



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**MARIA JOÃO FERREIRA SOARES DE MOURA**

***Tumores do Sistema Nervoso Central - Fatores de Risco para o  
Neurodesenvolvimento***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA ALEXANDRA OLIVEIRA

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA

MARÇO/2018

**Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

**TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL – FATORES  
DE RISCO PARA O NEURODESENVOLVIMENTO**

**Artigo de Revisão**

Maria João Ferreira Soares de Moura<sup>1</sup>

Alexandra Raquel Antunes Oliveira<sup>2</sup>

Guiomar Gonçalves de Oliveira<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo do Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

<sup>3</sup> Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo do Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança e Centro de Investigação e Formação Clínica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Endereço eletrónico: [juca\\_fsmoura@hotmail.com](mailto:juca_fsmoura@hotmail.com)

## Índice

Lista de Abreviaturas .....	3
Resumo.....	4
Abstract .....	5
Introdução.....	6
Materiais e Métodos .....	8
Tumores do Sistema Nervoso Central em Idade Pediátrica .....	9
Tumores do Sistema Nervoso Central e Impacto no Neurodesenvolvimento .....	11
Funções executivas .....	11
Atenção.....	12
Memória de trabalho.....	12
Velocidade de processamento .....	13
Competências escolares .....	14
Problemas psicológicos, comportamentais e adaptativos.....	14
Fatores de Risco dos TSNC para o Neurodesenvolvimento .....	15
A criança.....	15
Tumor do sistema nervoso central.....	16
Terapêutica dos tumores do sistema nervoso central .....	18
Cirurgia .....	18
Quimioterapia .....	19
Radioterapia .....	20
Outros fatores de risco dos TSNC para o neurodesenvolvimento.....	21
Convulsões.....	21
Acidentes vasculares cerebrais .....	22
Ototoxicidade.....	22
Neuropatias .....	23
Outras complicações .....	23
Reabilitação Cognitiva .....	24
Conclusão.....	25
Referências Bibliográficas .....	26

## **Lista de Abreviaturas**

TSNC – Tumores do sistema nervoso central

QI – Quociente de inteligência

SNC – Sistema nervoso central

AVC – Acidentes vasculares cerebrais

## **Resumo**

Os tumores do sistema nervoso central (TSNC) são os tumores sólidos mais frequentemente diagnosticados em idade pediátrica. A estes tumores e à sua terapêutica associam-se efeitos secundários a longo prazo, dos quais se destaca, pela sua frequência e impacto, a disfunção neurocognitiva. Tal disfunção determinou a criação de novos protocolos de tratamento e de reabilitação, que assentam no conhecimento dos fatores de risco e dos mecanismos que contribuem para os défices observados.

Este artigo de revisão pretende, assim, sintetizar o que é conhecido acerca dos fatores de risco para o neurodesenvolvimento das crianças e jovens que sofreram de TSNC, relativos ao próprio tumor, à sua terapêutica e ao seu portador. De igual forma, pretende caracterizar o processo de reabilitação cognitiva e respetivas abordagens.

A fim de atingir este objetivo, foi reunida informação de vários artigos científicos, pesquisados em bases de dados de ciências da saúde e selecionados de acordo com a relevância e adequação do título, assim como pela pertinência do respetivo resumo.

## **Palavras-Chave**

Tumor cerebral pediátrico; disfunção neurocognitiva.

## **Abstract**

Central nervous system tumors (CNST) are the most common solid tumors in children. These tumors and their treatment are associated with long-term effects, of which neurocognitive dysfunction stands out, due to its frequency and impact. Such dysfunction has led to the development of new treatment and rehabilitation protocols, based on knowledge of the risk factors and mechanisms that contribute to the observed deficits.

This review article intends to synthesize what is known about the CNST's neurodevelopment risk factors, regarding the tumor itself, its therapy and the child. It also aims to characterize the process of cognitive rehabilitation and its approaches.

To meet these objectives, information was gathered from several scientific articles, researched in health science databases and selected per relevance and adequacy of the title, as well as the pertinence of the respective abstract.

## **Keywords**

Pediatric brain tumor; neurocognitive dysfunction.

## **Introdução**

O rápido desenvolvimento cerebral, que caracteriza a infância, torna as crianças especialmente vulneráveis a lesões neurocognitivas. A multiplicação das células da glia e a mielinização dos axónios iniciam-se durante a gestação e continuam até aos 5 a 7 anos de idade. Em determinadas áreas do cérebro, como o córtex pré-frontal, estes processos prolongam-se até à terceira década de vida. A ocorrência de uma agressão, que interrompa o normal desenvolvimento do cérebro, poderá atrasar ou impedir os processos de ramificação e mielinização cerebral, culminando na limitação do seu crescimento e das suas capacidades funcionais. Além do mais, durante este período de rápido crescimento cerebral, basta um pequeno insulto para provocar um efeito grave e duradouro.<sup>1</sup>

Os tumores do sistema nervoso central (TSNC) são os tumores sólidos mais frequentemente diagnosticados em idade pediátrica,<sup>2-4</sup> apresentando uma prevalência, na faixa etária compreendida entre os 0 e os 19 anos, de 5.26 casos por 100 000 crianças por ano.<sup>5</sup>

Nas últimas décadas, os significativos avanços da sua terapêutica associaram-se a um aumento da sobrevida, permitindo que os efeitos secundários a longo prazo do tumor e do seu processo terapêutico se tornassem mais evidentes.<sup>6</sup> Entre as diversas sequelas associadas aos TSNC e ao seu tratamento, a disfunção neurocognitiva é uma das mais debilitantes<sup>3</sup> e mais frequentes,<sup>7-9</sup> afetando 40.0% a 100% dos seus sobreviventes.<sup>3,10,11</sup>

O impacto da disfunção neurocognitiva na qualidade de vida é tão evidente, que determinou a criação de novos protocolos de tratamento e de reabilitação que permitam não só tratar a doença, mas também otimizar a condição funcional dos doentes. Tais intervenções assentam no conhecimento dos fatores de risco e dos mecanismos que contribuem para os défices observados.<sup>12</sup>

Com este artigo de revisão pretende-se abordar o que é conhecido acerca dos fatores de risco para o neurodesenvolvimento da população pediátrica que sofreu de um TSNC, relativos ao próprio tumor, à sua terapêutica e ao indivíduo.



## **Materiais e Métodos**

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrônicas, de ciências da saúde, nomeadamente *PubMed*, *ClinicalKey*, *B-On* e *ScienceDirect*, tendo sido utilizadas as palavras-chave: “*Central Nervous System Neoplasms*” and “*Neurodevelopmental Disorders*”.

A pesquisa foi filtrada quanto ao idioma e à data da publicação, com inclusão de artigos em português e inglês, e datas de publicação compreendidas entre 2007 e 2017, salvo algumas exceções de artigos publicados antes de 2007, cujas citações se justificam com a pertinência dos temas neles desenvolvidos.

As bases de dados *Web of Knowledge* e *Scimago Journal & Country Rank* foram consultadas com a finalidade de verificar a qualidade das revistas, bem como o número de citações dos artigos pesquisados, auxiliando como método de seleção de artigos. Foram somente citados artigos de revistas nos quartis 1, 2 e 3, de acordo com a sua classificação nas referidas bases de dados.

