

Odległe skutki leczenia nowotworu złośliwego w dzieciństwie

Joseph D. Dickerman, MD

Autor deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych związanych z tym artykułem.

American
Academy of
Pediatrics



Department of Pediatrics, University of Vermont College of Medicine, Burlington, Vermont

Adres do korespondencji:
Joseph D. Dickerman, MD, University of Vermont College of Medicine, Department of Pediatrics, 89 Beaumont Ave, Given D201, Burlington, VT 05405-0068; e-mail: joseph.dickerman@uvm.edu

STRESZCZENIE

Niniejszy artykuł przedstawia problemy osób skutecznie leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu złośliwego oraz odległe skutki takiego leczenia. Wyróżniono zmiany łagodne i złośliwe, omówione zgodnie z podziałem na narządy. Ustalono zalecenia dotyczące śledzenia odległych skutków leczenia. Zamieszczono tabelę, w której wymieniono położenie napromienianych okolic i leki cytotoksyczne oraz odległe skutki stosowania tych metod leczenia. Na koniec przedstawiono krótkie zalecenia dotyczące postępowania wobec odległych skutków klinicznych.

Lekarze pierwszego kontaktu, wśród nich pediatrzy, interniści, lekarze rodzinni oraz ginekolodzy i położnicy, sprawują i będą sprawować opiekę zdrowotną nad osobami skutecznie leczonymi w dzieciństwie z powodu nowotworu złośliwego. Koniecznym zatem muszą znać odległe skutki leczenia nowotworów, aby im zapobiegać lub je zmniejszać. W niniejszym artykule nie omówiono schematów chemioterapii, stosowanych wyłącznie u dorosłych, ani odległych skutków leczenia chirurgicznego. W ciągu ostatnich 5 lat w piśmiennictwie kierowanym do lekarzy pierwszego kontaktu pojawiło się tylko jedno wyczerpujące doniesienie przeglądowe poświęcone odległym skutkom leczenia nowotworu w dzieciństwie.¹ Od czasu jego opublikowania w 2002 r. pojawiło się bardzo dużo informacji na ten temat.

Problem kliniczny

Obecnie w Stanach Zjednoczonych żyje 10 milionów osób, u których rozpoznano nowotwór złośliwy, a więc 3 razy więcej niż w 1971 r.² Współczynnik pięcioletniego przeżycia dla dorosłych wynosi 60-65%, dla dzieci zaś 80-85%.³ W niedalekiej przyszłości jedna na 450 osób w populacji będzie miała w wywiadzie długotrwałe przeżycie po leczeniu nowotworu złośliwego w dzieciństwie.⁴ Obecnie w populacji między 20 a 39 r.ż. przypada jedna taka osoba na 640.⁵

Odległą umieralność w populacji leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu złośliwego, wynoszącą obecnie w Stanach Zjednoczonych około 270 000 osób, określono w przełomowym Childhood Cancer Survivor Study (CCSS).⁶ Przeprowadzono w jego trakcie rozmowy z 10 397 chorymi, leczonymi w latach 1970-86 i liczącymi średnio 26,6 roku (18-48 lat), a uzyskane wyniki porównano z rodzeństwem. U 62,3% badanych stwierdzono co najmniej jedną przewlekłą chorobę, a u 27,5% były to poważne choroby zagrażające życiu. Ryzyko względne (relative risk, RR) występowania przewlekłej choroby wśród leczonych w przeszłości z powodu nowotworu wyniosło w porównaniu z ich rodzeństwem 3,3, a w grupie cierpiących z powodu poważnych, zagrażających życiu chorób – 8,2. Skumulowana częstość występowania przewlekłych chorób po 30 latach od ustalenia rozpoznania nowotworu wyniosła 73,4%, a skumulowana częstość występowania po-

Słowa kluczowe

odległe skutki, nowotwór złośliwy w dzieciństwie, leczenie nowotworu, chorzy skutecznie leczeni z powodu nowotworu

Skróty

CCSS – Childhood Cancer Survivor Study

RR – ryzyko względne

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

COG – Children's Oncology Group

SMN – wtórny nowotwór złośliwy

SIR – standaryzowany współczynnik zachorowalności

AER – bezwzględne dodatkowe ryzyko

t-AML/MDS – związana z leczeniem ostro białaczka szpikowa/zespół mielodysplastyczny

ważnych, upośledzających sprawność lub zagrażających życiu chorób albo zgonów z powodu przewlekłych chorób – 42,4%. Dwie lub więcej przewlekłych chorób obserwowano u 37,6% badanych oraz u 13,1% ich rodzeństwa, zaś 3 lub więcej takich chorób u 23,8% badanych oraz u 5,4% rodzeństwa. Ryzyko względne wystąpienia wybranych, poważnych, zagrażających życiu lub upośledzających sprawność chorób było następujące: konieczność wymiany jednego z dużych stawów niezwiązana z leczeniem (54), zastoinowa niewydolność serca (15,1), wtórne nowotwory, poza podstawnokomórkowym lub płaskonabłonkowym rakiem skóry (14,8), poważne zaburzenia poznawcze (10,5), choroba wieńcowa (10,4), udar mózgu (9,3), niewydolność nerek lub dializy (8,9), ubytek słuchu niedający się skorygować (6,3), jednostronna utrata wzroku (5,8) oraz niewydolność jajników (3,5). Osoby leczone z powodu nowotworów kości, ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz ziarnicy złośliwej (choroby Hodgkina) były najbardziej narażone na wystąpienie tych poważnych lub zagrażających życiu chorób, a także obciążone największym prawdopodobieństwem pojawienia się wielu chorób.

U leczonych w przeszłości z powodu nowotworów kości najczęściej rozpoznawano poważne zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, zastoinową niewydolność serca oraz utratę słuchu, natomiast wśród leczonych z powodu nowotworów OUN bardziej prawdopodobne było występowanie zaburzeń poznawczych, napadów drgawkowych oraz endokrynopatii. U leczonych z powodu ziarnicy złośliwej częściej zdarzały się: choroba wieńcowa, udar mózgu, wady zastawek serca, kardiomiopatie, wtórne nowotwory (rak piersi u kobiet) oraz choroby płuc i gruczołu tarczowego. Przebyciu od 1 do 5 schematów skojarzonego leczenia towarzyszyło ryzyko wystąpienia poważnych, zagrażających życiu lub upośledzających sprawność chorób, 10-krotnie przekraczające spodziewane. Dotyczyło to takich metod leczenia, jak: 1) napromienianie klatki piersiowej połączone z leczeniem bleomycyną, 2) napromienianie klatki piersiowej połączone ze stosowaniem antracyklin, 3) napromienianie klatki piersiowej oraz jamy brzusznej lub miednicy, 4) podawanie antracyklin wraz z lekami alkilującymi oraz 5) napromienianie jamy brzusznej lub miednicy połączone z podawaniem leków alkilujących. W analizie nie uwzględniano takich niepożądanych działań psychospołecznych, jak depresja.

W ośrodkach Children's Oncology Group (COG) leczono blisko 95% dzieci w wieku od 0 do 14 lat, a 65% uczestniczyło w badaniach klinicznych.⁷ W innym doniesieniu CCSS, określającym rodzaj opieki medycznej otrzymanej w ciągu 2 lat, obserwowano 9434 chorych w wieku średnio 26,8 roku (zakres 18-48 lat). Wśród nich 87% zgłosiło kontakt z pracownikami opieki zdrowotnej, 71,4% poddawano ogólnemu badaniu podmiotowemu, wizyty 41,9% były związane z nowotworem, a tylko 19,2% zgłaszało się do ośrodków onkologicznych.⁸

Ostatnio obliczono korzyści i problemy wynikające z długotrwałej obserwacji klinicznej. W ankiecie wysłanej dyrektorom 24 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, prowadzących programy długotrwałej wszechstronnej obserwacji osób skutecznie leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu złośliwego, za główne korzyści uznano: opiekę zdrowotną zapewnianą przez lekarzy świadomych odległych zagrożeń, zapewnianie badań przesiewowych i nadzoru po uwzględnieniu czynników ryzyka, a także ukierunkowaną edukację, mającą na celu ograniczenie ryzyka i prowadzenie zdrowego stylu życia. Przeszkodami w realizacji tych działań były niewystarczające zasoby i środki finansowe, niewielkie zaangażowanie instytucji, ograniczone możliwości opieki coraz większej populacji, trudności w nawiązaniu bieżącego kontaktu z lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej oraz brak zaangażowania i świadomości ze strony badanych.⁹

Podczas badania przeprowadzonego w Szwecji do 335 osób leczonych w dzieciństwie z powodu ostrej białaczki, chłoniaka lub guza Wilmsa, które ukończyły już 18 lat, po upływie 5 lub więcej lat od zakończenia leczenia, wysłano kwestionariusze (odpowiedziało 73%).¹⁰ Wśród nich 60% nie zgłaszało się na regularne wizyty kontrolne, w tym 42% nie zgłosiło się ani razu. Jedna trzecia osób, które wypełniły kwestionariusz, nie była zadowolona z programu obserwacji, ale tylko 3% uznało, że regularne wizyty kontrolne nie są im potrzebne. Dolegliwości subiektywnie związane z chorobą lub jej leczeniem odczuwało 47%. Wśród wszystkich respondentów 34% nie zrezygnowało ze zgłaszania się na regularne wizyty kontrolne, ale nie skłaniały ich do tego dolegliwości związane z chorobą ani z napromienianiem.

W doniesieniu omawiającym wyniki uzyskane u 650 osób leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu¹¹ podano, że ~40% miało problemy endokrynologiczne, a następnie kolejno: uszkodzenie słuchu lub wzroku, zaburzenia neuropoznawcze, zaburzenia ze strony serca i płuc, ze strony przewodu pokarmowego, wtórne nowotwory złośliwe i rozmaite dodatkowe powikłania, a ~30% nie miało żadnych kłopotów zdrowotnych. W innym badaniu, z udziałem 290 osób leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu,¹² 41% miało problemy endokrynologiczne, u 26% rozwinęła się toksyczność narządowa, 17% poruszało się z trudnością, u 15% występowały zaburzenia neuropsychologiczne, 14% było nieplodnych, 13% miało zaburzenia wzroku i słuchu, a 10% problemy kosmetyczne. Ponadto osoby te miały trudności z ubezpieczeniem¹³ i były zagrożone odmową zatrudnienia, zwłaszcza jeśli leczyły się z powodu guzów OUN lub mózgu.¹⁴

Wszystkie przedstawione dalej zalecenia, poza zaznaczonymi, dotyczące obserwacji tej grupy są mojego autorstwa. Zalecenia COG można znaleźć na ich stronie internetowej.¹⁵

Niezośliwe późne skutki leczenia nowotworu

Poniżej wymieniono narządy, ze strony których mogą nastąpić działania niepożądane po leczeniu nowotworu.

