

Endocrinal Complications Among Survivors of the Childhood Malignancies in Patients who were hospitalized in Tabriz Children's Hospital

Robabeh Ghergherehchi^{1*}, Abasali Hoseinpour Feizi²

¹Department of Pediatric, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Hematology and Oncology Research Center, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 9 Sep, 2013 Accepted: 4 Nov, 2013

Abstract

Background and Objectives: Approximately 20-50% of childhood cancer survivors will develop at least one endocrine disorder in their life time. The purpose of this study was to evaluate endocrine disorders caused by the disease or complications of treatment among cancer survivors.

Material and Methods: This cross sectional study was conducted on 72 survivors of childhood cancer patients with the age of 2-18 years, who were followed up in Pediatric Oncology Clinic of Tabriz children's hospital from September 2001 to March 2012. Age, gender, type and site of malignancy and prescribed medications were recorded. After clinical examination, Blood samples were taken and sent to the reference laboratory to measure serum levels of fasting blood sugar, calcium, phosphorus, thyroid and gonadal function tests.

Results: The mean age of patients at their diagnosis time and after treatment were 11.43 ± 3.39 and 3.2 ± 1.34 years, respectively. 77.8% were male and 22.2% female. Acute lymphoblastic leukemia was the most common malignancy (55.5%). 88.9% of patients had received vincristine. 27.7% of survivors had at least one endocrine complication. Impaired fasting glucose, hypothyroidism, hypogonadism were 16.7%, 8.3% and 2.7%, respectively.

Conclusion: Survivors of childhood malignancy are at risk of endocrine complications, especially impaired glucose metabolism, thyroid and gonadal dysfunction. The diagnosis and treatment of these disorders in vulnerable individuals can reduce mortality and improve their quality of life.

Keywords: Childhood cancer, Survivor, Endocrine Complications

Corresponding author:

E-mail: ghergherehchi@tbzmed.ac.ir

مقاله پژوهشی

عوارض اندوکراین در کودکان نجات یافته از بدخیمی در مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز

ربابه قرقره‌چی^{۱*}، عباسعلی حسین‌پور فیضی^۲

^۱ گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۲ مرکز تحقیقات خون و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۳/۱/۱۹ پذیرش: ۹۳/۲/۱۳

چکیده

زمینه و اهداف: تقریباً ۵۰-۲۰ درصد کودکان نجات یافته از بدخیمی حداقل به یک اختلالات اندوکراین در طول زندگی مبتلا خواهند شد. هدف این مطالعه بررسی شیوع عوارض اندوکراین ناشی از خود بیماری یا عوارض درمان در نجات یافتگان از بدخیمی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی تحلیلی ۷۲ بیمار ۱۸-۲ ساله نجات یافته از بدخیمی، در درمانگاه فوق تخصصی انکولوژی بیمارستان کودکان تبریز از شهریور ماه سال ۸۰ لغایت اسفند ۹۱ مورد ارزیابی قرار گرفتند. سن، جنس، نوع و محل بدخیمی و داروهای مورد استفاده ثبت شدند. بعد از معاینه بالینی، نمونه خون برای اندازه گیری قند خون ناشتا، کلسیم، فسفر، تست‌های عملکرد تیروئید و گنادها به آزمایشگاه رفرانس ارسال شد.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران و سن ابتلا به بدخیمی به ترتیب $3/39 \pm 11/43$ و $3/2 \pm 1/34$ سال بود. $77/8\%$ مذکر و $22/2\%$ مونث بودند. شایع‌ترین بدخیمی لوکمی لنفوبلاستیک حاد ($55/5\%$) بود. $88/9\%$ مبتلایان وین کریستین دریافت کرده بودند. $27/7\%$ درصد نجات یافته‌گان از بدخیمی حداقل یک اختلال اندوکراین را داشتند. گلوکز ناشتای مختل، اختلال عملکرد تیروئید و اختلال گنادی به ترتیب $16/7$ ، $8/3$ و $2/7$ در صد بود.

