

POZDNÍ NÁSLEDKY LÉČBY DĚTSKÝCH NÁDORŮ: HODNOCENÍ KARDIORESPIRAČNÍCH FUNKCÍ, SKLADBY TĚLA A ŽIVOTNÍHO STYLU DĚTÍ PO LÉČBĚ ZHOUBNÉHO NÁDORU

doc. MUDr. Hana Hrstková, CSc.¹, prof. MUDr. Zuzana Brázdová, CSc.²,

doc. MUDr. Lubomír Elbl, CSc.³, doc. MUDr. Jan Novotný, CSc.⁴

¹I. klinika dětského lékařství – onkologická, Lékařská fakulta MU v Brně

²Ústav preventivního lékařství Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity v Brně

³Oddělení funkční diagnostiky FN Brno

⁴Ústav tělesné kultury Pedagogické fakulty Masarykovy Univerzity v Brně

V práci je podán přehled vybraných psychosociálních a somatických komplikací léčby dětských zhoubných nádorů. Na základě výsledků sledování a vyhodnocení některých somatických komplikací je možné pro pacienty, léčené v dětství pro malignitu, provádět individuální doporučení ke zlepšení životního stylu.

Klíčová slova: nádory u dětí, pozdní následky, tělesný vývoj.

LATE CONSEQUENCES OF THE ONCOLOGICAL THERAPY OF CHILDREN: EVALUATION OF THE CARDIORESPIRATORY FUNCTIONS, BODY STRUCTURE AND LIFESTYLE IN CHILDREN AFTER ONCOLOGICAL THERAPY

This article gives an overview of some psychosocial and somatic complications of the oncological therapy of children. On the basis of the evaluation of research results we are able to make some recommendations to improve the quality of life of children demonstrating symptoms attributable to their previous oncological treatment.

Key words: malignancies in children, late consequences, body development.

V posledních letech se výrazně zlepšila prognóza dětských pacientů léčených pro zhoubný nádor. Není výjimkou, že děti dlouhodobě přežívají a dožívají se tak věku adolescentního a dospělosti.

Zlepšení prognózy dětských zhoubných nádorů má ale i svá úskalí. Postupně, jak začalo těchto dlouhodobě přežívajících pacientů přibývat, se objevila nová, dříve neznámá problematika – *pozdní následky komplexní protinádorové léčby*.

Tento problém je v pediatričce onkologii velmi závažný, protože pozdních následků je podstatně více u pacientů léčených v dětství než u dospělých onkologicky nemocných. Nemocné dítě je zasaženo nádorovým onemocněním v období růstu a vývoje organismu, a proto může být protinádorovou léčbou poškozeno více orgánových systémů.

V současné době dlouhodobě přežívá více než 80 % léčených dětí pro zhoubné nádorové onemocnění. Počty vyléčených dětí se každoročně zvyšují, takže dnes již tyto děti představují specifickou skupinu populace. Do dalšího života si tito pacienti odnášejí dvě rizika. Jednak mohou být trvale ohroženi nádorovým procesem, a to recidivou původního nádoru nebo vznikem tzv. sekundárního nádoru (26). Dále jsou to výše zmíněné pozdní následky léčby, které mohou být somatické nebo psychosociální.

Rozbor pozdních komplikací a vlastní pozorování

Na našem pracovišti se důsledně zabýváme sledováním pozdních následků protinádorové léčby již více než 10 let a některé naše výsledky byly již publikovány (2, 13, 14, 15, 16, 17, 31).

Psychosociální komplikace patří k poměrně častým vedlejším následkům protinádorové léčby. Dlouhodobá léčba naruší u dětí školní docházku. Zjistili jsme, že naši bývalí

pacienti (nebyly hodnoceny děti po terapii mozkových nádorů) nemají obvykle problémy s výukou a jsou schopni bez zásadních problémů školní docházku absolvovat. Řada bývalých pacientů studuje nebo již absolvovala studium na středních i vysokých školách. V porovnání se zdravými sourozenci byly u pacientů nalezeny o něco nižší hodnoty IQ. Je zajímavé, že ve škole mívají tyto děti potíže v matematice a v paměťovém učení (2, 31).

