

SEQUELAS NEUROCOGNITIVAS EM CRIANÇAS COM TUMORES CEREBRAIS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Magda Oliveira, Susana Almeida & Eunice Silva

Psicólogas. Serviço de Psico-Oncologia. Instituto Português de Oncologia do Porto
Francisco Gentil, E.P.E. (IPO – Porto) – Portugal.

RESUMO: O sucesso das intervenções médicas no decorrer das três últimas décadas permitiu um aumento do número de sobreviventes na pediatria oncológica. Este facto levou ao confronto com novas questões relacionadas com a qualidade de vida e com a taxa de eficácia das intervenções implementadas atendendo às dinâmicas custo-benefício a curto, médio e longo prazo para cada criança. Os estudos têm demonstrado que um quarto a dois terços dos sobreviventes de cancro infantil experienciam efeitos tardios nefastos (entre os quais neurocognitivos), moderados ou severos, em consequência da doença e intervenções terapêuticas, muitos dos quais poderão ser identificados apenas alguns anos mais tarde. O objectivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura com sistematização dos dados produzidos no domínio das sequelas neurocognitivas resultantes da doença e tratamentos, identificadas e caracterizadas em crianças diagnosticadas com tumores cerebrais. Os resultados da pesquisa efectuada através do cruzamento dos descritores definidos, conduziram à identificação de 13 artigos elegíveis publicados entre os anos de 2003 e 2007. A partir da análise dos referidos artigos constataram-se: (a) alterações neurocognitivas resultantes quer do próprio tumor, quer da acção da cirurgia, radioterapia cerebral e/ou da quimioterapia e, (b) a existência de variáveis mediadoras da natureza, intensidade e extensão das lesões detectadas. Todavia, apesar do crescente interesse no estudo das sequelas neurocognitivas em crianças com tumores cerebrais nos últimos anos, é importante que se continuem a desenvolver estudos com menos limitações metodológicas que tragam novos contributos na área, e que implementem projectos de avaliação e reabilitação neurocognitiva nos serviços de saúde, com o objectivo de minimizar os défices e promover uma melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: Efeitos tardios, Neurocognitivo, Pediatria, Sequelas, Tumor cerebral.

NEUROCOGNITIVE SEQUELAE IN CHILDREN WITH BRAIN TUMOURS: A REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT: The success of medical interventions during the past three decades allowed an improvement in the survival rates of pediatric cancer. This fact has brought more attention to new issues related to quality of life, as well as to the range of effectiveness of the implemented interventions. These ones obey to the cost-benefit dynamics, at short, medium and long-term, for each child. Studies have been demonstrating that approximately one quarter to two thirds of survivors of childhood cancer experience moderate to severe life-threatening late effects (between them, the neurocognitive ones), which are a consequence of the disease and of the therapeutic

interventions, and most of which can only be identified a few years later. The aim of this paper is to proceed to a review of the literature and systematization of the outcomes produced in the field of neurocognitive sequelae resulting from disease and treatments in children diagnosed with brain tumours. The results of the research made by the cross of the major descriptors defined, conducted to the identification of 13 published articles between the years of 2003 and 2007. Having the analysis of these articles as starting point, it was concluded that: (a) neurocognitive alterations may result from the tumour itself, the surgery, the cerebral radiotherapy and/or chemotherapy, and (b) there are variables mediating the nature, intensity and extension of the detected deficits. However, despite the growing interest in the study of neurocognitive sequelae in children with brain tumors in recent years, it is important to continue to develop studies with fewer methodological limitations that bring new contributions to the area, and to implement projects for evaluation and neurocognitive rehabilitation in health services to minimize the deficits and promote a better overall quality of life.

Keywords: Brain tumour, Late effects, Neurocognitive, Pediatrics, Sequelae.

Recebido em 05 de Janeiro de 2009/ Aceite em 21 de Janeiro de 2010

O aumento da taxa de sobrevivência no cancro infantil nos últimos 30 anos tem conduzido a uma maior atenção sobre a qualidade de vida, as implicações biopsiossociais e os efeitos tardios consequentes da doença e tratamentos nos sobreviventes.

Estas complicações a médio e longo prazo nos sobreviventes de cancro infantil podem ter implicações de diferente natureza, nomeadamente no crescimento e desenvolvimento da criança, nas funções cardiopulmonares, na regulação endócrina, nas funções renais e gastrointestinais, na configuração musculoesquelética e nas funções cognitivas (Bhatia & Landier, 2005). Neste trabalho serão abordadas, através de uma revisão da literatura, aquelas que se referem aos défices neurocognitivos evidenciados em crianças diagnosticadas com tumores cerebrais, visando-se a sua caracterização ao nível dos diferentes domínios cognitivos, natureza, extensão e intensidade com que se manifestam.

As disfunções cognitivas nos pacientes pediátricos oncológicos merecem cada vez mais uma atenção particular, na medida em que quer o diagnóstico quer os tratamentos subsequentes podem ter um impacto bastante negativo na funcionalidade e autonomia da criança ou adolescente e nas percepções parentais acerca das implicações da realidade da doença (Walch, Ahles, & Saykin, 1998).

Inúmeros estudos têm sido desenvolvidos na tentativa de dar resposta à necessidade de determinar qual a natureza e extensão do declínio das competências neuropsicológicas que derivam da doença, da cirurgia, da realização de quimioterapia de actuação sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) (Espy et al., 2001), da radioterapia ou da combinação das duas últimas. Tem sido também estudada a eficácia de diferentes programas de reabilitação cognitiva nas crianças com tumores cerebrais (Bergeron, 2002; Karraker, 2006).

No caso específico dos tumores cerebrais, independentemente da localização ou histologia do tumor, as crianças sobreviventes podem apresentar défices intelec-

tuais, mesmo quando não há malignidade e a necessidade de intervenção terapêutica é reduzida (Ris, Packer, Goldwein, Jones-Wallace, & Boyett, 2001). Todavia, quando se confirma a malignidade, estamos na presença de um acréscimo dos factores de risco resultantes das complicações neurológicas potenciais destes cancros e da neurotoxicidade dos tratamentos implementados (Walch et al., 1998).

Os diferentes trabalhos que têm vindo a ser desenvolvidos têm contribuído com dados que corroboram a interacção de múltiplos factores, sendo que os défices evidenciados resultam do produto desta inter-influência. Algumas das variáveis que têm vindo a ser alvo de maior atenção e consenso enquanto potenciadoras de risco são as seguintes: a histologia e localização do tumor, o tipo de tratamentos (cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia), a dosagem dos mesmos, a hidrocefalia, as complicações pós-operatórias e outros dados clínicos, o sexo, a idade ao diagnóstico, a extensão das lesões e o hiato de tempo entre o diagnóstico e as avaliações neuropsicológicas (Bhatia & Landier, 2005; Grill, Kieffer, & Kalifa, 2003; Mulhern, Crisco, & Kun, 1983; Mulhern, Merchant, Gajjar, Reddick, & Kun, 2004).

