

NEUROKOGNITIVNE POSLEDICE LEČENJA TUMORA MOZGA NA DEČIJEM I ADOLESCENTNOM UZRASTU I MOGUĆNOSTI NEUROKOGNITIVNE REHABILITACIJE SA PRIKAZOM SLUČAJA

Tamara Klikovac

UDK: 615.218.2.09:613.83 (497.11)

Odeljenje za psihologiju,
Filozofski fakultet, Univerzitet u Beogradu,
Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Opšti cilj ovog preglednog rada, koji se bazira i na zapažanjima iz pedijatrijske psihoonkološke prakse je da ukaže na neurokognitivne posledice do kojih različiti modaliteti lečenja tumora centralnog nervnog sistema (CNS-a) na dečijem i adolescentom uzrastu dovode. Poseban cilj rada se odnosi na sagledavanje mogućnosti adekvatne neurokognitivne procene i praćenja ove populacije dece i mladih. Na osnovu procene i praćenja mogu se kreirati specifični i individualizovani modeli intervencije tj. neurokognitivne rehabilitacije za ublažavanje kratkoročnih i dugoročnih neurokognitivnih posledica lečenja tumora CNS-a. U našoj sredini pedijatrijska psihoonkologija sa posebnim fokusom na adekvatne programe procene i praćenja dece i mladih koji su lečeni od različitih tumora CNS-a je relativno nova naučna disciplina. Od 40% do 80% dece i mladih koji su se lečili od tumora CNS-a ima neurokognitivne probleme tokom i posledice nakon lečenja. Ozbiljnost i verovatnoća javljanja neurokognitivnih deficita je povezana sa uzrastom u vreme postavljanja dijagnoze i lečenja, dozom i obimom dobijene radio terapije (RT), dozom i vrstom hemio terapije, pojavom hidrocefalusa i vrstom, veličinom i lokalizacijom tumora. Najčešća neurokognitivna oštećenja su problemi sa pažnjom i koncentracijom, brzinom procesiranja i vizuelno perceptivnim veštinama, egzekutivnim funkcijama i pamćenjem. Deficit u total IQ skoru, verbalnom i neverbalnom IQ skoru, neverbalna memorija i somatosenzorno funkcionisanje takođe predstavljaju aspekte problema. IQ total skor se smanjuje za 15 do 25 jedinica.

Ključne reči: neurokognitivno, tumor, mozak, deca, neurokognitivna rehabilitacija

Engrami • vol. 39 • januar-jun 2017. • br. 1

UVOD

Tema ovog članka je razmatranje neurokognitivnih posledica lečenja različitih tumora CNS-a na dečijem i adolescentnom uzrastu. Poseban deo članka odnosi se na mogućnosti adekvatne neurokognitivne procene i uvremenjene neurokognitivne rehabilitacije posledica lečenja tumora CNS-a.

Tumori CNS-a kod dece i adolescenata predstavljaju grupu heterogenih oboljenja koja se razlikuju prema morfološkim karakteristikama, patogenezi, biološkom ponašanju, lokalizaciji i prognozi. Razvoj, unapredjenje i uvođenje u kliničku praksu multidisciplinarnog pristupa tačnije, kombinacija neurohirurških tehnika i resekcije tumora CNS-a, savremenih radioterapijskih super-voltažnih aparata i dodatne opreme za sprovođenje kranijalne, kraniospinalne konformalne radioterapije, kao i razvoj i klinička primena inovativnih hemioterapijskih lekova neosporno su doveli do značajnih rezultata lečenja na polju pedijatrijske (neuro)onkologije sa stopama dugogodišnjih kompletnih remisija – izlečenja koja se kreću u širokom rasponu od oko 10% do 50% u zavisnosti od vrste i lokalizacije tumora [1]. Tumori CNS-a su na drugom mestu po učestalosti u dečijem uzrastu posle leukemija i najčešće se javljaju od svih solidnih tumora. Međutim, 40 do 80% dece i mladih koji su lečeni od različitih malignih bolesti, a posebno deca i mladi koji su lečeni od tumora CNS-a i ALL-a (akutne limfoblastne leukemije) su zbog protokola primenjenog kombinovanog onkološkog lečenja pod visokim rizikom za razvoj različitih posledica lečenja a

posebno neurokognitivnih oštećenja koja se manifestuju i tokom i nakon završetka lečenja [2, 3].

Druga polovina 20 veka je obeležena značajnim progresom u pedijatrijskoj onkologiji, s obzirom da su 70-ih godina slučajevi izlečenja bili sporadični sa stopom preživljavanja manjom od 58%. Podaci za period između 2001 i 2007 godine pokazuju da se procenat preživljavanja od različitih oblika maligniteta u pedijatrijskoj populaciji kreće i do 82,5%. Stopa preživljavanja je najveća za akutne limfoblastne leukemije (ALL) i registruje se značajan skok u izlečenju sa 57,5% na 90,5% poslednjih 30-ak godina. Za tumore CNS-a stopa preživljavanja se povećala sa 57% na 75% [1, 4].

Interesantan je podatak da oko 26.000 osoba koje su preživele tumor CNS-a u detinjstvu i tokom adolescencije živi u SAD-u [4, 5].

U našoj zemlji godišnje od različitih malignih bolesti oboli „otprilike“ između 300 i 400 dece i adolescenata a preciznih podataka o stopi izlečenja i preživljavanja kao i podataka o dugoročnim posledicama preživelih nema s obzirom da u našoj zemlji ne postoji Nacionalni registar za praćenje stope preživljavanja dece i mladih u zavisnosti od lokalizacije maligne bolesti. Prema podacima iz štampe koji su objavljeni povodom 15.februara svetskog Dana dece obolele od različitih malignih bolesti, tokom 2016 godine u Srbiji je od nekog oblika maligniteta obolelo ukupno 334 dece i mladih od 0 do 19 godina.