Mezi nejčastější *somatické komplikace* patří pozdní poškození funkce srdce, které může vést ke vzniku kardiomyopatie i s fatálními důsledky, dále jsou to změny cév, vznik hypertenze a porucha metabolismu lipidů. Tyto změny nakonec poškozují celý kardiovaskulární systém a mohou vést k urychlení vzniku ischemické choroby srdeční v dospělosti (7, 9, 20, 23, 24, 25, 33, 38).

Obezita je častou komplikací, která může změny kardiovaskulárního systému podporovat. Dalšími somatickými pozdními následky jsou poruchy funkce respiračního aparátu, ledvin a močového traktu, zažívacího traktu, poruchy výživy, změny pohybového aparátu, kůže, podkoží, poruchy růstu, skladby těla, změny vývoje skeletu, změny při dospívání, poruchy smyslových funkcí, jako oční a sluchové vady, časté jsou endokrinopatie, diabetes mellitus, poruchy fertility a další (7, 25).

Somatická postižení je nutno závčas diagnostikovat a trvale sledovat. Jestliže se změny klinicky projeví, pak je nutné rychle rozhodnout o účinné léčbě. Důležitým přístupem k této problematice je prevence pozdních následků protinádorové léčby. Některá preventivní opatření můžeme podniknout již v průběhu léčby, abychom zabránili orgánové toxicitě cytostatik či zmírnili vedlejší účinky radio-terapie (9, 34).

V tomto sdělení bychom Vás chtěli seznámit s tělesným vývojem dětí, jejich tělesnou zdatností a sledováním některých kardiorepiračních funkcí, které jsou ukazatelem tělesné zdatnosti.

Dlouhodobě sledujeme skupinu bývalých pacientů léčebných pro akutní lymfoblastickou leukémii (ALL), maligní lymfomy a různé typy solidních nádorů s vyloučením mozgových nádorů.

Způsob léčby se liší podle typu zhoubného nádoru a pak i podle klinického stadia. Radioterapie zasahující oblast mediastina vede často ke změnám na kapilárách, podporuje rozvoj ischemie myokardu, vznik fibrotických změn, vznikají chlopňové vady, arytmie (33). Nejzávažnějším pozdním projevem je akcelerace koronární aterosklerózy s časným vznikem ischemické choroby srdeční ve srovnání s ostatní populací.

Některá cytostatika, jako např. Bleomycin, způsobují restriktivní plicní fibrózu, která může též sekundárně zhoršovat srdeční funkce. Methotrexát, který je klíčovým lékem v terapii dětské ALL, může asi u 1 % dětí působit toxicky za vzniku pneumonitidy a plicní fibrózy (10, 21, 22).

Antracykliny mají výrazný kardiotoxický účinek (33). Tento účinek mají i jiná cytostatika, která jsou mnohdy v kombinacích s antracykliny podávána, jako např. cyclofosamid (23).

Kardiotoxicita antracyklinů je nejzávažnějším problémem. Vyskytuje se jako akutní, subakutní a chronická. První dva typy spíše souvisejí s průběhem chemoterapie a nejsou tak časté. Závažné jsou pozdní projevy kardiotoxicity, někdy označované jako „časná chronická“ toxicita – do jednoho roku po ukončení chemoterapie a „pozdní toxicita“ diagnostikující se v období delším jak jeden rok od léčby. Mechanismus vzniku kardiotoxicity antracyklinů je komplexní, ale největší důraz se klade na tvorbu volných kyslíkových radikálů při chemoterapii, které vedou k poškození myocytu. Toto poškození může být zpočátku subklinické a projeví se až za řadu let, kdy myokard není schopen funkčně zvládnout nároky, které na něj klade vyvíjející se organismus. Výskyt kardiotoxicity je závislý na výši celkové podané kumulativní dávky antracyklinů, na věku léčeného pacienta a délce sledování. Taktéž děvčata představují rizikovější skupinu (24, 33, 38). Pozdní kardiotoxicita je popisována v některých případech za 10–20 let od ukončení léčby (11, 20, 33).