HISTOLOGIA E LOCALIZAÇÃO DO TUMOR

A clarificação da relação entre a localização neuroanatômica das lesões cerebrais e as incapacidades subsequentes é uma das áreas de investigação mais proeminentes em neuropsicologia (Mulhern et al., 1983).

Os tumores cerebrais são tradicionalmente divididos em duas classes gerais: os supratentoriais e os infratentoriais, de acordo com a sua localização face ao *tentorium* (membrana que separa o cerebelo e tronco cerebral dos hemisférios cerebrais) (Mulhern et al., 1983).

Os sintomas dos tumores infratentoriais estão frequentemente relacionados com a hidrocefalia, na medida em que se verifica uma obstrução do fluído cerebrospinal, o que por sua vez pode provocar cefaleias matinais, náuseas, vômitos, ataxia, diplopia, alterações de personalidade e comportamentais, diminuição do rendimento escolar, entre outros. Por sua vez, os tumores supratentoriais estão mais associados a défices neurológicos focais, tais como hemiparésia, distúrbios visuais secundários à compressão dos nervos ópticos, disfunções endócrinas associadas a tumores adjacentes ao hipotálamo entre outros (Mulhern et al., 1983).

A localização do tumor e seu tipo histológico vão determinar o tipo e combinação de tratamentos a realizar, bem como as doses a administrar (Mulhern et al., 1983). Em termos de funcionamento cognitivo, graus mais elevados de incapacidade foram identificados entre os sobreviventes de tumores localizados na região supratentorial (Mulhern et al., 2004) comparativamente aos dos tumores infratentoriais que regularmente são tratados apenas através de cirurgia (Mulhern et al., 1983).

TERAPÊUTICAS E DOSAGENS

Muitas das crianças sobreviventes de tumores cerebrais tiveram de ser submetidas a ressecções cirúrgicas e radioterapia focal ou cranioespinal, com ou sem quimioterapia sistêmica (Butler & Haser, 2006; Mulhern et al., 2004).

A própria cirurgia, extensão da ressecção praticada e trauma associado, sem qualquer outro tratamento, interferem nos danos cognitivos evidenciados (Butler & Haser, 2006; Walch et al., 1998). Relativamente às diferentes terapêuticas, a literatura mostra que apesar da radioterapia ser o tratamento mais eficaz para os tumores cerebrais na infância, é também aquele que mais contribui para os défices cognitivos futuros, sendo que o seu impacto aumenta progressivamente após o término do tratamento (Ris et al., 2001).

O risco para complicações tardias aumenta de acordo com a magnitude e fracionamento da dose (Mulhern et al., 1998) e com a extensão do volume de cérebro irradiado (Mulhern, Armstrong, & Thompson, 1998; Mulhern et al., 2004).

Estudos comparativos transversais demonstram défices menos severos no Quociente de Inteligência (QI) em crianças que após cirurgia por ependimoma fazem radioterapia confinada apenas à região da fossa posterior, ou em pacientes com astrocitomas de baixo grau submetidos apenas a cirurgia, comparativamente com os encontrados em crianças diagnosticadas com meduloblastoma que tiveram de realizar radioterapia cranioespinal (Mulhern et al., 2004).

Diferentes investigações que estudam a patofisiologia destes défices induzidos pela radioterapia indicam como hipóteses para os mesmos: (a) a necrose ou morte de células neuronais responsáveis pelos mecanismos primários do SNC (Hopewell & Van Der Kogel, 1999); (b) a degeneração da mielina (Anderson, Godber, Smibert, Weiskop, & Ekert, 2004) e a danificação da sua membrana que resulta da oxidação que ocorre após a radioterapia (Mulhern et al., 1998; Tofilon & Fike, 2000); (c) a calcificação subcortical (Constine, 1991) e, (d) a hipodensidade ou diminuição significativa do volume de massa branca cerebral e uma incapacidade desta se desenvolver de acordo com o esperado para o estágio desenvolvimental da criança (Anderson et al., 2004; Butler & Haser, 2006; Constine, 1991; 1998; Mulhern et al., 1983; Mulhern et al., 2004; Reddick et al., 2003).

A diminuição do volume de massa branca tem-se apresentado em várias investigações como estando positivamente correlacionada com a dose de radiações administradas e negativamente correlacionada com o QI e com a performance em diferentes medidas neurocognitivas (Mulhern et al., 2004).

Actualmente, cada vez mais tem sido explorado o uso alternativo de doses mais reduzidas de radioterapia combinadas com quimioterapia com o objectivo de minimizar estes danos cognitivos, ainda que mesmo assim permaneçam alguns défices significativos. Deste modo, a dosagem de radioterapia a que o cérebro é submetido influencia fortemente a longo prazo as competências verbais e não verbais, sendo importante a sua ponderação nos momentos de decisão dos

planos terapêuticos e posteriores processos de reabilitação cognitiva (Mulhern et al., 2004).

Contudo, apesar destas opções terapêuticas irem no sentido de minorar os défices neurocognitivos, também a quimioterapia e em particular a quimioterapia intratecal pode ser nociva para o funcionamento cognitivo, uma vez que assim como a radioterapia também ela tem uma actuação directa sobre o SNC, podendo produzir um efeito neurotóxico sobre este (Bhatia & Landier, 2005) e conduzir a encefalopatias sobretudo associadas à quimioterapia intratecal com metotrexato (MTX) (Hudson, 1999 citado por Butler & Haser, 2006).

OUTRAS VARIÁVEIS CLÍNICAS

Várias revisões da literatura efectuadas (Butler & Haser, 2006; Mulhern et al., 1983; Mulhern et al., 2004; Walch et al., 1998) indicam a hidrocefalia como um factor de risco para o agravamento das disfunções neurocognitivas. Autores como Walch e colaboradores (1998), além da hidrocefalia apontam também a existência de *shuntings* ventriculares como uma causa de vulnerabilidade adicional.

Os resultados de alguns estudos, entre os quais o de Devinsky (1995) e o de Lannering, Marky, Lundberg, e Olsson (1990) confirmam que a epilepsia e/ou a terapêutica anti-epiléptica também podem exercer um efeito adverso nas funções cognitivas das crianças, especialmente se o seu início for precoce (Macedoni-Luksic, Jereb, & Todorovski, 2003; Walch et al., 1998).

Já Blatt, Copeland, e Bleyer (1993, citados por Mulhern et al., 1998) defendem que crianças tratadas por cancro, e em particular as submetidas a radiações na cabeça e/ou pescoço, podem vir a apresentar hipotiroidismo (muitas vezes indetectável inicialmente) e fadiga crónica acompanhados de problemas de atenção e concentração. Littlely, Shalet, e Beardwell (1991, citados por Mulhern et al., 1998) acrescentam ainda que estas crianças muitas vezes também fazem terapêuticas hormonais de substituição – totais ou parciais – que devem ser mantidas num nível óptimo de modo a evitar sintomas físicos e mentais (Mulhern et al., 1998).

GÉNERO E IDADE AO DIAGNÓSTICO

Diferentes trabalhos de investigação têm apontado as crianças do sexo feminino como mais vulneráveis às sequelas cognitivas (Bhatia & Landier, 2005; Butler & Haser, 2006; Mulhern et al., 2004).

