟΛΛ αντιμετωπίζουν κινδύνους νευρογνωστικών επιπτώσεων, οι οποίοι μπορεί να περιλαμβάνουν προβλήματα προσοχής, μειωμένη λειτουργία συντονισμού όρασης-κίνησης, μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας και μειωμένη μνήμη εργασίας, η οποία μπορεί να επηρεάσει την εκπαιδευτική επίδοσή τους και την ποιότητα ζωής (QoL). Οι θεραπείες που κατευθύνονται στο ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης της CRT και/ή της ΧΜΘ, είναι καθορισμένοι παράγοντες κινδύνου για την εξασθένηση της γνωστικής λειτουργίας, ειδικά για τους νεότερους ασθενείς (Carroll & Raetz, 2012). Τα αρχικά 5-10 χρόνια μετά τη CRT, οι επιζώντες της ΟΛΛ παιδικής ηλικίας έχουν υψηλότερους κινδύνους για ελλείμματα νευρογνωστικών δεξιοτήτων και καθώς μεγαλώνουν, οι εγκεφαλικοί τραυματισμοί εξαιτίας των πρώιμων CRT ενδέχεται να μειώσουν το γνωστικό αποθεματικό, θέτοντας τα άτομα αυτά σε κίνδυνο για διαταραχές της μνήμης ή άνοια πρώιμης έναρξης (Hunger et al, 2012).

Η μεθοτρεξάτη (MTX) είναι ο κύριος παράγοντας που σχετίζεται με νευρογνωστική δυσλειτουργία σε όλους τους επιζώντες. Η πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών έδειξε ότι οι επιζώντες που έλαβαν ενδοφλέβια MTX σε υψηλά επίπεδα ($>1\text{g/m}^2$) αντιμετώπιζαν νευρογνωστικά προβλήματα σε υψηλότερα ποσοστά από όσους είχαν λάβει MTX σε χαμηλές δόσεις (Kroll et al, 2013). Σε άλλη μελέτη, η σωρευτική δοσολογία ενδοφλεβίας MTX αύξησε τον κίνδυνο για μείωση της ταχύτητας επεξεργασίας κατά 3% για κάθε 1g/m^2 /δόση. Η χορήγηση MTX, και ακόμη και απουσία CRT, μπορεί να συνδέεται με αλλαγές στη λευκή ουσία, ασβεστοποιήσεις, ατροφία του φλοιού και λευκοεγκεφαλοπάθεια, καθώς και επιληπτικές κρίσεις (Nassar et al, 2017).

Τα κορτικοστεροειδή παραμένουν ένα κρίσιμο μέρος της σύγχρονης θεραπείας για την ΟΛΛ και χορηγούνται συχνότερα είτε ως πρεδνιζόνη είτε ως δεξαμεθαζόνη. Ενώ η έρευνα μεταξύ των ασθενών με άσθμα υποδεικνύει ότι τα κορτικοστεροειδή συμβάλλουν στις δυσκολίες της γνωστικής λειτουργίας, προηγούμενες μελέτες έδειξαν επίσης ότι το συγκεκριμένο στέλεχος στεροειδών που επιλέχθηκε για τη θεραπεία του ΟΛΛ δεν είχε διαφοροποιημένο αντίκτυπο στις νευρογνωστικές λειτουργίες μακροπρόθεσμα. Η επιλογή του κορτικοστεροειδούς, ωστόσο, μπορεί να έχει επίδραση στην QoL μακροπρόθεσμα. Οι τοξικότητες που είναι μακροχρόνιες και οξείες έχουν καταγραφεί με τη χρήση πρεδνιζόνης και δεξαμεθαζόνης, ενώ τα ευρήματα

υποδηλώνουν καλύτερη διεύθυνση της δεξαμεθαζόνης στο ΚΝΣ, η οποία μπορεί να επηρεάσει διαφορετικά την QoL στη διαδικασία της θεραπείας και στην περίοδο παρακολούθησης (Waber et al, 2013).

Η βινκριστίνη, ένα άλλο κρίσιμο εργαλείο στη θεραπεία της ΟΛΛ στα παιδιά, έχει συσχετιστεί με δόσοεξαρτώμενη περιφερική νευροπάθεια. Σε μία μελέτη με 101 επιζώντες, 16 (15,8%) βρέθηκαν να έχουν έναν συνδυασμό ηλεκτροφυσιολογικής και κλινικής νευροπάθειας. Όσοι είχαν λάβει σωρευτικές δόσεις βινκριστίνης 36mg/m² ή παραπάνω, βρέθηκαν να έχουν 9 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν δόσεις των 33mg/m² ή χαμηλότερες. Η περιφερική νευροπάθεια σχετίζεται επίσης με τη χαμηλότερη QoL, αλλά δεν βρέθηκε να σχετίζεται με επιδείνωση της λεπτής ή της αδρής κινητικής λειτουργίας (Tay et al, 2017).

2.5 Ποιότητα ζωής επιζώντων λευχαιμίας στην παιδική ηλικία

Η QoL είναι μια συνθήκη πολλαπλών διαστάσεων που μετρά την ευημερία με έναν υποκειμενικό τρόπο. Σε μια μελέτη που αξιολόγησε τη συμβολή της νευρογνωστικής δυσλειτουργίας στη QoL, το 25% των περιλαμβανομένων επιζώντων της ΟΛΛ βρέθηκαν κάτω από το όριο για κακή ψυχοκοινωνική QoL. Επιπλέον, 14% από αυτούς είχαν κακή φυσική QoL. Τα άτομα με κακή ψυχοκοινωνική QoL ήταν πολύ πιθανότερο να είναι άνδρες και ήταν 3 φορές πιο πιθανό να έχουν λεκτικές ελλείψεις στις γνωστικές τους ικανότητες και μειωμένες δεξιότητες για οπτική-κινητική δεξιότητα. Όπως και στο γενικό πληθυσμό, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση της οικογένειας παίζει ρόλο στον προσδιορισμό της QoL σε ασθενείς με ΟΛΛ παιδικής ηλικίας. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε μια συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού εισοδήματος των νοικοκυριών και της φτωχότερης φυσικής QoL, καθώς και της φτωχότερης συναισθηματικής και κοινωνικής QoL. Αυτό σημαίνει ότι οι επιζώντες που ανήκουν σε κοινωνικοοικονομικά μειονεκτούντα νοικοκυριά είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην εμπειρία μειωμένης QoL μετά το τέλος της θεραπείας. Είναι σημαντικό να δοθεί περισσότερη προσοχή στον προσδιορισμό των κοινωνικοοικονομικών παραγόντων κινδύνου προκειμένου να βοηθηθούν οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο και οι οικογένειές τους να ξεπεράσουν τα εμπόδια και να αποκτήσουν πρόσβαση στους πόρους που χρειάζονται

για να εξασφαλίσουν τη βέλτιστη ψυχοκοινωνική και σωματική λειτουργία των παιδιών τους (Kunin-Batson et al, 2014).

2.6 Κλινικές Εκδηλώσεις

Ενώ η ακτινοβολία, με ΧΜΘ και χωρίς ΧΜΘ, έχει ισχυρά συνδεθεί με αλλαγές στην ενδοκρανιακή λευκή ουσία, αγγειακή βλάβη και άλλα νευροψυχολογικά και νευροενδοκρινικά προβλήματα, μόνο η ΧΜΘ έχει συσχετιστεί με σημαντικές νευρογνωστικές παρενέργειες. Η λευκοεγκεφαλοπάθεια, όπως μετράται με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance imaging -MRI), μπορεί να διαγνωστεί σε ποσοστό που φτάνει το 86% των ασθενών που έλαβαν 7 σειρές ενδοφλέβιας υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης (HDMTX) (Nassar et al, 2017).

Στο τέλος της θεραπείας, η θεραπεία με MTX, έχει συσχετισθεί με ανωμαλίες στο μετωπιαίο λοβό της λευκής ουσίας και ελλείμματα μνήμης εργασίας, αλλά οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις που σχετίζονται με αυτές τις αλλαγές δεν είναι σαφείς. Η εντατική θεραπεία που κατευθύνεται στο ΚΝΣ μπορεί να προκαλέσει διεγερτοτοξικότητα ομοκυστεΐνης και θάνατο νευρώνων, που μπορεί κλινικά να παρουσιαστεί ως εστιακά νευρολογικά ελλείμματα, επεισόδια τύπου εγκεφαλικού επεισοδίου ή κρίσεις. Παρά τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, τα γλυκοκορτικοειδή όπως η δεξαμεθαζόνη και η πρεδνιζόνη που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΟΛΛ μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε νευρονικό θάνατο και κρίσεις (Nassar et al, 2017).

Περίπου το 3-13% των παιδιών παρουσιάζουν κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας για ΟΛΛ. Οι υψηλότερες δόσεις ενδορραχιαίας και ενδοφλέβιας MTX έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για τις κρίσεις. Σε μία μελέτη 384 παιδιατρικών ασθενών με καρκίνο, επιληπτική κρίση παρατηρήθηκε σε 47 παιδιά, εκ των οποίων 16 υποβλήθηκαν σε αγωγή για ΟΛΛ. Ο κίνδυνος κρίσης ήταν υψηλότερος για τα μικρότερα παιδιά (≤ 10 ετών), τους άνδρες και τους ασθενείς με ΟΛΛ. Οι επιληπτικές κρίσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία γενικά αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων της θεραπείας και της θεραπείας σταθεροποίησης (Nassar et al, 2017).

Η εκτελεστική δυσλειτουργία ήταν ένα από τα πολλά νευροψυχολογικά καθυστερημένα αποτελέσματα που σχετίζονται με τη θεραπεία σε παιδιά με λευχαιμία, ακόμη και σε άτομα χωρίς άμεση εμπλοκή του ΚΝΣ και ΧΜΘ μόνο. Πολλοί ερευνητές

αναφέρουν ότι οι επιζώντες της ΟΛΛ παιδικής ηλικίας επέδειξαν εκτελεστικές λειτουργίες που ήταν σημαντικά διαφορετικές από την πνευματική λειτουργία, αλλά σε αντίθεση με τους επιζώντες του όγκου του εγκεφάλου, οι αποκλίσεις αυτές περιορίζονταν στις εκτελεστικές λειτουργίες χαμηλότερου επιπέδου, ιδιαίτερα στην ταχύτητα επεξεργασίας. Η έρευνα για τις καθημερινές διαταραχές στην εκτελεστική λειτουργία σε επιζώντες λευχαιμίας, (μέσω της γονικής αναφοράς), έδειξε κατάλληλες για την ηλικία λειτουργίες στην ομάδα ως σύνολο. Ωστόσο, μια υποομάδα επιζώντων αναγνωρίστηκε ότι έχει κλινικά σημαντικές βλάβες σύμφωνα με τις αναφορές των γονέων. Αυτή η αύξηση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από ό,τι παρατηρήθηκε στον γενικό πληθυσμό στους τομείς της μνήμης εργασίας (18% όλων των ασθενών με εξασθενημένο δείγμα), της έναρξης (16%), της συναισθηματικής ρύθμισης (14% μειωμένη). Παρόλο που οι παράγοντες θεραπείας δεν συνδέονταν με κίνδυνο αποτυχίας, η μεγαλύτερη ηλικία συνδεόταν, κατά τη στιγμή της αξιολόγησης, ειδικά όσον αφορά τη μνήμη εργασίας και την αυτορρύθμιση (Krivitzky et al, 2016).

2.7 Επιπτώσεις στη καθημερινότητα

Τα ελλείμματα στις ακαδημαϊκές επιδόσεις μεταξύ των παιδιών που έχουν λάβει θεραπεία για ΟΛΛ φαίνονται τόσο στα μαθηματικά όσο και στην ανάγνωση. Τα ευρήματα από μια μετα-ανάλυση 5 μελετών που αξιολόγησαν τα αποτελέσματα σε ασθενείς που έλαβαν μόνο ΧΜΘ έδειξαν ότι όλοι οι επιζώντες παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερο από τον μέσο όρο επιδόσεις στα μαθηματικά και στην ανάγνωση. Σε μια δημογραφική αξιολόγηση, όλοι οι επιζώντες σημείωσαν σημαντικά χαμηλότερες ακαδημαϊκές επιδόσεις από το 50% σε πολλαπλούς τομείς, με τα πιο αξιοσημείωτα ελλείμματα στις μαθηματικές επιδόσεις. Συγκεκριμένα, σε σύγκριση με τους υγιείς ομολόγους τους, οι επιζώντες παιδικού καρκίνου έχουν επίσης ελλείμματα σε άλλους ακαδημαϊκούς τομείς, όπως η επιστήμη, οι ξένες γλώσσες, η τέχνη και η μουσική. Οι επιζώντες καρκίνου παιδικής ηλικίας είναι επίσης πιο πιθανό να παρουσιάσουν μεγαλύτερο άγχος, κοινωνική εσωστρέφεια, συχνές απουσίες και έχουν κακή προσαρμογή σύμφωνα με την αξιολόγηση των γονέων. Τουλάχιστον το 25% όλων των επιζώντων απαιτεί ειδικές εκπαιδευτικές υπηρεσίες (Moore et al, 2016).

Η ικανότητα ανάγνωσης μεταξύ των επιζώντων ΟΛΛ, προέβλεπε βραδύ γνωστικό ρυθμό, ο οποίος χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως σύγχυση, ονειροπόληση, ατονία και αίσθηση κενού (Moore et al, 2016).

Αν και οι χρόνιες συνθήκες υγείας στους επιζώντες είναι πιθανό να εμφανιστούν κατά την ενηλικίωση, οι φυσιολογικές διεργασίες που επηρεάζουν τη λειτουργία του εγκεφάλου μπορεί να αρχίσουν πολύ νωρίτερα. Η χαμηλή θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη, ένας δείκτης δυσλειτουργίας των επινεφριδίων, σχετίζεται με προβλήματα προσοχής σε μακροχρόνια επιζήσαντες εφήβους της ΟΛΛ. Αυξημένοι βιολογικοί δείκτες φλεγμονώδους ορού, οι οποίοι επηρεάζουν την επινεφριδική λειτουργία, σχετίζονται με νευρογνωστικά προβλήματα σε αυτούς τους εφήβους. Αυξήσεις ουρικού οξέος συνδέονται με αυξημένη φλεγμονή. Οι αυξήσεις στο ουρικό οξύ σε επιζώντες εφήβους σχετίζονται με καρδιαγγειακή νοσηρότητα καθώς οι επιζώντες μεγαλώνουν, γεγονός που με τη σειρά του σχετίζεται με νευρογνωστική εξασθένηση (Knull et al, 2018).

Κοινωνικά και συναισθηματικά ζητήματα μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία. Παράγοντες όπως η ηλικία του παιδιού κατά τη διάγνωση και η ένταση της θεραπείας μπορούν να παίξουν κάποιο ρόλο. Μερικά παιδιά μπορεί να έχουν συναισθηματικά ή ψυχολογικά προβλήματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία. Ανάλογα με την ηλικία τους, ενδέχεται να έχουν και κάποια προβλήματα με την παρακολούθηση του σχολείου. Αυτοί οι τύποι ζητημάτων μπορούν συχνά να βοηθηθούν με υποστήριξη και ενθάρρυνση. Ιατροί, νοσηλευτές και άλλα μέλη της ομάδας υγείας μπορούν να συστήσουν ειδικά προγράμματα υποστήριξης και υπηρεσίες για να υποστηριχτούν τα παιδιά μετά τη θεραπευτική αγωγή (Horton & Steuber, 2019).

Πολλοί ειδικοί συστήνουν ότι τα παιδιά, ακόμα και κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους, να επισκέπτονται το σχολείο όσο το δυνατόν περισσότερο. Αυτό μπορεί να τα βοηθήσει να διατηρήσουν την αίσθηση καθημερινής ρουτίνας και να ενημερώνουν τους φίλους τους για το τι συμβαίνει. Οι φίλοι μπορούν να είναι μια μεγάλη πηγή υποστήριξης, αλλά οι ασθενείς και οι γονείς πρέπει να το γνωρίζουν ότι μερικοί άνθρωποι έχουν προκαταλήψεις και φόβους για τον καρκίνο. Μερικά κέντρα καρκίνου έχουν προγράμματα επανεισαγωγής στο σχολείο που μπορούν να βοηθήσουν σε αυτές τις καταστάσεις. Στα προγράμματα αυτά, οι εκπαιδευτικοί υγείας επισκέπτονται το

σχολείο και ενημερώνουν τους μαθητές για τη διάγνωση, τη θεραπεία και αλλαγές που μπορεί να περάσει ο ασθενής με καρκίνο (Horton & Steuber, 2019).

Οι γονείς και άλλα μέλη της οικογένειας μπορούν επίσης να επηρεαστούν, τόσο συναισθηματικά όσο και σε άλλους τομείς. Ορισμένες κοινές ανησυχίες της οικογένειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας περιλαμβάνουν οικονομικές πιέσεις, ανάγκη να ταξιδεύουν και να παραμένουν κοντά στο κέντρο θεραπείας του καρκίνου, την ανάγκη να υπάρξουν αλλαγές στην εργασία και ανάγκη για οικιακή εκπαίδευση. Κοινωνικοί λειτουργοί και άλλοι επαγγελματίες σε κέντρα καρκίνου μπορούν να βοηθήσουν τις οικογένειες να επιλύσουν αυτά τα ζητήματα (Horton & Steuber, 2019).

Μόλις τελειώσει η θεραπεία, μπορεί να προκύψουν διάφορες συναισθηματικές ανησυχίες. Μερικές από αυτές μπορεί να διαρκέσουν πολύ και μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Ανησυχία για την αντιμετώπιση των φυσικών αλλαγών που μπορεί να προκύψουν από τη θεραπεία,
- Ανησυχία για την επιστροφή της λευχαιμίας ή την εμφάνιση νέων προβλημάτων υγείας,
- Συναισθήματα δυσαρέσκειας για το γεγονός ότι είχαν λευχαιμία ή έπρεπε να υποστούν τη θεραπεία,
- Ανησυχία για διαφορετική μεταχείριση ή διάκριση (από φίλους, συμμαθητές, συνεργάτες, εργοδότες κ.λπ.),
- Ανησυχία σχετικά με την ερωτική ζωή, το γάμο και την ύπαρξη μιας οικογένειας αργότερα στη ζωή (Horton & Steuber, 2019).

