

NÁSLEDKY LÉČBY DĚTSKÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ V OBLASTI NEUROKOGNITIVNÍCH FUNKCÍ A JEJICH VLIV NA KVALITU ŽIVOTA

MUDr. Tomáš Kepák¹, prof. PhDr. Marek Blatný, CSc.², Mgr. Irena Vlčková¹, Mgr. Petra Navrátilová⁴, MUDr. Šárka Kárová⁵, Mgr. Kateřina Pavelková¹, Mgr. Milan Pilát⁶, Mgr. Martin Jelínek², MUDr. Pavel Mazánek¹, MUDr. Peter Múdry¹, prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.¹, prof. MUDr. Hana Hrstková, CSc.³

¹Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

²Psychologický ústav Akademie věd ČR

³I. dětská klinika LF MU a FN Brno

⁴Psychiatrická klinika FN a Katedra psychologie FF MU Brno

⁵Ústav lékařské psychologie LF MU Brno

⁶Oddělení dětské psychiatrie a klinické psychologie FN Brno

Psychosociální a kognitivní problémy po prodělané léčbě dětské malignity jsou jedním z nejčastějších zdravotních problémů po léčbě. Závažnost a tíže řady pozdních následků, např. kardiovaskulárních nemocí a dalších tzv. civilizačních nemocí, je ovlivnitelná vhodnými intervenčními strategiemi – zejména nekouřením, vhodnou pohybovou aktivitou a dietními opatřeními. Multidisciplinární spolupráce, znalost problematiky a vhodné intervenční programy mohou příznivě ovlivnit kvalitu života této populace nemocných.

Klíčová slova: kvalita života, neurokognitivní funkce, pozdní následky léčby, děti, adolescenti, onko-psychologie, prevence.

LATE EFFECTS OF PAEDIATRIC CANCER IN THE FIELD OF NEUROCOGNITIVE FUNCTIONING AND THEIR IMPACT ON THE QUALITY OF LIFE
Psychosocial and cognitive late effects represent one of the most prevalent health problems after the treatment for childhood cancer. The seriousness and relevance of late effects, e.g. cardiovascular and other lifestyle diseases, must be addressed by adequate interventional strategies, with non-smoking, physical activities and dietary routine being the most important ones. Multidisciplinary approach, understanding the principles and appropriate interventional programs can positively influence the quality of life of the target population.
Key words: quality of life, neurocognitive functions, late effects of treatment, children, adolescents, psychooncology, prevention.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 8(6): 353–357

Význam problematiky

Vedlejší nežádoucí účinkům protinádorové léčby je v současné době věnována velká pozornost. Díky pokrokům ve výzkumu a v léčbě dětských nádorových onemocnění dnes dosahuje dlouhodobých remisí onemocnění přibližně 80 % dětí a mladistvých (29) (graf 1). Tato populace dětí a mladých dospělých s anamnézou léčby dětské malignity vyžaduje specializovanou péči. Zvýšení šance na vyléčení dříve nevléčitelných nemocí představuje jeden z největších úspěchů moderní medicíny. Očekávání (odborné i laické společnosti) v dětské onkologii se změnilo z dřívějšího zaměření na kvalitní paliativní a symptomatickou terapii ke dnešnímu předpokládanému vyléčení a přežití do dospělosti. Do popředí zájmu se tak dostává **kvalita přežití**. Novým paradigmatem definujícím úspěch dnešní protinádorové léčby v dětské onkologii již není prosté přežití, ale **dosažení rovnováhy** mezi protinádorovou účinností a toxicitou, respektive pozdními nežádoucími následky léčby (24).

Dvě třetiny bývalých dětských onkologických pacientů trpí alespoň jedním chronickým zdravotním

problémem, přičemž přibližně u poloviny z nich jde o závažný nebo přímo život ohrožující stav (11, 20, 23). Pouze jedna třetina z vyléčených pacientů nemá žádný zdravotní problém.

Psychosociální a kognitivní problémy po prodělané léčbě dětské malignity jsou jedním z nejčastějších zdravotních problémů po léčbě a vyskytují se až u 40 % pacientů (11).

Jejich znalost a vhodné intervence mohou příznivě ovlivnit kvalitu života této populace nemocných.