A importância do estágio de desenvolvimento do SNC no momento do diagnóstico gera grande debate entre os neuropsicólogos. Uma das questões mais pertinentes que se coloca é se um SNC imaturo é mais “plástico” relativamente à sua

capacidade de recuperação e desenvolvimento futuro das funções psicológicas, comparativamente com um mais maturo (Chelune & Edwards, 1981; Satz & Fletcher, 1981). O que se tem verificado é que particularmente o efeito das radiações na integridade neurológica das crianças com menor idade é mais severo. As hipóteses que se têm levantado são as de que os mecanismos responsáveis pelas funções compensatórias ficam desde logo lesados (Moss, 1980 citado por Mulhern et al., 1983) e a de que se verifica o comprometimento do amadurecimento da estrutura e funcionamento cerebral que ocorria posteriormente sobretudo quando a radioterapia cerebral é administrada em todo o cérebro (Konczak, Schoch, Demitrova, Gizewski, & Timmann, 2005).

Défices cognitivos severos são mais frequentemente sinalizados em crianças cujo diagnóstico de tumor cerebral foi feito numa idade igual ou inferior a 5 anos (Bhatia & Landier, 2005), mas estes assumem-se como particularmente graves se a criança tem uma idade inferior a 2 anos (Mulhern et al., 1998). Nas crianças entre estas faixas etárias os efeitos tardios identificados ao nível do QI são verdadeiramente devastadores (Mulhern et al., 2004).

Walter e colaboradores (1999) apontam as crianças mais novas como um grupo mais vulnerável aos efeitos do tumor, da cirurgia e complicações pós-operatórias (Mulhern et al., 2004).

INTERVALO DE TEMPO ENTRE O DIAGNÓSTICO E AS AVALIAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS

A administração de terapêuticas anti-cancerígenas numa idade precoce pode conduzir a variadíssimas complicações muitas vezes apenas visíveis anos mais tarde, ao longo da maturação da criança – daí a designação de “efeitos tardios” ou “efeitos a longo prazo”, uma vez que se manifestam muitas vezes cinco ou mais anos após o diagnóstico de doença oncológica (Bhatia & Landier, 2005).

Muitos trabalhos de investigação referem que muitas das lesões cognitivas habitualmente só se tornam evidentes mais tarde (Mulhern et al., 1998), por vezes 1 a 2 anos após o término dos tratamentos, tendendo a ter um aparecimento progressivo (Bhatia & Landier, 2005; Mulhern et al., 2004). Um trabalho de Hoppe-Hirsch, Brunet, Laroussinie et al. (1995 citados por Mulhern et al., 1998) demonstra que crianças tratadas por meduloblastoma apresentam um declínio intelectual que persiste 10 ou mais anos após a realização dos tratamentos.

Assim sendo, de um modo geral, quanto maior o tempo decorrido entre o término dos tratamentos e a realização das avaliações cognitivas, maior a probabilidade de serem identificadas mais lesões nas diferentes dimensões neurocognitivas.

Relativamente à identificação e caracterização das sequelas desta natureza, diferentes métodos e instrumentos de avaliação têm vindo a ser administrados.

O método de avaliação psicológica mais comum, sobretudo nos estudos iniciais, usado para documentar os défices neurocognitivos de que as crianças tratadas por tumor cerebral são alvo é a administração de testes de QI e a comparação dos resultados obtidos com a população geral da mesma faixa etária (Grill et al., 2003; Mulhern et al., 2004). Porém, a aplicação de medidas de avaliação mais finas e específicas para as diferentes dimensões cognitivas tem conduzido a investigações com resultados que demonstram que os vários factores acima mencionados comprometem geralmente o(s) seguinte(s) domínio(s) cognitivos: inteligência, memória, linguagem, concentração, atenção, funções executivas, percepção visuo-espacial, psicomotricidade e aprendizagem (Macedoni-Luksic et al., 2003; Mulhern et al., 1983; Mulhern et al., 2004; Vainionpaa, Kokkonen, & Lanning, 2001).

Na tentativa de aumentar o conhecimento acerca destas complicações e a compreensão do modo como se apresentam, diferentes autores têm vindo a desenvolver estudos representativos destas dinâmicas e, simultaneamente, a proceder ao planeamento de intervenções cujo objectivo é reabilitar, minimizando as sequelas neurocognitivas e, consequentemente, promovendo uma maior qualidade de vida e percepção de bem-estar por parte da criança e seus significativos.

Em seguida são apresentados e sumarizados alguns dos trabalhos que versam esta problemática, procedendo-se depois a uma análise e reflexão em torno dos dados evidenciados.

MÉTODO

A metodologia utilizada foi uma revisão sistemática da literatura que implicou a definição dos seguintes critérios: (1º) restringir a pesquisa às bases de dados *Medline* e *PsycInfo* (EBSCO); (2º) restringir a pesquisa a artigos científicos; (3º) incluir apenas publicações de língua inglesa e realizadas com a população humana; (4º) definir como datas de publicação os anos entre 2003 e 2007 (5 anos); (5º) incluir apenas trabalhos relacionados com a produção de dados quantitativos acerca do funcionamento neurocognitivo de crianças com tumores cerebrais (todas as crianças da amostra deverão ser submetidas a uma avaliação cognitiva); (6º) excluir trabalhos cuja amostra integre crianças submetidas a transplante de medula óssea, com diagnóstico de tumor benigno e/ou com metastização (7º) realizar a pesquisa com as palavras-chave: *brain tumor ou brain neoplasms, neurocognitive, childhood, cognitive sequelae, late effects*.

Após identificação dos critérios procedeu-se à realização das pesquisas e selecção dos artigos elegíveis para posterior leitura e sistematização cuidada dos mesmos.

A última etapa consistiu na análise dos dados identificados, consequente sistematização e discussão das ideias-chave e, apresentação das conclusões.

RESULTADOS

As pesquisas realizadas através do cruzamento das diferentes palavras-chave e de acordo com os critérios 1, 2, 3 e 4 acima descritos, permitiram identificar uma grande quantidade de artigos publicados.

Após leitura atenta das informações disponíveis nestes documentos obtidos pela pesquisa e aplicação dos critérios de inclusão/exclusão 5 e 6 (ver método), foram sinalizados 13 artigos finais, dos quais 5 são estudos longitudinais e 8 são estudos transversais.