Το περιοδικό *Clinical Oncology* δημοσίευσε μια σημαντική μελέτη από τους Kazak et al (2005), που δείχνει ότι 99% των γονέων παιδιών που υποβάλλονται σε θεραπεία για διαφορετικούς τύπους καρκίνου πάσχουν από μετατραυματική διαταραχή στρες (post-traumatic stress disorder-PTSD) (Kazak et al, 2005).

Οι επιζώντες του καρκίνου συχνά αναφέρουν επίμονη κόπωση και έχει βρεθεί ότι η κόπωση επηρεάζει τα άτομα, ανεξάρτητα από τον τύπο του καρκίνου ή της θεραπείας που λαμβάνουν. Η κόπωση που σχετίζεται με τον καρκίνο έχει συσχετιστεί με την ποιότητα ζωής (QoL) και την ψυχοκοινωνική ευεξία. Μια συστηματική ανασκόπηση, η οποία περιλαμβάνει 44 μελέτες, έδειξε σταθερά μεγαλύτερη κόπωση σε ομάδες

καρκίνου από τον γενικό πληθυσμό, με ποσοστό επικράτησης που κυμαίνεται μεταξύ 39 και 90%. Σύμφωνα με έρευνες, έως και το 1/3 των ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ακτινοβολία ή ΧΜΘ συνέχισαν να υφίστανται κόπωση 5-10 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η κόπωση που σχετίζεται με τον καρκίνο μπορεί επίσης να σχετίζεται με το οικονομικό βάρος, καθώς μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του ατόμου να εργάζεται και να εκτελεί δραστηριότητες καθημερινής ζωής (King & Green, 2015).

2.7 Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

Γνωστική Εκπαίδευση

Η γνωστική εκπαίδευση είναι μια συμπεριφορική μέθοδος θεραπείας για γνωστικά ελλείμματα για τη βελτίωση ή την αποκατάσταση της γνωστικής λειτουργίας. Η γνωστική εκπαίδευση έχει οδηγήσει σε σημαντικά βελτιωμένη λειτουργία σε μια σειρά από συνθήκες που επιδεικνύουν ένα προφίλ λεπτών γνωστικών βλαβών, οι οποίες περιλαμβάνουν ήπια τραυματική εγκεφαλική βλάβη και ήπια γνωστική εξασθένηση, μεταξύ άλλων. Η γνωστική εκπαίδευση έχει χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση μιας ποικιλίας γνωστικών δεξιοτήτων, συμπεριλαμβανομένων των εκτελεστικών λειτουργιών και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την εγκεφαλική λειτουργία, τη συνδεσιμότητα, το πάχος του φλοιού και τη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών. Σημαντικό είναι ότι η γνωστική εκπαίδευση παρουσιάζει επίσης σημαντικό δυναμικό για την πρόληψη της γνωσιακής παρακμής. Τα προγράμματα γνωστικής εκπαίδευσης περιλαμβάνουν την επαναλαμβανόμενη εξάσκηση των δεξιοτήτων, το ιεραρχικό επίπεδο ή την προσαρμοστική δυσκολία και ένα περιβάλλον συμμετοχής και επιβράβευσης. Επί του παρόντος, δεν έχουν καθιερωθεί πρότυπα πρακτικής όσον αφορά τον αριθμό των συνεδριών ή τη διάρκεια των προγραμμάτων γνωστικής εκπαίδευσης. Οι πιο επιτυχημένες μελέτες αφορούσαν προγράμματα κατάρτισης επιζώντων από καρκίνο μαστού που κυμαίνονταν από 4-12 εβδομάδες ή περισσότερο, που χαρακτηρίζονται από πολλαπλές ώρες (10-60) κατανεμημένης εκπαίδευσης (Kesler et al, 2013).

Φαρμακολογικές παρεμβάσεις

Ένας αριθμός φαρμακευτικών παραγόντων έχουν δοκιμαστεί για τη χρήση τους στην αντιμετώπιση της γνωστικής εξασθένησης μετά τον καρκίνο. Οι ανασκοπήσεις έχουν

εντοπίζει ερυθροποιητίνη, μεθυλοφαινιδάτη και μονταφινίλη ως φαρμακολογικούς παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τη γνωστική εξασθένηση μετά από τη θεραπεία. Παρά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, υπάρχουν μελέτες που δεν έχουν δείξει καμία βελτίωση στις γνωστικές επιδόσεις με φάρμακα, και σημειώνεται ότι οι φαρμακευτικές θεραπείες συχνά έχουν παρενέργειες. Για παράδειγμα, η παρουσία υποδοχέων ερυθροποιητίνης σε πολλούς καρκίνους μπορεί να εγείρει ανησυχίες σχετικά με τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης όγκου ή επανεμφάνισης με τη χρήση ερυθροποιητίνης για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων. Συνεπώς, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη οι μη φαρμακολογικές, ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις (King & Green, 2015).

Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις

Η δημοσιευμένη έρευνα έχει ασχοληθεί σχετικά πρόσφατα με ψυχολογικές παρεμβάσεις για γνωστική δυσλειτουργία μετά από θεραπεία για κακοήθειες. Ορισμένες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη γνωστική εκπαίδευση, όπως ήδη αναφέρθηκε, όπως η μηχανογραφημένη εκπαίδευση (με ηλεκτρονικό υπολογιστή) που αποσκοπεί στην ενίσχυση των σχετικών γνωστικών διαδικασιών. Άλλες μελέτες έχουν υιοθετήσει μια ευρύτερη προσέγγιση γνωστικής αποκατάστασης, η οποία μπορεί να συμπεριλαμβάνει και την εκπαίδευση των γνωστικών δεξιοτήτων, αλλά περιλαμβάνει και στοιχεία όπως η ψυχοεκπαίδευση, η εκπαίδευση της αντισταθμιστικής στρατηγικής και τα υποχρεωτικά καθήκοντα μεταξύ των συνεδριών. Η γνωστική αποκατάσταση συνήθως ενσωματώνει αρχές γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας (cognitive behavioral therapy-CBT). Μερικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει παρεχόμενες παρεμβάσεις σε μεμονωμένα άτομα, ενώ άλλες έχουν λάβει χώρα σε μορφή ομάδας (King & Green, 2015).

Φυσική Άσκηση

Μελέτες σε προκλινικά μοντέλα δείχνουν ότι η άσκηση μπορεί να αποτρέψει και να βελτιώσει τη νοητική εξασθένηση που προκαλείται από τη ΧΜΘ. Υπάρχουν ενδείξεις στους επιζώντες του καρκίνου για το όφελος της γνωστικής λειτουργίας από την άσκηση, με τη γιόγκα να επιδεικνύει μεγάλη βελτίωση στα γνωστικά συμπτώματα. Εξετάζοντας από τη σκοπιά της γενικής γήρανσης και άλλων ομάδων ασθενειών, η γνωστική λειτουργία φαίνεται ότι βελτιώνεται με την άσκηση. Έχει ήδη υποστηριχθεί ότι η αερόβια άσκηση και η άσκηση με βάση την αντίσταση, καθυστερεί τα γνωστικά

συμπτώματα που προκαλούνται σε ηλικιωμένους επιζήσαντες από καρκίνο (κυρίως καρκίνο μαστού). Ειδικότερα, η άσκηση στην αντοχή φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο, ο οποίος συνδέεται με την καλύτερη γνωστική λειτουργία (King & Green, 2015).

2.8 Προγράμματα Φροντίδας Επιζώντων

Η επιβίωση του καρκίνου περιλαμβάνει διάφορες φάσεις. Η οξεία επιβίωση είναι η περίοδος από τη διάγνωση μέχρι τη χορήγηση ενεργούς θεραπείας. Η εκτεταμένη επιβίωση αφορά την περίοδο αμέσως μετά την ολοκλήρωση της πρωτοβάθμιας θεραπείας και αναφέρεται ως η μετάβαση από την ενεργό θεραπεία. Η μόνιμη ή μακροχρόνια επιβίωση είναι η τελευταία φάση που εκτείνεται μέσα από την ισορροπία της ζωής (Fitch, 2018).

Αν και τα αυξανόμενα ποσοστά επιβίωσης είναι μαρτυρία των σημαντικών βημάτων που έχουν κάνει οι ερευνητές και οι επαγγελματίες υγείας στις πρώτες γραμμές της θεραπείας, οι ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο συχνά στερούνται τα απαραίτητα εργαλεία και πόρους για την αποτελεσματική πλοήγηση στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, ιδιαίτερα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας τους. Μόλις τελειώσει η θεραπεία, πολλοί επιζώντες που πάσχουν από καρκίνο εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν σωματικές, συναισθηματικές και πρακτικές ανησυχίες, αλλά δεν μπορούν να λάβουν τη βοήθεια που χρειάζονται. Η φροντίδα μετά τη θεραπεία είναι μια εξελισσόμενη κλινική πρακτική και απαιτείται έρευνα που στοχεύει στην αντιμετώπιση αυτών των αναγκών. Δεδομένης της αύξησης των ποσοστών επιβίωσης του καρκίνου, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει σήμερα να αναγνωρίσουν τις συνεχιζόμενες ανάγκες αυτών των ασθενών και να προσφέρουν στρατηγικές διαχείρισης μέσω της φροντίδας επιβίωσης, η οποία είναι βασική προϋπόθεση για την ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων της ασθένειας και της θεραπείας στην ποιότητα ζωής του ασθενή (Fitch, 2018).

Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις που αντιμετωπίζει η κοινότητα των επιζώντων από καρκίνο, είναι ο καλύτερος τρόπος να σχεδιαστεί και να παρασχεθεί υψηλής ποιότητας διαβίωση. Επειδή οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης ενδέχεται μερικές φορές να διαφέρουν ως προς την προσέγγισή τους σε αυτή τη φροντίδα, η οικοδόμηση συναίνεσης είναι σημαντική για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των μυριάδων

προκλήσεων του καρκίνου που οι επιζώντες αντιμετωπίζουν κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τη θεραπεία (Fitch, 2018).

Τα προγράμματα φροντίδας επιζώντων (Survivorship care plans-SCPs) αποτελούν σημαντικό εργαλείο για τα παιδιά καρκινοπαθείς και τις οικογένειές τους, καθώς μεταβαίνουν στην φροντίδα παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας του καρκίνου και θεωρούνται πρότυπο φροντίδας από τους κορυφαίους οργανισμούς καρκίνου. Ωστόσο, η συμμετοχή των SCP από τους ασθενείς είναι ασυνεπής. Πολλές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι λίγοι ασθενείς με καρκίνο συμμετέχουν σε SCP, ενώ παράλληλα υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την επίδραση των SCP στα αποτελέσματα υγείας. Επιπλέον, υπάρχουν περιορισμένες μελέτες σχετικά με το αν οι παιδιατρικοί ασθενείς με καρκίνο και οι οικογένειές τους θεωρούν ότι τα SCPs είναι χρήσιμα (Pannier et al, 2019).

Τα SCPs περιέχουν συνήθως περιλήψεις θεραπείας, πληροφορίες για διαγνωστικές εξετάσεις και αποτελέσματα, χαρακτηριστικά όγκων, υποστηρικτικές φροντίδες (π.χ. ψυχοκοινωνικές και θρεπτικές υπηρεσίες), πληροφορίες σχετικά με την παρακολούθηση της περίθαλψης και πληροφορίες επικοινωνίας με τους παρόχους υγείας. Οι επιζώντες του καρκίνου παιδικής ηλικίας ειδικότερα θα μπορούσαν να επωφεληθούν από τα SCP επειδή αντιμετωπίζουν μεταβολές στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας και οι οικογένειές τους έχουν χαμηλά επίπεδα συνειδητοποίησης και ανάκλησης της ειδικής τους θεραπεία και της εμπειρίας του καρκίνου, καθώς και μια περιορισμένη κατανόηση των όψιμων επιπτώσεων του καρκίνου. Τα ολοκληρωμένα SCPs θα μπορούσαν να παράσχουν βασική εκπαίδευση επιβίωσης και να βελτιώσουν τις γνώσεις σχετικά με τη θεραπεία και την υγειονομική περίθαλψη μετά από καρκίνο (Pannier et al, 2019).

Οι αξιολογήσεις των SCP μεταξύ ενηλίκων ασθενών με καρκίνο και ενηλίκων επιζώντων παιδικού καρκίνου, έχουν διαπιστώσει ότι οι συμμετέχοντες είναι δεκτικοί στα SCPs, επιθυμούν λεπτομερείς και εξατομικευμένες πληροφορίες σχετικά με την περίθαλψη του καρκίνου και χρησιμοποιούν τα SCP για να τις επικοινωνήσουν κατά τη διάρκεια άλλων ιατρικών συναντήσεων. Η μετάβαση μετά τη θεραπεία, είναι μια κρίσιμη στιγμή για τους περισσότερους ασθενείς και δεν είναι ασυνήθιστη η καμπή στην παρακολούθηση ή η σύγχυση σχετικά με τους τύπους υγειονομικής περίθαλψης. Τα SCP μπορούν να αντιμετωπίσουν μερικά από τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν

τα παιδιά κατά τη διάρκεια της μετάβασης από τη θεραπεία. Λόγω της έλλειψης γνώσεων για τον πληθυσμό επιζώντων παιδικού καρκίνου, απαιτούνται μελέτες για τη διαχείριση των SCP σε παιδιατρικές κλινικές ογκολογίας προκειμένου να αναπτυχθούν οι βέλτιστες πρακτικές (Pannier et al, 2019).

Η νοσηλευτική ως επάγγελμα είναι αφιερωμένη στη φροντίδα των ασθενών και των οικογενειών τους, κατά την υγεία και την ασθένεια και σε όλες τις παροχές φροντίδας. Οι νοσηλευτές εκτιμούν και σχεδιάζουν τη φροντίδα για την αντιμετώπιση του πολυδιάστατου φάσματος των αναγκών αυτών που αντιμετωπίζουν τον καρκίνο. Οι νοσηλευτές έχουν συμμετάσχει ολοκληρωτικά σε προσπάθειες επικεντρωμένες στην πρόληψη του καρκίνου και είναι επίσης σημαντικοί στην αναδυόμενη περιοχή της κλινικής γενετικής για την πρόληψη και πρόωρη ανίχνευση του καρκίνου. Από τη διάγνωση μέχρι το τέλος της ζωής, οι νοσηλευτές διαδραματίζουν έναν περίπλοκο ρόλο στην ενίσχυση της ποιότητας ζωής των ασθενών τους. Οι νοσηλευτές βρίσκονται σε μοναδική θέση να επηρεάζουν τόσο τη φυσιολογική όσο και την ψυχολογική ευημερία των ασθενών τους, βοηθώντας τους επιζώντες του καρκίνου να αντιμετωπίσουν την πολυπλοκότητα της εμπειρίας τους και την επακόλουθη επίδρασή της στη ζωή τους (Ferrell et al, 2003).

Η νοσηλευτές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε μια ομάδα φροντίδας του καρκίνου κατά τη διάρκεια της διάγνωσης, της θεραπείας και της μετέπειτα φροντίδας. Παρέχουν συντονισμό φροντίδας, αξιολόγηση των ιατρικών, ψυχολογικών και πρακτικών αναγκών των ασθενών, αντιμετωπίζουν τα εμπόδια στην περίθαλψη, παρέχουν εκπαίδευση, συντονίζουν την πρόσβαση σε υπηρεσίες και ειδικούς. Επειδή η φροντίδα του καρκίνου είναι πολύπλοκη και οι ασθενείς χρειάζονται πολλαπλές θεραπευτικές μεθόδους με τους παρόχους, συχνά σε περισσότερες από μία τοποθεσίες ή γεωγραφικές περιοχές, ο εξειδικευμένος νοσηλευτής χρησιμεύει ως «στρατηγός», καθοδηγώντας τον ασθενή κατά μήκος της πορείας της περίθαλψης. Ο νοσηλευτής είναι υπεύθυνος για την υποστήριξη της ιατρικής φροντίδας, αξιολογώντας τις ανάγκες των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της διαχείρισης των παρενεργειών, της συναισθηματικής ή πνευματικής δυσφορίας, ακόμα και των ασφαλιστικών ή οικονομικών ζητημάτων. Οι ασθενείς αντιμετωπίζουν πολλές από αυτές τις προκλήσεις πέρα από την ενεργό θεραπεία και έτσι ο ρόλος του νοσηλευτή συνεχίζει στη φάση της φροντίδας μετά την θεραπευτική αγωγή του καρκίνου (Fitch, 2018)

Ειδικό Μέρος

3. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση των παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων των επιζώντων της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας.

4. Δείγμα

Το δείγμα της μελέτης συμπεριλαμβάνει δημοσιευμένα ερευνητικά άρθρα σε έγκυρα επιστημονικά περιοδικά που αναφέρονται σε παρεμβάσεις που εφαρμόζονται για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων των επιζώντων της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας.

5. Μεθοδολογία

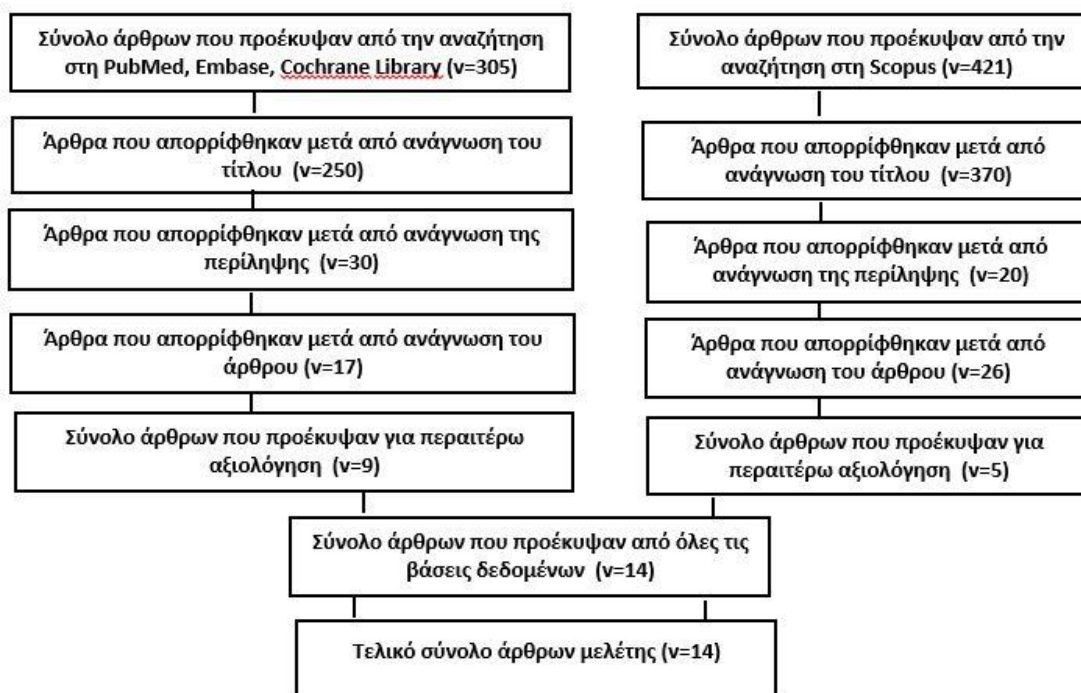
Πρόκειται για συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που πραγματοποιήθηκε από 20-03-2020 έως 30-06-2020, με αναζήτηση άρθρων με τη χρήση λέξεων κλειδιών: «leukemia, leukaemia, cognitive, neurocognitive, deficits, learning, problems, attention, memory, executive dysfunction, survivors» σε διεθνείς βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων (Medline, PubMed, Scopus, Embase, Cochrane Library) καθώς και συνώνυμα και συνδυασμό των όρων.