Dnes jsou doporučeny maximální kumulativní dávky antracyklinů, které se obvykle v léčebných protokolech nepřekračují (22). Nicméně výskyt kardiotoxicity může být velmi individuální a může se objevit i po někdy velmi nízkých dávkách antracyklinů. Z tohoto důvodu se u dětí doporučuje podávání kardioprotekce při terapii antracykliny (9, 34).

Vyšetření funkce srdce

Pro sledování kardiotoxicity se nejčastěji používají metody hodnotící srdeční funkci. V současné době se považuje kromě základního klinického vyšetření za zlatý standard echokardiografické vyšetření. Vyšetření funkce levé komory se opírá o stanovení klasických ukazatelů systolické funkce, jako jsou ejekční frakce, frakční zkrácení, vrcho-

lové zkrácení obvodového vlákna apod., a diastolické funkce, které jsou nejčastěji hodnoceny dopplerovskou echokardiografií. Ukazuje se, že echokardiografie může odhalit abnormní nálezy některých funkčních ukazatelů – poruchu systolického ztlusňování stěny levé komory srdeční – ještě před poklesem ejekční frakce levé komory. Nicméně ejekční frakce levé komory srdeční je doposud jediným laboratorním ukazatelem rozhodujícím již ve fázi asymptomatické dysfunkce o nasazení farmakoterapie srdečního selhání. I přes snahu o co nejčasnější diagnostiku poškození dětského myokardu doposud nevíme o řadě ukazatelů, jakou mají předpovědní cenu pro budoucí vývoj srdečního selhání.

Echokardiografie je výhodná u dětí pro svoji neinvazivnost. Provádíme ji jednak jako klidové vyšetření nebo ve spojení s podáním farmak či zatížením na kole jako zátěžovou echokardiografii (8, 9, 18). Pro zátěžovou echokardiografii, která se provádí po zátěži na kole v sedě, je ovšem nutná výška dítěte nad 120 cm a dobrá spolupráce s pacientem. Farmakologický test je prováděn nejčastěji podáním dobutaminu, ale představuje určitou formu invazivního vyšetření. Právě farmakologické zátěžové testy výrazně zvýšily počet pacientů s nálezem subklinického poškození myokardu po chemoterapii antracykliny až na 60–80 % (8).

U našich nemocných jsme provedli vyšetření funkce srdce klidovou a zátěžovou echokardiografií u souboru 158 probandů ve věku 5–30 let. Vyšetření bylo prováděno za 1–17 let po prodělané terapii zhoubného nádoru. U 5 nemocných jsme diagnostikovali známky poškození funkce levé komory. U 1 pacienta se jednalo o biventrikulární restriktivní kardiomyopatii, u 3 pacientů zatím asymptomatickou dilatační kardiomyopatii a u 1 pacienta o dilatační kardiomyopatii s projevy srdečního selhání. U ostatních pacientů jsme našli fyziologickou odpověď ejekční frakce na dynamickou zátěž. Tolerance na ergometru a oběhová odpověď byly srovnatelné s hodnotami pro zdravou populaci.

Vyšetření kardiorepiračních funkcí

Abychom zjistili u pacientů s normálními echokardiografickými nálezy stav kardiorepirační funkce, provádíme běžně *spirometrická a spiroergometrická vyšetření u souboru 155 dětí a adolescentů*.

