

ZMĚNY V OBLASTI NEUROKOGNITIVNÍCH FUNKCÍ V DŮSLEDKU LÉČBY NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH

CHANGES OF NEUROCOGNITIVE FUNCTIONS AS RESULT OF CANCER TREATMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

VLČKOVÁ I.², PAVELKOVÁ K.¹, KEPÁK T.², PILÁT M.¹, BAJČIOVÁ V.², MAZÁNEK P.², ŠTĚRBA J.², JELÍNEK M.³

¹FN BRNO, ODDĚLENÍ DĚTSKÉ PSYCHIATRIE A KLINICKÉ PSYCHOLOGIE

²FN BRNO, KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE

³PSYCHOLOGICKÝ ÚSTAV AVČR

Souhrn

Východiska: Téma pozdních následků onkologického onemocnění a jeho léčby u dětí a dospívajících je etablováno v onkologii přibližně od sedmdesátých let 20.století. S rychle rostoucím počtem dlouhodobě přežívajících i vyléčených dětí dochází ke stále podrobnějšímu a přesnější identifikaci následků, které se objevují bezprostředně či s určitým časovým odstupem po ukončení léčby. Poruchy neurokognitivních funkcí jsou jedním z nejčastějších zdravotních problémů po onkologické léčbě a vyskytují se až u 20% pacientů, kteří dosáhli dlouhodobé remise nádorového onemocnění. V případě dětí a dospívajících mohou tyto problémy nepříznivě ovlivnit jejich budoucí osobní i profesní život. Za nejvíce ohrožené lze v oblasti neurokognitivních funkcí považovat děti s mozkovými nádory a akutní lymfoblastickou leukémií. **Cíl:** Příspěvek má za cíl poskytnout užší vhled do problematiky pozdních následků onkologické léčby v oblasti neurokognitivních funkcí. **Závěr:** Poznání specifických kognitivních problémů u dětských onkologických pacientů má velký význam v přístupu k bývalým onkologickým pacientům v rodině, ve škole a následném zaměstnání. Vhodné intervence mohou příznivě ovlivnit kvalitu života této populace nemocných. Multidisciplinární spolupráce lékařských a nelékařských oborů (psychologové, speciální pedagogové, sociální pracovníci apod.) zahrnující rutinní psychologický screening v rámci pravidelného sledování bývalých dětských onkologických pacientů až do dospělosti je předpokladem účinné pomoci této rizikové skupině populace.

Klíčová slova: Neurobehaviorální symptomy kognitivní poruchy, kvalita života

Summary

Backgrounds: The monitoring of the late effects of childhood cancer treatments was established approximately in the 1970s. With an increasing number of children cancer survivors the identification of the short-term or late effects becomes more detailed. The psychosocial and cognitive problems are of the most frequent sequelae of the cancer treatment and their prevalence is nearly 20% in survivors of childhood cancer. These problems can have an adverse impact on further professional career or private life in the childhood cancer survivors. The most threatened group of patients are children treated for brain tumors and acute lymphoblastic leukemia. Design: The object of this paper is to review the present information in the area of the neuropsychological sequelae in the childhood cancer survivors. **Conclusions:** Identification of the specific cognitive problems in childhood cancer survivors can have the profound impact on improvement of the support delivered to the children and adolescents by their families, in the school and further career. Tailored interventions can have the positive impact on the quality of life of this subgroup of children. Multidisciplinary approach including routine psychological screening is necessary for addressed follow-up care concerning this vulnerable at-risk population.

Key Words: Neurobehavioral manifestations, cognition disorders, quality of life..

V průběhu posledních desetiletí díky rychlému výzkumu na poli onkologie a efektivní kombinaci léčebných metod změnila některá nádorová onemocnění dětského věku pozvolna svůj charakter nevyléčitelného, smrtelného onemocnění a namísto toho přecházejí v onemocnění chronická (1). U řady typů dětských onkologických onemocnění může být většina pacientů vyléčena (např. u Hodgkinovy choroby, leukémie, Wilmsova nádoru, retinoblastomu). Více než 75% dětí a mladistvých léčených pro nádorové onemocnění dětského věku

dnes dosahuje dlouhodobých remisí onemocnění (2,3). Přežití je však dosaženo za cenu zdravotních komplikací a mnohdy trvalých následků jak v oblasti somatické, tak i psychické. (Tabulka č.1.)

Pozdní následky onkologické léčby se v souvislosti s růstem počtu dlouhodobě přežívajících a vyléčených dětí stávají stále aktuálnějším tématem a je na ně nutno myslet již při plánování léčby. Je známo, že děti tolerují akutní toxicitu chemoterapie lépe než dospělí pacienti, nicméně dětský orga-

přehled

Somatické	Poruchy neurokognitivních funkcí a edukační problémy	Psychosociální
- o endokrinní poruchy - o nemoci dospělého věku u dětí - o kardiovaskulární potíže - o ischemické příhody mozkové - o trvalé změny tělesného schématu (amputace, exartikulace končetin) - o trvalé změny vzhledu (ztráta vlasů, zastavení růstu kostí po léčbě RT – např. v obličejových partiích) - o omezení v oblasti motoriky (parézy, plegie, polyneuropatie) - o orgánové dysfunkce (srdeční, střevní, játra, ledviny) - o smyslové poruchy (ztráta sluchu, částečná či úplná ztráta vizu) - o infertilita - o únava - o sekundární malignity (asi u 3% nemocných dětí)	- o poruchy koncentrace - o hyperaktivita - o specifické poruchy učení (jazykové a matematické dovednosti) - o poruchy krátkodobé paměti, deklarativní paměti, verbální a vizuální paměti - o exekutivní funkce - o zhoršení vizuomotorických dovedností, poruchy grafomotoriky - o receptivní a expresivní fatické schopnosti, verbální fluence a flexibilita - o snížení úrovně obecné inteligence - o problémy v oblasti vývoje zralosti	- o posttraumatická stresová porucha - o deprese - o úzkost - o poruchy sebehodnocení, snížená sebeúcta - o snížené sociální kompetence - o nízké dosažené vzdělání - o snížení životních příležitostí - o snížená pravděpodobnost vstupu do manželství - o větší riziko nezaměstnanosti - o nižší šance na nezávislý život - o sociální izolace

Tabulka č.1.: Pozdní následky onkologické léčby.

nismus je v důsledku vývoje mnohem zranitelnější vůči pozdním následkům léčby (4), a to jak po stránce somatické, tak i v oblasti psychiky. Onkologická léčba anebo přímo onemocnění samotné (např. u mozkových nádorů) mohou v některých případech postihnout také neurokognitivní funkce, které jsou základem poznávání a orientace ve světě, schopnosti učení, uchovávání naučených poznatků a integrace získaných informací. V případě dětských a dospívajících pacientů mohou problémy v oblasti kognitivních funkcí významným způsobem ovlivnit jejich schopnosti vzdělávání, školní úspěšnost a možnosti uplatnění do budoucna.

Narušení verbálních schopností jako jedné složky kognice mívá dopad nejen na vzdělávání, ale může postihovat i oblast sociálního fungování a tak komplikovat dítěti navazování vztahů s vrstevníky a získávání opory v širším sociálním prostředí. Přestože k problémům s opětovným navázáním sociálních vztahů přispívá také dlouhodobé přerušení kontaktů s vrstevníky z důvodu léčby, ztížená resocializace bývá asociována se zhoršením intelektových schopností. Komparativní studie u přeživších po léčbě onkologických onemocnění dětského věku s dostatečně dlouhou dobou sledování dokládají signifikantně sníženou schopnost navazovat vztahy a přátelství (5). Omezení sociálních kontaktů má také často za následek problémy při hledání životního partnera. Podle některých studií (6) až 80% mladých dospělých ve věku 20-25 let, léčených v minulosti pro medulloblastom, má problémy navázat partnerský vztah. Nejvíce ohroženou skupinou z hlediska možných poruch neurokognitivních funkcí jsou zejména pacienti léčení v raném dětství radioterapií a chemoterapií pro nádory centrálního nervového systému.