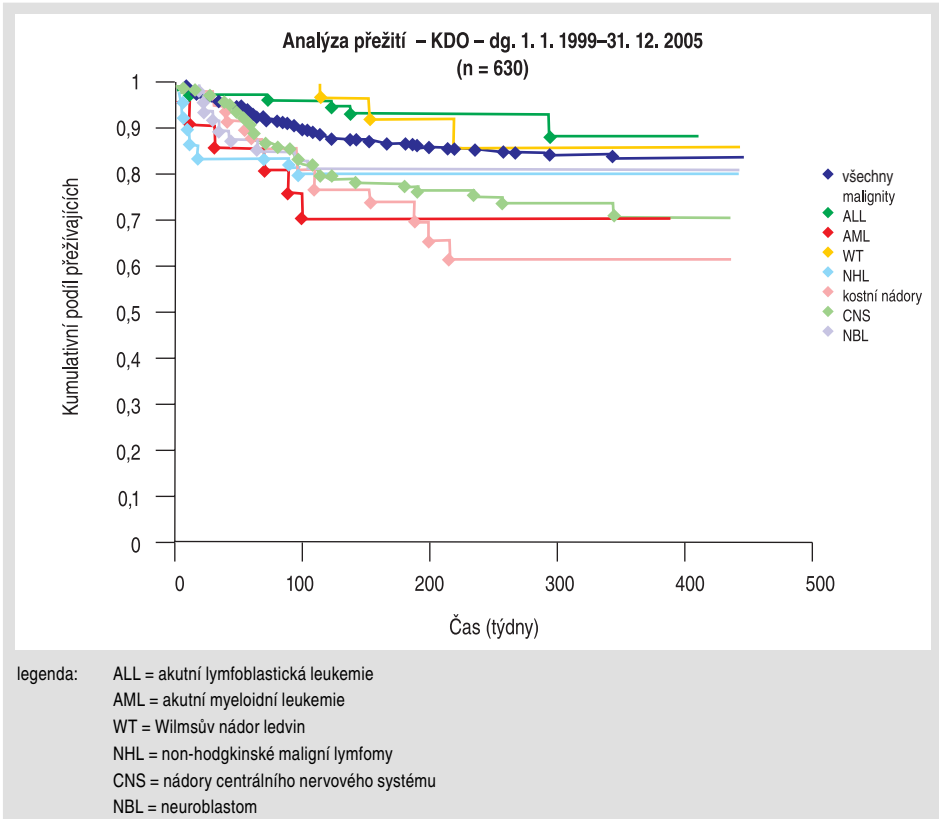
Ohrožená populace narůstá

Zatímco ještě v 60. letech minulého století se vyléčilo méně než 30 % dětí, dnes se počet dětí a dospělých, kteří prodělali léčbu dětské malignity, stále zvyšuje. Navíc v Evropě zvolna narůstá incidence dětských malignit (graf 2). Každým rokem tak narůstá populace vyléčených dětí a dospělých, kteří vyžadují speciální sledování, poradenství a odbornou péči včetně pomoci psychosociální (graf 3). Současné odhady předpokládají, že

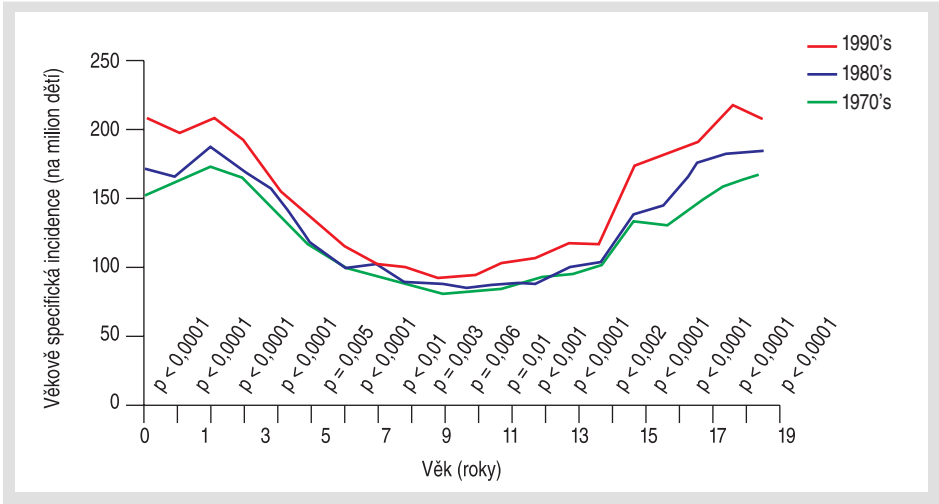
v blízké budoucnosti (dle odhadů v r. 2010) bude mít 1 z 1 000 dospělých mladších 45 let (a dokonce 1 z 570 mladých dospělých ve skupině 20–34 let věku) anamnézu léčby nádorového onemocnění dětského věku (12, 18). V současné době není problematika sledování pozdních následků v evropských zemích jednotně řešena. Možné problémy nastávají zejména v okamžiku přechodu dítěte do sledování lékařů pro dospělé. Při nedostatečném přenosu informací hrozí ztráta kontinuity péče a poškození pacienta. Problematika pozdních následků protinádorové léčby je natolik komplexní, že musí být řešena interdisciplinární spoluprací jednotlivých odborností. Významnou roli v této interdisciplinární spolupráci hrají i praktičtí lékaři pro děti a dorost a praktičtí lékaři pro dospělé, kteří se s těmito bývalými dětskými onkologickými pacienty budou setkávat stále častěji.