Reakce a adaptace na fyzické zatížení byla posuzována prostřednictvím bicyklové spiroergometrie (ergometr SIEMENS-ELEMA, analyzátor OXYCON-4 Minjhard). Počáteční zátěž 0,5 W/kg byla každých 30 vteřin stupňována o 0,15 W/kg do subjektivního a bezpečného maxima (3, 28). Klidové ventilační funkce byly testovány spirometrií – přístrojem Vicatest-PC Minjhardt (28). U těchto vyšetření byl vyhodnocen maximální výkon vztažený na kg tělesné hmotnosti, maximální minutová spotřeba kyslíku, maximální minutová spotřebu kyslíku vztažená na kg tělesné hmotnosti, maximální minutová srdeční frekvence, násobek klidové spotřeby kyslíku na úrovni ventilačního anaerobního prahu, vitální kapacita plic, maximální volní ventilace, objem jednovteřinového usilovného výdechu, maximální výdechová rychlost, průtok v polovině objemu při maximálním výdechu, Tiffeneau index = podíl jednovteřinového objemu při usilovném výdechu

a vitální kapacity při usilovném výdechu. Většina výsledků ukázala, že naměřené hodnoty pacientů odpovídají asi 80 % normy normální dětské populace. Tyto nálezy mohou nasvědčovat pro mírný rozvoj ventilační poruchy restriktivního charakteru, což mohla ovlivnit terapie methotrexátem u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií. Reakce a adaptace na fyzické zatížení u některých dětí byla snížena (14, 15).

Klinické hodnocení

Z klinického hodnocení našich pacientů je zřejmé, že mají častěji vyšší tělesnou hmotnost ve srovnání s ostatní populací.

Vyhodnotili jsme *BMI našich dřívějších pacientů a skladbu těla* (4). Při hodnocení BMI souboru 156 dětí a adolescentů dříve léčených pro zhoubný nádor jsme zjistili, že hodnoty BMI mezi 25–75. percentilem jsou pouze u 52 % dětí. Hodnoty zvýšené nad 75. percentilem jsou u 29 % dětí a u 14 % dětí jsou hodnoty nad 90. percentilem a u 6 % dokonce nad 97. percentilem. Při hodnocení podle diagnóz je nejvíce dětí s vysokým BMI ve skupině ALL a solidních nádorů, nejméně u dětí s maligními lymfomy (13).

V dětství užívaná chemoterapie i radioterapie může mít negativní vliv na růst kostí i měkkých tkání (6, 25). Tento efekt se může projevat i lokální retardací dříve ozářené oblasti, např. ozáření páteře může mít za následek i vznik skoliózy (30). Je známý nedostatečný vývoj čelisti, zubů a salivace po předchozí radioterapii této oblasti. Všechny tyto změny vznikají po lokální radioterapii a jsou úměrné dávce radiace i věku nemocného dítěte. Obvykle platí, že změny jsou výraznější u ozařování malých dětí vyššími dávkami (6, 19, 32). Po ozařování neurokrania se obvykle popisuje menší růstová aktivita častěji, jestliže byla provedena radioterapie u malých dětí (35). Poruchy růstu bývají častější po ozařování neurokrania dětí s mozkovými nádory, a proto tyto nebyly v tomto souboru hodnoceny. Též hormonální změny nebyly hodnoceny.

Pro určení skladby těla jsme použili základní antropometrické vyšetření. *Vyšetření bylo provedeno u skupiny 127 dětí a adolescentů.* Stanovili jsme % tuku podle Pařízkové a podle Matiegky, % svalové a kosterní hmoty podle Matiegky. V souboru 127 dětí jsme zjistili, že jejich tuková složka je zvýšená jak podle Pařízkové, pak i podle Matiegky (16).