Os aspectos metodológicos mais relevantes e os resultados/conclusões obtidas a partir destes 13 trabalhos encontram-se sistematizados nos quadros 1 e 2:

Quadro 1

Sistematização dos estudos longitudinais

-
- Brière et al. - *Amostra*: 18 participantes (12 masculinos e 6 femininos);
 (2007) - *Diagnóstico e tratamentos*: diagnosticados em média aos 75 meses com meduloblastoma, astrocitoma ou gliomas; um dos sujeitos tratado por cirurgia, 3 por cirurgia e RT e 14 por cirurgia, RT e QT;
 - *Avaliação psicológica*: realizada entre os 6 e os 15 anos dos participantes e em pelo menos 2 momentos distintos durante um período de 10 anos de recolha de dados: o primeiro em média 38 meses após o diagnóstico e o segundo em média 60 meses depois do diagnóstico (entre 1 a 3 anos após a primeira avaliação). O período médio de follow-up foi de 2 anos, verificando-se intervalos de 1 a 3 anos entre cada avaliação; O instrumento de avaliação usado foi a WISC-III e pretendia-se avaliar a inteligência;
 - *Resultados/Conclusões*: verifica-se um declínio geral ao nível do funcionamento intelectual, sobretudo em alguns domínios cognitivos e à medida que o período de tempo pós diagnóstico aumenta (competências de atenção e concentração); algumas sequelas são identificadas apenas 3 anos pós-diagnóstico e outras 5 ou mais anos depois; os efeitos tardios mais significativos foram detectados sobretudo ao nível da subescala não-verbal, da percepção visual e da velocidade de processamento da informação.
-
- Mulhern et al. (2005) - *Amostra*: 111 participantes (74 masculinos e 37 femininos); 37 pacientes de alto risco e 74 de risco médio;
 - *Diagnóstico e tratamentos*: diagnosticados entre os 3 e os 20 anos (mediana 7,4 anos) com um meduloblastoma e tratados através de cirurgia, QT e RT, variando a dosagem de irradiação cranioespinal em função do grupo de risco de inclusão (sendo mais elevada no grupo de alto risco);
 - *Avaliação psicológica*: efectuada entre os 0 e os 6,03 anos após o diagnóstico (mediana 3,14 anos) e em 4 momentos específicos: após a cirurgia e aproximadamente 1, 2 e 5 anos após o diagnóstico (ocorreu ainda uma avaliação adicional em alguns doentes, antes de iniciarem a QT); Aplicou-se a WISC, WAIS, WRAT-R e a WIAT com o objectivo de avaliar a inteligência e o desempenho académico;
 - *Resultados/Conclusões*: declínios estatisticamente significativos no QI total médio (menos 1,59 pontos/ano), na leitura (menos 2,95 pontos/ano), soletração (menos 2,94 pontos/ano) e matemática (menos 1,87 pontos/ano) em todo o grupo; efeito negativo

da dosagem de RT no QI, leitura e soletração mediados pela idade, com declínio mais elevados observados nos doentes mais novos (idade inferior a 7 anos) e incluídos no grupo de alto risco; idade precoce ao diagnóstico como factor de risco mais proeminente para as sequelas neurocognitivas, mesmo comparativamente com a dose de radioterapia administrada.

Mabbott et al. (2005) - *Amostra*: 53 participantes (36 masculinos e 17 femininos);
- *Diagnóstico e tratamentos*: diagnóstico de meduloblastoma (46 pacientes) ou de ependimoma (7 pacientes) efectuado em média aos 6,60 anos de idade e tratado por cirurgia, diferentes doses de RT e QT, sendo ainda aplicado um *shunt* em 21 dos pacientes;

- *Avaliação psicológica*: ocorreram diferentes momentos de avaliação, entre 1 a 5 vezes, durante e após os tratamentos; 13 pacientes foram avaliados uma única vez e os restantes em diferentes momentos; 18 crianças foram avaliadas pela primeira vez até aos 12 meses pós-diagnóstico e os restantes após estes 12 meses; os instrumentos de avaliação usados foram o WRAT e o Child Behavior Checklist e tinham como objectivo avaliar a inteligência, o desempenho académico e a atenção;

- *Resultados/Conclusões*: a radioterapia craniana está relacionada com o declínio das competências académicas e sociais e também com o declínio da atenção; pior rendimento académico associado à hidrocefalia e não à dose de RT, extensão da cirurgia ou tratamento com QT; a menor idade ao diagnóstico é preditora de capacidades de leitura mais pobres e menos relatos parentais de bom desempenho académico; diminuição da performance na soletração, matemática e leitura.

Spiegler et al. (2004) - *Amostra*: 34 participantes (25 masculinos e 9 femininos);
- *Diagnóstico e tratamentos*: crianças diagnosticadas em média aos 6,08 anos de idade com um meduloblastoma (30 casos) ou um ependimoma (4 casos) e tratados através de cirurgia (50% com exérese total), radioterapia craniana (12 com dose reduzida e 21 com dose standard), radioterapia apenas na zona da fossa posterior (apenas uma criança) e de QT adjuvante (24 crianças);

- *Avaliação psicológica*: avaliados entre 2 a 5 vezes em diferentes momentos após o diagnóstico (primeira avaliação: mediana de 0,79 anos; última avaliação: mediana de 4,71 anos); os instrumentos de avaliação utilizados foram a WISC-III-R, WPPIS-R, WAIS, Peabody Picture Vocabulary Test -III/R, Beery Visual-Motor Integration Test, Children's Memory Scale-I - Immediate Verbal and Visual Index, Wide Range Assessment of Memory and Learning, CAVLT, Children's Category Test, Verbal Fluency Test, Trail Making Test, Grooved Pegboard, Finger Tapping e pretendiam avaliar as seguintes dimensões neurocognitivas: inteligência, linguagem receptiva, fluência, funcionamento visuo-motor, memória verbal, memória visual, resolução de problemas e motricidade fina;

- *Resultados/Conclusões*: declínio de 2 a 4 pontos/ano nas pontuações do QI em toda a amostra; declínio rápido das funções intelectuais nos primeiros anos após tratamento e posteriormente mais gradual; declínio significativo no funcionamento visuo-motor, memória visual, fluência verbal e funções executivas; sem declínios evidentes na memória verbal e vocabulário receptivo; ausência de declínio significativo nas medidas de aprendizagem e de memória verbal.

Palmer et al. (2003) - *Amostra*: 50 participantes (34 masculinos e 16 femininos);
- *Diagnóstico e tratamentos*: diagnosticados entre os 2,26 e os 15,76 anos (mediana: 8,46 anos) com meduloblastoma e tratados por cirurgia e RT, com ou sem QT (33 pacientes);

- *Avaliação psicológica*: a primeira avaliação decorreu em média 11 meses após o diagnóstico e cada criança foi avaliada entre 2 e 7 vezes num período de 7 anos (pré-tratamento, 6 meses após término da RT e com uma periodicidade anual – obteve-se uma média de 4 avaliações por paciente); neste estudo pretendia-se avaliar a inteligência e o instrumento utilizado foi a WISC-III-R;

- *Resultados/Conclusões*: nos pacientes com mais idade verifica-se um declínio gradual no desempenho, enquanto nos mais novos é demonstrada uma perda imediata ao nível do funcionamento intelectual que tem continuidade até aos 6 anos (aproximadamente) após o diagnóstico; declínio mais acentuado nos que tinham um desempenho de base mais elevado; a função do QI estimado teve um declínio num nível linear de 2.05 pontos por ano; não se verificaram diferenças significativas entre o grupo que realizou e o que não realizou quimioterapia.

