

POZDNÍ NÁSLEDKY PO LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ DĚTSKÉHO VĚKU

LATE EFFECTS AFTER COMPLETION OF TREATMENT FOR A PEDIATRIC MALIGNANCY

KEPÁK T.

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN BRNO A LF MU V BRNĚ

Souhrn: Pozdními následky označujeme komplikace nebo nežádoucí účinky spojené s léčbou, které přetrvávají nebo se objevují po ukončení léčby dětské malignity. Děti a dospělí v dlouhodobé remisi nádorového onemocnění dětského věku představují rostoucí, rizikovou a ohroženou populaci se speciální potřebou zdravotní péče. Vzhledem k riziku rozvoje pozdních následků léčby vyžadují všechny děti a dospělí po léčbě dětské malignity dlouhodobou zdravotní péči, která je zaměřená na prevenci a zohledňuje individuální riziko vyplývající z předchozí protinádorové terapie.

Klíčová slova: pozdní následky, dětské nádory, dlouhodobé sledování, sekundární malignity, kardiotoxicita, neurokognitivní poruchy

Summary: Late effects are defined as therapy-related complications or adverse effects that persist or arise after completion of treatment for a pediatric malignancy. Long-term survivors of childhood cancer represent a growing, at-risk and vulnerable population with special health care needs. Because of the potential of childhood cancer survivors for late effects, longitudinal and preventive-focused health care that includes risk assessment based upon previous cancer treatment is recommended for all long-term childhood cancer survivors.

Key words: late effects, childhood cancer, long-term follow-up, secondary malignancies, cardiotoxicity, neurocognitive disorders

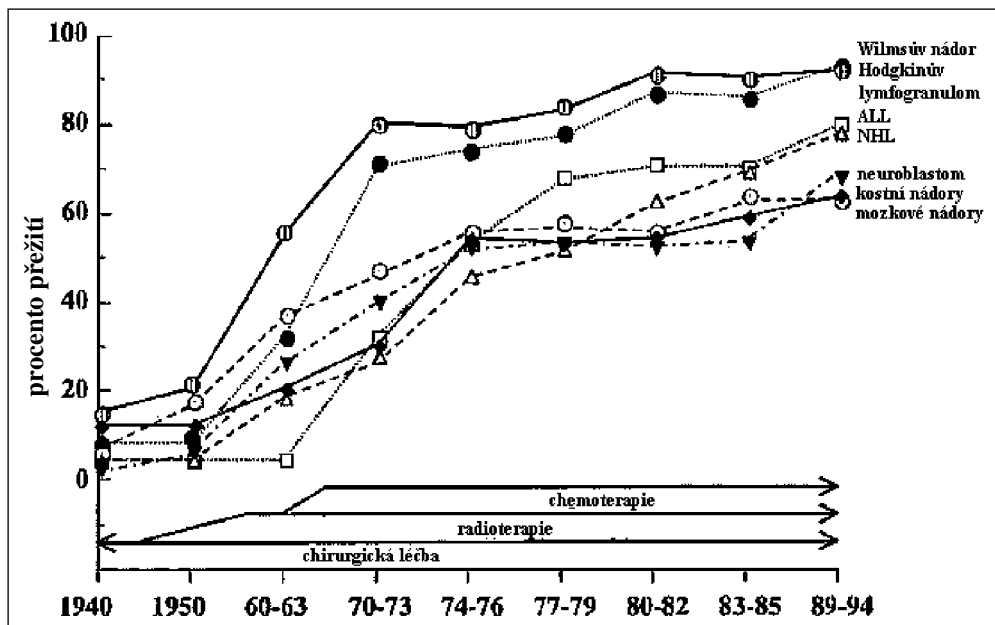
Nádorová onemocnění dětí a mladistvých jsou dnes vysoce kurabilní onemocnění^{1,2,3}. Díky pokroku na poli operační léčby, radioterapie, chemoterapie, transplantací krvetvorné tkáně a také díky rozvoji specializovaných diagnostických metod a podpůrné léčby se prognóza dětí s maligním onemocněním v posledních dekádách pozoruhodně zlepšila (viz graf 1). Pravděpodobnost 5letého přežití vzrostla z méně než 30% v roce 1960 na více než 70% v roce 1990³. Dnes dosahuje dlou-