Serce

Opisywano kardiomiopatię, nieujawnione klinicznie zaburzenia czynności lewej komory serca, wady zastawek, choroby osierdzia oraz zaburzenia rytmu. Uszkodzenie serca może nastąpić pod wpływem przyjmowania antracyklin (doksorubicyny, daunorubicyny, mitoksantronu, epirubicyny oraz idarubicyny), a ok. 60% chorujących na nowotwór złośliwy w dzieciństwie jest obecnie leczonych antracyklinami.¹⁶ Zwiększone ryzyko uszkodzenia serca istnieje po kuracji antracyklinami u kobiet w ciąży (zwiększenie objętości krwi krążącej o 40%, do którego dochodzi w czasie ciąży, może niekorzystnie wpłynąć na dotychczas przebiegającą bezobjawowo kardiomiopatię wywołaną przez antracykliny, jak również na powstałą w przebiegu ciąży), u dzieci płci żeńskiej w wieku <4 lat, osób przyjmujących również inne leki zaburzające pracę serca lub chorych poddawanych napromienianiu klatki piersiowej.¹⁷

Po leczeniu antracyklinami zagrożenie rozwojem zastoinowej niewydolności serca wynosi 0-16%, a przebiegającą bez objawów klinicznych kardiomiopatią 0-57%.¹⁸ Ryzyko uszkodzenia serca, co istotne, zależy od skumulowanej dawki antracyklin. Po ponad 6 latach obserwacji u 57% dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfocytowej doksorubicyną w dawce 45-500 mg/m² (średnio 360 mg/m²) wystąpiły objawy przeciążenia lub zaburzenia kurczliwości lewej komory. U 17% chorych, którzy przyjęli tylko jedną dawkę doksorubicyny (45 mg/m²) zwiększyło się obciążenie następcze lewej komory, a u chorych otrzymujących skumulowaną dawkę wynoszącą tylko 228 mg/m² zwiększyło się obciążenie następcze (59%) lub zmniejszyła kurczliwość lewej komory (23%), albo wystąpiły oba zaburzenia.¹⁹ Przed toksycznością antracyklin dla serca, wynikającą z uszkodzenia wolnymi rodnikami, może uchronić deksrazoksan, pochłaniający wolne rodniki tlenowe.²⁰ Inne leki przeciwnowotworowe również mogą prowadzić do uszkodzenia serca, ale w mniejszym stopniu.²¹ Kardiotoxicznie działa też napromienianie klatki piersiowej.²² Opisywano zjawiska patofizjologiczne towarzyszące kardiomiopatii powstałej pod wpływem przyjmowania antracyklin i radioterapii.^{22,23}

Chorych monitoruje się przeprowadzając wywiad, badanie przedmiotowe oraz badania echokardiograficzne co roku przez 2 lata, a następnie co 2 lata, jeśli wyniki takiej oceny są prawidłowe. Jeśli chorująca kobieta jest w ciąży, badanie echokardiograficzne należy wykonywać w każdym trymestrze, a wszelkie nieprawidłowości wymagają co najmniej jednej konsultacji kardiologa.

Naczynia

Opisywano uszkodzenia tętnic prowadzące do udaru mózgu lub zawału mięśnia sercowego. Takimi powikła-

niami są zagrożeni chorzy, którzy przebyli napromienianie czaszki lub klatki piersiowej. W jednym z badań, poświęconych występującym w dzieciństwie nowotworom złośliwym OUN, udaru mózgu doznało 1,6% chorych.²⁴ W raporcie CCSS²⁵ wyłoniono 37 spośród 4828 leczonych z powodu białaczki (średni wiek w chwili rozpoznania: 5,9 roku) oraz 63 spośród 1871 leczonych z powodu guza mózgu (średni wiek w chwili rozpoznania: 7,7 roku), u których chorobę rozpoznano w latach 1970-86 i którzy przebyli późny udar mózgu, tj. po upływie 5 lub więcej lat od rozpoznania nowotworu. Średni odstęp między ustaleniem rozpoznania nowotworu a wystąpieniem późnego udaru mózgu wyniósł 9,8 roku w grupie leczonych z powodu białaczki i 13,9 roku w grupie leczonych z powodu guza mózgu. W porównaniu z rodzeństwem ryzyko względne (RR) późnego wystąpienia udaru mózgu wyniosło 6,4 dla leczonych z powodu białaczki i 29 dla leczonych z powodu guza mózgu. W obu grupach ryzyko zależało od dawki napromieniowania i zwiększało się, gdy średnia dawka stosowana podczas napromieniania mózgu wynosiła ≥ 30 Gy. W badaniu pilotażowym²⁶ stwierdzono, że antracykliny zaburzają czynność śródbłonna, co sugeruje, że mogą odgrywać rolę w progresji choroby wieńcowej. Uszkodzenie żył zdarza się rzadko.

Monitorowanie chorych polega na przeprowadzeniu wywiadu i badania przedmiotowego raz w roku.

Płuca

Opisywano zwłóknienie płuc, restrykcyjno-obturacyjną chorobę płuc oraz opóźnione śródmiąższowe zapalenie płuc. Ryzyko wystąpienia tych powikłań jest tym większe, im młodszy wiek chorego w chwili rozpoznania nowotworu. Do uszkodzenia płuc może dojść pod wpływem napromieniania klatki piersiowej, a stopień jego nasilenia zależy od wielkości dawki i sposobu jej frakcjonowania, zaś po napromienianiu płuca obserwowano znaczące nieprawidłowości czynności tkanki płucnej.²⁷ Napromienianie klatki piersiowej w połączeniu z podawaniem bleomycyny, aktynomycyny D, cyklofosfamidu, winkrystyny lub adriamycyny może wywołać popromienne zapalenie płuc już przy mniejszych dawkach napromieniowania.²⁸ Po zastosowaniu tych leków wraz z napromienianiem jamy brzusznej obserwowano podobny synergiczny wpływ na narządy jamy brzusznej.

W raporcie CCSS²⁹ u 12 390 dzieci w ciągu 5 lat po rozpoznaniu nowotworu stwierdzono wyraźny związek między napromienianiem płuca a zwłóknieniem płuc (RR 4,3), koniecznością tlenoterapii (RR 1,8), rozedmą płuc (RR 2), nawrotowym zapaleniem płuc (RR 2,2), przewlekłym kaszlem i dusznością, utrzymującymi się przez ponad miesiąc (RR 2), dusznością wysiłkową (RR 1,8) oraz nieprawidłowym rozwojem klatki piersiowej (RR 5), a także wyraźny związek między zwłóknieniem płuc a przyjmowaniem karmustyny (RR 1,4), bleomycyny (RR 1,7), busulfanu (RR 3,2), lomustyny (RR 2,1) i cyklofosfamidu (RR 1,6). Po 20 latach od roz-

poznania nowotworu skumulowana częstość występowania zwłóknienia płuc po napromienianiu klatki piersiowej wyniosła 3,5%.

Jeśli dawka bleomycyny wynosiła <450 mg, zmiany występowały u 3-5% chorych, gdy przekraczała 500 mg – u 20%.²⁸ Zwłóknienie płuc pojawiało się u do 30% chorych leczonych karmustyną w dawce 80-240 mg/m², podawaną co 6-8 tygodni przez ponad 2 lata (skumulowana dawka: 700-1800 mg/m²), zaś po przekroczeniu dawki 1500 mg/m² częstość jego występowania znacząco się zwiększała.³⁰ Również metotreksat może powodować uszkodzenie płuc,³¹ natomiast inne leki cytotoksyczne, których wcześniej nie omawiano, rzadko odpowiadają za toksyczność płucną.²⁸

Badania przedmiotowe i podmiotowe oraz oceniające czynność płuc należy przeprowadzać co dwa lata, chyba że wyniki są nieprawidłowe, wtedy raz w roku. Jeśli wyniki badań czynnościowych płuc zaczną znacząco odbiegać od normy lub pojawią się objawy kliniczne, powinno się wykonać tomografię komputerową klatki piersiowej.

Przewód pokarmowy

Skutkiem napromieniania może być zwłóknienie, prowadzące do częściowej lub całkowitej niedrożności przewodu pokarmowego.³²

Badania podmiotowe i przedmiotowe należy wykonywać raz w roku.

Śledziona

Czynnościowy (pod wpływem napromieniania) lub anatomiczny (po usunięciu śledziony; operację wykonuje się obecnie rzadko, jeśli w ogóle) brak śledziony (asplenia) może sprzyjać rozwojowi posocznicy, która stanowi zagrożenie życia.³³

Należy zapobiegać aspleni, uodporniając chorych przeciw pałeczce grypy (*Haemophilus influenzae*), paciorkowcowi zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*) oraz dwoince zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (*Neisseria meningitidis*), jeśli wcześniej nie byli szczepieni i pouczyć ich, aby natychmiast powiadomili lekarza rodzinnego o gorączce lub złym samopoczuciu. Trwa debata na temat przydatności profilaktycznego stosowania antybiotyków.³⁴ Grupa robocza British Committee for Standards in Clinic Hematology Task Force zaleca, podobnie jak ja, profilaktykę antybiotykową na całe życie, podczas gdy zdaniem American Academy of Pediatrics profilaktykę tę można przerwać po ukończeniu przez dziecko 5 lat.³⁶

Wątroba

Może dojść do zapalenia wątroby i jej marskości. Uszkodzenie wątroby powodują metotreksat i 6-merkaptopryryna,^{37,38} a także wiele innych leków³⁹ i zanieczyszczone produkty krwi.⁴⁰⁻⁴² Obecnie rzadko spotyka się zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C wtórne

do przetoczeń krwi i środków krwiopochodnych, mogą one jednak nadal stwarzać problem chorym leczonym w przeszłości. Szczególnie duże jest zagrożenie powstaniem raka wątroby po przebytych zapaleniu wątroby typu C.

Co roku należy przeprowadzać badania podmiotowe i przedmiotowe oraz oznaczać aktywność aminotransferaz – asparaginianowej i alaninowej.

Nerki

Do powikłań ze strony nerek należą nefropatie oraz uszkodzenia zarówno kłębuszków, jak i cewek nerkowych.⁴³ Przyczyną uszkodzenia nerek może być napromienianie,⁴⁴ ifosfamid⁴⁵ oraz inne leki przeciwnowotworowe, np. cisplasty.⁴⁶

Monitorowanie polega na wykonywaniu co roku badania podmiotowego i przedmiotowego, badania ogólnego moczu, pełnego badania biochemicznego surowicy (łącznie z oznaczeniem stężenia magnezu) oraz pomiaru ciśnienia tętniczego krwi.

Pęcherz moczowy

Może wystąpić krwiomocz, zapalenie pęcherza, zwłóknienie jego ściany oraz czynnościowe zaburzenia mikcji. Uszkodzenie pęcherza następuje pod wpływem napromieniania,⁴⁷ przyjmowania cyklofosfamidu lub ifosfamidu. Produktem metabolizmu obu tych leków jest drażniąca pęcherz akroleina, a częstość występowania działań niepożądanych powodowanych przez cyklofosfamid i ifosfamid można zmniejszyć, stosując nawodnienie i mesnę, wiążącą akroleinę. Uszkodzenia pęcherza zdarzają się u 5-10% leczonych cyklofosfamidem⁴⁸ oraz 20-40% leczonych ifosfamidem.⁴⁹

W monitorowaniu uwzględnia się badanie podmiotowe i przedmiotowe, badanie ogólne moczu, wykonywane rokrocznie.

Układ kostny

Opisywano takie zmiany w układzie kostnym, jak osteopenia, osteoporoza, martwica jałowa, zniekształcenia kręgosłupa i inne. Do uszkodzenia układu szkieletowego prowadzi przyjmowanie steroidów,⁵⁰ metotreksatu, napromienianie mózgu (zmniejsza stężenie hormonu wzrostu, czego skutkiem jest nieprawidłowy metabolizm kości), bezpośrednie napromienianie kości oraz stosowanie cyklofosfamidu i ifosfamidu (uszkodzenie gonad prowadzące do zaburzeń czynności jajników lub komórek Leydiga, przyczyniające się do utraty masy kostnej).^{51,52}

U osób chorujących w dzieciństwie na ostrą białaczkę limfocytową może dojść do zmniejszenia gęstości mineralnej kości, którego nasilenie maleje z upływem czasu od zakończenia leczenia.⁵³ Znaczenie tego zjawiska wśród tych chorych jest obecnie niejasne.⁵⁴ Opisywano też zmniejszenie gęstości mineralnej kości u jednej trzeciej leczonych w dzieciństwie z powodu guzów mózgu, co jest

wynikiem działania wielu czynników, z których najważniejszym prawdopodobnie jest napromienianie mózgu i rdzenia.⁵⁵ Popromienne zniekształcenia kręgosłupa i inne zmiany kostne⁵⁶ występują obecnie rzadziej dzięki stosowaniu mniejszych dawek i nowszych technik napromieniania.

Monitorowanie polega na corocznym przeprowadzaniu badania podmiotowego i przedmiotowego, w tym badań przesiewowych w kierunku skrzywienia boczego kręgosłupa, a także na ocenie gęstości kości co 2-3 lata po zakończeniu leczenia. Jeśli wyniki są prawidłowe, nie trzeba powtarzać badań, chyba że wystąpią objawy kliniczne lub inne zjawiska sygnalizujące pojawienie się problemu.

Mięśnie

Po bezpośrednim napromienianiu mięśni może dojść do ich zaniku.⁵⁶

Co roku należy przeprowadzać badanie podmiotowe i przedmiotowe.