Informovanost nemocných o léčbě a jejich možných dlouhodobých rizicích je zpravidla nízká (14, 24). Řada pozdních následků se přitom může objevit až s dlouhým časovým odstupem po ukončení

Graf 1. Dlouhodobé přežití dětí léčených na Klinice dětské onkologie FN Brno v letech 1998–2005 (vybrané nádory)



Graf 2. Rostoucí incidence dětských nádorů, evropská data (70.–90. léta 20. století) (upraveno dle 34)



léčby (i desítky let po léčbě). Zvyšování povědomí o incidenci pozdních následků léčby a vhodných preventivních opatřeních je úkolem center komplexní onkologické péče.

Onko-psychologie

Otázkám kvality života dětí léčených pro nádorové onemocnění a psychosociálním aspektům dětské onkologie se věnuje relativně nový obor medicíny – **dětská onko-psychologie** (3, 14).

Zlepšení léčebných výsledků v dětské onkologii bylo dosaženo zejména díky těmto faktorům: a) zavedení chemoterapie do léčby dětských nádorů;

b) pokrokům v oblasti podpůrné péče a c) zařazováním dětí do prospektivních léčebných protokolů, kombinujících chemoterapii, radioterapii a operační léčbu pro jednotlivé typy dětských malignit. Všechny stávající léčebné postupy však mají mimo nesporné přínosy pro nemocné i řadu závažných vedlejších účinků, které negativně ovlivňují zdravotní stav nemocného a s ním související kvalitu života (health-related quality of life – HR-QoL).

Děti a dospělí po léčbě dětských malignit jsou tak ohroženi celým spektrem možných pozdních následků jak samotného nádorového onemocnění, tak i jeho léčby. Tyto pozdní následky mohou význam-

ným způsobem ovlivnit jak tělesné, tak mentální zdraví a HR-QoL (tabulka 1).

Ovlivnitelnost pozdních následků léčby a HR-QoL

Závažnost a tíže řady pozdních následků, např. kardiovaskulárních nemocí a dalších tzv. civilizačních nemocí, je ovlivnitelná vhodnými intervenčními strategiemi – zejména nekouřením, vhodnou pohybovou aktivitou a dietními opatřeními (24). Vhodné intervenční programy mohou již v průběhu vlastní léčby i krátce po jejím ukončení zlepšit kvalitu života dětí s nádory (14, 31).

V oblasti neurokognitivního deficitu je nejúčinnější prevencí eliminace nejrizikovějších léčebných postupů. Příkladem je eliminace profylaktického ozáření CNS u podstatné části dětí s akutní lymfoblastickou leukémií nebo redukce dávky a objemu ozařované části mozku v případě řady dětí s mozkovými nádory. Poznání závažné pozdní morbidity spojené s radioterapií CNS vedlo ke zpřesnění a zkvalitnění moderních technik ozařování (konformní radioterapie).

Poznání, že identifikace nežádoucích účinků léčby je předstupněm jejich možného žádoucího ovlivnění, vedlo k tomu, že kvalita života v průběhu léčby a po léčbě je dnes stále více implementována do nových léčebných protokolů jako jeden z důležitých ukazatelů úspěšnosti nových léčebných postupů (9, 24, 31).