Aktuelno dostupni podaci koji se odnose na broj novoobolele dece i adolescenata od različitih malignih bolesti samo u centralnoj Srbiji su podaci za

2014 godinu koji ukazuju da su najučestalije lokalizacije malignih bolesti kod dece i adolescenata u našoj zemlji limfoidne leukemije, tumori CNS-a i mijeloidne leukemije i limfomi, upravo maligne bolesti koje imaju visoke stope remisije ali i bolesti čije lečenje dovodi do najvećih neuropsiholoških posledica [6]. Od ukupno 210 dece i mladih koji su lečeni od različitih tumora mozga i praćeni u periodu od 1991-2005 godine na Institutu za onkologiju i radiologiju (od ukupnog broja lečenih i praćenih 27 je prekinulo lečenje (odluka roditelja) praćeno je ukupno 183 pacijenata i od toga 102 dece sa dijagnozom meduloblastom; 43 – astroцитom; 22 – sPNET (supratentorijalni primitivni neuroektodermalni tumori) i 16 – ependimom i od ukupnog broja praćenih 118 je imalo infratentorijalnu lokalizaciju a 65 supratentorijalnu a samo se kod ependimoma može naći i supra/infratentorijalna lokalizacija tumora. Značajan nalaz je da je petogodišnje preživljavanje lečenih od meduloblastoma 58,8%, astrocitoma 42,1%, od sPNET-a 40,5% i ependimoma 41,5% [1]. Slična studija, u kojoj je praćeno 212 dece sa različitim tumorima mozga koja je sprovedena u periodu 1995-2004 na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije pokazala je da je prosečno petogodišnje preživljavanje 55,7% (bez razlike u vezi sa polom i godinama) i sa statistički značajno boljom stopom preživljavanja kod supratentorijalnih tumora i kada je reč o histološkom tipu tumora niskogradusni astroцитomi imaju značajno duže preživljavanje u poređenju sa gliomima, ependimomima i sPNET malignim tumorima mozga dece i mladih [7].

Navedeni podaci ukazuju da je veliki procenat dece i mladih koji se nakon onkološkog lečenja tumora CNS-a suočava za različitim kako ireverzibilnim tako i reverzibilnim posledicama: hematološkim i nehematološkim (kardiološkim, nefrološkim, hepatološkim, gastrointestinalnim, endokrinološkim, neurološkim), fizičkim, socijalnim i psihološkim a pre svega neurokognitivnim posledicama [1, 8].

Vinjeta iz prakse

Posle nekoliko nedelja različitih tegoba koje je imala (problemi sa vidom, teškoće sa hodom i nestabilnost u hodu, jutarnje mučnine i povraćanja) devojčici uzrasta 5 godina je nakon neuroimaginga dijagnostikovao tumor mozga u zadnjoj lobanjskoj loži. Najverovatnije je da se radi o meduloblastomu ali dok se ne sprovede hirurška resekcija tumora i tkivo ne pošalje na pato-histološku analizu ne zna se pouzdano tip tumora. Devojčicu očekuje hirurška intervencija, 12 meseci hemoterapije i šest nedelja kraniospinalne radioterapije tj. zračenja. Roditelji su prilikom potpisivanja informativnog pristanka za sprovođenje lečenja formalno i ne previše detaljno obavešteni o mogućim i realno očekivanim posledicama koje se odnose na kognitivna oštećenja koja će se manifestovati kroz različite probleme sa učenjem i usvajanjem novih informacija, što će se odraziti na mnoge aspekte funkcionisanja devojčice na starijem uzrastu - slabije školsko postignuće, socijalne probleme i druge aspekte kvaliteta života. U trenutku lečenja roditelji su više fokusirani na izlečenje i o posledici-

cama ne razmišljaju i ne postavljaju dodatna pitanja. Nakon dve godine redovnih praćenja na jednoj od redovnih kontrola roditelji se „žale“ kako devojčica neće da uči, pruža otpor, ima teškoće sa koncentracijom („ništa ne pazi“), teško savladava početno pisanje, čitanje i brojeve i ima potrebu da se igra. Ovaj kraći uopšteni prikaz slučaja predstavlja uobičajen početak, tok lečenja i kasnije praćenje deteta sa dijagnozom tumora mozga.

Mnogo je pitanja i nedoumica koja su i pokrenula pisanje ovog članka i koja istovremeno predstavljaju i podsticaj da se o temama koje razmatra ovaj članak dalje istražuje. Šta su neurokognitivne posledice lečenja tumora mozga na dečijem uzrastu i kako se mogu precizno identifikovati i pratiti? Da li postoji mogućnost neurokognitivne rehabilitacije koja bi uticala na smanjenje ili ublažavanje očekivanih posledica? Da li je devojčici iz kraćeg prikaza slučaja moglo da se pomogne uvremenjenom neuropsihološkom procenom i kreiranjem specifičnog programa neurokognitivne rehabilitacije koji bi ublažio očekivane posledice? Ko i kada treba da radi neuropsihološku procenu i kreiranje programa kognitivne rehabilitacije? Kakva su iskustva i modeli rada u Evropi i svetu? Da li u našoj sredini postoje standardizovani neuropsihološki testovi specifični za opisanu problematiku? Da li je jedan psiholog kao član multidisciplinarnog tima na pedijatrijskim onkologijama, što je primer u našoj sredini, osposobljen i za specifične neuropsihološke procene i kreiranje programa neurokognitivne rehabilitacije i da li

za iste ima i dovoljno resursa i vremena od intervenisanja u različitim kriznim situacijama koje su učestale i koje predstavljaju fokus rada na ovakvim odeljenjima?

Dugoročne neurokognitivne posledice kod dece i mladih koju su lečeni od tumora CNS-a imaju negativan uticaj na opšti kvalitet života, na školovanje, akademsko postignuće i kasnije zaposlenje i upravo zbog toga u ovom radu biće prikazana istraživanja stranih autora koji se značajno duže i u kvantitativnom i kvalitativnom smislu više bave navedenom problematikom u poređenju sa našom sredinom [9, 10]. Američka studija CCSS (Children Cancer Survivors Study) u kojoj su godinama praćena deca i mladi lečeni od različitih tumora CNS-a je pokazala da 18% dece i mladih uzrasta između 18 i 24 godine ne završi kompletno školovanje. Deca lečena od tumora CNS-a često moraju da se školuju po specijalnom programu. Oko 70% dece kojima je dijagnoza tumora CNS-a postavljena pre uzrasta od 6 godina pohađaju specijalne edukativne programe u školama u poređenju sa 24% onih kojima je dijagnoza tumora CNS-a postavljena posle 15 godina starosti. Istraživanja Panga i sar. u okviru CCSS studije su pokazala da se 5.6% mladih odraslih koji su kao deca lečeni od tumora CNS-a ne zaposli u poređenju sa 1,2% njihovih sibliinga i da su oni u visokom riziku da nikada i ne nađu zaposlenje ili nađu jednostavnije i manje zahtevne poslove [9, 11].