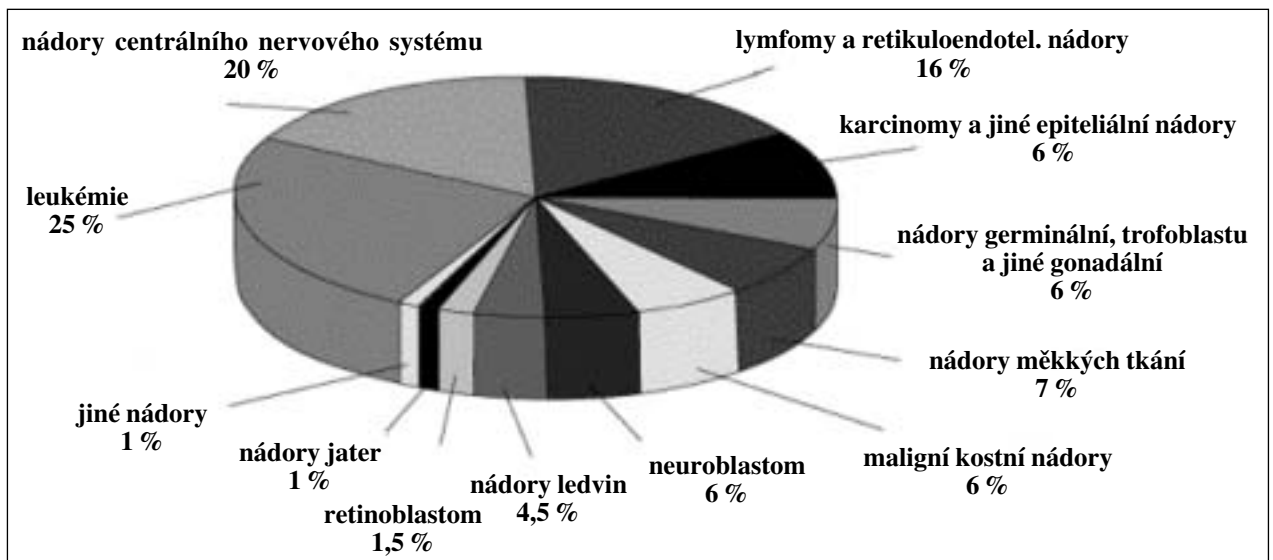
hodobých remisí onemocnění více než 75% dětí a mladistvých léčených pro nádorové onemocnění dětského věku^{2,3,4}. Tohoto úspěchu bylo ale dosaženo za cenu velmi agresivní léčby s řadou vedlejších nežádoucích účinků. Nezdá se být reálné, že by stávající léčba, která je za tyto nepříznivé účinky odpovědná, mohla být v dohledné době nahrazena novými léčebnými modalitami, které jsou dnes intenzivně zkoumány (např. genovou terapií, intracelulární chemoterapií, protinádorovými

vakcínami, antiangiogenní léčbou).

Se stále se zvyšujícím počtem úspěšně vyléčených dětí a mladistvých roste tedy význam zvažování dlouhodobé morbidity a mortality asociované s dnešní léčbou dětských nádorových onemocnění. V blízké budoucnosti (dle odhadů v r. 2010) bude mít 1 z 1000 dospělých mladších 45 let (a dokonce 1 z 570 mladých dospělých ve skupině 20 - 34 let věku) anamnézu léčby nádorového onemocnění dětského věku⁵. Už dnes se kliničtí onkologové, praktičtí lékaři pro děti a dorost a pro dospělé, stejně jako ambulantní specialisté, s dětmi a dospělými s anamnézou dětské malignity

Graf 1: Úspěšnost léčby dětských nádorových onemocnění (upraveno dle Pizzo and Poplack in Principles and Practice of Pediatric Oncology, Lippincott, 2002).





setkávají ve svých ordinacích stále častěji. Pozdní následky současné antineoplastické terapie jsou nezanedbatelné a představují vážný medicínský a socioekonomický problém. Problematika pozdních následků je do značné míry specifická a vyžaduje detailní znalost léčby konkrétního pacienta.

