

# Παρεμβάσεις για την Αντιμετώπιση των Γνωστικών Προβλημάτων στα Παιδιά που Επέζησαν μετά τη Θεραπεία της Λευχαιμίας

Βασιλική Βρύση,<sup>1</sup> Μαρία Μοσχόβη,<sup>2</sup>  
Ιωάννης Κουτελέκος,<sup>3</sup> Ευάγγελος Δούσης<sup>3</sup>

## Interventions for the Management of Cognitive Problems in Children who Survived after the Treatment of Leukemia

Abstract at the end of the article

<sup>1</sup>Νοσηλεύτρια MSc(c), Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «ΓΜΣ Κλινική Παιδιατρική και Νοσηλευτική-Ερευνα», Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,

<sup>2</sup>Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»,

<sup>3</sup>Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Υποβλήθηκε: 08/09/2020  
Επανυποβλήθηκε: 13/02/2021  
Εγκρίθηκε: 08/04/2021

### Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Βασιλική Βρύση  
Μαυρομιάλη 16, 151 27 Μελίσσια, Αττική  
Τηλ: (+30) 6983 661 453  
e-mail: vasia\_vrиси@yahoo.gr

**Εισαγωγή:** Τόσο η χημειοθεραπεία όσο και η κρανιακή ακτινοθεραπεία έχουν μεγάλη επίδραση στην εμφάνιση μακροχρόνιων επιπτώσεων, μεταξύ των οποίων είναι οι γνωστικές επιπτώσεις. Έχουν μελετηθεί παρεμβάσεις με ή χωρίς χορήγηση φαρμάκων για την αντιμετώπισή τους. **Σκοπός:** Η διερεύνηση των παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων των επιζώντων της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας. **Υλικό και Μέθοδος:** Πρόκειται για συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που πραγματοποιήθηκε από 20-03-2020 έως 30-06-2020 για το χρονικό διάστημα 2001-2020. Τα κριτήρια εισαγωγής ενός άρθρου στη μελέτη ήταν να είναι γραμμένο στην αγγλική γλώσσα, να είναι απολύτως σχετικό με το θέμα της μελέτης, το δείγμα του να αφορά σε επιζώντες της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας, το άρθρο να αφορά σε κλινική ή περιγραφική μελέτη. Μετά από συστηματική και κριτική αξιολόγηση των άρθρων συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 14 άρθρα. **Αποτελέσματα:** Υπάρχουν λίγες μελέτες σχετικές με τη διερεύνηση των παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων των επιζώντων της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας. Οι 7 μελέτες αφορούσαν στην αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων με χορήγηση φαρμάκων και οι 7 στην αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων χωρίς χορήγηση φαρμάκων. Από τις παρεμβάσεις με χορήγηση φαρμάκων, η χορήγηση μεθυλφαινιδάτης (MPH) φαίνεται ότι επιδρά θετικά και βελτιώνει σημαντικά τις ικανότητες προσοχής, τη γνωστική και κοινωνική λειτουργία, τη γνωστική ευελιξία και την ταχύτητα επεξεργασίας, την οπτική-χωρική μνήμη και τη συμπεριφορά. Από τις παρεμβάσεις χωρίς φάρμακα, η εκπαίδευση ή/και η υποστήριξη ή/και η συμβουλευτική φαίνεται ότι επιδρούν θετικά στη βελτίωση της προσοχής, των ακαδημαϊκών επιτευγμάτων, της ικανότητας επίλυσης προβλημάτων, των μαθησιακών δεξιοτήτων, των ικανοτήτων μαθηματικών υπολογισμών, της οπτικής μνήμης εργασίας, της ταχύτητας

**επεξεργασίας. Συμπεράσματα:** Παρά την περιορισμένη βιβλιογραφία, τα γνωστικά προβλήματα των επιζώντων της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας μπορούν να αντιμετωπιστούν τόσο με τη χορήγηση φαρμάκων, όσο και με την εφαρμογή εκπαιδευτικών μεθόδων.

**Λέξεις-ερευνηρίου:** Λευχαιμία, γνωστικά, νευρογνωστικά, ελλείμματα, μάθηση, προβλήματα, προσοχή, μνήμη, εκτελεστική δυσλειτουργία, επιζώντες.

## Εισαγωγή

Η μεγάλη πρόοδος που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στην αντιμετώπιση της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας έχει οδηγήσει στη μεγάλη αύξηση της επιβίωσης με αποτέλεσμα οι επιζώντες να βιώνουν τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις αυτής. Τόσο η χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) όσο και η κρανιακή ακτινοθεραπεία (CRT) έχουν μεγάλη επίδραση στην εμφάνιση μακροχρόνιων επιπτώσεων, μεταξύ των οποίων είναι οι γνωστικές επιπτώσεις που μπορεί να φθάνουν και στο 20% των επιζώντων.<sup>1,2</sup> Η θεραπεία με μεθοτρεξάτη, κορτικοστεροειδή και βινκριστίνη φαίνεται ότι επιδρούν σημαντικά στην εμφάνιση γνωστικών προβλημάτων.<sup>3-5</sup>

Οι γνωστικές επιπτώσεις είναι εκείνες που επηρεάζουν τη σκέψη, τη μάθηση και τη μνήμη. Περαιτέρω έρευνες έδειξαν ότι παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (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.<sup>2,6,7</sup> Ως αποτέλεσμα αυτών των επιπτώσεων, τα παιδιά που πλήττονται, συχνά αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην ανάγνωση και στα μαθηματικά. Άλλα κοινά προβλήματα περιλαμβάνουν οργανωτικά ζητήματα και δυσκολίες στην κατανόηση.<sup>8</sup> 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 πτωχότερες νευρογνωστικές εκβάσεις.<sup>9</sup>

Οι γνωστικές επιπτώσεις έχουν αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής των επιζώντων<sup>10,11</sup> και σχετίζονται με την εμφάνιση κατάθλιψης, εκτελεστικής δυσλειτουργίας, χαμηλότερων ακαδημαϊκών επιδόσεων, άγχος, κοινωνική

εσωστρέφεια, συχνές απουσίες, κακή προσαρμογή, κοινωνικά και συναισθηματικά ζητήματα.<sup>2,8,12</sup>

Όπως φαίνεται από μελέτες, παρόλο που δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις, η αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων μπορεί να γίνει με γνωστική εκπαίδευση, φαρμακολογικές παρεμβάσεις, ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις και φυσική άσκηση.<sup>13-15</sup>

## Σκοπός

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

## 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.

## Υλικό και Μέθοδος

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.