Os artigos foram selecionados, numa primeira instância, de acordo com a relevância e adequação do título, e, de seguida, pela leitura do respetivo resumo. Quando o mesmo revelava informação importante e adequada ao objetivo desta revisão, o artigo era selecionado, extraído e posteriormente citado.

Pela sua relevância e adequação ao tema desenvolvido, esta revisão inclui também informação estatística presente no *website* do Portal de Informação Português de Oncologia Pediátrica.

## **Tumores do Sistema Nervoso Central em Idade Pediátrica**

Os TSNC são o segundo tipo de neoplasias mais frequente em idade pediátrica<sup>2,4,13-15</sup> e os mais frequentes tumores sólidos diagnosticados neste grupo etário.<sup>2-4</sup>

A sua taxa de incidência é de cerca de 4.5 em 100 000 crianças, sendo que 57.0% desta população é do sexo masculino.<sup>16</sup> Segundo dados do Portal de Informação Português de Oncologia Pediátrica, relativos ao ano de 2005, verificou-se maior incidência de TSNC na faixa etária compreendida entre os 5 e os 9 anos, concretamente 19 casos (de um total de 58 TSNC dos 0 aos 19 anos).<sup>17</sup> Na região Centro, entre os anos de 2004 e 2008, ocorreram 47 casos deste tipo de tumores, na faixa etária compreendida entre os 0 e os 19 anos.<sup>18</sup>

Está descrito na literatura, que cerca de 60.0% a 70.0% dos TSNC se localizam na fossa posterior (infratentorialmente),<sup>2</sup> nomeando-se os meduloblastomas (40.0%), os astrocitomas (20.0% a 35.0%) e os ependimomas (10.0%) como os tipos histológicos mais frequentes nesta localização.<sup>2,19</sup>

Os meduloblastomas são os TSNC mais frequentemente diagnosticados em idade pediátrica.<sup>20,21</sup> Tratam-se de tumores embrionários<sup>22,23</sup> altamente malignos,<sup>23,24</sup> que apresentam um pico de incidência entre os 5 e os 7 anos de idade<sup>24</sup> e afetam, na sua maioria, estruturas cerebelares medianas,<sup>24,25</sup> particularmente o vérmis<sup>25,26</sup> e a região paravermiana.<sup>25</sup> O seu tratamento compreende cirurgia e terapêutica adjuvante, a qual poderá incluir quimioterapia e radioterapia crânio espinhal.<sup>23,27</sup> A taxa de sobrevivência aos 5 anos varia entre os 50.0% e os 70.0%.<sup>23</sup>

Os astrocitomas, sob o ponto de vista histológico, são tumores benignos,<sup>25,27</sup> que se localizam principalmente nos hemisférios cerebelares<sup>25</sup> e que apresentam um pico de incidência entre os 0 e os 3 anos de idade. O seu tratamento consta, habitualmente, de cirurgia e a taxa de sobrevida aos 5 anos varia entre os 90.0% e os 100%.<sup>25,28</sup>

Os ependimomas são mais frequentemente diagnosticados em crianças com menos de 4 anos e localizam-se, habitualmente, na base ou teto do IV ventrículo. O seu tratamento inclui cirurgia e radioterapia e a taxa de sobrevivência aos 5 anos varia entre os 24.0% e os 75.0%.<sup>29-31</sup>

## **Tumores do Sistema Nervoso Central e Impacto no Neurodesenvolvimento**

Os avanços observados nas últimas décadas, no âmbito da terapêutica dos TSNC, produziram um considerável aumento da sobrevida destes doentes. A principal questão deixou de ser “se” ou “durante quanto tempo” estas crianças e adolescentes sobreviverão, mas sim “como” sobreviverão. Tal questão prende-se com as sequelas neurocognitivas, físicas e emocionais observadas, as quais, compreensivelmente, contribuirão para uma diminuição da sua qualidade de vida.<sup>32</sup>

Estas crianças e adolescentes têm maior risco de desenvolver défices neurocognitivos, défices motores, défices neurossensoriais, perturbações psicossociais, endocrinopatias, vasculopatias e neoplasias secundárias ao tratamento inicial.<sup>3,10,33</sup>

A disfunção neurocognitiva constitui uma das sequelas mais debilitantes<sup>3</sup> e frequentes,<sup>7-9</sup> afetando 40.0% a 100% dos sobreviventes.<sup>3,10,11</sup> Destacam-se alterações nos domínios das funções executivas, da atenção, da memória de trabalho e da velocidade de processamento,<sup>16,34-39</sup> as quais contribuem para um declínio global do quociente de inteligência (QI), insuficiente desempenho académico e menor integração social.<sup>28,33,34,36,40</sup>

### Funções executivas

As funções executivas incluem as capacidades de: planeamento, metacognição, organização, raciocínio e a aptidão para a resolução de problemas. Todas estão intimamente relacionadas com competências da vida diária, académicas e interpessoais.<sup>16</sup> Foram relatados défices nestas funções em sobreviventes de TSNC.<sup>41,42</sup>

## Atenção

A atenção é uma função do indivíduo que envolve a disponibilização de recursos cognitivos, com o objetivo de, seletivamente, ser capaz de se concentrar num aspeto, ignorando outros.<sup>16</sup>

A atenção é fundamental para a execução da maior parte das tarefas diárias, sendo particularmente relevante durante a infância, uma vez que é crucial no processo de aprendizagem. Desta forma, existindo problemas de atenção, o desempenho académico é prejudicado.<sup>16</sup> Outros estudos concluem, também, que o défice de atenção clinicamente relevante está associado a maiores dificuldades no funcionamento social.<sup>43,44</sup>

O défice de atenção constitui a seqüela cognitiva mais frequentemente identificada nos sobreviventes de TSNC.<sup>45-47</sup>

## Memória de trabalho

A memória de trabalho é concetualizada como um espaço mental temporário, com uma duração inferior ou igual a 30 segundos, no qual a informação é mantida ou manipulada.<sup>16</sup> É fundamental em muitos aspetos do desempenho académico,<sup>16,48</sup> nomeadamente no cálculo mental, na compreensão da leitura, entre outros.<sup>16</sup>

O córtex pré-frontal, mais concretamente a sua área dorsolateral, desempenha um importante papel na memória de trabalho, sendo também descrita uma interação do cerebelo com esta área, através da via cerebelo-tálamo-cortical, traduzindo o papel do cerebelo no suporte da memória de trabalho.<sup>49,50</sup>

Défices nesta área foram repetidamente documentados em sobreviventes de TSNC, relatando-se, como nota explicativa, a especial vulnerabilidade por lesão da substância branca nestas crianças.<sup>49,50</sup>

## Velocidade de processamento

A velocidade de processamento refere-se à rapidez com que se executam tarefas mentais relativamente automáticas.<sup>16</sup> A diminuição da velocidade de processamento poderá constituir o primeiro défice neurocognitivo após o tratamento.<sup>51</sup> Pode traduzir-se na maior dificuldade em compreender a informação apresentada na escola ou em ambiente social e, também, levar ao dispêndio de mais tempo para realizar tarefas, nomeadamente os trabalhos académicos.<sup>16</sup>