Iako postoje razlike u protokolima i kombinacijama različitih modaliteta lečenja tumora CNS-a kod dece i mladih,

poznato je da terapijski modaliteti a pre svega radioterapija i intratekalna hemio terapija (terapija plasirana u intratekalni prostor i ventrikularni prostor lumbalnom punkcijom) koji se primenjuju u lečenju, imaju uticaj na deterioraciju uobičajenog razvoja mozga najmlađih pacijenata. Primena kraniospinalne radioterapije i intratekalne hemoterapije je upravo povezana sa povredama bele mase, demijelinizacijom i leukoencefalopatijom [12]. Mijelinizacija i proliferacija bele mase su veoma važni fiziološki procesi koji počinju između trećeg i četvrtog meseca gestacijskog perioda i nastavljaju dalji kontinuitet razvoja tokom detinjstva i koji omogućavaju brzu među neuronsku komunikaciju i obavljanje viših kognitivnih funkcija i upravo ovi procesi su najosetljiviji na uticaj različitih protokola i kombinovanih modaliteta lečenja tumora CNS-a na dečijem uzrastu [13]. Razvoj mozga je najintenzivniji tokom prve tri godine života, a aksonalni rast i sinaptogeneza su najaktivniji tokom ove faze rasta. Rast i razvoj mozga se usporavaju tek posle 6 godine. Maturacija mozga procenjena na osnovu mijelinizacije se nastavlja do puberteta. Kod male dece oštećenja bele mase nastala posle radioterapije dovode do ireverzibilnih neurokognitivnih promena [1, 14]. Prepoznavanje vulnerabilnosti CNS-a kod dece uz istovremene dokaze o senzitivnosti tumora mozga na radioterapiju dovelo je do uvođenja paradigme koja je vezana za odlaganje ili izbegavanje sprovođenja radioterapije kod dece mlađe od tri godine [15]. Abnormalnosti u beloj masi su povezane sa deficitom pažnje, pamćenja i brzinom obrade [16].

LOKALIZACIJA TUMORA CNS-A I NEUROKOGNITIVNE POSLEDICE

U literaturi iz pedijatrijske neuroonkologije često se nalazi sledeća podela tumora CNS-a kod dece i adolescenata:

- Supratentorijalni tumori (lobusi, veliki mozak, talamus i/ili bazalne ganglije, hipofiza/hipotalamus, prednji optički putevi, pinealna regija) (astrocitomi visokog i niskog gradusa, ependimomi, sPNET tumori)
- Sella/hijazma (kraniofaringeom, optički gliomi)
- Infratentorijalni tumori (mali mozak, moždano stablo, kičmena moždina) (meduloblastomi, astrocitomi, ependimomi, gliomi i dr.)

Gliomi, meduloblastomi, sPNET i ependimomi su zastupljeni u oko 75% svih pedijatrijskih tumora mozga i dijagnostikuju se u svim starosnim grupama ali je pik incidence između 5 i 10 godine života. U literaturi se nalazi i podatak da su infratentorijalni tumori ili tumori u zadnjoj lobanjskoj loži učestaliji u pedijatrijskoj populaciji [1, 5, 17, 18, 19].

Osnovne komplikacije intrakranijalnog tumorskog rasta povezane su sa razaranjem nervnog tkiva, spacio-kompresivnim efektom i neretko opstrukcijom likvora (hidrocefalus) i kompresijom krvnih sudova (inzult). Najčešći znaci intrakranijalnih tumora su povećani intrakranijalni pritisak (IKP) i fokalni neurološki deficit. Od početka bolesti, priroda neurološke i sistemske disfunkcije je različita a simptomi i znaci mogu biti rezultat infiltracije tumora u okolno

moždano tkivo ili posledica opstrukcije u cirkulaciji cerebrospinalne tečnosti sa povećanjem IKP. Tumori mozga uzrokuju povećanje IKP direktno infiltracijom ili kompresijom normalnih struktura CNS-a ili indirektno, opstrukcijom cirkulacije cerebrospinalne tečnosti sa posledičnim hidrocefalusom. Početni znaci povišenog intrakranijalnog pritiska su postepeni, nespecifični i nevezani za lokalizaciju opstrukcije. Kod školske dece se javlja umor, opadanje školskog postignuća, promena ponašanja, iritabilnost, somnolencija, intermitentne glavobolje, posebno jutarnje uz povraćanje i letargiju, poremećaji hoda i ravnoteže, poremećaji vida (diplopije, edem papile) [1, 5, 9, 17, 18].

Deca sa supratentorijalnim tumorima razvijaju početne simptome koji su uglavnom vezani za lokalizaciju tumora. Ako je tumor u *čeonom (frontalnom)* delu deca obično imaju lokalnu glavobolju, usporavanje pokreta suprotne ruke sve do spastičke hemiplegije, prisutno je povišenje raspoloženja, disfazija (ako je zahvaćen dominantni moždani režanj). Primarni moždani gliom i infiltrativni gliom uzrokuje obostranu hemiparezu, oštećenje IQ-a, nestabilnost raspoloženja, demenciju. U zavisnosti od veličine tumora i tačne lokalizacije mogu se javiti i kognitivni poremećaji (nepažnja, euforija, gubitak inicijative, kolebljivost, gubitak apstraktnog mišljenja, perseverativnost) i abulija (sniženje volje). Ako je tumor u *slepoočnom (temporalnom)* delu javljaju se slušne halucinacije, homonimna kvadrantanopsija, agresivno ponašanje. Akustički poremećaji (gluvoća, gubitak oštine sluha), auditivne agnozije, vestibularni poremećaji, vizuelni poreme-

ćaji (teškoće prepoznavanja nepotpunih, složenih i maskiranih slika), vizuelne halucinacije, poremećaji pamćenja (lezija levog temp.režnja – poremećaj verbalnog pamćenja; lezija desnog temp.režnja – poremećaj neverbalnog pamćenja), poremećaji učenja i usvajanja i obrade novih informacija se takođe vezuju za temporalni deo. U dominantnom režnju tumor može da uzrokuje disomniju, afaziju. Tumori *temenog lobusa (parijentalni)* uzrokuju čulne poremećaje, homonimnu hemianopsiju, poremećaje vida a kod tumora dominantnog režnja aleksiju, disfagiju i neke oblike apraksije. Somatosenzorni poremećaji, vizuospacijalna agnozija (opažanje rasporeda predmeta u prostoru), kognitivni poremećaji (organizacija i sinteza multimodalnih informacija, poremećaj konvergentnog mišljenja), narušena telesna shema (gnozija prstiju, autotopagnozija, orijentacija levo-desno), aleksija bez agrafije (ne može da čita na glas i ne razume pisani tekst), aleksija sa agrafijom (nisu u stanju da čitaju i pišu; stečena nepismenost), neraspoznavanje boja, desnostrani – teškoće u razumevanju vremenskog redosleda i pravljenje planova za budućnost; levostrani – na verbalnom planu teškoće sekvencijacije; smetnje vizuelnog prisećanja (nemoćnost prisećanja slike na datu reč); poremećaj prepoznavanja složenih, simboličkih stimulusa su poremećaji koje uzrokuju tumori parijetalnog lobusa. *Potiljačno (okcipitalno)* lokalizovani tumori uzrokuju kontralateralnu homonimnu hemianopsiju, neraspoznavanje boja, greške u proceni veličine predmeta i njihovog položaja, ispade u vidnom polju, vizuelne iluzije i halucinacije, vi-

zuelne agnozije (nesposobnost prepoznavanja i shatanja vizuelnih, senzornih i slušnih sadržaja koji su prethodno bili poznati), agnoziju boja, predmeta, vizuelna agnozija za reči, vizuospacijalna agnozija [18, 20, 21].