Τα κριτήρια εισαγωγής ενός άρθρου στη μελέτη ήταν: 1. Να είναι γραμμένο στην αγγλική γλώσσα, 2. Να είναι απολύτως σχετικό με το θέμα της μελέτης, 3. Το δείγμα του να αφορά επιζώντες της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας, 4. Να είναι δημοσιευμένο από το 2001-2020, 5. Να είναι δημοσιευμένο σε έγκυρο επιστημονικό περιοδικό, 6. Το άρθρο να αφορά κλινική ή περιγραφική μελέτη.

Χρησιμοποιήθηκε η διαδικασία PICOS (Population, Interventions, Controls, Outcomes, Study design) σαν κριτήριο για την εισαγωγή των άρθρων στην παρούσα μελέτη. Τα άρθρα εισάγονταν στη μελέτη αν είχαν πληθυσμό (population) επιζώντες της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας με γνωστικά προβλήματα ή/και γονείς ή/και δασκάλους. Οι παρεμβάσεις (Interventions) έπρεπε να είναι φαρμακευτικές ή μη. Τα άρθρα έπρεπε να περιλαμβάνουν τουλάχιστον μία ομάδα παρέμβασης ή/και ομάδα ελέγχου (Controls) και να εξετάζουν ως εκβάσεις (Outcomes) της παρέμβασης τα αποτελέσματά της στην αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων. Τέλος οι μελέτες έπρεπε να είναι πρωτογενείς κλινικές μελέτες, μελέτες κοόρτης ή/και περιγραφικές

μελέτες, σε ότι αφορά τον ερευνητικό σχεδιασμό (Study design). Συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη και περιγραφικές μελέτες με/ή χωρίς προ και μετά μετρήσεις.

Μετά την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων και την εφαρμογή των φίλτρων για την αναζήτηση των άρθρων, προέκυψαν 726. Από αυτά μετά από αξιολόγηση προέκυψαν 14 άρθρα (διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1: Διάγραμμα ροής των βημάτων της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας.

Αξιολόγηση και επιλογή των μελετών

Μετά από τη συλλογή της βιβλιογραφίας ακολούθησε η αξιολόγηση των άρθρων βάσει κριτηρίων. Σε όλα τα άρθρα που προέκυψαν από την αναζήτηση στις 4 βάσεις έγινε έλεγχος για διπλότυπα άρθρα, τα οποία και αφαιρέθηκαν. Έπειτα, τα άρθρα ελέγχθηκαν ως προς τον τίτλο τους και σε όσα ο τίτλος δεν ήταν συμβατός με τον σκοπό της συστηματικής ανασκόπησης απορρίφθηκαν. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η ανάγνωση των περιλήψεων των υπόλοιπων μελετών και απορρίφθηκαν όσες δεν πληρούσαν τις προϋποθέσεις για να συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση. Οι μελέτες που προέκυψαν μετά την τελευταία διαδικασία, αναζητήθηκαν ως πλήρη κείμενα και από αυτές απορρίφθηκαν όσες δεν θα παρείχαν τις απαραίτητες πληροφορίες, σχετικές με το θέμα και τον σκοπό της ανασκόπησης. Έγινε αποτίμηση της μεθοδολογικής και ποιοτικής αρτιότητας των μελετών και επιλογή αυτών που πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας.

6. Αποτελέσματα

Τα περισσότερα άρθρα (n=13) δημοσιεύτηκαν από ερευνητές στις ΗΠΑ και ένα στην Ολλανδία. Από τις μελέτες αυτές οι 2 δημοσιεύτηκαν το 2004, 2 το 2008, 2 το 2015 και από 1 τα έτη 2001, 2007, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2017. Όλες οι μελέτες ήταν δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα, ενώ 11 μελέτες ήταν χρηματοδοτούμενες. Οι 11 από τις μελέτες αφορούσαν τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα παρέμβασης και ελέγχου, η 1 μελέτη κοόρτης με προ και μετά μετρήσεις και οι 2 περιγραφικές μελέτες.

Σε όλες τις μελέτες οι παρεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν σε επιζώντες της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας, με γνωστικά προβλήματα (τα οποία απέκτησαν μετά τη θεραπεία της νόσου), οι οποίοι κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη ήταν παιδιά ή/και ενήλικες, που είχαν λάβει ΧΜΘ (ενδοραχιαία ή IV) ή/και ΑΚΤΘ (κρανίου), που δεν είχαν ενεργή νόσο.

Οι 7 μελέτες φορούσαν την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων με χορήγηση φαρμάκων (Thompson et al, 2001, Mulhern et al, 2004a, Mulhern et al, 2004b, Conklin et al, 2007, Huisman et al, 2008, Conklin et al, 2010, Netson et al, 2011) και οι 6 την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων χωρίς χορήγηση φαρμάκων (π.χ. εκπαίδευση) (Patel et al, 2009, Moore et al, 2012, Hardy et al, 2013, Northman et al, 2015, Conklin et al, 2015, Conklin et al, 2017).

Έξι μελέτες αναφέρονταν σε παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων με χορήγηση του φαρμάκου μεθυλφαινιδάτη (MPH) (Thompson et al, 2001, Mulhern et al, 2004a, Mulhern et al, 2004b, Conklin et al, 2007, Conklin et al, 2010, Netson et al, 2011) και 1 μελέτη με χορήγηση αυξητικής ορμόνης (Huisman et al, 2008).

Επτά μελέτες αναφέρονταν σε παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων χωρίς τη χορήγηση φαρμάκων (εφαρμογή εκπαίδευσης ή/και υποστήριξης, συμβουλευτικής) (Butler et al, 2008, Patel et al, 2009, Moore et al, 2012, Hardy et al, 2013, Northman et al, 2015, Conklin et al, 2015, Conklin et al, 2017).

Στις μελέτες καθορίζονταν σαν εκβάσεις η βελτίωση των νευρογνωστικών/γνωστικών προβλημάτων/ελλειμμάτων, η βελτίωση της προσοχής ή/και μνήμης ή/και αντίδρασης ή/και ταχύτητας επεξεργασίας ή/και εκμάθησης.

Από κάθε μελέτη απομονώθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα: έτος δημοσίευσης, χώρα προέλευσης ερευνητών, έτος/διάρκεια πραγματοποίησης, χρηματοδότηση, ερευνητικός σχεδιασμός, στατιστικές δοκιμασίες, σκοπός, δείγμα, παρεμβάσεις, εργαλεία και αποτελέσματα.

Παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων με χορήγηση φαρμάκων

Οι Thompson SJ et al το 2001, σε τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή κλινική δοκιμή με ομάδα παρέμβασης και ελέγχου, διερεύνησαν εάν η μεθυλφαινιδάτη (MPH) έχει αντικειμενική ευεργετική επίδραση στην άμεση απόδοση σε εξετάσεις νευρογνωστικών λειτουργιών μεταξύ επιζώντων παιδικής ΟΛΛ και κακοήθων όγκων του εγκεφάλου με προβλήματα μάθησης. Σε δείγμα 32 επιζώντων με νευρογνωστικά προβλήματα, με δείκτη νοημοσύνης >50, ακαδημαϊκές επιδόσεις στο 16ο ή μικρότερο εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο για την ανάγνωση, τα μαθηματικά ή το συλλαβισμό και την ικανότητα διατήρησης της προσοχής (με το Conner's Continuous Performance Test (CPT)) στο 16ο ή μικρότερο εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο, χορήγησαν MPH (0.6mg/kg, 20mg μέγιστη δόση) (ομάδα παρέμβασης) ή placebo (λακτόζη) (ομάδα ελέγχου) και 90min μετά αξιολόγησαν τη νευρογνωστική τους κατάσταση. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι σε σύγκριση με τους 17 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, οι 15 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα MPH είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στο CPT στην παρατεταμένη προσοχή (σφάλματα παράλειψης, $P=0.015$) και στο συνολικό δείκτη ($P=0.008$) αλλά όχι στην παρορμητικότητα ούτε στους χρόνους αντίδρασης. Μια τάση για μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα MPH σε ένα μέτρο της λεκτικής μνήμης απέτυχε να φτάσει σε στατιστική σημασία. Δεν παρατηρήθηκε τάση για την αποτελεσματικότητα του MPH στη βελτίωση της εκμάθησης μιας εργασίας συσχέτισης λέξεων. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές παρενέργειες από το MPH. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το MPH είχε ως αποτέλεσμα μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στα μέτρα των ικανοτήτων προσοχής που δεν μπορεί να εξηγηθεί από το εικονικό φάρμακο ή τα αποτελέσματα της πρακτικής (Thompson et al, 2001).

Οι Mulhern RK et al το 2004a, σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, διασταυρούμενη δοκιμή με ομάδα παρέμβασης (n=54) και ελέγχου (n=20), μέσης ηλικίας 11,63 ετών,

διερεύνησαν εάν τα ελλείμματα προσοχής στο σχολείο μεταξύ των επιζώντων (ΟΛΛ και όγκων εγκεφάλου) μπορεί να ανταποκριθούν έντονα στη μεθυλφαινιδάτη (MPH). Το δείγμα επιλέχθηκε μετά από αξιολόγηση των ελλειμάτων προσοχής των επιζώντων με ένα μηχανογραφημένο τεστ αξιολόγησης των επιδόσεων προσοχής, από την αξιολόγηση της προσοχής από τους δασκάλους και τους γονείς και αξιολόγηση των γνωστικών ελλειμάτων. Οι συμμετέχοντες στο δείγμα χωρίστηκαν σε 3 ομάδες (ανάλογα με τη δόση MPH που ελάμβαναν (από 0.3mg/kg, μέγιστη δόση 10mg-0.6mg/kg, μέγιστη δόση 20mg). Οι μετά αξιολογήσεις γίνονταν από τους δασκάλους κάθε εβδομάδα για 3 εβδομάδες με τα εργαλεία: Cognitive/Inattention, Hyperactive και ADHD Index scales. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντική βελτίωση ($P < 0,01$) με χαμηλή δόση MPH και στα 3 αποτελέσματα και με μέτρια δόση MPH στον δείκτη Διαταραχής ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας. Δεν παρατηρήθηκε σημαντικό πλεονέκτημα της μέτριας έναντι της χαμηλής δόσης MPH. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βραχυπρόθεσμη θεραπεία με χαμηλή δόση MPH μπορεί να μειώσει τα προβλήματα προσοχής μεταξύ των επιζώντων ΟΛΛ και όγκων εγκεφάλου της παιδικής ηλικίας. Σαράντα πέντε από τους 54 (83%) ασθενείς παρουσίασαν θετική ανταπόκριση στην MPH και συνέχισαν τη φαρμακευτική αγωγή (Mulhern et al, 2004a).

Οι Mulhern RK et al το 2004b, σε τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, διασταυρούμενη δοκιμή με ομάδα παρέμβασης και ελέγχου, διερεύνησαν αν το ψυχοδιεγερτικό μεθυλφαινιδάτη (MPH) βελτιώνει τη γνωστική και κοινωνική λειτουργία στα παιδιά που επιβιώνουν από ΟΛΛ (n=40) και κακοήθεις όγκους του εγκεφάλου (n=43) και έχουν υψηλότερη συχνότητα προβλημάτων προσοχής και μαθησιακών προβλημάτων στο σχολείο από ό,τι οι υγιείς συνομήλικοί τους. Χρησιμοποίησαν δείγμα 83 επιζώντων (6-18 ετών) με προβλήματα προσοχής και κοινωνικά ελλείματα (που αναφέρθηκαν από τους γονείς ή τους δασκάλους τους) που είχαν λάβει ΧΜΘ και/ή CRT τουλάχιστον 1 έτος πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη και δεν είχαν ενεργή νόσο. Το δείγμα το επέλεξαν μετά από την αξιολόγηση των επιζώντων με ψυχολογικές δοκιμασίες: Abbreviated Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III or WAIS-III), Conner's Continuous Performance Test (CPT), Abbreviated Wechsler Individual Achievement Test (WIAT), Conner's Rating Scales (CRS), Child Behavior Checklist (CBCL). Οι συμμετέχοντες στο δείγμα χωρίστηκαν σε 6 ομάδες (ανάλογα με τη δόση MPH που ελάμβαναν) και συνέχισαν την καθημερινή τους ζωή στο σπίτι και το σχολείο

αφού νοσηλεύτηκαν για 2 ημέρες πρώτα στο νοσοκομείο. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης και έλαβαν 0.60mg/kg, μέγιστη δόση 20mg την πρώτη ημέρα και placebo τη δεύτερη ημέρα ή το αντίθετο και μετά παρακολούθηθηκαν για 4-6 ώρες κάθε μέρα και μετά από αυτή τη διαδικασία ξεκίνησαν τη συμμετοχή τους στη μελέτη (από το σπίτι) που διήρκεσε 3 εβδομάδες. Η μετά την παρέμβαση αξιολόγησή τους έγινε με τα εργαλεία: Conner's Parent Rating Scales (CPRS), Conner's Teacher Rating Scales (CTRS), Side Effects Rating Scale (SERS), Social Skills Rating System (SSRS). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο βρέθηκε σημαντική βελτίωση με το MPH όπως αναφέρθηκε από δασκάλους και γονείς στις κλίμακες βαθμολογίας του Conner και από δασκάλους στο σύστημα αξιολόγησης κοινωνικών δεξιοτήτων. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σταθερό πλεονέκτημα της μέτριας δόσης έναντι της χαμηλής δόσης. Από αυτούς που συμμετείχαν, 66 (79,5%) από τους 83 ασθενείς συνέχισαν τη βέλτιστη κλινική αντιμετώπιση. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με MPH μπορεί τουλάχιστον να μειώσει προσωρινά ορισμένα ελλείμματα προσοχής και κοινωνικά ελλείμματα μεταξύ των επιζώντων της παιδικής ηλικίας ΟΛΛ και όγκων εγκεφάλου (Mulhern et al, 2004b).

Οι Conklin HM et al το 2007, διερεύνησαν την άμεση αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του methylphenidate (MPH) μεταξύ των επιζώντων καρκίνου της παιδικής ηλικίας (ΟΛΛ ή όγκοι εγκεφάλου) με τη μαθησιακά ελλείμματα. Πραγματοποίησαν κλινική, διπλή-τυφλή, διασταυρούμενη δοκιμή, κατά την οποία οι συμμετέχοντες (n=122) έλαβαν τυχαία MPH (0.60mg/kg) (ομάδα παρέμβασης) και εικονικό φάρμακο (ομάδα ελέγχου). Οι συμμετέχοντες ήταν επιζώντες από όγκους εγκεφάλου και ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας που είχαν λάβει ΧΜΘ και/ή CRT, είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία τουλάχιστον 12 μήνες πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη, ήταν 6-18 ετών, δεν είχαν ενεργή νόσο και στρωματοποιήθηκαν για την ημερομηνία έναρξης της θεραπείας (<4 ετών και ≥4 ετών) και για την ένταση της θεραπείας στο ΚΝΣ, καθώς είναι διαφορετικός ο κίνδυνος στη γνωστική λειτουργία που σχετίζεται με αυτούς τους παράγοντες. Η επιλογή του δείγματος έγινε μετά από ψυχολογική αξιολόγηση των επιζώντων με τα εργαλεία: Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd Edition [WISC-III], Wechsler Adult Intelligence Scale-3rd Edition [WAIS-III], Conner's Continuous Performance Test (CPT), Conner's Rating Scales-Revised (CRS), Wechsler Individual Achievement Test (WIAT), Child Behavior Checklist (CBCL). 90min μετά τη χορήγηση MPH/placebo οι ερευνητές αξιολόγησαν τη γνωστική

λειτουργία των συμμετεχόντων με τα εργαλεία: Brief Continuous Performance Test (CPT), Stroop Word-Color Association Test (Stroop), California Verbal Learning Test-Children's Version (CVLT-C), Visual-Auditory Learning Test (VAL), Wide Range Achievement Test (WRAT), Barkley's Side Effects Rating Scales (SERS). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ένα σημαντικό αποτέλεσμα του MPH έναντι του εικονικού φαρμάκου στην προσοχή, τη γνωστική ευελιξία και την ταχύτητα επεξεργασίας (Stroop Word-Color Association Test). Το αρσενικό φύλο, η μεγαλύτερη ηλικία στη θεραπεία και η υψηλότερη νοημοσύνη ήταν προγνωστικά για καλύτερη ανταπόκριση στα φάρμακα. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τον αριθμό ή τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ως συνάρτηση του ενεργού φαρμάκου. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το MPH παρουσιάζει κάποιο νευρογνωστικό όφελος και είναι καλά ανεκτό από την πλειοψηφία των παιδιών που επιβιώνουν από ΟΛΛ και όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία (Conklin et al, 2007).