A integridade da substância branca é essencial para a modulação da velocidade e sincronia dos sinais eletroquímicos dos neurónios. Uma vez lesada, conduz a respostas mais lentas na execução de tarefas.<sup>52</sup> De facto, vários autores relatam uma associação entre a redução da substância branca e os défices na velocidade de processamento cerebral.<sup>53,54</sup>

Os défices anteriormente descritos agravam-se, tendencialmente, com o decorrer do tempo.<sup>34,37</sup> Em muitos casos, tornam-se plenamente objetiváveis apenas vários anos após o termo da terapêutica.<sup>1,37</sup>

A avaliação longitudinal do funcionamento neurocognitivo dos sobreviventes de TSNC na infância é essencial, por um lado, para compreender a evolução das sequelas neurocognitivas destas crianças e adolescentes ao longo do tempo e, por outro, para as antecipar, otimizando os seus apoios específicos de reabilitação.<sup>34</sup>

O QI é o parâmetro mais utilizado para documentar os efeitos neurocognitivos negativos dos TSNC,<sup>31</sup> sendo a sua diminuição uma das consequências observadas.<sup>7,31,55</sup> Associa-se principalmente a dificuldade na aquisição de novos conhecimentos e competências adequados à idade, e não à perda de conhecimento anteriormente adquirido.<sup>51,56</sup>

Estudos demonstram que tanto o QI global, como o da área verbal e da realização são inferiores ao da população em geral.<sup>57</sup>

## Competências escolares

Os sobreviventes de TSNC são mais propensos a apresentar dificuldades de aprendizagem e insucesso escolar, com a conseqüente necessidade de integrar programas de educação especial ou algum tipo de apoio educativo.<sup>58</sup> Têm, também, menor probabilidade de terminar o ensino secundário, quando comparados com sobreviventes de tumores com outras localizações ou controlos saudáveis.<sup>59</sup>

Estudos demonstraram que o QI dos sobreviventes de TSNC se relaciona diretamente com o nível educacional atingido, ou seja, crianças e adolescentes com mais elevados níveis de QI apresentam melhores competências escolares.<sup>60</sup> Também a menor velocidade de processamento contribui para o insucesso escolar destes doentes, no sentido em que se associa a uma lentidão na aquisição e demonstração de conhecimento e competências.<sup>60</sup>

## Problemas psicológicos, comportamentais e adaptativos

Os sobreviventes de TSNC também apresentam, frequentemente, problemas de depressão, ansiedade, isolamento social,<sup>61</sup> queixas somáticas, instabilidade emocional, cansaço e inibição social.<sup>62</sup> Problemas de agressividade, comportamento antissocial e hiperatividade foram, também, relatados num menor número de estudos.<sup>63</sup>

Um estudo sobre sobreviventes de TSNC em idade escolar descreve importantes défices no desempenho das atividades da vida diária necessárias para a independência pessoal e social.<sup>61</sup> Menor idade no momento do diagnóstico está associada a maiores défices a este nível.<sup>63</sup>

## **Fatores de Risco dos TSNC para o Neurodesenvolvimento**

### A criança

O fator de risco mais importante relativo à criança é a idade no momento do diagnóstico e do tratamento.<sup>39</sup> Vários são os estudos que referem que quanto mais nova for a criança no momento do diagnóstico<sup>40,48,63</sup> e do tratamento<sup>9,64</sup> do TSNC, maior é o risco de ocorrência de perturbações ao nível do neurodesenvolvimento.

A relevância desta variável de risco é explicada pela ocorrência de dano durante o período crítico do desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC).<sup>65</sup> Crianças com idade inferior a 3 anos são particularmente vulneráveis a estas sequelas.<sup>33</sup>

O estatuto socioeconómico dos sobreviventes de TSNC é, também, apontado como um fator de risco para apresentar problemas de neurodesenvolvimento,<sup>12,64</sup> mais concretamente, crianças com estatuto socioeconómico mais baixo.<sup>64,66</sup>

O absentismo escolar e as suas implicações na aprendizagem e na socialização têm também um impacto negativo em termos de neurodesenvolvimento.<sup>34</sup>

O nível de funcionamento cognitivo prévio à doença é também de elevada importância para o impacto dos TSNC. Crianças com antecedentes de patologia do neurodesenvolvimento ou outros fatores de risco para essa patologia, tais como baixo peso ao nascimento, prematuridade, entre outros, estão em maior risco de comprometimento funcional.<sup>34</sup>

A existência de uma síndrome neurocutânea, como por exemplo a Neurofibromatose tipo 1 ou a Esclerose Tuberosa, predispõe, não só para a ocorrência de TSNC, mas também para a existência prévia de perturbação do neurodesenvolvimento.<sup>6</sup>

Também a presença de comorbilidades,<sup>27,33</sup> como a hidrocefalia,<sup>27,33,55,67</sup> convulsões, meningite, ventriculite, acidentes vasculares cerebrais (AVC), patologias motoras (parésia, ataxia e desequilíbrio), patologias auditivas e/ou visuais constituem fatores de risco para o neurodesenvolvimento destes doentes.<sup>27,33</sup>



## Tumor do sistema nervoso central

A presença de um tumor cerebral provoca um aumento da pressão intracraniana, que conjuntamente com o edema vasogénico resultante, pode danificar o tecido cerebral saudável.<sup>1</sup>

Quando o tumor impede a normal circulação do líquido cefalorraquídeo no sistema ventricular, surge hidrocefalia.<sup>68</sup> Esta aumenta a pressão intracraniana, o que diminui o fluxo sanguíneo cerebral, reduz a disponibilidade de neurotransmissores e danifica os axónios e a mielina.<sup>69</sup>

Os défices neurocognitivos associados a estas alterações são tanto mais acentuados quanto mais grave for a hidrocefalia, sobretudo quando está indicada a colocação de *shunt* de derivação ventrículo-peritoneal.<sup>69-71</sup>

O tipo histológico,<sup>10,72</sup> a localização<sup>10,40,57</sup> e as dimensões<sup>10,55</sup> constituem, também, fatores de risco relacionados com o próprio tumor.

Quanto ao tipo histológico do tumor, os sobreviventes de meduloblastomas, astrocitomas e ependimomas apresentam diferentes consequências neurocognitivas. As consequências mais graves, quer em termos de diminuição do QI, como os défices de memória, da atenção, das funções executivas e do desempenho académico, quer em termos de agravamento progressivo ao longo do tempo, ocorrem nos sobreviventes de meduloblastomas.<sup>28,60</sup> Os sobreviventes de astrocitomas habitualmente apresentam as consequências neurocognitivas menos graves.<sup>28</sup>

Apesar destas diferenças poderem resultar dos diferentes tratamentos, alguns sobreviventes de ependimomas apresentam défices neurocognitivos semelhantes aos sobreviventes de meduloblastomas (ambos submetidos a radioterapia), mas sem o agravamento temporal que ocorre nestes últimos, sugerindo que as características do próprio tumor influenciam as consequências neurocognitivas.<sup>28</sup>

Quanto à localização do tumor, não existe consenso sobre qual a localização associada a défices mais significativos. Alguns estudos afirmam que tumores com localização supratentorial se associam a menores competências de desempenho,<sup>57,69</sup> nomeadamente nos domínios neurológico, cognitivo e social.<sup>57</sup> É também referido que os doentes com tumores localizados ao hemisfério cerebral esquerdo tendem a apresentar défices mais graves do que os doentes com tumores do hemisfério cerebral direito, nomeadamente maior propensão para o desenvolvimento de problemas de linguagem e de comunicação.<sup>73</sup> No entanto, outros estudos não replicam estes dados, demonstram mesmo o oposto, descrevendo maiores défices neurocognitivos nos sobreviventes de tumores infratentoriais.<sup>40</sup>