V obecné rovině platí, že děti ve srovnání s dospělými lépe tolerují akutní toxicitu léčby díky lepšímu regeneračnímu potenciálu řady orgánových systémů a menší závažné komorbiditě¹. Jsou však díky nezralosti a tudíž větší vulnerabilitě orgánových systémů mnohem více ohroženy rozvojem pozdních následků, které v menší či větší míře ovlivňují vývoj dítěte a kvalitu života v dětství i dospělosti⁶⁻¹⁰.

Za pozdní následky onkologické léčby považujeme takové, které přetrvávají nebo se objevují minimálně 2 roky od ukončení protinádorové léčby dětské malignity. Některé pozdní následky jsou identifikovány časně po ukončení léčby a opět bez intervence vymizí, jiné mohou přetrvávat a progredovat po celý život¹¹. Rozvojem pozdních následků může být postižen kterýkoli tělesný orgán či funkce. Tato variabilita je hlavním problémem systematického sledování pozdních následků protinádorové léčby (viz tabulka 1).

K pochopení širší problematiky pozdních následků léčby je třeba zmínit značnou heterogenitu histogeneze, která je pro dětské nádory typická a která k variabilitě pozdních následků značnou měrou přispívá (viz graf 2).

Téměř 60% všech dětských nádorů představují akutní leukémie, nádory centrálního nervového systému a maligní lymfomy. Dlouhodobých remisí dnes dosahuje téměř 80% dětí s akutní lymfoblastickou leukémií (nejčastějším typem leukémie v dětském věku), přibližně dvě třetiny dětí s nádory CNS, více než 90% dětí s Hodgkinským lymfogranulomem a téměř 75% procent dětí a mladistvých s non-hodgkinskými lymfomy. I u většiny dalších typů nádorů u dětí dosahuje dlouhodobých remisí více než 50% nemocných, někdy i více než 90% z nich (např. Wilmsův tumor, retinoblastom a další)^{1,2,3,4}. Možné pozdní následky léčby tak zvažujeme prakticky u všech dětí před zahájením a v průběhu protinádorové terapie¹².

Na etiopatogenezi pozdních následků se podílejí všechny stávající základní léčebné modalit (chirurgická léčba, radioterapie a chemoterapie včetně vysoce dávkované s transplantací hemopoetické tkáně)^{1,10,13}. Z hlediska nemocného i z hlediska populačního a socioekonomického patří mezi nejzávažnější pozdní následky předčasná úmrtí, kongestivní srdeční selhání, ischemická onemocnění CNS, poruchy růstu a vývoje, sekundární malignity a poruchy neurokognitivních funkcí^{10,14-19}.

Pozdní následky reflektují vývoj léčby dětských malignit, některé jsou specifické pro určitou kohortu pacientů a léčebné období a u nověji léčených dětí je již nepozorujeme (např. těžké skoliotické deformity páteře po asymetrickém ozáření obratlových těl u dětí s nádory retroperitonea a nádory ledvin). Pozdní následky reflektují také specifické faktory dané loka-

Tabulka 1: Nejčastější pozdní následky protinádorové léčby u dětí dle postiženého orgánu, systému či funkce.

poškozený orgán, systém či funkce	nejčastější pozdní následky
centrální nervový systém	arachnoiditida, paretické jevy, encefalopatie, epilepsie, poruchy intelektu a dalších neurokognitivních funkcí, postradiační nekroza, fantomové bolesti po amputaci
ucho	poškození sluchu
oko	katarakta, retinopatie, xeroftalmie, konjunktivitida, amauroza
slinné žlázy	xerostomie
chrup	kazivost, poškození vývoje druhé dentice
plice	pneumonitida, fibróza, respirační insuficience
srdce	chronická kardiomyopatie, perikarditida
játra	steatóza, fibróza, cirhóza
ledviny	chronická nefritida, tubulopatie, funkční nedostatečnost
močový měchýř	hemoragická cystitida, poruchy funkce sfinkteru
gonády	dysmenorea/amenorea, poruchy spermiogeneze, poruchy fertility
muskuloskeletální systém	zkratky končetin, deformity, dysproporcionální poruchy růstu, osteoporóza, amputace
kostní dřeň	sekundární myelodysplastický syndrom, sekundární leukémie (AML)
kůže	hyperpigmentace, alopecie, hypotrofie
mízní uzliny	lymfedém
periferní nervy	polyneuropatie
endokrinní žlázy	hypofunkce (méně často hyperfunkce), somatická retardace, předčasná nebo opožděná puberta, gynekomastie
systémová poškození	poruchy metabolismu tuků, obezita, poruchy imunity, mutagenní, teratogenní a kancerogenní účinky, sekundární malignity)

