

Późne powikłania neurologiczne po zakończeniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

Late neurological complications after termination of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children

¹Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Polsko-Amerykańskiego
Instytutu Pediatrii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik Kliniki:
Dr hab. med. *Walentyna Balwierz*

²Klinika Neurologii Dziecięcej
Polsko-Amerykańskiego
Instytutu Pediatrii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. *Marek Kaciński*

Dodatkowe słowa kluczowe:
ostra białaczka limfoblastyczna
późne powikłania neurologiczne

Additional key words:
acute lymphoblastic leukemia
late neurological complications

Celem oceny częstości występowania późnych powikłań neurologicznych objęto badaniem 178 pacjentów (92 chłopców) wyleczonych w dzieciństwie z ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL). Wiek dzieci w czasie rozpoznania białaczki wynosił od 1 do 16 (mediana 4,5) lat, natomiast w chwili wykonywania badania neurologicznego od 5,5 do 28,4 (mediana 11) lat. Czas od zakończenia leczenia do podjęcia badań wynosił od 0 do 19 (mediana 3) lat. Nieprawidłowości w badaniu neurologicznym stwierdzono u 33 (18%), w tym: objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego u 16 (9%), objawy uszkodzenia układu piramidowego u 6 (3%), objawy uszkodzenia mózdku u 1 (0,6%), padaczka u 8 (5%), encefalopatia u 5 (3%). Wśród 257 pacjentów leczonych w naszej Klinice z powodu ALL (leczenie rozpoczęte w okresie od maja 1976 r. do grudnia 1997 r.), u których zakończono leczenie tej choroby od marca 1979 r. do grudnia 2000 r., guz mózgu rozpoznano u 5 (2%) osób. Pacjenci po zakończeniu leczenia białaczki powinni być poddawani okresowej kontroli neurologicznej.

In terms of an assessment of incidence of late neurological complications, 178 patients (92 boys) cured from pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) were examined. Children were 1 to 16 (median 11) years old at diagnosis, and 5.5 to 28.4 (median 11) years old at evaluation. Time from completion of treatment to evaluation was 0 - 19 (median 3) years. Abnormalities in neurological examination were found in 33 (18%) including abnormalities of: lower motor neuron in 16 (9%), pyramidal system in 6 (3%), cerebellum in 1 (0.6%), epilepsy in 8 (5%), encephalopathy in 5 (3%). Among 257 patients treated in our department for ALL (treatment started from May 1976 to December 1997), in whom treatment was completed from March 1979 to December 2000, brain tumor was diagnosed in 5 (2%). Patients should undergo periodical neurological evaluation after completion of treatment for leukemia.

Wstęp

Każdego roku wśród miliona dzieci, u 130-140 rozpoznaje się nowotwory. W ostatnich latach w Polsce wśród osób do 17 r.ż. stwierdzano rocznie 1100-1200 nowych zachorowań [14]. Na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat wyniki leczenia nowotworów uległy znacznej poprawie. Dzięki skojarzonym metodom terapii (wielolekowa intensywna chemioterapia, radioterapia oraz chirurgia) obecnie około 70% dzieci z tą chorobą można wyleczyć [28]. Wśród młodych dorosłych (15-45 lat) wzrasta liczba osób po zakończeniu leczenia choroby nowotworowej. W 1990 r. na 1000 młodych osób przypadła jedna po terapii z powodu nowotworu w wieku dziecięcym. Przewiduje się, że w 2010 r. wskaźnik ten będzie wynosił 250:1 [6].

Wraz ze zwiększającą się liczbą wyleczeń i dłuższym czasem obserwacji wzrasta liczba doniesień na temat różnorodnych powikłań związanych zarówno z przebyłą chorobą nowotworową, jak i zastosowanym leczeniem [6].

W obecnie przedstawianej pracy oceniono częstość występowania późnych powikłań neurologicznych u pacjentów wyleczonych w dzieciństwie z ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL).

Materiał i metody

W okresie od 1.09.1994 r. do 1.09.2000 r. jednorazowej ocenie neurologicznej poddano grupę 178 pacjentów (93 chłopców) wyleczonych z ALL, którzy zgłaszali się do kontroli, do Poradni Onkologiczno-Hematologicznej. Dzieci objęte badaniem rozpoczęły leczenie białaczki między majem 1976r., a grudniem 1997r. Stosowano różne programy chemioterapii dostosowane do grup ryzyka, opracowane w latach 1976-1995 w oparciu o protokoły amerykańskie i niemieckie (Memphis VII – 4 dzieci, LSA2L2 – 2 dzieci, BFM-81 – 12 dzieci, BFM-83 – 30 dzieci, BFM-87 – 84 dzieci, BFM-95 – 22 dzieci, New York – 24 dzieci). Chemioterapię drugiej linii z powodu wznowy choroby zastosowano u 8 dzieci. W ocenianej grupie osób profilaktyczną i/lub leczniczą radioterapię (RT) ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zastosowano u 152 dzieci, w dawce od 13 do 28 Gy (mediana 18,2, średnia 18,7 Gy). Większość pacjentów (61%) otrzymało RT w dawce 18,2 Gy. Ponowne napromienianie OUN było przeprowadzone u 5 pacjentów (15,2 Gy