Abychom zjistili, zda vyšší BMI a vyšší % tukové složky má souvislost s energetickým příjmem a výdejem, zhodnotili jsme *pohybový režim souboru 100 dětí a adolescentů* dotazníkem KIDH-Seven-Day Physical Activity Recall (1). U všech dětí byla minimálně 4 roky ukončena veškerá protinádorová terapie. Zjistili jsme, že děvčata se věnují hlavně chůzi, hrám venku, plavání, aerobiku, ale i jízdě na kole. Chlapci hlavně jízdě na kole, chůzi, hrám venku i plavání. Děti obvykle upřednostňují energeticky méně náročné sporty. Při zjištění výdeje energie jsme ale zjistili, že děvčata i chlapci mají zhruba poloviční výdej energie ve srovnání se zdravou populací stejného věku.

Pohybovou aktivitu u dětí po terapii zhoubného nádoru, které mají srdeční funkce v mezích normy, považujeme za

velmi důležitou. Pravidelná pohybová aktivita totiž může výrazně pozitivně ovlivňovat zdravotní stav nejen v dětství, nýbrž i v dospělosti (27). Studie ukazují, že pravidelná fyzická zátěž velmi příznivě ovlivňuje funkci kardiovaskulárního systému. Rozvíjí se tím jak čerpací, tak i strukturální vývoj srdce a cév, tak i funkce autonomních regulací (29). Pravidelná fyzická zátěž též pozitivně ovlivňuje psychický stav dětí (17).

Zavedení optimální pohybové aktivity pro tyto děti je velmi účelné.

Vzhledem k tomu, že jsme zjistili, že děti mají asi poloviční výdej energie, zajímali jsme se též o to, jaký je *energetický příjem dětí* a zda strava těchto dětí je vyvážená.

Soubor dětí, podobně jako pro pohybovou aktivitu, byl vyšetřen pomocí 24 hodinového recallu, který nám umožnil výpočet denního příjmu energie a živin (5). Výsledky hodnocení ukázaly na nedostatečný přívod energie z doporučených potravinových zdrojů, který je ale v absolutních hodnotách kompenzován energetickými zdroji bez jakékoliv výživové hodnoty.

Děti nedosáhly doporučeného množství potravin ze skupiny zeleniny, ovoce, nízkotučného mléka a mléčných výrobků. Při hodnocení příjmu živin jsme zjistili nedostatečné plnění u rostlinných bílkovin, kyseliny linolové, vitamínu A, B2, B6, E a u vlákniny. Překročená byla dávka tuků.

Strava našich dětí nepřekračuje 110 % doporučení příjmu energie, a proto asi není důvodem nadváhy některých našich dětí. Je ale výrazně nevyvážená a pro děti se sníženým energetickým výdejem nadměrná (12).

Závěr

Hodnocení klinického stavu nemocných po chemoterapii v dětství se opírá o nález vyšší tělesné hmotnosti, vyšší BMI a vyšší % tukové tkáně ve srovnání s normální populací. Tento nález může mít souvislost s omezenou pohybovou aktivitou těchto dětí, lehce zvýšeným energetickým příjmem při sníženém energetickém výdeji. Strava těchto dětí je podle našich zjištění též značně nevyvážená.

Reakce a adaptace na fyzické zatížení je u některých dětí snížena. Při spirometrickém a spiroergometrickém vyšetření jsme našli hodnoty, odpovídající asi 80 % normy populace. Tyto nálezy mohou nasvědčovat pro mírný rozvoj ventilační poruchy restriktivního charakteru.

Echokardiografické nálezy prokázaly patologický nález jen u 5 ze souboru 158 vyšetřených dětí a adolescentů. Tento nález pozdní kardiotoxicity odpovídá i výsledkům publikovaným ve světové literatuře.

U dětí po léčbě zhoubného nádoru se kombinují rizika obezity a léčby zhoubného nádoru. Výrazně se tedy u těchto dětí zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních chorob v dospělosti.

Na základě našich nálezů je možné dětem doporučit individuální opatření, kam patří i zdravý životní styl, zdravá strava a vhodná pohybová aktivita. Domníváme se, že preventivními opatřeními lze u těchto dětí snížit riziko vzniku kardiovaskulárních chorob v dospělosti a tím zlepšit kvalitu jejich života.