Tabulka 2: Nejčastější pozdní následky protinádorové léčby u dětí dle typu nádoru.

Typ nádoru leukémie	<p>Možné pozdní následky</p> <ul style="list-style-type: none"> • kognitivní poruchy (např. poruchy učení) • porucha růstu a vyžívání • srdeční poškození • sekundární malignity • obezita • osteoporóza • avaskulární kostní nekróza • poškození chrupu
mozkové nádory	<ul style="list-style-type: none"> • neurologické a kognitivní poruchy (např. poruchy učení) • porucha růstu a vyžívání • ztráta sluchu • poškození ledvin • infertilita • porucha zraku • sekundární malignity
Hodgkinova choroba	<ul style="list-style-type: none"> • snížená odolnost k infekcím (možnost život ohrožujících sepsí) • porucha růstu a vyžívání • hypothyreóza (následek radioterapie na oblast krku) • malfunkce slinných žláz (následek radioterapie na oblast dolní čelisti) • plicní poškození • srdeční poškození • infertilita • sekundární malignity (např. karcinom prsu u žen)
nehodgkinské lymfomy	<ul style="list-style-type: none"> • srdeční poškození • kognitivní poruchy • infertilita • osteopenie/osteoporóza
kostní nádory	<ul style="list-style-type: none"> • amputace/mutilace • funkční a pracovní (herní) omezení • poškození měkkých tkání a přilehlých kostí (jizvení, edém, inhibice růstu jako následek radioterapie) • srdeční poškození • ztráta sluchu • poškození ledvin • sekundární malignity • infertilita
Wilmsův nádor	<ul style="list-style-type: none"> • srdeční poškození • poškození ledvin • poškození měkkých tkání a přilehlých kostí (jizvení, edém, inhibice růstu jako následek radioterapie) • sekundární malignity • infertilita • skolióza
neuroblastom	<ul style="list-style-type: none"> • srdeční poškození • poškození měkkých tkání a přilehlých kostí (jizvení, edém, inhibice růstu jako následek radioterapie) • neurokognitivní poruchy • ztráta sluchu • sekundární malignity • poškození ledvin
nádory měkkých tkání	<ul style="list-style-type: none"> • amputace/mutilace • funkční a pracovní (herní) omezení • srdeční poškození • poškození měkkých tkání a přilehlých kostí (jizvení, edém, inhibice růstu jako následek radioterapie) • sekundární malignity • poškození ledvin • katarakta • infertilita • neurokognitivní poruchy

lizací a biologickou povahou jednotlivých typů dětských nádorů a jejich specifickou terapií²⁰. V tabulce 2 přinášíme přehled nejčastějších pozdních následků dle typu nádoru.

Minimálně jeden z možných pozdních následků léčby nalézáme při dlouhodobém sledování téměř u dvou třetin nemocných^{11,20,21}. Čtvrtina pacientů je ohrožena některým z velmi vážných nebo život ohrožujících pozdních následků či komplikací.