Adres do korespondencji:
Dr med. Szymon Skoczeń
Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii
Collegium Medicum UJ
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265
Tel./Fax: (+12) 658 02 61

– jedno dziecko, 18 Gy – troje dzieci, 20 Gy – jedno dziecko). U trzech chorych przeprowadzono RT kręgosłupa w dawce 14, 18 i 20 Gy. Terapię zakończono między marcem 1979 r., a grudniem 2000 r.

Wiek dzieci w czasie rozpoznania ALL wynosił od 1 do 16 (mediana 4,5) lat, natomiast w chwili wykonywania badania neurologicznego pacjenci mieli od 5,5 do 28,4 (mediana 11) lat. Czas od zakończenia leczenia do podjęcia badań wynosił od 0 do 19 (mediana 3) lat.

Ocena neurologiczna obejmowała:

1. Ankiety wywiadu neurologicznego składającą się z 26 pytań dotyczących:

- bieżących i wcześniej występujących zaburzeń neurologicznych;
- przebiegu kształcenia;
- wykonanych badań neuroobrazowych i elektroencefalograficznych.

Ankietywanie przeprowadzono u 155 osób.

2. Badanie neurologiczne:

Do konsultacji neurologicznej zostało skierowanych 178 wyleczonych osób. Wszystkie dzieci zostały zbadane przez jednego z dwóch neurologów dziecięcych z Kliniki Neurologii Dziecięcej PA Instytutu Pediatrii w Krakowie, pod kątem odległych następstw leczenia przeciwbiałaczkowego. Szczególną uwagę zwrócono na badania oceniające obecność ewentualnego uszkodzenia OUN pod postacią objawów piramidowych, pozapiramidowych, mózdkowych i uszkodzeń nerwów czaszkowych. Oceniono także częstość występowania padaczki i encefalopatii. Szczególną uwagę zwrócono również na obecność objawów uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego oraz zaburzeń czucia (polineuropatia polekowa).

Tomografię komputerową głowy wykonano u 14, natomiast badanie elektroencefalograficzne u 21 pacjentów.

Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki badań z podziałem na dane z ankiety wywiadu neurologicznego oraz uzyskane z badania neurologicznego. Dodatkowo informacje te zobrazowano na rycinach i tabeli.

1. Ankieta wywiadu neurologicznego (155 osób):

Większość osób w badanej grupie uczęszczała do szkoły podstawowej (73%), natomiast 22% do szkół ponadpodstawowych (liceum – 10%, szkoła zawodowa – 9%, technikum – 3%). W trakcie studiów w Szkołach Wyższych był 1% badanych. Rodzaj i częstość występowania trudności szkolnych obserwowanych przez rodziców przedstawiono w tabeli I.

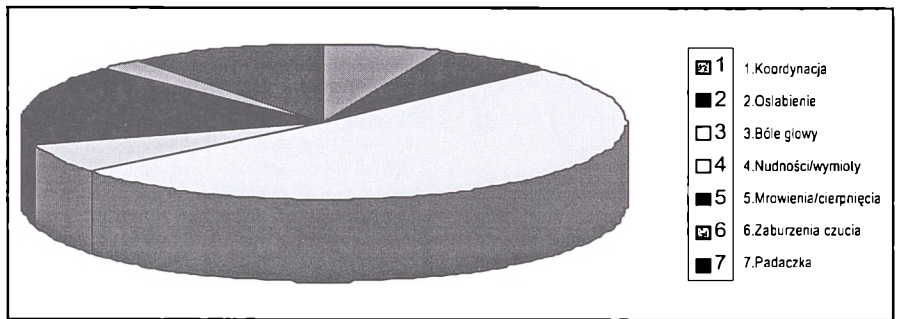
Zaburzenia zachowania w ocenie rodziców prezentowały 18% pacjentów. Wyniki w nauce dobre, średnie i złe osiągało odpowiednio: 38%, 44% i 18% uczących się. Trudności z przedmiotami humanistycznymi miało 17%, natomiast ze ścisłymi 42%

Tabela I

Rodzaj i częstość występowania trudności szkolnych obserwowanych przez rodziców.

Type and rate of educational difficulties observed by parents.