Obostrana kortikalna bolest može uzrokovati kortikalno slepilo. Prekid asocijativnih vlakana u prednjem delu moždane grede (corpus callosum) dovodi do grešaka izvršenja radnji levom rukom. Oštećenja splenija (mesto gde optička vlakna povezuju desni, okcipitalni lobus i levi, angularni girus) uzrokuju nemogućnost čitanja i nemogućnost raspoznavanja boja. Tumori talamusa i bazalnih ganglija uzrokuju senzorne poremećaje suprotne strane dok masivnije oštećenje bazalnih ganglija uzrokuje suprotni tremor i poremećaje pokreta slične hamibalizmu. Hormonski disbalans tj. prevremeni ili odloženi pubertet, poremećaj rasta i somnolencija mogu da ukazuju na hipotalamusno-hipofiznu disfunkciju [18, 20].

Kod infratentorijalnih tumora postoji ataksija i ispadi u funkcijama kranijalnih nerava. Početna cerebelarna disfunkcija je diskretna, uključuje nespretnost, pogoršanje rukopisa, teškoće u trčanju i skakanju i sporiji govor. *Tumori cerebelarnih hemisfera* znatno češće uzrokuju znake lateralizacije, dok centralno lokalizovani tumori dovode do povišenog intrakranijalnog pritiska. Kranijalne neuropatije tipa diplopija, strabizma, nemogućnost abdukcije jednog ili oba oka, oštećenje sluha upućuju na lokalizaciju u moždanom stablu. Tumori mezencefalona uzrokuju hidrocefalus i cerebelarne znakove. *Tumori četvrtne moždane komore* uzrokuju hidrocefalus. Sporora-

stući *tumori malog mozga* uzrokuju glavobolje, mučnine, tegobe pri hodu i ataksiju. Tumori koji brže rastu izazivaju jutarnje glavobolje, povraćanja, zanošenja i padanja pri hodu, nistagmus, vrtoglavice i poremećaje vida izazvane edemom papile. Kod dece se često može videti da glavu drže zabačenu unazad ili na stranu suprotnu od tumora što je znak unilateralne hernijacije cerebelarne tonzile u velikom foramenu. Lezije u području vermisa dovode do ataksije u hodu, a lezije u hemisferi malog mozga dovode do ataksije gornjih udova. Kod *tumora baze lobanje* često se sreću simptomi sindroma ponto-cerebelarnog dela (pareza facijalnog nerva, poremećaj dodira i osećaja lica, ataksija pri hodu, gluvoća i vestibularna disfunkcija). *Tumori selarnog i paraselarnog područja* uzrokuju hemianopsiju, ređe optičku atrofiju i slepoću ali oni mogu da potiskuju hipotalamus i treću komoru što vodi ka hidrocefalusu sa znacima povišenog IKP. Tumori hipofize dovode do poremećaja hormonske ravnoteže [18, 20, 21].

U nekoliko istraživanja nije identifikovano postojanje razlika u neurokognitivnim posledicama između supratentorijalnih i infratentorijalnih tumora i takođe nije dokazano postojanje većih oštećenja kod tumora lokalizovanih u zadnjoj lobanjskoj loži [17]. U istraživanju Patela i saradnika je dobijeno da veća neurokognitivna i bihevioralna oštećenja i posledice imaju deca koji su imala infratentorijalne tumore [22]. Pažnja, pamćenje i čitanje su značajnije oštećeni kod infratentorijalnih tumora. U obe grupe identifikovani su deficiti u kognitivnoj efikasnosti (brzina obrade), poremećaji

verbalnog učenja/pamćenja i neverbalna inteligencija [17, 22].

Istraživanja su takođe pokazala da deca sa dijagnozom astrocitoma na malom mozgu, izvan procene opšteg IQ-a pokazuju specifična oštećenja u brzini obrade informacija, pažnji, egzekutivnim funkcijama, pamćenju i vizuospacijalnim veštinama. Kod supratentorijalnih tumora su češći epi napadi, hemiplegia i deficiti u oko-ruka koordinaciji a kod infratentorijalnih tumora se značajno češće sreću problemi sa ravnotežom i ataksija [9, 11, 16]. U starijim radovima se naglašava da tumori lokalizovani u desnoj ili levoj hemisferi izazivaju najveća kognitivna oštećenja. Lezije u levoj hemisferi su više povezane sa verbalnim i jezičkim deficitima a u desnoj sa vizuelno perceptivnim deficitima [23]. Tumori u hemisferama izazivaju značajno niže IQ skorove u poređenju sa tumorima lociranim u trećoj i četvrtoj komori iako deca sa tumorima u četvrtoj komori pokazuju smanjenje u IQ-u tokom vremena [9, 11].