Quadro 2

Sistematização dos estudos transversais

Nagel et al. (2006) - *Amostra*: 80 participantes: 40 doentes e 40 saudáveis (30 masculinos e 10 femininos em cada um dos grupos);

- *Diagnóstico e tratamentos*: os participantes apresentavam uma média de 8,81 anos de idade no momento de serem diagnosticados com um meduloblastoma, do qual foram tratados com cirurgia (toda a amostra), RT (adaptada em função do risco determinado e precedida de QT nos de alto risco) e com QT adjuvante pós RT (todos os participantes);

- *Avaliação psicológica*: todos os participantes tinham uma idade compreendida entre os 5 e os 16 anos (média de 9,34 anos na avaliação) e foram avaliados até 30 meses após o diagnóstico; foi avaliada a inteligência, a aprendizagem verbal e a memória através dos testes CVLT-C e da WISC-III (forma abreviada);

- *Resultados/Conclusões*: desempenho significativamente pior no índice de evocação de palavras no grupo de pacientes, quando comparado com o grupo de controlo; memória de reconhecimento moderada, mas significativamente pobre; sugestão de que as crianças tratadas por meduloblastoma demonstram um perfil misto de défice de memória consistente com os défices de recuperação e reconhecimento.

Reeves et al. (2006) - *Amostra*: 38 participantes (23 masculinos e 15 femininos);

- *Diagnóstico e tratamentos*: crianças e adolescentes sobreviventes de cancro, com uma média de 8,34 anos de idade (idades compreendidas entre os 4,01 e os 13,92 anos) aquando o diagnóstico de meduloblastoma tratado através de cirurgia, de RT adaptada em função do grupo de risco e de QT;

- *Avaliação psicológica*: avaliação das crianças com 6 anos de idade ou mais (idades entre os 6,34 e os 16,10 anos); 36 doentes avaliados durante a RT e 2 avaliados antes de iniciarem a RT (idade média de 10,31 anos no momento da avaliação); foram administrados o CVLT-C, o CCPT e o WIAT para avaliar as seguintes dimensões neurocognitivas: atenção, concentração, velocidade de processamento, memória verbal e de aprendizagem e desempenho académico;

- *Resultados/Conclusões*: sem défices significativos identificados na memória verbal; 8 de 11 variáveis avaliadas pelo CCPT encontram-se significativamente abaixo do esperado; diminuição do desempenho na leitura e matemática; a idade e a dose de radiação não estão associadas a diferenças significativas na performance; comprometimento da atenção e memória verbal relativamente intacta; maior tempo decorrido após o término dos tratamentos conduz a uma diminuição do desempenho em algumas competências.

- Poggi et al. - *Amostra*: 76 participantes (47 masculinos e 29 femininos);
(2005) - *Diagnóstico e tratamentos*: crianças diagnosticadas com diferentes tumores cerebrais (40 meduloblastomas, 13 ependimomas, 8 astrocitomas e 15 outros diagnósticos) – 76,3% dos tumores localizados na fossa posterior e 23,7% com localização supratentorial; diagnóstico antes dos 18 anos; participantes distribuídos por 3 grupos etários: 20 com idade pré-escolar (0-6 anos), 35 com idade escolar (7-13 anos) e 21 pré-adolescentes ou adolescentes (14-18 anos) – o sexo masculino mais representado no grupo 1 e 2 e o feminino no grupo 3; no tratamento, 92,1% dos participantes foram submetidos a neurocirurgia e 88,2% receberam RT;
- *Avaliação psicológica*: todas as crianças foram avaliadas pelo menos mais de um ano depois do diagnóstico, tendo idades iguais ou inferiores a 18 anos; como instrumentos foram usados a WISC-R, a WAIS-R e a WPPIS, com a finalidade de avaliar a inteligência e a atenção;
- *Resultados/Conclusões*: evidência de relação recíproca entre os problemas psicológicos e os cognitivos; todos os grupos etários apresentaram défices cognitivos e estes aumentam com a idade; as pontuações mais baixas verificam-se nas provas de realização (não-verbais); não foram encontradas diferenças qualitativas significativas entre os 3 grupos etários; os défices aumentam com o tempo pós-diagnóstico; o QI de realização apresentou maior défices que o verbal.
-
- Maddrey et al. (2005) - *Amostra*: 16 participantes sobreviventes – média de tempo de sobrevivência: 14,6 anos (6 masculinos e 10 femininos);
- *Diagnóstico e tratamentos*: crianças diagnosticadas com meduloblastoma e com uma média de idade ao diagnóstico de 7,3 anos de idade; tratadas através de cirurgia (50% com exérese completa), RT (cranioespinal e fossa posterior) e QT (56% da amostra); em 63% da amostra foram ainda aplicados *shunts* e 31% apresentou complicações pós-operatórias;
- *Avaliação psicológica*: pelo menos 10 anos após o fim dos tratamentos; verificou-se uma média de idades igual a 21,9 anos no momento da avaliação; para avaliar os domínios cognitivos pretendidos (inteligência, atenção, memória verbal e não verbal, competências visuo-espaciais, funcionamento motor, linguagem e funções executivas), foram usadas as seguintes escalas de avaliação: WAIS-III, CVLT, Rey-O, Trail Making Test, Finger Tapping Test, CPT, FAZ e WCST;
- *Resultados/Conclusões*: défices neurocognitivos severos e permanentes foram encontrados após mais de 10 anos de sobrevivência; decréscimo dos valores de QI ao longo dos anos; escalas verbais abaixo dos valores normativos e escalas de realização na ordem dos valores de atraso mental; défices nas dimensões cognitivas: atenção, memória verbal e não-verbal, capacidades visuo-espaciais, linguagem, motricidade e funções executivas; linguagem enquanto domínio cognitivo menos lesado; idade precoce ao diagnóstico, complicações cirúrgicas e tempo decorrido após diagnóstico estão positiva e significativamente relacionados com os défices em alguns domínios cognitivos; correlações estatisticamente não significativas entre as sequelas cognitivas e a idade de avaliação, dose de radiação, uso de quimioterapia, colocação de *shunts* e recorrência do tumor; comprometimento ao nível do funcionamento diário (condução, competências sociais, educação, emprego, ...).
-
- Ronning et al. (2005) - *Amostra*: 23 participantes (9 masculinos e 14 femininos);
- *Diagnóstico e tratamentos*: crianças sobreviventes de um diagnóstico de tumor da fossa posterior/cerebelar: 12 pacientes com astrocitoma tratados através de cirurgia (idade média nos tratamentos: 8,6 anos) e 11 pacientes com meduloblastomas tra

tados através de cirurgia, seguida de RT e QT (idade média nos tratamentos: 6,1 anos);

- *Avaliação psicológica*: idade média de avaliação nos astrocitomas de 23,5 anos e de 23,1 nos meduloblastomas; os instrumentos de avaliação aplicados foram a WISC, o Grooved Pegboard Test o Digit Span, o Paced Auditorial Serial Addition Test, o Digit Symbol, o Trail Making Test, o Stroop Color-Word Test, o CVLT, o Rey-O e, tinham como objectivo a avaliação da inteligência, do funcionamento motor, da atenção, da velocidade psico-motora, da memória verbal e da memória visual;

- *Resultados/Conclusões*: identificadas lesões de ordem cognitiva em toda a amostra; performance inferior no grupo dos meduloblastomas do que no dos astrocitomas em todos os domínios cognitivos excepto um; o grupo dos astrocitomas também apresentava défices comparativamente com a norma, na velocidade motora, funções executivas e atenção; sem relação entre défices e idade no tratamento no grupo dos astrocitomas; correlação negativa significativa entre a idade de tratamento e os défices de QI e domínios neuropsicológicos no grupo de meduloblastomas.

