

*Pôvodná práca***Neurokognitívna dysfunkcia po liečbe malignít v detskom veku**

B. Mladosičová, M. Bernadič

**Neurocognitive dysfunction in children treated for malignancy****Súhrn**

So zlepšovaním prežívania pacientov po protinádorovej liečbe v detskom veku sa zvýšená pozornosť sústreďuje na neskoré komplikácie terapie. U detí liečených pre tumory mozgu a akútnu lymfoblastickú leukémiu je problémom neskorá neurokognitívna dysfunkcia. Deficity v kognitívnych funkciách bývajú u detí indukované predovšetkým kraniálnou rádioterapiou, ale tiež intratekálne podávaným metotrexátom a neurochirurgickým zákrokom. Snaha pochopiť faktory, ktoré ovplyvňujú dlhodobú morbiditu pacientov liečených pre detské mozgové tumory a akútnu lymfoblastickú leukémiu môže vyústiť do úprav terapeutických postupov, ktoré zlepšia kvalitu života týchto pacientov (lit. 12).

**Kľúčové slová:** protinádorová liečba, neurokognitívna dysfunkcia, kognitívne funkcie, leukémia, kvalita života

**Summary**

As survival among children treated for malignancy has improved, more attention is being focussed on the late effects of cancer treatment. In children treated for brain tumours and acute lymphoblastic leukemia, late neurocognitive dysfunction is especially challenging. Deficits in cognitive development have been described most thoroughly among children after cranial radiotherapy, but intrathecal methotrexate and surgery are contributory factors. An attempt to understand the factors that contribute to the long-term morbidity of children after therapy of brain tumours and acute lymphoblastic leukemia can lead to changes in treatment that improve the quality of life in survivors (Ref. 12).

**Key words:** cancer treatment, neurocognitive dysfunction, cognitive functions, leukemia, quality of life

**Úvod**

V minulosti vyrovnaná incidencia detských onkologických ochorení v ostatných rokoch akceleruje. Ročný nárast incidence predstavuje 1% u detí a 1.5% u adolescentov (Steliarova-Foucher, 2004). K najčastejším nádorom detského veku patria akútne lymfoblastické leukémie a mozgové nádory.

Zároveň sa zvyšuje aj počet vyliečených detských onkologických pacientov. V súčasnosti prežíva viac ako 5 rokov po ukončení liečby v západnej Európe 75% detských onkolo-

gických pacientov a vo východnej Európe 64% pacientov. Pre porovnanie – v 60. rokoch viac ako 5 rokov prežívalo 28% detských pacientov s nádorovým ochorením (Steliarova-Foucher a spol., 2004). Z uvedených údajov vyplýva, že v populácii sa rozrastá skupina obyvateľstva po ukončenej liečbe nádorového ochorenia. Odhaduje sa, že každý 250. človek vo veku 20–45 rokov je bývalým detským onkologickým pacientom (Beyer, 1990). Agresívnosť protinádorovej liečby môže vo vyvíjajúcom sa organizme viesť nielen k akútnym, ale aj k neskorým následkom terapie. U detí môžu byť neskoré následky liečby zvlášť nepriaznivé, pretože sa jedná o vyvíjajúce sa, zraniteľné orgány.

Oddelenie klinickej fyziológie pri Ústave patologickej fyziológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

**Adresa:** Doc. MUDr. B. Mladosičová, PhD., Ústav patologickej fyziológie LFUK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

## Neskoré nepriaznivé následky protinádorovej liečby

Pojmom neskoré nepriaznivé následky liečby sa označujú také účinky liečby, ktoré sú v čase ukončenia liečby na subklinickej úrovni, avšak manifestujú sa s odstupom viac ako jeden rok po ukončení terapie.

Dlhodobá starostlivosť o pacientov prežívajúcich nádorové ochorenie diagnostikované v detstve alebo počas dospievania je u väčšiny pacientov zabezpečovaná pediatrickými onkologickými centrami, kde im bola poskytnutá protinádorová liečba, a to v úzkej spolupráci s ostatnými špecialistami – endokrinológmi, neurológmi, psychológmi, kardiológmi a ďalšími odborníkmi (Oeffinger et al., 1998; 2000).

Na Slovensku je starostlivosť o bývalých detských onkologických pacientov v pediatrických centrách zabezpečovaná do 18., výnimočne 20. roku života.

Pre systematické sledovanie dlhodoboprežívajúcich pacientov, ktorí vstúpili do dospelého veku, je potrebné zaviesť follow up programy v odborných ambulanciách (podľa vzoru „late effects clinics“).