Z uvedených důvodů je velmi důležitá prevence, včasná diagnostika a volba adekvátní rehabilitace kognitivních poruch. V tomto kontextu je však nutné upozornit na to, že ne všechny potíže v kognitivní oblasti jsou důsledkem nádorového onemocnění a jeho léčby. V některých případech se mírné kognitivní poruchy vyskytují sekundárně, jako důsledek psy-

chických problémů spojených s onkologickou léčbou. Mezi zmíněné psychologické problémy patří zejména působení dlouhodobého stresu, dlouhotrvající omezení běžných sociálních aktivit dítěte a přetrvávající úzkosti až deprese.

Kognitivní deficit

Kognitivní funkce lze charakterizovat jako neurobehaviorální funkční systémy (7), které se vztahují k příjmu, uchovávání a využívání informací. Pro pochopení rozsahu kognitivních poruch je užitečné následující rozdělení kognitivních schopností:

- o receptivní funkce (výběr, udržení, třídění a integrace informací)
- o paměť
- o učení
- o myšlení
- o expresivní funkce.

Receptivní funkce představují jednoduché počítky a složitější vjemy, které se procesem vnímání stávají součástí paměti. Poruchy vnímání se označují jako agnózie. Expresivní funkce jsou mluvení, kreslení a psaní, manipulace s materiálem, gestikulace nebo výraz tváře. Jejich poruchy se označují jako apraxie (mezi ně patří dysartrie, afázie, dysgrafie atp.) Podmínkou kognitivních funkcí je určitá úroveň vědomí a pozornosti (8).

Kognitivní deficit lze charakterizovat jako funkční narušení v určité oblasti kognitivních funkcí, které může být reverzibilní. Zpravidla se hovoří o kognitivním deficitu v souvislosti s určitým typem onemocnění, v rámci něhož se vyskytuje (např. kognitivní deficit u schizofrenie, kognitivní deficit u akutní cévní mozkové příhody). Jako měřitelná jednotka může být kognitivní deficit definován jako hodnota dvou a více standardních odchylek od běžné populační normy (9) podle věku, a pokud možno i podle vzdělání (8).

Závažné následky v podobě neurokognitivního deficitu po léčbě dětských nádorů byly na základě mnoha studií (10, 11, 12, 13) rozpoznány a potvrzeny zejména u pacientů s mozkovými nádory, léčených kromě chirurgického zákroku a chemoterapie rovněž radioterapií na CNS. Zvýšenému riziku kognitivních poruch jsou dále vystaveni pacienti s akutní leukémií, u kterých je součástí komplexní terapie také léčba cílená na centrální nervový systém (systémová a intrathekální chemoterapie, low-dose radioterapie mozku).

U nádorových onemocnění, léčených konvenčními dávkami systémové chemoterapie, nebyly následky v podobě poruch kognitivních funkcí jednoznačně prokázány. Některé studie dospělých pacientů však nasvědčují tomu, že i v některých případech léčby systémovou chemoterapií dochází k poškození kognitivních funkcí. Tyto poruchy byly na základě výzkumů identifikovány v průběhu a po léčbě onemocnění rakovinou prsu (14). Kognitivní deficit je v odborném žargonu nazýván jako „chemobrain“ anebo „chemotherapy fog“.

Důležitým faktem je, že ne všichni pacienti jsou ohroženi rizikem vzniku kognitivního deficitu ve stejné míře. Mimo faktory vlastního onemocnění (mozkový nádor, leukemická infiltrace apod.) a podávané onkologické léčby hrají jistě roli i faktory individuální vnímavosti ke vzniku kognitivních poruch, které zmiňujeme níže.

Z hlediska trvání lze kognitivní poruchy dělit na krátkodobé (akutní) a dlouhodobé.

1. Akutní kognitivní porucha

Na vzniku náhlé kognitivní dysfunkce se může kromě chemoterapie podílet silný emoční stres spojený s diagnózou onkologického onemocnění a jeho léčbou, podávání sedativ, antiemetická terapie, anémie, silná únava a vyčerpání, nedostatečná hormonální produkce nadledvinek a štítné žlázy, elektrolytické dysbalance, farmakologicky indukovaná amnorea (emoční rozlady způsobují obtíže v koncentraci a celkové zhoršení výkonnosti) atd. Mnohé z těchto vlivů vymizí v průběhu onkologické terapie a spolu s tím dochází ke zlepšení kognitivních funkcí.

2. Dlouhodobý kognitivní deficit

Jako méně zřetelné, avšak v důsledku významnější se ukazují dlouhodobé změny kognitivního fungování, které jsou ovlivněny vlastní cytostatickou léčbou. Dosavadní výzkum ukazuje, že charakter kognitivních dysfunkcí je spíše difúzní. Nepříznivé změny mohou postihovat celou řadu oblastí, například verbální a vizuální paměť, exekutivní funkce, pozornost a schopnost koncentrace. Stupeň kognitivního deficitu je ve srovnání např. s Alzheimerovou demencí nebo mozkovým traumatem poměrně mírný. Výzkum kognitivních poruch u nádorových onemocnění je komplikován jejich multifaktoriální závislostí. Při hodnocení dlouhodobých změn je důležité, aby u všech studií byl kontrolován vliv intervenujících proměnných jako je deprese, úzkost a únava (14).

U dětí je zapotřebí brát při posuzování jejich kognitivních schopností v úvahu další intervenující faktory jako je vývojové hledisko a kvalita rodinného prostředí (rodinná resilience, rodičovská opora, mentální zdraví rodičů, 15, 16, 17).

Kognitivní deficit u dětských onkologických pacientů byl nejčastěji identifikován v níže uvedených oblastech (podle 11, 12, 18, 19, 20). Zatím není dostatečně objasněno, zda jsou uvedené potíže reverzibilní a do jaké míry je lze kompenzovat farmakologicky anebo kognitivní rehabilitací.

- 1) Pozornost.
- 2) Verbální a nonverbální krátkodobá paměť.
- 3) Vizuomotorické dovednosti, grafomotorika.
- 4) Obecná inteligence.
- 5) Poruchy učení (týká se zejména čtení, jazykových schopností, matematických schopností).
- 6) Receptivní a expresivní fatické schopnosti.
- 7) Vývojová zralost.

Někteří autoři rozlišují tzv. primární symptomy (core symptoms), mezi něž patří porucha pozornosti, rychlost zpracování informací apod., od symptomů sekundárních, jako jsou pokles intelektu nebo nižší dosažené vzdělání (21).

Faktory ovlivňující vznik kognitivního deficitu

V souvislosti se sledováním efektu onkologické léčby lze identifikovat faktory, které mají signifikantně nepříznivý vliv na kognitivní funkce. Autoři dánské studie, která byla provedena se 133 dětskými pacienty s mozkovým nádorem, se pokusili stanovit hlavní prediktory kognitivního deficitu jako důsledku nádorového onemocnění a jeho léčby. Jde o: počátek onemocnění v raném věku, lokalizace onemocnění v mozkových hemisférách, léčba hydrocefalu (zavedení shunt) a radioterapie (22).