NEUROKOGNITIVNE POSLEDICE TUMORA CNS-A KOD DECE I MLADIH

Faktori koji utiču na prirodu i težinu neurokognitivnih posledica koje imaju deca koja su lečena od različitih tumora CNS-a su: tip i lokalizacija tumora (manje analizirano u literaturi koja se odnosi na neuropsihološke posledice), specifičnost tretmana i kombinovanja modaliteta onkološkog lečenja [24], post-hirurške komplikacije [25, 26], radioterapija [1, 10, 27, 28, 29] i uzrast deteta tokom sprovođenja kombinovanog on-

kološkog lečenja [1, 12, 29]. Iako postoje različite vrste i lokalizacije tumora CNS-a kod dece i mladih, u najvećem broju sprovedenih istraživanja za sve lokalizacije potvrđen je značajan deficit u opštem intelektualnom funkcionisanju [2, 27, 16, 30]. Meta analiza 39 istraživanja koja su se bavila neurokognitivnim posledicama lečenja tumora CNS-a na dečijem i adolescentnom uzrastu je pokazala postojanje od srednjeg do visokog deficita u opštem IQ, verbalnom i neverbalnom IQ [10]. Hirurška resekcija tumora mozga, u zavisnosti od mesta lokalizacije tumora i veličine tumora, može da ima uticaja na neurokognitivno funkcionisanje preko uticaja na različite važne funkcije - koordinaciju, jezik tj. govor, pamćenje, pažnju i različite više kognitivne funkcije a posebno egzekutivne funkcije (premeštanje, ažuriranje, inhibicija) [31]. Post-hirurške posledice (VP shunt-ventriculoperitoneal shunt za hidrocephalus; cerebelarni mitizam) su značajni faktori koji utiču na razvoj neurokognitivnih posledica. U jednom istraživanju su upoređivane neurokognitivne posledice kod dve grupe dece sa meduloblastomima (sa i bez ugrađenog VP šanta) i pokazalo se da deca sa ugrađenim VP šantom imaju značajno niži IQ, neverbalne veštine i akademsko postignuće u poređenju sa vršnjacima bez ugrađenog VP šanta [25, 26]. Istraživanje Palmera je pokazalo da deca sa meduloblastomom koja su razvila sindrom cerebelarnog mituzma kao posledicu hirurške resekcije tumora, imaju značajno lošija postignuća u merenju pažnje, brzini procesiranja, radnoj memoriji, egzekutivnim funkcijama i akademskim veštinama 12 meseci nakon

postavljanja dijagnoze sindroma mutizma [26, 30, 31]. Deca i mladi, lečeni od tumora CNS-a pokazuju neurokognitivne deficite koji se ispoljavaju u ključnim kognitivnim funkcijama uključujući radnu memoriju [32], egzekutivne funkcije [29, 32-37], brzinu procesiranja [36], verbalnu memoriju [37] i pažnju i pamćenje [38-40]. Različite studije su takođe pokazale slične deficite u verbalnom pamćenju, korišćenju jezika i verbalizaciji, vizuo-spacijalnim veštinama i pažnji [10, 16]. Istraživanje Mabota je pokazalo da deca sa tumorima zadnje lobanjske lože (posterior fossa tumors) koja su lečena sa ili bez kraniospinalne radioterapije pokazuju značajno smanjenje u sposobnosti selektivne pažnje ali da deca koja su imala kraniospinalnu radioterapiju pokazuju mnogo veći deficit [39].

Najviše istraživanja je urađeno u vezi sa neurokognitivnim posledicama RT i uticaja uzrasta u vreme sprovođenja terapije. Neurokognitivna oštećenja su u obrnutoj korelaciji sa uzrastom u vreme RT, a u direktnoj korelaciji sa lokalizacijom iradijacionog volumena (supratentorijalna) i radijacionom dozom [2, 12, 27, 29, 30]. Nekoliko istraživanja je pokazalo da deca koja su lečena kranijalnom radioterapijom na mlađem uzrastu (manje vremena za proces mijelinizacije) imaju značajno redukovani volumen bele mase u odrasloj dobi [33, 34]. Redukcija volumena bele mase je povezana funkcionisanjem pažnje [30], radnom memorijom [29], generalnim IQ i verbalnim i neverbalnim rezonovanjem [12]. Mulhern i sar. su kroz seriju istraživanja u kojima su koristili MR za snimanje volumena bele mase

kode dece i mladih, istakli povezanost između uzrasta na kojem se sprovodila radioterapija, volumena bele mase, IQ i pokazatelja funkcionisanja pažnje sa zaključkom da je sa mlađim uzrastom deteta tokom lečenja redukcija volumena bele mase veća i samim tim su neuropsihološke posledice teže i brojnije [12, 30]. Radijacija celog mozga sa ukupnim dozama od 30-36Gy kod male dece doводи do teških intelektualnih oštećenja sa medijanom skora IQ od 60 do 65 u periodu 5 do 7 godina posle radioterapije [27, 30]. U nekoliko longitudinalnih istraživanja u kojima su praćena deca koja su lečena od meduloblastoma (kombinacijom hirurške resekcije, kraniospinalne RT i hemioterapije) je pokazano značajno i kontinuirano opadanje u IQ tokom vremena i to otprilike 2.5 IQ količnika godišnje [16, 41]. Deca koja su bila mlađa u vreme sprovođenja RT pokazuju neposredno smanjenje u IQ (posebno tokom prve godine nakon radioterapije) što se nastavlja dalje tokom vremena, dok starija deca nisu pokazivala opadanje u IQ do otprilike dve godine nakon završenog tretmana [41]. Ovaj nalaz sugerise da starija deca koja su lečena i kraniospinalnom RT ne gube prethodno naučene veštine i usvojene informacije ali imaju teškoća u usvajanju novih znanja i veština na očekivan način što se odražava na njihovo slabije akademsko postignuće i teškoće u socijalnom funkcionisanju u grupi vršnjaka zbog slabijih socijalnih veština i socijalnog povlačenja [42, 43]. Sličan nalaz je dobijen u nekoliko novijih longitudinalnih istraživanja koja su pokazala postojanje smanjenja generalnog IQ za 1.5 do 2 količnika godišnje u periodu do 5 godina nakon

sprovedene radioterapije [44-46]. Konvencionalna doza kraniospinalne RT (55 Gy) ima za posledicu viši nivo kognitivnih oštećenja i značajnu deterioraciju u opštem IQ-u tokom vremena, a u nekim slučajevima to je i do 25 IQ jedinica. Sniženje IQ-a za 25 jedinica se registruje u grupi dece i mladih koji su imali kraniospinalnu i RT celog mozga dok se kod parcijalne ili fokusirane radioterapije registruje opadanje IQ-a za 6 do 12 jedinica. 25% do 50% dece lečene od tumora CNS-a ima IQ manji od 80 (čak i godinama posle završetka lečenja). Neurokognitivne funkcije koje su osetljive na doze RT su brzina procesiranja, verbalno rezonovanje i pamćenje, vizuelna percepcija, jezik i akademsko postignuće. Levi temporalni režanj je podložan propadanju kada se taj deo zrači većim dozama zračenja kao i kada se zrači ceo mozak i supratentorijalni deo (45Gy) što je povezano sa lošijim intelektualnim funkcionisanjem [47]