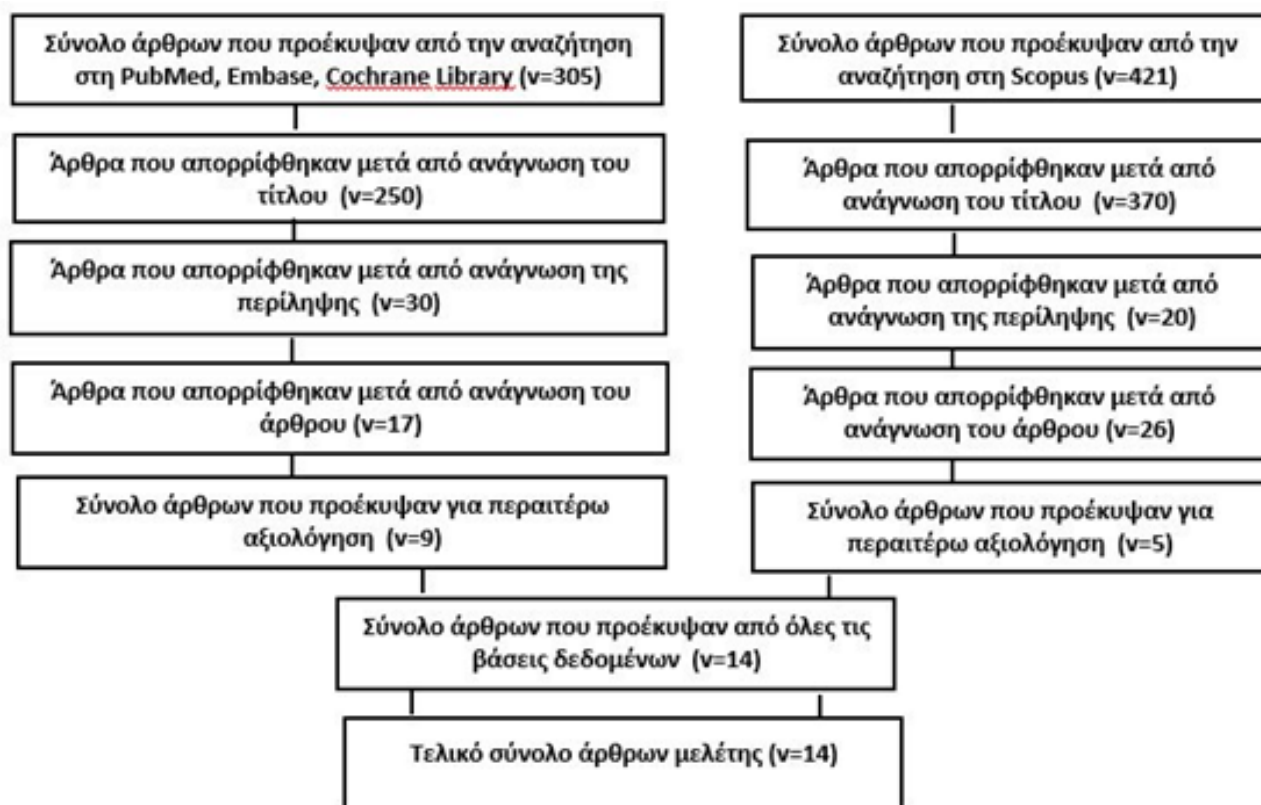
Τα κριτήρια εισαγωγής ενός άρθρου στη μελέτη ήταν: (1) Να είναι γραμμένο στην αγγλική γλώσσα, (2) Να είναι απολύτως σχετικό με το θέμα της μελέτης, (3) Το δείγμα του να αφορά σε επιζώντες της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας, (4) Να είναι δημοσιευμένο από το 2001–2020, (5) Να είναι δημοσιευμένο σε έγκυρο 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 ό,τι αφορά στον 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 (εικόνα 1).

### 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 υπολοίπων 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.



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής των βημάτων ανασκόπησης της βιβλιογραφίας.

## Αποτελέσματα

Τα περισσότερα άρθρα (n=13)<sup>16-29</sup> δημοσιεύθηκαν από ερευνητές στις ΗΠΑ και ένα στην Ολλανδία.<sup>20</sup> Από τις μελέτες αυτές οι 2 δημοσιεύθηκαν 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 σε τυχαίοποιημένες 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 ενήλικοι, που είχαν λάβει ΧΜΘ (ενδοραχιαία ή IV) ή/και CRT, που δεν είχαν ενεργή νόσο.

Οι 7 μελέτες αφορούσαν στην αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων με χορήγηση φαρμάκων<sup>16-22</sup> και οι 7 την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων χωρίς χορήγηση φαρμάκων (π.χ. εκπαίδευση).<sup>23-29</sup>

Έξι μελέτες αναφέρονταν σε παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων με χορήγηση του ψυχοδιεγερτικού φαρμάκου μεθυλφαινιδάτη (MPH)<sup>16-22</sup> και 1 μελέτη με χορήγηση αυξητικής ορμόνης 20 (πίνακας 1).

Επτά μελέτες αναφέρονταν σε παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων χωρίς τη χορήγηση φαρμάκων (εφαρμογή εκπαίδευσης ή/και υποστήριξης, συμβουλευτικής)<sup>23-29</sup> (πίνακας 2).

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, αποτελέσματα και συμπεράσματα.

## Παρεμβάσεις με χορήγηση φαρμάκων

Οι Thompson SJ et al το 2001,<sup>16</sup> σε τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή κλινική δοκιμή με ομάδα παρέμβασης και ελέγχου, διερεύνησαν εάν το MPH έχει ευεργετική επίδραση στην άμεση απόδοση σε εξετάσεις νευρογνωστικών λειτουργιών μεταξύ επιζώντων παιδικής ΟΛΛ και κακοή-

θων όγκων του εγκεφάλου με προβλήματα μάθησης. Σε δείγμα 32 επιζώντων με δείκτη νοημοσύνης >50, ακαδημαϊκές επιδόσεις στο 16ο ή μικρότερο εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο για την ανάγνωση, τα μαθηματικά ή τον 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 (0,6 mg/kg, 20 mg μέγιστη δόση) (ομάδα παρέμβασης) ή placebo (λακτόζη) (ομάδα ελέγχου) και 90min μετά αξιολόγησαν τη νευρογνωστική τους κατάσταση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε σύγκριση με τους 17 ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν στην ομάδα του ελέγχου, οι 15 ασθενείς της ομάδας MPH είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην παρατεταμένη προσοχή (σφάλματα παράλειψης, P=0.015) και στον 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 σημαντικότητα. 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 placebo ή τα αποτελέσματα της πρακτικής.<sup>16</sup>

Οι Mulhern RK et al το 2004,<sup>17</sup> σε τυχαίοποιημένη, 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 MPH. Το δείγμα επιλέχθηκε μετά από αξιολόγηση των ελλειμμάτων προσοχής των επιζώντων με ένα μηχανογραφημένο τεστ αξιολόγησης των επιδόσεων προσοχής, από την αξιολόγηση της προσοχής από τους δασκάλους και τους γονείς και από αξιολόγηση των γνωστικών ελλειμμάτων. Οι συμμετέχοντες στο δείγμα χωρίστηκαν σε 3 ομάδες (ανάλογα με τη δόση MPH που ελάμβαναν (από 0,3 mg/kg, μέγιστη δόση 10 mg-0,6 mg/kg, μέγιστη δόση 20 mg). 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<0,001) με χαμηλή δόση MPH και στις 3 ομάδες και με μέτρια δόση MPH στον δείκτη διαταραχής ελλειμματικής προσοχής/υπερκινη-