A maior parte dos tumores infratentoriais apresenta envolvimento cerebelar, associando-se a alterações da coordenação motora.<sup>45</sup> A localização exata destes tumores no cerebelo também influencia os restantes défices observados. Assim, tumores localizados no vérmis cerebeloso estão associados a distúrbios da linguagem e do afeto. Tumores localizados ao hemisfério cerebelar direito estão associados a declínio da inteligência verbal, défices em tarefas de linguagem complexas e na memória sequencial verbal. Tumores localizados ao hemisfério cerebelar esquerdo estão associados a diminuição da capacidade de processamento de tarefas não verbais, comprometimento da prosódia e défices da memória sequencial visual.<sup>74</sup>

Quanto às dimensões do tumor, um estudo demonstrou que os tumores de maiores dimensões se associam a défices cognitivos superiores, sendo também a causa subjacente a outros fatores de risco para disfunção, tais como: maior área de irradiação, hidrocefalia mais grave e colocação de *shunts* de derivação ventriculoperitoneais.<sup>55</sup>

## Terapêutica dos tumores do sistema nervoso central

A sobrevivência de crianças com TSNC é frequentemente o resultado da administração de terapêuticas tóxicas, que não só erradicam células cancerígenas, como afetam os tecidos cerebrais saudáveis. Estas terapêuticas afetam o cérebro em desenvolvimento da criança tanto de forma aguda, como crônica.<sup>1</sup>

### Cirurgia

A ressecção cirúrgica continua a ser a principal terapêutica para a maior parte dos tumores primários do SNC,<sup>34,75</sup> uma vez que proporciona o diagnóstico histológico e reduz a carga tumoral.<sup>34</sup>

No entanto, a cirurgia pode causar relevantes sequelas motoras, neurocognitivas e sensoriais, a curto e a longo prazo. Estas podem resultar da própria cirurgia, mas também de complicações da mesma, como lesões hemorrágicas ou isquêmicas, convulsões e infeções.<sup>55</sup> Quanto maior é o número de cirurgias, maior é a gravidade destas consequências.<sup>64</sup>

A cirurgia da fossa posterior, mais concretamente a nível do cerebelo, pode alterar os circuitos neuronais entre as regiões pré-frontal, temporal superior, parietal posterior e límbica, perturbando as funções cognitivas nas quais estão envolvidas (atenção, memória, linguagem e capacidade visuo-espacial).<sup>76</sup>

A Síndrome de Mutismo Cerebelar, também conhecida como Síndrome da Fossa Posterior, é uma complicação frequente da ressecção de tumores da fossa posterior em idade pediátrica,<sup>22,77</sup> sendo mais frequente após cirurgia de meduloblastomas.<sup>22</sup> É definida como a ausência ou inibição do discurso, com preservação da compreensão linguística e do estado de consciência.<sup>78</sup> Por vezes, é acompanhada de alterações motoras, como a ataxia, alterações cognitivas (a nível da memória, atenção, velocidade de processamento e funções executivas) e alterações do comportamento. O aparecimento do mutismo é precedido por um período pós-operatório inicial caracterizado por discurso normal, surgindo os sintomas várias horas a dias

após a cirurgia e perdurando por um período de tempo que pode ir de dias até vários meses.<sup>22,25,77</sup> Os défices motores tendem a melhorar ao fim de alguns meses, com resolução cerca de um ano após o início da sintomatologia. No entanto, poderão persistir outras alterações, como a disartria e a disfluência. As alterações cognitivas e comportamentais podem persistir após a resolução do mutismo.<sup>22,25</sup> As principais justificações para o mutismo parecem ser o edema cerebelar transitório, a perturbação da perfusão cerebelar, a desregulação transitória da libertação de neurotransmissores e a interrupção bilateral da via dento-talâmica-cortical, fundamental para a produção do discurso e linguagem expressiva.<sup>78-80</sup>

## Quimioterapia

A utilização de quimioterapia permitiu melhorar as taxas de sobrevivência de crianças com TSNC e reduzir a dose total de radioterapia crânio espinhal utilizada. No entanto, esta terapêutica apresenta consequências a longo prazo.<sup>32</sup> As suas sequelas neurocognitivas estão menos bem documentadas, já que, tipicamente, existe uma associação entre diferentes fármacos e outras modalidades de tratamento, tornando-se difícil atribuir-lhe um efeito exclusivo.<sup>33,34</sup>

Os agentes quimioterapêuticos mais frequentemente usados são a cisplatina, a ciclofosfamida, o etoposido, o metotrexato, a carboplatina e o topotecano.<sup>81</sup>

O metotrexato é o agente sobre o qual os efeitos adversos são melhor conhecidos. Este pode ser administrado por via parentérica, intratecal e intraventricular. A incidência e a gravidade da disfunção cognitiva relacionam-se com a dose, periodicidade e via de administração.<sup>82</sup>

Os efeitos adversos a nível do neurodesenvolvimento resultam da diminuição da substância branca (leucoencefalopatia) por efeito destes agentes, os quais causam diminuição das células progenitoras gliais (particularmente suscetíveis aos efeitos do metotrexato) e também dos oligodendrócitos maduros.<sup>9,83</sup>

Existe ainda um efeito cumulativo quando o metotrexato é administrado simultaneamente ou após a radioterapia, dado que a alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica permite que maior quantidade de fármaco atinja o SNC, maximizando os seus efeitos contra o tumor, mas também exacerbando os seus efeitos nas células nervosas saudáveis e, conseqüentemente, nas alterações cognitivas.<sup>33</sup>

Outras complicações associadas à quimioterapia, como é o caso de convulsões, acidentes isquémicos transitórios, mielopatias, ataxia, encefalopatias metabólicas, infecções e coagulopatias, podem, também, contribuir para efeitos adversos em termos de neurodesenvolvimento.<sup>34,82</sup>

Habitualmente, os défices neurocognitivos associados à quimioterapia não sofrem um agravamento ao longo do tempo.<sup>84</sup>

## Radioterapia

No quadro da terapêutica dos TSNC, a radioterapia é o fator de risco mais significativo para a perturbação do neurodesenvolvimento, estando-lhe associados os efeitos mais graves.<sup>33,69</sup>

Trata-se de uma modalidade terapêutica com efeitos citotóxicos, que afeta não só a lesão tumoral, mas também os tecidos nervosos saudáveis adjacentes. Este dano paralelo terá efeitos neurocognitivos não apenas no momento da terapêutica, mas também nos meses e anos após a sua suspensão, com agravamento progressivo ao longo do tempo.<sup>6,85,86</sup> No entanto, este agravamento não é linear, considerando-se que estabiliza após um seguimento mais prolongado.<sup>56</sup>

As características da radioterapia, tais como a dose, a dimensão do campo e o esquema de fracionamento vão influenciar os efeitos deletérios.<sup>87</sup> Assim, doses de radiação mais elevadas e maior área irradiada estão relacionadas com as alterações cognitivas mais graves.<sup>31,51,88</sup>