نتیجه‌گیری: کودکان نجات یافته از بدخیمی در معرض خطر بالای اختلالات اندوکراین، به خصوص اختلال متابولیسم گلوکز، عملکرد تیروئید و گنادها هستند. با تشخیص و درمان این اختلالات در افراد آسیب پذیر می‌توان مرگ و میر را کاهش داده و کیفیت زندگی آنها را بهبود بخشید.

کلیدواژه‌ها: بدخیمی کودکان، عوارض اندوکراین، نجات یافته

* ایمیل نویسنده رابط: ghergherehchir@tbzmed.ac

مقدمه

بقای آنها تا بیش از ۳۰ سال شده است. این پیشرفت‌ها به دلیل استفاده از درمان‌های ترکیبی متشکل از جراحی، کموتراپی و رادیوتراپی بوده است (۳ و ۴). میزان بقای ALL که متداول‌ترین بدخیمی کودکان است به بیش از 80% رسیده و میزان بقای ۵ ساله لنفوم هوچکین بیش از 90% شده است (۵).

تقریباً 70% از کودکان نجات یافته از بدخیمی تا ۳۰ سالگی با یک عارضه ناشی از خود بیماری یا عوارض درمان روبرو خواهند شد (۳). $20-50\%$ کودکان نجات یافته از بدخیمی تا دوره بلوغ به یکی از اختلالات اندوکراین مبتلا می‌شوند (۶). افرادی که تحت

در طی چهار دهه اخیر، پیشرفت‌های زیادی در زمینه افزایش بقای بیماران مبتلا به انواع بدخیمی‌ها صورت گرفته است. این پیشرفت‌ها نه تنها در زمینه تشخیص، درمان و تلاش برای ایجاد روش‌ها و داروهای جدید بوده، بلکه در زمینه شناخت اختلالات و عوارض ناشی از این درمان‌ها نیز بوده است (۱ و ۲). اگرچه میزان بقای ۵ ساله تقریباً 80% افزایش یافته است، ولی بازماندگان با اختلالات و عوارض ناشی از درمان روبرو می‌شوند.

پیشرفت‌های بزرگی در زمینه مراقبت از کودکان مبتلا به کانسر صورت گرفته است که به طور برجسته‌ای باعث افزایش میزان

داده‌های مطالعه با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS16 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. علاوه بر روش‌های آماری توصیفی (فراوانی، درصد، میانگین $\pm$ انحراف معیار) برای مقایسه یافته‌های کیفی از آزمون آماری کای دو استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ در این مطالعه معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه تعداد ۷۶ بیمار نجات یافته از بدخیمی مورد بررسی قرار گرفتند که ۴ نفر از آنها به دلیل عود بیماری طی بررسی از مطالعه خارج شدند.

میانگین سنی بیماران برابر $3/39 \pm 11/43$ سال بود. ۵۶ بیمار (۷۷/۸٪) مذکر و ۱۶ بیمار (۲۲/۲٪) مونث بودند. صدک وزن بیماران در بازه ۹۵-۱۵ درصد بود. هیچ بیماری صدک قدی زیر ۳ درصد نداشت. شاخص نمایه توده بدن بین صدک ۵ و ۹۵ درصد برای سن و جنس بود. میانگین سن ابتلا به بدخیمی $3/2 \pm 1/34$ سال بود. میانگین مدت زمان درمان $3/54 \pm 1/66$ سال بود. کمترین و بیشترین مدت دریافت درمان ۰/۷۵ و ۹ سال بود. میانگین مدت قطع درمان $3/92 \pm 1/93$ سال بود. کمترین و بیشترین مدت قطع درمان ۱ و ۷ سال بود.

۴۰ بیمار (۵۵/۶٪) به ALL، ۱۶ بیمار (۲۲/۲٪) به تومور ویلمز، ۶ بیمار (۸/۳٪) به AML، ۶ بیمار (۸/۳٪) به لنفوم هوجکین و ۴ بیمار (۵/۶٪) به سایر بدخیمی‌ها مبتلا شده بودند. در مورد نوع داروهای مصرفی بیشترین داروی مورد استفاده وین کریستین در ۶۴ بیمار (۸۸/۹٪) و کمترین داروی مورد استفاده، ۶ - تیوگوانین در ۱۰ بیمار (۱۳/۹٪) بود (جدول ۱).