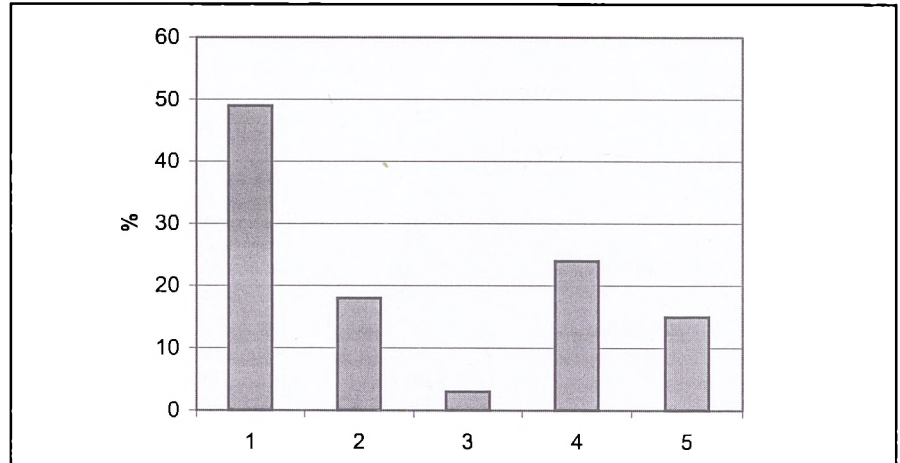
Trudności z	Odsetek
Czytaniem	35
Wypowiadaniem się	12
Rozumieniem	18
Pamięcią	25
Liczeniem	38
Koncentracją	28
Kojarzeniem	15



Rycina 1

Nieprawidłowości neurologiczne u wyleczonych z ALL zgłaszane przez rodziców.

Neurological abnormalities in survivors of ALL reported by parents.



Rycina 2

Objawy stwierdzone w badaniu neurologicznym.

Symptoms found in the neurological evaluation.

1. Objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego, 2. Objawy uszkodzenia układu piramidowego, 3. Objawy uszkodzenia mózdku, 4. Padaczka, 5. Encefalopatia

badanych. Kłopoty ze wszystkimi przedmiotami prezentowało 15%, żadnych trudności z nauką nie miało 26% ankietowanych. Na postawione ogólne pytanie „czy są kłopoty w szkole?” pozytywnie odpowiedziało 34% ankietowanych. Jedna pacjentka skończyła sześć klas szkoły podstawowej z programem szkoły specjalnej, druga z powodu encefalopatii nie była objęta żadnym programem nauczania. Spośród ankietowanych, 41% miało indywidualne nauczanie trwające od 3 miesięcy do 8 (mediana 2) lat. Zgłaszane przez rodziców zaburzenia neurologiczne przedstawiono na rycinie 1. Cechy nieprawidłowego rozwoju w okresie niemowlęcym stwierdzono w wywiadzie u 3% badanych. Zaburzenia neurologiczne przed rozpoznaniem choroby i/lub w trakcie jej leczenia występowały u 56% ankietowanych, w tym do najczęściej wymienianych należały: polineuropatia obwodowa (78%) i padaczka (13%).

2. Badanie neurologiczne (178 osób)

Wśród 178 osób zaburzenia w badaniu neurologicznym (rycina 3) stwierdzono u 33 (18%) w tym: objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego u 16 (9%), objawy uszkodzenia układu piramidowego u 6 (3%), objawy uszkodzenia mózdku u 1 (0,6%), padaczka u 8 (5%), encefalopatia u 5 (3%) (rycina 2). Odsetek ten w grupie 33 pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi wyniósł odpowiednio: 49%, 18%, 3%, 24% i 15%. U trzech pacjentów występowały dwa rodzaje objawów neurologicznych.

Wśród 257 pacjentów leczonych w naszej Klinice z powodu ALL (leczenie rozpoczęte w okresie od maja 1976 r. do grudnia 1997 r.), u których zakończono leczenie tej choroby od marca 1979 r. do grudnia 2000 r. guz mózgu rozpoznano u 5 (2%) osób. Jedna pacjentka zmarła z powodu progresji drugiego nowotworu.

Omówienie

Późne powikłania neurologiczne mogą dotyczyć tak ośrodkowego jak i obwodowego układu nerwowego. Występują w różnym czasie od zakończenia leczenia ALL w dzieciństwie i mogą mieć różne nasilenie od dyskretnych (np. minimalne deficyty funkcji OUN) do bardzo ciężkich (np. martwicza leukoencefalopatia, guzy mózgu).

1. Guzy mózgu

Do poważniejszych powikłań neurologicznych występujących u pacjentów po zakończeniu leczenia ALL zaliczane są guzy mózgu.