O impacto da radioterapia na neurocognição resulta da depleção e morte das células precursoras do SNC, da alteração do microambiente de suporte da neurogênese (resultado da libertação de radicais livres de oxigênio), da perda de oligodendrócitos maduros e mielina, da perda de neurónios maduros e da disfunção axonal e sináptica. São particularmente suscetíveis a estes eventos tóxicos os lobos frontais, o trato cerebelo-tálamo-cortical frontal e o hipocampo (substratos das funções neurocognitivas alteradas).<sup>89-91</sup>

Para além das alterações anteriormente descritas, a radioterapia induz a apoptose das células endoteliais, o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e a alteração da microvascularização, que vão perturbar a integridade da substância branca (menos vascularizada e, portanto, mais suscetível a alterações da perfusão), conduzindo a leucoencefalopatia.<sup>16,51</sup> É consistentemente descrita uma correlação entre a perda da integridade da substância branca, provocada pela radioterapia, e o grau de disfunção cognitiva apresentado pelos doentes.<sup>47,92</sup>

Com o objetivo de diminuir a incidência de sequelas relacionadas com a terapêutica, os mais recentes protocolos visam reduzir a dose de radioterapia craniana ou, no caso de crianças mais novas, adiar a sua utilização, usando como alternativa a quimioterapia.<sup>75</sup>

## Outros fatores de risco dos TSNC para o neurodesenvolvimento

### Convulsões

Cerca de 25.0% das crianças com tumores primários do SNC apresentam convulsões.<sup>14</sup> O aparecimento das convulsões pode ocorrer no momento do diagnóstico, ser sinal de uma recidiva do tumor, ou ocorrer ou recorrer muitos anos após o término da terapêutica. As possíveis causas das convulsões incluem: o próprio tumor, áreas circundantes de displasia, níveis alterados de neurotransmissores, produtos sanguíneos e edema peritumoral e/ou formação de cicatrizes.<sup>93</sup> Os distúrbios convulsivos podem também surgir como consequência da terapêutica, seja ela cirúrgica, de quimioterapia ou de radioterapia.<sup>94</sup> De

considerar que uma dose de radiação superior a 30Gy, envolvendo qualquer área cortical, constitui um fator de risco para o seu aparecimento.<sup>14</sup>

### Acidentes vasculares cerebrais

A radioterapia craniana está associada a doenças cerebrovasculares latentes.<sup>95</sup> As vasculopatias mais frequentemente subjacentes aos AVC, em sobreviventes de TSNC, são: telangiectasias, cavernomas, aneurismas, doença de *moyamoya* e microangiopatia mineralizante. Todas estas condições clínicas cursam com lesão das células endoteliais da parede dos vasos sanguíneos. Estes AVC são tipicamente isquêmicos e os fatores que contribuem para o aumento do risco da sua ocorrência são: dose de radiação superior a 30Gy, com particular incidência na fossa craniana média, neurofibromatose, obesidade, resistência à insulina e nível de aptidão física sub-ótimo.<sup>96</sup>

### Ototoxicidade

A perda auditiva pode ser consequência das terapêuticas utilizadas na intervenção dos TSNC. Pode surgir como seqüela da radioterapia nas fossas cranianas média e posterior.<sup>7</sup> A sua frequência aumenta quando são utilizadas doses superiores a 50Gy na fossa posterior.<sup>14</sup>

Também a quimioterapia à base de platina, com especial destaque para a cisplatina, está associada a perda auditiva.<sup>97</sup> A sua gravidade depende dos efeitos cumulativos da cisplatina e poderá aumentar durante os primeiros 2 anos após a terapêutica.<sup>98</sup> A perda auditiva poderá afetar a linguagem e as competências académicas, especialmente em crianças mais novas.<sup>7</sup>

## Neuropatias

Os alcaloides da vinca, com destaque para a vincristina, comumente utilizados no tratamento de TSNC, são causa frequente de neuropatias periféricas.<sup>7</sup>

Através da disrupção dos microtúbulos dos axónios, a vincristina provoca uma neuropatia que afeta as fibras motoras e sensoriais. As manifestações clínicas incluem parestesias das pontas dos dedos e pés, câibras musculares, pé e pulso pendentes e perdas sensoriais de diferentes gravidades.<sup>7</sup>

A vincristina é, ainda, causa comum de neuropatias autonómicas, caracterizadas por disfunções gastrointestinais, urinárias e sexuais.<sup>7</sup>

Após a terapêutica, é frequente que as neuropatias melhorem com o tempo. No entanto, os doentes poderão não recuperar completamente, o que acontece sobretudo em crianças mais velhas. Observa-se, com alguma regularidade, moderadas pendências do pé, inclusivamente muitos anos após o tratamento.<sup>7</sup>

## Outras complicações

Existem, ainda, outras condições neurológicas crónicas das quais as crianças poderão padecer, na sequência de TSNC e respetivo tratamento. Entre elas nomeiam-se: enxaquecas,<sup>7,14</sup> perturbações do equilíbrio, hemiparesias, perturbações do movimento,<sup>7</sup> perda de visão<sup>7,14</sup> e disfunções endócrinas.<sup>14</sup>



## **Reabilitação Cognitiva**

O processo de reabilitação cognitiva deve iniciar-se assim que termine o tratamento. Este processo poderá incluir treino cognitivo computadorizado, farmacoterapia e medidas educativas especiais,<sup>74</sup> que visam reabilitar e compensar as competências cujo declínio seja expectável.<sup>51,74,99</sup>

O treino cognitivo computadorizado utiliza exercícios semelhantes a jogos, com a finalidade de reabilitar competências cognitivas fundamentais, como a memória de trabalho e a atenção. Esta abordagem revelou-se eficaz, associando-se a um baixo risco de efeitos adversos, quando comparada com a farmacoterapia, e a um reduzido incómodo, uma vez que pode ser realizada em casa, a qualquer hora do dia.<sup>74</sup> Contudo, este programa depende não só de funções motoras e cognitivas adequadas, como também de motivação e perseverança para a realização de tarefas repetitivas diárias.<sup>100</sup>

Relativamente à farmacoterapia, o metilfenidato salienta-se como o fármaco mais frequentemente utilizado. Trata-se de um agonista dopaminérgico-noradrenérgico, responsável pela melhoria da rede de atenção da região fronto-estriatal<sup>82</sup> e, conseqüentemente, pela melhoria nos domínios do funcionamento social, comportamental e das competências académicas.<sup>101</sup>

Em Portugal, o regime especial de proteção de crianças e jovens com doença oncológica foi definido pelo Decreto-lei número 71/2009 de 6 de Agosto, cujos diplomas procuram assegurar medidas educativas especiais, a prestar na educação pré-escolar e nos ensinos básico e secundário. As medidas previstas nesta legislação – condições especiais de avaliação e frequência escolar, apoio educativo individual e no domicílio, adaptação curricular e utilização de equipamentos especiais de compensação – têm por objetivo beneficiar a frequência das aulas, contribuir para a aprendizagem e sucesso escolar e favorecer a melhor integração das crianças e jovens com doença oncológica.

## **Conclusão**

Uma vez que os TSNC são os mais frequentes tumores sólidos diagnosticados em idade pediátrica, o seu estudo reveste-se de especial importância para a comunidade científica e civil.