Rizika kognitivního deficitu jsou spojena jak s faktory biologickými (typ nádoru a způsob léčby, genetická vnímavost

k neurokognitivnímu poškození chemoterapií - oblast tzv. „gene-environment“ interakcí), tak i s faktory psychologickými (vliv sekundárních psychologických obtíží, jako důsledek poruch adaptace). Pro efektivní rehabilitaci v případech problémů v oblasti kognitivních funkcí je důležité rozpoznat jejich původ.

1) Biologické faktory

a) Radioterapie

Nejvýraznější negativní vliv na kognitivní funkce má radioterapie na kranium, zvláště u malých dětí. Nutnost vysoké dávky radioterapie je spojena s typem onemocnění – např. embryonální nádory CNS jako medulloblastom, ependymoblastom či pinealoblastom jsou často metastatické a vyžadují vyšší dávky radioterapie na kraniospinální osu než nádory gliálního původu nebo sarkomy hlavy a krku s postižením neurokrania.

b) Lokalizace onemocnění a rozsah onemocnění spolu s rozsahem operačního zákroku.

V případech mozkových nádorů, jak zhoubných tak i nezhoubných, patří mezi rizikové faktory poruch kognitivních funkcí také lokalizace a rozsah onemocnění, které se pojí s rozsahem operačního zákroku. Mezi závažné následky neurochirurgických resekcí výkonů u tumorů cerebella, pontu a mozkového kmene patří syndrom zadní jámy lební (posterior fossa syndrome), jehož výskyt bývá uváděn až u 25% pacientů (23). Tento syndrom je spojen s celou řadou neurologických a psychických komplikací. Jde například o ataxii, hypotonii, poruchy koordinace (paleocerebellární i neocerebellární symptomatologie), mutismus, bizarní až autistické chování, poruchy nálady, rozkolísaná emotivita, výrazná iritabilita a neschopnost dlouhodobějšího volně zacíleného jednání. Syndrom zadní jámy lební se objevuje obvykle do 1-2dnů po neurochirurgickém výkonu a některé z uvedených symptomů mohou po čase zcela vymizet. Jeho prolongovanou formou je cerebellární kognitivně-afektivní syndrom, který nastává v déletrvajícím časovém rozmezí po operacích a jeho symptomy mají zpravidla mírnější charakter. Patří k nim rozličné kognitivní dysfunkce jako poruchy verbální paměti, expresivní řeči, vizuo-prostorových dovedností a zároveň také problémy v oblasti kontroly emocí a chování. Oba zmíněné syndromy byly identifikovány jak u dětí tak i dospělých. Charakter těchto poruch závisí na věku pacienta a lokalizaci tumoru (24, 25)

c) Chemoterapie

Protinádorová chemoterapie (léčba cytostatiky) může vést k poruše neurokognitivních funkcí různými mechanismy: přímou neurotoxicitou, prostřednictvím imunitní zánětlivé odpovědi, případně i mikrovaskulárním poškozením. Prevalence možné poruchy kognitivních funkcí u dětí (od dvou měsíců do 10 let) je dle studií mezi 25–33% (26) a pokles v kognitivních funkcích dosahuje ve srovnání s kontrolní zdravou populací 10–12%. Obecně platí, že čím jsou děti v době léčby chemoterapií mladší, tím je možné postižení závažnější.

d) Kortikosteroidy

Součástí léčby dětí s akutními leukémiemi je i hormonální léčba farmakologickými dávkami kortikosteroidů, u nichž je dlouho znám vliv na psychické funkce – např. poruchy emocí. Zdá se, že léčba kortikosteroidy prednisonem (27, 28)

a dexamethasonem (29) by také mohla mít vliv na vývoj kognitivních poruch.

e) Genetické faktory

Pozorované individuální rozdíly mohou být způsobeny i faktory genetickými. Příkladem může být genetický polymorfismus pro apolipoprotein E (ApoE), kde přítomnost určité varianty genu ($\epsilon 4$) je známým predisponujícím faktorem pro rozvoj Alzheimerovy choroby (30). U nosičů $\epsilon 4$ alely bylo zaznamenáno větší neurokognitivní poškození po úrazech mozku (31), což může ukazovat na roli ApoE v procesu neuronální regenerace. Zaznamenané rozdíly mezi nosiči jednotlivých alel jsou diskrétní a postihují zejména oblasti paměti. Na základě určité podobnosti mezi změnami u Alzheimerovy choroby a u některých lidí po léčbě chemoterapií lze předpokládat, že závažnější neurokognitivní pozdní následky můžeme nalézt u nosičů $\epsilon 4$ alely APOE léčených chemoterapií. Některé studie u dospělých pacientů tuto hypotézu podporují. Ashles a kol. našli signifikantní zhoršení vizuální paměti a prostorových dovedností u nemocných žen léčených chemoterapií pro karcinom prsu a maligní lymfomy, které byly nositelkami $\epsilon 4$ varianty APOE (32). U dětí dosud obdobná data prokázána nebyla, i když výzkum v této oblasti probíhá.

2) Psychologické faktory

Onkologické onemocnění a jeho léčba vyvolává u podskupiny pacientů řadu reaktivních psychických potíží, jež obecně souvisí s dlouhodobě působícím stresem (úzkosti, psychosomatické poruchy, smutek, beznaděj, deprese). Sebehodnotící zprávy onkologických pacientů vykazují pozitivní korelace kognitivních poruch se symptomy deprese, úzkosti a únavy. S nárůstem těchto potíží přímo úměrně klesá výkon v neuropsychologickém testování. Při hodnocení klinického stavu pacienta, jenž udává kognitivní poruchy, je proto nutné vyloučit symptomy depresivity, úzkostných poruch, únavy a poruch spánku. V případě, že tyto poruchy budou správně diagnostikovány a léčeny, se s velkou pravděpodobností upraví i potíže v kognitivní oblasti. Je však nutné brát v úvahu i možnost komorbidit kognitivního deficitu, psychiatrické diagnózy a chemoterapeutické léčby. V takovém případě je riziko narušení kognitivních funkcí vyšší a lze očekávat větší intenzitu potíží. Pro identifikování všech psychologických proměnných, které mohou ovlivnit kognitivní výkon při onkologickém onemocnění, je zapotřebí dalších výzkumů. Intenzita a trvání léčby může mít rovněž přechodný vliv na kognitivní funkce, poněvadž dlouhodobé přerušení školní docházky vede k tomu, že učební schopnosti nejsou trénovány a dojde k oslabení výkonnosti (33). Na vzniku kognitivního deficitu mají vliv i jiné objektivní proměnné (demografické, osobnostní či psychosociální). Tyto faktory by měly být podrobněji zkoumány, aby bylo možno předem posoudit případné účinky onkologické léčby na kognitivní potenciál každého jedince.

o Věk pacientů

Pro pacienty s CNS tumory a akutní lymfoblastickou leukémií platí, že čím nižší je věk pacientů na počátku léčby, tím vyšší bývá neurokognitivní deficit po jejím ukončení (34, 35, 36, 37, 38).

o Premorbidní stav CNS, úroveň kognitivních funkcí a vzdělání

Úroveň inteligence a stupeň vzdělání se jednoznačně odráží v neuropsychologických testech. Výzkumná data ukazují, že vyšší IQ a úroveň vzdělání mohou omezit negativní vliv mozkového postižení (39). Tento protektivní fenomén, který je nově definován jako „kognitivní rezerva“, může na neuronální úrovni znamenat větší synaptickou hustotu, spojenou s řadu let trvající vyšší kognitivní stimulací. Pojem kognitivní rezerva byl studován v souvislosti např. s Alzheimerovou demencí (40), u onkologických pacientů zatím nebyl přímo prokázán. Naproti tomu premorbidní stav CNS může vytvořit i nepříznivý terén pro sekundární efekt chemoterapeutik. Vyšší vulnerability CNS je spojena s premorbidním výskytem vývojových poruch učení, ADHD syndromem nebo jinými vývojovými poruchami, předchozím mozkovým traumatem nebo jinými onemocněními CNS (epilepsie, ischemie, diabetes).

o Gender efekt

Vyšší riziko vzniku kognitivního deficitu bylo identifikováno u dívek (41, 42, 43, 44, 45), což bylo zaznamenáno zejména u pacientů po léčbě akutní lymfoblastické leukémie. Výsledky neuropsychologických testů byly v případě dívek signifikantně nižší než u chlapců a to jako v oblasti verbální, tak i názorné složky intelektových schopností (46). Prevalence dívek byla kromě kognitivního deficitu zjištěna i v oblasti neuroendokrinních následků léčby (47).