Gruzoł tarczowy

Napromienianie klatki piersiowej, głowy lub szyi może prowadzić do niedoczynności lub nadczynności gruczołu tarczowego. W badaniu CCSS z udziałem 13 674 chorych na ziarnicę złośliwą (chorobę Hodgkina)⁵⁷ stwierdzono, że ryzyko niedoczynności tarczycy zwiększa się wraz ze wzrostem dawki promieniowania (>4,5 Gy), wiekiem (>15 lat), płcią żeńską oraz <5 lat od rozpoznania nowotworu. Ryzyko względne powstania niedoczynności tarczycy wyniosło w tym badaniu 17,1, a rozwinęła się ona u 25% chorych (u 50% po 20 latach, jeśli dawka promieniowania wynosiła >4,5 Gy). Stwierdzano ją po średnio 7 latach od rozpoznania nowotworu, a mediana wieku w trakcie leczenia wynosiła 14 lat. Ryzyko względne powstania nadczynności tarczycy wyniosło 8, wystąpiła ona u 5% chorych i stwierdzono ją po średnio 8 latach od leczenia.

W badaniu z udziałem 461 dzieci leczonych z powodu ziarnicy złośliwej⁵⁸ niedoczynność tarczycy rozwinęła się u 43% (u 47% dzieci białych i 21% czarnych) mediana czasu po leczeniu wyniosła 2,9 roku, a ryzyko było większe wśród dziewczynek. W badaniu, w którym uczestniczyło 1787 nieco starszych chorych na ziarnicę złośliwą (około 35% miało poniżej 22 lat), jawną lub bez objawów klinicznych niedoczynność tarczycy obserwowano u 44% po 20 latach od napromieniania dawką >30 Gy oraz u 27% chorych po 20 latach od napromieniania dawką 7,5-30 Gy. U większości niedoczynność tarczycy rozpoznano w ciągu drugiego lub trzeciego roku po leczeniu. Najczęściej występowała ona wśród chorych leczonych między 15 a 25 r.ż. i bardziej zagrożone były kobiety. Nadczynność tarczycy obserwowano u 1,7% chorych, a ryzyko było 7,2-20,4 razy większe niż u tych, którzy nie chorowali na ziarnicę złośliwą.

Monitorowanie polega na corocznym przeprowadzaniu badania podmiotowego i przedmiotowego oraz oznaczaniu stężeń tyreotropiny i wolnej tyroksyny.

Wzrost i rozwój

Otyłość Częstość występowania otyłości po leczeniu ostrej białaczki limfocytowej w dzieciństwie wynosi 16-56%. Jest ona spowodowana napromienianiem mózgu (niedobór hormonu wzrostu), leczeniem steroidami, brakiem aktywności fizycznej oraz nadmiernym spożyciem pokarmów.⁶⁰ Wśród dorosłych, leczonych w dzieciństwie z powodu ostrej białaczki limfocytowej, otyłość jest skutkiem napromieniania dawką >20 Gy, zwłaszcza jeśli miało ono miejsce między 0 a 4 r.ż.⁶¹ Chemioterapia niepołączona z napromienianiem mózgu również może prowadzić do otyłości w tej grupie chorych.⁶²

Monitorowanie polega na badaniu podmiotowym i przedmiotowym (z określeniem masy ciała) i konsultacji dietetyka raz w roku.

Niski wzrost Przyczyną niskiego wzrostu osób leczonych w dzieciństwie z powodu ostrej białaczki limfocytowej, może być napromienianie mózgu, którego skutkiem jest niedobór czynnika wzrostu.⁶³ Zwiększonym ryzykiem są obciążeni chorzy leczeni w wieku <4 lat. Obserwuje się wczesne zwolnienie wzrostu wraz z opóźnieniem rozwoju kości, a po zakończeniu terapii u około 70% chorych następuje różnego stopnia nadrobienie zaległości wzrostu. Jeśli nie stosowano napromieniania mózgu, to nadrobienie może się zakończyć po 2-3 latach od zakończenia leczenia, natomiast napromienianie mózgu sprawia, że wyrównanie zaległości jest niecałkowite. Ponieważ zaburzenia wzrostu występują też wśród chorych na ostrą białaczkę limfocytową, których nie poddawano napromienianiu mózgu, za pojawienie się tego powikłania może też odpowiadać chemioterapia lub inne czynniki.⁶⁴ Podawanie hormonu wzrostu może ułatwić uzyskanie możliwie jak największego wzrostu, pod warunkiem, że leczenie rozpoczyna się w możliwie jak najwcześniejszym okresie wzrostu kości.⁶⁵

Monitorowanie polega na badaniu podmiotowym i przedmiotowym co roku (z pomiarem wzrostu) i wykonywaniu badań radiologicznych kości, gdy są po temu wskazania kliniczne.

Gonady

Niekiedy dochodzi do niewydolności gonad. Przyczyną uszkodzenia jąder lub jajników może być napromienianie (bezpośrednio gonad lub mózgu [na skutek zaburzenia pracy osi podwzgórze-przysadka]), albo stosowanie leków alkilujących (cyklofosfamidu, nitrozomocznika, chlorambucylu, ifosfamidu, dakarbazyny, tiotepy, melfalanu, busulfanu, karmustyny, lomustyny, cytarabiny lub prokarbazyny). W porównaniu z zaburzeniem czynności komórek Leydiga (wytwarzanie testosteronu) uszkodzenie czynności komórek Sertoliego (wytwarzanie nasienia) następuje przy niższych dawkach leków. Stopień uszkodzenia gonad zależy od wieku chorego, dawki i schematu frakcjonowania promieniowania oraz od wieku, dawki i czasu stosowania chemioterapii.^{30,66,67}

Dziewczęta przed okresem dojrzewania płciowego oraz nastolatki są odporniejsze na uszkodzenia powstałe pod wpływem leków alkilujących i promieniowania z uwagi na zwiększoną liczbę pęcherzyków jajnika. U większości młodych chorych kobiet przyjmujących standardową chemioterapię czynność jajników zostaje zachowana. Jajniki młodych dziewcząt są odporniejsze na uszkodzenia wywołane napromienianiem niż starszych, ale dawka >20 Gy u większości powoduje jednak takie uszkodzenia. Stosowanie dawki >20-30 Gy u dziewczynek przed okresem dojrzewania płciowego może spowodować uszkodzenia lub niepełne dojrzewanie płciowe. U chłopców rzadko zdarza się, aby uszkodzenie komórek Leydiga przez leki alkilujące wymagało podawania testosteronu, częste jest natomiast uszkodzenie komórek zarodkowych i niepłodność. Niewydolność gonad zależy od dawki i sposobu frakcjonowania radioterapii. Dawka >3 Gy prowadzi zwykle do nieodwracalnej azoospermii. U chłopców przed okresem dojrzewania płciowego dawki <12 Gy pozwalają zwykle zachować czynność komórek Leydiga.^{30,66,67} Przed niepłodnością może uchronić złożenie nasienia w banku tkanek,⁶⁸ przemieszczenie jajników lub zdeponowanie w banku jajeczek albo tkanki jajnika.^{69,70}

Monitorowanie chorych polega na badaniu podmiotowym i przedmiotowym (pomiar wzrostu, określenie masy ciała oraz ocena według Tannera) oraz oznaczeniu stężeń hormonów folikulotropowego, luteinizującego, testosteronu i estradiolu, gdy są po temu wskazania. Jeśli przyczyną uszkodzenia gonad jest ich bezpośrednie napromienianie lub działanie leków alkilujących, stężenia hormonów folikulotropowego i luteinizującego są wysokie, gdy zaś odpowiada za nią napromienianie czaszki, stężenia są niskie.

Ośrodkowy układ nerwowy

Napromienianie mózgu może spowodować zaburzenia intelektualne lub poznawcze, w tym zaburzenia uwagi i pamięci, widzenia przestrzennego, skupienia uwagi, pamięci niewerbalnej i czynności somatosensorycznych. Uszkodzenia takie są częstsze u dziewcząt, dzieci leczonych w młodszym wieku (<4 r.ż.) i przyjmujących większe dawki promieniowania.³⁰ W przeprowadzonym niedawno badaniu wykazano, że podawanie metotreksatu dooponowo połączone z dożylnym stosowaniem jego dużych lub bardzo dużych dawek nie wywołuje zaburzeń neuropoznawczych, poznawczych ani problemów z uczeniem się wśród dzieci leczonych w ten sposób z powodu ostrej białaczki limfocytowej w porównaniu z normami przyjętymi dla populacji.⁷¹

Monitorowanie chorych polega na przeprowadzaniu co roku badania podmiotowego i przedmiotowego oraz testów neuropsychologicznych, gdy są po temu wskazania kliniczne.

U 10-20% osób leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu mogą wystąpić takie objawy, jak nieprzystosowanie psychologiczne, zaburzenia nastroju i zachowania,

dolegliwości somatyczne, gorsze wyniki w nauce oraz stres pourazowy.⁷² W jednym z opracowań obejmującym 9535 chorych z grupy CCSS⁷² 44% zgłosiło co najmniej jedno niekorzystne działanie występujące w dorosłym życiu, w tym objawy związane z ogólnym stanem zdrowia, zdrowiem psychicznym, funkcjonowaniem, bólem powodowanym przez nowotwór oraz wywołanym przezeń niepokojem lub lękiem. Większym ryzykiem były obciążone dziewczęta oraz pacjenci o mniejszych dochodach lub gorzej wykształceni. W innym badaniu z udziałem 226 dorosłych, których w dzieciństwie leczono z powodu nowotworu,^{73 29} (12,83%) przyznało się do myśli samobójczych, choć zgodnie z oceną za pomocą własnoręcznie wypełnianego kwestionariusza depresji Becka tylko 11 miało znaczącą depresję. Nasilony stres może prowadzić do podejmowania zachowań niekorzystnie wpływających na zdrowie, takich jak palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej lub niestosowanie się do zaleceń służących ochronie przed działaniem promieni słonecznych.⁷⁴

Monitorowanie polega na corocznym przeprowadzaniu badania podmiotowego i przedmiotowego oraz przesiewowego testu psychologicznego.⁷⁵

Napromienianie mózgu może wpłynąć na działanie osi podwzgórze-przysadka, powodując niedobór hormonów wzrostu, tyreotropowego, adrenokortykotropowego lub gonadotropowego. Ryzyko zależy od dawki promieniowania, a najwrażliwszy jest na nie hormon wzrostu.⁷⁶ Poza niedoborem hormonu wzrostu oraz przedwczesnym dojrzewaniem płciowym, które mogą wystąpić już po zastosowaniu tak małych dawek, jak 18 Gy, oś ta rzadko bywa zaburzona, chyba że stosuje się >40 Gy.⁷⁷ Niedobór hormonu wzrostu opisywano u 24% leczonych w dzieciństwie napromienianiem mózgu z powodu ostrej białaczki limfocytowej oraz u 8% nienapromienianych.⁷⁸ Po wyłącznym zastosowaniu chemioterapii pojawiają się niekiedy zaburzenia czynności podwzgórza, nie poznano jednak dobrze mechanizmu ich powstania. W badaniu z udziałem 31 osób, otrzymujących w dzieciństwie chemioterapię z powodu nowotworu, ale nie radioterapię,⁷⁸ ośrodkową niedoczynność tarczycy rozpoznano u 16 (52%), niedobór hormonu wzrostu u 15 (48%), a zaburzenia dojrzewania u 10 (32%). W ostatniej z tych grup niewydolność gonad wystąpiła u 5 chorych (19%), niedobór gonadotropin u 3 (11%), a u 2 (6%) przedwczesne dojrzewanie płciowe.

Monitorowanie polega na corocznym przeprowadzaniu badania podmiotowego i przedmiotowego (z pomiarem wzrostu i oceną rozwoju płciowego w skali Tannera), a także oznaczaniu stężeń hormonów wzrostu, tyreotropiny, hormonu adrenokortykotropowego i gonadotropin, jeśli pojawią się wskazania kliniczne.

Przyjmowanie winkrystyny może spowodować neuropatię, prowadzącą do uszkodzenia głębokich odruchów ścięgnistych (najczęściej), parestezji, zaburzeń czucia, osłabienia ruchowego, niedrożności porażennej

oraz neuropatii nerwów czaszkowych.⁷⁹ Jednoczesne stosowanie intrakonazolu może nasilić te neuropatie.⁸⁰ Talidomid powoduje niekiedy neuropatię czuciową, która nie ustępuje u 50% leczonych, natomiast neuropatia czuciowa wywołana stosowaniem cisplatyny może się utrzymywać i dotyczyć 20-60% chorych.⁷⁹

Monitorowanie polega na przeprowadzaniu badania podmiotowego i przedmiotowego (z badaniem neurologicznym) raz w roku.