Οι Huisman J et al το 2008, διερεύνησαν αν η θεραπεία με αυξητική ορμόνη μπορεί να βελτιώσει τα γνωστικά ελλείματα σε 13 νεαρούς ενήλικες (μέση ηλικία $23,9 \pm 2,9$ ετών) επιζώντες της παιδικής ΟΛΛ, με μειωμένη οστική πυκνότητα (< -1 SD) και/ή μειωμένο αυξητικό παράγοντα ινσουλίνης (IGF-I) (< -1 SD) που έλαβαν για 2 έτη θεραπεία με αυξητική ορμόνη. Οι 3 από τους επιζώντες δεν είχαν έλλειμα αυξητικής ορμόνης. Ο IGF-I εκτιμήθηκε τους μήνες 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 και 24, ενώ παράλληλα υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης (ITT) και έλεγχο της αυξητικής ορμόνης στον ορό (η μειωμένη αυξητική ορμόνη ορίστηκε < 9.0 mU/L (3 microgram/l)). Οι ερευνητές εκτίμησαν το δείκτη νοημοσύνης, τη νευροψυχολογική απόδοση με προμετρήσεις (T1) και μετά από ένα (T2) και δύο (T3) έτη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματική ΧΜΘ, συμπεριλαμβανομένων κορτικοστεροειδών, βινκριστίνης, μεθοτρεξάτης και 6-μερκαπτοπουρίνης και μερικές φορές άλλα κυτταροστατικά φάρμακα προστέθηκαν. Επιπλέον, 17 στους 20 ασθενείς έλαβαν προφυλακτική CRT σε δόσεις κυμαινόμενες από 2000 έως 2500 cGy. Τρεις ασθενείς έλαβαν υψηλής δόσης μεθοτρεξάτη και ενδοραχιαία ΧΜΘ (μεθοτρεξάτη, κυτοσίνη-αραβινοσίδη, πρεδνιζολόνη) αντί για CRT για να αποφευχθεί η υποτροπή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι συμμετέχοντες έλαβαν $0,1$ mg/m² αυξητική ορμόνη και κάθε 2 εβδομάδες η δόση αυξάνονταν κατά $0,1$ mg/m² μέχρι ο IGF-I να αυξηθεί > 0 SD. Τους πρώτους 3 μήνες οι ασθενείς εξετάζονταν μετά από 2,4,8 και 12 εβδομάδες και μετά κάθε 3 μήνες. Οι ερευνητές αξιολόγησαν τη νευροψυχολογική λειτουργία τα

διαστήματα T1, T2, T3. Ο δείκτης νοημοσύνης εκτιμήθηκε στο T1 με το Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). Η μνήμη στα T1, T2, T3 με τα εργαλεία 15 Word Test, Benton Visual Retention Test, Digit Span (subtest of WAIS), Rey-Osterrieth Complex Figure Test. Η προσοχή εκτιμήθηκε στα T1, T2, T3 με τα εργαλεία Fepsy (Auditory Reaction Time), The Brickenkamp d2 test και η εκτελεστική λειτουργία εκτιμήθηκε στα T1, T2, T3 με το Trailmaking Test (A and B). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι βαθμολογίες στα γνωστικά τεστ ήταν στο φυσιολογικό εύρος. Η λεκτική απόδοση της βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης μνήμης μειώθηκε μεταξύ T1 και T2 και αυξήθηκε μεταξύ T2 και T3. Η απόδοση στο T3 δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από αυτήν στο T1. Η απόδοση για συνεχή προσοχή βελτιώθηκε από T1 σε T2 και από T1 σε T3. Η οπτική-χωρική μνήμη βελτιώθηκε μετά από ένα χρόνο θεραπείας με αυξητική ορμόνη. Βρέθηκε μια σημαντική θετική συσχέτιση για το Δ IGF-I (T2-T1) με τις βαθμολογίες διαφοράς της οπτικής-χωρικής μνήμης (T2-T1 και T3-T1), υποδεικνύοντας ότι ο IGF-I αυξάνεται μετά από ένα χρόνο θεραπείας με αυξητική ορμόνη και σχετίζεται με αύξηση στη γνωστική-αντιληπτική απόδοση στους 12 και 24 μήνες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεδομένου ότι το επίπεδο πνευματικής λειτουργίας της κοόρτης των ασθενών ήταν στο φυσιολογικό εύρος, το παρόν εύρημα, ότι η θεραπεία με αυξητική ορμόνη έχει αρνητικές επιπτώσεις στη λεκτική μνήμη και θετικές στην προσοχή και τη οπτική-χωρική μνήμη, δικαιολογεί παρόμοιες μελέτες σε άλλες ομάδες επιζώντων ΟΛΛ. Επίσης, θα πρέπει να προσδιοριστεί μια χαμηλότερη δόση αυξητικής ορμόνης προκαλώντας όση IGF απαιτείται για τη βελτίωση των λειτουργικών, των λεκτικών και οπτικών γνωστικών λειτουργιών. Τα παρόντα ευρήματα δείχνουν ότι απαιτείται περισσότερη γνώση πριν από τη θεραπεία της αυξητικής ορμόνης για τη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών σε επιζώντες ΟΛΛ (Huisman et al, 2008).

Οι Conklin HM et al το 2010, διερεύνησαν την μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της μεθυλφαινιδάτης (MPH) στη βελτίωση των προβλημάτων προσοχής και των μαθησιακών προβλημάτων που αντιμετωπίζουν οι επιζώντες (6-18 ετών) από καρκίνο (όγκους εγκεφάλου και λευχαιμία) της παιδικής ηλικίας, οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη θεραπεία της νόσου (ΧΜΘ και/ή CRT) τουλάχιστον πριν 12 μήνες και δεν έχουν ενεργή νόσο. Πραγματοποίησαν κλινική, διπλή-τυφλή, διασταυρούμενη δοκιμή, κατά την οποία οι συμμετέχοντες έλαβαν MPH (ομάδα παρέμβασης, n=68 επιζώντες) και εικονικό φάρμακο (ομάδα ελέγχου, n=54 επιζώντες) σε μια τυχαία σειρά. Οι επιζώντες

που παρουσίασαν επαρκή ανοχή στα φάρμακα συνέχισαν να συμμετέχουν σε μια δοκιμή 3 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, στο σπίτι τους, που περιλάμβανε εικονικό φάρμακο, χαμηλή δόση MPH (0,3mg/kg, μέγιστη δόση 10mg/δύο φορές ημερησίως) και μέτρια δόσης MPH (0,6mg/kg, μέγιστη δόση 20mg/δύο φορές ημερησίως). Οι ασθενείς σε αυτήν τη μελέτη επιλέχθηκαν για μια 12μηνη ανοιχτή δοκιμασία MPH εάν έδειξαν βελτίωση (≥ 3 βαθμούς στις βαθμολογίες γονέων και/ή δασκάλων με το Conner's Rating Scales [CRS]) στο MPH σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Σε παιδιά που ζύγιζαν τουλάχιστον 30Kg, οι δόσεις έναρξης ήταν συνήθως τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης MPH 18mg/ημερησίως και τιτλοποιήθηκε ανοδικά στα 27mg/μέρα και πιθανώς στα 36mg/μέρα, όπως υποδεικνύεται με βάση την κλινική ανταπόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Για παιδιά που ζύγιζαν λιγότερο από 30Kg, η αρχική δόση ήταν 5mg MPH/μία ή δύο φορές την ημέρα και τιτλοποιήθηκε προς τα πάνω με βάση την κλινική ανταπόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ομάδα MPH συμμετείχε στη δοκιμή πριν τη χορήγηση του φαρμάκου και ξανά στο τέλος της 12μηνιαίας δοκιμής MPH ενώ ήταν ακόμη σε φαρμακευτική αγωγή. Η ομάδα ελέγχου ολοκλήρωσε τη δοκιμή σε δύο χρονικά σημεία, τα οποία απέχουν 12 μήνες. Η γνωστική και συμπεριφορική αξιολόγηση ολοκληρώθηκε και από τις δύο ομάδες, και στα δύο χρονικά σημεία, ήταν ίδια και έγινε με τα εργαλεία: Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd Edition [WISC-III], Wechsler Adult Intelligence Scale-3rd Edition [WAIS-III], Wechsler Individual Achievement Test (WIAT), Conner's Continuous Performance Test (CPT), Conner's Parent Rating Scale (CPRS), Conner's Teacher Rating Scale (CTRS), και Conner's Adolescent Self-Report Scale (CASS), Social Skills Rating System (SSRS), Child Behavior Checklist (CBCL). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι για την ομάδα MPH, η επαναλαμβανόμενη ανάλυση διακύμανσης των μετρήσεων αποκάλυψε σημαντική βελτίωση της απόδοσης σε ένα μέτρο παρατεταμένης προσοχής (δείκτες CPT, $P < 0.05$), στις αξιολογήσεις προσοχής γονέα, δασκάλου και αυτο-αναφοράς (δείκτες CRS, $P < 0.05$) και στις αξιολογήσεις γονέων για κοινωνικές δεξιότητες ή προβλήματα συμπεριφοράς (δείκτες SSRS και CBCL, $P < 0.05$). Αντίθετα, η ομάδα ελέγχου έδειξε βελτίωση μόνο στις αξιολογήσεις προσοχής των γονέων (δείκτες Conner's Parent Rating Scale, $P < 0.05$) και κοινωνικές δεξιότητες (δείκτες SSRS και CBCL, $P < 0.05$). Δεν υπήρξε σημαντική βελτίωση στην ακαδημαϊκή εκτίμηση (WIAT) και στις δύο ομάδες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βελτίωση της προσοχής και της συμπεριφοράς από το MPH για τους επιζώντες από

καρκίνο στην παιδική ηλικία διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια ενός έτους. Αν και δεν εντοπίστηκαν ακαδημαϊκά κέρδη, το MPH μπορεί να προσφέρει οφέλη σε ακαδημαϊκούς τομείς που δεν έχουν αξιολογηθεί (Conklin et al, 2010).

Οι Netson KL et al το 2011, σε διπλή τυφλή συγχρονική ελεγχόμενη κλινική μελέτη με ομάδα παρέμβασης και ελέγχου (placebo), διερεύνησαν την απόδοση της προσοχής σε επιζώντες από καρκίνο στην παιδική ηλικία που έλαβαν μεθυλφαινιδάτη (MPH) για τη βελτίωση των γνωστικών καθυστερήσεων, συγκρίνοντας τις μετρήσεις για τις διαφορές μεταξύ των τιμών και μεταξύ μεθόδων. Σε δείγμα 68 επιζώντων από όγκους εγκεφάλου και λευχαιμία 6-18 ετών (μέσης ηλικίας $11,11 \pm 0,37$ ετών), με γνωστικά προβλήματα, που έλαβαν σε κλινική μελέτη MPH για 12 μήνες, εκτίμησαν την προσοχή με τα εργαλεία Conner's Parent and Teacher Rating Scales στην αρχή της μελέτης και 1,3,6,12 μήνες μετά τη λήψη MPH και Conner's Continuous Performance Test (CPT) στην αρχή και 12 μήνες μετά. Τη γνωστική λειτουργία των επιζώντων τη εκτίμησαν με τα εργαλεία Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd Edition, Wechsler Adult Intelligence Scale-3rd Edition, Wechsler Individual Achievement Test. Τα παιδιά που ήταν τουλάχιστον 30 Kg ξεκίνησαν με τη λήψη 18mg/μέρα MPH και τιτλοποιήθηκε η δόση στα 27mg ή 36mg/μέρα, ενώ τα παιδιά <30 Kg ξεκίνησαν με τη λήψη 5mg μία ή δυο φορές τη μέρα και τιτλοποιήθηκε η δόση ανάλογα με την κλινική τους απόκριση. Οι γονείς ή οι δάσκαλοι των παιδιών εκτιμούσαν τη βελτίωσή τους και ανέφεραν εβδομαδιαία τηλεφωνικά σε ένα νοσηλευτή την αξιολόγησή τους, τις παρενέργειες και η συμμόρφωση των παιδιών με τη λήψη MPH. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι υπάρχει βελτιωμένη προσοχή μετά από 1 μήνα MPH ($p < 0.05$), με σχετική σταθερότητα καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής. Η συμφωνία μεταξύ των εκτιμήσεων γονέων και δασκάλων ήταν χαμηλή έως μέτρια (ICC $\frac{1}{4}$ -0.06 έως 0.46). Οι αξιολογήσεις των παρατηρητών συμφωνούν με επιλεγμένους δείκτες του Conner's Continuous Performance Test (CPT) κατά την έναρξη ($p < 0.05$), αλλά όχι στους 12 μήνες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η προσοχή των επιζώντων από καρκίνο στην παιδική ηλικία βελτιώθηκε μετά από 1 μήνα λήψης MPH, ενώ υπάρχει μέτρια συμφωνία μεταξύ γονέων και δασκάλων (Netson et al, 2011).

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των μελετών με παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων με χορήγηση φαρμάκων

Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα	Ερευνητικός σχεδιασμός	N	Σκοπός	Παρέμβαση	Εργαλεία	Αποτελέσματα
Thompson SJ et al, 2001 (abstract) ΗΠΑ	Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή κλινική δοκιμή με ομάδα παρέμβασης & ελέγχου	32 επιζώντες ΟΛΛ & κακοήθων όγκων του εγκεφάλου με νευρογνωστικά προβλήματα	Η διερεύνηση εάν το MPH έχει αντικειμενική ευεργετική επίδραση στην άμεση απόδοση σε εξετάσεις νευρογνωστικών λειτουργιών μεταξύ επιζώντων παιδικής ΟΛΛ & κακοήθων όγκων του εγκεφάλου με προβλήματα μάθησης	Χορήγηση MPH (0.6 mg/kg, 20mg μέγιστη δόση)	Conner's Continuous Performance Test (CPT)	Το MPH είχε ως αποτέλεσμα μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στα μέτρα των ικανοτήτων προσοχής που δεν μπορεί να εξηγηθεί από το εικονικό φάρμακο ή τα αποτελέσματα της πρακτικής. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην παρατεταμένη προσοχή (σφάλματα παράλειψης, $P=0.015$) & στο συνολικό δείκτη ($P=0.008$) αλλά όχι στα λάθη παρορμητικότητας ούτε στους χρόνους αντίδρασης. Μια τάση για μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα MPH σε ένα μέτρο της λεκτικής μνήμης απέτυχε να φτάσει σε στατιστική σημασία. Δεν παρατηρήθηκε τάση για την αποτελεσματικότητα του MPH στη βελτίωση της εκμάθησης μιας εργασίας συσχέτισης λέξεων. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές παρενέργειες από το MPH. Σημαντική βελτίωση ($P<0,01$) με χαμηλή δόση MPH & στα 3 αποτελέσματα & με μέτρια δόση MPH στον δείκτη Διαταραχής ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας. Δεν
Mulhern RK et al το 2004a (abstract) ΗΠΑ	Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή, διασταυρούμενη δοκιμή με ομάδα παρέμβασης (n=54) & ελέγχου (n=20)	74 επιζώντες (ΟΛΛ & όγκων εγκεφάλου), μέσης ηλικίας 11,63 ετών, με	Η διερεύνηση αν τα ελλείμματα προσοχής μεταξύ των επιζώντων στο σχολείο, μπορούν να ανταποκριθούν έντονα στο MPH	Χορήγηση MPH (0,3-0.6mg/kg, 20mg μέγιστη δόση)	Μηχανογραφημένο τεστ αξιολόγησης των επιδόσεων προσοχής, αξιολόγηση της προσοχής από τους	

		ελλείματα προσοχής			δασκάλους & τους γονείς, αξιολόγηση των γνωστικών ελλειμάτων	παρατηρήθηκε σημαντικό πλεονέκτημα της μέτριας έναντι της χαμηλής δόσης MPH. Η βραχυπρόθεσμη θεραπεία με χαμηλή δόση MPH μπορεί να μειώσει τα προβλήματα προσοχής μεταξύ των επιζώντων ΟΛΛ & όγκων εγκεφάλου της παιδικής ηλικίας. Σαράντα πέντε από τους 54 (83%) ασθενείς παρουσίασαν θετική ανταπόκριση στο MPH & συνέχισαν τη φαρμακευτική αγωγή.
Mulhern RK et al, 2004 (b)	Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή, διασταυρούμενη δοκιμή με ομάδα παρέμβασης & ελέγχου	83 επιζώντες (6-18 ετών) με προβλήματα προσοχής & κοινωνικά ελλείματα που είχαν λάβει ΧΜΘ &/ή CRT τουλάχιστον 1 έτος πριν & δεν είχαν ενεργή νόσο	Η διερεύνηση αν το ψυχοδιεγερτικό MPH βελτιώνει τη γνωστική & κοινωνική λειτουργία στα παιδιά που επιβιώνουν από ΟΛΛ & κακοήθεις όγκους του εγκεφάλου & έχουν υψηλότερη συχνότητα προβλημάτων προσοχής & μαθησιακών προβλημάτων στο σχολείο από ό, τι οι υγιείς συνομήλικοί τους	Χορήγηση MPH (0.6mg/kg, 20mg μέγιστη δόση)	Για την επιλογή του δείγματος: 1. Abbreviated Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III ή WAIS-III), 2. Conner's Continuous Performance Test (CPT), 3. Abbreviated Wechsler Individual Achievement Test (WIAT), 4. Conner's Rating Scales (CRS), 5. Child Behavior Checklist (CBCL).	Σε σύγκριση με το placebo βρέθηκε σημαντική βελτίωση με το MPH όπως αναφέρθηκε από δασκάλους & γονείς στη γνωστική & κοινωνική λειτουργία. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σταθερό πλεονέκτημα της μέτριας δόσης έναντι της χαμηλής δόσης. Η θεραπεία με MPH μπορεί τουλάχιστον να βελτιώσει προσωρινά ορισμένα ελλείματα προσοχής & κοινωνικά ελλείματα μεταξύ των επιζώντων της παιδικής ηλικίας ΟΛΛ & όγκων εγκεφάλου
ΗΠΑ						
X: National Cancer Institute, American Lebanese Syrian Associated Charities.						
					Για την μετά-αξιολόγηση:	