Mechanismus větší predispozice ke vzniku kognitivního deficitu u dívek zatím není detailně vysvětlen. Podobně jako v případě Alzheimerovy demence by tyto rozdíly mohly souviset s rozdílnou rolí apolipoproteinu E u žen a u mužů (48).

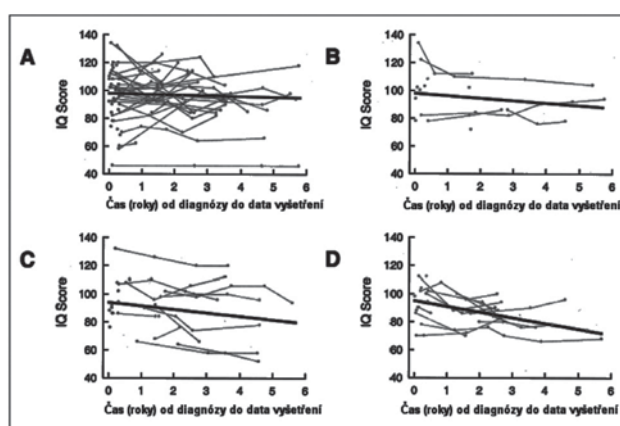
Poznatky o kognitivním deficitu ve vztahu k diagnóze a typu léčby

Pozdní následky zasahující oblast neurokognitivních funkcí se nejčastěji týkají léčby těch malignit, u nichž je jedna nebo více léčebných modalit zacílena na centrální nervový systém (radioterapie na neurokranium nebo intratékální chemoterapie). V největším riziku jsou tedy děti s mozkovými nádory, sarkomy hlavy a krku a akutní leukémií.

Většina dosavadních výzkumů se shoduje v tom, že onkologická léčba vede ke zhoršení pozornosti/schopnosti koncentrace. První závěry byly publikovány výzkumníky z NIH, Bethesda již v 80. letech 20. století (49). Podrobnějšími výzkumy bylo zjištěno, že radioterapie na CNS způsobuje poškození selektivní pozornosti, oslabuje stálost zaměření a zvyšuje distraktibilitu pozornosti (50, 51). S těmito závěry koresponduje zjištění, že vlivem radioterapie dochází k výraznějšímu poškození nedominantní hemisféry oproti dominantní (52, 53). Nedominantní hemisféra má v oblasti koncentrace značný význam: podílí se na výběru předmětu koncentrace, udržuje stálost zaměření a brání opuštění objektu koncentrace (54). K dalším dokumentovaným následkům radioterapeutické léčby patří zhoršení v oblasti pracovní paměti (pracovní paměť je pokládána za značně citlivou na radioterapii), v jehož důsledku nastávají poruchy efektivního zpracovávání informací (55).

Negativní účinky radioterapie ve vztahu k jednotlivým kognitivním funkcím je však obtížné jednoznačně vymezit u nádorových onemocnění mozku, poněvadž radioterapie je ob-

vykle součástí multimodální léčby, která zpravidla zahrnuje neurochirurgický zákrok, systémovou chemoterapii, případně intratékálně aplikovanou chemoterapii. Kromě toho je třeba vzít v potaz možnost, že kognitivní deficit vznikl v souvislosti s přímým poškozením mozkové tkáně samotným nádorem, sekundárními epileptickými záchvaty, ischemickým postižením a tlakovými změnami v důsledku rozvoje hydrocefalu. Míra postižení kognitivních funkcí závisí u dětí nejen na aplikované dávce záření a cílovém objemu ozařované tkáně, ale dle četných studií také na věku v době radioterapie. Zvlášť závažným zjištěním je i fakt, že pokles intelektu se prohlubuje s odstupem od ukončení protinádorové léčby. Aplikace nižších dávek záření a cílenějších radioterapeutických zásahů (konformní radioterapie) vedlo k menšímu kognitivnímu deficitu (44, 56, 57, 58). Názorně to ilustruje graf č.1. (59). (Graf č.1.)



Graf č.1.: Předpokládaný pokles (tlustá čára) inteligenčního kvocientu (IQ) u dětí po léčbě meduloblastomu CNS léčených dvěma rozdílnými dávkami radioterapie na kraniospinální osu (RT) dle rizikovitosti nádoru. A. děti starší 7 let standardního rizika (dávka RT 23,4 Gy; pokles IQ – 0,42 bodu/rok, nesignifikantní); B. děti starší 7 let vysokého rizika (dávka RT 36 Gy; pokles IQ – 1,56 bodu/rok, NS); C. děti mladší 7 let standardního rizika (dávka RT 23,4 Gy; pokles IQ – 2,41 bodu/rok, signifikantní $P < 0,05$); D. děti mladší 7 let vysokého rizika (dávka RT 36 Gy; pokles IQ – 3,71 bodu/rok, $P < 0,01$); (dle Mulhern R.K. et al (2005) Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *JCO*, 23, 5511-19)

Radioterapie je spolu s neurochirurgickým zákrokem (a někdy i spolu s chemoterapií) klíčovou modalitou u mnoha dětí s maligními mozkovými nádory, která může zajistit dlouhodobé přežití pacientů. Snahou současného výzkumu je na podkladě prediktivních faktorů identifikovat skupinu pacientů, u nichž je možné snížit dávku radioterapie na CNS případně u dětí raného věku odložit radioterapii do pozdějších let, kdy je mozková tkáň již zralější, a to při zachování léčebné efektivity.

U dětí s akutní leukémií jsou používány signifikantně nižší dávky radioterapie než u dětí léčených s mozkovými nádory, nicméně i u nich byly zaznamenány kognitivní dysfunkce. Nejčastěji je v této souvislosti zmiňován deficit v oblasti pozornosti a názorné inteligence. Tato zjištění korelují se záznamy z magnetické rezonance a neurofyzilogickými nálezy. Stejně jako u dětí s mozkovými nádory závisí rozsah a intenzita těchto potíží na radiační dávce a věku dítěte v době léčby. Jako nejvíce ohrožená skupina pacientů se jeví dívky mladší pěti let (5).

Mimo radioterapii se na poškození kognitivních funkcí podílí

u dětí s leukémií i systémová chemoterapie, zejména léčba antimetabolitem methotrexátem (MTX). Podle některých autorů (60, 61) jsou nepříznivé důsledky systémového podávání methotrexátu o dávce přesahující 1g/m² srovnatelné s radioterapií na CNS o dávce 18Gy. V případě nižších dávek MTX svědčí dostupné výzkumy o zlepšujícím se trendu (narušení kognitivních funkcí není tak výrazné a nemá konzistentní charakter(62). Výzkumné závěry ohledně kognitivního deficitu vlivem methotrexátu však nejsou zcela jednoznačné. Existují i studie, v nichž nebyl u dětských pacientů zjištěn žádný signifikantní kognitivní deficit, přestože byli vystaveni intratékálnímu nebo vysokodávkovanému intravenóznímu podávání methotrexátu (63).