Należą one do grupy drugich nowotworów źle rokujących, o etiologii jednoznacznie związanej z rodzajem prowadzonego leczenia [10,29]. Większość guzów OUN rozwija się ponad 10 lat po zarówno profilaktycznej jak i leczniczej RT głowy [32]. W grupie 1 597 dzieci z ALL drugie nowotwory wystąpiły u 13, z tego 8 pojawiło się w polu RT. Mediana czasu do wystąpienia drugiego nowotworu (DN) wyniosła 6,7 lat. Stwierdzono, że ryzyko pojawienia się DN jest 10 razy mniejsze w stosunku do innych nieko-

rzystnych zdarzeń (niepowodzenia indukcji, wznowa, zgon w remisji) [10]. W innym opracowaniu wśród 981 pacjentów z zakończonym (4,3-26,5 lat) leczeniem ALL (z RT OUN) u 8 osób rozwinęły się guzy mózgu. Kumulacyjne ryzyko ich wystąpienia po 20 latach od rozpoznania wynosiło 2,9%. Liczba guzów mózgu u napromienianych była 27 razy większa od stwierdzonej w ogólnej populacji [23]. W innym opracowaniu przedstawiono, że w grupie 9.720 dzieci wyleczonych z ALL wystąpiło 43 DN z wyraźną przewagą guzów mózgu. Wszystkie dzieci z wtórnymi guzami mózgu miały napromienienie OUN, przy czym większość z nich w wieku poniżej 6 lat. Łącznie wykazano 22-krotny wzrost częstości guzów mózgu i 7-krotnie większą częstość innych DN [22]. W innym opracowaniu przedstawiono 468 dzieci wyleczonych z ALL, u których stwierdzono 9 (1,9%) guzów mózgu (4 *glioma*, 4 *astrocytoma*, 1 *ependynoma*) średnio 6,5 lat od rozpoznania. Podano, że drugie nowotwory wystąpiły z częstością aż 226 razy większą od spodziewanej [29]. W innym badaniu wykazano, że u dzieci z ALL, po RT OUN występują głównie glejaki z kumulacyjnym ryzykiem około 2% [21].

2. Nieprawidłowości struktury i funkcji ośrodkowego układu nerwowego

Należą do nich inne powikłania takie jak: deficyty intelektualne, upośledzenie rozwoju psychoruchowego, zaburzenia neurologiczne (jak centralna i obwodowa neuropatia).

Trudności w nauce wśród dzieci wyleczonych z nowotworów wiążą się głównie z napromienianiem mózgu i zależą od zastosowanej dawki kumulacyjnej, wielkości pojedynczej frakcji i wieku w trakcie leczenia [6,24]. Zaburzenia OUN mogą być zarówno subtelne, jak i bardzo nasilone. Zazwyczaj uszkodzenie OUN nie nasila się po 3 do 5 latach po RT [6,24]. Wyniki testów neuropsychologicznych wykonanych u dzieci z ALL, które otrzymały RT na mózg są znacznie niższe w stosunku do osiągniętych przez dzieci z ALL leczonych bez napromieniania głowy, zdrowego rodzeństwa i ogólnej populacji oraz dzieci z innymi nowotworami, u których nie stosowano RT mózgu [6,7,11,20,24]. Sugerowano, że podawanie metotreksatu (MTX) dokałowo przed RT zmniejszało częstość zaburzeń neuropsychologicznych w stosunku do pacjentów, którzy zaczęli terapię od napromieniania [1]. U dzieci po RT głowy zazwyczaj nie obniża się ogólny iloraz inteligencji, natomiast pojawiają się specyficzne zaburzenia [21]. Dotyczy to szczególnie zdolności do koncentracji uwagi i innych niewerbalnych umiejętności poznawczych [6]. Postulowano, że wywołane przez RT trudności z koncentracją uwagi korelują z ogniskowymi nieprawidłowościami odpowiadającymi zmianom widocznym w TK i MR mózgu [6,24]. Potwierdzają to badania elektrofizjologiczne. Pomiar potencjałów wywołanych u pacjentów po RT wskazują na dezorganizację potencjałów korowych i wydłużenie interlatencji w trakcie wykonywania zadań umysłowych [9].