King et al. - *Amostra*: 42 participantes (17 masculinos e 25 femininos);

(2004)

- *Diagnóstico e tratamentos*: crianças diagnosticadas entre os 6 e os 21 anos com um tumor do 3º ventrículo (24 participantes) ou com um tumor cerebelar (18 participantes) e tratadas através de cirurgia, RT (com dose superior nos tumores cerebelares) e QT;

- *Avaliação psicológica*: efectuada num tempo variável após o diagnóstico e com tempo estatisticamente diferente entre os 2 grupos de diagnóstico (o grupo dos tumores cerebelares foi avaliado em média, 1047 dias depois do diagnóstico e o grupo dos tumores do 3º ventrículo foi avaliado 287 dias depois); administração das escalas WISC-III/R, WAIS-R, CVLT-C, CAVLT, AVLT e WRAML (Wide Range Assessment of Memory and Learning), cuja finalidade era avaliar a inteligência verbal e a memória verbal;

- *Resultados/Conclusões*: o QI verbal foi comparável entre os 2 grupos; o grupo da região do 3º ventrículo teve resultados significativamente piores na aprendizagem da lista de palavras e na evocação retardada, comparado com o grupo cerebelar (nas duas tentativas); o grupo da região do 3º ventrículo teve melhores resultados do que o grupo cerebelar na memória de dígitos; observam-se diferentes perfis de défices cognitivos nos 2 grupos.

Mulhern et al. - *Amostra*: 37 participantes (20 masculinos e 17 femininos);

(2004)

- *Diagnóstico e tratamentos*: crianças sobreviventes com uma idade compreendida entre os 1,7 e os 14,8 anos (mediana: 6,5 anos) no momento do tratamento; diagnosticadas com um tumor cerebral (17 meduloblastomas, 7 astrocitomas, 5 ependimomas, 4 PNET, 2 germinomas, 1 oligodendroglioma e 1 craniofaringioma); tratadas através de cirurgia e RT ou por cirurgia, RT e QT (variações ao nível das doses de radioterapia e da zona de radiação);

- *Avaliação psicológica*: realizada em crianças entre os 2,6 e os 15,3 anos (mediana: 5,7 anos após o início dos tratamentos; mais de 2 anos após o tratamento), através da WISC-III e do CCPT, com a finalidade de avaliar a inteligência e a atenção;

- *Resultados/Conclusões*: QI significativamente abaixo da média esperada; comparativamente com a população normal de controlo apresentam menor: velocidade de processamento e de resposta, capacidade de identificação e discriminação de estímulos e, capacidade de ajustamento aos intervalos de tempo; défices de atenção significativos; crianças com menor volume de massa branca apresentam défices de atenção mais significativos.

- Reimers et al. (2003) - *Amostra*: 133 participantes sobreviventes (72 masculinos e 61 femininos);
- *Diagnóstico e tratamentos*: crianças diagnosticadas com uma idade inferior a 15 anos (média: 8,2 anos), com um tumor cerebral tratado por cirurgia (55 pacientes), RT (76 participantes; localização e doses distintas) e QT (30 pacientes); colocação de shunts;
- *Avaliação psicológica*: efectuada uma avaliação, mais de um ano após os tratamentos (média do intervalo de tempo entre o diagnóstico e a avaliação: 13,3 anos); os participantes apresentavam uma média de 21,5 anos de idade; nesta amostra foi avaliada a inteligência através da WISC-R e da WAIS-R;
- *Resultados/Conclusões*: resultados de QI substancialmente inferiores ao esperado comparativamente com a população em geral (média QI escala total: 97.1 para pacientes não irradiados e 78.8 para os irradiados); idade precoce no diagnóstico, localização do tumor, hidrocefalia tratada com shunt e tratamento de RT foram preditores significativos de défices nas funções cognitivas (maior factor de risco foi a RT); apenas o QI verbal apresentou uma correlação negativa significativa em relação à dose de radiação e à localização do tumor.

RT (Radioterapia); QT (Quimioterapia); WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children); WRAT (Wide Range Achievement Test); WIAT (Wechsler Individual Achievement Test) ; WPPIS (Wechsler Preschol and Primary Intelligence Scale); WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale); CAVLT (Children's Auditory Verbal Learning Test); CVLT (California Verbal Learning Test); AVLT (Auditory Verbal Learning Test); WRAML (Wide Range Assessment of Memory and Learning); CCPT (Conner's Continuous Performance Task); Rey-O (Rey Osterrieth Complex Figure Test); FAS (Verbal Fluency Letters); WCST (Wisconsin Card Sort Test).

DISCUSSÃO

A revisão e análise exaustiva da literatura disponível acerca das sequelas neurocognitivas em sobreviventes de tumores cerebrais na infância permite convergir no sentido de algumas conclusões preliminares, entre as quais: (1) são observados declínios estatisticamente significativos, por ano, ao nível do QI (Brière, Scott, McNall-Knapp, & Adams, 2007; Maddrey et al., 2005; Mulhern et al., 2005; Palmer et al., 2003; Poggi et al., 2005; Reimers et al., 2003; Ronning, Sundet, Due-Tonnessen, Lundar, & Helseth, 2005; Spiegler, Bouffet, Greenberg, Rutka, & Mabbott, 2004); (2) os principais domínios cognitivos afectados são: a atenção, a concentração, a memória, as capacidades visuo-espaciais, o funcionamento motor, a velocidade motora, a linguagem, a velocidade de processamento e as funções executivas (Brière et al., 2007; King et al., 2004; Mabbott et al., 2005; Maddrey et al., 2005; Mulhern et al., 2004; Nagel et al., 2006; Reeves et al., 2006; Ronning et al., 2005; Spiegler et al., 2004); (3) há um maior comprometimento das competências não-verbais comparativamente com as verbais (Brière et al., 2007; Maddrey et al., 2005; Poggi et al., 2005); (4) alguns índices mantêm-se estáveis ao longo das testagens e outros vão ficando cada vez mais comprometidos (atenção, concentração) (Brière et al., 2007; Maddrey et al., 2005; Poggi et al., 2005; Reeves et al., 2006; Spiegler et al., 2004); (5) os resultados nas escalas de avaliação intelectual diminuem rapidamente nos primeiros anos, verificando-se depois uma diminuição mais gra-