NEUROKOGNITIVNA PROCENA

Američka Akademija za pedijatriju i Grupa za pedijatrijsku onkologiju (COG - Children Oncology Group) pored ostalih standarda, propisali su i standard vezan za obaveznu neuropsihološku procenu i praćenje dece i mladih koji se leče od tumora CNS-a. Neuropsihološka procena prema navedenim preporukama podrazumeva procenu inteligencije, brzinu procesiranja, akademsko postignuće, pamćenje, pažnju i koncentraciju, vizuo-motornu i vizuo-spacijalnu organizaciju, verbalnu fluentnost, egzekutivne funkcije i planiranje (2). Cilj neuropsihološke procene je utvr-

đivanje neurokognitivnih deficita zbog organizovanja neurokognitivne rehabilitacije kroz individualne programe intervencija, zatim specifične edukativne planove i eventualno primenu hitnih intervencija koje podrazumevaju i uključivanje psihofarmaka (na primer methylphenidate) [16, 48]. U nekoliko studija je ispitivana efikasnost farmakoloških stimulansa u unapređenju neurokognitivnih funkcija kod dece lečene od tumora CNS-a. Kastelino i Smitson su dokazali napredak u pažnji, brzini obrade i kognitivnoj fleksibilnosti kod dece koja su lečena od tumora CNS-a korišćenjem psihostimulansa methylphenidate [49, 50].

Rana detekcija u deterioraciji neuropsihološkog funkcionisanja vodi i ranijim intervencijama koje mogu da smanje očekivane posledice i poremećaje. Korist od neuropsihološkog praćenja dece tokom sprovođenja protokola onkološkog lečenja za tumore CNS-a je sa jedne strane, mogućnost informisanja tima o ovom aspektu funkcionisanja a sa druge strane obavljanje pravovremene trijaže dece čiji rezultati na testu sugerišu redukovano kognitivno funkcionisanje sa tendencijom progresivnog pogoršanja je osnova za pravljenje plana intervenisanja tj.kognitivne rehabilitacije sa ciljem ublažavanja neminovnih, očekivanih oštećenja. Pored uobičajenih dijagnostičkih metoda (MRI i CT) neophodno je da neuropsihološka evaluacija i praćenje bude obavezni deo skrininga jer neuropsihološka procena pruža sofisticirane i individualizovane podatke o kognitivnom funkcionisanju i potencijalnim problemima koji postoje ili koji će se pod uticajem lečenja kasnije razviti

i bitno narušiti uobičajeno neurokognitivno funkcionisanje deteta a samim tim i akademsko i socijalno funkcionisanje [48]. Plan intervenisanja podrazumeva kognitivne vežbe i zadatke koji se baziraju na rezultatima neuropsihološkog testiranja (uzimaju se u obzir naložiji rezultati i najsporiji odgovori). Takođe, deo plana su i akcije i zadaci koji podstiču akademsku i socijalnu reintegraciju dece po završetku onkološkog lečenja [51]. Preporuka COG grupe je da standardizovane i kratke baterije neuropsihološke procene budu implementirane u pedijatrijske onkološke protokole a samim tim i primenljive i dostupne u pedijatrijskim onkološkim centrima u kojima se leče i prate deca i mladi jer postojeće skale za procenu dečije inteligencije samo su u pojedinim subskalama primerene za ovu specifičnu vrstu neuropsihološke procene [16, 48, 51]. Primer takve baterije je The Childhood Cancer Survivor Study Neurocognitive Questionnaire koja predstavlja brzi neuropsihološki skrining koji pravi dobru selekciju dece i mladih za dalja i detaljnija neuropsihološka testiranja i programe rehabilitacije [52].

NEUROKOGNITIVNA REHABILITACIJA

Rehabilitacija dece i adolescenata nakon lečenja tumora CNS-a a neurokognitivna rehabilitacija posebno, iziskuje angažovanje i multidisciplinarnu saradnju velikog broja stručnjaka (specijaliste pedijatrijske rehabilitacije, radne terapeute, fizioterapeute, logopede, nutricioniste, sestre specijalizovane za pedijatrijsku rehabilitaciju, kliničke psihologe,

neuropsihologe, socijalne radnike, učitelje i nastavnike) koji timski procenjuju stepen oštećenja na individualnom nivou sa različitih aspekata i prave program oporavka koji rezultira opštim programom rehabilitacije i specifičnim programom neurokognitivne rehabilitacije [52, 53].

Standard u svetu je da se pored neuropsihološke procene i praćenja kako tokom kombinovanog onkološkog lečenja a posebno nakon završetka kombinovanog onkološkog lečenja adekvatnim neuropsihološkim instrumentima, kreiraju i sprovode programi neurokognitivne rehabilitacije ili programi kognitivne sanacije (CRP - Cognitive remediation program) [16, 53]. CRP programi su prvobitno nastali u kliničkom radu sa odraslima i decom koji su preživeli povrede mozga kao podrška njihovom postepenom oporavku i unapređenju kognitivnog funkcionisanja u različitim domenima funkcionisanja [53]. CRP su prilagođeni deci i mladima koji su se lečili od tumora CNS-a i uglavnom se baziraju na različitim kompjuterskim animacijama i aplikacijama koje liče na kompjuterske igrice ali je fokus na specifičnim kognitivnim veštinama (uvežbavanje matematičkih veština, pamćenja, vežbe fokusiranja selektivne pažnje, rešavanja problema, brzina reagovanja i sl.). Butler i sar., su dokazali da je grupa dece koja je prošla prilagođen CRP program obuke pokazala značajan napredak u akademskom uspehu, korišćenju meta-kognitivnih strategija i fokusiranju pažnje [54]. Primer jednog neurokognitivnog rehabilitacionog programa je COGMED RM, kompjuterski program napravljen prema uzrastu i različitim kognitivnim

problemima sa kojima se deca suočavaju da kroz zanimljive igre i rešavanje problema unapređuju i kognitivno funkcionisanje (pažnju, pamćenje, egzekutivne funkcije) [55]. Novije pilot studije efikasnosti kompjuterizovanih neurokognitivnih rehabilitacionih programa (COGMED RM i LUMOS LAMBS) je pokazala napredak u nekoliko pojedinačnih neurokognitivnih funkcija (pažnja, pamćenje, veštine vizuelnog procesiranja) ali se ne može govoriti i o generalizaciji napretka na akademski uspeh i postignuće [56, 57].

Edukacija roditelja dece lečene od tumora CNS-a u vezi sa tehnikama uspešnog učenja koje mogu da primene u individualnom radu sa decom značajno utiče na poboljšanje kasnijeg školskog uspeha kod lečene dece [58]. Adekvatna i uvremenjena neuropsihološka procena, praćenje i neurokognitivna rehabilitacija su od značaja i za školski uspeh i postignuće dece i mladih lečenih od tumora CNS-a.