<p>Conklin HM et al, 2007</p> <p>ΗΠΑ</p> <p>X: National Cancer Institute, American Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC).</p>	<p>Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική, διπλή-τυφλή, διασταυρούμενη δοκιμή με ομάδα παρέμβασης & ελέγχου.</p> <p>Περιγραφική ανάλυση, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, SE, p value, odds ratio, γραμμική ανάλυση</p>	<p>122 επιζώντες (6-18 ετών) καρκίνου της παιδικής ηλικίας (ΟΛΛ & όγκοι εγκεφάλου) με μαθησιακά ελλείματα</p>	<p>Η διερεύνηση της άμεσης αποτελεσματικότητας & των ανεπιθύμητων ενεργειών του MPH μεταξύ των επιζώντων</p>	<p>Χορήγηση MPH (0.60mg/kg)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Conner's Parent Rating Scales (CPRS), 2. Conner's Teacher Rating Scales (CTRS), 3. Side Effects Rating Scale (SERS), 4. Social Skills Rating System (SSRS). <p>Για την επιλογή του δείγματος:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd Edition [WISC-III], 2. Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition [WAIS-III], 3. Conner's Continuous Performance Test (CPT), 4. Conner's Rating Scales-Revised (CRS), 5. Wechsler Individual Achievement Test (WIAT), 6. Child Behavior Checklist (CBCL) 	<p>Σημαντικό αποτέλεσμα του MPH έναντι του εικονικού φαρμάκου στην προσοχή, τη γνωστική ευελιξία & ταχύτητα επεξεργασίας. Το αρσενικό φύλο, η μεγαλύτερη ηλικία στη θεραπεία & η υψηλότερη νοημοσύνη ήταν προγνωστικά για καλύτερη ανταπόκριση στο φάρμακο. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τον αριθμό ή τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ως συνάρτηση του ενεργού φαρμάκου.</p>
--	---	---	--	---------------------------------	--	---

					<p>Για την αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας μετά τη χορήγηση MPH:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Brief Continuous Performance Test (CPT), 2. Stroop Word-Color Association Test (Stroop), 3. California Verbal Learning Test-Children's Version (CVLT-C), 4. Visual-Auditory Learning Test (VAL), 5. Wide Range Achievement Test (WRAT), 6. Barkley's Side Effects Rating Scales (SERS). 	
Huisman J et al, 2008	Μελέτη κοόρτης με προ & μετά μετρήσεις.	13 νεαροί ενήλικες (μέση ηλικία 23,9±2,9 ετών) επιζώντες της παιδικής ΟΛΛ	Η διερεύνηση αν η θεραπεία με αυξητική ορμόνη μπορεί να βελτιώσει τα γνωστικά ελλείματα	Χορήγηση αυξητικής ορμόνης για 2 έτη	<p>Ο δείκτης νοημοσύνης εκτιμήθηκε με το: Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). Η μνήμη με τα:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 15 Word Test, Benton Visual Retention Test, 2. Digit Span (subtest of WAIS), 	<p>Η θεραπεία με αυξητική ορμόνη έχει αρνητικές επιπτώσεις στη λεκτική μνήμη & θετικές στην προσοχή & τη οπτική-χωρική μνήμη. Οι βαθμολογίες στα γνωστικά τεστ ήταν στο φυσιολογικό εύρος. Η λεκτική απόδοση της βραχυπρόθεσμης & μακροπρόθεσμης μνήμης μειώθηκε μεταξύ T1 & T2 & αυξήθηκε μεταξύ T2 & T3. Η απόδοση στο T3 δεν ήταν σημαντικά</p>
Ολλανδία						
X: Lilly Nederland BV	Περιγραφική ανάλυση, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, p value, ανάλυση ANOVA					

<p>Conklin HM et al, 2010</p> <p>ΗΠΑ</p> <p>X: National Cancer Institute, American Lebanese Syrian Associated Charities</p>	<p>Κλινική, διπλή-τυφλή, διασταυρούμενη δοκιμή, κατά την οποία οι συμμετέχοντες έλαβαν MPH (ομάδα παρέμβασης) & εικονικό φάρμακο (ομάδα ελέγχου)</p> <p>Περιγραφική ανάλυση, SE, p value, t test, x² test, Fisher's exact test, ανάλυση ANOVA, διόρθωση Bonferroni.</p>	<p>122 επιζώντες (6-18 ετών) από καρκίνο (όγκους εγκεφάλου & λευχαιμία) της παιδικής ηλικίας, οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη θεραπεία της νόσου (ΧΜΘ &/ή CRT) τουλάχιστον πριν 12 μήνες & δεν έχουν ενεργή νόσο</p>	<p>Η διερεύνηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας του MPH στη βελτίωση των προβλημάτων προσοχής & των μαθησιακών προβλημάτων που αντιμετωπίζουν οι επιζώντες από καρκίνο της παιδικής ηλικίας</p>	<p>Χορήγηση MPH</p>	<p>3. Rey-Osterrieth Complex Figure Test.</p> <p>Η προσοχή εκτιμήθηκε με τα:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fepsy (Auditory Reaction Time), 2. The Brickenkamp d2 test. <p>Η εκτελεστική λειτουργία εκτιμήθηκε με το: Trailmaking Test (A & B).</p> <p>Για την επιλογή του δείγματος: Conner's Rating Scales [CRS].</p> <p>Για τη Γνωστική & συμπεριφορική μετά-αξιολόγηση:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd Edition [WISC-III], 2. Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition [WAIS-III], 3. Wechsler Individual Achievement Test (WIAT), 4. Conner's Continuous 	<p>διαφορετική από αυτήν στο T1. Η απόδοση για συνεχή προσοχή βελτιώθηκε από T1 σε T2 & από T1 σε T3. Η οπτική-χωρική μνήμη βελτιώθηκε μετά από ένα χρόνο θεραπείας με αυξητική ορμόνη.</p> <p>Η βελτίωση της προσοχής & της συμπεριφοράς από το MPH για τους επιζώντες από καρκίνο στην παιδική ηλικία διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια ενός έτους. Αν & δεν εντοπίστηκαν ακαδημαϊκά κέρδη, το MPH μπορεί να προσφέρει οφέλη σε ακαδημαϊκούς τομείς που δεν έχουν αξιολογηθεί.</p>
---	--	---	--	---------------------	---	--

					<ul style="list-style-type: none"> Performance Test (CPT), 5. Conner's Parent Rating Scale (CPRS), 6. Conner's Teacher Rating Scale (CTRS), 7. Conner's Adolescent Self-Report Scale (CASS), 8. Social Skills Rating System (SSRS), 9. Child Behavior Checklist (CBCL). 	
Netson KL et al, 2011	Διπλή τυφλή συγχρονική ελεγχόμενη κλινική μελέτη με ομάδα παρέμβασης & ελέγχου (placebo).	68 επιζώντες από όγκους εγκεφάλου & λευχαιμία 6-18 ετών (μέσης ηλικίας 11,11±0,37 ετών), με γνωστικά προβλήματα	Η διερεύνηση της απόδοσης της προσοχής σε επιζώντες από καρκίνο στην παιδική ηλικία που έλαβαν μεθυλφαινιδάτη (MPH) για τη βελτίωση των γνωστικών καθυστερήσεων, συγκρίνοντας τις μετρήσεις για τις διαφορές μεταξύ των τιμών & μεταξύ μεθόδων	Χορήγηση MPH για 12 μήνες	<p>Για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd Edition, 2. Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition, 3. Wechsler Individual Achievement Test. <p>Για την εκτίμηση της προσοχής:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Conner's Parent & Teacher Rating Scales, 	Υπάρχει βελτιωμένη προσοχή μετά από 1 μήνα MPH ($p<0.05$), με σχετική σταθερότητα καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής. Η συμφωνία μεταξύ εκτιμήσεων γονέων & δασκάλων ήταν χαμηλή έως μέτρια ($ICC \frac{1}{4} -0.06$ έως 0.46). Οι αξιολογήσεις των παρατηρητών συμφωνούν με επιλεγμένους δείκτες του Conner's Continuous Performance Test (CPT) κατά την έναρξη ($p<0.05$), αλλά όχι στους 12 μήνες.
X: National Cancer Institute, American Lebanese Syrian Associated Charities.	Περιγραφική ανάλυση, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, p value, γραμμική ανάλυση, ενδοταξικές συσχετίσεις (Shrout-Fleiss ICC), συντελεστής Pearson					

2. Conner's
Continuous
Performance Test
(CPT).

Παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων χωρίς χορήγηση φαρμάκων

Οι Butler RW et al το 2008, σε πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή – Φάση 3, διερεύνησαν την επίδραση ενός εκπαιδευτικού προγράμματος γνωστικής αποκατάστασης (CRP) (20 συνεδριών) σε επιζώντες παιδικού καρκίνου (και λευχαιμίας) με νευρογνωστικά προβλήματα. Χρησιμοποίησαν δείγμα 161 επιζώντων (6-17 ετών), που είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία τουλάχιστον ένα έτος πριν, το οποίο τυχαία κατανεμήθηκε στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου. Οι προμετρήσεις (T1) για την αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας των συμμετεχόντων στο δείγμα έγιναν με τα εργαλεία: Continuous Performance Test (CPT), Conner's Parent Rating Scale: Long Version—Revised (CPRS: LV–R), Clinical Competence Index (CCI), Cognitive Problems/Inattention scale, Diagnostic and Statistical Manual Inattentive scale of the CPRS: LV–R, Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI), Wechsler Intelligence Scale for Children—3rd Edition (WISC–III). Στην ομάδα παρέμβασης εφαρμόστηκε το πρόγραμμα (20 συνεδριών) γνωστικής αποκατάστασης (CRP) και αξιολογήθηκαν αμέσως μετά (T2) και σε 6 μήνες (T3). Το CRP περιλάμβανε 20 συνεδρίες των 2 ωρών την εβδομάδα για 4-5 μήνες και αφορούσε τρία αλληλεξαρτώμενα συστατικά: (α) την ιεραρχικά βαθμολογημένη μαζική πρακτική, (β) την απόκτηση στρατηγικής και (γ) τις παρεμβάσεις γνωστικής συμπεριφοράς. Οι μετά την παρέμβαση μετρήσεις έγιναν με τα εργαλεία: Wide Range Achievement Test—3rd Edition (WRAT–3), Woodcock–Johnson Tests of Achievement-Revised (για την ικανότητα υπολογισμών), Peabody Individual Achievement Test—Revised (για την ικανότητα ανάγνωσης), Wechsler Intelligence Scale for Children—3rd Edition (WISC–III) (για την ικανότητα επίλυσης προφορικών μαθηματικών προβλημάτων, ψηφιακό εύρος), Wide Range Achievement Test of Memory and Learning (WRAML) (για τη μνήμη επανάληψης προτάσεων), Children's Memory Scale (για την ικανότητα ανάκλησης μνήμης), Rey Auditory Verbal Learning Test (Trial 1 [RAVLT]) (για τη μνήμη), Stroop Color–Word Test (Trial 3) (για τη μνήμη), Trail Making Test B (για την προσοχή), Brief Test of Attention (για την προσοχή). Για την αξιολόγηση της ανάκλησης της μνήμης χρησιμοποίησαν τα εργαλεία: Rey–Osterrieth Complex Figure Test, RAVLT (Delayed Recall of Trial 1), Conner's CPT–II. Για την αξιολόγηση από τους γονείς/δασκάλους τα εργαλεία:

Conners' Parent Rating Scale: Long Version—Revised (CPRS: LV-R), και για την αξιολόγηση της αυτοπεποίθησης των συμμετεχόντων το Culture-Free Self-Esteem Inventory, 2nd Edition. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το CRP είχε ως αποτέλεσμα την αναφορά γονέων για βελτιωμένη προσοχή και στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στα ακαδημαϊκά επιτεύγματα. Τα μεγέθη των αποτελεσμάτων ήταν μέτρια, αλλά ήταν συγκρίσιμα με αυτά για άλλες κλινικές δοκιμές αποκατάστασης εγκεφαλικού τραυματισμού και γενικά για ψυχολογικές παρεμβάσεις. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το CRP είναι μια δυνητικά ωφέλιμη θεραπεία για πολλούς επιζώντες από παιδιατρικό καρκίνο. Η μακροχρόνια κλινική σημασία παραμένει αναπόδεικτη.

Οι Patel SK et al το 2009, σε πιλοτική μελέτη αξιολόγησαν την αποδοχή και την επίδραση στους συμμετέχοντες ενός κλινικού προγράμματος κατάρτισης 15 εβδομαδιαίων συνεδριών (60-90min η καθεμία) με τη διδασκαλία αντισταθμιστικής μάθησης και δεξιοτήτων επίλυσης προβλημάτων για τη βελτίωση της γνωστικής, ακαδημαϊκής και κοινωνικής λειτουργίας, σε παιδιά με γνωστικά προβλήματα που επιβίωσαν από καρκίνο του ΚΝΣ και/ή θεραπεία κατευθυνόμενη στο ΚΝΣ. Το δείγμα περιλάμβανε 12 επιζώντες τουλάχιστον 7 ετών από καρκίνο του ΚΝΣ και/ή θεραπεία κατευθυνόμενη στο ΚΝΣ, που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία τουλάχιστον πριν 6 μήνες χωρίς ενεργή νόσο και με γνωστικά προβλήματα που αξιολογήθηκαν με το εργαλείο Conner's Computerized Test of Sustained Attention. Η αξιολόγηση πριν την παρέμβαση περιλάμβανε τη δοκιμή των ικανοτήτων του παιδιού σε αντικειμενικά μέτρα των δεξιοτήτων προσοχής/συγκέντρωσης, της μνήμης, του ακαδημαϊκού επιτεύγματος και εκτίμηση της ικανοποίησης παιδιών και γονέων. Επιπλέον, ελήφθη μια τυποποιημένη αυτο-αναφορά για την επίλυση κοινωνικών προβλημάτων και η αναφορά των γονέων σχετικά με τη συμπεριφορά του παιδιού τους. Όλες οι προ και μετά αξιολογήσεις έγιναν από ανεξάρτητο εξεταστή και όχι από τον εκπαιδευτή. Η παρέμβαση περιλάμβανε 5 βασικά συστατικά που βασίζονται στην εκπαιδευτική θεραπεία και τις γνωστικές, συμπεριφορικές προσεγγίσεις και τις προσεγγίσεις αποκατάστασης. Η προ και μετά την παρέμβαση αξιολόγηση έγινε με τα εργαλεία: Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd Edition (WISC-III) Digit Span, Conner's Continuous Performance Test (CPT), The California Verbal Learning Test for Children (CVLT-C), Wide Range Achievement Test-3rd Revision (WRAT3), Woodcock-Johnson Tests of Achievement-Revised (WJR), Social Skills Rating System (SSRS)

και Child Behavior Checklist (CBCL). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι πρακτικά όλες οι αντικειμενικές αποδόσεις έδειξαν κέρδη από την προ-παρέμβαση έως την μετά την παρέμβαση προς την αναμενόμενη θετική κατεύθυνση, αν και μόνο 2 από τα κέρδη αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά. Οι γονικές απαντήσεις έδειξαν ότι αντιλαμβάνονται τις δεξιότητες που διδάσκονται ως χρήσιμες, έχουν βελτιώσει την ικανότητα επίλυσης προβλημάτων και τις μαθησιακές δεξιότητες του παιδιού, έχουν παράσχει συγκεκριμένες και πρακτικές παρεμβάσεις για το σπίτι και έχουν αυξήσει τις γονικές γνώσεις. Ομοίως, τα παιδιά βαθμολόγησαν το συνολικό πρόγραμμα υψηλά και ανέφεραν ικανοποίηση από τη μάθηση περισσότερων σχετικά με τις γνωστικές δυνάμεις και αδυναμίες τους και την πρακτική επίλυση προβλημάτων για τις ακαδημαϊκές δυσκολίες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αν και η πλειονότητα των εγγεγραμμένων οικογενειών ολοκλήρωσαν τουλάχιστον το 70% των εκπαιδευτικών συνεδριών, το συνολικό χαμηλό ποσοστό συμμετοχής από επιλέξιμες οικογένειες εγείρει ανησυχία για την ευρεία αποδοχή τέτοιων προγραμμάτων στην ογκολογική κλινική (Patel et al, 2009).

Οι Moore IM et al το 2012, σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη με ομάδα παρέμβασης και ελέγχου, διερεύνησαν εάν η έγκαιρη παρέμβαση (τυποποιημένη εκπαίδευση στα μαθηματικά) μπορεί να αποτρέψει την έκπτωση των μαθηματικών ικανοτήτων. Σε τυχαίο δείγμα 24 παιδιών της ομάδας παρέμβασης που επέζησαν από τη θεραπεία της ΟΛΛ (μέση ηλικία: $6,7 \pm 1,75$) και 33 της ομάδας ελέγχου (μέση ηλικία: $6,5 \pm 2,71$), που αντιστοιχήθηκαν για τα δημογραφικά στοιχεία, τον κίνδυνο, τον αριθμό των ενδοραχιαίων εγχύσεων ΧΜΘ, ή τη συστηματική IV χορήγηση υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης ($2\text{g}/\text{m}^2$ για >4 ώρες) ή τη μακροχρόνια IV χορήγηση υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης ($1\text{g}/\text{m}^2$ για >24 ώρες), που δεν έλαβαν CRT και ήταν τουλάχιστον 5 ετών κατά την έναρξη της θεραπείας, αξιολόγησαν τη νευρογνωστική τους κατάσταση πριν την παρέμβαση, μετά την παρέμβαση και 1 έτος αργότερα (στην ομάδα παρέμβασης) και 1 έτος μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (στην ομάδα ελέγχου). Οι γονείς των παιδιών έλαβαν γραπτώς τα αποτελέσματα της παρέμβασης προκειμένου να τα χρησιμοποιήσουν στο σχολείο του παιδιού. Χρησιμοποίησαν τα εργαλεία Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (για την εκτίμηση του δείκτη νοημοσύνης), Wechsler Intelligence Scale for Children–3rd Edition (για την εκτίμηση της ταχύτητας επεξεργασίας), Stanford Binet–4th Edition (για την εκτίμηση του επιπέδου της πνευματικής και γνωστικής λειτουργίας, της διάγνωσης μιας μαθησιακής αναπηρίας,

αναπτυξιακής καθυστέρησης, νοητικής καθυστέρησης ή χαρισματικότητας), Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (για την εκτίμηση της συνεργασίας χεριού-ματιού), Purdue Pegboard test (για τη λεπτή κινητικότητα και επιδεξιότητα), Woodcock-Johnson-R Tests of Academic Achievement (για την αξιολόγηση της ανάγνωσης, των μαθηματικών υπολογισμών και των εφαρμοσμένων μαθηματικών). Οι επιζώντες και των 2 ομάδων είχαν την ίδια βασική φροντίδα και αξιολογήσεις, ενώ η ομάδα παρέμβασης έλαβε 1-2 ώρες/εβδομάδα τυποποιημένη εκπαίδευση στα μαθηματικά. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις στον υπολογισμό και τα εφαρμοσμένα μαθηματικά ανάμεσα στους επιζώντες πριν την παρέμβαση και μετά από αυτήν ($p=0,003$ και $0,002$, αντίστοιχα) και στην οπτική μνήμη εργασίας ανάμεσα στους επιζώντες πριν την παρέμβαση έως 1 έτος μετά ($p=0,02$) στην ομάδα παρέμβασης, αλλά όχι στην ομάδα ελέγχου. Αποτελέσματα από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA έδειξαν σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων για τα εφαρμοσμένα μαθηματικά ($F[2, 29]=12,47$, $p<0,001$) και της οπτικής μνήμης εργασίας ($F[2, 29]=5,53$, $p=0,009$). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μαθηματική παρέμβαση βελτίωσε τις μαθηματικές ικανότητες και την οπτική μνήμη εργασίας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Moore et al, 2012).