Predpokladá sa tiež, že viacerí dlhodoboprežívajúci detskí onkologickí pacienti budú väčšinou hľadať pomoc u lekára prvého kontaktu v blízkosti ich domova. Lekári prvého kontaktu by mali byť tiež dôkladne oboznámení s potenciálnymi neskorými rizikami protinádorovej liečby. Takmer každý lekár prvého kontaktu vo vyspelých krajinách sa stretáva každoročne s 2–3 pacientmi prežívajúcimi detskú malignitu, očakáva sa zvýšenie na 6–9 za rok. Až u 2/3 týchto prežívajúcich sa môžu vyvinúť neskoré následky liečby s výrazným podielom vážnych komplikácií (Oeffinger et al., 2000). Neurokognitívne poškodenia patria k najčastejším neskorým komplikáciám protinádorovej liečby (Stevens, 1998, Sklar, 1999). Objavujú sa najmä u pacientov s akútnou lymfoblastickou leukémiou a s mozgovými nádormi. Najčastejšie sa manifestujú s rastom a vývojom detského organizmu.

## Neurokognitívna dysfunkcia po liečbe akútnej lymfoblastickej leukémie

V súčasnosti sa vylieči takmer 80 % detí s akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL).

V nedávno uskutočnenej multicentrickej štúdií so 121 pacientami v kompletnej remisii, ktorí boli liečení pred siedmimi rokmi ako štandardne a stredne rizikovní pacienti podľa protokolov ALL-BFM 81, ALL-BFM 83 alebo COALL 82, boli porovnávané dve podskupiny pacientov – prvá skupina bola liečená metotrexátom, nedostávala kraniálnu rádioterapiu, druhá skupina bola liečená metotrexátom aj rádioterapiou na kráanium (v mozgu pacientov s ALL je riziko vzniku leukemických infiltrátov). Štandardizovanými psychometrickými postupmi sa zistilo, že leukemickí pacienti liečení pomocou rádioterapie na oblasť mozgu mali výraznejšie deficity v intelektuálnom vývoji, v pozornosti a koncentrácii ako metotrexátová skupina bez rádioterapie (Langer et al., 2002). Neskorá kognitívna dysfunkcia mierneho stupňa bola

opísaná aj v skupine 47 pacientov s ALL 2 až 7 rokov po ukončení intratekálnej chemoterapie (metotrexátu, hydrokortizonu a cytozín arabinozidu v rámci profylaxie CNS), pričom výraznejšie problémy v neverbálnych funkciách boli zistené u dievčat (Brown, 1998).

Hill a spol. (1998) zistili v skupine 110 bývalých leukemických pacientov (s mediánom sledovania 14,7 rokov po liečbe), že podávanie intratekálneho metotrexátu v kombinácii s kraniálnou rádioterapiou v dávke 24 Gy spôsobilo signifikantné rozdiely v prospechu týchto pacientov v porovnaní so skupinou, ktorí neboli liečení rádioterapiou.

V multicentrickej štúdií v skupine 94 pacientov po ALL liečenej v detskom veku intratekálnym metotrexátom a kraniálnou rádioterapiou (18–25 Gy) s mediánom sledovania 15 rokov po terapii boli zistené signifikantné rozdiely v školskom prospechu v porovnaní so súrodencami týchto pacientov. Najhoršie výsledky dosiahli žiaci, ktorí boli liečení kraniálnou rádioterapiou a chemoterapiou vo veku 2–7 rokov. Protinádorová liečba u týchto pacientov môže poškodzovať myelinizáciu, tvorbu synáps a dendritov, difúzne poškodenia bielej hmoty (Kingma, 2000). Avšak je pravdou aj to, že viacerí pacienti po liečbe ALL sú schopní bez problémov študovať na vysokej škole.

## Neurokognitívna dysfunkcia po liečbe mozgových nádorov

Závažnejšie kognitívne poruchy sú dôsledkom liečby mozgového nádoru, kde negatívnu úlohu okrem chemoterapie a rádioterapie má aj neurochirurgický výkon (Anderson, 2003). Kognitívne komplikácie mozgového tumoru a jeho liečby sa častejšie prejavujú až v dlhšom časovom horizonte. Hlavnou príčinou kognitívnej dysfunkcie je fokálna alebo kraniospinálna rádioterapia, pričom intratekálne podávaný metotrexát a chirurgický zákrok k nej tiež prispievajú. Tumory v oblasti hypotalamu môžu viesť k hypersomnolencii a narkolepsii. Patogenéza hypersomnolencie u týchto pacientov nie je objasnená. Somnolencia nemusí súvisieť s kognitívnym poškodením (Anderson, 2003).