A elevada taxa de sobrevivência destes doentes conduziu a que fosse dado maior enfoque à questão das sequelas neurocognitivas, resultantes quer do próprio tumor, quer da sua terapêutica. Tais sequelas têm um impacto limitativo na vida dos doentes, podendo, em alguns casos, ser objetiváveis só muitos anos após o tratamento.

O conhecimento dos fatores de risco para o neurodesenvolvimento, relativos à criança, ao tumor e à sua terapêutica, revela-se fundamental na identificação de crianças em maior risco, na preparação das famílias para o aparecimento de potenciais problemas, na formulação de objetivos realistas para a recuperação a longo prazo e no desenvolvimento de terapêuticas eficazes, mas menos neurotóxicas.

É fundamental a existência de equipas multidisciplinares, com especialistas na área do neurodesenvolvimento, que permitam monitorizar e avaliar o impacto desta doença e do seu tratamento em todas as suas vertentes (cognitiva, comportamental e emocional), procurando promover um plano de intervenção específico para cada criança, em articulação com a comunidade.

Investigações futuras deverão continuar a estudar a relação dos fatores de risco relativos à criança, ao tumor e à terapêutica com as sequelas cognitivas e neurológicas observadas nestes doentes, com a finalidade de alcançar um equilíbrio que permita a otimização da sobrevivência e simultânea diminuição da incidência de sequelas a longo prazo.

## Referências Bibliográficas

1. Baron Nelson M, Compton P, Patel SK, Jacob E, Harper R. Central nervous system injury and neurobiobehavioral function in children with brain tumors: a review of the literature. *Cancer Nurs* 2013;36(2):E31-47.
2. Nejat F, El Khashab M, Rutka JT. Initial management of childhood brain tumors: neurosurgical considerations. *J Child Neurol* 2008;23(10):1136-48.
3. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Huang S, Ness KK, Leisenring W, Hudson MM, Donaldson SS, King AA, Stovall M, Krull KR, Robison LL, Packer RJ. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(13):946-58.
4. Mulhern RK, Butler RW. Neurocognitive sequelae of childhood cancers and their treatment. *Pediatr Rehabil* 2004;7(1):1-14; discussion 15-6.
5. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, Stroup NE, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol* 2013;15 Suppl 2:ii1-56.
6. Ullrich NJ. Inherited disorders as a risk factor and predictor of neurodevelopmental outcome in pediatric cancer. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14(3):229-37.
7. Monje M, Fisher PG. Neurological complications following treatment of children with brain tumors. *J Pediatr Rehabil Med* 2011;4(1):31-6.
8. Grill J, Kieffer V, Kalifa C. Measuring the neuro-cognitive side-effects of irradiation in children with brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(5):452-6.
9. Reddick WE, Taghipour DJ, Glass JO, Ashford J, Xiong X, Wu S, Bonner M, Khan RB, Conklin HM. Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(6):1074-9.
10. Turner CD, Chordas CA, Liptak CC, Rey-Casserly C, Delaney BL, Ullrich NJ, Goumnerova LC, Scott RM, Begley HC, Fletcher WJ, Yao X, Chi S, Kieran MW. Medical, psychological, cognitive and educational late-effects in pediatric low-grade glioma survivors treated with surgery only. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(3):417-23.
11. Mulhern RK, Palmer SL. Neurocognitive late effects in pediatric cancer. *Curr Probl Cancer* 2003;27(4):177-97.

12. Ach E, Gerhardt CA, Barrera M, Kupst MJ, Meyer EA, Patenaude AF, Vannatta K. Family factors associated with academic achievement deficits in pediatric brain tumor survivors. *Psychooncology* 2013;22(8):1731-7.
13. Sonderkaer S, Schmiegelow M, Carstensen H, Nielsen LB, Muller J, Schmiegelow K. Long-term neurological outcome of childhood brain tumors treated by surgery only. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1347-51.
14. Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, Yasui Y, Mertens AC, Sklar CA, Nicholson HS, Zeltzer LK, Neglia JP, Robison LL. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3255-61.
15. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):277-85.
16. Wolfe KR, Madan-Swain A, Kana RK. Executive dysfunction in pediatric posterior fossa tumor survivors: a systematic literature review of neurocognitive deficits and interventions. *Dev Neuropsychol* 2012;37(2):153-75.
17. Portal de Informação Português de Oncologia Pediátrica. Tipos de Cancro Pediátrico em Portugal. Portugal; 2005 [Consultado em 2018 março 4]. Disponível em: <http://www.pipop.info/gca/index.php?id=197>.
18. Portal de Informação Português de Oncologia Pediátrica. Tipos de Cancro Pediátrico ROR Centro. Portugal; 2004-2008 [Consultado em 2018 março 4]. Disponível em: <http://www.pipop.info/gca/index.php?id=191>.
19. Mueller S, Chang S. Pediatric brain tumors: current treatment strategies and future therapeutic approaches. *Neurotherapeutics* 2009;6(3):570-86.
20. Lanier JC, Abrams AN. Posterior fossa syndrome: Review of the behavioral and emotional aspects in pediatric cancer patients. *Cancer* 2017;123(4):551-559.
21. Crawford JR, MacDonald TJ, Packer RJ. Medulloblastoma in childhood: new biological advances. *Lancet Neurol* 2007;6(12):1073-85.
22. Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, Sposto R, Packer RJ, Gajjar A, Dias MS, Allen JC. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg* 2006;105(6 Suppl):444-51.
23. Sarkar C, Deb P, Sharma MC. Recent advances in embryonal tumours of the central nervous system. *Childs Nerv Syst* 2005;21(4):272-93.
24. Dhall G. Medulloblastoma. *J Child Neurol* 2009;24(11):1418-30.

25. Huber JF, Bradley K, Spiegler B, Dennis M. Long-term neuromotor speech deficits in survivors of childhood posterior fossa tumors: effects of tumor type, radiation, age at diagnosis, and survival years. *J Child Neurol* 2007;22(7):848-54.
26. Hopyan T, Laughlin S, Dennis M. Emotions and their cognitive control in children with cerebellar tumors. *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16(6):1027-38.
27. Roncadin C, Dennis M, Greenberg ML, Spiegler BJ. Adverse medical events associated with childhood cerebellar astrocytomas and medulloblastomas: natural history and relation to very long-term neurobehavioral outcome. *Childs Nerv Syst* 2008;24(9):995-1002; discussion 1003.
28. Hanzlik E, Woodrome SE, Abdel-Baki M, Geller TJ, Elbabaa SK. A systematic review of neuropsychological outcomes following posterior fossa tumor surgery in children. *Childs Nerv Syst* 2015;31(10):1869-75.
29. Zacharoulis S, Moreno L. Ependymoma: an update. *J Child Neurol* 2009;24(11):1431-8.
30. Wright KD, Gajjar A. Current treatment options for pediatric and adult patients with ependymoma. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13(4):465-77.
31. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* 2004;5(7):399-408.
32. Gudrunardottir T, Lannering B, Remke M, Taylor MD, Wells EM, Keating RF, Packer RJ. Treatment developments and the unfolding of the quality of life discussion in childhood medulloblastoma: a review. *Childs Nerv Syst* 2014;30(6):979-90.
33. Duffner PK. Risk factors for cognitive decline in children treated for brain tumors. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(2):106-15.
34. Ullrich NJ, Embry L. Neurocognitive dysfunction in survivors of childhood brain tumors. *Semin Pediatr Neurol* 2012;19(1):35-42.
35. Nazemi KJ, Butler RW. Neuropsychological rehabilitation for survivors of childhood and adolescent brain tumors: a view of the past and a vision for a promising future. *J Pediatr Rehabil Med* 2011;4(1):37-46.
36. Mabbott DJ, Monsalves E, Spiegler BJ, Bartels U, Janzen L, Guger S, Laperriere N, Andrews N, Bouffet E. Longitudinal evaluation of neurocognitive function after treatment for central nervous system germ cell tumors in childhood. *Cancer* 2011;117(23):5402-11.
37. Dietrich J, Monje M, Wefel J, Meyers C. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *Oncologist* 2008;13(12):1285-95.