Neurokognitivní následky léčby dětských nádorových onemocnění

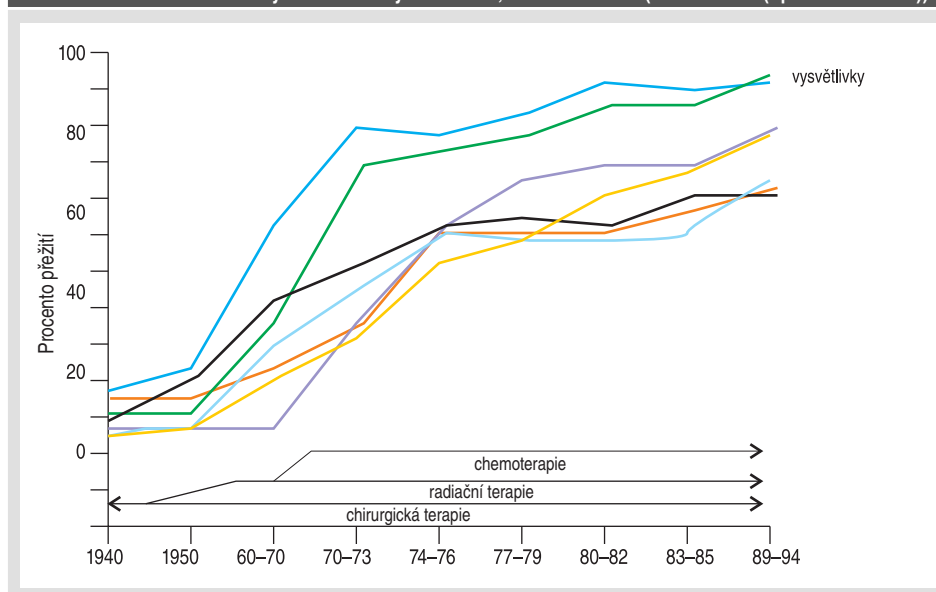
Neurokognitivní následky léčby dětských nádorových onemocnění patří mezi ty nejzávažnější, neboť negativně ovlivňují bytostně lidské schopnosti. Kognitivními funkcemi rozumíme myšlenkové procesy a intelektuální funkce, jako jsou paměť, řešení problémů a stanovování cílů. V souvislosti s protinádorovou léčbou (radioterapií a chemoterapií) jsou nejvíce studovány verbální zdatnost, verbální učení a paměť, rychlost zpracování informací, zraková paměť, prostorová a psychomotorická koordinace, pozornost a koncentrace, exekutivní funkce a v neposlední řadě úzkost a depresivita (1, 6, 8).

Nejvíce ohroženou skupinou z hlediska možných poruch neurokognitivních funkcí jsou děti léčené pro nádory centrálního nervového systému a akutní leukemie. Nejčastěji jde o děti s nádory zadní jámy lebny (meduloblastomy, ependymální nádory). Většina z nich je léčena kombinovanou léčbou chirurgickou a radioterapií (buď fokální radioterapií na zadní jámu lebny, nebo ozářením celé kraniospinální osy), buď s adjuvantní chemoterapií, anebo bez chemoterapie. Pokles intelektu (IQ skóre) po léčbě je u nich po cytostatické léčbě způsoben zejména sníženou

Tabulka 1. Vybrané nejzávažnější pozdní následky nádorových onemocnění a jejich léčby

Somatické následky	Psychosociální, kognitivní, emoční a edukační problémy
• endokrinní problémy – poruchy růstu – poruchy fertility – poruchy štítné žlázy a hypofýzy • poruchy orgánových funkcí – kardiovaskulární (angina pectoris, infarkt myokardu, kardiomyopatie) – plicní – nefrologické (hypertenze, tubulární dysfunkce) – oftalmologické – ušní • neurologické potíže – křeče – motorické dysfunkce – smyslové poruchy • riziko časného úmrtí • „nemoci dospělého věku“ u dětí (například infarkty) • únava • chronická bolest • metabolické problémy (obezita) • ortopedické problémy – amputace – skolióza, bolest zad • alopecie • sekundární malignity	• deprese • PTSD (posttraumatická stresová porucha) • poruchy učení • poruchy paměti • nízké dosažené vzdělání • nedostatek sebedůvěry • snížené životní příležitosti • sociální izolace • snížená sociální kompetence • nízký „self-image“ • snížená pravděpodobnost vstupu do manželství • větší riziko nezaměstnanosti • nižší šance na nezávislý život, bydlení apod.

Graf 3. Rostoucí šance na vyléčení dětských nádorů, americká data (40.–90. léta (upraveno dle 27))



schopností nového učení ve srovnání s vrstevníky, spíše než ztrátou dříve (před léčbou) získaných znalostí (21).

Pokles intelektu po léčbě dětských mozkových nádorů negativně ovlivňuje nízký věk v době léčby, ženské pohlaví a některé další klinické faktory, jako jsou přítomnost hydrocefalu, dávka radioterapie, ozařovaný objem mozku, postižení bílé hmoty mozku. Zvlášť závažným zjištěním je i fakt, že pokles intelektu se prohlubuje s odstupem od ukončení protinádorové léčby. Nejzávažnější (u malých dětí často devastující) změny v oblasti kognitivních funkcí způsobuje radioterapie, jak ilustruje graf 4 (22).

Protinádorová chemoterapie (léčba cytostatiky) může vést k poruše neurokognitivních funkcí

různými mechanismy: přímou neurotoxitou, 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% (15) 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. Pro poruchu kognitivních funkcí vlivem chemoterapie se někdy používá termín „chemotherapy brain“ nebo také „chemotherapy fog“ (15).