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

Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα, χρηματοδότηση	Ερευνητικός σχεδιασμός	N	Σκοπός	Παρέμβαση	Εργαλεία	Αποτελέσματα
Thompson SJ et al, 2001 <sup>16</sup> ΗΠΑ	Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή κλινική δοκιμή με ομάδα παρέμβασης & ελέγχου	32 επιζώντες ΟΛΛ & κακοήθων όγκων του εγκεφάλου με νευρογεννητικά προβλήματα	Η διερεύνηση εάν το MPH έχει ευεργετική επίδραση στην άμεση απόδοση σε εξετάσεις νευρογεννητικών λειτουργιών μεταξύ επιζώντων παιδικής ΟΛΛ & κακοήθων όγκων του εγκεφάλου με προβλήματα μάθησης	Χορήγηση MPH (0.6 mg/kg, 20 mg μέγιστη δόση)	Conner's Continuous Performance Test (CPT)	Το MPH είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική βελτίωση στα μέτρα των ικανοτήτων προσοχής που δεν μπορεί να εξηγηθεί από το placebo ή τα αποτελέσματα της πρακτικής. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην παρατηρούμενη προσοχή (σφάλματα παράλειψης, P=0.015) & στον συνολικό δείκτη (P=0.008) αλλά όχι στα λάθη παραομιλιότητας 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.
Mulhern RK et al to 2004 <sup>17</sup> 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 ελλείμματα προσοχής	Η διερεύνηση αν τα ελλείμματα προσοχής μεταξύ των επιζώντων στο σχολείο, μπορούν να ανταποκριθούν έντονα στο MPH	Χορήγηση MPH (0,3-0.6 mg/kg, 20 mg μέγιστη δόση)	Μηχανογραφημένο τεστ αξιολόγησης των επιδόσεων προσοχής, αξιολόγηση της προσοχής από τους δασκάλους & τους γονείς, αξιολόγηση των γνωστικών ελλειμμάτων	Σημαντική βελτίωση (P<0,01) με χαμηλή δόση MPH & στις 3 ομάδες & με μέτρια δόση MPH στον δείκτη διαταραχής ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας. Δεν 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.

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια.

Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα, χρηματοδότηση	Ερευνητικός σχεδιασμός	N	Σκοπός	Παρέμβαση	Εργαλεία	Αποτελέσματα
Mulhern RK et al, 2004 <sup>18</sup> ΗΠΑ X: National Cancer Institute, American Lebanese Syrian Associated Charities.	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 MPH βελτιώνει τη γνωστική & κοινωνική λειτουργία στα παιδιά που επιβιώνουν από ΟΛΜ & κοίθεις όγκους του εγκεφάλου & έχουν υψηλότερη συχνότητα προβλημάτων προσοχής & μαθησιακών προβλημάτων στο σχολείο από ό,τι οι υγιείς συνομηλικοί τους	Χορήγηση MPH (0.6 mg/kg, 20 mg 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). Για την μετά- αξιολόγηση: 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).	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 ΟΛΜ & όγκων εγκεφάλου
Conklin HM et al, 2007 <sup>19</sup> ΗΠΑ X: National Cancer Institute, American Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC).	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική, διπλή-τυφλή, διασταυρούμενη δοκιμή με ομάδα παρέμβασης & ελέγχου. Περιγραφική ανάλυση, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, SE, p value, odds ratio, γραμμική ανάλυση	122 επιζώντες (6-18 ετών) καρκίνου της παιδικής ηλικίας (ΟΛΜ & όγκοι εγκεφάλου) με μαθησιακά ελλείματα	Η διερεύνηση της άμεσης αποτελεσματικότητας & των ανεπιθύμητων ενεργειών του MPH μεταξύ των επιζώντων	Χορήγηση MPH (0.60 mg/kg)	Για την επιλογή του δείγματος: 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) Για την αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας μετά τη χορήγηση MPH: 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)	Σημαντικό αποτέλεσμα του MPH έναντι του placebo στην προσοχή, τη γνωστική ευελιξία & ταχύτητα επεξεργασίας. Το αρσενικό φύλο, η μεγαλύτερη ηλικία στη θεραπεία & η υψηλότερη νοσηρότητα 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.

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια.

Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα, χρηματοδότηση	Ερευνητικός σχεδιασμός	N	Σκοπός	Παρέμβαση	Εργαλεία	Αποτελέσματα
Huisman J et al, 2008 <sup>20</sup> Ολλανδία X: Lilly Nederland BV	Μελέτη κοόρτης με προ & μετά μετρήσεις. Περιγραφική ανάλυση, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, p value, ανάλυση ANOVA	13 νεαροί ενήλικοι (μέση ηλικία 23,9±2,9 ετών) επιζώντες της παιδικής ΟΑΛ	Η διερεύνηση αν η θεραπεία με αυξητική ορμόνη μπορεί να βελτιώσει τα γνωστικά ελλείμματα	Χορήγηση αυξητικής ορμόνης για 2 έτη	Ο δείκτης νοημοσύνης εκτιμήθηκε με το: Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). Η μνήμη με τα: 1. 15 Word Test, Benton Visual Retention Test, 2. Digit Span (subtest of WAIS), 3. Rey-Osterrieth Complex Figure Test. Η προσοχή εκτιμήθηκε με τα: 1. Fepsy (Auditory Reaction Time), 2. The Brickenkamp d2 test. Η εκτελεστική λειτουργία εκτιμήθηκε με το: Trailmaking Test (A & B).	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 διαφορετική από αυτήν στο T1. Η απόδοση για συνειδητή προσοχή βελτιώθηκε από T1 σε T2 & από T1 σε T3. Η οπτική-χωρική μνήμη βελτιώθηκε μετά από έναν χρόνο θεραπείας με αυξητική ορμόνη.
Conklin HM et al, 2010 <sup>21</sup> ΗΠΑ X: National Cancer Institute, American Lebanese Syrian Associated Charities	Κλινική, διπλή-τυφή, διασταυρούμενη δοκιμή, κατά την οποία οι συμμετέχοντες έλαβαν MPH (ομάδα παρέμβασης) & placebo (ομάδα ελέγχου)	122 επιζώντες (6-18 ετών) από καρκίνο (όγκους εγκεφάλου & λευχαιμία) της παιδικής ηλικίας, οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη θεραπεία της νόσου (XMG &/ή CRT) τουλάχιστον πριν 12 μήνες & δεν έχουν ενεργή νόσο	Η διερεύνηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας του MPH στη βελτίωση των προβλημάτων προσοχής & των μαθησιακών προβλημάτων που αντιμετωπίζουν οι επιζώντες από καρκίνο της παιδικής ηλικίας	Χορήγηση MPH	Για την επιλογή του δείγματος: Conner's Rating Scales [CRS]. Για τη Γνωστική & συμπεριφορική μετά-αξιολόγηση: 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 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).	Η βελτίωση της προσοχής & 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.

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια.

Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα, χρηματοδότηση	Ερευνητικός σχεδιασμός	N	Σκοπός	Παρέμβαση	Εργαλεία	Αποτελέσματα
Netson Kl et al, 2011 <sup>22</sup>	Διπλή τυφλή συγκριτική 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 MPH για τη βελτίωση των γνωστικών καθυστερήσεων, συγκρίνοντας τις μετρήσεις για τις διαφορές μεταξύ των τιμών & μεταξύ μεθόδων	Χορήγηση MPH για 12 μήνες	Για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας: 1. Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd Edition, 2. Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition, 3. Wechsler Individual Achievement Test. Για την εκτίμηση της προσοχής: 1. Conner's Parent & Teacher Rating Scales, 2. Conner's Continuous Performance Test (CPT).	Υπάρχει βελτιωμένη προσοχή μετά από 1 μήνα MPH (P<0.05), με σχετική σταθερότητα καθόλη τη διάρκεια της δοκιμής. Η συμφωνία μεταξύ εκτιμήσεων γονέων & δασκάλων ήταν χαμηλή έως μέτρια (ICC ¼ -0.06 έως 0.46). Οι αξιολογήσεις των παρατηρητών συμφωνούν με επιλεγμένου δείκτη του Conner's Continuous Performance Test (CPT) κατά την έναρξη (P<0.05), αλλά όχι στους 12 μήνες.
HΠΑ						
X: National Cancer Institute, American Lebanese Syrian Associated Charities.	Περιγραφική ανάλυση, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, p value, γραμμική ανάλυση, ενδο-ξικές συσχετίσεις (Shrout-Fleiss ICC), συντελεστής Pearson					

τικότητας. 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 βελτιώσει τα προβλήματα προσοχής μεταξύ των επιζώντων. Σαράντα πέντε από τους 54 (83%) ασθενείς παρουσίασαν θετική ανταπόκριση στην MPH και συνέχισαν τη φαρμακευτική αγωγή.<sup>17</sup>

Οι Mulhern RK et al το 2004,<sup>18</sup> σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, διασταυρούμενη δοκιμή με ομάδα παρέμβασης και ελέγχου, διερεύνησαν αν το 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 ελλείμματα (που αναφέρθηκαν από τους γονείς ή τους δασκάλους) που είχαν λάβει ΧΜΘ ή/και 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) 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 0,60 mg/kg, μέγιστη δόση 20 mg την 1η ημέρα και placebo τη 2η ημέρα ή το αντίθετο και μετά παρακολούθηθηκαν για 4-6 ώρες κάθε ημέρα. 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 έδειξαν ότι σε σύγκριση με το placebo 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. Από αυτούς που συμμετείχαν, 66 (79,5%) από τους 83



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

Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα, χρηματοδότηση	Ερευνητικός σχεδιασμός	N	Σκοπός	Παρέμβαση	Εργαλεία	Αποτελέσματα
Butler RW et al, 2008 <sup>23</sup>	Φάση 3 Πολυκεντρική τυ- χαιοποιημένη κλινική δοκι- μή, με ομάδα παρέμβασης & ελέγχου.	161 επιζώντων (6-17 ετών) παι- δικού καρκίνου (& λευχαιμίας) με νευρογνωστικά προβλήματα	Η διερεύνηση της επίδρασης ενός προγράμ- ματος γνωστικής αποκατάστασης (CRP) (20 συνε- δριών) σε επι- ζώντες παιδι- κού καρκίνου (& λευχαιμίας) με νευρογνωστικά προβλήματα	Εκπαιδευτικό πρό- γραμμα γνωστικής αποκατάστασης (CRP)	Προ-μετρήσεις: 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) Μετά-μετρήσεις: 1. Wide Range Achievement Test—3rd Edition (WRAT-3), 2. Woodcock-Johnson Tests of 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 Inven- tory, 2nd Edition	Οι γονείς της ομάδας παρέμβασης ανέφε- ραν βελτιωμένη προ- σοχή και στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στα ακαδημαϊκά επι- τεύγματα. Τα μεγέθη των αποτελεσμάτων ήταν μέτρια, αλλά ήταν συγκρίσιμα με αυτά για άλλες κλινικές δοκιμές αποκατάστασης εγκέ- φαλικού τραυματισμού & γενικά για ψυχολογι- κές παρεμβάσεις. Το CRP είναι μια δυναμικά ωφέλιμη θεραπεία για πολλούς επιζώντες από παιδιατρικό καρκίνο. Η μακροχρόνια κλινι- κή σημασία παραμένει αναπόδεικτη.

Συνεχίζεται

Πίνακας 2. Συνέχεια.

Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα, χρηματοδότηση	Ερευνητικός σχεδιασμός	N	Σκοπός	Παρέμβαση	Εργαλεία	Αποτελέσματα
Patel SK et al, 2009 <sup>24</sup> HΠΑ	Πιλοτική μελέτη παρέμβασης με προ & μετά μετρήσεις.	12 επιζώντες τουλάχιστον 7 ετών από καρτίνο του ΚΝΣ (και λευχαιμία) ή/και θεραπεία κατευθυνόμενη στο ΚΝΣ, που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία τουλάχιστον πριν 6 μηνες, χωρίς ενεργή νόσο & με γνωστικά προβλήματα	Η αξιολόγηση της αποδοχής & της επίδρασης στους συμμετέχοντες ενός κλινικού προγράμματος κατάρτισης 15 εβδομαδιαίων συνεδριών (60-90 min) με τη διδασκαλία αντισταθμιστικής μάθησης & δεξιοτήτων επίλυσης προβλημάτων για τη βελτίωση της γνωστικής, ακαδημαϊκής και κοινωνικής λειτουργίας σε παιδιά με γνωστικά προβλήματα που επιβίωσαν από καρκίνο του ΚΝΣ ή/και θεραπεία κατευθυνόμενη στο ΚΝΣ	Κλινικό πρόγραμμα κατάρτισης 15 εβδομαδιαίων συνεδριών Conner's Computerized Test of sustained attention. Η προ & μετά την παρέμβαση αξιολόγηση έγινε με τα εργαλεία: 1. Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd 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-3rd 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 και 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 και τις μαθησιακές δεξιότητες του παιδιού, έχουν παράσει συγκεκριμένες & πρακτικές παρεμβάσεις για το σπίτι και έχουν αυξήσει τις γονικές γνώσεις. Ομοίως, τα παιδιά βελτιώθηκαν στο συνολικό πρόγραμμα υψηλά και ανέφεραν ικανοποίηση από τη μάθηση περισσότερο σχετικά με τις γνωστικές δεξιότητες & την αδυναμίες τους & την πρακτική επίλυση προβλημάτων για τις ακαδημαϊκές δυσκολίες.	
X: Jonathon & Faye Kellerman Foundation	Περιγραφική ανάλυση, ποσοστά, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, t test, p value					

Συνεχίζεται

Πίνακας 2. Συνέχεια.

Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα, χρηματοδότηση	Ερευνητικός σχεδιασμός	N	Σκοπός	Παρέμβαση	Εργαλεία	Αποτελέσματα
Moore IM et al, 2012 <sup>25</sup> HΠΑ X: National Institute of Nursing Research, National Cancer Institute, American, Lebanese, Syrian Associated Charities (ALSAC).	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με ομάδα παρέμβασης & ελέγχου.  Περιγραφική ανάλυση, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, p value, t test, x2 test, ανάλυση ANOVA	Τυχαίο δείγμα 24 παιδιών της ομάδας παρέμβασης που επέζησαν από τη θεραπεία της ΟΛΜ (μέση ηλικία: 6,7±1,75) & 33 της ομάδας ελέγχου (μέση ηλικία: 6,5±2,71)	Η διερεύνηση εάν η έγκαιρη παρέμβαση μπορεί να αποτρέψει τη έκπτωση των μαθηματικών ικανοτήτων	Τυποποιημένη εκπαίδευση στα μαθηματικά 1-2 ώρες/εβδομάδα	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	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. Η μαθηματική παρέμβαση βελτίωσε τις μαθηματικές ικανότητες και την οπτική μνήμη εργασίας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.
Hardy KK et al, 2013 <sup>26</sup> HΠΑ X: National Cancer Institute	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, διπλή τυφλή κλινική δοκιμή, με ομάδα παρέμβασης & ελέγχου.  Περιγραφική ανάλυση, ποσοστά, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, p value, συντελεστής r, γραμμική ανάλυση	20 επιζώντες (ΟΛΜ & όγκοι) εγκέφαλου της παιδικής ηλικίας 6-18 ετών	Η διερεύνηση της σκοπιμότητας & προκαταρκτικής αποτελεσματικότητας ενός οικιακού, μηχανογραφημένου προγράμματος της μνήμης εργασίας, του CogmedRM, σε επιζώντες καρκίνου της παιδικής ηλικίας (όγκοι ενγκεφάλου & λευχαιμία)	Εφαρμογή μηχανογραφημένου προγράμματος εκπαίδευσης της μνήμης εργασίας, (CogmedRM).	Προ-αξιολογήσεις με: 1. Conner's Parent Rating Scale 3rd Edition, 2. Wide Range Assessment of Memory & Learning, 2nd edition. Μετά-αξιολογήσεις με: 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.	Το 85% των επιζώντων συμφορώθηκε με την παρέμβαση, χωρίς ανεπιθύμητα συμβάντα. Οι επιζώντες της ομάδας παρέμβασης έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις μετά την εκπαίδευση στην οπτική μνήμη εργασίας & στα μαθηματικά προβλήματα, σε σύγκριση με εκείνους της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, δεν υπήρχαν διαφορές στη λειτουργική μνήμη μεταξύ των ομάδων. Η οικιακή, μηχανογραφημένη γνωστική εκπαίδευση δίνει καλή σκοπιμότητα & έγινε αποδεκτή από το δείγμα.

Συνεχίζεται

Πίνακας 2. Συνέχεια.

Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα, χρηματοδότηση	Ερευνητικός σχεδιασμός	N	Σκοπός	Παρέμβαση	Εργαλεία	Αποτελέσματα
Northman L et al, 2015 <sup>27</sup> ΗΠΑ	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 (ΠΔΝΣ) & διερεύνηση της ποιότητας & αποτελεσματικότητας του όπως την αντιλαμβάνονται οι γονείς.	Εφαρμογή του ΠΔΝΣ (υπηρεσίες ψυχοεκπαίδευσης, υλοστηρικτικές, συμβουλευτικές, υπηρεσίες για γονείς, σχολεία & ιατρικό προσωπικό για αντιμετώπιση των εκπαιδευτικών αναγκών που σχετίζονται με τις καθυστερημένες/υπονοητικές 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 ΠΔΝΣ, (γ) υπηρεσίες που παρέχονται από το ΠΔΝΣ, (δ) ποιότητα των υπηρεσιών ΠΔΝΣ που αντιλαμβάνεται ο γονέας & (ε) επιπτώσεις των υπηρεσιών του ΠΔΝΣ που αντιλαμβάνονται οι γονείς	Οι γονείς θεώρησαν ότι το ΠΔΝΣ είχε ισχυρό, θετικό αντίκτυπο. Οι συμμετέχοντες επιζώντες είχαν πολύ περισσότερες πιθανότητες να έχουν τεκμηριωμένες υπηρεσίες προκειμένου να οργανώσουν ένα τυποποιημένο σχέδιο εκπαίδευσης. Αποδίδουν στη συμμετοχή τους στο ΠΔΝΣ τη βελτιωμένη ακαδημαϊκή απόδοση των μαθητών, τη βελτιωμένη επικοινωνία σπτιού-σχολείου & την κατανόηση του σχολείου για το μοναδικό γνωστικό προφίλ & τις μαθησιακές ανάγκες του παιδιού τους.
Conklin HM et al, 2015 <sup>28</sup> ΗΠΑ X: National Cancer Institute, American Cancer Society, American Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC)	Τυχασιοποιημένη (1:1) διπλή τυφή, ελεγχόμενη δοκιμασία με ομάδα επιζώντων (n=34) & ελέγχου (n=34) (αντιστοιχημένες για διάγνωση, ηλικία & φύλο)	68 επιζώντες (8-16 ετών) από ΟΛΛ & όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία	Η αξιολόγηση της βραχυπρόθεσμης αποτελεσματικότητας ενός μηχανογραφημένου προγράμματος γνωστικής κατάρτισης & των νευρικών συστημάτων της γνωστικής αλλαγής.	Εφαρμογή προγράμματος 25 εκπαιδευτικών συνεδριών σε διάστημα 5-9 εβδομάδων με το εργαλείο Cogmed (www.Cogmed.com)	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 (CPRS 3), 6. Behavior Rating Inventory of Executive Function - BRIEF	Οι επιζώντες που ολοκλήρωσαν την παρέμβαση έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα ελέγχου στην μνήμη εργασίας, στην προσοχή και στην ταχύτητα επεξεργασίας. Η μηχανογραφημένη γνωστική εκπαίδευση είναι εφικτή & αποτελεσματική για τους επιζώντες από καρκίνο στην παιδική ηλικία, με στοιχεία για νευροπλαστικότητα που σχετίζεται με την εκπαίδευση.

Συνεχίζεται



Πίνακας 2. Συνέχεια.

Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα, χρηματοδότηση	Ερευνητικός σχεδιασμός	N	Σκοπός	Παρέμβαση	Εργαλεία	Αποτελέσματα
Conklin HM et al, 2017 <sup>29</sup>	Τυχοποιημένη (1:1) διπλή τυφή, ελεγχόμενη δοκιμασία με ομάδα επιζώντων (n=34) & ελέγχου (n=34) (αντιστοιχημένες για διάγνωση, ηλικία & φύλο)	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 των μεταξύ των επιζώντων από καρκίνο (23% λευχαιμία) στην παιδική ηλικία, που είχαν λάβει τουλάχιστον πριν 1 έτος ενδοραχιαία ΧΜΘ ή CRT & ήταν ελεύθεροι νόσου	Εκπαίδευση 25 εκπαιδευτικών συνεδριών σε διάστημα 5-9 εβδομάδων με το εργαλείο Cogmed (www. Cogmed.com)	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 προέγγισης παρέμβασης.
X: National Cancer Institute, American Cancer Society, Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC)	Περιγραφική ανάλυση, τυπική απόκλιση, εύρος, p value, γραμμική ανάλυση					

ασθενείς συνέχισαν τη βέλτιστη κλινική αντιμετώπιση. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με MPH μπορεί τουλάχιστον να βελτιώσει προσωρινά ορισμένα ελλείμματα προσοχής και κοινωνικά ελλείμματα μεταξύ των επιζώντων της παιδικής ηλικίας ΟΛΛ και όγκων εγκεφάλου.<sup>18</sup>