Napromienianie OUN lub dooponowe podanie metotreksatu przyczynia się czasem do powstania leukoencefalopatii, którym to mianem określa się demielinizację, martwicę istoty białej, zwapnienia i uszkodzenia gleju. Objawami są napady drgawek, ogniskowe zaburzenia ruchowe, ośpienie, ataksja oraz zaburzenia poznawcze. Ryzyko koreluje z dawką i sposobem podania metotreksatu, wiekiem chorego w chwili leczenia oraz dawką promieniowania.⁷⁹ Rozpoznanie ustala się na podstawie wyniku badania tomografii komputerowej mózgu.

Narząd wzroku

Czasami obserwuje się zaćmę wywołaną napromienianiem, podawaniem steroidów lub busulfanu. Napromienianie głowy może spowodować zapalenie rogówki i spojówki.

Monitorowanie polega na corocznym przeprowadzaniu badania podmiotowego i przedmiotowego (z oceną okulistyczną).

Narząd słuchu

Po leczeniu cisplatyną, zwłaszcza jej skumulowaną dawką bliską 400 mg/m², powstają niekiedy ubytki czuciowo-nerwowego słyszenia dźwięków o wysokiej częstotliwości.⁸² Ubytki te mogą się nasilać pod wpływem zastosowania ifosfamidu oraz napromieniania mózgu.⁸³ Obecnie na wczesnym etapie jest rozwój nowych metod leczenia, zapobiegających uszkodzeniu słuchu przez cisplatynę. Uważa się, że cisplatyna hamuje tworzenie endogennych przeciwutleniaczy, chroniących ucho wewnętrzne przed reaktywnymi formami tlenu, a nowe metody leczenia usuwają wolne rodniki.⁸⁴

Monitorowanie chorych polega na corocznym przeprowadzaniu badania podmiotowego i przedmiotowego oraz testów oceniających słuch. Należy dokładnie oceniać opóźnienie mowy oraz wszelkie nieprawidłowości w nauce, mogą one bowiem być pierwszym objawem zaburzeń słuchu.

Zęby i dziąsła

Obserwowane zaburzenia to nieprawidłowe uzębienie, większa częstość występowania próchnicy, nieprawidłowo wykształcone korzenie oraz choroby ozębnej. Powstają one na skutek napromieniania. Ryzyko jest szczególnie zwiększone, jeśli stosuje się dawkę >2,5 Gy, a chory ma <5 lat. Pewne problemy może sprawić już dawka 0,4 Gy. Również chemioterapia powoduje niekiedy wady uzębienia.^{85,86}

Monitorowanie polega na corocznym przeprowadzaniu badania podmiotowego i przedmiotowego oraz ocenie uzębienia przez dentystę.

Wtórne nowotwory złośliwe powstałe na skutek leczenia nowotworu

Osoby leczone w dzieciństwie z powodu nowotworu są obciążone ponad 19-krotnie większym ryzykiem rozwoju innego nowotworu złośliwego.⁸⁷ Wśród 13 518 badanych CCSS doniósł o wystąpieniu 314 wtórnych nowotworów złośliwych (second malignant neoplasm, SMN), co oznacza standaryzowany współczynnik zachorowalności (standardized incidence ratio, SIR) wynoszący 6,38, najbardziej przekroczony w przypadku nowotworów kości (SIR 19,14) i raka piersi (SIR 16,18). Zwiększone ryzyko pojawienia się SMN obserwowano wśród kobiet oraz osób, u których pierwotny nowotwór rozpoznano w młodszym wieku. Dwadzieścia lat po ustaleniu takiego rozpoznania szacowana skumulowana częstość występowania SMN wyniosła 3,2%.⁸⁸

Nowotwory skóry

Nowotwory skóry powstają prawdopodobnie na skutek osłabienia odpowiedzi immunologicznej wtórnie do napromieniania i chemioterapii, w połączeniu z ekspozycją na słońce. Czerniak oraz nowotwory skóry inne niż czerniak to 10-20% SMN po leczeniu nowotworu, a ryzyko ich pojawienia się wzrasta z wiekiem. Zwiększa się również częstość występowania znamion barwnikowych, będących czynnikiem ryzyka rozwoju czerniaka. U dzieci przyjmujących chemioterapię powstają one w nietypowych miejscach, takich jak dłonie lub podeszwy stóp.⁸⁹

W opracowaniu CCSS, obejmującym 13 132 badanych, doniesiono o 213 (1,6%) chorych na nowotwory skóry inne niż czerniak, które są najczęstsze z obserwowanych wtórnych nowotworów złośliwych (41%).⁹⁰ U 46% chorych wystąpiły one wielogniskowo, 90% przeżyło napromienianie, a 90% nowotworów powstało na obszarze napromienianym. Mediana wieku pojawienia się zmian wyniosła 31 lat (zakres: 7-46 lat). Napromienianie zwiększało ryzyko wystąpienia raka skóry 6,3 razy.

Monitorowanie chorych polega na przeprowadzaniu badania podmiotowego i przedmiotowego oraz zapobieganiu nowotworom skóry przez zalecanie chorym unikania ekspozycji na słońce, noszenia kapelusza, smarowania skóry oraz poddawania się ocenie skóry przez dermatologa raz w roku.

Rak piersi

Rak piersi może rozwinąć się po napromienianiu klatki piersiowej, zwykle stosowanym w leczeniu ziarnicy złośliwej. W Stanach Zjednoczonych żyje około 120 000 osób leczonych z powodu tej choroby, a główną przyczyną zgonu tych, których przeżycie po leczeniu jest długotrwałe, są

SMN, wśród których u kobiet najczęstszy jest rak piersi.⁹¹ Roczna częstość występowania raka piersi zwiększa się wraz z wiekiem chorych leczonych wcześniej z powodu ziarnicy złośliwej. U kobiet w wieku <30 r.ż., które przeżyły napromienianie klatki piersiowej z powodu ziarnicy złośliwej, ryzyko rozwoju raka piersi zwiększa się od 4 do 56 razy^{92,93} w zależności od dawki promieniowania i wieku w chwili leczenia. Najbardziej zagrożone są kobiety leczone między 10 a 20 r.ż.⁹²⁻⁹⁸ Zagrożenie rakiem piersi zwiększa się wraz ze wzrastającą dawką promieniowania, a każda jednostka promieniowania podana na pierś zwiększa RR wystąpienia raka piersi o 0,13.⁹⁸

W przeprowadzonym przez Late Effects Study Group badaniu oceniającym dorosłych leczonych w dzieciństwie z powodu ziarnicy złośliwej nie stwierdzono zwiększenia ryzyka rozwoju raka piersi po zastosowaniu dawki promieniowania <26 Gy,⁹³ a obecne protokoły nie przewidują na ogół podania większej dawki. Zagrożenie rakiem piersi wśród chorych, mających w chwili rozpoznania ziarnicy złośliwej >30 lat, znacząco się zmniejsza i praktycznie nie jest większe u osób leczonych między 30 a 40 r.ż.^{98,99} Mediana czasu do rozpoznania raka piersi wynosi 15 lat po leczeniu,⁹⁴ a do rozwoju wzbudzonego przez napromienianie może być potrzebna stymulacja hormonalna. W jednym z badań wykazano, że uszkodzenie czynności jajników na skutek stosowania leków alkilujących lub radioterapii zmniejsza zagrożenie rakiem piersi.⁹¹

Większość wtórnych raków piersi rozwija się na obszarze napromienianym i są to inwazyjne raki przewodowe, chociaż około 13% to przewodowe raki *in situ*. Częstość występowania raka w drugiej piersi również się zwiększa.¹⁰⁰ Nie określono dotąd, czy zwiększa się częstość występowania raka piersi u mężczyzn poddanych napromienianiu klatki piersiowej.

Monitorowanie chorych polega na comiesięcznej samokontroli piersi, przeprowadzaniu badania podmiotowego i przedmiotowego raz w roku oraz corocznym wykonywaniu badania mammograficznego, poczynając od 5 lat po ustaleniu rozpoznania pierwotnego nowotworu. Takie zalecenia spotkały się z poparciem również innych autorów,¹⁰⁰ ponieważ wiele raków piersi pojawiło się już po 5 latach od leczenia ziarnicy złośliwej. COG zaleca wykonywanie mammografii 8 lat po leczeniu lub w wieku 25, w zależności co nastąpi później.¹⁵ U kobiet obciążonych zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi wtórnego do mutacji genu *BRCA* badanie MR piersi jest czulsze w rozpoznawaniu niż ultrasonograficzne lub mammograficzne.¹⁰¹ Chociaż nie wiadomo, czy ta szczególna metoda sprawowania nadzoru spowoduje mniejszą umieralność, uważam, że chorym po napromienianiu klatki piersiowej należy proponować wykonanie raczej MR niż mammografii, zwłaszcza wówczas, gdy zastosowano u nich większe dawki promieniowania i nie podawano go według udoskonalonych zasad.

Rak tarczycy

Rak tarczycy może rozwinąć się po napromienianiu głowy, szyi lub klatki piersiowej. W badaniu CCSS, obejmującym 14 054 chorych, wśród których u 69 rozpoznano raka tarczycy,¹⁰² częstość jego występowania zwiększała się u chorych napromienianych z powodu pierwotnego nowotworu złośliwego wraz z większymi dawkami na głowę, szyję lub klatkę piersiową. Zjawisko to obserwowano przy dawkach promieniowania 20-29 Gy, natomiast dla dawek wynoszących >30 Gy częstość występowania raka tarczycy malała (tzw. efekt zabójczy). Dla dawki <15 Gy szacowane RR raka tarczycy wyniosło 1,32/Gy. Zwiększenie lub zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka tarczycy było wyraźniejsze u chorych, u których pierwotny nowotwór złośliwy rozpoznano przed ukończeniem 10 roku życia, w przeciwieństwie do starszych w chwili rozpoznania. Stosowanie chemioterapii nie wpływało na rozwój wtórnego raka tarczycy. W tym badaniu chorzy, leczeni w wieku poniżej 10 lat, byli obciążeni znacząco większym ryzykiem rozwoju raka tarczycy pod wpływem całkowitej dawki promieniowania niż chorzy leczeni po ukończeniu 10 r.ż. Wskazuje to na większą podatność gruczołu tarczowego u młodszych chorych. Wśród 69 chorych na raka tarczycy u 42% pierwotnym nowotworem była ziarnica złośliwa, a u 20% białaczka. W innych doniesieniach podano podobnie zwiększone zagrożenie wystąpieniem raka tarczycy po radioterapii (RR 18,3⁵⁷; RR 15,6⁵⁹; bezwzględne dodatkowe ryzyko [absolute excess risk, AER] 1,4,⁹² SIR 36,4,⁹³ SIR 35 przy dawce 0,5 Gy i 73 przy dawce 3,6 Gy¹⁰³).