Zhruba dvě třetiny studií, zahrnujících děti s akutní lymfoblastickou leukémií, zachytily deficit v různých oblastech kognitivních funkcí. Uváděny jsou například: problémy v úlohách vyžadujících schopnost abstrakce, poruchy při osvojování matematických dovedností (64), narušení funkce nedominantní hemisféry a poruchy aritmetických dovedností (65), poruchy v oblasti vizuální a verbální krátkodobé paměti (66), verbální paměti a kódování (67) a deficit pozornosti (68). Podle charakteru nejčastěji popisovaných kognitivních poruch dochází v případě radioterapie na CNS a chemoterapie methotrexátem k relativně závažnějšímu poškození v oblasti nedominantní mozkové hemisféry oproti dominantní (53, 69). Většinou se jedná o dílčí postižení kognitivních funkcí, které se nemusí projevit rozdílem v celkovém intelektovém skóre.

Vztah mezi konvenční systémovou chemoterapií a postižením kognitivních funkcí u dětských pacientů nebylo možné přes všechny indicie a objektivní výskyt poruch kognice po léčbě dosud jednoznačně prokázat (60, 63).

První výzkum v ČR, zaměřený na zkoumání vlivu konvenční systémové chemoterapie na neurokognitivní funkce u dětí a dospívajících, byl realizován na Klinice dětské onkologie FN Brno 2005-2007 (70). Výsledky studie neprokázaly, že by u dětských pacientů docházelo k závažnějšímu poškození kognitivních schopností vlivem konvenční systémové chemoterapie. Naopak bylo zřejmé, že zvýšený zájem a podpora ze strany rodiny a okolí pomáhá nemocnému kompenzovat řadu negativních aspektů souvisejících s léčbou, a je tak významným faktorem pro zlepšování a rehabilitaci školních a psychosociálních schopností dítěte.

Prevence a rehabilitace kognitivního postižení

V oblasti péče o pacienty s neurokognitivním deficitem po onkologické léčbě se uplatňují dva základní přístupy.

a) Preventivní

Jde o snahu redukovat neuropsychologickou toxicitu léčby. Míra poškození neurokognitivních funkcí vlivem radioterapie závisí na radiační dávce, ozařeném objemu a stupni vývoje mozku, respektive věku dítěte v době ozaření. Nejohroženější skupinou jsou děti věkové kategorie pod 3 a zejména pod 1 rok. Proto radioterapie CNS v této věkové kategorii není zpravidla standardní součástí protokolů, nebo je aplikována selektivně vybraným pacientům s krajně nepříznivou prognózou, či až při progresi po chemoterapii. Novější radioterapeutické techniky jako konformní radioterapie, radioterapie modulovaným svazkem záření (IMRT) také přispívají k redukci neurotoxicity tím, že zpřesňují záření a zmenšují objem ozařené okolní zdravé tkáně mimo vlastní nádor. Ně-

kteřé recentní studie počítají také se snížením celkové dávky podané radioterapie na kraniospinální osu u přesně definovaných skupin pacientů standardního rizika (44, 71). Otázkou ovšem zůstává, zda nebude očekávaná redukce neurotoxicity vykoupena větším procentem léčebných selhání.

b) Rehabilitační

Týká se pacientů, u nichž již v důsledku léčby ke kognitivnímu postižení došlo. Snaží se ho zmírnit přímo pomocí kognitivní rehabilitace či farmakoterapie nebo nepřímo spoluprací s okolím pacienta ve snaze ulehčit návrat do normálního života.

Existuje několik základních typů rehabilitační péče:

1) Farmakoterapie kognitivních poruch po onkologické léčbě.

V posledních 50-ti letech byla testována řada látek se stimulačními účinky u syndromu ADHD (hyperaktivita spojená s poruchou pozornosti). Významným představitelem je methylphenidát hydrochlorid (MPH), což je smíšený agonista dopaminových a noradrenalinových receptorů se stimulačním účinkem (72). Vykazuje silnou závislost dávka-efekt, která vede ke zlepšování většiny kognitivních funkcí. Terapie MPH nejvíce ovlivňuje bdělost a udržení pozornosti (73), ale ke zlepšení dochází i u reakčního času, percepčních schopností apod. Klinická účinnost MPH je stejná u obou pohlaví, nežádoucí účinky jsou minimální. Pozitivní ovlivnění vyššího řádu kognitivních funkcí (řešení problémů, jazykových schopností) je však spíše vzácné (74). Nevýhodou je, že látka účinkuje jen při podávání, po vysazení se mohou původní potíže znovu objevit. MPH patří mezi psychostimulancia a jeho dlouhodobé užívání může vyvolávat závislost.

Většina dat ohledně MPH pochází ze studií s dětmi po traumatech mozku, avšak tyto informace mohou být relevantní i pro populaci onkologických pacientů, zejména pro děti a adolescenty s ALL či nádory CNS. Tito jedinci vykazují často neuropsychologické poruchy obdobného charakteru. Rizikem užívání tohoto léku pro onkologické pacienty je možnost váhového úbytku, proto jej nelze doporučit pro pacienty s velmi nízkým BMI.

Mezi další látky s předpokládaným pozitivním efektem na kognitivní funkce u onkologických pacientů patří dexmethylphenidát. Studie s tímto lékem prokázala významné zlepšení v paměťové oblasti a snížení unavitelnosti u pacientek po léčbě nádorů prsu a ovaria ve srovnání s kontrolní skupinou, které bylo podáváno placebo (75). Rovněž u různých derivátů erythropoetinu se projevily neuroprotektivní účinky, jež jsou vysvětlovány zvýšenou produkcí antiapoptogenních proteinů (76).

V souvislosti s touto problematikou je diskutováno též použití některých protizánětlivých léků a moderních antidepresiv, konkrétně sertralin a fluoxetin (77).

2) Klinicko-psychologický přístup

Podstatou odborné nápravy kognitivního deficitu je kvalitní psychologické vyšetření. Umožní zjistit rozsah poškození, jeho vývoj v čase (jsou-li prováděna kontrolní vyšetření), osobnostní charakteristiky pacienta, případné sklony k depresi, úzkost, kvalitu rodinného zázemí a subjektivní pohled pacienta na vlastní problémy. Na základě vyšetření je možné sestavit tréninkový a rehabilitační plán individuálně pro každého

dého pacienta. V České Republice v současné době neexistují oficiální standardy přístupu a péče o pacienty s kognitivním deficitem po onkologické léčbě. Stejně tak chybí centrum, které by se touto problematikou komplexně zabývalo (existují obdobná pracoviště pro pacienty s psychiatrickou poruchou, pacienty po mozkové příhodě či pacienty s demencí). Záleží tedy na konkrétním odborníkovi (psycholog, psychiatr, neuropsycholog), jaké prostředky nápravy zvolí. Komplexní péče o pacienta včetně kognitivní rehabilitace bývá často omezena pouze na prostředí kliniky a období aktivní protinádorové léčby, po jejím ukončení zpravidla nepokračuje. Záleží pak čistě na zájmu a informovanosti pacienta, jeho rodiny či učitele, jaký postoj k případným přetrvávajícím obtížím zvolí.

V USA se pro kognitivní rehabilitaci onkologických pacientů, zejména dětí s ALL a mozkovými nádory, osvědčily metody používané u jedinců po traumatech mozku, neboť obě skupiny vykazují podobné neuropsychologické problémy (55). Nejužívanější systém tzv. kognitivní rehabilitace u dětí s neurokognitivním deficitem po prodělaném onkologickém onemocnění vytvořili Butler a Copeland z Oregon Health Science University (2002).