Οι Hardy KK et al το 2013, διερεύνησαν τη σκοπιμότητα και την προκαταρκτική αποτελεσματικότητα ενός οικιακού, μηχανογραφημένου προγράμματος εκπαίδευσης της μνήμης εργασίας, του CogmedRM, σε επιζώντες καρκίνου της παιδικής ηλικίας (όγκοι εγκεφάλου και λευχαιμία), 6-18 ετών, που είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία και ήταν σταθεροί τουλάχιστον 1 έτος. Διέκριναν τυχαία το δείγμα, (στρωματοποιημένο για τη διάγνωση), των 20 επιζώντων (2:1) με ελλείματα στην προσοχή και/ή στη μνήμη εργασίας, σε ομάδα παρέμβασης (στην οποία εφάρμοσαν την εκπαίδευση με το CogmedRM) και σε ομάδα ελέγχου (χωρίς εκπαίδευση). Συγκεκριμένα, οι επιζώντες της ομάδας παρέμβασης ολοκλήρωσαν ασκήσεις που έγιναν πιο απαιτητικές με κάθε σωστή δοκιμή, ενώ εκείνοι της ομάδας ελέγχου εκπαιδεύτηκαν με ασκήσεις που ποτέ δεν αυξήθηκαν σε δυσκολία. Όλοι οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να ολοκληρώσουν 25 εκπαιδευτικές ενότητες στο σπίτι, με εβδομαδιαία τηλεφωνική υποστήριξη, σε διάστημα 5-8 εβδομάδων. Συνοπτικές αξιολογήσεις ολοκληρώθηκαν πριν την παρέμβαση (δείκτης νοημοσύνης, αξιολόγηση προσοχής, μνήμης εργασίας και αναφορές γονέων) με τα εργαλεία Conner's Parent Rating Scale-3rd Edition και Wide Range Assessment of Memory and Learning-2nd edition και αμέσως μετά την

παρέμβαση και 3 μήνες αργότερα, με τα εργαλεία Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, Wide Range Assessment of Memory and Learning- 2nd edition, Conner's Parent Rating Scales-3rd edition, Side Effects Rating Scale. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων περιελάμβανε εκτίμηση της απόδοσης και των γονικής αξιολόγησης της λειτουργικής μνήμης και προσοχής. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το 85% των επιζώντων συμμορφώθηκαν με την παρέμβαση, χωρίς να αναφερθούν ανεπιθύμητα συμβάντα. Μετά τον έλεγχο της βασικής πνευματικής λειτουργίας, οι επιζώντες της ομάδας παρέμβασης απέδειξαν σημαντικές βελτιώσεις μετά την εκπαίδευση, στην οπτική μνήμη εργασίας και στα μαθησιακά προβλήματα, όπως είχαν βαθμολογηθεί από γονείς, σε σύγκριση με εκείνους της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, δεν υπήρχαν διαφορές στη λειτουργική μνήμη μεταξύ των ομάδων. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η οικιακή, μηχανογραφημένη γνωστική εκπαίδευση δείχνει καλή σκοπιμότητα και έγινε αποδεκτή από το δείγμα. Τα παιδιά με υψηλότερη πνευματική λειτουργία κατά την έναρξη εμφάνισαν μεγαλύτερο όφελος από την εκπαίδευση, αν και απαιτείται περαιτέρω μελέτη για να αποσαφηνιστεί η ισχύς, το πεδίο εφαρμογής, και ιδιαίτερα η γενικευσιμότητα της πιθανής θεραπείας (Hardy et al, 2013).

Οι Northman L et al το 2015, σε περιγραφική μελέτη παρουσίασαν το Πρόγραμμα Διασύνδεσης Νοσοκομείου-Σχολείου (ΠΔΝΣ) και να διερεύνουν την ποιότητα και την αποτελεσματικότητά του όπως την αντιλαμβάνονται οι γονείς. Το ΠΔΝΣ παρέχει υπηρεσίες ψυχοεκπαίδευσης (με δια ζώσης ή τηλεφωνικές συναντήσεις), υποστηρικτικές και συμβουλευτικές υπηρεσίες για γονείς, σχολεία και ιατρικό προσωπικό για την αντιμετώπιση των εκπαιδευτικών αναγκών που σχετίζονται με τις καθυστερημένες νευρογνωστικές επιπτώσεις της θεραπείας των επιζώντων από καρκίνο στο ΚΝΣ (και λευχαιμία) της παιδικής ηλικίας. Οι υπηρεσίες αυτές παρέχονται από κλινικούς επαγγελματίες υγείας. Έστειλαν ταχυδρομικά ερωτηματολόγιο, που δημιούργησαν και δοκίμασαν οι ίδιοι, σε 130 γονείς επιζώντων (μαθητών πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης που είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία και παρακολουθούσαν το ΠΔΝΣ τουλάχιστον για 6 μήνες), εκ των οποίων απάντησαν οι 56. Το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε (α) δημογραφικά στοιχεία μαθητών, (β) εκπαιδευτικές υπηρεσίες που παρέχονται σε φοιτητές πριν και μετά την εμπλοκή τους στο ΠΔΝΣ, (γ) είδη υπηρεσιών που παρέχονται από το ΠΔΝΣ, (δ) ποιότητα των υπηρεσιών ΠΔΝΣ που αντιλαμβάνεται ο γονέας και (ε) επιπτώσεις των υπηρεσιών του

ΠΑΝΣ που αντιλαμβάνονται οι γονείς. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η πλειονότητα των γονέων που ολοκλήρωσαν την έρευνα ήταν πολύ ικανοποιημένοι με την ποιότητα των παρεχόμενων από το πρόγραμμα υπηρεσιών. Όλες οι μέσες βαθμολογίες βρέθηκαν να είναι 4,5 ή παραπάνω (η βαθμολογία 5 έδειχνε ισχυρή συμφωνία και ικανοποίηση). Οι γονείς ανέφεραν μια ισχυρή, θετική επίδραση της συμμετοχής τους στο ΠΑΝΣ στην: (α) ακαδημαϊκή επιτυχία του παιδιού τους (μέση τιμή = 4,57), (β) την ποιότητα της επικοινωνίας γονέα και σχολείου (μέση τιμή = 4,61) και (γ) την κατανόηση από το σχολείο των μοναδικών μαθησιακών αναγκών του παιδιού τους (μέση τιμή = 4,55). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι γονείς θεώρησαν ότι το ΠΑΝΣ είχε ισχυρό, θετικό αντίκτυπο. Μετά την εμπλοκή τους στο ΠΑΝΣ, οι ασθενείς είχαν πολύ περισσότερες πιθανότητες να έχουν τεκμηριωμένες υπηρεσίες προκειμένου να οργανώσουν ένα τυποποιημένο σχέδιο εκπαίδευσης. Αποδίδουν στη συμμετοχή τους στο ΠΑΝΣ τη βελτιωμένη ακαδημαϊκή απόδοση των μαθητών, τη βελτιωμένη επικοινωνία σπιτιού-σχολείου και την κατανόηση του σχολείου για το μοναδικό γνωστικό προφίλ και τις μαθησιακές ανάγκες του παιδιού τους (Northman et al, 2015).

Οι Conklin HM et al το 2015, σε τυχαιοποιημένη (1:1) διπλή τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμασία με ομάδα επιζώντων (n=34) και ελέγχου (n=34) (αντιστοιχημένες για τη διάγνωση, την ηλικία και το φύλο), διερεύνησαν τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της ηλεκτρονικής γνωστικής εκπαίδευσης στη βελτίωση των γνωστικών αποτελεσμάτων μεταξύ των επιζώντων από καρκίνο (το 23% λευχαιμία) στην παιδική ηλικία, που είχαν λάβει τουλάχιστον πριν ένα έτος ενδοραχιαία ΧΜΘ ή CRT, ήταν ελεύθεροι νόσου και είχαν ηλικία 8-16 ετών. Οι επιζώντες στρατολογήθηκαν κατά το πρώτο ραντεβού της μακροχρόνιας παρακολούθησης στο οποίο αξιολογήθηκαν τα γνωστικά προβλήματα προκειμένου να συμπεριληφθούν στο δείγμα. Τα προβλήματα της μνήμης εργασίας καθορίστηκαν από την απόδοση στο ψηφιακό εύρος, στην αλληλουχία αριθμών γραμμάτων ή την χωρική έκταση (με το εργαλείο WISC-IV). Οι επιζώντες του δείγματος είχαν μεγαλύτερο από 1 SD κάτω από τον κανονικό μέσο όρο IQ (που εκτιμήθηκε με το εργαλείο WASI). Στην ομάδα επιζώντων παρέιχαν εκπαίδευση 25 εκπαιδευτικές συνεδρίες σε διάστημα 5-9 εβδομάδων με το εργαλείο Cogmed (www.Cogmed.com). Σε διαστήματα 10 εβδομάδων και 6 μηνών μετά την αρχική αξιολόγηση των επιζώντων πραγματοποιήθηκαν ξανά αξιολογήσεις της γνωστικής λειτουργίας τους. Οι μετά-

αξιολογήσεις έγιναν με τα εργαλεία WASI (για το IQ), WISC-IV (για τη μνήμη εργασίας), CPT-II (για τη συνεχή προσοχή), Woodcock Johnson III Tests of Achievement-WJ-III (για τη αξιολόγηση της δυναμικής γενίκευσης των εκπαιδευτικών ωφελειών στις ακαδημαϊκές δεξιότητες), το Conner's Parent Rating Scale (CPRS 3) (για την αναφερόμενη από τους γονείς εκτίμηση της προσοχής και της εκτελεστικής λειτουργίας), Behavior Rating Inventory of Executive Function-BRIEF (για την αξιολόγηση των συμπεριφορικών εκδηλώσεων της εκτελεστικής λειτουργίας). Οι γνωστικές αξιολογήσεις και οι σαρώσεις απεικόνισης λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού (fMRI) (ομάδα παρέμβασης) ολοκληρώθηκαν πριν και μετά την παρέμβαση, με πρωταρχικό αποτέλεσμα την άμεση αλλαγή στο χωρικό εύρος προς τα πίσω. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι επιζώντες που ολοκλήρωσαν την παρέμβαση (n=30, 88%) έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση από την ομάδα ελέγχου στη μνήμη εργασίας, στη προσοχή και στην ταχύτητα επεξεργασίας και έδειξαν μεγαλύτερες βελτιώσεις στην αναφερόμενη δυσλειτουργία του στελέχους. Η fMRI αποκάλυψε σημαντική μείωση πριν από την εκπαίδευση στην ενεργοποίηση των αριστερών πλευρικών προμετωπιαίων και διμερών μεσαίων μετωπικών περιοχών. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μηχανογραφημένη γνωστική εκπαίδευση είναι εφικτή και αποτελεσματική για τους επιζώντες από καρκίνο στην παιδική ηλικία, με στοιχεία για νευροπλαστικότητα που σχετίζεται με την εκπαίδευση (Conklin et al, 2015).

Οι Conklin HM et al το 2017, σε τυχαιοποιημένη (1:1) διπλή τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμασία με ομάδα επιζώντων (n=30) και ελέγχου (n=30) (αντιστοιχημένες για τη διάγνωση, την ηλικία και το φύλο), διερεύνησαν τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της ηλεκτρονικής γνωστικής εκπαίδευσης στη βελτίωση των γνωστικών αποτελεσμάτων μεταξύ των επιζώντων από καρκίνο (το 23% λευχαιμία) στην παιδική ηλικία, είχαν λάβει τουλάχιστον πριν ένα έτος ενδοραχιαία ΧΜΘ ή CRT, ήταν ελεύθεροι νόσου και είχαν ηλικία 8-16 ετών. Οι επιζώντες στρατολογήθηκαν κατά το πρώτο ραντεβού της μακροχρόνιας παρακολούθησης στο οποίο αξιολογήθηκαν τα γνωστικά προβλήματα προκειμένου να συμπεριληφθούν στο δείγμα. Τα προβλήματα της μνήμης εργασίας καθορίστηκαν από την απόδοση στο ψηφιακό εύρος, στην αλληλουχία αριθμών γραμμάτων ή την χωρική έκταση (με το εργαλείο WISC-IV). Οι επιζώντες του δείγματος είχαν μεγαλύτερο από 1 SD κάτω από τον κανονικό μέσο όρο IQ (που εκτιμήθηκε με το εργαλείο WASI). Στην ομάδα επιζώντων

παρείχαν εκπαίδευση 25 εκπαιδευτικές συνεδρίες σε διάστημα 5-9 εβδομάδων με το εργαλείο Cogmed (www.Cogmed.com). Σε διαστήματα 10 εβδομάδων και 6 μηνών μετά την αρχική αξιολόγηση των επιζώντων πραγματοποιήθηκαν ξανά αξιολογήσεις της γνωστικής λειτουργίας τους. Οι μετά-αξιολογήσεις έγιναν με τα εργαλεία WASI (για το IQ), WISC-IV (για τη μνήμη εργασίας), CPT-II (για τη συνεχή προσοχή), Woodcock Johnson III Tests of Achievement-WJ-III (για τη αξιολόγηση της δυνητικής γενίκευσης των εκπαιδευτικών ωφελειών στις ακαδημαϊκές δεξιότητες), το Conner's Parent Rating Scale (CPRS 3) (για την αναφερόμενη από τους γονείς εκτίμηση της προσοχής και της εκτελεστικής λειτουργίας), Behavior Rating Inventory of Executive Function-BRIEF (για την αξιολόγηση των συμπεριφορικών εκδηλώσεων της εκτελεστικής λειτουργίας). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η εκπαίδευση οδήγησε σε άμεση βελτίωση της μνήμης εργασίας, της προσοχής και της ταχύτητας επεξεργασίας. Η λειτουργική μνήμη και η ταχύτητα επεξεργασίας ήταν αμετάβλητες ανάμεσα στην άμεση μετά-αξιολόγηση και σε αυτήν που έγινε 6 μήνες μετά (ομάδα παρέμβασης: $\beta=-0.04$ έως 0.01 , $p=0.26$ έως 0.95 , ομάδα ελέγχου: $\beta=-0.06$ έως 0.01 , $p=0.23-0.97$), αλλά οι διαφορές της ομάδας σε ένα μέτρο προσοχής δεν επιμένουν. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα γνωστικά οφέλη διατηρούνται 6 μήνες μετά την ηλεκτρονική γνωστική εκπαίδευση, προσθέτοντας στην πιθανή κλινική χρησιμότητα αυτής της προσέγγισης παρέμβασης (Conklin et al, 2017).

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά των μελετών με παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων χωρίς χορήγηση φαρμάκων

Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα	Ερευνητικός σχεδιασμός	N	Σκοπός	Παρέμβαση	Εργαλεία	Αποτελέσματα
Butler RW et al, 2008 ΗΠΑ X: National Cancer Institute	Φάση 3 Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, με ομάδα παρέμβασης & ελέγχου. Περιγραφική ανάλυση, ποσοστά, διαστήματα εμπιστοσύνης, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, SE, t test, x ² test, p value	161 επιζώντων (6-17 ετών) παιδικού καρκίνου (& λευχαιμίας) με νευρογνωστικά προβλήματα	Η διερεύνηση της επίδρασης ενός προγράμματος (20 συνεδριών) γνωστικής αποκατάστασης (CRP) σε επιζώντες παιδικού καρκίνου (& λευχαιμίας) με νευρογνωστικά προβλήματα	Εκπαιδευτικό πρόγραμμα γνωστικής αποκατάστασης (CRP) (20 συνεδριών)	<p>Προ-μετρήσεις:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuous Performance Test (CPT), 2. Conner's Parent Rating Scale: Long Version—Revised (CPRS: LV-R), 3. Clinical Competence Index (CCI), 4. Cognitive Problems/Inattention scale, Diagnostic & Statistical Manual Inattentive scale of the CPRS: LV-R, 5. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI), 6. Wechsler Intelligence Scale for Children—3rd Edition (WISC—III) <p>Μετά-μετρήσεις:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wide Range Achievement Test—3rd Edition (WRAT—3), 2. Woodcock—Johnson Tests of 	Οι γονείς της ομάδας παρέμβασης ανέφεραν βελτιωμένη προσοχή και στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στα ακαδημαϊκά επιτεύγματα. Τα αποτελεσμάτων ήταν μέτρια, αλλά ήταν συγκρίσιμα με αυτά για άλλες κλινικές δοκιμές αποκατάστασης εγκεφαλικού τραυματισμού & γενικά για ψυχολογικές παρεμβάσεις. Το CRP είναι μια δυνητικά ωφέλιμη θεραπεία για πολλούς επιζώντες από παιδιατρικό καρκίνο. Η μακροχρόνια κλινική σημασία παραμένει αναπόδεικτη.