Při dlouhodobém sledování bylo zaznamenáno až 10,8 násobné zvýšení mortality u těch, kteří dosáhli dlouhodobých remise nádorového onemocnění³. I když většina úmrtí je způsobena recidivou nádorového onemocnění, 21,3% úmrtí představují faktory spojené s protinádorovou léčbou a jejími komplikacemi. Nejčastější příčinou úmrtí po léčbě dětských malignit jsou sekundární malignity a kardiotoxicita^{3,22}. Neméně závažným, byť ne smrtelným, pozdním následkem léčby je závažná porucha neurokognitivních funkcí, často výrazně ovlivňující kvalitu života nemocných. Nejvíce rizikovou skupinu představují děti po megachemoterapii a transplantaci kostní dřeně nebo periferních hemopoetických buněk a děti po radioterapii CNS^{13,23}.

Kumulativní riziko vývoje sekundárních malignit dosahuje až 3% 20 let od stanovení primární diagnózy nádorového onemocnění dětského věku. Představuje tak 3-10násobné zvýšení rizika oproti běžné populaci¹⁷. Největší riziko rozvoje sekundární malignity mají zejména pacienti léčení pro Hodgkinův lymfoblastom, nádory měkkých tkání a retinoblastom^{17,23}. Sekundární myelodysplastický syndrom a sekundární akutní myeloidní leukémie vznikají většinou krátce (zpravidla do 1 roku) od ukončení protinádorové léčby. U sekundárních solidních nádorů je tato latence podstatně delší a kumulativní riziko roste po dobu dvou i více dekad^{24,14}. Riziko rozvoje sekundárních malignit zvyšuje také ženské pohlaví^{14,25}, dávka radioterapie^{26,27}, léčba alkylačními činidly^{28,29} a inhibitory topoizomerázy³⁰.

Závažná kardiotoxicita je způsobena především nežádoucími účinky léčby antracyklinovými antibiotiky, které patří mezi nejvíce používaná cytostatika (nejen) v dětské onkologii. Kardiotoxicita antracyklinů je závislá na dávce³¹⁻³² a může být časná (v průběhu nebo do jednoho roku od ukončení chemoterapie) nebo pozdní (manifestující se i po desítkách let od ukončení protinádorové léčby³³). Riziko zvyšuje kumulativní dávka antracyklinů, ženské pohlaví, nižší věk v době léčby, trisomie 21, radioterapie na oblast srdce, léčba cyklofosfamidem, ifosfamidem a amsacrinem^{16,34,35}. Mortalita spojená s kongestivním srdečním selháním vzniklým jako následek léčby antracykliny dosahuje více než 20% a v některých situacích může přesáhnout i 50%³⁶. Kumulativní incidence ischemické choroby srdeční dosahuje 21.3% ve 20 letech³⁷. Riziko ischemické choroby srdeční zvyšuje radiační dávka (nad 30 Gy) a objem a mladší věk v době ozáření³⁸.

Jedním z nejvíce devastujících pozdních následků léčby je porucha kognitivních funkcí u dětí, jejichž onemocnění nebo jeho léčba postihuje centrální nervový systém³⁹. Nejrizikovější skupinu pacientů tak představují děti s primárními nebo sekundárními nádory CNS a s akutní leukémií nebo maligními lymfomy vyžadujícími ozáření mozku nebo intrathekální aplikaci chemoterapie (což představuje přibližně 60% všech dětských onkologických pacientů!), a také děti po transplantaci kostní dřeně nebo periferních hemopoetických buněk⁴⁰⁻⁴³. Největší vulnerabilitu neurokognitivních funkcí nacházíme u dětí mladších 3 let věku, s nejjitenzivnější a prodlouženou terapií (radioterapií a chemoterapií)⁴⁴. Cena, kterou někteří nemocní za vyléčení z nádorového onemocnění zaplatí, je značná. Studie severoamerické Children's Oncology Group L991 zkoumala neuropsychologické pozdní následky po radioterapii CNS 10 let po léčbě pro gliomy vysokého stupně malignity (CCG 945). Z dětí, které zůstaly v remisi onemocnění, mělo jen 33% „normální“ neuropsychologické funkce. U 81% byl zaznamenán špatný prospěch ve škole, u 40% neuropsychologický deficit,