Οι Conklin HM et al το 2007,<sup>19</sup> διερεύνησαν την άμεση αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του MPH μεταξύ των επιζώντων καρκίνου της παιδικής ηλικίας (ΟΛΛ ή όγκοι εγκεφάλου) με μαθησιακά ελλείμματα. Πραγματοποίησαν κλινική, διπλή-τυφλή, διασταυρούμενη δοκιμή, κατά την οποία οι συμμετέχοντες (n=122) έλαβαν τυχαία MPH (0,60 mg/kg) (ομάδα παρέμβασης) και placebo (ομάδα ελέγχου). Οι συμμετέχοντες είχαν λάβει ΧΜΘ ή/και 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 κεντρικό νευρικό σύστημα (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 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 στο φάρμακο. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τον αριθμό ή τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ως συνάρτηση του 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.<sup>19</sup>

Οι Huisman J et al το 2008,<sup>20</sup> σε μελέτη κοόρτης με προ και μετά μετρήσεις, διερεύνησαν αν η θεραπεία με αυξητική ορμόνη μπορεί να βελτιώσει τα γνωστικά ελλείμματα σε 13 νεαρούς ενήλικους (μέση ηλικία 23,9±2,9 ετών) επιζώντες της παιδικής ΟΛΛ, με μειωμένη οστική πυκνότητα (<-1 SD) ή/και μειωμένο αυξητικό παράγοντα ινσουλίνης (IGF-I) (<-1 SD) που έλαβαν για 2 έτη θεραπεία με αυξητική ορμόνη. Οι 3 από τους επιζώντες δεν είχαν έλλειμμα 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 τον δείκτη νοημοσύνης, τη νευροψυχολογική απόδοση με προ-μετρήσεις (T1) και μετά από ένα (T2) και δύο (T3) έτη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματική ΧΜΘ, (κορτικοστεροειδή, βινκριστίνη, μεθοτρεξάτη και 6-μερκαπτοπουρίνη κ.ά.). Επιπλέον, 17 στους 20 ασθενείς έλαβαν προφυλακτική CRT σε δόσεις κυμαινόμενες από 2000 έως 2500 cGy. Τρεις ασθενείς έλαβαν υψηλής δόσης μεθοτρεξάτη και ενδορραχιαία ΧΜΘ (μεθοτρεξάτη, κυτοσίνη-αραβινοσίδη, πρεδνιζολόνη) αντί για CRT, για να αποφευχθεί η υποτροπή του ΚΝΣ. Οι συμμετέχοντες έλαβαν 0,1 mg/m<sup>2</sup> αυξητική ορμόνη και κάθε 2 εβδομάδες η δόση αυξανόταν κατά 0,1 mg/m<sup>2</sup> μέχρι ο IGF-I να αυξηθεί >0SD. 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 έναν χρόνο θεραπείας με αυξητική ορμόνη. Βρέθηκε μια

σημαντική θετική συσχέτιση για το  $\Delta$  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 1 χρόνο θεραπείας με αυξητική ορμόνη και σχετίζεται με αύξηση στη γνωστική-αντιληπτική απόδοση στους 12 και 24 μήνες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με αυξητική ορμόνη έχει αρνητικές επιπτώσεις στη λεκτική μνήμη και θετικές στην προσοχή και τη οπτική-χωρική μνήμη. Τα παρόντα ευρήματα δείχνουν ότι απαιτείται περισσότερη γνώση πριν από τη θεραπεία της αυξητικής ορμόνης για τη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών σε επιζώντες ΟΑΛ.<sup>20</sup>

Οι Conklin HM et al το 2010,<sup>21</sup> διερεύνησαν τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της 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 ή/και 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 placebo (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 placebo, στο σπίτι τους, που περιλάμβανε placebo, χαμηλή δόση MPH (0,3 mg/kg, μέγιστη δόση 10mg/δύο φορές ημερησίως) και μέτρια δόσης MPH (0,6 mg/kg, μέγιστη δόση 20 mg/δύο φορές ημερησίως). Οι ασθενείς σε αυτήν τη μελέτη επιλέχθηκαν για μια 12μηνη ανοιχτή δοκιμασία MPH εάν έδειξαν βελτίωση ( $\geq 3$  βαθμούς στις βαθμολογίες γονέων ή/και δασκάλων με το Conner's Rating Scales [CRS]) στο MPH σε σχέση με το placebo. Η ομάδα MPH συμμετείχε στη δοκιμή πριν τη χορήγηση του φαρμάκου και ξανά στο τέλος της 12μηνης 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 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.<sup>21</sup>

Οι Netson KL et al το 2011,<sup>22</sup> 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 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 την εκτίμησαν με τα εργαλεία Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd Edition, Wechsler Adult Intelligence Scale-3rd Edition, Wechsler Individual Achievement Test. Οι γονείς ή οι δάσκαλοι των παιδιών εκτιμούσαν τη βελτίωσή τους και ανέφεραν εβδομαδιαία τηλεφωνικά σε ένα νοσηλευτή την αξιολόγησή τους, τις παρενέργειες και τη συμμόρφωση των παιδιών με τη λήψη MPH. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει βελτιωμένη προσοχή μετά από 1 μήνα MPH ( $P < 0,05$ ), με σχετική σταθερότητα καθόλη τη διάρκεια της δοκιμής. Η συμφωνία μεταξύ των εκτιμήσεων γονέων και δασκάλων ήταν χαμηλή έως μέτρια (ICC 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.<sup>22</sup>

### Παρεμβάσεις χωρίς χορήγηση φαρμάκων

Οι Butler RW et al το 2008,<sup>23</sup> σε πολυκεντρική τυχαίοποιημένη 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, οι οποίοι τυχαία καταναμήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου. Οι προ μετρήσεις (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 σε τρία αλληλοεξαρτώμενα 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 χρησιμοποιήσαν 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 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.<sup>23</sup>

Οι Patel SK et al το 2009,<sup>24</sup> σε πιλοτική μελέτη παρέμβασης με προ και μετά μετρήσεις, αξιολόγησαν την αποδοχή και την επίδραση στους συμμετέχοντες ενός κλινικού προγράμματος κατάρτισης 15 εβδομαδιαίων συνεδριών (60–90 min 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 λευχαιμία) ή/και θεραπεία κατευθυνόμενη στο ΚΝΣ. Το δείγμα περιλάμβανε 12 επιζώντες τουλάχιστον 7 ετών, 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, καθώς και τυποποιημένη αυτο-αναφορά για την ικανότητα επίλυσης 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 έδειξαν ότι πρακτικά όλες οι αντικειμενικές αποδόσεις έδειξαν κέρδη από την προ-παρέμβαση έως τη μετά την παρέμβαση προς την αναμενόμενη θετική κατεύθυνση, αν και μόνο 2 από τα κέρδη αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά. Οι γονικές απαιτήσεις 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.<sup>24</sup>

Οι Moore IM et al το 2012,<sup>25</sup> 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±1,75) και 33 της ομάδας ελέγχου (μέση ηλικία: 6,5±2,71), που αντιστοιχίστηκαν για τα δημογραφικά στοιχεία, τον κίνδυνο, τον αριθμό των ενδοραχιαίων εγχύσεων ΧΜΘ, ή τη συστηματική IV χορήγηση υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης (2 g/m<sup>2</sup> για >4 ώρες) ή τη μακροχρόνια IV χορήγηση υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης (1 g/m<sup>2</sup> 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 υστέρησης 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.<sup>25</sup>