Jejich program (*Cognitive Remediation Program*) se skládá ze tří částí a užívá techniky a metody z oboru klinické psychologie, psychologie speciálního vzdělávání a rehabilitace po traumatech mozku.

1) První částí je Metoda tréninku pozornosti, která je založena na počítačovém programu se speciálně vyvinutými úkoly na procvičování různých složek pozornosti. Program automaticky přizpůsobuje obtížnost úkolů schopnostem pacienta a vyhodnocuje jeho reakce. Tréninkový kurz tvoří více než 20 dvouhodinových lekcí (78).

2) Z oboru psychologie speciálního vzdělávání je využíváno pomoci osobního asistenta/terapeuta, který pacientovi vytváří individuální rehabilitační plán, sleduje jeho pokroky, silné a slabé stránky a pomáhá mu celý program zvládnout.

3) Z praxe klinické psychologie je aplikován kognitivně behaviorální přístup, jehož cílem je změnit obvykle negativní pohled pacientů na své problémy, dále je to psychotherapeutická podpora, trénink odolnosti vůči stresu, snaha o vytvoření realistického, pozitivního a optimistického sebedefinice, učí jak zvládnout nadměrné psychické rozrušení, atd.

Další vědci se zaměřili na pacienty po onkologické léčbě, kteří udávali především problémy s učením. Kerns a Thomson vyvinuli paměťový kompenzační přístroj pro adolescenty s těžkým postižením paměti po léčbě mozkového nádoru. Jedná se o speciální zápisník, který obsahuje různé složky jako je „kalendář“, „harmonogram věcí, které je třeba udělat“, část sloužící „orientaci v prostoru i čase“, apod. Po důkladném zaškolení se tento zápisník stává pro dospívajícího každodenní školní pomůckou. Při dlouhodobém používání přístroje sice nedošlo k výraznému zlepšení paměti při kontrolních testech, avšak svým majitelům velmi usnadňuje běžný život a školní práci. (79).

3) Spolupráce s rodinou a vzdělávacími institucemi

Za velmi významnou a nedílnou součást rehabilitačního programu je považována spolupráce s rodiči, příbuznými a učite-

li dítěte (80). Jejím základem je podání detailních informací o problémech dítěte, o rehabilitačním programu a poskytnutí návodů, jak dítěti/dospívajícímu pomoci zvládnout novou životní situaci, aniž by docházelo ke zmenšování jeho kompetencí. Výše popsanému programu kognitivní nápravy se věnuje sedm nejvýznamnějších pracovišť dětské onkologie v USA. (69). Pilotní data výzkumu efektivity tohoto programu jsou velmi povzbudivá, výsledky prokázaly významné zlepšení výkonových testů u pacientů ve srovnání s iniciálním vyšetřením (55).

Spolupráce se školami pacientů by měla být běžnou součástí péče o pacienty na onkologických klinikách, a to zejména u těch pacientů, kteří po léčbě trpí neurologickými problémy, smyslovými poruchami anebo neurokognitivním deficitem. Potíže v uvedených oblastech mohou významně ovlivnit schopnost dítěte fungovat v běžném školním prostředí. Většina pedagogů není vzhledem k relativní vzácnosti onkologických onemocnění o těchto závažných následcích informována a může mít tendenci chybně interpretovat chování těchto dětí. Pokud nejsou pozdní následky zcela zřejmé, pedagogové mohou snadno označit tyto děti například za lenivé, "duchem mimo" anebo je považují za nemotivované ke školní práci (81). V našich podmínkách je spolupráce se školou spíše v kompetenci rodičů, následnou péči o dítě mohou převzít kliničtí psychologové nebo pedagogicko-psychologické poradny.

Závěr:

Poruchy neurokognitivních funkcí po prodělané léčbě dětské malignity jsou jedním z nejčastějších zdravotních problémů po léčbě a vyskytují se u téměř 20% vyléčených pacientů (82).

Problematika kognitivních poruch je velmi komplexní, což znesnadňuje identifikaci jejich příčin a volbu vhodných intervenčních strategií. Mimo vlastní diagnózu nádorového onemocnění a jeho léčbu se na jejich vzniku podílejí osobnostní rysy dítěte, jeho premorbidní psychologický status, kvalita rodinného prostředí (rodinná resilience, rodičovská opora, mentální zdraví rodičů), a také schopnost vyrovnání se s diagnózou nádorového onemocnění a rizikem rozvoje možných pozdních následků léčby.

Ne všichni bývalí dětské onkologičtí pacienti jsou ve stejném riziku rozvoje těchto poruch. Zatímco někteří se po léčbě adaptují velmi dobře, jsou schopni se plně navrátit ke vzdělávacím i zájmovým aktivitám a obnovit širší sociální vztahy,

u jiných se mohou tyto poruchy rozvinout a významným způsobem kompromitovat kvalitu života. U části z nich (10% ze všech léčených v dlouhodobé remisi nemoci) tak vede porucha kognitivních funkcí k významnému snížení výkonu ve škole a v práci a u cca 1,5% (82) dochází k těžké poruše kognitivních funkcí s potřebou specializované odborné péče a s výrazně sníženou schopností vzdělatelnosti a nalezení zaměstnání, neschopnosti samostatného bydlení a soběstačnosti, což má významné socioekonomické a psychosociální dopady.

Současný výzkum v oblasti neurokognitivních následků léčby dětských malignit je založen na rostoucí spolupráci lékařských a společenských věd (onkologie, neurologie, neuropsychologie, psychoonkologie, zobrazovací metody a další).

Pro identifikaci těch přeživších, kteří se mohou v budoucnu potýkat se závažnými psychologickými problémy po ukončení onkologické léčby, je výhodná multidisciplinární organizace follow-up péče zahrnující i rutinní psychologický screening dětských (a následně dospělých) bývalých onkologických pacientů. Z klinického hlediska je významné, že pro somatické potíže pacienti mnohem častěji vyhledají odbornou péči, což umožňuje podchytit i hrozící psychopatologii. Psychologický screening implementovaný do následné péče po ukončení léčby pro dětskou malignitu (survivor clinic) dokáže identifikovat přeživší se signifikantními problémy (distress), kteří potřebují další podrobnější vyšetření (83, 84).

Stejně jako jsou třeba pravidelné aktualizace již etablovaných doporučených postupů v chemoterapii, jsou ve stále větší míře potřebné i obdobné doporučené postupy v oblasti zlepšování duševního zdraví (mental health guide-lines) v průběhu a po ukončení nádorového onemocnění. Pro poznání determinant rozvoje kognitivních a psychosociálních poruch po onkologické léčbě a přesné určení individuální míry rizika a stanovení individuálního plánu neurokognitivní rehabilitace je nezbytné longitudinální sledování všech dětí a mladistvých od doby diagnózy nádorového onemocnění až do dospělosti s cílem identifikovat evidence-based data, které by umožnila intervence snižující riziko těchto poruch. Poznání takových efektivních intervencí a jejich prověření v klinických studiích je nezbytným předpokladem toho, co lze považovat za cíl všech vyléčených onkologických pacientů – návrat k takové kvalitě života, kterou měli před propuknutím nádorového onemocnění.