Deficity v neurokognitívnom vývoji sú najčastejšie u pacientov liečených v detstve pre nádory jamy lebečnej, najmä u pacientov s meduloblastómami a ependymómami, ktoré predstavujú asi 30 % mozgových nádorov u detí. Pokles inteligencie u týchto pacientov súvisí s pohlavím (u dievčat a žien je pokles zreteľnejší), s rádioterapiou, s veľkosťou ožiarennej masy, s hydrocefalom. Účinky žiarenia na oblasť CNS závisia od dávky a sú nepriamoúmerné veku detského pacienta (Mulhern, 2004). Signifikantné kognitívne deficity sa pozorujú po kraniálnej rádioterapii v dávke vyššej ako 36 Gy. Zvlášť citlivé na žiarenie sú deti predškolského veku. Tieto deti sú odkázané na špeciálne edukačné postupy už po dávke 18–24 Gy (Schwartz, 1999). Mávajú problémy s pozornosťou, pamäťou, vizuálnou percepciou. U detí v školskom veku sa po takejto dávke objavujú problémy s učením sa nových jazykov, príp. problémy s riešením ťažších matematických úloh. Podobné problémy sa môžu zistiť aj po podá-

vaní intenzívnej intratekálnej alebo infúznej chemoterapie (Schwartz, 1999). Klinicky sa poškodenie mozgu indukované liečbou môže manifestovať až s odstupom niekoľkých rokov po ukončení liečby. Pomocou magnetickej rezonancie a komputerevej tomografie je po kraniálnej terapii možné odhaliť disrupcie spojov medzi frontálnymi lalokmi a bazálnymi gangliami, kalcifikácie v temporálnom laloku a kortikálnu atrofiu.

U všetkých detí s nádorovým ochorením by malo byť vykonané vyšetrenie kognitívnych funkcií pred zahájením terapie a potom v ročných intervaloch. Pacienti s mozgovými nádormi by mali byť posudzovaní inak ako pacienti s leukémiami. Bývalí detskí onkologickí pacienti sú riziková aj z hľadiska vzniku úzkosti a nízkej sebadôvery. Mávajú problémy s adaptáciou, majú nižšiu pravdepodobnosť nájdenia si zamestnania a životného partnera. Relevantné štúdie poukazujú na efektivitu intervenčných programov pri kognitívnom poškodení alebo psychosociálnej dysfunkcii neexistujú. Napriek tomu je chybou nedostatočné psychoterapeutické vedenie a nedostatočný prístup k špeciálnym edukačným programom pre týchto pacientov.

## Literatúra

**Anderson N.E.:** Late complications in childhood central nervous system tumour survivors. *Curr. Opin. Neurol.*, 2003, 16 (6), s. 677-683.

**Bleyer W.A.:** The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J. Clin.*, 1990, 40, s. 355-367.

**Brown R.T., Madan-Swain A., Walco G.A. a spol.:** Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis. *J. Pediatr. Psychol.*, 1998, 23(5), s. 333-340.

**Hill J.M., Kornblith A.B., Jones D. a spol.:** A comparative study of the long-term psychosocial functioning of childhood

acute lymphoblastic leukemia survivors treated by intrathecal methotrexate with or without cranial radiation. *Cancer*, 1998, 82, s. 208-218.

**Kingma A., Rammeloo L.A.J., van den Berg A. a spol.:** Academic career after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Arch. Dis. Child.*, 2000, 82, s. 353-357.

**Langer T., Martus P., Ottensmeier H., Hertzberg H., Beck J.D., Meier W.:** CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III: neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2002, 38(5), s. 320-328.

**Mulhern R.K., Merchant T.E., Gajjar A., Reddick W.E., Kun L.E.:** Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol.*, 2004, 5(7), s. 399-408.

**Oeffinger K.C., Eshelman D.A., Tomlinson G.E., Buchanan G.R.:** Programs for adult survivors of childhood cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16, s. 2864-2867.

**Oeffinger K.C.:** Childhood cancer survivors and primary care physicians. *J. Fam. Practice*, 2000.

**Schwartz C.L.:** Long-term survivors of childhood cancer: the late effects of therapy. *Oncologist*, 1999, 4, s. 45-54.

**Steliarova-Foucher E., Stiller C., Kaatsch P. a spol.:** Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s: an epidemiological study. *Lancet*, 2004, 11, 364(9451), s. 2097-2105.

**Stevens M.C.G., Mahler H., Parkes S.:** The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur. J. Cancer*, 1998, 34, s. 694-698.

*Do redakcie došlo 11.3.2005.*