-
- Achievement-Revised,
 3. Peabody Individual Achievement Test—Revised,
 4. Wechsler Intelligence Scale for Children—3rd Edition (WISC-III),
 5. Wide Range Achievement Test of Memory and Learning (WRAML),
 6. Children's Memory Scale,
 7. Rey Auditory Verbal Learning Test (Trial 1 [RAVLT]),
 8. Stroop Color-Word Test (Trial 3),
 9. Trail Making Test B,
 10. Brief Test of Attention,
 11. Rey-Osterrieth Complex Figure Test, RAVLT (Delayed Recall of Trial 1),
 12. Conner's CPT-II,
 13. Conner's Parent Rating Scale: Long Version—Revised (CPRS: LV-R),
 14. Culture-Free Self-Esteem Inventory, 2nd Edition
-

Patel SK et al, 2009	Πιλοτική μελέτη παρέμβασης με προ & μετά μετρήσεις.	12 επιζώντες τουλάχιστον 7 ετών από καρκίνο του ΚΝΣ (& λευχαμία) &/ή θεραπεία κατευθυνόμενη στο ΚΝΣ, που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία τουλάχιστον πριν 6 μήνες χωρίς ενεργή νόσο & με γνωστικά προβλήματα	Η αξιολόγηση της αποδοχής & της επίδρασης στους συμμετέχοντες ενός κλινικού προγράμματος κατάρτισης 15 εβδομαδιαίων συνεδριών (60-90min η καθεμία) με τη διδασκαλία αντισταθμιστικής μάθησης & δεξιοτήτων επίλυσης προβλημάτων για τη βελτίωση της γνωστικής, ακαδημαϊκής & κοινωνικής λειτουργίας σε παιδιά με γνωστικά προβλήματα που επιβίωσαν από καρκίνο του ΚΝΣ &/ή θεραπεία κατευθυνόμενη στο ΚΝΣ	Κλινικό πρόγραμμα κατάρτισης 15 εβδομαδιαίων συνεδριών	Για την αξιολόγηση των γνωστικών προβλημάτων προκειμένου να ενταχθούν στο δείγμα: Conner's Computerized Test of sustained attention. Η προ & μετά την παρέμβαση αξιολόγηση έγινε με τα εργαλεία: 1. Wechsler Intelligence Scale for Children-3 rd Edition (WISC-III) Digit Span, 2. Conner's Continuous Performance Test (CPT), 3. The California Verbal Learning Test for Children (CVLT-C), 4. Wide Range Achievement Test-3 rd Revision (WRAT3), 5. Woodcock-Johnson Tests of Achievement -Revised (WJR), 6. Social Skills Rating System (SSRS), 7. Child Behavior Checklist (CBCL).	Όλες οι αντικειμενικές αποδόσεις έδειξαν κέρδη από την προ-παρέμβαση έως την μετά την παρέμβαση προς την αναμενόμενη θετική κατεύθυνση, αν & μόνο 2 από αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά. Οι γονικές απαντήσεις έδειξαν ότι αντιλαμβάνονται τις δεξιότητες που διδάσκονται ως χρήσιμες, έχουν βελτιώσει την ικανότητα επίλυσης προβλημάτων & τις μαθησιακές δεξιότητες του παιδιού, έχουν παράσχει συγκεκριμένες & πρακτικές παρεμβάσεις για το σπίτι & έχουν αυξήσει τις γονικές γνώσεις. Ομοίως, τα παιδιά βαθμολόγησαν το συνολικό πρόγραμμα υψηλά & ανέφεραν ικανοποίηση από τη μάθηση περισσότερων σχετικά με τις γνωστικές δυνάμεις & αδυναμίες τους & την πρακτική επίλυση προβλημάτων
ΗΠΑ	Περιγραφική ανάλυση, ποσοστά, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, t test, p value					
X: Jonathon & Faye Kellerman Foundation						

<p>Moore IM et al, 2012</p> <p>ΗΠΑ</p> <p>X: National Institute of Nursing Research, National Cancer Institute, American, Lebanese, Syrian Associated Charities (ALSAC).</p>	<p>Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με ομάδα παρέμβασης & ελέγχου.</p> <p>Περιγραφική ανάλυση, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, p value, t test, χ^2 test, ανάλυση ANOVA</p>	<p>Τυχαίο δείγμα 24 παιδιών της ομάδας παρέμβασης που επέζησαν από τη θεραπεία της ΟΛΛ (μέση ηλικία: 6,7±1,75) & 33 της ομάδας ελέγχου (μέση ηλικία: 6,5±2,71)</p>	<p>Η διερεύνηση εάν η έγκαιρη παρέμβαση μπορεί να αποτρέψει τη έκπτωση των μαθηματικών ικανοτήτων</p>	<p>Τυποποιημένη εκπαίδευση στα μαθηματικά 1-2 ώρες/εβδομάδα</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, 2. Wechsler Intelligence Scale for Children – 3rd Edition, 3. Stanford Binet 4th Edition, 4. Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration, 5. Purdue Pegboard test, 6. Woodcock-Johnson-R Tests of Academic Achievement 	<p>για τις ακαδημαϊκές δυσκολίες.</p> <p>Σημαντικές βελτιώσεις στον υπολογισμό & τα εφαρμοσμένα μαθηματικά ανάμεσα στους επιζώντες πριν την παρέμβαση & μετά από αυτήν (p=0,003 & 0,002, αντίστοιχα) & στην οπτική μνήμη εργασίας ανάμεσα στους επιζώντες πριν την παρέμβαση έως ένα έτος μετά (p=0,02) στην ομάδα παρέμβασης, αλλά όχι στην ομάδα ελέγχου. Αποτελέσματα από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA έδειξαν σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων για τα εφαρμοσμένα μαθηματικά (F [2, 29]=12,47, p<0,001) & της οπτικής μνήμης εργασίας (F [2, 29]=5,53, p=0,009). Η μαθηματική παρέμβαση βελτίωσε τις μαθηματικές ικανότητες & την οπτική μνήμη εργασίας</p>
--	--	--	---	---	---	--

<p>Hardy KK et al, 2013</p> <p>ΗΠΑ</p> <p>X: National Cancer Institute</p>	<p>Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, διπλή τυφλή κλινική δοκιμή, με ομάδα παρέμβασης & ελέγχου.</p> <p>Περιγραφική ανάλυση, ποσοστά, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, p value, συντελεστής r, γραμμική ανάλυση</p>	<p>20 επιζώντες (ΟΛΛ & όγκοι εγκεφάλου της παιδικής ηλικίας) 6-18 ετών</p>	<p>Η διερεύνηση της σκοπιμότητας & προκαταρκτικής αποτελεσματικότητας ενός οικιακού, μηχανογραφημένου προγράμματος εκπαίδευσης της μνήμης εργασίας, του CogmedRM, σε επιζώντες καρκίνου της παιδικής ηλικίας (όγκοι εγκεφάλου & λευχαιμία)</p>	<p>Εφαρμογή μηχανογραφημένου προγράμματος εκπαίδευσης της μνήμης εργασίας, (CogmedRM).</p>	<p>Προ-αξιολογήσεις με:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Conner's Parent Rating Scale 3rd Edition, 2. Wide Range Assessment of Memory & Learning, 2nd edition. <p>Μετά-αξιολογήσεις με:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, 2. Wide Range Assessment of Memory & Learning, 2nd edition, 3. Conner's Parent Rating Scales, 3rd edition, 4. Side Effects Rating Scale. 	<p>σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.</p> <p>Το 85% των επιζώντων συμμορφώθηκαν με την παρέμβαση, χωρίς ανεπιθύμητα συμβάντα. Μετά τον έλεγχο της βασικής πνευματικής λειτουργίας, οι επιζώντες της ομάδας παρέμβασης έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις μετά την εκπαίδευση στην οπτική μνήμη εργασίας & στα μαθησιακά προβλήματα όπως βαθμολογήθηκαν από τους γονείς, σε σύγκριση με εκείνους της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, δεν υπήρχαν διαφορές στη λειτουργική μνήμη μεταξύ των ομάδων. Η οικιακή, μηχανογραφημένη γνωστική εκπαίδευση δείχνει καλή σκοπιμότητα & έγινε αποδεκτή από το δείγμα. Τα παιδιά με υψηλότερη πνευματική λειτουργία κατά την έναρξη εμφάνισαν</p>
--	--	--	--	--	---	--

Northman L et al, 2015	Περιγραφική μελέτη παρέμβασης. Η συλλογή των δεδομένων έγινε με την ταχυδρομική αποστολή ερωτηματολογίων.	56 γονείς επιζώντων από καρκίνο ΚΝΣ (& λευχαιμία) της παιδικής ηλικίας	Παρουσίαση του Προγράμματος Διασύνδεσης Νοσοκομείου-Σχολείου (ΠΑΝΣ) & διερεύνηση της ποιότητας & αποτελεσματικότητάς του όπως την αντιλαμβάνονται οι γονείς.	Εφαρμογή του ΠΑΝΣ (υπηρεσίες ψυχοεκπαίδευσης, υποστηρικτικές, συμβουλευτικές υπηρεσίες για γονείς, σχολεία & ιατρικό προσωπικό για αντιμετώπιση των εκπαιδευτικών αναγκών που σχετίζονται με τις καθυστερημένες νευρογνωστικές επιπτώσεις της θεραπείας των επιζώντων από καρκίνο στο ΚΝΣ (& λευχαιμία) της παιδικής ηλικίας.	Ερωτηματολόγιο που περιλάμβανε: (α) δημογραφικά στοιχεία μαθητών, (β) εκπαιδευτικές υπηρεσίες που παρέχονται σε φοιτητές πριν & μετά την εμπλοκή τους ΠΑΝΣ, (γ) υπηρεσίες που παρέχονται από το ΠΑΝΣ, (δ) ποιότητα των υπηρεσιών ΠΑΝΣ που αντιλαμβάνεται ο γονέας & (ε) επιπτώσεις των υπηρεσιών του ΠΑΝΣ που αντιλαμβάνονται οι γονείς	μεγαλύτερο όφελος από την εκπαίδευση. Οι γονείς θεώρησαν ότι το ΠΑΝΣ είχε ισχυρό, θετικό αντίκτυπο. Μετά την εμπλοκή τους στο ΠΑΝΣ, οι επιζώντες είχαν πολύ περισσότερες πιθανότητες να έχουν τεκμηριωμένες υπηρεσίες προκειμένου να οργανώσουν ένα τυποποιημένο σχέδιο εκπαίδευσης. Αποδίδουν στη συμμετοχή τους στο ΠΑΝΣ τη βελτιωμένη ακαδημαϊκή απόδοση των μαθητών, τη βελτιωμένη επικοινωνία σπιτιού-σχολείου & την κατανόηση του μοναδικό γνωστικό προφίλ & τις μαθησιακές ανάγκες του παιδιού τους. Η μηχανογραφημένη γνωστική εκπαίδευση είναι εφικτή & αποτελεσματική για τους επιζώντες από καρκίνο στην παιδική ηλικία, με στοιχεία για
Conklin HM et al, 2015	Τυχασιοποιημένη (1:1) διπλή τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμασία με ομάδα επιζώντων (n=34) & ελέγχου (n=34) (αντιστοιχημένες για	68 επιζώντες (8-16 ετών) από ΟΛΛ & όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία	Η αξιολόγηση της βραχυπρόθεσμης αποτελεσματικότητας ενός μηχανογραφημένου προγράμματος γνωστικής κατάρτισης & των νευρικών	Εφαρμογή προγράμματος 25 εκπαιδευτικών συνεδριών σε διάστημα 5-9 εβδομάδων με το	1. Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC- IV), 2. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI),	Η μηχανογραφημένη γνωστική εκπαίδευση είναι εφικτή & αποτελεσματική για τους επιζώντες από καρκίνο στην παιδική ηλικία, με στοιχεία για

Institute, American Cancer Society, American Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC)	διάγνωση, ηλικία & φύλο) Περιγραφική ανάλυση, τυπική απόκλιση, εύρη, p value, γραμμική ανάλυση		συσχετισμών της γνωστικής αλλαγής.	εργαλείο Cogmed (www.Cogmed.com)	<ol style="list-style-type: none"> 3. Conner's Continuous Performance Test II-CPT-II, 4. Woodcock Johnson III Tests of Achievement -WJ-III, 5. Conner's Parent Rating Scale (CPRS 3), 6. Behavior Rating Inventory of Executive Function – BRIEF 	νευροπλαστικότητα που σχετίζεται με την εκπαίδευση.
Conklin HM et al, 2017 ΗΠΑ X: National Cancer Institute, American Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC)	Τυχαιοποιημένη (1:1) διπλή τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμασία με ομάδα επιζώντων (n=34) & ελέγχου (n=34) (αντιστοιχημένες για διάγνωση, ηλικία & φύλο) Περιγραφική ανάλυση, τυπική απόκλιση, εύρη, p value, γραμμική ανάλυση	68 επιζώντες (8-16 ετών) από ΟΛΛ & όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία	Διερεύνηση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας της ηλεκτρονικής γνωστικής εκπαίδευσης στη βελτίωση των γνωστικών αποτελεσμάτων μεταξύ των επιζώντων από καρκίνο (23% λευχαιμία) στην παιδική ηλικία, που είχαν λάβει τουλάχιστον πριν ένα έτος ενδοραχιαία ΧΜΘ ή CRT & ήταν ελεύθεροι νόσου	Εκπαίδευση 25 εκπαιδευτικών συνεδριών σε διάστημα 5-9 εβδομάδων με το εργαλείο Cogmed (www.Cogmed.com)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV), 2. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI), 3. Conner's Continuous Performance Test II-CPT-II, 4. Woodcock Johnson III Tests of Achievement -WJ-III, 5. Conner's Parent Rating Scale (CPRS3), 6. Behavior Rating Inventory of Executive Function – BRIEF 	Η εκπαίδευση οδήγησε σε άμεση βελτίωση της μνήμης εργασίας, της προσοχής & της ταχύτητας επεξεργασίας. Τα γνωστικά οφέλη διατηρούνται 6 μήνες μετά την ηλεκτρονική γνωστική εκπαίδευση, προσθέτοντας στην πιθανή κλινική χρησιμότητα αυτής της προσέγγισης παρέμβασης.

7. Συμπεράσματα

Από τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις, για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων των επιζώντων, η χορήγηση MPH φαίνεται ότι επιδρά θετικά και βελτιώνει σημαντικά τα γνωστικά ελλείματα στους επιζώντες από λευχαιμία παιδικής ηλικίας (Thompson et al, 2001, Mulhern et al, 2004a, Mulhern et al, 2004b, Conklin et al, 2007, Huisman et al, 2008, Conklin et al, 2010), ενώ η χορήγηση αυξητικής ορμόνης δεν φαίνεται να έχει θετική επίδραση στη βελτίωση των γνωστικών προβλημάτων των ίδιων επιζώντων (Netson et al, 2011).

Από τις παρεμβάσεις χωρίς φάρμακα, για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων των επιζώντων, η εκπαίδευση ή/και η υποστήριξη ή/και η συμβουλευτική φαίνεται σε κάποιες μελέτες ότι επιδρούν θετικά στη βελτίωση των γνωστικών προβλημάτων (Patel et al, 2009, Moore et al, 2012, Hardy et al, 2013, Northman et al, 2015, Conklin et al, 2015, Conklin et al, 2017), ενώ σε κάποιες άλλες υπάρχουν συγκρατημένα αποτελέσματα (Butler et al, 2008).

8. Περιορισμοί

Στους περιορισμούς της μελέτης συμπεριλαμβάνεται ο μικρός αριθμός μελετών σχετικών με τις παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων στους επιζώντες από λευχαιμία της παιδικής ηλικίας, που αποτελεί εμπόδιο στην ανάδειξη νέων και ισχυρών ενδείξεων. Επιπλέον οι περιορισμοί που αναφέρονται σε άλλες μελέτες που αφορούν τη μελέτη της επίδρασης των παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων στους επιζώντες από λευχαιμία της παιδικής ηλικίας, ισχύουν και στην παρούσα μελέτη εμποδίζοντας τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων. Καθώς τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη περιλάμβαναν δημοσίευση στην αγγλική, η γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων περιορίζεται.

Cognitive problems in children who survived treatment for leukemia

Vrisi Vasiliki

Abstract

Introduction: One of the most common long-term and delayed effects that survivors of childhood leukemia may experience is learning effects (cognitive effects).

Purpose: The purpose of this systematic review is to investigate interventions to address the cognitive problems of childhood leukemia survivors.

Method: A systematic review of the literature was conducted from 20-03-2020 to 30-06-2020, with a search for articles using keywords: «leukemia, leukaemia, cognitive, neurocognitive, deficits, learning, problems, attention, memory, executive dysfunction, survivors» in international bibliographic databases (Medline, PubMed, Scopus, Embase, Cochrane Library). Criteria for inclusion of an article in the study were: 1. To be written in English, 2. To be completely relevant to the subject of the study, 3. The sample to be related to childhood leukemia survivors, 4. To be published by 2001-2020, 5. To be published in a valid scientific journal, 6. The article to be related to a clinical or descriptive study.

Results: Out of a total of 726 search results found, 14 articles were included in the review. Seven studies concerned the treatment of cognitive problems with medication (methylphenidate - MPH or growth hormone) and the other studies with non-pharmaceutical interventions. MPH appears to have a positive effect and significantly improves cognitive deficits in childhood leukemia survivors, in contrast to growth hormone, where it does not appear to have a positive effect. On the other hand, education and / or support and / or counseling have been shown in some studies to have a positive effect on the improvement of cognitive problems, while in others there have been modest results.

Conclusions: Improving the cognitive problems of children with childhood leukemia can be achieved with MPH and non-pharmacological interventions such as education, support and counseling.