Guzki tarczycy były wyczuwalne u 4-7% dorosłych,¹⁰⁴ a częstość ich rozpoznawania zwiększała się, jeśli poszukiwano ich, wykonując badanie ultrasonograficzne lub gdy wykrywano je podczas badania pośmiertnego.¹⁰⁵ W ciągu średnio 11 lat po leczeniu ziarnicy złośliwej rozpoznano przesiewowym badaniem ultrasonograficznym guzki tarczycy u 44% chorujących w dzieciństwie i poddanych napromienianiu głowy lub szyi z powodu nowotworu złośliwego.¹⁰⁶ W doniesieniu omawiającym 647 dzieci leczonych z powodu ziarnicy złośliwej,¹⁰⁷ u 67 (10,4%) z nich stwierdzono co najmniej 1 guzek. Przed rozpoznaniem guzka cztery osoby przeżyły chorobę tarczycy, a 19 (28%) otrzymywało terapię zastępczą hormonem tarczycy. W okresie po leczeniu ziarnicy złośliwej, którego mediana wyniosła 16,2 roku (zakres 8,4-23,7 roku), raka tarczycy rozpoznano u 7 chorych (10%). Tylko 1 rozpoznanie ustalono dzięki badaniu ultrasonograficznemu, pozostałe na podstawie badania palpacyjnego lub objawów klinicznych (53 spośród 67 chorych przeżyło badanie ultrasonograficzne). Wśród 67 chorych u 41 występowały bezobjawowe guzki, wykryte jedynie dzięki badaniu ultrasonograficznemu. U 34 chorych cechy kliniczne i widoczne w badaniach obrazowych odpowiadały łagodnym guzkom i nie wykonano u nich biopsji tarczycy. Mediana wielkości guzków wyniosła 0,7 cm (zakres 0,2-2 cm), a 30% z nich ustąpiło. Większość ra-

ków tarczycy powstałych po radioterapii była brodawkowatych,¹⁰⁸ a umieralność z ich powodu była niewielka, nawet wówczas, gdy występowały przerzuty.¹⁰⁹

Monitorowanie chorych polega na corocznym wykonywaniu badania podmiotowego i przedmiotowego oraz oznaczaniu stężeń tyreotropiny i wolnej tyroksyny, a także wykonywaniu badania ultrasonograficznego co 3-4 lata, jeśli wynik wcześniejszego badania był prawidłowy, lub rokrocznie, gdy był nieprawidłowy. Rola przesiewowego badania ultrasonograficznego tarczycy jest kontrowersyjna.¹⁰⁸ Należy natomiast badać w ten sposób wszystkie wyczuwalne guzki. Występowanie guzka wielkości >10 mm lub zawierającego obszary hipoechogeniczne w badaniu ultrasonograficznym nakazuje wykonanie aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej.

Białaczka

Leki alkilujące (związane też z leczeniem nowotworów kości i pęcherza moczowego) oraz inhibitory topoizomery 2 (etopozyd [VP-16] i tenipozyd [VM-26]) mogą wywołać ostrą białaczkę szpikową (acute myelogenous leukemia, AML) i zespół mielodysplastyczny (myelodysplastic syndrome, MDS), określane t-AML/MDS.^{110,111} Odległe przeżycie dzieci leczonych z powodu t-AML/MDS alogenicznym przeszczepieniem komórek macierzystych wynosi 15-24%.¹¹² t-AML/MDS jest jednym z niewielu późnych skutków leczenia, na którego zachorowalność z czasem stabilizuje się lub powraca do normy.

Wśród przyjmujących leki alkilujące ryzyko rozwoju t-AML/MDS zwiększa się wraz z podawaną dawką i wiekiem leczonych. Częstość jego występowania wynosi 0,8-2,8%, a mediana czasu utajenia 4-6 lat (zakres 1-20 lat).¹¹¹ Zwykle stwierdza się utratę lub delecję w chromosomie 5 lub 7.¹¹³ Im większe dawki inhibitorów topoizomery 2, tym większe zagrożenie wystąpieniem t-AML (o morfologii M4 lub M5)/MDS, do którego dochodzi zwykle u młodszych chorych. Skumulowane ryzyko wynosi 0,5-18,4%, w zależności od wielkości dawki, zaś mediana czasu utajenia 1-3 lata (zakres 0,5-4,5 roku).¹¹¹ Zwykle zachodzi rearanżacja genu *MLL* na chromosomie 11q23.¹¹⁴

Krótkotrwale stosowanie czynnika stymulującego kolonie granulocytów po leczeniu etopozydem może zwiększać ryzyko rozwoju t-AML/MDS.¹¹⁵ Uważa się wprawdzie, że zagrożenie wystąpieniem t-AML/MDS po stosowaniu antracyklin jest stosunkowo niewielkie, wyniki jednego badania sugerują jednak co innego.¹¹⁶ Wśród leczonych w dzieciństwie z powodu ziarnicy złośliwej ryzyko jego powstania było 4-175-krotnie większe.⁹⁷ W badaniu z udziałem 32 591 dorosłych chorujących na ziarnicę złośliwą AER t-AML/MDS wyniosło 6,3,⁹² podczas gdy w doniesieniu Late Effects Study Group, dotyczącym 1380 dzieci chorujących na ten nowotwór, SIR wyniósł 174,8.⁹³

Monitorowanie chorych polega na corocznym wykonywaniu badania podmiotowego i przedmiotowego oraz pełnego badania morfologicznego krwi.

U osób leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworów złośliwych powszechne są niewielkie zaburzenia w obrazie morfologicznym krwi (zmniejszenie liczby krwinek białych, krwinek płytkowych oraz stężenia hemoglobiny, a także zwiększenie średniej objętości krwinki czerwonej). Mają one skłonność do utrzymywania się, a ich znaczenie jest kwestionowane i nie wydają się odzwierciedlać zmian występujących przed zachorowaniem na białaczkę.¹¹⁷ Pod wpływem chemioterapii dochodzi do skrócenia telomerów, co prowadzi do powtarzania cykli regeneracji układu krwiotwórczego. Uważa się, że odpowiada to za uszkodzenie komórek macierzystych układu krwiotwórczego.¹¹⁸

Mięsaki kości i tkanek miękkich

Mięsaki kości i tkanek miękkich mogą wystąpić po radioterapii, a ryzyko ich pojawienia się jest proporcjonalne do dawki promieniowania i jednoczesnego stosowania leków alkilujących. W doniesieniu British Childhood Survivors of Cancer Study, obejmującym 13 175 chorych, u których nowotwór rozpoznano w latach 1940-1983,¹¹⁹ skumulowane prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu kości w ciągu 20 lat po napromienianiu wyniosło dla całej kohorty 0,9%. Ryzyko zwiększyło się do 7,2% po leczeniu dziedzicznego glejaka siatkówki (nowotworu predysponującego do rozwoju kostniakomięsaka), do 5,4% po leczeniu mięsaka Ewinga oraz do 2,4% po leczeniu innych złośliwych nowotworów kości. Podano, że RR powstania mięsaków po leczeniu ziarnicy złośliwej w dzieciństwie wyniosło 1,3-37,1.⁹⁷ W innym opracowaniu AER dla nowotworów kości i tkanek miękkich po leczeniu ziarnicy złośliwej wyniosło 2,3 dla chorych w wieku <21 lat i zmniejszyło się dla leczonych w późniejszym wieku.⁹² W doniesieniu omawiających 11 183 chorych w wieku <21 lat¹²⁰ nowotwory z rodziny mięsaka Ewinga rzadko występowały po leczeniu pierwotnego nowotworu w dzieciństwie (stanowiły 1,3% wśród 479 wtórnych nowotworów). Większość z nich raczej nie wiązała się z przebytą radioterapią i możliwe było długotrwałe przeżycie.

Monitorowanie polega na corocznym przeprowadzaniu badania podmiotowego i przedmiotowego.

Wtórne nowotwory inne niż raki piersi, tarczycy i skóry

W grupie CCSS, największym dotąd badaniu poświęconym wtórnym nowotworom złośliwym, wśród 13 136 chorych, u których w latach 1970-86 nowotwór rozpoznano przed ukończeniem 21 roku życia, stwierdzono 71 wtórnych guzów (poza rakami piersi, tarczycy i skóry).¹²¹ Całkowity SIR późniejszego rozwoju nowotworu typu dorosłych wyniósł 4 (czterokrotne zwiększenie ryzyka) i znacząco przewyższył wszystkie rozpoznania pierwotnego nowotworu, poza guzami OUN. SMN częściej występowały wśród starszych, chorujących wcześniej na ziarnicę złośliwą, mięsaki tkanek miękkich, nerwiaka

TABELA 1. Wtórne nowotwory złośliwe oraz SIR dla nowotworów ogółem oraz w zależności od płci

| Typ wtórnego nowotworu | Nieskorygowany SIR | | Ogółem |
|--|--------------------|---------|--------|
| | Mężczyźni | Kobiety | |
| Nowotwory okolic głowy i szyi (największe ryzyko dla chorych na pierwotne mięsaki tkanek miękkich [SIR 21,6], białaczkę [SIR 20,9] oraz nerwiaka zarodkowego [SIR 20,9]) | 11,7 | 14,6 | 13,6 |
| Nowotwory nerki | 8,5 | 13,3 | 10,6 |
| Nowotwory pęcherza moczowego | 4,4 | 7,1 | 5,1 |
| Inne nowotwory przewodu pokarmowego | 1,8 | 9,9 | 5 |
| Nowotwory męskich narządów moczowo-płciowych | 3,5 | ND | 3,5 |
| Nowotwory płuca | 4,6 | 1,5 | 3,1 |
| Nowotwory okrężnicy i odbytnicy | 2,8 | 2,6 | 2,7 |
| Nowotwory żeńskich narządów moczowo-płciowych | ND | 1,3 | 1,3 |
| ND – nie dotyczy | | | |

zarodkowego, mających krewnych pierwszego stopnia chorujących na nowotwór, nadużywających alkoholu. Po 20 latach obserwacji całkowita skumulowana zachorowalność na wtórne nowotwory wyniosła 0,45%. W tabeli 1 podano nieskorygowany SIR dla wtórnych nowotworów, uwzględniając zarówno ryzyko wystąpienia nowotworu, jak i rozkład w zależności od płci.

Najbardziej zagrożeni rozwojem wtórnego nowotworu byli chorujący wcześniej na nerwiaka zarodkowego, mięsaka tkanek miękkich lub guza Wilmsa, dla których SIR wyniósł odpowiednio 24, 6,2 i 4,8. Mediana wieku, w którym pojawiały się wtórne nowotwory, wyniosła 27 lat (zakres 10-44 lata), a mediana czasu, jaki upłynął między leczeniem pierwotnego i wtórnego nowotworu, wyniosła 15 lat (zakres 6-28 lat). W przeciwieństwie do tego częstość występowania większości nowotworów w ogólnej populacji zwiększa się między 41 a 50 r.ż. i osiąga szczyt między 50 a 70 r.ż.

Osoby leczone w dzieciństwie z powodu guza Wilmsa są bardziej zagrożone rozwojem raka jelita grubego (SIR 25,4) i innych nowotworów przewodu pokarmowego (SIR 18), podobnie jak chorujący wcześniej na ziarnicę złośliwą (SIR odpowiednio 2,5 i 7,4). Osoby chorujące na większość typów nowotworów przed ukończeniem 10 roku życia są bardziej narażone na wtórne nowotwory. Osoby leczone inhibitorami topoizomeryzy 2 (etopozydem, tenipozydem) częściej zapadają na raka płuca (SIR 73,4 vs 1,8 dla nieeksponowanych), podobnie jak przyjmujące leki alkilujące (SIR 7 vs 0 dla nieeksponowanych). Leczenie związkami platyny zwiększa ryzyko raka jelita grubego (SIR 14,7) i nerki (SIR 48,7). Radioterapii towarzyszy zwiększone ryzyko wystąpienia wszystkich wtórnych nowotworów, z wyjątkiem guzów narządów układu rozrodczego, a najwyższe wartości SIR osiągają nowotwory głowy i szyi (SIR 18,5 vs 2,3 dla

osób nienapromienianych). Na obszarach wcześniej napromienianych pojawiły się wszystkie wtórne raki płuca (4 spośród 4), 85% (17 spośród 20) raków okolicy głowy i szyi oraz 71% (10 spośród 14) raków przewodu pokarmowego.

Spośród 71 chorych u 22 (33%) wtórne nowotwory pojawiły się na obszarze, którego nie napromieniano a 11 (50%) spośród 22 nie miało wcześniejszej radioterapii. Szesnastu z tych chorych (73%) przyjmowało leki alkilujące. Wśród 71 chorych 4 (5,6%) nie otrzymywało wcześniej chemio- ani radioterapii. Autorzy tego opracowania zwracają uwagę, że badana grupa jest zbyt mała, aby przeprowadzić analizę mającą na celu określenie niezależnego wpływu sposobów leczenia i czynników związanych z chorymi.