جدول ۱: درصد و نوع داروهای شیمی درمانی

نوع دارو	تعداد و درصد بیماران دریافت کننده دارو
وینکریستین	۶۴ (۸۸/۹٪)
پردنیزون	۴۰ (۵۵/۵٪)
متوترکسات	۳۸ (۵۵/۲٪)
وینبلاستین	۲۰ (۲۷/۸٪)
سیکلو فسفامید	۳۰ (۴۱/۷٪)
۶ مرکاپتوپورین	۱۰ (۱۳/۹٪)
ادریامایسین	۱۲ (۱۶/۷٪)
سیتوزین آرابینوزید	۲۴ (۳۳/۳٪)

میانگین سطح کلسیم و فسفر به ترتیب $9/71 \pm 0/49$ mg/dl و $5/07 \pm 0/75$ mg/dl بود. در ۱۲ بیمار (۱۶/۷٪) قندخون ناشتا بیشتر از ۱۰۰ mg/dl بود ولی در تست تحمل گلوکز دیابت آشکار نداشتند. میانگین سطح TSH در افراد مورد بررسی برابر $4/37 \pm 2/75$ μ IU/ml با میانه $3/3$ μ IU/ml بود. کمترین و بیشترین میزان به ترتیب $1/3$ μ IU/ml و 7 μ IU/ml بودند. در ۶ مورد (۸/۳٪) از بیماران سطح سرمی TSH بالاتر از 5 μ IU/ml بود. در هیچ یک از ۶ مورد گواتر دیده نشد. میانه سطح سرمی T4 در افراد مورد بررسی

رادیوترابی قرار گرفته‌اند یا در معرض عوامل الکلیه کننده بوده‌اند، و نیز بیمارانی که پیوند مغز استخوان دریافت کرده‌اند و یا تومورهای سیستم عصبی مرکزی یا لنفوم هوجکین را پشت سر گذاشته‌اند به طور بارزی در معرض اختلالات اندوکراین هستند (۹-۷). بعضی از این درمان‌ها می‌توانند به‌طور مستقیم محور هیپوفیز-هیپوتالاموس، غده تیروئید و گنادها را تخریب کنند، همچنین توده استخوانی و هموستاز گلوکز را نیز تغییر دهند. با توجه به موارد فوق، هدف این مطالعه بررسی اختلالات اندوکراین ناشی از عوارض درمان یا خود بیماری در بیماران نجات یافته از بدخیمی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مقطعی - تحلیلی تعداد ۷۶ کودک که با تشخیص بدخیمی در مرکز پزشکی کودکان تبریز بین سال‌های ۱۳۸۱ الی ۱۳۹۰ بستری و درمان شده بودند و برای پیگیری مراجعه می‌کردند مورد ارزیابی قرار گرفتند. شرایط ورود به مطالعه، سن ۱۸-۲ سال و سپری شدن حداقل یک سال از قطع درمان بود. پس از کسب رضایت از کودک و یا والدین، بیماران به صورت تمام شماری وارد مطالعه شدند. در طی بررسی در صورت عود بیماری و عدم رضایت بیمار یا والدین از مطالعه کنار گذاشته شدند. سن، جنس، نوع و محل بدخیمی، سن ابتلا به بدخیمی، طول مدت درمان، طول مدت قطع درمان، نام داروهای مصرفی، در صورت رادیوترابی دوز و محل رادیوترابی از پرونده بیماران استخراج و ثبت گردید. در کلیه بیماران بعد از معاینه بالینی، اندازه-گیری قد و وزن و تعیین صدک‌های قد و وزن و محاسبه شاخص BMI (وزن/قد (مترمربع))، نمونه‌خون برای اندازه‌گیری قند خون ناشتا، کلسیم، فسفر، تست‌های عملکرد تیروئید و گنادها به آزمایشگاه رفرنس فرستاده شد.