9. Βιβλιογραφία

- American Cancer Society. (2020). Treating Acute Lymphocytic Leukemia (ALL), Leukemia in Children. Retrieved from <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children.html>
- An, Q., Fan, C. H., & Xu, S. M. (2017). Recent perspectives of pediatric leukemia - an update. *European review for medical and pharmacological sciences*, 21(4 Suppl), 31–36
- Anderson, F. S., & Kunin-Batson, A. S. (2009). Neurocognitive late effects of chemotherapy in children: The past 10 years of research on brain structure and function. In *Pediatric Blood and Cancer* (Vol. 52, Issue 2, pp. 159–164). *Pediatr Blood Cancer*. <https://doi.org/10.1002/pbc.21700>
- Anderson, V., Spencer-Smith, M., & Wood, A. (2011). Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. In *Brain* (Vol. 134, Issue 8, pp. 2197–2221). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/awr103>
- Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. In *Blood* (Vol. 127, Issue 20, pp. 2391–2405). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- Belson, M., Kingsley, B., & Holmes, A. (2007). Risk factors for acute leukemia in children: A review. In *Environmental Health Perspectives* (Vol. 115, Issue 1, pp. 138–145). National Institute of Environmental Health Sciences. <https://doi.org/10.1289/ehp.9023>
- Bhojwani, D., Yang, J. J., & Pui, C. H. (2015). Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. In *Pediatric Clinics of North America* (Vol. 62, Issue 1, pp. 47–60). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.004>
- Boice, J. D. (1996). Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Medical and Pediatric Oncology*, 27(S1), 29–34. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-911X\(1996\)27:1+<29::AID-MPO6>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-911X(1996)27:1+<29::AID-MPO6>3.0.CO;2-P)

- Buizer, A. I., De Sonnevile, L. M. J., & Veerman, A. J. P. (2009). Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: A critical review of the literature. In *Pediatric Blood and Cancer* (Vol. 52, Issue 4, pp. 447–454). *Pediatr Blood Cancer*. <https://doi.org/10.1002/pbc.21869>
- Butler, R. W., Copeland, D. R., Fairclough, D. L., Mulhern, R. K., Katz, E. R., Kazak, A. E., Noll, R. B., Patel, S. K., & Sahler, O. J. Z. (2008). A Multicenter, Randomized Clinical Trial of a Cognitive Remediation Program for Childhood Survivors of a Pediatric Malignancy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76(3), 367–378. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.76.3.367>
- Carroll, W. L., & Raetz, E. A. (2012). Clinical and laboratory biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatrics*, 160(1), 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.08.006>
- Castellino, S. M., Ullrich, N. J., Whelen, M. J., & Lange, B. J. (2014). Developing interventions for cancer-related cognitive dysfunction in childhood cancer survivors. In *Journal of the National Cancer Institute* (Vol. 106, Issue 8). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju186>
- Cheung, Y. T., & Krull, K. R. (2015). Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 53, pp. 108–120). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.016>
- Conklin, H. M., Ashford, J. M., Clark, K. N., Martin-Elbahesh, K., Hardy, K. K., Merchant, T. E., Ogg, R. J., Jeha, S., Huang, L., & Zhang, H. (2017). Long-term efficacy of computerized cognitive training among survivors of childhood cancer: A single-blind randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Psychology*, 42(2), 220–231. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsw057>
- Conklin, H. M., Ashford, J. M., Howarth, R. A., Merchant, T. E., Ogg, R. J., Santana, V. M., Reddick, W. E., Wu, S., & Xiong, X. (2012). Working memory performance among childhood brain tumor survivors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(6), 996–1005. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000793>

- Conklin, H. M., Ogg, R. J., Ashford, J. M., Scoggins, M. A., Zou, P., Clark, K. N., Martin-Elbahesh, K., Hardy, K. K., Merchant, T. E., Jeha, S., Huang, L., & Zhang, H. (2015). Computerized cognitive training for amelioration of cognitive late effects among childhood cancer survivors: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 33(33), 3894–3902. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6672>
- Conklin, H. M., Reddick, W. E., Ashford, J., Ogg, S., Howard, S. C., Morris, E. B., Brown, R., Bonner, M., Christensen, R., Wu, S., Xiong, X., & Khan, R. B. (2010). Long-term efficacy of methylphenidate in enhancing attention regulation, social skills, and academic abilities of childhood cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 28(29), 4465–4472. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.4026>
- Conklin, H. M., Khan, R. B., Reddick, W. E., Helton, S., Brown, R., Howard, S. C., ... & Mulhern, R. K. (2007). Acute neurocognitive response to methylphenidate among survivors of childhood cancer: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Journal of pediatric psychology*, 32(9), 1127-1139
- Cooper, S. L., & Brown, P. A. (2015). Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. In *Pediatric Clinics of North America* (Vol. 62, Issue 1, pp. 61–73). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.006>
- Derwich K., Mitkowski D. and Skalska- Sadowska J. (2018). Acute Myeloid Leukemia in Pediatric Patients: A Review About Current Diagnostic and Treatment Approaches, *Myeloid Leukemia*, Ahmed Lasfar, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.70937. Available from: <https://www.intechopen.com/books/myeloid-leukemia/acute-myeloid-leukemia-in-pediatric-patients-a-review-about-current-diagnostic-and-treatment-approac>
- Duffner, P. K., Armstrong, F. D., Chen, L., Helton, K. J., Brecher, M. L., Bell, B., & Chauvenet, A. R. (2014). Neurocognitive and neuroradiologic central nervous system late effects in children treated on pediatric oncology group (POG) P9605 (Standard Risk) and P9201 (Lesser Risk) acute lymphoblastic leukemia protocols (ACCL0131): A methotrexate consequence? A rep. *Journal of*

Pediatric Hematology/Oncology, 36(1), 8–15.
<https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000000>

Ferrell, B. R., Virani, R., Smith, S., & Juarez, G. (2003). The role of oncology nursing to ensure quality care for cancer survivors: a report commissioned by the National Cancer Policy Board and Institute of Medicine. In *Oncology nursing forum* (Vol. 30, Issue 1). *Oncol Nurs Forum*. <https://doi.org/10.1188/03.onf.e1-e11>

Fitch, M. I. (2018). Transition to survivorship: Can there be improvement? In *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* (Vol. 12, Issue 1, pp. 74–79). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000319>

Gallegos-Arreola M. P., Borjas-Gutiérrez C., Zúñiga-González G. M., Figuera L. E., Puebla-Pérez A. M. and García-González J. R. (2013). Pathophysiology of Acute Lymphoblastic Leukemia, *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic*, Juan Manuel Mejia-Arangure, IntechOpen, DOI: 10.5772/54652. Available from: <https://www.intechopen.com/books/clinical-epidemiology-of-acute-lymphoblastic-leukemia-from-the-molecules-to-the-clinic/pathophysiology-of-acute-lymphoblastic-leukemia>

Hardy, K. K., Willard, V. W., Allen, T. M., & Bonner, M. J. (2013). Working memory training in survivors of pediatric cancer: A randomized pilot study. *Psycho-Oncology*, 22(8), 1856–1865. <https://doi.org/10.1002/pon.3222>

Hardy, K. K., Willard, V. W., & Bonner, M. J. (2011). Computerized Cognitive Training in Survivors of Childhood Cancer: A Pilot Study. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 28(1), 27–33. <https://doi.org/10.1177/1043454210377178>

Hassab, H. M., Azouz, H. G., Elsakka, E. E., & Awwad, H. B. (2015). iMedPub Journals Assessment of Cognitive Function in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Annals of Clinical and Laboratory Research*, 1–10.

Hijiya, N., Schultz, K. R., Metzler, M., Millot, F., & Suttorp, M. (2016). Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*, 127(4), 392–399. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-648667>

- Horton, M.T., & Steuber, C.P. (2019). Overview of the outcome of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children and adolescents. Retrieved from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-outcome-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children-and-adolescents>.
- Huisman, J., Aukema, E. J., Deijen, J. B., van Coeverden, S. C. C. M., Kaspers, G. J. L., van der Pal, H. J. H., & Delemarre-van de Waal, H. A. (2008). The usefulness of growth hormone treatment for psychological status in young adult survivors of childhood leukaemia: An open-label study. *BMC Pediatrics*, 8, 25. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-8-25>
- Hunger, S. P., Lu, X., Devidas, M., Camitta, B. M., Gaynon, P. S., Winick, N. J., Reaman, G. H., & Carroll, W. L. (2012). Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the children's oncology group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(14), 1663–1669. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.8018>
- Hunger, S. P., & Mullighan, C. G. (2015). Redefining ALL classification: Toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. In *Blood* (Vol. 125, Issue 26, pp. 3977–3987). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-580043>
- Hutchinson, A. D., Pfeiffer, S. M., & Wilson, C. (2017). Cancer-related cognitive impairment in children. In *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* (Vol. 11, Issue 1, pp. 70–75). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000258>
- Iyer, N. S., Balsamo, L. M., Bracken, M. B., & Kadan-Lottick, N. S. (2015). Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: A review and meta-analysis. *Blood*, 126(3), 346–353. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-627414>
- Jin, M. W., Xu, S. M., An, Q., & Wang, P. (2016). A review of risk factors for childhood leukemia. *European review for medical and pharmacological sciences*, 20(18), 3760–3764.
- Kahalley, L. S., Conklin, H. M., Tyc, V. L., Hudson, M. M., Wilson, S. J., Wu, S., Xiong, X., & Hinds, P. S. (2013). Slower processing speed after treatment for

- pediatric brain tumor and acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*, 22(9), 1979–1986. <https://doi.org/10.1002/pon.3255>
- Kaplan J. A. (2019). Leukemia in Children. *Pediatrics in review*, 40(7), 319–331. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0192>
- Kazak, A. E., Boeving, C. A., Alderfer, M. A., Hwang, W. T., & Reilly, A. (2005). Posttraumatic stress symptoms during treatment in parents of children with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(30), 7405–7410. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.110>
- Kesler, S., Hadi Hosseini, S. M., Heckler, C., Janelins, M., Palesh, O., Mustian, K., & Morrow, G. (2013). Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Clinical Breast Cancer*, 13(4), 299–306. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2013.02.004>
- Kesler, S. R., Gugel, M., Pritchard-Berman, M., Lee, C., Kutner, E., Hosseini, S. M. H., Dahl, G., & Lacayo, N. (2014). Altered resting state functional connectivity in young survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 61(7), 1295–1299. <https://doi.org/10.1002/pbc.25022>
- Kesler, S. R., Tanaka, H., & Koovakkattu, D. (2010). Cognitive reserve and brain volumes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Brain Imaging and Behavior*, 4(3–4), 256–269. <https://doi.org/10.1007/s11682-010-9104-1>
- Ki Moore, I. M., Hockenberry, M. J., & Krull, K. R. (2013). Cancer-related cognitive changes in children, adolescents and adult survivors of childhood cancers. *Seminars in Oncology Nursing*, 29(4), 248–259. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2013.08.005>
- King, S., & Green, H. J. (2015). Psychological Intervention for Improving Cognitive Function in Cancer Survivors: A Literature Review and Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Oncology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00072>
- Krivitzky, L. S., Walsh, K. S., Fisher, E. L., & Berl, M. M. (2016). Executive functioning profiles from the BRIEF across pediatric medical disorders: Age and diagnosis factors. *Child Neuropsychology*, 22(7), 870–888. <https://doi.org/10.1080/09297049.2015.1054272>

- Krull, K. R., Brinkman, T. M., Li, C., Armstrong, G. T., Ness, K. K., Kumar Srivastava, D., Gurney, J. G., Kimberg, C., Krasin, M. J., Pui, C. H., Robison, L. L., & Hudson, M. M. (2013). Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the St jude lifetime cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 31(35), 4407–4415. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.2315>
- Krull, K. R., Hardy, K. K., Kahalley, L. S., Schuitema, I., & Kesler, S. R. (2018). Neurocognitive outcomes and interventions in long-term survivors of childhood cancer. In *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 36, Issue 21, pp. 2181–2189). American Society of Clinical Oncology. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.4696>
- Kunin-Batson, A., Kadan-Lottick, N., & Neglia, J. P. (2014). The contribution of Neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*, 23(6), 692–699. <https://doi.org/10.1002/pon.3470>
- Lahaye, M., Aujoulat, I., Vermeylen, C., & Brichard, B. (2017). Long-Term Effects of Haematopoietic Stem Cell Transplantation after Pediatric Cancer: A Qualitative Analysis of Life Experiences and Adaptation Strategies. *Frontiers in psychology*, 8, 704. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00704>
- Leukemia & Lymphoma Society. (2013). Long-Term and Late Effects of Treatment for Childhood Leukemia or Lymphoma Facts. Retrieved from <https://www.lls.org/childhood-blood-cancer/long-term-and-late-effects-of-treatment-for-childhood-cancer-survivors>
- Lofstad, G. E., Reinfjell, T., Hestad, K., & Diseth, T. H. (2009). Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 98(1), 180–186. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01055.x>
- Lofstad, G. E., Reinfjell, T., Weider, S., Diseth, T. H., & Hestad, K. (2019). Neurocognitive outcome and compensating possibilities in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only. *Frontiers in Psychology*, 10(MAY). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01027>

- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moore, I. M., Lupo, P. J., Insel, K., Harris, L. L., Pasvogel, A., Koerner, K. M., Adkins, K. B., Taylor, O. A., & Hockenberry, M. J. (2016). Neurocognitive predictors of academic outcomes among childhood leukemia survivors. *Cancer Nursing*, 39(4), 255–262. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000293>
- Moore Ki, I. M., Hockenberry, M. J., Anhalt, C., Mccarthy, K., & Krull, K. R. (2012). Mathematics intervention for prevention of neurocognitive deficits in childhood leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 59(2), 278–284. <https://doi.org/10.1002/pbc.23354>
- Möricke, A., Reiter, A., Zimmermann, M., Gadner, H., Stanulla, M., Dördelmann, M., Löning, L., Beier, R., Ludwig, W. D., Ratei, R., Harbott, J., Boos, J., Mann, G., Niggli, F., Feldges, A., Henze, G., Welte, K., Beck, J. D., Klingebiel, T., ... Schrappe, M. (2008). Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: Treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*, 111(9), 4477–4489. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-112920>
- Mulhern, R. K., Khan, R., Kaplan, S., Xiong, X., Wu, S., Helton, S., Brown, R., Bonner, M., Christensen, R., & Reddick, W. (2004a). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate for attentional problems in survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(14_suppl), 8510–8510. https://doi.org/10.1200/jco.2004.22.14_suppl.8510
- Mulhern, Raymond K., Khan, R. B., Kaplan, S., Helton, S., Christensen, R., Bonner, M., Brown, R., Xiong, X., Wu, S., Gururangan, S., & Reddick, W. E. (2004b). Short-term efficacy of methylphenidate: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(23), 4743–4751. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.128>
- National Cancer Institute (NCI). (2016). Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment –Health professional version. Retrieved from <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>.

- Nassar, S. L., Conklin, H. M., Zhou, Y., Ashford, J. M., Reddick, W. E., Glass, J. O., Laningham, F. H., Jeha, S., Cheng, C., & Pui, C. H. (2017). Neurocognitive outcomes among children who experienced seizures during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 64(8). <https://doi.org/10.1002/pbc.26436>
- Netson, K. L., Conklin, H. M., Ashford, J. M., Kahalley, L. S., Wu, S., & Xiong, X. (2011). Parent and teacher ratings of attention during a year-long methylphenidate trial in children treated for cancer. *Journal of Pediatric Psychology*, 36(4), 438–450. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsq102>
- Northman, L., Ross, S., Morris, M., & Tarquini, S. (2015). Supporting Pediatric Cancer Survivors With Neurocognitive Late Effects: A Model of Care. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 32(3), 134–142. <https://doi.org/10.1177/1043454214554012>
- Obulkasim, A., Katsman-Kuipers, J. E., Verboon, L., Sanders, M., Touw, I., Jongen-Lavrencic, M., Pieters, R., Klusmann, J. H., Michel Zwaan, C., van den Heuvel-Eibrink, M. M., & Fornerod, M. (2017). Classification of pediatric acute myeloid leukemia based on miRNA expression profiles. *Oncotarget*, 8(20), 33078–33085. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16525>
- Pannier, S. T., Mann, K., Warner, E. L., Rosen, S., Acharya, A., Hacking, C., Gerdy, C., Wright, J., Wu, Y. P., & Kirchoff, A. C. (2019). Survivorship care plan experiences among childhood acute lymphoblastic leukemia patients and their families. *BMC Pediatrics*, 19(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1464-0>
- Patel, S. K., Katz, E. R., Richardson, R., Rimmer, M., & Kilian, S. (2009). Cognitive and problem solving training in children with cancer: A pilot project. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 31(9), 670–677. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181b25a1d>
- PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. (2002). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In *PDQ Cancer Information Summaries*. National Cancer Institute (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389206>

- Puumala, S. E., Ross, J. A., Aplenc, R., & Spector, L. G. (2013). Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. In *Pediatric Blood and Cancer* (Vol. 60, Issue 5, pp. 728–733). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1002/pbc.24464>
- Racine, N. M., Khu, M., Reynolds, K., Guilcher, G. M. T., & Schulte, F. S. M. (2018). Quality of life in pediatric cancer survivors: Contributions of parental distress and psychosocial family risk. *Current Oncology*, 25(1), 41–48. <https://doi.org/10.3747/co.25.3768>
- Robison, L. L. (2011). Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0-20 years of age. In *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program (Vol. 2011, pp. 238–242). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.238>
- Roganovic J. (2013). Acute Lymphoblastic Leukemia in Children, Leukemia, Margarita Guenova and Gueorgui Balatzenko, IntechOpen, DOI: 10.5772/55655. Available from: <https://www.intechopen.com/books/leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia-in-children>
- Shu, X. O., Ross, J. A., Pendergrass, T. W., Reaman, G. H., Lampkin, B., & Robison, L. L. (1996). Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: A Childrens Cancer Group study. *Journal of the National Cancer Institute*, 88(1), 24–31. <https://doi.org/10.1093/jnci/88.1.24>
- Taverna, L., Tremolada, M., Bonichini, S., Tosetto, B., Basso, G., Messina, C., & Pillon, M. (2017). Motor skill delays in pre-school children with leukemia one year after treatment: Hematopoietic stem cell transplantation therapy as an important risk factor. *PloS one*, 12(10), e0186787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186787>
- Tay, C. G., Lee, V. W. M., Ong, L. C., Goh, K. J., Ariffin, H., & Fong, C. Y. (2017). Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 64(8). <https://doi.org/10.1002/pbc.26471>
- Thompson, S. J., Leigh, L., Christensen, R., Xiong, X., Kun, L. E., Heideman, R. L., Reddick, W. E., Gajjar, A., Merchant, T., Pui, C. H., Hudson, M. M., &

- Mulhern, R. K. (2001). Immediate neurocognitive effects of methylphenidate on learning-impaired survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19(6), 1802–1808. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.6.1802>
- Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J., Porwit, A., Harris, N. L., Le Beau, M. M., Hellström-Lindberg, E., Tefferi, A., & Bloomfield, C. D. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. In *Blood* (Vol. 114, Issue 5, pp. 937–951). *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262>
- Waber, D. P., McCabe, M., Sebree, M., Forbes, P. W., Adams, H., Alyman, C., Sands, S. A., Robaey, P., Romero, I., Routhier, M. È., Girard, J. M., Sallan, S. E., & Silverman, L. B. (2013). Neuropsychological outcomes of a randomized trial of prednisone versus dexamethasone in acute lymphoblastic leukemia: Findings from dana-farber cancer institute all consortium protocol 00-01. *Pediatric Blood and Cancer*, 60(11), 1785–1791. <https://doi.org/10.1002/pbc.24666>
- Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B., & Jemal, A. (2014). Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(2), 83–103. <https://doi.org/10.3322/caac.21219>
- Whitehead, T. P., Metayer, C., Wiemels, J. L., Singer, A. W., & Miller, M. D. (2016). Childhood Leukemia and Primary Prevention. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 46(10), 317–352. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2016.08.004>
- Wiemels, J. (2012). Perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chemico-Biological Interactions*, 196(3), 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.01.007>
- Yeşilipek MA. Hematopoietic stem cell transplantation in children. *Turk Pediatri Ars*. 2014;49(2):91-98. Published 2014 Jun 1. doi:10.5152/tpa.2014.2010
- Μανδάλα, Ε. (2018). Ο αιματολογικός καρκίνος στην Ελλάδα. Θεσσαλονίκη: Ιπποκράτειο Νοσοκομείο