Kognitivní poruchy byly zaznamenány zejména u dětí po léčbě ALL, které byly léčeny pouze chemoterapií (17). Šlo zejména o specifické po-

blémy v oblasti zpracování informací. Zpracování informací je u těchto dětí zpomalené, a to zvláště v situacích zpracovávání většího množství informací nebo tam, kde je řešení úkolů náročnější na pozornost. Navzdory pomalejšímu tempu byl však výkon léčených dětí stejně přesný jako výkon kontrolní skupiny.

Buizer a spol. zaznamenali dlouhodobé neurokognitivní, behaviorální a edukační problémy u dětí léčených chemoterapií pro ALL, rizikovým faktorem byla především léčba vysoce dávkovaným methotrexatem. Podobné změny nebyly nalezeny u dětí léčených chemoterapií pro Wilmsův nádor ani u zdravých kontrol. Změny mohou být způsobeny poruchou neuronální konektivity a narušením neuronálních sítí v CNS vlivem neurotoxické terapie (5).

Více než dvojnásobně je relativní riziko psychosociálního a neurokognitivního poškození zvýšeno u dětí léčených radioterapií na oblast hlavy a krku (11).

Pro možné strukturální a funkční koreláty kognitivních změn svědčí studie u dospělých pacientů léčených chemoterapií. Silverman a spol. našli u dospělých žen po léčbě chemoterapií pro karcinom prsu sníženou metabolickou aktivitu na pozitronové emisní tomografii (PET) v oblasti prefrontálního gyru, což je část mozku, která se podílí na exekutivních funkcích (tvorba rozhodnutí, plánování, úsudek, počty), a také v tzv. Brocově centru (část mozku spolupodpovědná za řeč a jazyk). Tyto metabolické změny by mohly být zodpovědné za zhoršení krátkodobé paměti (32). Podobné zobrazovací studie u dětí zatím nejsou k dispozici.

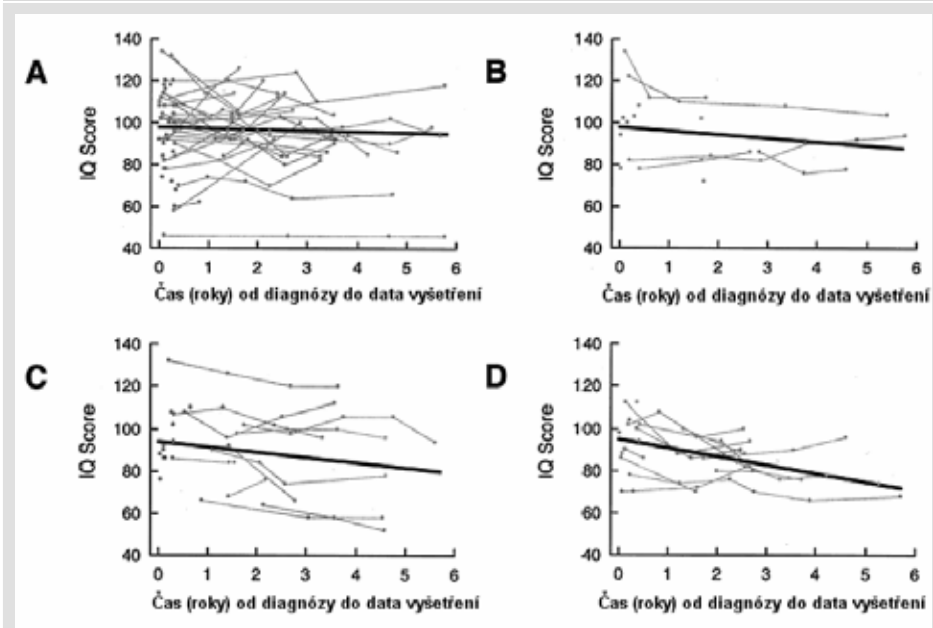
Pozdní následky v oblasti kognitivních funkcí se mohou negativně projevit nejen v intelektu, ale i v chování a ve schopnosti dosáhnout vzdělání a pracovních výkonů. Poznání specifických poruch u dětských onkologických pacientů může mít velký význam v přístupu k bývalým onkologickým pacientům v rodině, ve škole a následném zaměstnání. S velkou pravděpodobností je porucha neurokognitivních funkcí multifaktoriálně podmíněna, a proto musí být přístup k vyléčeným dětem a dospělým založen na precizním hodnocení individuálního rizika.