MRI مغز، رادیوگرافی مچ دست، سونوگرافی رحم، تخمدان و بیضه، تعیین و تراکم استخوانی، تست تحریکی هورمون رشد و تست تحمل گلوکز در صورت نیاز انجام شد. در این مطالعه قند خون ناشتای بالاتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر ولی زیر ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بعنوان عدم تحمل گلوکز و قند خون ناشتای مساوی یا بیش از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان دیابت در نظر گرفته شد. مقدار $5-5$ μ U/l TSH، میلی واحد در لیتر و $T4$ ، ۵-۱۲ میکروگرم در دسی‌لیتر نرمال تلقی شد. شاخص نمایه توده بدن بالاتر از صدک ۹۵ درصد برای سن و جنس چاقی تلقی شد و قد زیر صدک ۳ درصد کوتاهی قد تعریف شد. اگر اولین علامت بلوغ در دخترها (جوانه زدن پستان) تا ۱۳ سال تمام و در پسرها (افزایش حجم بیضه بیش از ۴ سانتیمتر مکعب) تا ۱۴ سال تمام ظاهر نشده بود تاخیر بلوغ در نظر گرفته شد.

شرکت در مطالعه اختیاری بوده و تمامی اطلاعات بیماران کاملاً به‌طور محرمانه استخراج و بررسی شده است و در جایی نام و نشانی از بیماران افشا نگردیده است. روش کار این مطالعه در کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به تصویب رسیده است.

تشخیص در بازه سنی ۱۰ تا ۲۰ سال قرار داشتند و تنها ۱۴/۸٪ آنها ۴ سال و یا کمتر سن داشتند (۱۳). در نهایت در مطالعه Leverdiere و همکاران متوسط سن بیماران حین تشخیص بیماری برابر ۰/۹ سال (بازه ۷/۲۰- سال) بود و در بررسی Mody و همکاران نیز ۵۴/۳٪ بیماران در زمان تشخیص بیماری ۴-۰ ساله بودند (۲۰ و ۱۹).

در مطالعه حاضر ۴۰ بیمار (۵۵/۶٪) به ALL، ۱۶ بیمار (۲۲/۲٪) به تومور ویلمز، ۶ بیمار (۸/۳٪) به AML، ۶ بیمار (۸/۳٪) به لنفوم هوجکین و ۴ بیمار (۵/۶٪) به سایر بدخیمی‌ها مبتلا شده بودند. در مطالعه Geenan و همکاران، ۲۴/۶٪ به بیماران لوکمی، ۱۹٪ به لنفوم، ۱۳/۹٪ به تومور ویلمز و ۴۲/۵٪ بیماران به سایر انواع بدخیمی مبتلا بودند (۱۱).

میانگین مدت دریافت درمان و مدت قطع درمان در مطالعه ما به ترتیب ۳/۵۴±۱/۶۶ سال و ۳/۹۲±۱/۹۳ سال بود که در سایر مطالعات چندان مورد توجه قرار نگرفته بود.

در مطالعه حاضر ۲۷/۷ درصد بیماران به یک اختلال اندوکراین مبتلا بودند ولی در مطالعه Mody و همکاران ۴/۴٪ بیماران نجات-یافته از بدخیمی یک یا چند عارضه اندوکراین داشتند (۲۰). در بررسی Armstrong و همکاران ۴۹/۱٪ بیماران به مشکلات اندوکراین (اختلالات گنادی، کمبود هورمون رشد و یا هیپوتیروئیدیسم) مبتلا بودند (۱۰).

در مطالعه Geenan و همکاران ۳۹٪ بیماران به یک عارضه اندوکراین دچار شده بودند که در این میان ۴٪ کمبود هورمون رشد، ۸٪ هیپوتیروئیدی، ۷٪ چاقی، ۱۴٪ مشکلات و اختلالات گنادی و ۶٪ سایر اختلالات اندوکراین را داشتند (۱۱). همچنین در بررسی Gurney و همکاران ۴۳٪ بیماران به عوارض اندوکراین مبتلا بودند که ۱۴٪ هیپوتیروئیدی، ۲۰٪ کمبود هورمون رشد، ۶٪ اختلالات گنادی و ۳٪ استئوپروز داشتند (۱۲). این اختلاف در میزان فراوانی اختلالات اندوکراین در بیماران نجات یافته از بدخیمی می‌تواند ناشی از تفاوت در نوع بدخیمی و متدهای درمانی اعم از شیمی درمانی و رادیوتراپی باشد به طوری که ذکر شد هیچ یک از بیماران مورد بررسی ما تومور درگیر کننده سیستم عصبی مرکزی و رادیو تراپی نداشتند.