Literatura

1. American College of Sports Medicine. KHCD Seven-Day Physical Activity Recall. *Med. Sci. Sports Exerc. Suppl.* 6, 1997, 89-103.
2. Balcáková, H., Zemanová, A., Konvičková, E., Pejchlová, M. (1991): General Outlook of Children Recovering from Tumour Disease. *Scripta Medica*, 64, 4: 219-225.
3. Beaver, W. L., Wasserman, K., Whip, B. J. (1986): A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J. Appl. Physiol.*, 60: 2020-2027.
4. Bláha, P. et al. (1991): BMI současné Československé populace ve věku od 3-70 let, muži, ženy. Ústav sportovní medicíny, Praha.
5. Brázdová, Z., Fiala, J. (1998): Dietary Guidelines in the Czech Republic. *Acta facultatis Brunensis, Masaryk University Brno, Faculty of medicine* 247.
6. Carter, M. C., Thompson, E. I., Simone, J. V. (1991): The survivors of childhood solid tumors. *Pediatr. Clin. N. Amer.*, 38, 505-526.
7. Didl, M., Didcock, E., Davies, H., Ogilvy-Stuart, A. L., Wales, J. K. H., Shalet, S. M. (1995): High incidence of obesity in young adults after Treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J. Pediatrics*, 127, 63-67.
8. Elbl, L., Hrstková, H., Chaloupka, V., Novotný, J. (2001): Zátěžová echokardiografie v pediatrii. *Česko-slovenská pediatrie*, 56, 8: 448-453.
9. Elbl, L., Chaloupka, V., Kiss, I. et al. (1998): Anthracyclines and the heart. *Cardiology* 7, 211-218.
10. Gutin, P. J., Green, M. R., Bleyer, W. et al. (1976): Methotrexate pneumonitis induced by intrathecal methotrexate therapy: a case report with pharmacokinetic data. *Cancer*, 38, 159.
11. Hausdorf G. (1993): Late effects of anthracycline therapy in childhood: Evaluation and current therapy. In: Bricker J. T. et al: *Cardiac Toxicity after Treatment for childhood cancer*. Wiley-Liss. Inc. 45-53.
12. Hrstková, H., Brázdová, Z. (1997): Výživové zvyklosti rodin dětských pacientů s nádory. *Česko-Slovenská pediatrie* 52, 5: 294-296.
13. Hrstková, H., Fiala, J., Prokopová, A. (2000): Tělesná hmotnost dětí a adolescentů po léčbě zhoubného nádoru. *Dětský lékař* 2: 39-42.
14. Hrstková, H., Novotný, J. (1998): Některé spiroergometrické parametry u dětí po léčbě zhoubného nádoru. *Česko-Slovenská pediatrie* 52, 8: 607-609.
15. Hrstková, H., Novotný, J. (1998): Některé kardiorepirační funkce u dětí léčených pro akutní lymfoblastickou leukémii BMF protokoly. *Klinická onkologie* 5: 161-162.
16. Hrstková, H., Novotný, J., Brázdová, Z., Bajer, M. (1998): Antropometrické ukazatele u dětí a adolescentů po léčbě zhoubného nádoru. *Česko-Slovenská pediatrie* 43, 12: 744-747.
17. Hrstková, H., Novotný, J., Brázdová, Z., Bajer, M. (2000): Pohybová aktivita dětí a adolescentů po léčbě zhoubného nádoru v dětství. *Česko-Slovenská pediatrie*, 55, 11: 726-728.
18. Chaloupka, V., Elbl, L. (1995): *Klinická echokardiografie*. IDVPZ Brno, 1. vydání.
19. Jaffe, N., Toth, B. B., Hoar, R. E., Riedl, H. L., Sullivan, N. P., Mc Neese, M. D. (1984): Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. *Pediatrics*, 73: 816-823.
20. Jakacki, R. I., Larsen, R. L., Barber, G., Goldwein, J. W., Silber, H. (1993): Cardiac function following cardiotoxic therapy during childhood assessing the damage. In: Bricker J.T. et al.: *Cardiac Toxicity after Treatment for Childhood cancer*. Wiley-Liss.Inc. 8-94.