Kilka ostatnio przedstawionych badań wskazuje na większe prawdopodobieństwo obniżenia ilorazu inteligencji zarówno w ska-

li słownej jak i bezsłownej u dziewcząt po zastosowaniu: RT OUN, leków dokałowo i wysokich systemowych dawek metotreksatu [6,20]. Różnice w częstości występowania tych zaburzeń w OUN w zależności od płci mogą być związane z intensywniejszym wzrostem i rozwojem mózgu u dziewcząt w okresie wczesnego dzieciństwa [6]. Wiek dzieci w czasie profilaktycznej radioterapii OUN jest ważnym czynnikiem decydującym o powstawaniu zaburzeń [20,24]. Większość badaczy zgadza się, że dzieci poniżej 5 r.ż mają większe ryzyko rozwoju deficytów neuropsychologicznych [6,7], ale pacjenci w każdym przedziale wiekowym są narażeni na wystąpienie powikłań po napromienianiu głowy [6]. W ostatnich latach, celem zmniejszenia odsetka powikłań w wielu ośrodkach zredukowano profilaktyczną dawkę RT na mózgowie z 24 do 18 Gy. Chociaż wstępne doniesienia sugerowały, że częstość uszkodzeń po zastosowaniu wyższej i niższej dawki była podobna [20], to ostatnio opublikowane dane wskazują na znaczne zmniejszenie występowania powikłań OUN po RT w dawce 18 Gy [6,24]. Jednakże ze względu na możliwość późniejszego ujawnienia się zaburzeń w OUN w przypadku zastosowania RT w mniejszych dawkach, konieczna jest dalsza długotrwała obserwacja pacjentów, którzy mieli taki sposób leczenia [6]. W badaniu dotyczącym 21 osób z ALL, które otrzymały dodatkową RT z powodu izolowanej wznowy choroby w OUN, nie wykazano w prospektywnych badaniach znaczącego pogorszenia wyników testów neuropsychologicznych [16]. W oparciu o liczne badania stwierdzono, że dzieci z ALL leczone systemową i dokałową chemioterapią nie stanowią grupy ryzyka dla występowania poważnych deficytów neuropsychologicznych [6]. Niemniej jednak inne opracowania przedstawiają, że dzieci z ALL, które nie otrzymały RT na mózgowie mają również nieprawidłowe wyniki testów [3], porównywalne do rezultatów uzyskiwanych przez pacjentów, u których stosowano napromienianie OUN w dawce 18 Gy [6,20]. Ponadto wykazano bardziej nasilone powikłania po stosowaniu dokałowym trzech leków w porównaniu do jednego [6]. Nie ma jednoznacznej opinii co do synergistycznego toksycznego działania RT, chemioterapii systemowej i dokałowej u pacjentów leczonych z powodu ALL [6]. W ocenie rodziców u naszych byłych pacjentów częściej występowały kłopoty z matematyką czytaniem, pamięcią i koncentracją uwagi.

Bardzo poważnym późnym powikłaniem neurologicznym jest postępująca martwica leukoencefalopatia [6,20]. Klinicznie charakteryzuje się: demencją, zaburzeniami mowy, widzenia i polykanią oraz ataksją, wzmożonym napięciem mięśniowym, drgawkami i śpiączką [6]. W badaniu histo-patologicznym stwierdza się odczynowe namnożenie astrocytów i innych komórek gleju oraz demielinizację [6]. Ustalono, że stwierdzone w badaniach obrazowych zwapnienia i zanik mózgu są najprawdopodobniej wywołane RT, natomiast za zmiany istoty białej odpowiedzialna jest chemioterapia [13]. Najbardziej zaawansowane nieprawidłowości wystąpiły u dzieci po stosowaniu MTX dożylnie i dokałowo łącznie z RT w dawce co

najmniej 24 Gy [6]. W badanej przez nas grupie wśród 179 pacjentów objawy encefalopatii występowały u 5 (3%). Leukoencefalopatię obserwowano także u kilku pacjentów po zastosowanej TBI w dawce 10 Gy przed BMT [6].

Istnieją rozbieżne opinie dotyczące znaczenia zmian stwierdzanych w TK i/lub MR głowy jako czynnika prognostycznego dla rozwijających się zaburzeń w OUN [24]. Wykazywane nieprawidłowości obejmują zwapnienia wewnątrzmożgowe, poszerzenie komór i przestrzeni podpajęczynówkowej, hypodensyjność istoty białej [6,8,20,24]. W jednym z opracowań przedstawiono, że zmiany w TK głowy były stwierdzane tylko u dzieci w wieku poniżej 8 lat w czasie rozpoznania [6], ale w innym badaniu nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości [19]. W grupie osób wyleczonych z ALL, które trzymały profilaktyczną RT na OUN w dawce 24 Gy oraz leczenie dokałowe, nie prezentujących objawów neurologicznych, u 53% wykazano zmiany zanikowe w kontrolnych TK głowy. Natomiast, u pacjentów, u których w czasie leczenia ALL, nie stosowano profilaktycznego leczenia OUN, nie stwierdzano żadnych zmian w TK głowy [25]. Opisano także występowanie naczyniaków jamistych u osób wyleczonych z białaczki. Stwierdzono, że w każdym przypadku nasilonych bólów głowy, pojawiających się napadów drgawkowych lub innych zaburzeń neurologicznych, konieczne jest wykonanie badań obrazowych w kierunku malformacji jamistych [5]. W badaniu porównawczym oceniającym wyniki TK głowy u pacjentów otrzymujących trzy rodzaje profilaktyki lokalizacji białaczki w OUN, wykazano podobną częstość występowania niewielkich zmian zarówno po stosowaniu samej terapii dokałowej, jak i terapii dokałowej oraz średnio-wysokich dawek MTX (500 mg/m²), a także po dokałowym podaniu MTX i RT mózgu w dawce 24 Gy. Jednakże, poważne zmiany w TK stwierdzono tylko u dzieci, które otrzymywały dokałowo MTX i RT głowy w dawce 24 Gy [6]. W innym opracowaniu, w grupie 118 dzieci po zakończeniu leczenia ALL, zmiany w TK lub MR stwierdzono u 56,1% leczonych RT, terapią dokałową i średnio-wysokimi dawkami MTX. Dotąd nie wyjaśniono, w jaki sposób zmiany w TK korelują z neuropsychologicznymi ubytkami [6,21].