Prevence a terapeutické intervence

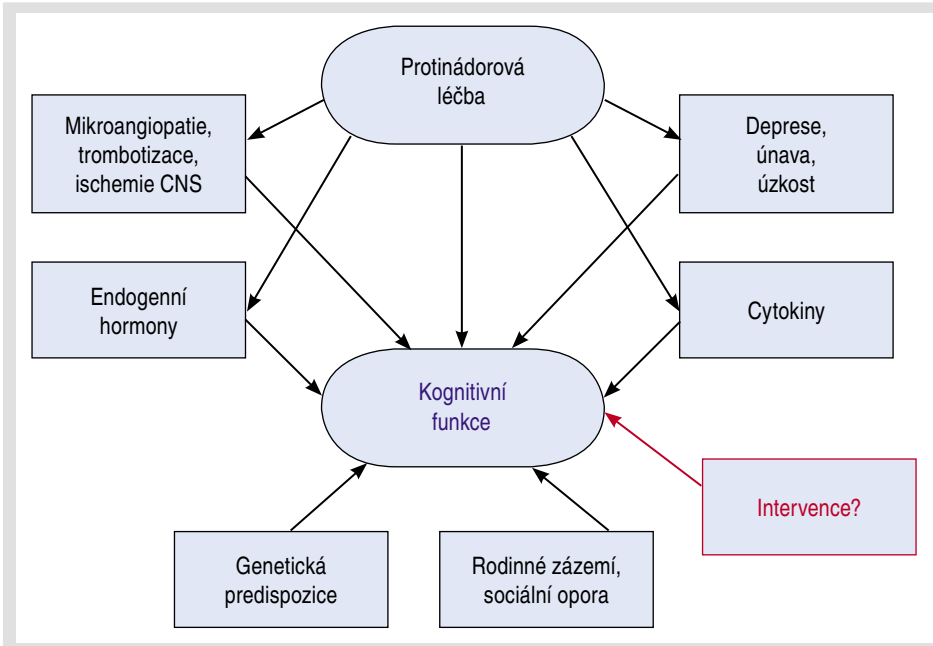
Negativní vliv na neurokognitivní funkce a s nimi spojenou kvalitu života mohou mít i další stavy a faktory, např. stupeň deprese, mikroangiopatie, cytokinové a hormonální změny, kvalita rodinného prostředí – rodinná resilience, rodičovská opora, mentální zdraví rodičů (obrázek 1) (2, 7, 25).

Rutinní screening subdepresivních a depresivních stavů již v průběhu protinádorové léčby a po jejím ukončení může identifikovat nemocné s po-

Graf 4. Předpokládaný pokles (tlustá čára) inteligenčního kvocientu (IQ) u dětí po léčbě meduloblastomu CNS léčených dvěma rozdílnými dávkami radioterapie dle rizikovitosti nádoru. A. děti starší 7 let standardního rizika (pokles IQ – 0,42 bodu/rok, nesignifikantní); B. děti starší 7 let vysokého rizika (IQ – 1,56 bodu/rok, NS); C. děti mladší 7 let standardního rizika (pokles IQ – 2,41 bodu/rok, signifikantní $P < 0,05$); D. děti mladší 7 let vysokého rizika (pokles IQ – 3,71 bodu/rok, signifikantní $P < 0,01$) (22)



Obrázek 1. Faktory ovlivňující kognitivní funkce u dětí



třebou farmakologické nebo psychoterapeutické pomoci a s posilováním sociální opory nemocnému dítěti v průběhu léčby a po jejím ukončení (14, 27, 37).

Jsou doklady o tom, že u dospělých pacientů může vést tělesné cvičení ke zlepšení kognitivních funkcí, a to již v době aktivní chemoterapie (10). U dospělých se také zkouší role některých farmak v pozitivním ovlivnění kognitivních funkcí, např. aspirinu jako antikoagulačního léku s možným ovlivněním mikrotrombotizace; antioxidantů, erythropoetinu, methylfenidátu a dalších. Výsledky zatím nejsou jednoznačné (19, 26, 36).

Další slibnou možností, a to i u dětí, je tzv. kognitivní rehabilitace pomocí behaviorálních tréninků, nácviku technik učení a paměti, která může také vést k minimalizaci kognitivního deficitu (33, 35).

Genetické souvislosti

Předmětem současného výzkumu je mimo jiné možná genetická vnímavost k neurokognitivnímu poškození chemoterapií, resp. oblast tzv. „gene-environment“ interakcí.

Příkladem může být genetický polymorfismus pro apolipoprotein E (ApoE). ApoE je jedním z hlavních regulátorů lipidového mechanismu. V popula-

ci se vyskytují tři izoformy tohoto genu kódující tři různé alely: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ a $\epsilon 4$. Nosičství $\epsilon 4$ alely ApoE je známým predisponujícím faktorem pro rozvoj Alzheimerovy choroby (29). U nosičů $\epsilon 4$ alely bylo zaznamenáno větší neurokognitivní poškození po úrazech mozku (16), 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. Ahles a spol. 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 (1). U dětí dosud obdobná data prokázána nebyla, i když výzkum v této oblasti probíhá (13).