ZAKLJUČAK

U našoj sredini pedijatrijska psihoonkologija sa posebnim fokusom na adekvatne programe neuropsihološke pro-

cene i praćenja dece i mladih koji se leče ili su lečeni od različitih tumora CNS-a je relativno nova naučna disciplina. Nema teorijskih i istraživačkih radova u našoj zemlji iz ove oblasti a samim tim ni praksa procene, redovnih praćenja i implementiranja neurokognitivne rehabilitacije dece i mladih sa ovim specifičnim problemima nije razvijena u poređenju sa svetskim standardima i iskustvima.

Uzimajući u obzir razmatrane teme za našu sredinu je pored prepoznavanja neurokognitivnih posledica sa kojima se suočavaju deca i adolescenti tokom i nakon onkološkog lečenja tumora CNS-a važno i sistemsko uvođenje svetskih standarda u vezi sa neuropsihološkom procenom tačnije sistemsko definisanje ko, u kojim intervalima i kojim standardizovanim instrumentima treba da obavlja neuropsihološku procenu i da kreira individualne programe neurokognitivne rehabilitacije i praćenja. Ovakav pristup i rešavanje pomenutih praktičnih pitanja bi podstakao i brojna istraživanja i kreiranje modela korisne prakse u ublažavanju neurokognitivnih posledica sa kojima se suočavaju deca i mladi lečeni od tumora CNS-a i organizovanju neurorehabilitacionih programa.

NEURO-COGNITIVE SEQUELAE OF THE TREATMENT OF BRAIN TUMORS AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS, AND THE POSSIBILITIES FOR NEURO-REHABILITATION WITH A CASE REPORT

Tamara Klikovac

Department of Psychology, Faculty of Philosophy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Summary

The overall objective of this paper, which is based on observations from the pediatric psycho-oncology practice, is to show/indicate the neurocognitive consequences from various modalities of treatment for tumours in the central nervous system among children and adolescents. In particular, the aim of this work is to explore the possibilities for an adequate neurocognitive assesment and monitoring of these children and young people. Based on the assesment and follow-ups, specific and individualized models of interevntions and cognitive rehabilitation can be created to minimize short and long-term neurocognitive consequences of the treatment for CNS tumors. In our context, pediatric psycho-oncology with a specific focus on adequate programs of assesment and follow-up of children and young people who are treated for various CNS is a relatively new scientific discipline. Between 40% and 80% of pediatric CNS tumor survivors report neurocognitive problems during and after the treatment. Severity and probability of neurocognitive deficits are related to age at diagnosis and treatment, dose and volume of radiation given, dose and type of chemotherapy, hydrocephalus, and tumor type, size and location. The most common neurocognitive impairments are problems with attention and concentration, processing speed and visual perceptual skills, executive function, and memory. Deficits in total score intelligence quotient, verbal intelligence quotient, performance intelligence quotient, nonverbal memory and somatosensory functioning have also been reported. Intelligence quotient total scores have been shown to decrease as much as 15–25 points from baseline.

Key words: neurocognitive, tumors, brain, children, neurocognitive rehabilitation

Engrami • vol. 39 • januar-jun 2017. • br. 1

Literatura / Bibliography

1. Bekić Z. Procena efikasnosti hemioterapijskih režima i značaj faktora prognoze u multidisciplinarnom lečenju tumora mozga kod dece. Odbranjena doktorska teza, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; 2008.
2. Mulhern RK, Palmer SL. Neurocognitive late effects in pediatric cancer. *Curr Probl Cancer* 2003; 27:177-97.
3. Hewitt M, Weiner P, Simone JV. Childhood cancer survivorship: Improving care and quality of life. Washington, DC: National Academies Press, 2003.
4. Howlader N. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2011.
5. Quick References for Pediatric Oncology Clinicians: The Psychiatric and Psychological Dimensions of Pediatric Cancer Symptom Management. Charlottesville, USA. American Cancer Society; 2009.
6. Incidenca i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji za 2014 god. Institut za zaštitu zdravlja Srbije Dr.Milan Jovanović Batut. Beograd, Centar za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti; 2014.
7. Nikitović M, Golubičić I, Borojević N, Pekmezović T, Grujičić D, Plešinac-Karapandžić V. Tumori mozga kod dece - dijagnostika i terapija. *Acta Chirurgica Yugoslavica* 2009; 4:19-24.
8. Klikovac T. Psihološke reakcije dece i adolescenata na malignu bolest i lečenje – procena i podrška. Odbranjena doktorska teza. Univerzitet u Beogradu. Filozofski fakultet; 2013.
9. Abrams AN, Muriel AC, Wiener L, editors. Pediatric Psychosocial Oncology: Textbook for Multidisciplinary Care. New York. Springer; 2017. p.154-74.
10. Robinson KE. A quantitative meta-analysis of neurocognitive sequelae in survivors of pediatric brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:525-31.
11. Gupta N, Banerjee A, Haas-Kogan DA, editors. Pediatric CNS Tumors. New York. Springer; 2017
12. Mulhern RK. Risks of young age for selected neuro-cognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss. *J Clin Oncology* 2001; 19:472-79.
13. Reddick WE. A typical white matter volume development in children following craniospinal irradiation. *J Neurooncol* 2005; 7:12-9.
14. Reddick WE. Subtle white matter volume differences in children treated for medulloblastoma with conventional or reduced dose craniospinal irradiation. *Magn Reson Imaging* 2000; 18:787-93.
15. Stocks H, Abell K, Morrall M. The late effects of paediatric brain tumors. *J Paediatr Psychol* 2012; 25:202-04
16. Hocking M, Alderfer M. Neuropsychological sequelae of childhood cancer. In: Kreitler S, Ben-Arush MW, Martin A, editors. Pediatric psycho-oncology – psychological aspects and clinical interventions. John Wiley & Sons; 2012. p.177-86.
17. Walsh KS. Neuropsychological Effects of pediatric brain tumors and associated treatment. In: Mucci GA, Torno LR, editors. Handbook of Long Term Care of The Childhood Cancer. New York, London. Springer; 2015. p.249-62.
18. Keating RF, Goodrich JT, Packer RJ, editors. Tumors of the Pediatric Central Nervous System. New York. Thieme Medical Publishers; 2013.
19. Psychology and Cancer. In: Cordella M, Poiani A. Behavioural Oncology - Psychological, Communicative and Social Dimensions. New York. Springer; 2014. p.80-223.
20. Tumori središnjega živčanog sustava. U: Konja J. Pedijatrijska onkologija. Zagreb. Medicinska naklada: 2009. p.22-44.