Οι Hardy KK et al το 2013,<sup>26</sup> σε τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη, διπλή τυφλή κλινική δοκιμή, με ομάδα παρέμβασης και ελέγχου, 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 ελλείμματα στην προσοχή ή/και στη μνήμη εργασίας, σε ομάδα παρέμβασης (στην οποία εφάρμοσαν την εκπαίδευση με το CogmedRM) και σε ομάδα ελέγχου (εκπαίδευση ρουτίνας). 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 της γονικής αξιολόγησης της λειτουργικής μνήμης και προσοχής. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το 85% των επιζώντων συμμορφώθηκε 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.<sup>26</sup>

Οι Northman L et al το 2015,<sup>27</sup> σε περιγραφική μελέτη παρουσίασαν το Πρόγραμμα Διασύνδεσης Νοσοκομείου-Σχολείου (ΠΑΝΣ) και διερεύνησαν την ποιότητα και την αποτελεσματικότητά του, όπως την αντιλαμβάνονται οι γονείς. Το ΠΑΝΣ παρέχει υπηρεσίες ψυχοεκπαίδευσης (με διά ζώσης ή τηλεφωνικές συναντήσεις), υποστηρικτικές και συμβουλευτικές υπηρεσίες για γονείς, δασκάλους 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 ΠΑΝΣ τουλάχιστον για 6 μήνες), εκ των οποίων απάντησαν οι 56. Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε (α) δημογραφικά στοιχεία μαθητών, (β) εκπαιδευτικές υπηρεσίες που παρέχονται σε φοιτητές πριν και μετά την εμπλοκή τους στο ΠΑΝΣ, (γ) είδη υπηρεσιών που παρέχονται από το ΠΑΝΣ, (δ) ποιότητα των υπηρεσιών ΠΑΝΣ που αντιλαμβάνεται ο γονέας και (ε) επιπτώσεις των υπηρεσιών του ΠΑΝΣ που αντιλαμβάνονται οι γονείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πλειονότητα των γονέων που ολοκλήρωσαν την έρευνα ήταν πολύ ικανοποιημένοι με την ποιότητα των παρεχομένων 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.<sup>27</sup>

Οι Conklin HM et al το 2015,<sup>28</sup> σε τυχαίοποιημένη (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 βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα ενός μηχανογραφημένου προγράμματος γνωστικής κατάρτισης και των νευρικών συσχετισμών της γνωστικής αλλαγής στους επιζώντες από καρκίνο (το 23% λευχαιμία) στην παιδική ηλικία, που είχαν λάβει τουλάχιστον πριν ένα έτος ενδορραχιαία 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 τη χωρική έκταση [με

το εργαλείο Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)]. Οι επιζώντες του δείγματος είχαν μεγαλύτερο από 1 SD κάτω από τον κανονικό μέσο όρο IQ [που εκτιμήθηκε με το εργαλείο Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)]. Στην ομάδα επιζώντων παρείχαν εκπαίδευση 25 εκπαιδευτικές συνεδρίες σε διάστημα 5–9 εβδομάδων με το εργαλείο Cogmed ([www.Cogmed.com](http://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), Conner's Continuous Performance Test II-CPT-II (για τη συνεχή προσοχή), Woodcock Johnson III Tests of Achievement-WJ-III (για την 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 έδειξαν ότι οι επιζώντες που ολοκλήρωσαν την παρέμβαση (n=30, 88%) έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση από την ομάδα ελέγχου στη μνήμη εργασίας, στην 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.<sup>28</sup>

Οι Conklin HM et al το 2017,<sup>29</sup> σε τυχαίοποιημένη (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 ενδορραχιαία ΧΜΘ ή CRT, ήταν ελεύθεροι νόσου και είχαν ηλικία 8–16 ετών. Οι επιζώντες

στρατολογήθηκαν κατά το πρώτο ραντεβού της μακροχρόνια 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 τη χωρική έκταση [με το εργαλείο Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)]. Οι επιζώντες του δείγματος είχαν μεγαλύτερο από 1 SD κάτω από τον κανονικό μέσο όρο IQ (που εκτιμήθηκε με το εργαλείο Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence-WASI). Στην ομάδα επιζώντων παρείχαν εκπαίδευση 25 εκπαιδευτικές συνεδρίες σε διάστημα 5–9 εβδομάδων με το εργαλείο Cogmed ([www.Cogmed.com](http://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), Conner's Continuous Performance Test II-CPT-II (για τη συνεχή προσοχή), Woodcock Johnson III Tests of Achievement-WJ-III (για την 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). Τα αποτελέσματα 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 μετα-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.<sup>29</sup>

Από τις παρεμβάσεις με χορήγηση φαρμάκων, για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων των επιζώντων, η χορήγηση MPH φαίνεται ότι επιδρά θετικά και βελτιώνει σημαντικά τις ικανότητες προσοχής,<sup>16,17,19-21</sup> τη γνωστική και κοινωνική λειτουργία,<sup>18</sup> τη γνωστική ευελιξία και την ταχύτητα επεξεργασίας,<sup>19</sup> την οπτική-χωρική μνήμη,<sup>20</sup> και τη συμπεριφορά.<sup>21</sup>



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 της προσοχής,<sup>23,28</sup> των ακαδημαϊκών επιτευγμάτων,<sup>23,27</sup> της ικανότητας επίλυσης προβλημάτων,<sup>24</sup> των μαθησιακών δεξιοτήτων,<sup>24,26</sup> των ικανοτήτων μαθηματικών υπολογισμών,<sup>25</sup> της οπτικής μνήμης εργασίας,<sup>25,26,28,29</sup> της ταχύτητας επεξεργασίας.<sup>28,29</sup>

### 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 απο-

τελεί εμπόδιο στην ανάδειξη νέων και ισχυρών ενδείξεων. Καθώς τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη περιλάμβαναν δημοσίευση στην Αγγλική, η γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων περιορίζεται.

### Συμπεράσματα

Περιορισμένη εμφανίζεται η βιβλιογραφία για την αντιμετώπιση των γνωστικών προβλημάτων στα παιδιά που επέζησαν μετά τη θεραπεία της λευχαιμίας. Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι το MPH και οι εκπαιδευτικές παρεμβάσεις έχουν δοκιμαστεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα αλλά δεν μπορούν να αποτελέσουν ισχυρές ενδείξεις. Απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση προκειμένου να δοκιμαστεί η αποτελεσματικότητά τους.

## ABSTRACT

### Interventions for the Management of Cognitive Problems in Children who Survived after the Treatment of Leukemia

Vasiliki Vrisi,<sup>1</sup> Maria Moschovi,<sup>2</sup> Ioannis Koutelekos,<sup>3</sup> Evangelos Dousis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Nurse MSc(c), MSc in Clinical Pediatrics and Nursing-Research, National & Kapodistrian University of Athens,

<sup>2</sup>Associate Professor of Pediatric Hematology-Oncology, A' Pediatric Clinic,

Medical School of the National and Kapodistrian University of Athens, "Agia Sofia" Children's Hospital,

<sup>3</sup>Assistant Professor, Nursing Department, University of West Attica, Attica, Greece

**Introduction:** Both chemotherapy and cranial radiotherapy have a major impact on the occurrence of long-term effects, including cognitive effects. Interventions with or without medication have been studied to address them. Purpose: The investigation of interventions for the management of the cognitive problems of childhood leukemia survivors.