W jednym z doniesień przedstawiano, że pacjenci ze zwapnieniami wewnątrzmożgowymi (szczególnie zwojów podstawy) oraz zanikiem kory mózgowej demonstrowali subtelne zaburzenia uwagi i pamięci werbalnej. Dane te sugerują, że nieprawidłowości w TK korelują z deficytami klinicznymi, co może budzić niepokój w świetle doniesień, że zwapnienia mogą pojawiać się po ponad 7 latach od profilaktyki OUN [6]. W innym badaniu nie wykazano korelacji zmian w MR z testami neuropsychologicznymi [11]. We wnioskach badań grupy niemieckiej podano, że powszechnie opisywane subkliniczne zmiany w OUN (wywołane napromienianiem uszkodzenia neuronalnego) powodują u dzieci zaburzenie w rozwoju mózgu i następowo brak odpowiednich przyrostów wymiarów głowy [8].

Najważniejszymi zaburzeniami stwier-

dzanymi u naszych pacjentów były encefalopatia i padaczka, które w grupie osób z nieprawidłowościami w badaniu neurologicznym stanowiły odpowiednio: 15% i 24%, natomiast w całej badanej grupie odpowiednio 3% i 5%. W ogólnej populacji opóźnienie umysłowe (encefalopatia) i padaczka występują z częstością odpowiednio: 1-2% i 0,6% [4]. Wynika z tego, że w badanej przez nas grupie encefalopatię rozpoznano 1,5-2 razy, natomiast padaczkę około 8 razy częściej niż w ogólnej populacji.

Pojawianie się dysfunkcji neurologicznych wyraźnie koreluje z młodszym wiekiem pacjentów w chwili rozpoznania choroby [12]. Za główną przyczynę powstawania uszkodzeń powszechnie uznaje się napromienianie OUN, chociaż pojawiają się doniesienia o występowaniu zaburzeń funkcji intelektualnych po zastosowaniu dużych dawek MTX [11]. W grupie 110 pacjentów wyleczonych z ALL bez objawów uszkodzenia OUN wykonano EEG. Nieprawidłowości w tym badaniu stwierdzono u 42,7% badanych. U osób, które w chwili rozpoznania ALL miały poniżej 5 lat, zmiany w EEG wystąpiły w 80%. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy przebiegiem choroby i leczenia. Jednakże ustalono, że rutynowe wykonywanie EEG nie przedstawia większej wartości dla oceny czynności OUN u dzieci wyleczonych z ALL [20]. W niedawno wykonanym badaniu u 110 osób wyleczonych z ALL, z wykorzystaniem komputerowego EEG, wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP) oraz potencjałów wywołanych zdarzeniem (ERP), wykazano liczne neurofizjologiczne zaburzenia występujące głównie, choć nie jedynie po radioterapii OUN. Stwierdzono ścisłą zależność pomiędzy wynikami badań neurofizjologicznych i psychologicznych, oraz brak ich korelacji ze zmianami neuroobrazowymi w KT i MR głowy [31]. Wśród 92 pacjentów wyleczonych z ALL pozostających 6-7 lat w pierwszej remisji całkowicie, zaobserwowano ścisłą zależność zapisów VEP ze zmianami istoty białej wywołanymi radioterapią OUN [30]. Na podstawie badań ERP wykazano, że terapia ALL niezależnie od zastosowania RT, w szczególności stopniu uszkadza aktywność czolowych i centralnych obszarów mózgu. Dodatkowo stwierdzono, że RT wybiórczo opóźnia rozwój funkcji OUN szczególnie poznawczych, nawet, jeżeli nie stwierdza się zmian w zachowaniu [17].