dual dos mesmos (Poggi et al., 2005; Spiegler et al., 2004); (6) comprometimento do desempenho acadêmico (Mabbott et al., 2004; Mulhern et al., 2005; 2005; Spiegler et al., 2004); (7) alguns défices evidenciam-se apenas alguns anos após o término dos tratamentos (Brière et al., 2007; Maddrey et al., 2005; Mulhern et al., 2005); (8) a natureza e extensão das lesões cognitivas são moderadas por um grupo de variáveis tais como: localização e histologia do tumor (King et al., 2004; Reimers et al., 2003; Ronning et al., 2005; Mulhern et al., 2005), tipo de tratamento (King et al., 2004; Mulhern et al., 2005; Palmer et al., 2003), dosagem dos tratamentos (King et al., 2004; Mulhern et al., 2005), idades precoces ao diagnóstico (Mabbott et al., 2005; Maddrey et al., 2005; Mulhern et al., 2005; Palmer et al., 2003; Reimers et al., 2003; Ronning et al. 2005), tempo decorrido após o diagnóstico (Brière et al., 2007; Maddrey et al., 2005; Poggi et al., 2005; Reeves et al., 2006), complicações pré-operatórias (Maddrey et al., 2005), hidrocefalia (Mabbott et al., 2005; Reimers et al., 2003) e uso de shunts (Mabbott et al., 2005; Reimers et al., 2003); (9) a RT cerebral é o tratamento com efeitos cognitivos mais nefastos (King et al., 2004; Mabbott et al., 2005; Palmer et al., 2003; Reimers et al., 2003); (10) as terapêuticas com actuação sobre o SNC causam mais sequelas cognitivas do que as sistêmicas (nestas os resultados são semelhantes aos obtidos pelas crianças saudáveis) (Brière et al., 2007; Palmer et al., 2003; Spiegler et al., 2004); (11) a RT é responsável pelas alterações ao nível da matéria branca e seu volume, o que consequentemente conduz a diferentes défices cognitivos (Mulhern et al., 2004); (12) verificam-se relações significativas e recíprocas entre os problemas psicológicos e os neurocognitivos (Mabbott et al., 2005; Maddrey et al., 2005; Poggi et al., 2005).

As limitações metodológicas mais frequentemente referenciadas estão relacionadas com o tamanho reduzido das amostras (Brière et al., 2007; King et al., 2004; Mabbott et al., 2005; Maddrey et al., 2005; Mulhern et al., 2004; Mulhern et al., 2005; Reeves et al., 2006; Ronning et al., 2005; Spiegler et al., 2004), dados reduzidos (King et al., 2004; Nagel et al., 2006; Palmer et al., 2003; Spiegler et al., 2004), ausência de grupos emparelhados comparativos (Brière et al., 2007; King et al., 2004; Mabbott et al., 2005; Maddrey et al., 2005; Nagel et al., 2006; Palmer et al., 2003; Poggi et al., 2005; Reeves et al., 2006; Reimers et al., 2003; Ronning et al., 2005; Spiegler et al., 2004), avaliações com apenas um instrumento de medida para a(s) dimensão(ões) pretendida(s) (Brière et al., 2007; Palmer et al., 2003; Poggi et al., 2005; Reeves et al., 2006), dificuldades de adesão à testagem (Brière et al., 2007; Mulhern et al., 2005; Reimers et al., 2003), dificuldades no controlo de variáveis parasitas e análise de variáveis mediadoras (King et al., 2004; Mabbott et al., 2005; Mulhern et al., 2005), poucos estudos longitudinais (King et al., 2004; Maddrey et al., 2005; Mulhern et al., 2004; Nagel et al., 2006; Poggi et al., 2005; Reeves et al., 2006; Reimers et al., 2003; Ronning et al., 2005), ausência de baselines (Brière et al., 2007; King et al., 2004; Mabbott et al., 2005; Maddrey et al., 2005; Mulhern et al., 2004; Mulhern et al., 2005; Nagel et al., 2006; Palmer et al., 2003; Poggi et al., 2005; Reeves et al., 2006; Reimers et al., 2003; Ronning et al., 2005; Spiegler et al., 2004) e amostras com protocolos heterogêneos de tratamento (Brière et al., 2007; King et al., 2004; Mabbott et al., 2005; Maddrey et al., 2005; Mulhern et al., 2004; Mulhern et al., 2005;

Nagel et al., 2006; Palmer et al., 2003; Poggi et al., 2005; Reeves et al., 2006; Reimers et al., 2003; Spiegler et al., 2004).

Neurocirurgiões, oncologistas pediátricos e radioterapeutas têm sido cada vez mais bem sucedidos no que respeita ao aumento das taxas de sobrevivência de crianças com tumores cerebrais (Mulhern et al., 2004).

Todavia, actualmente é inegável que a agressividade dos tratamentos e sua acção sobre o SNC tem sobre as crianças consequências neurocognitivas e psicológicas significativamente negativas (Butler & Copeland, 2002; Mulhern et al., 2004) e relativamente permanentes, o que por sua vez constitui um elemento acrescido à disrupção que a doença causa não só sobre a criança mas também sobre o sistema familiar e seus intervenientes (Butler & Mulhern, 2005; Sønnerkæ, et al. 2003).

Deste modo, as crianças da pediatria oncológica são um grupo de risco para o desenvolvimento de défices cognitivos, fracos rendimentos académicos, dificuldades sócio-emocionais, desemprego, aspectos que comprometem a sua qualidade de vida e reintegração social (Bergeron, 2002; Morris, Krawiecki, Kullgren, Ingram, & Kurczynski, 2001; Reddick et al., 2003), a funcionalidade familiar e o bem-estar psicológico dos seus pais e significativos (Morris et al., 2001).

Com a finalidade de minimizar estas sequelas intelectuais, emocionais e sociais, têm vindo a ser desenvolvidos esforços no sentido de avaliar e reabilitar as sequelas neurocognitivas, designadamente através da implementação de ensaios clínicos de diferentes protocolos e de intervenções cognitivas, comportamentais e farmacológicas (Mulhern et al., 2004).

Contudo, para uma melhor concretização de tais objectivos, torna-se cada vez mais pertinente uma análise adequada das variáveis e suas potenciais interacções, contornar as limitações inerentes às amostras e suas particularidades, definir desenhos experimentais metodologicamente rigorosos e preferencialmente longitudinais e, recorrer à administração de instrumentos de avaliação neuropsicológica cada vez mais sofisticados e especializados para os diferentes domínios cognitivos (Mulhern et al., 1983).

REFERÊNCIAS

Anderson, V., Godbert, T., Smibert, E., Weiskop, S., & Ekert, H. (2004). Impairments of attention following treatment with cranial irradiation and chemotherapy in children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(5), 684-697.

Bergeron, J. A. (2002). Neurocognitive functioning and quality of life in ten-year survivors of childhood medulloblastoma. *Dissertation Abstracts International Section B: The Sciences and Engineering*, 62(8-D), 3792.

Bhatia, S., & Landier, W. (2005). Evaluating survivors of pediatric cancer. *The Cancer Journal*, 11(4), 340-354.

Brière, M., Scott, J., McNall-Knapp, R., & Adams, R. (2007). Cognitive outcome in pediatric brain tumor survivors: Delay attention deficits at long-term follow-up. *Pediatric Blood Cancer*, 4(26), 1-4.