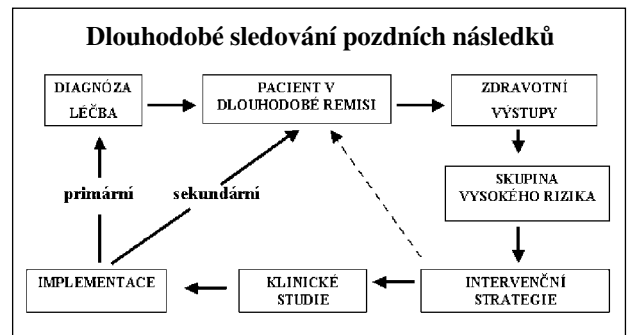
Tabulka 3: Průkaz pacienta po léčbě nádorového onemocnění dětského věku.

onkologická základní diagnóza včetně: <ul style="list-style-type: none"> • topografie • stadia • data stanovení • příp. relapsu
relevantní další diagnózy (např. sekundární malignita, Downův syndrom)
všechna aplikovaná cytostatika včetně: <ul style="list-style-type: none"> • cesty podání • kumulativní dávky alkylancí, antracyklinů, bleomycinu • označení „high-dose“ vrs. „standard-dose“ pro MTX a ARA-C
kumulativní dávky dalších relevantních léků
souhrn radioterapie pro všechna ozařovaná pole včetně: <ul style="list-style-type: none"> • typu radioterapie, data • místa/objemu • celkové dávky, dávky na frakci, počtu frakcí
všechny chirurgické zákroky
transplantace hemopoetických buněk včetně: <ul style="list-style-type: none"> • typu • data • conditioningu • GvHD profylaxe/léčby
signifikantní komplikace léčby; zejména ty, které vyžadovaly terapii nežádoucí reakce/alergie na léky

u 28% ztráta sluchu, ve 23% růstový či motorický deficit a u 12% zrakové a psychiatrické problémy⁴⁵.

Výše uvedené příklady ilustrují závažnost problematiky pozdních následků. Detailně zde nezmínujeme celou řadu dalších oblastí, které je nutné u konkrétního nemocného sledovat a které mohou být z individuálního hlediska minimálně stejně naléhavé (např. slepota, hluchota, poruchy fertility a mnoho dalších). V současnosti panuje všeobecná shoda na tom, že děti, mladiství a dospělí po léčbě dětského nádorového onemocnění by měli být dlouhodobě a systematicky sledováni. Celosvětově však není jednoty v tom, kdo by je měl sledovat, kde by sledování mělo probíhat a co všechno by se mělo sledovat. Strategie dlouhodobého sledování musí být založena na principech individualizace rizika (risk-based), na „evidence-based“ medicíně, tedy výzkumu na poli pozdních následků a kolektivní klinické zkušenosti kooperativních mezinárodních skupin dětské onkologie a v neposlední řadě na odvození plánu

Obř. 1: Strategie dlouhodobého sledování pozdních následků po proběhlé protinádorové léčbě.



sledování od jednotlivých léčebných modalit („exposure-related“)⁴⁶. Minimální vstupní data poskytující relevantní souhrn o proběhlé protinádorové léčbě pacienta vstupujícího do systému sledování pozdních následků přináší tabulka 3. Tímto „Průkazem pacienta po léčbě nádorového onemocnění dětského věku“ vybavujeme na Klinice dětské onkologie FN Brno a LF MU v Brně všechny pacienty v remisi onemocnění 2 roky po ukončení intenzivní fáze protinádorové léčby.

Cílem jednotného sledování je poskytnout rámec pro trvalé monitorování pozdních následků. V mezích současných možností pak umožnit intervence zaměřené na zvýšení kvality života a snížení nákladů spojených s léčbou komplikací a následků po proběhlé protinádorové léčbě⁴⁷ (viz obrázek 1). Důležitou součástí individuálních intervenčních strategií je kontinuální podpora zdravého životního stylu a prevence tzv. „civilizačních“ chorob dětí a dospělých po léčbě nádorového onemocnění dětského věku⁴⁸⁻⁵⁰. Významný je výzkum zaměřený na otázky geneticky podmíněné susceptibility k jednotlivým pozdním následkům a faktory ovlivňující interakci genomu s prostředím⁵¹⁻⁵³. Identifikace těchto faktorů a jejich implementace do stávajících léčebných schémat umožní další individualizaci onkologické léčby⁵⁴.