3. Czuciowo-ruchowa neuropatia pojawiająca się w czasie leczenia alkaloidami *vinca rosea* w większości przypadków jest odwracalna i tylko wyjątkowo może ulec utrwaleniu [6]. Pacjenci, którzy otrzymali winkrystynę w dawce kumulacyjnej przekraczającej 20 mg mają znamienne większe ryzyko rozwoju odległej polineuropatii obwodowej [2]. Opisano występowanie objawów uszkodzenia obwodowego układu nerwowego u ponad 50% pacjentów wyleczonych z ALL, którzy otrzymywali winkrystynę [24]. Wykazano również cechy zaburzeń demielinizacyjnych rdzenia wywołanych MTX, utrzymujących się co najmniej 2 lata od ostatniej iniekcji dokanałowej lub wlewu dożylnego tego leku. Stopień nasilenia powikłań zależał od zastosowanej dawki [7].

W badanej przez nas grupie zaburze-

nia neurologiczne stwierdzono u 18% pacjentów. Najczęściej stwierdzano objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego (9%). Objawy kliniczne, mogące wskazywać na polineuropatię w przebiegu leczenia, miało 78% ankietowanych osób. Najczęstszą przyczyną neuropatii obwodowej w ogólnej populacji jest neuropatia cukrzycowa rozpoznawana u 0,5% osób [26], natomiast neuropatia zapalna w przebiegu zespołu *Guillain-Barre*go występuje z częstością 1,9/100 000 [18]. Wśród ocenianych przez nas pacjentów cechy polineuropatii występowały wielokrotnie częściej niż w ogólnej populacji. Wyniki te potwierdzają badania elektroneurofizjologiczne wykonane przez Klinikę Neurologii Dziecięcej w Krakowie w grupie pacjentów naszej Kliniki wyleczonych z ALL, w których zmiany wykazano u 90% badanych [15], jak również ostatnio publikowane prace innych autorów [27].

Wnioski

1. Nieprawidłowości w badaniu neurologicznym stwierdza się u prawie co piątej osoby wyleczonej z ostrej białaczki limfoblastycznej
2. Najczęściej występują objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego
3. Najpoważniejszymi późnymi powikłaniami neurologicznymi terapii są guzy mózgu, encefalopatia i padaczka
4. Konieczne są stałe kontrole neurologiczne pacjentów wyleczonych z ostrej białaczki, tak, aby wcześniej rozpoznawać i leczyć pojawiające się odległe powikłania
5. Usunięcie profilaktycznej radioterapii OUN z protokołów terapeutycznych u większości leczonych dzieci przyczyni się do zmniejszenia częstości występowania poważnych późnych powikłań terapii ostrej białaczki limfoblastycznej

Piśmiennictwo

1. Balsom W.R., Bleyer A., Robison R.R. et al.: Intellectual function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Protective effect of pre-irradiation Methotrexate? A Children's Study Group. *Med. Ped. Oncol.* 1991, 19, 486.
2. Bokemeyer C., Frank B., Schmoll H.J.: Acute and late toxicity on peripheral nerves after chemotherapy - a review. [W:] *Late Sequelae in Oncology*. Dunst J. and Sauer R. (red.). Springer-Verlag, 1995, 51-58.
3. Brown R.T., Sawyer M.G., Toogood J. et al.: Longitudinal follow-up of the intellectual and academic functioning of children receiving central nervous system-prophylactic chemotherapy for leukemia: A four-year final report. *J. D. B. P.* 1999, 20, 373.
4. Czochońska J. (red.): *Neurologia Dziecięca*, PZWL, Warszawa, 1990.
5. DeLaat C.: Cavernous hemangiomas as a late effect of central nervous treatment for leukemia. Abstract 9, 4th International Conference on Long-Term Complications of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, June 1996, Buffalo New York.
6. Dreyer Z.E., Blatt J., Bleyer A.: Late effects of childhood cancer and its treatment. [W:] *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Pizzo A., Poplack D.G. (red.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002, 1431-1461.
7. Haupt R., Velisechi M.G., Silvestri D. et al.: Long term survival after elective end of therapies for childhood cancer. Abstract 23, 5th International Conference on Long-Term Complications of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, June 1998, Queen's Landing, Niagara-on-the-Lake.
8. Hertzberg H., Langer T., Ueberall M.A. et al.: Morphological and auxological correlates of irradiation induced CNS late effects after acute lymphoblastic leukemia in childhood. Abstract 5, 4th International Conference on Long-Term Complications of Treat-

ment of Children and Adolescents for Cancer, June 1996, Buffalo New York.