38. Palmer SL, Reddick WE, Gajjar A. Understanding the cognitive impact on children who are treated for medulloblastoma. *J Pediatr Psychol* 2007;32(9):1040-9.
39. Nathan PC, Patel SK, Dilley K, Goldsby R, Harvey J, Jacobsen C, Kadan-Lottick N, McKinley K, Millham AK, Moore I, Okcu MF, Woodman CL, Brouwers P, Armstrong FD. Guidelines for identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer: a report from the Children's Oncology Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(8):798-806.
40. Patel SK, Mullins WA, O'Neil SH, Wilson K. Neuropsychological differences between survivors of supratentorial and infratentorial brain tumours. *J Intellect Disabil Res* 2011;55(1):30-40.
41. Spiegler BJ, Bouffet E, Greenberg ML, Rutka JT, Mabbott DJ. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol* 2004;22(4):706-13.
42. Mulhern RK, Palmer SL, Reddick WE, Glass JO, Kun LE, Taylor J, Langston J, Gajjar A. Risks of young age for selected neurocognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss. *J Clin Oncol* 2001;19(2):472-9.
43. Patel SK, Lai-Yates JJ, Anderson JW, Katz ER. Attention dysfunction and parent reporting in children with brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(7):970-4.
44. Moyer KH, Willard VW, Gross AM, Netson KL, Ashford JM, Kahalley LS, Wu S, Xiong X, Conklin HM. The impact of attention on social functioning in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia and brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1290-5.
45. Ronning C, Sundet K, Due-Tonnessen B, Lundar T, Helseth E. Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatr Neurosurg* 2005;41(1):15-21.
46. Mabbott DJ, Snyder JJ, Penkman L, Witol A. The effects of treatment for posterior fossa brain tumors on selective attention. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15(2):205-16.
47. Reddick WE, White HA, Glass JO, Wheeler GC, Thompson SJ, Gajjar A, Leigh L, Mulhern RK. Developmental model relating white matter volume to neurocognitive deficits in pediatric brain tumor survivors. *Cancer* 2003;97(10):2512-9.
48. Krivitzky LS, Walsh KS, Fisher EL, Berl MM. Executive functioning profiles from the BRIEF across pediatric medical disorders: Age and diagnosis factors. *Child Neuropsychol* 2016;22(7):870-88.

49. Conklin HM, Ashford JM, Howarth RA, Merchant TE, Ogg RJ, Santana VM, Reddick WE, Wu S, Xiong X. Working memory performance among childhood brain tumor survivors. *J Int Neuropsychol Soc* 2012;18(6):996-1005.
50. Law N, Bouffet E, Laughlin S, Laperriere N, Briere ME, Strother D, McConnell D, Hukin J, Fryer C, Rockel C, Dickson J, Mabbott D. Cerebello-thalamo-cerebral connections in pediatric brain tumor patients: impact on working memory. *Neuroimage* 2011;56(4):2238-48.
51. Briere ME, Scott JG, McNall-Knapp RY, Adams RL. Cognitive outcome in pediatric brain tumor survivors: delayed attention deficit at long-term follow-up. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(2):337-40.
52. Fields RD. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci* 2008;31(7):361-70.
53. Aukema EJ, Caan MW, Oudhuis N, Majoie CB, Vos FM, Reneman L, Last BF, Grootenhuys MA, Schouten-van Meeteren AY. White matter fractional anisotropy correlates with speed of processing and motor speed in young childhood cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):837-43.
54. Mabbott DJ, Penkman L, Witol A, Strother D, Bouffet E. Core neurocognitive functions in children treated for posterior fossa tumors. *Neuropsychology* 2008;22(2):159-68.
55. Tonning Olsson I, Perrin S, Lundgren J, Hjorth L, Johanson A. Long-term cognitive sequelae after pediatric brain tumor related to medical risk factors, age, and sex. *Pediatr Neurol* 2014;51(4):515-21.
56. Palmer SL, Goloubeva O, Reddick WE, Glass JO, Gajjar A, Kun L, Merchant TE, Mulhern RK. Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2302-8.
57. Pietila S, Korpela R, Lenko HL, Haapasalo H, Alalantela R, Nieminen P, Koivisto AM, Maki-pernaa A. Neurological outcome of childhood brain tumor survivors. *J Neurooncol* 2012;108(1):153-61.
58. Barrera M, Shaw AK, Speechley KN, Maunsell E, Pogany L. Educational and social late effects of childhood cancer and related clinical, personal, and familial characteristics. *Cancer* 2005;104(8):1751-60.
59. Mitby PA, Robison LL, Whitton JA, Zevon MA, Gibbs IC, Tersak JM, Meadows AT, Stovall M, Zeltzer LK, Mertens AC. Utilization of special education services and educational attainment among long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2003;97(4):1115-26.

60. Holland AA, Hughes CW, Stavinoha PL. School Competence and Fluent Academic Performance: Informing Assessment of Educational Outcomes in Survivors of Pediatric Medulloblastoma. *Appl Neuropsychol Child* 2015;4(4):249-56.
61. Adduci A, Jankovic M, Strazzer S, Massimino M, Clerici C, Poggi G. Parent-child communication and psychological adjustment in children with a brain tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(2):290-4.
62. Fuemmeler BF, Elkin TD, Mullins LL. Survivors of childhood brain tumors: behavioral, emotional, and social adjustment. *Clin Psychol Rev* 2002;22(4):547-85.
63. Pastore V, Colombo K, Villa F, Galbiati S, Adduci A, Poggi G, Massimino M, Recla M, Liscio M, Strazzer S. Psychological and adjustment problems due to acquired brain lesions in pre-school-aged patients. *Brain Inj* 2013;27(6):677-84.
64. Ward C, Phipps K, de Sousa C, Butler S, Gumley D. Treatment factors associated with outcomes in children less than 3 years of age with CNS tumours. *Childs Nerv Syst* 2009;25(6):663-8.
65. Dehorter N, Vinay L, Hammond C, Ben-Ari Y. Timing of developmental sequences in different brain structures: physiological and pathological implications. *Eur J Neurosci* 2012;35(12):1846-56.
66. Ellenberg L, Liu Q, Gioia G, Yasui Y, Packer RJ, Mertens A, Donaldson SS, Stovall M, Kadan-Lottick N, Armstrong G, Robison LL, Zeltzer LK. Neurocognitive status in long-term survivors of childhood CNS malignancies: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Neuropsychology* 2009;23(6):705-17.
67. Nomura Y, Yasumoto S, Yanai F, Akiyoshi H, Inoue T, Nibu K, Tsugu H, Fukushima T, Hirose S. Survival and late effects on development of patients with infantile brain tumor. *Pediatr Int* 2009;51(3):337-41.
68. El-Gaidi MA, El-Nasr AH, Eissa EM. Infratentorial complications following presection CSF diversion in children with posterior fossa tumors. *J Neurosurg Pediatr* 2015;15(1):4-11.
69. Reimers TS, Ehrenfels S, Mortensen EL, Schmiegelow M, Sonderkaer S, Carstensen H, Schmiegelow K, Muller J. Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors: Identification of predictive factors. *Med Pediatr Oncol* 2003;40(1):26-34.
70. Hardy KK, Bonner MJ, Willard VW, Watral MA, Gururangan S. Hydrocephalus as a possible additional contributor to cognitive outcome in survivors of pediatric medulloblastoma. *Psychooncology* 2008;17(11):1157-61.