Butler R., & Haser, J. (2006). Neurocognitive effects of treatment for childhood cancer. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 12, 184-191.

Butler, R.W., & Copeland, D. R. (2002). Attentional processes and their remediation in children treated for cancer: a literature review and the development of a therapeutic approach. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(1), 115-124.

Butler, R.W., & Mulhern, R. K. (2005). Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancers. *Journal of Pediatric Psychology*, 30(1), 65-78.

Chelune, G. J., & Edwards, P. (1981). Early brain lesions: ontogenetic environmental and considerations. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 49 (6), 777-790.

Constine, L. S. (1991). Late effects of radiation therapy. *Pediatrician*, 18(1), 37-48.

Espy, K. A., Moore, I. M., Kaufmann, P. M., Kramer, J. H., Matthay, K., & Hutter, J. (2001). Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Journal of Pediatric Psychology*, 26(1), 1-9.

Grill, J., Kieffer, V., & Kalifa, C. (2003). Measuring the neuro-cognitive side-effects of irradiation in children with brain tumours. *Pediatric Blood Cancer*, 42, 452-456.

Hopewell, J. W., & Van Der Kogel, A. J. (1999). Pathophysiological mechanisms leading to the development of late radiation-induced damage to the central nervous system. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*, 33, 265-75.

Karraker, H. B. (2006). Memory functioning of children following diagnosis and treatment of acute lymphocytic leukaemia and other forms of cancer. *Dissertation Abstracts International Section A: Humanities and Sciences*, 67(3-A), 897.

King, T. Fennell, E., Williams, L., Algina, J., Boggs, S., Crosson, B., et al. (2004). Verbal memory abilities of children with brain tumours. *Child Neuropsychology*, 10(2), 76-88.

Konczak, J., Schoch, B., Dimitrova, A., Gizewski, E., & Timmann, D. (2005). Functional recovery of children and adolescents after cerebellar tumour resection. *Brain*, 128(6), 1428-1441.

Mabbot, D. Spiegler, B. Greenberg, M. Rutka, J., Hyder, D., & Bouffet, E. (2005). Serial evaluation of academic and behavioural outcome after treatment with cranial radiation in childhood. *Journal of Clinical Oncology*, 23(10), 2256-2263.

Macedoni-Luksic, M., Jereb, B. E., & Todorovski, L. (2003). Long-term sequelae in children treated for brain tumours: impairments, disability, and handicap. *Pediatric Hematology and Oncology*, 20, 89-101.

Maddrey, A., Bergeron, J., Lombardo, E., McDonald, N., Mulne, A., Barenberg, P., et al (2005). Neuropsychological performance and quality of life of 10 year survivors of childhood medulloblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 72, 245-253.

Morris, R., Krawiecki, N. S., Kullgren, K. A., Ingram, S. M., & Kurczynski, B. (2001). Brain tumours. In K. O. Yates, M. D. Ris & H. Gerry Taylor (Eds.), *Pediatric neuropsychology: Research, theory and practice* (pp. 74-91). New York: Guilford Press.

Mulhern, R., Armstrong, D., & Thompson, S. (1998). Function-Specific neuropsychological assessment. *Medical and Pediatric Oncology Supplement*, 1, 34-40.

Mulhern, R., Crisco, J., & Kun, L. (1983). Neuropsychological sequelae of childhood brain tumours: a review. *Journal of Clinical Child Psychology*, 12(1), 66-73.

Mulhern, R., Merchant, P., Gajjar, A., Reddick, W. E., & Kun, L. (2004). Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *The Lancet Oncology*, *5*, 399-408.

Mulhern, R., Palmer, S., Merchant, T., Wallace, D., Kocak, M., Brouwers, P., et al. (2005). Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(24), 5512-5519.

Mulhern, R., White, H., Glass, J., Kun, L., Leigh, L., Thompson, S., et al. (2004). Attentional functioning and white matter integrity among survivors of malignant brain tumours of childhood. *Journal of International Neuropsychological Society*, *10*, 180-189.

Nagel, B., Delis, C., Palmer, S., Reeves, C., Gajjar, A., & Mulhern, R. (2006). Early patterns of verbal memory impairment in children treated for medulloblastoma. *Neuropsychology*, *20*(1), 105-112.

Palmer, S., Gajjar, A., Reddick, W., Glass, J., Kun, L., Wu, S., et al. (2003). Predicting intellectual outcome among children treated with 35-40 Gy craniospinal irradiation for medulloblastoma. *Neuropsychology*, *17*(4), 548-555.

Poggi, G., Liscio, M., Galbia, S., Adduci A., Massimino, M., Gandola, et al. (2005). Brain tumors in children and adolescent: cognitive and psychological disorders at different ages. *Psycho-Oncology*, *14*, 386-395.

Reddick, W. E., White, H. A., Glass, J. O., Wheeler, G. C., Thompson, S. J., Gajjar, A., et al. (2003). Development model relating white matter volume to neurocognitive deficits in pediatric brain tumor survivors. *Cancer*, *97*, 2512-2519.

Reeves, C., Palmer, S., Reddick, W., Merchant, T., Buchanan, G., Gajjar, A., et al. (2006). Attention and Memory Functioning Among Pediatric Patients with Medulloblastoma. *Journal of Pediatric Psychology*, *31*(3), 272-280.

Reimers, T., Ehrenfels, S., Mortensen, E., Schmiegelow, M., Sonderaer, S., Cartensen, H., et al. (2003). Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors: identification of predictive factors. *Medical and Pediatric Oncology*, *40*, 26-34.

Ris, M., Packer, R., Goldwein, J., Jones-Wallace, D., & Boyett, J. (2001). Intellectual outcome after reduced dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: children cancer group study. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(15), 3470-3476.

Ronning, C., Sundet, K., Due-Tønnsen, B., Lundar, T., & Helseth, E. (2005). Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatric Neurosurgery*, *41*, 15-21.

Satz, P., & Fletcher, J. M. (1981). Emergent trends in neuropsychology: an overview. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *49*(6), 851-865.

Sønderkæ, S., Schieglow, M., Carstensen, H., Nielsen, L., Müller, J., & Schmieglow, K. (2003). Long-term neurological outcome of childhood brain tumors treated by surgery only. *Journal of Clinical Oncology*, *21*(7), 1347-1351.

Spiegler, B., Bouffet, E., Greenberg, M., Rutka, J., & Mabbott, D. (2004). Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *Journal of Clinical Oncology*, *22*(4), 706-713.

Tofilon, P. J., & Fike, J. R. (2000). The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiation Research*, *153*(4), 357-370.

Vainionpää, L., Kokkonen, J., & Lanning, M. (2001). Cognitive functions of young adults who survived childhood cancer. *Applied Neuropsychology*, *8*(4), 224-233.

Walch, S., Ahles, T., & Saykin, A. (1998). Cognitive sequelae of treatment in children. In J. Holland (Ed.), *Psycho-Oncology* (pp. 940-945). New-York: Oxford University Press.