Zpracováno s podporou GAČR 406/05/0603 a 406/07/1384

Literatura:

1. Varni, J.W., Katz, E.R., Colegrove, R. a kol. (1994). Perceived social support and adjustment of children with newly diagnosed cancer. *J Dev Behav Pediatr*, 15(1),20-6.
2. Koutecký J., Kabíčková E., Starý J. (2002). *Dětská onkologie pro praxi*. Praha, Triton.
3. Reis L.A.G, Eisner M.P., Kosary C.L. et al (2001): *SEER Cancer Statistics Review*. National Cancer Institute, Bethesda, MD: 1973-1998.
4. Izraeli, S., Rechavi, G. (2004). Cancer in Children – an Introduction. In: Kreitler, S., Weyl Ben Arush, M.(Eds.):*Psychosocial Aspects of Pediatric Oncology*. England, Chichester:Wiley,3-9.
5. Mackie, E., Hill, J., Kondryn, H. et al. (2000). Adult psychosocial outcomes in long term survivors of acute lymphoblastic leukemia and Wilms' tumour: a controlled study. *Lancet*, Apr 15, 355(9212), 1310-4.
6. Tabori, U, Sung, L., Hukin, J. A kol.(2006). Distinctive clinical course and pattern of relapse in adolescents of medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64, 2, 402 - 407.
7. Lezak M., (2004). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
8. Preiss M., (2005). Měření kognitivního deficitu. *Psychiatrie* 9(2):97-99.
9. Green M.F., Nuechterlein K.H., Gold J.M. a kol. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*, 56:301-307.

10. Meadows, A.T., Gordon, J. & Massari, D.J., et al. (1981). Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukaemia treated with cranial irradiation. *Lancet* 2, 8254, 1015-1018.
11. Duffner, P.K., Cohen, M.E. (1991). Long-term consequences of CNS treatment for childhood cancer, Part II: Clinical consequences. *Pediatr Neurol* 7, 4, 237-242.
12. Stehbens, J.A., Kaleita, T.A. & Noll, R.B. (1991). CNS prophylaxis of childhood leukemia: what are the long-term neurological, neuropsychological, and behavioral effects? *Neuropsychol Rev* 2, 2, 147-177.
13. Roman, D.D., Sperduto, P.W. (1995). Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31, 4, 983-998.
14. Ashles, T.A., Saykin, A.J. (2002). Breast Cancer Chemotherapy-Related Cognitive Dysfunction. *Clinical Breast Cancer*, 3, str.84 - 90.
15. De Clercq, B., De Fruyt, F., Koot, H.M., Benoit, Y. (2004). Quality of Life in Children Surviving Cancer: A Personality and Multi-Informant Perspective. *Journal of Pediatric Psychology*, 29, 8, 579-590.
16. Vance Y.H., Morse R.C., Jenney M.E., Eiser C., (2001). Issues in Measuring Quality of Life in Childhood Cancer: Measures, Proxies, and Parental Mental Health. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42, 5, 661-667.
17. Orbuch, T.L., Parry, C., Chesler, M., Fritz, J., Repetto, P. (2005). Parent-child relationships and quality of life: Resilience among childhood cancer survivors. *Family Relations*, 54, 2, 171-183.
18. Glauser, T.A., Packer, R.J. (1991). Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors. *Childs Nerv Syst* 7, 1, 2-12.
19. Packer, R.J., Meadows, A.T. & Rorke, L.B. (1987). Long-term sequelae of cancer treatment on the central nervous system in childhood. *Med Pediatr Oncol* 15, 5, 241-253.
20. Rodgers, J., Britton, P.G. & Morris, R.G. (1992). Memory after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 6, 3, 266-268.
21. Mulhern, R.K., Palmer, S.L. (2003). Neurocognitive late effects in pediatric cancer. Review. *Curr Probl Cancer*, Jul-Aug, 27(4), 177-97.
22. Reimers, T.S., Ehrenfels, S. & Mortensen, E.L. (2003). Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors: Identification of predictive factors. *Med Pediatr Oncol* 40, 1, 26-34.
23. Robertson, P.L., Muraszko, K.M., Holmes, E.J. et al. (2006). Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg* Dec 105 (6), 444 - 51.
24. Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., Schmahmann, J.D. (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children. Cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain*, 123, 1041 - 1050.
25. Turkel a kol. (2004). Case Series: Acute Mood Symptoms Associated With Posterior Fossa Lesions in Children. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16, 4, 443 - 445.
26. Levin, T., Kissane, D.W. (2006). Psychooncology - the state of its development in 2006. *Eur. J. Psychiatr*, 20 (3), 183-197.
27. Waber, D.P., Shapiro, B.L. & Carpentieri, S.C. (2001). Excellent therapeutic efficacy and minimal late neurotoxicity in children treated with 18 grays of cranial radiation therapy for high-risk acute lymphoblastic leukemia: a 7-year follow-up study of the Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 87-01. *Cancer* 92, 1, 15-22.
28. Kaleita, T.A., Reaman, G.H. & MacLean, W.E. (1999). Neurodevelopmental outcome of infants with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group report. *Cancer* 85, 8, 1859-1865.
29. Waber, D.P., Carpentieri, S.C., Klar, N. et al. (2000). Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *Journal of paediatric Hematology/Oncology*, 22, 206 - 213.
30. Richard, F., Amouyel P (2001). Genetic susceptibility factors for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*, 412 (1), 1-12.
31. Liberman, J.N., Stewart, W.F., Wesnes, K. et al. (2002). Apolipoprotein E epsilon 4 and short-term recovery from predominantly mild brain injury. *Neurology*, 58(7):1038-44.
32. Ahles, T.A., Saykin, A.J., Noll W.W. et al. (2003): The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psycho-oncology*, 12(6):612-9
33. Williams, K.S., Ochs, J., Williams, J.M. et al. (1991). Parental report of everyday cognitive abilities among children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Psychol* 16, 1, 13-26.
34. Cohen, B.H., Packer, R.J. & Siegel, K.R. (1993). Brain tumors in children under 2 years: treatment, survival and long-term prognosis. *Pediatr Neurosurg* 19, 4, 171-179.
35. Mulhern, R.K., Hancock, J. & Fairclough, D. (1992). Neuropsychological status of children treated for brain tumors: a critical review and integrative analysis. *Med Pediatr Oncol* 20, 3, 181-191.
36. Radcliffe, J., Bunin, G.R. & Sutton, L.N. (1994). Cognitive deficits in long-term survivors of childhood medulloblastoma and other non-cortical tumors: age-dependent effects of whole brain radiation. *Int J Dev Neurosci* 12, 4, 327-334.
37. Roman, D.D., Sperduto, P.W. (1995). Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31, 4, 983-998.
38. Silber, J.H., Radcliffe, J. & Peckham, V. (1992). Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol* 10, 9, 1390-1396.
39. Lezak, M. (1995). *Neuropsychological assessment*. New York, NY: Oxford Press.
40. Mori, E., Hirono, N. & Yamashita, H. (1997). Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 154, 18-24.
41. Butler, R.W., Rizzi, L.P. & Bandilla, E.B. (1999). The effects of childhood cancer treatment on two objective measures of psychological functioning. *Children's health Care*, 28, 311 - 327.
42. Leung, W., Hudson, M., Zhu, Y., Rivera, et al. (2000). Late effects in survivors of infant leukemia. *Leukemia*, 14, 1185 -1190.
43. Palmer, S.L., Golubeva, O., Reddick, W.E. et al. (2001). Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: A longitudinal analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 2302 - 2308.
44. Ris, M.D., Packer, R., Goldwein, J., Jones-Wallace, D. et al. (2001). Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: A Children's Cancer Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 3470 - 3476.
45. Spencer, J. (2006). The Role of Cognitive Remediation in Childhood Cancer Survivors Experiencing Neurocognitive Late Effects. *Journal of Pediatrics Oncology Nursing*, 23, 321-325.
46. Mulhern, R.K. (1994). Neuropsychological late effects. In Bearison, D.J., Mulhern, R.K. (Eds.): *Pediatric Psychooncology. Psychological Perspectives on Children with Cancer*. New York: Oxford University Press.
47. Waber D.P., Urion, D.K., Tarbell, J. et al. (1990). Late effects on central nervous system treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood are sex-dependent. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 32, 238-427.
48. Azad, N.A., Al Bugami, M., Loy-English, I. (2007). Gender differences in dementia risk factors. *Gen Med Jun* 4(2), 120-9.
49. Brouwers, P., Riccardi, R., Poplack, D. et al. (1984). Attentional deficits in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6, 325 - 336.
50. Lockwood, K.A., Bell, T.S., & Colegrove, R.W. (1999). Long-term effects of cranial radiation therapy on attention functioning in survivors of childhood leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*, 24, 55-56.
51. Rodgers, J., Horrocks, J., Brotton, P.G. et al. (1999). Attentional ability among survivors of leukemia. *Archives of Disease in Childhood*, 80, 318-323.
52. Butler, R.W., Copeland, D.R. (2002). Attentional processes and their remediation in children treated for cancer: A literature review and the development of a therapeutic approach. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 113 - 124.
53. Fletcher, J.M., Copeland, D.R. (1988). Neurobehavioral effects on central nervous system prophylactic treatment of cancer in children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychological*, 10, 495 - 538.
54. Posner, M.I., Raichle, M.E. (1994). *Images of mind*. New York: Scientific American Library. Butler, R.W., Mulhern, R.K. (2005).