71. Dolson EP, Conklin HM, Li C, Xiong X, Merchant TE. Predicting behavioral problems in craniopharyngioma survivors after conformal radiation therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(7):860-4.
72. Kieffer V, Longaud A, Callu D, Laroussinie F, Viguier D, Grill J, Dellatolas G. Teachers' report of learning and behavioural difficulties in children treated for cerebellar tumours. *Brain Inj* 2012;26(7-8):1014-20.
73. Ris MD, Beebe DW, Armstrong FD, Fontanesi J, Holmes E, Sanford RA, Wisoff JH. Cognitive and adaptive outcome in extracerebellar low-grade brain tumors in children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(29):4765-70.
74. Lassaletta A, Bouffet E, Mabbott D, Kulkarni AV. Functional and neuropsychological late outcomes in posterior fossa tumors in children. *Childs Nerv Syst* 2015;31(10):1877-90.
75. Korah MP, Esiashvili N, Mazewski CM, Hudgins RJ, Tighiouart M, Janss AJ, Schwaibold FP, Crocker IR, Curran WJ, Jr., Marcus RB, Jr. Incidence, risks, and sequelae of posterior fossa syndrome in pediatric medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):106-12.
76. De Smet HJ, Baillieux H, Wackenier P, De Praeter M, Engelborghs S, Paquier PF, De Deyn PP, Marien P. Long-term cognitive deficits following posterior fossa tumor resection: a neuropsychological and functional neuroimaging follow-up study. *Neuropsychology* 2009;23(6):694-704.
77. Frassanito P, Massimi L, Caldarelli M, Di Rocco C. Cerebellar mutism after spontaneous intratumoral bleeding involving the upper cerebellar vermis: a contribution to the physiopathogenic interpretation. *Childs Nerv Syst* 2009;25(1):7-11.
78. Kotil K, Eras M, Akcetin M, Bilge T. Cerebellar mutism following posterior fossa tumor resection in children. *Turk Neurosurg* 2008;18(1):89-94.
79. Gudrunardottir T, Sehested A, Juhler M, Schmiegelow K. Cerebellar mutism: review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2011;27(3):355-63.
80. Morris EB, Phillips NS, Laningham FH, Patay Z, Gajjar A, Wallace D, Boop F, Sanford R, Ness KK, Ogg RJ. Proximal dentothalamocortical tract involvement in posterior fossa syndrome. *Brain* 2009;132(Pt 11):3087-95.
81. Sands SA, Oberg JA, Gardner SL, Whiteley JA, Glade-Bender JL, Finlay JL. Neuropsychological functioning of children treated with intensive chemotherapy followed by myeloablative consolidation chemotherapy and autologous hematopoietic cell rescue for newly diagnosed CNS tumors: an analysis of the Head Start II survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(3):429-36.

82. Castellino SM, Ullrich NJ, Whelen MJ, Lange BJ. Developing interventions for cancer-related cognitive dysfunction in childhood cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(8).
83. Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol* 2008;19(1):178-84.
84. Stargatt R, Rosenfeld JV, Maixner W, Ashley D. Multiple factors contribute to neuropsychological outcome in children with posterior fossa tumors. *Dev Neuropsychol* 2007;32(2):729-48.
85. Maddrey AM, Bergeron JA, Lombardo ER, McDonald NK, Mulne AF, Barenberg PD, Bowers DC. Neuropsychological performance and quality of life of 10 year survivors of childhood medulloblastoma. *J Neurooncol* 2005;72(3):245-53.
86. Schatz J, Kramer JH, Ablin A, Matthay KK. Processing speed, working memory, and IQ: a developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. *Neuropsychology* 2000;14(2):189-200.
87. Cross NE, Glantz MJ. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurol Clin* 2003;21(1):249-77.
88. Merchant TE, Hua CH, Shukla H, Ying X, Nill S, Oelfke U. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(1):110-7.
89. Soussain C, Ricard D, Fike JR, Mazon JJ, Psimaras D, Delattre JY. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 2009;374(9701):1639-51.
90. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med* 2002;8(9):955-62.
91. Monje ML, Palmer T. Radiation injury and neurogenesis. *Curr Opin Neurol* 2003;16(2):129-34.
92. Brinkman TM, Reddick WE, Luxton J, Glass JO, Sabin ND, Srivastava DK, Robison LL, Hudson MM, Krull KR. Cerebral white matter integrity and executive function in adult survivors of childhood medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2012;14 Suppl 4:iv25-36.
93. Ibrahim K, Appleton R. Seizures as the presenting symptom of brain tumours in children. *Seizure* 2004;13(2):108-12.

94. Khan RB, Hunt DL, Boop FA, Sanford RA, Merchant TE, Gajjar A, Kun LE. Seizures in children with primary brain tumors: incidence and long-term outcome. *Epilepsy Res* 2005;64(3):85-91.
95. Morris B, Partap S, Yeom K, Gibbs IC, Fisher PG, King AA. Cerebrovascular disease in childhood cancer survivors: A Children's Oncology Group Report. *Neurology* 2009;73(22):1906-13.
96. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, McNeil E, Stovall M, Gurney JG, Robison LL, Packer RJ, Oeffinger KC. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2006;24(33):5277-82.
97. Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, Brunetto AL. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(6):355-60.
98. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N, Hartmann O. Platinum Compound-Related Ototoxicity in Children: Long-Term Follow-Up Reveals Continuous Worsening of Hearing Loss. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(10):649-655.
99. Patel SK, Katz ER, Richardson R, Rimmer M, Kilian S. Cognitive and problem solving training in children with cancer: a pilot project. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(9):670-7.
100. Walker D, Thomas SA, Talbot EJ, Bennett EJ, Starza-Smith A, Da Silva SL. Cerebellar mutism: the rehabilitation challenge in pediatric neuro-oncology: case studies. *J Pediatr Rehabil Med* 2014;7(4):333-40.
101. Conklin HM, Reddick WE, Ashford J, Ogg S, Howard SC, Morris EB, Brown R, Bonner M, Christensen R, Wu S, Xiong X, Khan RB. Long-term efficacy of methylphenidate in enhancing attention regulation, social skills, and academic abilities of childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010;28(29):4465-72.