Poza corocznym badaniem podmiotowym i przedmiotowym, zgodnie z zaleceniami COG, w grupie leczonych wcześniej napromienianiem jamy brzusznej należy poszukiwać raka okrężnicy wykonując co 10 lat kolonoskopię, poczynając od 15 lat po leczeniu lub po osiągnięciu przez chorego 35 roku życia, w zależności co nastąpi później.¹⁵

Nowotwory mózgu powstałe po leczeniu wszelkich nowotworów złośliwych wieku dziecięcego oraz wszystkie SMN pojawiające się po leczeniu guzów mózgu

Po napromienianiu głowy nowotwory mózgu ujawniają się po 9-10 latach utajenia, a ryzyko jest tym większe, im młodszy wiek w chwili leczenia.¹²² W CCSS opisano 116 kolejnych guzów OUN u 14 361 chorujących na nowotwór wieku dziecięcego, którzy przeżyli 5 lat.¹²³ Mediana czasu, jaki upłynął między pojawianiem się glejaków ($n=30$) a rozpoznaniem pierwotnego nowotworu, wyniosła 9 lat, zaś SIR 8,7. Dla oponiaków ($n=66$) mediana tego czasu wyniosła 17 lat. Innymi wtórnymi nowotworami

TABELA 2. Wybrane późne skutki radio- i chemioterapii

| Typ leczenia | Późne skutki |
|---|---|
| Napromienianie Napromienianie mózgu | OUN Zaburzenia neurologiczne i poznawcze Całkowita niedoczynność przysadki Napady drgawek Udary mózgu Nowotwór mózgu Wzrost i rozwój Otyłość Niski wzrost Zęby i dziąsła Nieprawidłowe użębienie Nasiłająca się próchnica Nieprawidłowości korzeni zębów Choroby ozębnej Oko Zaćma Zapalenie rogówki i spojówki Tarczycza Niedoczynność tarczycy Nadczynność tarczycy Rak |
| Napromienianie klatki piersiowej | Serce Choroba wieńcowa Wady zastawek serca Choroby osierdzia Zaburzenia rytmu serca Płuca Zwłóknienie Restrykcyjno-obturacyjna choroba płuc Zapalenie śródpiersia Rak Tarczycza Niedoczynność tarczycy Nadczynność tarczycy Rak Kości Nieprawidłowy rozwój ściany klatki piersiowej Pierś Rak |
| Napromienianie jamy brzusznej/miednicy | Przewód pokarmowy Niedrożność przewodu pokarmowego Rak Śledziona Brak śledziony Nerki Nefropatia Nowotwór Pęcherz moczowy Zwłóknienie Zapalenie Zaburzenia mikcji Nowotwór Gonady Uszkodzenie czynności jajników Uszkodzenie czynności jąder Nowotwór Mięśnie Zanik Nowotwór (mięsak) Kości Osteopenia Osteoporoza Jałowa martwica |

OUN były prymitywne guzy wywodzące się z neuroektodermy ($n=6$) oraz chłoniak OUN ($n=1$). Po uwzględnieniu dawki promieniowania zwiększone ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów nie zależało od typu pierwotnego nowotworu, ani stosowania chemioterapii.

Przeprowadzona przez National Cancer Institutes Surveillance and End Results (SEER) analiza 2056 osób, chorujących w dzieciństwie na nowotwór mózgu, ujawniła 39 SMN.¹²⁴ Ryzyko było 4,7 razy zwiększone wśród leczonych w latach 1979-84 oraz 6,7 razy zwiększone wśród leczonych po 1985 r., a różnica wiązała się prawdopodobnie z intensywnością standardowej radioterapii. Dla gwiazdziaków trzema najczęstszymi SMN były tzw. inne guzy (5), następnie włókniakomięsaki (3) i czerniaki (3). Po leczeniu prymitywnych guzów neuroektodermalnych najczęściej pojawiały się inne guzy (3) oraz ostra białaczka limfocytowa (2). Dla innych glejaków najczęstszymi SMN były gwiazdziaki (3). Średni wiek w chwili rozpoznania pierwotnego guza wynosił 9,5 roku, a mediana czasu do rozpoznania SMN 14,1 roku.

Monitorowanie polega na corocznym przeprowadzaniu badania podmiotowego i przedmiotowego, połączonego z badaniem neurologicznym.

Przeszczepianie szpiku i komórek macierzystych

Poza zwykłymi późnymi skutkami stosowania chemio- i radioterapii chorzy po przeszczepieniu są obciążeni ryzykiem wystąpienia przewlekłej reakcji typu przeszczep przeciw gospodarzowi i wszelkim jej powikłaniami.¹²⁵⁻¹²⁷ Grozi im również rozwój wtórnych nowotworów.¹²⁸ W jednym z badań SIR dla pojawienia się wtórnych nowotworów wyniósł 5,4 (po wyłączeniu zaburzeń limfoproliferacyjnych po przeszczepieniu, ujawniających się zwykle w ciągu pierwszego roku po takim zabiegu), zaś SIR dla t-MDS/AML wyniósł 300.¹²⁹

Aby ułatwić wykorzystanie podanych wyżej informacji, opracowałem tabelę (tab. 2), w której wymieniono napromienianą okolicę ciała oraz lek cytotoksyczny wraz z wybranymi późnymi skutkami tego leczenia. Czytelnik może wrócić do rozdziałów, w których omówiono poszczególne narządy, późne skutki leczenia w postaci zmian złośliwych i niezłośliwych oraz podano zalecenia dotyczące obserwacji chorych.

Podsumowanie i wnioski

Liczba dorosłych z długim przeżyciem po leczeniu nowotworu złośliwego w dzieciństwie stale będzie się zwiększała. U blisko 75% z nich pojawią się problemy zdrowotne związane z tym leczeniem, zaś u >40% wystąpi poważne upośledzenie sprawności, zagrożenie życia lub zgon na skutek przewlekłych zaburzeń spowodowanych leczeniem.

Uważam, że poza lekarzem pierwszego kontaktu coroczną opiekę nad tymi osobami powinni sprawować lekarze specjalizujący się w późnych skutkach leczenia nowotworów w dzieciństwie, a także członkowie zespo-

lu onkologicznego zarówno lekarze, jak i pielęgniarki zajmujące się onkologią dziecięcą, którzy wcześniej leczyli tych chorych. Zawsze należy też zapewnić kontakt z psychologiem, pracownikiem opieki społecznej i wąskimi specjalistami w miejscu zamieszkania lub jego pobliżu. Najlepiej byłoby, gdyby takie ośrodki mieściły się w tych samych centrach, w których wcześniej leczono chorych, ale nie były w obrębie regularnych klinik hematologicznych lub onkologicznych lub też aby wizyty pacjentów w tych ośrodkach odbywały się w innym czasie. Opisano 4 możliwe modele ośrodków zajmujących się późnymi skutkami leczenia wraz z ich zaletami i wadami,¹³⁰ zaproponowano też oparty na spostrzeżeniach klinicznych wszechstronny model opieki nad leczonymi w dzieciństwie z powodu nowotworu.¹³¹ Ostatnio opublikowano 11 artykułów przeglądowych omawiających wiele zagadnień dotyczących tej grupy chorych (w tym obserwacji, późnych skutków leczenia, sposobów sprawowania opieki, edukacji chorych, wspierania ich, spraw związanych z zatrudnieniem i psychospołecznych, promocji zdrowia oraz kierunków badań poświęconych osobom leczonym w dzieciństwie lub w wieku dorosłym z powodu złośliwego nowotworu).¹³²

Dzięki odstępianiu od radioterapii lub podawaniu jej za pomocą nowoczesnego sprzętu i w lepiej frakcjonowanych schematach, a także zastąpieniu lub wykorzystywaniu mniejszych dawek leków cytotoksycznych sprzyjających powstawaniu wtórnych nowotworów, późne skutki takiego leczenia staną się mniej widoczne niż obserwowane obecnie. W rzeczywistości, w większości protokołów stosowanych obecnie u niektórych chorych na ziarnicę złośliwą oraz na niektóre nowotwory jamy brzusznej radioterapię pomija się lub podaje w małych dawkach, zaś wśród dzieci chorujących na ostrą białaczkę limfocytową wykorzystuje się ją jedynie w grupie obciążonej dużym ryzykiem. Nadal jednak pozostaje wiele osób leczonych z powodu nowotworu wieku dziecięcego przed 10-50 laty i wymagają oni szczególnie wnikliwej obserwacji.

Przedstawione w artykule ryzyko oszacowano na podstawie chorych leczonych przed wieloma laty i jest ono prawdopodobnie obecnie niższe, ponieważ leczenie nowotworów zasadniczo zmieniło się w ostatnich latach. Nowe metody terapeutyczne stosowane obecnie lub w przyszłości będą jednak pewnie wywoływały własne późne skutki. Ocena ich nasilenia wymaga wnikliwej obserwacji leczonych nimi chorych. Na stronie internetowej COG¹⁵ przedstawiono ulotkę edukacyjną dla chorych, opisującą późne skutki leczenia nowotworu, którą powinno się wręczać chorym podczas pierwszej wizyty kontrolnej. Czytelnicy zainteresowani podstawowymi zagadnieniami związanymi z późnymi skutkami leczenia nowotworu przebitego w wieku dorosłym mogą przeczytać poświęcone temu zagadnieniu doniesienie Institute of Medicine, również zamieszczone w Internecie.¹³³

TABELA 2. Wybrane późne skutki radio- i chemioterapii (cd)

| Typ leczenia | Późne skutki |
|--|--|
| | Zniekształcenia kręgosłupa Nowotwór (mięsak) |
| Napromienianie jakiegokolwiek okolicy | Skóra Znamiona barwnikowe Nowotwory skóry inne niż czerniak Czerniak |
| Chemioterapia | |
| Leki alkilujące | Gonady |
| Nitrozomocznik | Niepłodność |
| Dakarbazyne | Niedorozwój gonad |
| Cytarabina | Szpik |
| Cyklofosfamid | t-AML/MDS |
| Ifosfamid | Kości |
| Chlorambucyl | Nowotwór |
| Karmustyna | Pęcherz moczowy |
| Lomustyna | Zapalenie (cyklofosfamid, ifosfamid) |
| Tiotepa | Zwłóknienie (cyklofosfamid, ifosfamid) |
| Prokarbazyna | Zaburzenia mikcji (cyklofosfamid, ifosfamid) |
| Melfalan | Nowotwór |
| Busulfan | Płuca Zwłóknienie (karmustyna, lomustyna, busulfan, cyklofosfamid) |
| | Nerki |
| | Nefrotoksyczność (ifosfamid) |
| | Narząd wzroku |
| | Zaćma (busulfan) |
| Cisplatyna | Narząd słuchu Czuciowo-nerwowe ubytki słyszenia tonów o wysokiej częstotliwości (nasilone przez ifosfamid i napromienianie mózgu) |
| | Nerki |
| | Nefropatia |
| | OUN |
| | Neuropatia |
| Metotreksat | Wątroba |
| | Marskość |
| | Kości |
| | Osteoporoza |
| 6-metkaptopuryna | Wątroba |
| | Marskość |
| Winkrystyna | OUN |
| | Neuropatia |
| Antracykliny | Serce |
| Doksorubicyna | Zaburzenia czynności lewej komory |
| Daunorubicyna | Kardiomiopatia |
| Idarubicyna | Zaburzenia rytmu serca |
| Epirubicyna | Szpik |
| Mitoksantron | Białaczka (?) |
| Bleomocyna | Płuca Zwłóknienie Śródmiąższowe zapalenie płuc |
| Kortykosteroidy | Narząd wzroku |
| | Zaćma |
| | Kości |
| | Osteopenia |
| | Osteoporoza |
| Inhibitory topoizomerazy 2 (etopozyd, tenipozyd) | Szpik |
| | t-AML/MDS |

Zaadaptowane i zmodyfikowane za: Oeffinger KC, Hudson MM. CA Cancer J Clin. 2004;54:208-236.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics*, Vol. 119, No. 3, March 2007, p. 554: The Late Effects of Childhood Cancer Therapy, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Podziękowanie

Dziękuję Nancy Moreland za nieocenioną pomoc w przygotowaniu niniejszego artykułu.