- Neurocognitive interventions for Children and Adolescents surviving Cancer. *Journal of Pediatric Psychology*, 30, 65-78.
55. Butler, R.W., Mulhern, R.K. (2005). Neurocognitive interventions for Children and Adolescents surviving Cancer. *Journal of Pediatric Psychology*, 30, 65-78.
 56. Packer, R.J., Meadows, A.T. & Rorke, L.B. (1987). Long-term sequelae of cancer treatment on the central nervous system in childhood. *Med Pediatr Oncol* 15, 5, 241-253.
 57. Mulhern, R.K., Kepner, J.L. & Thomas, P.R. (1998). Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 16, 5, 1723-1728.
 58. Packer, R.J., Goldwein, J. & Nicholson, H.S. (1999). Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 17, 7, 2127-2136.
 59. Mulhern, R.K., Palmer, S.L., Merchant, T.E. et al. (2005). Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *JCO*, 23, 5511-5519.
 60. Brown, R.T., Madan-Swain, A. & Pais, R. (1992). Chemotherapy for acute lymphocytic leukemia: cognitive and academic sequelae. *J Pediatr* 121, 6, 885-889.
 61. Ochs, J., Mulhern, R. & Fairclough, D. (1991). Comparison of neuropsychologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial radiation or parenteral methotrexate: a prospective study. *J Clin Oncol* 9, 1, 145-151.
 62. Butler, R.W., Hill, J.M. & Steinherz, P.G. (1994). Neuropsychologic effects of cranial irradiation, intrathecal methotrexate, and systemic methotrexate in childhood cancer. *J Clin Oncol* 12, 12, 2621-2629.
 63. Kingma, A., Van Dommelen, R.I. & Mooyaart, E.L. (2002). No major cognitive impairment in young children with acute lymphoblastic leukemia using chemotherapy only: a prospective longitudinal study. *J Pediatr Hematol Oncol* 24, 2, 106-114.
 64. Brown, R.T., Madan-Swain, A., Walco, G.A., et al. (1998). Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis. *Journal of Pediatric Psychology*, 23, 333 - 340.
 65. Espy, K.A., Moore, I.M., Kaufmann, P.M. et al. (2001). Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective study. *Journal of Pediatric Psychology*, 26, 1-9.
 66. Hill, D.E., Ciesielski, K.T. & Sethre-Hofstad, L. (1997). Visual and verbal short-term memory deficits in childhood leukemia survivors after intrathecal chemotherapy. *J Pediatr Psychol* 22, 6, 861-870.
 67. Waber DP, Tarbell NJ, Fairclough D, et al. (1995). Cognitive sequelae of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: cranial radiation requires an accomplice. *J Clin Oncol* 13 (10): 2490- 6, 1995.
 68. Moleski, M. (2000). Neuropsychological, neuroanatomical and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 603-630.
 69. Butler, R.W., Copeland, D.R. (1993). Neuropsychological effects of central nervous system prophylactic treatment in childhood leukemia: Methodological considerations. *Journal of Pediatric Psychology*, 18, 319 - 338.
 70. Pilát, M., Pavelková, K., Vlčková I., Bajčiová, V., Kepák T., Mazánek, P., Štěrba, J., Jelínek, M.: Změny v oblasti kognitivních funkcí u dětí a dospívajících léčených chemoterapií. XVII. konference dětských hematologů a onkologů ČR a SR, 16. - 18. 11. 2007 Špindlerův Mlýn. ISBN 978-80-86225-36-9.
 71. Packer RJ, Sutton LN, et al. (1989). A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy and chemotherapy: 2-years results. *J Neurosurg*, 70, 707-713.
 72. Weber, P., Lutschg, J. (2002). Methylphenidate treatment. *Pediatric Neurology*, 26, 261-266.
 73. Rapport, M.D., Denny, C., DuPaul, G.J. et al. (1994). Attention deficit disorder and methylphenidate: Normalization rates, clinical effectiveness, and response prediction in 76 children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33, 882-893.
 74. Brown R.T., Madan-Swain A, Walco GA et al. (1998). Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis. *J Pediatr Psychol* Oct;23(5):333-340.
 75. Rovner, S.L. (2005). Cancer's Toll on the Brain, *Chemical and Engineering News*, 83 (37), 33-35.
 76. O'Shaughnessy JA.(2002). Effects of epoetin alfa on cognitive function, mood, asthenia, and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer. Suppl* 3, 116-20.
 77. Fleishman, S.B. (2004) Treatment of symptom clusters: pain, depression, and fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr.* (32), 119-23.
 78. Sohlberg, M.M., Mateer, C.A. (1996). *Attention Process Training II. (APT-II)*. Puyallup, WA: Association for Neuropsychological Research and Development.
 79. Kerns, K.A., Thomson, J. (1998). Case study: Implementation of a compensatory memory system in a school age child with severe memory impairment. *Pediatric Rehab.*, 2, 77-87.
 80. Armstrong, F.D., Blumberg, M.J., Toledano, S.R. (1999). Neurobehavioral issues in childhood cancer. *School Psychology Review*, 28, 194-203.
 81. Mulhern, R.K., White, H., Phipps, S.(2004). In: Kreidler, S., Weyl Ben Arush, M. (Eds.): *Psychosocial Aspects of Pediatric Oncology*. England, Chichester: Wiley, 9-43.
 82. Geenen, M.M., Cardous-Ubbink, M.C., Kremer, L.C.M. et al. (2007). Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*, 297(24), 2705-2715.
 83. Recklitis, C., O'Leary, T., Diller, L. (2003). Utility of routine psychological screening in the childhood cancer survivor clinic. *Journal of Clinical Oncology*, 21(5), 787-792.
 84. Landier, W., Bhatia, S., Eshelman D.A. et al. (2004). Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: The Children's Oncology Group Long-term Follow-up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol*, 22, 24, 4979-4990.

Korespondenční adresa:
Irena Vlčková
Ulička 18
623 00 Brno 23

Došlo / Submitted: 24. 4. 2008
Přijato / Accepted: 6. 8. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.