21. Pavlović MD. Neurologija, bihevioralna neurologija i neuropsihologija. Beograd. Orion Art: 2012.
22. Patel K , Mullins A, O'Neil H, Wilson K. Neuropsychological differences between survivors of supratentorial and infratentorial brain tumours. *J of Intellect Disab Research* 2011; 55: 30–40.
23. Ellenberg L, McComb J, Siegel S, Stowe S. Factors affecting intellectual outcome in pediatric brain tumor patients. *Neurosurgery* 1987; 21: 638–44.
24. Turner CD. Late effects of therapy for pediatric brain tumor survivors. *J Child Neuro* 2009; 24:1455-63.
25. Hardy KK. Hydrocephalus as a possible additional contributor to cognitive outcome in survivors of pediatric medulloblastoma. *Psycho-Oncology* 2008; 17:1157-61.
26. Palmer SL. Neurocognitive outcome 12 months following cerebellar mutism syndrome in pediatric patients with medulloblastoma. *J Neurooncol* 2010; 12:1311-17.
27. Mulhern RK, Butler RW. Neurocognitive sequelae of childhood cancers and their treatment. *J Pediatr Rehabil Med* 2004; 7:1-14.
28. Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol* 2000; 54:241-57.
29. Mulhern RK. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumors in childhood. *Lancet Oncol* 2004;5:399-08.
30. Mulhern RK, White HA, Glass JO et al. Attention functioning and white matter integrity among survivors of malignant brain tumors of childhood. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10:180-9.
31. Askins MA, Moore BD. Preventing neurocognitive late effects in childhood cancer survivors. *J Child Neurol* 2008; 23:1160-71
32. Callu D. Cognitive and academic outcome after benign or malignant cerebellar tumor in children. *Cogn Behav Neurol* 2009; 22:270-78
33. Reddick WE. A typical white matter volume development in children following craniospinal irradiation. *J Neurooncol* 2005; 7:12-9.
34. Reddick WE. Subtle white matter volume differences in children treated for medulloblastoma with conventional or reduced dose craniospinal irradiation. *Magn Reson Imaging* 2000;18:787-93.
35. Spiegler B. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol* 2004; 22:706-13.
36. Mabbott DJ. Core neurocognitive functions in children treated for posterior fossa tumors. *Neuropsychology* 2008; 22:159-68.
37. Nagel BJ. Early patterns of verbal memory impairment in children treated for medulloblastoma. *Neuropsychology* 2006; 20:105-12.
38. Kiehna EN. Changes in attentional performance of children and young adults with localized primary brain tumors after conformal radiation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24:5283-290.
39. Mabbot DJ. The effects of treatment for posterior fossa brain tumors on selective attention. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15:205-16.
40. Reeves C. Attentional and memory functioning among pediatric patients with medulloblastoma. *J Ped Psychol* 2006; 31:272-80.
41. Palmer SL. Predicting intellectual outcome among children treated with 35-40 Gy craniospinal irradiation for medulloblastoma. *Neuropsychology* 2003; 17:548-55.
42. Palmer SL. Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: A longitudinal analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19:2302-08.
43. Moyer KH, Willard VW, Gross AM et al. The impact of attention on social functioning in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia and brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59:1290-5.
44. Annett R, Patel S, Phipps S. Monitoring and Assessment of Neuropsychological Outcomes as a Standard of Care in Pediatric Oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62:13–17.

45. Palmer SL, Armstrong C, Onar-Thomas A et al. Processing speed, attention, and working memory after treatment for medulloblastoma: An international, prospective, and longitudinal study. *J Clin Oncol* 2013; 31:3494–3500.
46. Shortman RI, Lewis SP, Penn A, et al. Cognitive function in children with brain tumors in the first year after diagnosis compared to healthy matched controls. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:464–472.
47. Merchant TE, Conklin HM, Wu S, Lustig RH, Xiong X. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine and hearing deficits. *J Clin Oncol* 2009; 27:3691–3697.
48. Nathan PC. Guidelines for identification of, advocacy for and interventions in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer: a report from the Children's Oncology Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161:798-06.
49. Castellino SM, Tooze JA, Flowers L, Hill DF, McMullen KP, Shaw EG, Parsons SK. Toxicity and efficacy of the acetylcholinesterase (AChE) inhibitor donepezil in childhood brain tumor survivors: a pilot study. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59:540– 547.
50. Smithson EF, Phillips R, Harvey DW, Morrall MC. The use of stimulant medication to improve neurocognitive and learning outcomes in children diagnosed with brain tumours: a systematic review. *Eur J Cancer* 2013; 49:3029–3040.
51. Walsh K, Noll R, Annett R et al. Standard of care for neuropsychological monitoring in pediatric neuro-oncology lessons from the Children's Oncology Group (COG). *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:191-95.
52. Krull KR. Reliability and validity of the Childhood cancer survivor study neurocognitive questionnaire. *Cancer* 2008; 113:2188-97.
53. Scheinberg AM. Rehabilitation for children with posterior fossa tumors. In: Ozek M, Cinalli G, Maixner W, Sainte-Rose C, editors. *Posterior Fossa Tumors in Children*. Springer International Publishing Switzerland 2015.p.907-17.
54. Butler RW. A multicenter, randomized clinical trial of a cognitive remediation program for childhood survivors of a pediatric malignancy. *J Consult Clin Psychol* 2008; 76:367-78.
55. Hardy KK, Willard VW, Bonner M. Computerized cognitive training in survivors of childhood cancer: a pilot study. *J Ped Oncol Nurs* 2011;28:27-33.
56. Hardy KK, Willard VW, Allen TM, Bonner MJ. Working memory training in survivors of pediatric cancer: a randomized pilot study. *Psychooncology* 2013; 22:1856–1865.
57. Kesler SR, Lacayo NJ, Jo B. A pilot study of an online cognitive rehabilitation program for executive function skills in children with cancer-related brain injury. *Brain Inj* 2011; 25(1):101–112.
58. Patel SK, Ross P, Cuevas M et al. Parent directed intervention for children with cancer-related neurobehavioral late effects: A randomized pilot study. *J Pediatr Psychol* 2014; 39:1013–1027.

Tamara Klikovac
 Filozofski fakultet
 Odeljenje za psihologiju
 Ćika Ljubina 18-20, 11 000 Beograd
 Tel: 011 3206 155
 E-mail: tklikova@f.bg.ac.rs