Piśmiennictwo

- Friedman DL, Meadows AT. Late effects of childhood cancer therapy. *Pediatr Clin North Am*. 2002;49:1083–1106
- Hampton T. Cancer survivors need better care: new report makes recommendations. *JAMA*. 2005;294:2959–2960
- Hampton T. Cancer treatment's trade-off: years of added life can have long-term costs. *JAMA*. 2005;294:167–168
- Meadows AT. Pediatric cancer survivors: past history and future challenges. *Curr Probl Cancer*. 2003;27:112–126
- Hewitt M, Simone J. *Childhood Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life*. Washington, DC: National Academies Press; 2003
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:1572–1582
- Barr RD, Greenberg ML. Cancer surveillance and control in adolescents: similarities and contrasts between Canada and the United States. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:273–277
- Oeffinger KC, Mertens AC, Hudson MM, et al. Health care of young adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Fam Med*. 2004;2:61–70
- Aziz NM, Oeffinger KC, Brooks S, Turoff AJ. Comprehensive long-term follow-up programs for pediatric cancer survivors. *Cancer*. 2006;107:841–848
- Arvidson J, Soderhall S, Eksborg S, Bjork O, Kreuger A. Medical follow-up visits in adults 5–25 years after treatment for childhood acute leukaemia, lymphoma or Wilms' tumour. *Acta Paediatr*. 2006;95:922–928
- Sklar CA. Overview of the effects of cancer therapies: the nature, scale and breadth of the problem. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88 (433):1–4
- Stevens MC, Mahler H, Parkes S. The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur J Cancer*. 1998;34:694–698
- Park ER, Li FP, Liu Y, et al. Health insurance coverage in survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2005;23:9187–9197
- de Boer AG, Verbeek JH, van Dijk FJ. Adult survivors of childhood cancer and unemployment: a meta-analysis. *Cancer*. 2006;107:1–11
- CureSearch. Risk-based guidelines for pediatric cancer survivors. Available at: www.survivorshipguidelines.org. Accessed December 21, 2006
- Kremer LC, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med*. 2004;351:120–121
- Hinkle AS, Proukou CB, Deshpande SS, et al. Cardiotoxicity caused by chemotherapy. In: Wallace WH, Green DM, eds. *Late Effects of Childhood Cancer*. London, United Kingdom: Arnold; 2004:85–100
- Paulides M, Kremers A, Stohr W, et al. Prospective longitudinal evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy in sarcoma patients: a report of the late effects surveillance system (LESS). *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:489–495
- Lipshultz SE. Exposure to anthracyclines during childhood causes cardiac injury. *Semin Oncol*. 2006;33 (3 suppl 8):S8–S14
- Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol*. 2005;131:561–578
- Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:7685–7696
- Berry GJ, Jordan M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44:630–637
- Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44:600–606
- Bowers DC, Mulne AF, Reisch JS, et al. Nonoperative strokes in children with central nervous system tumors. *Cancer*. 2002;94:1094–1101
- Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, et al. 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;24:5277–5282
- Chow AY, Chin C, Dahl G, Rosenthal DN. Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol*. 2006;24:925–928
- Weiner DJ, Maity A, Carlson CA, Ginsberg JP. Pulmonary function abnormalities in children treated with whole lung irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:222–227
- Marina N, Sharis C, Tarbell N. Respiratory complications. In: Wallace WH, Green DM, eds. *Late Effects of Childhood Cancer*. London, United Kingdom: Arnold; 2004:114–122
- 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*. 2002;95:2431–2441
- Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:208–236
- Sostman HD, Matthay RA, Putman CE, Smith GJ. Methotrexate-induced pneumonitis. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55:371–388
- Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:109–122
- Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol*. 2001;54:214–218
- Kaplinsky C, Spierer Z. Post-splenectomy antibiotic prophylaxis: unfinished story—to treat or not to treat? *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:740–741
- Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. *BMJ*. 1996;312:430–434
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2000;106:362–366
- Besho F, Kinumaki H, Yokota S, Hayashi Y, Kobayashi M, Kamoshita S. Liver function studies in children with acute lymphocytic leukemia after cessation of therapy. *Med Pediatr Oncol*. 1994;23:111–115
- McIntosh S, Davidson DL, O'Brien RT, et al. Methotrexate hepatotoxicity in children with leukemia. *J Pediatr*. 1977;90:1019–1021
- Hudson M. Hepatic complications. In: Wallace WH, Green DM, eds. *Late Effects of Childhood Cancer*. London, United Kingdom: Arnold; 2004:170–175
- Paul IM, Sanders J, Ruggiero F, Andrews T, Ungar D, Eyster ME. Chronic hepatitis C virus infections in leukemia survivors: prevalence, viral load, and severity of liver disease. *Blood*. 1999;93:3672–3677
- Sevinir B, Meral A, Gunay U, Ozkan T, Ozuysal S, Sinirtas M. Increased risk of chronic hepatitis in children with cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40:104–110
- Castellino S, Lensing S, Riely C, et al. The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: an update of the St Jude Children's Research Hospital hepatitis C seropositive cohort. *Blood*. 2004;103:2460–2466
- Bardi E, Olah AV, Bartyik K, et al. Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43:668–673

44. Smith GR, Thomas PR, Ritchey M, Norkool P. Long-term renal function in patients with irradiated bilateral Wilms tumor. National Wilms' Tumor Study Group. *Am J Clin Oncol.* 1998;21:58–63
45. McCune JS, Friedman DL, Schuetz S, Blough D, Magbulos M, Hawkins DS. Influence of age upon Ifosfamide-induced nephrotoxicity. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:427–432
46. Skinner R. Renal damage. In: Wallace WH, Green DM, eds. *Late Effects of Childhood Cancer.* London, United Kingdom: Arnold; 2004:125–137
47. Yeung CK, Ward HC, Ransley PG, Duffy PG, Pritchard J. Bladder and kidney function after cure of pelvic rhabdomyosarcoma in childhood. *Br J Cancer.* 1994;70:1000–1003
48. Stillwell TJ, Benson RC Jr. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis: a review of 100 patients. *Cancer.* 1988;61:451–457
49. Brade WP, Herdrich K, Varini M. Ifosfamide: pharmacology, safety and therapeutic potential. *Cancer Treat Rev.* 1985;12:1–47
50. Rehman Q, Lane NE. Effect of glucocorticoids on bone density. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41:212–216
51. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol.* 2000;18:1570–1593
52. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:115–134, vii
53. Kaste SC, Rai SN, Fleming K, et al. Changes in bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:77–87
54. Nachman JB. My aching bones: skeletal complications of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:1
55. Pietila S, Sievanen H, Ala-Houhala M, Koivisto AM, Liisa Lenko H, Makiperna A. Bone mineral density is reduced in brain tumour patients treated in childhood. *Acta Paediatr.* 2006;95:1291–1297
56. Fletcher BD. Effects of pediatric cancer therapy on the musculoskeletal system. *Pediatr Radiol.* 1997;27:623–636
57. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3227–3232
58. Metzger ML, Hudson MM, Simes GW, et al. White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1516–1521
59. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1991;325:599–605
60. Gregory JW, Reilly JJ. Body composition and obesity. In: Wallace WH, Green DM, eds. *Late Effects of Childhood Cancer.* London, United Kingdom: Arnold; 2004:147–161
61. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2003;21:1359–1365
62. Reilly JJ, Ventham JC, Newell J, Aitchison T, Wallace WH, Gibson BE. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24:1537–1541
63. Bongers ME, Francken AB, Rouwe C, Kamps WA, Postma A. Reduction of adult height in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors after prophylactic cranial irradiation. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45:139–143
64. Darzy KH, Gleeson HK, Shalet SM. Growth and neuroendocrine consequences. In: Wallace WH, Green DM, eds. *Late Effects of Childhood Cancer.* London, United Kingdom: Arnold; 2004:189–211
65. Brownstein CM, Mertens AC, Mitby PA, et al. Factors that affect final height and change in height standard deviation scores in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:4422–4427
66. Critchley HO, Thomson AB, Wallace WH. Ovarian and uterine function and reproductive potential. In: Wallace WH, Green DM, eds. *Late Effects of Childhood Cancer.* London, United Kingdom: Arnold; 2004:225–238
67. Thomson AB, Wallace WH, Sklar C. Testicular function. In: Wallace WH, Green DM, eds. *Late Effects of Childhood Cancer.* London, United Kingdom: Arnold; 2004:239–256
68. Edge B, Holmes D, Makin G. Sperm banking in adolescent cancer patients. *Arch Dis Child.* 2006;91:149–152
69. Wallace WH, Thomson AB. Preservation of fertility in children treated for cancer. *Arch Dis Child.* 2003;88:493–496
70. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24:2917–2931
71. Spiegel BJ, Kennedy K, Maze R, et al. Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol.* 2006;24:3858–3864
72. Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, et al. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA.* 2003;290:1583–1592
73. Recklitis CJ, Lockwood RA, Rothwell MA, Diller LR. Suicidal ideation and attempts in adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3852–3857
74. Tercyak KP, Donze JR, Prahla S, Mosher RB, Shad AT. Multiple behavioral risk factors among adolescent survivors of childhood cancer in the Survivor Health and Resilience Education (SHARE) Program. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:825–830
75. Recklitis C, O'Leary T, Diller L. Utility of routine psychological screening in the childhood cancer survivor clinic. *J Clin Oncol.* 2003;21:787–792
76. Spoudeas H. Disturbance of the hypothalamic-pituitary thyroid axis. In: Wallace WH, Green DM, eds. *Late Effects of Childhood Cancer.* London, United Kingdom: Arnold; 2004:212–224
77. Sklar CA, Constine LS. Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1113–1121
78. Rose SR, Schreiber RE, Kearney NS, et al. Hypothalamic dysfunction after chemotherapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:55–66
79. Duffner PK. Long-term neurologic consequences of CNS therapy. In: Wallace WH, Green DM, eds. *Late Effects of Childhood Cancer.* London, United Kingdom: Arnold; 2004:5–17
80. Jeng MR, Feusner J. Itraconazole-enhanced vincristine neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001;18:137–142
81. Ober M, Beaverson K, Abramson D. Ocular complications. In: Wallace WH, Green DM, eds. *Late Effects of Childhood Cancer.* London, United Kingdom: Arnold; 2004:35–48
82. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26:649–655
83. Shearer S. Hearing Impairment. In: Wallace WH, Green DM, eds. *Late Effects of Childhood Cancer.* London, United Kingdom: Arnold; 2004:49–54
84. van den Berg JH, Beijnen JH, Balm AJ, Schellens JH. Future opportunities in preventing cisplatin induced ototoxicity. *Cancer Treat Rev.* 2006;32:390–397
85. Sonis AL. Craniofacial development, teeth and salivary glands. In: Wallace WH, Green DM, eds. *Late Effects of Childhood Cancer.* London, United Kingdom: Arnold; 2004:176–185
86. Alberth M, Kovalec G, Nemes J, et al. Oral health of long-term childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43:88–90
87. Argani P, Lae M, Ballard ET, et al. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol.* 2006; 24:1529–1534
88. Neglia JB, Friedman DL, Yasui Y, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:618–629
89. Benton E, Tidman M. Cutaneous complications. In: Wallace WH, Green DM, eds. *Late Effects of Childhood Cancer.* London, United Kingdom: Arnold; 2004:321–331
90. Perkins JL, Liu Y, Mitby PA, et al. Nonmelanoma skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2005;23:3733–3741
91. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease [published correction appears in *JAMA.* 2003;290:1318]. *JAMA.* 2003;290:465–475

92. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol.* 2002;20:3484-3494
93. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21:4386-4394
94. Yahalom J. Breast cancer after Hodgkin disease: hope for a safer cure. *JAMA.* 2003;290:529-531
95. Wendland MM, Tsodikov A, Glenn MJ, Gaffney DK. Time interval to the development of breast carcinoma after treatment for Hodgkin disease. *Cancer.* 2004;101:1275-1282
96. Hill DA, Gilbert E, Dores GM, et al. Breast cancer risk following radiotherapy for Hodgkin lymphoma: modification by other risk factors. *Blood.* 2005;106:3358-3365
97. Lin HM, Teitell MA. Second malignancy after treatment of pediatric Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27:28-36
98. Guibout C, Adadj E, Rubino C, et al. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J Clin Oncol.* 2005; 23:197-204
99. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:25-31
100. Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Hoppe RT. Management of breast cancer after Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2000;18:765-772
101. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23:8469-8476
102. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet.* 2005;365:2014-2023
103. de Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A, et al. Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med.* 1999;159:2713-2719
104. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med.* 1996;156:2165-2172
105. Hegedus L. Clinical practice: the thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004; 351:1764-1771
106. Crom DB, Kaste SC, Tubergen DG, Greenwald CA, Sharp GB, Hudson MM. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28:15-21
107. Metzger ML, Howard SC, Hudson MM, et al. Natural history of thyroid nodules in survivors of pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:314-319
108. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer.* 2003;97:2397-2403
109. Collini P, Massimino M, Leite SF, et al. Papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a 30-year experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:300-306
110. Ng A, Taylor GM, Eden OB. Treatment-related leukaemia: a clinical and scientific challenge. *Cancer Treat Rev.* 2000;26:377-391
111. Bhatia S. Epidemiology. In: Wallace WH, Green DM, eds. Late Effects of Childhood Cancer. London, United Kingdom: Arnold; 2004:57-69
112. Woodard P, Barfield R, Hale G, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with therapy-related acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:931-935
113. Davies SM. Therapy-related leukemia associated with alkylating agents. *Med Pediatr Oncol.* 2001;36:536-540
114. Libura J, Slater DJ, Felix CA, Richardson C. Therapy-related acute myeloid leukemia-like MLL rearrangements are induced by etoposide in primary human CD34 cells and remain stable after clonal expansion. *Blood.* 2005;105:2124-2131
115. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood.* 2003;101:3862-3867
116. Le Deley MC, Leblanc T, Shamsaldin A, et al. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1074-1081
117. Long ZB, Oeffinger KC, Brooks SL, et al. Incidence and clinical relevance of abnormal complete blood counts in longterm survivors of childhood cancer. *Cancer.* 2006;106:1634-1640
118. Engelhardt M, Ozkaynak MF, Drullinsky P, et al. Telomerase activity and telomere length in pediatric patients with malignancies undergoing chemotherapy. *Leukemia.* 1998;12:13-24
119. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:270-278
120. Spunt SL, Rodriguez-Galindo C, Fuller CE, et al. Ewing sarcoma-family tumors that arise after treatment of primary childhood cancer. *Cancer.* 2006;107:201-206
121. Bassal M, Mertens AC, Taylor L, et al. Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2006;24:476-483
122. Bhatia S, Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:124-132
123. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1528-1537
124. Peterson KM, Shao C, McCarter R, MacDonald TJ, Byrne J. An analysis of SEER data of increasing risk of secondary malignant neoplasms among long-term survivors of childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:83-88
125. Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I. *Br J Haematol.* 2002;118:3-22
126. Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part II. *Br J Haematol.* 2002;118:23-43
127. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol.* 2002;118:58-66
128. Ades L, Guardiola P, Socie G. Second malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: new insight and current problems. *Blood Rev.* 2002;16:135-146
129. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors [published correction appears in J Clin Oncol. 2003;21:3181]. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1352-1358
130. Goldsby RE, Ablin AR. Surviving childhood cancer; now what? Controversies regarding long-term follow-up. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43:211-214
131. Hinkle AS, Proukou C, French CA, et al. A clinic-based, comprehensive care model for studying late effects in longterm survivors of pediatric illnesses. *Pediatrics.* 2004;113:1141-1145
132. Rowland JH, Hewitt M, Ganz PA. Cancer survivorship: a new challenge in delivering quality cancer care. *J Clin Oncol.* 2006; 24:5101-5104
133. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E, eds. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Washington, DC: National Academies Press; 2006. Available at: www.iom.edu/?id30869. Accessed December 21, 2006

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Mariusz Wysocki, Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu



W ostatnich 50 latach niezwykle postęp wiedzy w zakresie onkologii zaowocował wdrożeniem do praktyki klinicznej nowych leków przeciwnowotworowych, nowych technik w leczeniu chirurgicznym i radioterapii, wprowadzeniem transplantacji komórek krwiotwórczych i immunoterapii oraz zmienił rokowanie – choroba nowotworowa u dzieci i młodzieży z nieuleczalnej stała się uleczalną dla większości chorych (70-80%). Wszystko ma jednak swoją „cenę”, w tym wypadku medyczną. Intensywna, skojarzona terapia onkologiczna mająca za zadanie wyleczyć pacjenta, sprzyja rozwojowi odległych w czasie powikłań. Wpływają one niekorzystnie na stan zdrowia tej szczególnej grupy osób, obniżają ich jakość życia i zwiększają ryzyko wcześniejszej śmierci. Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych sugerują, że w tym kraju żyje około 270 000 długo żyjących osób, które w dzieciństwie były leczone z powodu choroby nowotworowej. Niestety, nie mamy podobnych danych odnośnie do naszego kraju, ale możemy szacować, że w Polsce w ostatnich 30 latach „uzbierało się” około 20 000 młodych długo żyjących dorosłych wyleczonych z choroby nowotworowej w dzieciństwie. W Stanach Zjednoczonych 1 osoba wyleczona z nowotworu w wieku rozwojowym przypada na 1000 dorosłych (<45 roku życia) i 1/570 młodych dorosłych (w wieku 20-34 lat). W tym względzie szacunkowe dane dotyczące Polski będą się kształtowały podobnie. Populacja tych pacjentów w kolejnych latach będzie systematycznie się zwiększała. Uważa się, że u 75% pacjentów wyleczonych z choroby nowotworowej pojawią się przewlekłe problemy zdrowotne wynikające z zastosowanej terapii onkologicznej. U 40% wystąpią poważne problemy zdrowotne, a u 25% będą one zagrażały ich życiu. Szacuje się, że w ciągu 20 lat od zakończenia leczenia przeciwnowotworowego około 10% z nich umrze bądź z powodu nawrotu choroby nowotworowej, bądź z powodu późnych następstw terapii onkologicznej. I to musimy wspólnie zmienić.

Obraz kliniczny późnych następstw będzie się zmienił w zależności od stosowanej, zmieniającej się w czasie terapii i będzie dodatkowo modyfikowany przez predyspozycję genetyczną pacjenta, a także przez proces dojrzewania i przede wszystkim starzenia się organizmu. W związku z powyższym przetłumaczenie na język polski artykułu J.D. Dickermana wypełnia pewną lukę

w polskim piśmiennictwie i może stanowić dobrą podstawę do poprawy opieki nad pacjentami uznanymi za wyleczonych z choroby nowotworowej w dzieciństwie. Mimo znakomitego poziomu artykułu polskiemu czytelnikowi potrzebne są pewne uzupełnienia. Ogólnie za późne następstwa uznajemy takie, które utrzymują się lub występują w 5 lat od rozpoznania choroby nowotworowej. Zaliczamy do nich zarówno zaburzenia czynności poszczególnych narządów, jak również zaburzenia sfery psychosocjalnej wynikające z traumatycznego oddziaływania zagrażającej życiu choroby nowotworowej i doprowadzające do obniżenia jakości życia. Dickerman dzieli późne następstwa terapii przeciwnowotworowej na: nienowotworowe późne następstwa i wtórne nowotwory. Jest to podział przydatny, wskazujący główne zagrożenie – wtórne nowotwory, ale z praktycznego punktu widzenia inny podział wydaje mi się bardziej przydatny. Grupuje on późne następstwa w 4 szerokie kategorie i wskazuje przedział wiekowy, w którym mogą się one przede wszystkim pojawić, a także wskazuje, co dla pacjenta będzie istotne. I tak możemy wyróżnić: 1) powikłania zaburzające wzrastanie i dojrzewanie dziecka, 2) zaburzenia czynności kluczowych narządów, 3) zaburzenia w zakresie płodności i 4) oczywiście wtórne nowotwory. Dla najmłodszych dzieci i nastolatków najistotniejsze będą późne następstwa negatywnie oddziałujące na: wzrastanie, dojrzewanie układu kostnego, rozwój intelektualny, emocjonalną i seksualną dojrzałość. Negatywne oddziaływanie na kluczowe narządy zwykle początkowo jest bezobjawowe i ujawnia się dopiero po osiągnięciu pełnej dojrzałości bądź dopiero, albo przede wszystkim, wraz ze starzeniem się organizmu. Płodność to główne zainteresowanie młodych dorosłych. Chociaż wtórne nowotwory mogą wystąpić w każdym przedziale czasowym, to nasilenia ich występowania możemy spodziewać po wielu dziesięcioleciach. Myślę, że ten dodatkowy podział ułatwi zapoznanie się ze znakomitym artykułem Dickermana i percepcję materiału, a także pracę z tymi pacjentami. Ze względu na obszerność artykułu nie sposób odnieść się do wszystkich rodzajów późnych następstw występujących w poszczególnych narządach, wymagałoby to odrębnego artykułu. Wobec czego pragnę zwrócić uwagę na dwa zagadnienia. W odróżnieniu od Stanów Zjednoczonych i zachodnioeuropejskich krajów ze względu

na to, iż w przeszłości w Polsce około 60% pacjentów onkologicznych było zakażonych wirusami hepatotropowymi (wirusami zapalenia wątroby typu: B, C, G; zakażenia pojedynczymi wirusami lub mieszane) musimy spodziewać się zwiększonego występowania nowotworów wątroby w tej populacji. Na szczęście w chwili obecnej zakażenia wirusami zapalenia wątroby zdarzają się sporadycznie. Powszechnie wiadomo, że otyłość jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, zaburzeniom gospodarki lipidowej, chorobom układu krążenia i nowotworom. Populacja szczególnie predysponowaną do rozwoju otyłości są pacjenci wyleczeni w dzieciństwie z choroby nowotworowej, szczególnie zaś ci, którzy w ramach kompleksowego leczenia onkologicznego mieli napromieniany OUN. Dodatkowym czynnikiem predysponującym jest płęć żeńska i terapia onkologiczna u dzieci poniżej 10 roku życia. Badania wskazują, że jedną z przyczyn powstawania otyłości jest przekarmianie dzieci i zaniechanie lub zmniejszenie aktywności fizycznej. Do zmiany obu tych złych nawyków możemy przystąpić natychmiast. Pewne wskazówki czytelnicy znajdą (niestety) na amerykańskich stronach internetowych, takich jak: www.dietandcancerreport.org czy www.health.gov/DietaryGuidelines oraz American Cancer Society.

Musimy sobie zdawać sprawę, że opieka nad populacją osób wyleczonych w dzieciństwie i okresie dojrzewania musi trwać do końca ich życia. W związku z tym nasuwa się pytanie o najlepszy model opieki nad nimi. Musimy zdefiniować, u których pacjentów z największym prawdopodobieństwem rozwiną się późne następstwa terapii onkologicznej. Identyfikacja czynników prognostycznych pozwoli na wczesne interwencje, które w konsekwencji poprawią ich stan zdrowia i polepszą jakość życia. Należy uwzględnić również fakt, że wraz z dojrzewaniem tych pacjentów i z wiekiem przechodzą oni z opieki prowadzonej przez onkohematologów dziecięcych pod skrzydła lekarzy pierwszego kontaktu, którzy są mniej obeznani z problematyką późnych następstw. Tradycyjnie onkolodzy dziecięcy próbują or-

ganizować opiekę nad tą grupą pacjentów. Podobnie jak w innych krajach, tak i w Polsce w ramach Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej powstała robocza grupa ds. późnych następstw (koordynator prof. M. Krawczuk-Rybak z Białegostoku). Nie zawsze jednak pediatri onkolodzy będą najodpowiedniejszą grupą zawodową sprawującą długoterminową opiekę nad tą starzejącą się populacją. Niezbędna jest współpraca z lekarzami rodzinnymi, a także z innymi specjalistami. Stworzenie w Polsce odpowiedniej infrastruktury i wskazanie sposobu jej finansowania staje się palącym problemem do rozwiązania. Niewątpliwie niezbędna jest edukacja i wprowadzenie tych zagadnień zarówno do kształcenia przeddyplomowego, jak i podyplomowego lekarzy, pielęgniarek, specjalistów z zakresu zdrowia publicznego. Należy również opracować materiały edukacyjne dla samych pacjentów i ich rodzin.

Zalecane piśmiennictwo

- Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2007; 297:2705-2715.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *NEJM*. 2006;355:1572-1582.
- Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:208-236.
- Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol*. 2004;22:4979-4990.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Guideline 76: long term follow up of survivors of childhood cancer. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign76>.
- Skinner R, Wallace WH, Levitt G; United Kingdom Children's Cancer Study Group Late Effects Group. Therapy based long term follow up: a practice statement. April 2005. <http://www.ukccsg.org>
- Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. <http://www.survivorshipguidelines.org>
- Koltan S, Styczyński J, Wysocki M, Koltan A, Kurylak A, Debski R. Decrease of dual hepatitis B and C virus infections in children with cancer: changes in risk factors over 30 years. *Haematologica*. 2004;89 (2):251-252.