9. Hertzberg H., Huk W.J., Ueberall M.A. et al.: CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL - An evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997, 28, 387.
10. Kimball Dalton V.M., Gelber R.D., Li F. et al.: Second malignancies in patients treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1998, 16, 2848.
11. Kingma A., van Dommelen R.I., Mooyaart E.L. et al.: Slight cognitive impairment and magnetic resonance imaging abnormalities but normal school levels in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only. *J. Pediatr.* 2001, 139, 413.
12. Kokken J., Vainionpaa L., Winqvist S. et al.: Physical and psychosocial outcome for young adults with treated malignancy. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1997, 14, 223.
13. Korinthenberg R.: *Cytostatic-induced Central Nervous System abnormalities. [W:] Late Sequelae in Oncology*. Dunst J. and Sauer R. (red.). Springer-Verlag, 1995.
14. Kowalczyk J.R.: *Epidemiologia nowotworów u dzieci*. Polska Szkoła Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Nałęczów, 2001.
15. Krocza S., Skoczeń S., Balwierz W. i wsp.: Elektroneurofizjologiczne następstwa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci leczonych programami New York. *Przeg. Lek.* 2003, 60, (Supl. 5), 48.
16. Kumar P., Mulhern R.K., Regine W.F. et al.: A prospective neurocognitive evaluation of children treated with additional chemotherapy and craniospinal irradiation following isolated central nervous system relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995, 31, 561.
17. Lamothe I., Robaey P., Precourt S. et al.: Long-term event-related brain potential (ERP) effects of cranial irradiation in 7-10 year old girls with acute lymphoblastic leukemia. Abstract 23, 4th International Conference on Long-Term Complications of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, June 1996, Buffalo New York.
18. Larsen J.P., Kwale G., Mylant H.: Epidemiology of the Guillain-Barre syndrome in the country of Hordaland, Western Norway. *Acta Neurol. Scand.* 1985, 71, 43.
19. Liang D-Ch., Lin J. C-T, Shih S-L. et al.: Cranial computed tomography in children with acute lymphoblastic leukemia after prophylactic treatment with cranial radiation therapy and intrathecal methotrexate. *Cancer* 1993, 71, 2105.
20. Moore I.M., Packer R.J., Karl D. et al.: Adverse effects of cancer treatment on the central nervous system. [W:] *Survivors of childhood cancer*. Schwartz C.L., Hobbie W.L., Constine L.S., Ruccione K.S. (red.). Mosby, 1994, 81-95.
21. Muller R.P.: Radiation-induced injury of the Central Nervous System. [W:] *Late Sequelae in Oncology*. Dunst J. and Sauer R. (red.). Springer-Verlag, 1995, 23-28.
22. Neglia J.P., Meadows A.T., Robison L.L. et al.: Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N. Engl. J. Med.* 1991, 325, 1330.
23. Nygaard R., Garwicz S., Haldorsen T. et al.: Second malignant neoplasms in patient treated for childhood leukemia. *Acta Paediatr. Scand.* 1991, 80, 1220.
24. Poplack D.G.: Evaluation of adverse sequelae of Central Nervous System Prophylaxis in acute lymphoblastic leukemia. [W:] *Central nervous system leukemia*. Martinus Nijhoff Publishers, Boston 1983, 95-103.
25. Poplack D.G.: Chemotherapy injury of the brain. Abstract II 4th International Conference on Long-Term Complications of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, June 1996, Buffalo, New York.
26. Quasthoff H-phartnug S.: Neuropatia obwodowa wywołana stosowaniem chemioterapii. Komentarz do artykułu: Prusiński A. *Neurologia Praktyczna* 2002, 4, 353.
27. Quasthoff S., Hartung H.P.: Neuropatia obwodowa wywołana stosowaniem chemioterapii. *J. Neurol.* 2002, 249, 9-17 (*Neurologia Praktyczna - Iluma-*

- czenie, 2002, 8, 353-359).
28. **Radwańska U.**: Ostra białaczka limfoblastyczna. [W:] Białaczki u dzieci. Radwańska U. (red.), Volumes, Wrocław 1998, 57-96.
 29. **Rimm I.J., Li F.C., Tarbell N.J. et al.**: Brain tumors after cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1987, 59, 1506.
 30. **Uberall M. A., Hertzberg H., Meier W. et al.**: Visual-evoked potentials in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Neuropediatrics* 1996, 27, 194.
 31. **Uberall M.A., Wenzel D., Hertzberg H. et al.**: Neuropsychological correlates of brain dysfunction as indicators of therapy-related CNS late effects following acute lymphoblastic leukemia in childhood. Abstract 4, 4th International Conference on Long-Term Complications of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, June 1996, Buffalo New York.
 32. **Vargha-Khadem F., Jones M.C., Richards S. et al.**: Large scale randomized longitudinal study of the cognitive effects of chemotherapy or radiotherapy in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Abstract 2, 4th International Conference on Long-Term Complications of Treatment of Children and Adolescents for Cancer, June 1996, Buffalo New York.