Závěr

Současný výzkum v oblasti neurokognitivních následků léčby dětských malignit je založen na rostoucí spolupráci lékařských a společenských věd (onkologie, neurologie, neuropsychologie, onkopsychologie, zobrazovací metody a další). Smyslem výzkumu je lépe identifikovat jednotlivé pozdní následky léčby dětských malignit s ohledem na možnou individuální predikci rizika, možná preventivní opatření a výzkum léčebného ovlivnění již manifestních kognitivních poruch.

Problematika pozdních následků po léčbě dětských onkologických onemocnění vyžaduje komplexní multidisciplinární přístup. Vysoká četnost pozdních následků, jejich často pozdní manifestace a potencionální závažnost vyžadují celoživotní sledování a edukaci všech, kteří se vyléčili z dětské malignity.

Mimo vlastní nemocné děti a jejich rodiče je nezbytné vytváření a pravidelná aktualizace edukačních a tréninkových programů i pro lékaře, sestry, psychology a další péči poskytující pracovníky.

Tyto materiály by měly zahrnovat zejména:

- edukaci přeživších založenou na zhodnocení individuální míry rizika
- vytvoření průběžně aktualizovaných souhrnných informací o různých typech léčby včetně jejich nežádoucích účinků a souvisejících edukačních materiálů pro děti s malignitou a jejich rodiče
- sociální a psychologické intervence zvyšující odolnost po léčbě dětské malignity
- edukační programy a materiály pro samotné poskytovatele zdravotní péče – lékaře, sestry, psychology.

Na Masarykově univerzitě v Brně probíhá ve spolupráci s dalšími českými a slovenskými institucemi a onkologickými centry výzkum v oblasti kvality života chronicky nemocných dětí (4). Kvalitu života dětí a mladých dospělých po léčbě dětských malignit zkoumá náš tým v longitudinální studii „qolop“ (Quality of Life Longitudinal Study of Oncology Paediatric Patients, www.qolop.eu) v rámci Centra Masarykovy univerzity pro klinicky orientovaný výzkum kvality života (CEQOL, www.ceqol.cz).

Spolupráce praktických dětských lékařů a praktických lékařů pro dospělé s odborníky ve specializovaných onkologických centrech je nezbytná zejména pro časný záchyt a adekvátní preventivní a léčebné programy zaměřené na minimalizaci nežádoucích následků léčby v dětské onkologii a zlepšení kvality života této populace nemocných.

*Práce vznikla s podporou
GAČR 406/05/0603 (Vliv chemoterapie*

*na neurokognitivní funkce u dětí) a GAČR
406/07/1384 (Kvalita života po léčbě nádorových
onemocnění v dětském věku).*

MUDr. Tomáš Kepák

Klinika dětské onkologie FN a LF MU
Černopolská 9, 625 00 Brno
e-mail: tkepapak@fnbrno.cz