Závěr

Dlouhodobé remise dosahované dnes u většiny dětí a mladistvých s nádorovým onemocněním dětského věku a identifikace pozdních následků způsobených samotným nádorovým onemocněním, jeho léčbou nebo kombinací obou těchto faktorů vedou k posunu ve vnímání dětských malignit. Ty dnes považujeme za chronická onemocnění vyžadující kontinuální celoživotní specializovanou následnou zdravotní péči.

Literatura

1. Pizzo PA and Poplack DG: Principles and Practice of Pediatric Oncology, editors, JB Lippincott-Raven Co, Philadelphia, 2002.
2. Koutecký J., Kabičková E., Starý J.: Dětská onkologie pro praxi. Triton, Praha, 2002.
3. Reis LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al: SEER Cancer Statistics Review. National Cancer Institute, Bethesda, MD: 1973-1998, 2001.
4. Štěrba J.: Dětská onkologie na počátku třetího tisíciletí. Postgraduální medicína, 6 (3): 261 - 263.
5. NCPB: National Cancer Policy Board - Supplement on Childhood Cancer Survivors, 2003.
6. Blatt J, Copeland DR, Bleyer WA: Late effects of childhood cancer and its therapy. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, Pizzo PA and Poplack DG, editors, JB Lippincott-Raven Co, Philadelphia: 1303-1329, 1987.
7. Bokemeyer C, Schmoll H.J, van Rhee J, et al: Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol 68 (3): 105-110, 1994.
8. Meister LA, Meadows AT: Late effects of childhood cancer therapy. Current Prob in Pediatr 23: 102-131, 1993.
9. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al: Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. Cancer 97: 663-673, 2003.

10. Schwartz CL: Late effects of treatment in long-term survivors of cancer. Cancer Treat Rev, 21: 355-366, 1995.
11. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR, Foster BE. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. Cancer 88: 1687-1695, 2000.
12. Štěrba J, Múdry P, Skotáková J, Gál P: Možnosti konzervativního postupu u novorozenců a malých kojenců s neuroblastomem nízkého rizika. Čes.-slov. Pediatr. 57: 72 - 74, 2002.
13. Boulard F, Sands S, Sklar C: Late complications after bone marrow transplantation in children and adolescents. Curr Probl Pediatr 28: 273-304, 1998.
14. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al: Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. N Engl J Med 334: 745-751, 1996.
15. Christie D, Leiper AD, Chessells JM, et al: Intellectual performance after presymptomatic cranial radiotherapy for leukaemia: effects of age and sex. Archives of Disease in Childhood 73: 136-140, 1995.
16. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, et al: Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. Annals of Oncology 13: 503-512, 2002.
17. Neglia JP, Friedman DL, Yutaka Y, et al: Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst. 93: 618-629, 2001.

18. Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, et al: Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 95: 2431-2441, 2002.
19. Hogeboom CJ, Grosser SC, Guthrie KA, et al: Stature loss following treatment for Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 36: 295-304, 2001.
20. Garré ML, Gandus S, Cesana B, Haupt R, De Bernardi B, Comelli A, et al: Health status of long-term survivors after cancer in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 16: 143-152, 1994.
21. Stevens MCG, Mahler H, Parkes S. The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur J Cancer* 34: 694-698, 1998.
22. Eriksson F, Gagliardi G, Liedberg A, et al: Long-term cardiac mortality following radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis with the relative seriality model. *Radiother Oncol* 55: 153-162, 2000.
23. Bhatia S, Ramsay NKC, Steinbuch M, et al: Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 87: 3633-3639, 1996.
24. Meadows AT: Risk factors for second malignant neoplasms: report from the Late Effects Study Group. *Bull Cancer* 75: 125-130, 1988.
25. Zang EA, Wynder EL: Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *JNCI* 88:183-192, 1996.
26. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al: Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *JNCI* 88: 270-278, 1996.
27. Tucker MA, D'Angio GL, Boice JD J, et al: Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 317:588-593, 1987.
28. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, et al: Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 89: 1782-1788, 1997.
29. Pedersen-Bjergaard J, Erbsoll J, Hansen VL, et al: Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 318: 1028-1032, 1988.
30. Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, et al: Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol* 17: 569-577, 1999.
31. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al: Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 324: 808-815, 1991.
32. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, et al: Clinical cardiotoxicity following anthracyclines treatment of childhood cancer. The Pediatric Oncology Group Experience. *J Clin Oncol* 15: 1544-1552, 1997.
33. Shan K, Lincoff AM, Young JB: Anthracycline induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 125: 47-58, 1996.
34. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, et al: Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 16: 545-550, 1998.
35. Sorensen K, Levitt G, Bull C, et al: Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 15: 61-8, 1997.
36. Cohn JN: Prognosis in congestive heart failure. *J Card Fail* 2 (4 Suppl): S225-229, 1996.
37. Reinders JG, Heijman BJ, Olofsen-van Acht MJ, et al: Ischemic heart disease after mantlefield irradiation of Hodgkin's disease in long-term follow-up. *Radiother Oncol* 51 : 35-42, 1999.
38. Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R, et al: Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 46: 51-62, 1998.
39. Roman DH, Sperduto PW. Neuropsychological effects of cranial radiation: Current knowledge and future directions. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 31: 983-998, 1995.
40. Ris MD, Noll RB. Long-term neurobehavioral outcome in pediatric brain-tumor patients: Review and methodological critique. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 16:21-42, 1994.
41. Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS Chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Archive of clinical Neuropsychology* 15: 603-630, 2000.
42. Maden-Swain A, Brown RT. Cognitive and psychosocial sequelae for children with acute lymphocytic leukemia and their families. *Clinical Psychology Review* 1991;11:267-294.
43. Štěrbá J. Některé aktuální aspekty chemoterapie maligních nádorů centrálního nervového systému u dětí. *Klinická onkologie* 4: 112-115, 2000.
44. Butler RW, Copeland DR. Neuropsychological effects of central nervous system prophylactic treatment in childhood leukemia: methodological considerations. *Journal of Pediatric Psychology* 1993;18:319-338.
45. Finlay J. COG Spring Meeting, 2004. Personal communication.
46. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 1.2. *Childrens Oncology Group*, 2004.
47. Crom, D. B., Chathaway, D. K., Tolley, E. A., Mulhern, R. K., & Hudson, M. M. (1999). Health status and health-related quality of life in long-term survivors of pediatric solid tumors. *International Journal of Cancer*, 12 (Supplement), 25-31.
48. Feeny, D., Furlong, W., Barr, R. D., Torrance, G. W., Rosenbaum, P., & Weitzman, S. (1992). A comprehensive multiattribute system for classifying the health status of survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 10, 923-928.
49. Haupt, R., Byrne, J., Connelly, R., Mostow, E., Austin, D., Holmes, G., Holmes, F., Latourette, H., Teta, M., Strong, L., Myers, M., & Mulvihill, J. (1992). Smoking habits in survivors of childhood and adolescent cancer. *Medical and Pediatric Oncology*, 20, 301-306.
50. Mulhern, R. K., Tyc, V. L., Phipps, S., Crom, D., Barclay, D., Greenwald, C., Hudson, M., & Thompson, E. I. (1995). Health-related behaviors of survivors of childhood cancer. *Medical and Pediatric Oncology*, 25(3), 159-165.
51. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al: Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med* 347:1916-1923, 2002
52. Charron P, Tesson F, Poirier O, et al: Identification of a genetic risk for idiopathic dilated cardiomyopathy. Involvement of a polymorphism in the endothelin receptor type A gene. *CARDIGENE* group. *Eur Heart J* 20:1587-1591, 1999
53. Blanco JG, Edick MJ, Hancock ML, et al: Genetic polymorphisms in CYP3A5, CYP3A4 and NQO1 in children who developed therapy-related myeloid malignancies. *Pharmacogenetics* 12:605-611, 2002
54. Robison, L. (1993). Issues in the consideration of intervention strategies in long-term survivors of childhood cancer. *Cancer*, 71(10), 3406-3410.