**Material and Method:** This is a systematic review of the literature carried out from 20-03-2020 to 30-06-2020 for the period 2001–2020. The criteria for the inclusion of an article in the study was to be written in English, to be completely relevant to the subject of the study, the sample to be relevant to childhood leukemia survivors, the article to be a clinical or descriptive study. After a systematic and critical evaluation of the articles, 14 articles were included in the study.

**Results:** There have been few studies investigating interventions for the management of the cognitive problems of childhood leukemia survivors. The 7 studies dealt with the treatment of cognitive problems with the administration of drugs and the 7 with the treatment of cognitive problems without the administration of drugs. From drug-administered interventions, methylphenidate (MPH) administration appears to have a positive effect and significantly improves attention skills, cognitive and social function, cognitive flexibility and processing speed, visual-spatial memory, and behavior. From drug-free interventions, education and/or support and/or counseling appear to have a positive effect on improving attention, academic achievement, problem-solving ability, learning skills, mathematical calculation skills, visual working memory, of processing speed. **Conclusions:** Despite the limited literature, the cognitive problems of childhood leukemia survivors can be managed both with medication and with the application of educational methods.

**Key-words:** *Leukemia, cognitive, neurocognitive, deficits, learning, problems, attention, memory, executive dysfunction, survivors.*

✉ **Corresponding Author:** Vasiliki Vrisi, 16 Mavromixali street, GR-151 27 Melissia, Attica, Greece, Tel: (+30) 6983 661 453, e-mail: vasia\_vrisi@yahoo.gr



**Βιβλιογραφία**

1. Nassar SL, Conklin HM, Zhou Y, Ashford JM, Reddick WE, Glass JO et al. Neurocognitive outcomes among children who experienced seizures during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* 2017, 64:e26436
2. Carroll WL, Raetz EA. Clinical and laboratory biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal Pediatrics* 2012, 160:10–18
3. Krull KR, Brinkman TM, Li C, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava DK et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *Journal of Clinical Oncology* 2013, 31:4407–4415
4. Waber DP, McCabe M, Sebree M, Forbes PW, Adams H, Alyman C et al. 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 & Cancer* 2013, 60:1785–1791
5. Tay CG, Lee VWM, Ong LC, Goh KJ, Ariffin H, Fong CY. Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatric Blood & Cancer* 2017, 64:e26471
6. Duffner PK, Armstrong FD, Chen L, Helton K, Brecher ML, Bell B et al. 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 report from the Children's Oncology Group. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2014, 36:8–15
7. Krull KR, Hardy KK, Kahalley LS, Schuitema I, Kesler SR. Neurocognitive outcomes and interventions in long-term survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018, 36(21):2181–2189
8. Moore IMK, Lupo PJ, Insel K, Harris LL, Pasvogel A, Koerner KM et al. Neurocognitive predictors of academic outcomes among childhood leukemia survivors. *Cancer Nursing* 2016, 39(4):255–262
9. Kahalley LS, Conklin HM, Tyc VL, Hudson MM, Wilson SJ, Wu S et al. Slower processing speed after treatment for pediatric brain tumor and acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology* 2013, 22:1979–1986
10. Kunin-Batson A, Kadan-Lottick N, Neglia, JP. The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-oncology* 2014, 23:692–699
11. Racine NM, Khu M, Reynolds K, Guilcher GMT, Schulte FSM. Quality of life in pediatric cancer survivors: contributions of parental distress and psychosocial family risk. *Current Oncology* 2018, 25:41
12. Krivitzky LS, Walsh KS, Fisher EL, Berl MM. Executive functioning profiles from the BRIEF across pediatric medical disorders: Age and diagnosis factors. *Child Neuropsychology* 2016, 22:870–888
13. Kesler S, Hosseini SH, Heckler C, Janelins M, Palesh O, Mustian K et al. Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Clinical Breast Cancer* 2013, 13:299–306
14. King S, Green H J. Psychological intervention for improving cognitive function in cancer survivors: a literature review and randomized controlled trial. *Frontiers in Oncology* 2015, 5:72
15. Vardy JL, Bray VJ, Dhillion HM. Cancer-induced cognitive impairment: practical solutions to reduce and manage the challenge. *Future Oncol* 2017, 13:767–771
16. Thompson SJ, Leigh L, Christensen R, Xiong X, Kun LE, Heide-man RL et al. Immediate neurocognitive effects of methylphenidate on learning-impaired survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001, 19:1802–1808
17. Mulhern RK, Khan R, Kaplan S, Xiong X, Wu S, Helton S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate for attentional problems in survivors of childhood cancer. *Journal Clinical Oncology* 2004, 22(Suppl):8510–8510
18. Mulhern RK, Khan RB, Kaplan S, Helton S, Christensen R, Bonner M et al. Short-term efficacy of methylphenidate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial among survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004, 22:4795–4803
19. Conklin HM, Khan RB, Reddick WE, Helton S, Brown R, Howard SC et al. Acute neurocognitive response to methylphenidate among survivors of childhood cancer: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Journal of Pediatric Psychology* 2007, 32:1127–1139
20. Huisman J, Aukema EJ, Deijen JB, Van Coeverden SC, Kaspers GJ, Van der Pal HJ et al. The usefulness of growth hormone treatment for psychological status in young adult survivors of childhood leukaemia: an open-label study. *BMC Pediatrics* 2008, 8:1–8
21. Conklin HM, Reddick WE, Ashford J, Ogg S, Howard SC, Morris EB et al. Long-term efficacy of methylphenidate in enhancing attention regulation, social skills, and academic abilities of childhood cancer survivors. *Journal Clinical Oncology* 2010, 28:4465–4472
22. Netson KL, Conklin HM, Ashford JM, Kahalley LS, Wu S, Xiong X. Parent and teacher ratings of attention during a year-long methylphenidate trial in children treated for cancer. *Journal of Pediatric Psychology* 2011, 36:438–450
23. Butler RW, Copeland DR, Fairclough DL, Mulhern RK, Katz ER, Kazak AE et al. A multicenter, randomized clinical trial of a cognitive remediation program for childhood survivors

- of a pediatric malignancy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2008, 76:367
24. Patel SK, Katz ER, Richardson R, Rimmer M, Kilian S. Cognitive and problem solving training in children with cancer: a pilot project. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2009, 31:670–677
25. Moore IM, Hockenberry MJ, Anhalt C, McCarthy K, Krull KR. Mathematics intervention for prevention of neurocognitive deficits in childhood leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* 2012, 59:278–284
26. Hardy KK, Willard VW, Allen TM, Bonner MJ. Working memory training in survivors of pediatric cancer: a randomized pilot study. *Psycho-Oncology* 2013, 22:1856–1865
27. Northman L, Ross S, Morris M, Tarquini S. Supporting pediatric cancer survivors with neurocognitive late effects: a model of care. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2015, 32:134–142
28. Conklin HM, Ogg RJ, Ashford JM, Scoggins MA, Zou P, Clark KN et al. Computerized cognitive training for amelioration of cognitive late effects among childhood cancer survivors: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015, 33:3894–3902
29. Conklin HM, Ashford JM, Clark KN, Martin-Elbahesh K, Hardy KK, Merchant TE et al. Long-term efficacy of computerized cognitive training among survivors of childhood cancer: A single-blind randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Psychology* 2017, 42:220–231