21. Kamen, B. A. (1986): Pulmonary Toxicity from methotrexate. *Methotrexate Up-date*, 4, 23.
22. Klener, P. (1996): Protinádorová chemoterapie. Galén.
23. Lang, D., Holger, F., Binswanger, J., Adelsfinger, G., Hartm, N. N. (1995): Late effects of anthracycline therapy in childhood in relation to the function of the heart at rest and under physical stress. *Eur. J. Pediatr.* 154, 340-345.
24. Lipshultz, S. E., Colan, S. D., Gelber, R. D., Peres-Atayde, A. R., Sallan, S. E., Sanders, S. P. (1991): Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *New Engl. J. Med.*, 324, 808-815.
25. Meadows, A. T., Burk, D. D., Silber, J. H. (1992): Delayed consequences of therapy. In: Voute P-A., Barrett A., Lemerle J.: *Cancer in Children* Springer Verlag, 71-82.
26. Michálek, J., Šmarda, J. (2000): Detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Scripta medica*, 73, 4: 223-228.
27. Novotný, J., Dohnalová, I., Hlavoňová, D., Grmela, R., Krátký, P., Charvátová, L. (1999): Hypokinéza a zdraví u dětí. *Alternativní pohybové aktivity dětí a mládeže*. Masarykova Universita Brno, Pedagogická fakulta, 19-22.
28. Nyson, K., Holm, K., Hertz, H., Hesse, B. (1988): Risk Factors for Reduced Pulmonary Function after Malignant Lymphoma in Childhood. *Medical and Pediatric Oncology*, 30, 240-248.
29. Pagani, M., Sommers, V., Furlan, R., Dell'Orto, S., Conway, J., Baselli, G., Cerutti, S., Sleight, P., Malliani, A. (1998): Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension*, 12, 6: 600-610.
30. Rate, W. F., D'Angio, G. J., Butler, M. S., Robertson, W. W. (1998): Late orthopedic effect in children with Wilms tumor treated with abdominal irradiation. *Int. J. Oncol. Biol. Phys., Suppl.* 1, p. 266.
31. Severová, J. (2000): K některým aspektům osobnosti dětí s onkologickým onemocněním. *Psychológia a patopsychologie dieťaťa*, 35, 4: 344-350.
32. Sonis, A. L., Tarbell, N., Varachovic, R. W., et al. (1990): Dentofacial characteristics and factors affecting growth in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 66, 2645-2652.
33. Steinherz, L. J., Steinherz, P. G. (1993): Anthracycline-related cardiac damage. In: Bricker J. T. et al.: *Cardiac Toxicity after Treatment for Childhood cancer*, Wiley-Liss.Inc., 62-72.
34. Švihovec, J. (1995): *Pharminindex Kompendium*. Medi media.
35. Talvensaari, K. K., Knip, M., Lanning, P., Lanning, M. (1996): Clinical characteristics and factors affecting growth in long-term survivors of cancer. *Med. Pediatr. Oncol.*, 26, 166-172.
36. Tichá, L., Kovacs, L., Tomečková, E., Gondová, A., Birčák, J., Benedeková, M. (2000): Leptin a indexy telesnej hmotnosti pri poruchách výživy u dievčat. *Česko-Slovenská pediatrie* 55, 5: 296-299.
37. Turner-Gomez, S. O., Heigenhauser, L. C. G. J. F., Pai, M., Barr, R. (1996): Cardiorespiratory status after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 26, 160-165.
38. Yeung, S. T., Yoong, C., Spink, J., Galbraith, A., Smith, P. J. (1991): Functional myocardial impairment in children treated with anthracyclines for cancer. *Lancet*, 6, 816-818.