در مطالعات چند مرکزی با تعداد بیشتر بیماران و زمان پیگیری طولانی‌تر، اختلالات اندوکراین بیشتری در بیماران نجات یافته از بدخیمی گزارش شده است که تعداد محدود بیماران بررسی شده در این مطالعه و روش ارزیابی مقطعی آن به عنوان محدودیت‌های اصلی مطالعه حاضر قابل ذکر است.

نتیجه‌گیری

کودکان نجات یافته از بدخیمی در معرض خطر بالای اختلالات اندوکراین، به خصوص اختلالات عملکرد تیروئید، گنادها و تغییر در متابولیسم گلوکز هستند. با توجه به فراوانی اختلالات عملکرد

۸۷۰ μg/dl بود. کمترین و بیشترین میزان به ترتیب برابر ۳ μg/dl و ۱۱ μg/dl بود. در ۶ بیماری که TSH بالاتر از ۵ داشتند فقط در یک مورد در حداقل نرمال و در ۵ مورد دیگر کمتر از ۵ μg/dl بود. دو بیمار مذکر (۲/۷٪) تاخیر بلوغ داشتند که سن استخوانی به ترتیب ۱۲، ۱۰ سال و سن تقویمی ۱۶، ۱۴/۵ سال بود. در این دو بیمار سطح سرمی FSH، LH و تستوسترون به ترتیب برابر ۲۹ mIU/L، ۲۸ mIU/L و ۱۳/۶ mIU/L و ۱۱/۲ و ۳ ng/ml بود. رژیم درمانی این دو بیمار دوزهای مشابهی از وینکریستین، سیکلوفسفامید، پردنیزولون، متوترکسات و سیتوزین آرابینوزید بود. در این بررسی تنها یک بیمار رادیوتراپی بیضه داشت، این بیمار یکی از دو بیماری مبتلا به اختلال گنادی بود. در دانسیتومتری استخوان میانگین z-score ستون فقرات کمری ۲- و سر فمور ۱/۶- بود.

در این مطالعه ۲۷/۷ درصد نجات یافته گان از بدخیمی حداقل یک اختلال اندوکراین را داشتند. که عدم تحمل گلوکز ناشنا ۱۶/۷٪، اختلال عملکرد تیروئید ۸/۳٪ و اختلال گنادی ۲/۷٪ بود.

بحث

اختلالات اندوکراین ۵۰-۲۰٪ کودکان نجات یافته از بدخیمی را تا دوره بلوغ تحت تاثیر قرار می‌دهد (۶). در این مطالعه میانگین سنی بیماران ۳/۳۹ ± ۱۱/۴۳ سال بود. میانگین سنی بیماران در این مطالعه نسبت به سایر مطالعات به شکل محسوسی کمتر است چون در سایر مطالعات دوره پیگیری بیش از ۱۰ تا ۱۵ سال است. در مطالعه ما ۵۶ بیمار (۷۷/۸٪) مذکر و ۱۶ بیمار (۲۲/۲٪) مونث بودند که مشابه نتایج مطالعه Gurney و همکاران، Mody و همکاران بود (۲۰ و ۱۲) ولی در بررسی که توسط Leverdiere و همکاران انجام شد ۴۸٪ بیماران مذکر و ۵۲٪ آنها مونث بودند (۱۹).