Literatura

- Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, Furstenberg CT, Guerin S, Cole B, Mott LA. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology*, 2003; 12(6): 612–619.
- Barrera M, Shaw AK, Speechley KN, Maunsell E, Pogany L. Educational and social late effects of childhood cancer and related clinical, personal, and familial characteristics. *Cancer*, 2005; 104(8): 1751–1760.
- Bearison DJ, Mulhern RK. Pediatric psychooncology. Psychological perspectives on children with cancer. Oxford University Press, 1994; ISBN13: 9780195079319.
- Blatný M, Kepák T, Vlčková I, Pilát M, Jelínek M, Navrátilová P. Kvalita života dětí po léčbě nádorového onemocnění: současné poznatky a směry výzkumu. *Psychologie a patopsychologie dětí a dospělých*, v tisku.
- Buizer AI, de Sonnevile LM, van den Heuvel-Eibrink MM, Veerman AJ. Behavioral and educational limitations after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia or Wilms tumor. *Cancer*, 2006; 106(9): 2067–2075.
- Butler RW, Hasser JK. Neurocognitive effects of treatment for childhood cancer. *Mental Retard Develop Disabil Res Rev*, 2006; 12(3): 184–189.
- De Clercq B, De Fruyt F, Koot HM, Benoit Y. Quality of life in children surviving cancer: A personality and multi-informant perspective. *Journal of Pediatric Psychology*, 2004; 29(8): 579–590.
- Eiser C, Hill JJ, Vance YH. Examining the psychological consequences of surviving childhood cancer: Systematic review as a research method in pediatric psychology. *Journal of Pediatric Psychology*, 2000; 25(6): 449–460.
- Efficace F, Osoba D, Gotay C et al. Has the quality of health-related quality of life reporting in cancer clinical trials improved over time? Towards bridging the gap with clinical decision making. *Annals of Oncology* 2007; 18(4): 775–781.
- Fialka-Moser V, Crevenna R, Korpan M, Quittan M. Cancer rehabilitation: particularly with aspects on physical impairments. *J Rehabil Med*, 2003; 35(4): 153–162.
- Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*, 2007; 297(24): 2705–2715.
- Hewitt M, Weiner SL, Simone JV, eds. National research council. Childhood cancer survivorship: improving care and quality of life. 2003. Washington, DC: Institute of Medicine.
- Kepák T, Mazánek P, Pilát M, Vlčková I, Kozák L, Jarkovský J. Polymorfismus genu pro apolipoprotein E u dětských nádorových onemocnění. Výsledky u pacientů Kliniky dětské onkologie Brno. 2007. BOD, Sborník abstrakt.
- Kreitler S, Ben Arush MW. Psychosocial aspects of pediatric oncology. John Wiley & Sons Ltd., 2004. New York. ISBN 0-471-49939-0.
- Levin T, Kissane DW. Psychooncology – the state of its development in 2006. *Eur. J. Psychiatry*, 2006; 20 (3): 183–197.
- Liberman JN, Stewart WF, Wesnes K, Troncoso J. Apolipoprotein E epsilon 4 and short-term recovery from predominantly mild brain injury. *Neurology*, 2002; 58(7): 1038–1044.
- Mennes M., Stiers P, Vandenbussche E et al. Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Ped Blood Cancer*, 2005; 44(5): 478–486.
- Merrill RM, Capocaccia R, Feuer EJ, Mariotto A. Cancer prevalence estimates based on tumour registry data in the surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Int J Epidemiol*, 2000; 29: 197–207.
- Meyers CA, Weitzner MA, Valentine AD, Levin VA. Methylphenidate therapy improves cognition, mood and function of brain tumor patients. *JCO*, 1998; 16(7): 2522–2527.
- Mladosičová B, Kaiserová E, Foltinová A (eds). Možné neskoré následky protinádorovej liečby v detstve. SAP, 2007. Bratislava, ISBN: 978-80-8095-004-0.
- Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A et al. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncology*, 2004; 5(7): 399–408.
- Mulhern RK, Palmer SL, Merchant TE et al. Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *JCO*, 2005; 23, 5511–5519.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *NEJM* 2006; 355: 1572–1582.
- Oeffinger KC, Robinson LL. Childhood cancer survivors, late effects and a new model for understanding survivorship. *JAMA*, 2007; 297(24): 2762–2764.
- Orbuch, TL, Parry, C, Chesler, M, Fritz, J, Repetto, P. Parent-child relationships and quality of life: Resilience among childhood cancer survivors. *Family Relations*, 2005; 54(2): 171–183.
- O'Shaughnessy JA. Effects of epoetin sloha on cognitive function, mood, asthenia, and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer*, 3, 2002 Suppl 3: S116–S120.
- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet*. 2004; 364: 2097–2105.
- Recklitis C, O'Leary T, Diller L. Utility of routine psychological screening in the childhood cancer survivor clinic. *Journal of Clinical Oncology*, 2003; 21(5) 787–792.
- Richard F, Amouyel P. Genetic susceptibility factors for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*, 2001; 412(1): 1–12.
- Ries, LAG, Melbert D, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004. National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007.
- Schwarz C. Health status of childhood cancer survivors. *JAMA*, 2003; 290(12): 1641–1643.
- Silvermann DL, Castellon SA, Abraham L. Abnormal regional brain metabolism in breast cancer survivors after adjuvant chemotherapy is associated with cognitive changes. *Proc Am Soc Clin Oncol*, abstr. 2003; 47(22):12.
- Spencer J. The role of cognitive remediation in childhood cancer survivors experiencing neurocognitive late effects. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2006; 23: 321–325.
- Pizzo PA, Poplack DG (eds): Principles and Practice of Pediatric Oncology, Fourth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2001; 1712 pp., ISBN 0781726581.
- Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA, Van Dam FS. Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J Clin Oncol*, 2004; 22(11): 2233–2239.
- Thompson SJ, Leigh L, Christensen R et al. Immediate neurocognitive effects of methylphenidate on learning-impaired survivors of childhood cancer. *JCO*, 2001; 19(6):1802–1808.
- Zebrack BJ, Zevon MA, Turk N et al. Psychological distress in long-term survivors of solid tumors diagnosed in childhood: a report from the childhood cancer survivor study. *Ped Blood Cancer*, 2007; 49(1): 47–51.