در مطالعه حاضر در هیچ یک از بیماران صدک قدی زیر ۳٪ و شاخص نمایه توده بدن بالاتر از صدک ۹۵ برای سن و جنس نبود در حالی که در مطالعه Gurney و همکاران، ۳۹/۶٪ بیماران قد زیر صدک ده درصد و ۱۰٪ بیماران شاخص نمایه توده بدن بالای صدک ۹۵ داشتند (۱۳). همانطور که ملاحظه می‌شود اختلاف بارزی بین این دو مطالعه وجود دارد این اختلاف می‌تواند به خاطر این باشد که در هیچ یک از بیماران مورد مطالعه ما رادیوتراپی سیستم عصبی مرکزی انجام نشده است. در بررسی ما میانگین سن ابتلا به بدخیمی ۳/۲۴ ± ۱/۳۴ سال بود و بیشتر بیماران در بازه سنی ۲-۴ سال بودند در حالی که در مطالعه Armstrong و همکاران بیشتر بیماران در بازه سنی ۹-۴ سال قرار داشتند و میانگین سنی بیماران برابر ۵/۷ سال بود (۱۰). ولی در بررسی Geenan و همکاران ۴۳/۸٪ آنها در بازه سنی ۴-۰ سال قرار داشتند که مشابه نتایج مطالعه ما می‌باشد (۱۱). به طور مشابهی در مطالعه Gurney و همکاران بر خلاف نتایج مطالعه حاضر ۵۵/۴٪ بیماران حین

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از سرکار خانم دکتر فاطمه نجفلویی که جمع آوری اطلاعات بیماران را به عهده داشتند تشکر و قدردانی می‌گردد.

غدد اندوکراین در کودکان نجات یافته از بدخیمی، لزوم بررسی - های ادواری عملکرد غدد اندوکراین توسط اندوکرینولوژیست در این بیماران توصیه می‌شود تا با تشخیص و درمان به موقع بتوان مرگ و میر را در افراد آسیب پذیر کاهش داد.

References

- Pui CH. Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1618-1630.
- Young JL, Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986; **58**: 598-602.
- Gurney JG, Severson RK, Davis S. Incidence of cancer in children in the United States: sex, race and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995; **75**: 2186-2195.
- Reis LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF. SEER cancer statistics review, 1975-2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute. *J National Cancer Institute* 2001; **93**: 824-425
- Ries L, Eisner MP, Kosary CL. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002*. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2005.
- Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncology* 2001; **19**(13): 3163-3172.
- Taylor DD, Potish RA. Late deaths following radiotherapy for pediatric tumors. *Am J Clin Oncol* 1985; **8**(6): 472-476.
- Dama E, Pastore G, Mosso ML. Late deaths among five-year survivors of childhood cancer. A population-based study in Piedmont Region. Italy. *Haematological* 2006; **91**(8): 1084-1091.
- Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T. Long-term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millennium. *Cancer* 2001; **92**: 1977-1983.
- Gregory T, Armstrong Qi Liu, Yutaka Yasui, Sujuan Huang, Kirsten K, Ness Wendy Leistering, et al. Long-Term Outcomes Among Adult Survivors of Childhood Central Nervous System Malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101**: 946-958.
- Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007; **297**: 2705-2715.
- Gurney J, Kadan-Lottick N, Packer R. Endocrine and Cardiovascular Late Effects among Adult Survivors of Childhood Brain Tumors. *Cancer* 2003; **97**(3): 663-673.
- Gurney J, Ness K, Stovall M. Final Height and Body Mass Index among Adult Survivors of Childhood Brain Cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; **88**(10): 4731-4739.
- Sklar C, Whitton J, Mertens A. Abnormalities of the Thyroid in Survivors of Hodgkin's disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; **85**(9): 3227-3232.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1572-1582.
- Oeffinger KC, Robison LL. Childhood cancer survivors, late effects, and a new model for understanding survivorship. *JAMA* 2007; **297**: 2762-2764.
- Hewitt M, Weiner SL, Simone JV. Childhood Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life. *Lancet Oncology* 2004; **5**(6): 389.
- Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG. Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 years of Age, Including SEER Incidence and Survival. *Cancer* 2010; **116**(18): 4395-4401.
- Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, Paul C, Nathan James G, Gurney Marilyn Stovall, et al. Long-term Outcomes in Survivors of Neuroblastoma: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J National Cancer Inst* 2009; **101**: 1131-1140.

20. Mody R, Li S, Dover D. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2008; **15**: 111-112.