

บทความพิเศษ

ผลกระทบระยะยาวจากการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเด็ก

(Late Effects of Childhood Cancer and Its Treatment)

ปิติ เตชะวิจิตร

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การรักษาโรคมะเร็งในเด็กในปัจจุบันมีความก้าวหน้าเป็นอย่างมาก ผลการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวซึ่งเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดมีโอกาสรอดชีวิตเฉลี่ยมากกว่าร้อยละ 70^{1,2} ส่งผลให้จำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งเด็กมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้นในประเทศสหรัฐอเมริกา ประเมินการว่าในปี ค.ศ. 2020 จะมีผู้ป่วยโรคมะเร็งเด็กที่รอดชีวิตประมาณ 500,000 ราย³ ผู้ป่วยเด็กมักทนต่อการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด ผ่าตัด และฉายรังสี ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ ผลข้างเคียงของการรักษาดังกล่าวอาจไม่ส่งผลในระยะแรก แต่อาจส่งผลหลังจากได้รับการรักษาไปหลายปีหรือเมื่อผู้ป่วยเติบโตเป็นผู้ใหญ่

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิตเหล่านี้จะมีโอกาสเจ็บป่วยเป็นโรคเรื้อรัง ร้อยละ 75-90 เมื่ออายุ 40 ปีส่งผลให้คุณภาพชีวิตลดลงเมื่อเทียบกับคนปกติ^{4,5} นอกจากนี้ผู้ป่วยร้อยละ 40 พบปัญหาสุขภาพที่รุนแรงและเสียชีวิตก่อนวัยอันควรโดยมีสาเหตุจากโรคหัวใจ โรคปอด และโรคมะเร็งชนิดที่สอง (second malignant neoplasm, SMN) กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลกระทบระยะยาวได้แก่ Hodgkin lymphoma (HL), brain tumors, ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสี ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก และผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracyclines โดยผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลกระทบระยะยาวมากกว่าผู้ป่วยที่รับยาเคมีบำบัดแบบปกติถึง 4 เท่า⁶

ในประเทศไทยได้มีการศึกษาโดย Thai Pediatric Oncology Group (ThaiPOG) ในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่รับการรักษาในช่วง พ.ศ. 2533-2552 จำนวน 258 ราย พบว่าร้อยละ 47 มีผลข้างเคียงจากการรักษาซึ่งระบบที่พบปัญหามากที่สุดคือระบบต่อมไร้ท่อรองลงมาคือ ปัญหา การเรียนพฤติกรรม และพัฒนาการ ระบบไหลเวียนโลหิต ปัญหาทันตกรรม และ ระบบประสาท ตามลำดับ⁷

คำแนะนำในการติดตามการรักษาและตรวจคัดกรองโรค

Children's Oncology Group (COG) แนะนำการตรวจติดตามผู้ป่วยโรคมะเร็งเด็กที่รอดชีวิตตาม risk-based และ exposure-related ดังสรุปตาม Table 1

ในบทความนี้ จะกล่าวถึงผลกระทบระยะยาว (late effects) ที่พบได้บ่อยและสำคัญได้แก่ ผลต่อระบบต่อมไร้ท่อ ระบบหัวใจและหลอดเลือด พัฒนาการและระบบประสาท ระบบหายใจและปอด การได้ยิน ตา ช่องปาก ฟัน และการเกิดมะเร็งชนิดที่สองตามหลังการรักษาโรคมะเร็งชนิดแรก

ผลต่อระบบต่อมไร้ท่อ

ระบบต่อมไร้ท่อเป็นระบบที่พบความผิดปกติได้มากในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่รอดชีวิต ความผิดปกติเหล่านี้อาจเกิดจากตัวโรคมะเร็งเองหรือผลของการรักษาได้แก่ รังสีรักษา เคมีบำบัด การผ่าตัด และการปลูกถ่ายไขกระดูก⁸ จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเด็กโดย ThaiPOG ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ โรคอ้วนและน้ำหนักเกินเกณฑ์ รองมาคือ ตัวเตี้ย และน้ำหนักตัวน้อยกว่าเกณฑ์ โดยพบว่าการฉายรังสีรักษาที่ศีรษะเป็นปัจจัยสำคัญต่อการเกิดปัญหาดังกล่าว⁷

● **โรคอ้วนและน้ำหนักเกินเกณฑ์**^{9,10} เป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญในผู้ป่วยมะเร็งเด็กที่รอดชีวิตจากการรักษา พบมากที่สุดในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและเนื้องอกสมอง โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเริ่มมีน้ำหนักเกินและเข้าเกณฑ์โรคอ้วนตั้งแต่เริ่มหยุดการรักษาแรก โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงมากที่สุดได้แก่ ผู้ป่วยเพศหญิง ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีศีรษะปริมาณมากกว่า 20 Gy และผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาขณะอายุน้อยกว่า 4 ปี นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่มี body mass index (BMI) มากเกินเกณฑ์ก่อนการรักษาเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคอ้วนหลังหยุดการรักษา

การศึกษาผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่รอดชีวิตในประเทศไทย พบโรคอ้วนและน้ำหนักเกินเกณฑ์ ร้อยละ 57⁷ และการศึกษาผู้ป่วยเด็กมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่รอดชีวิตและหยุดการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบโรคอ้วนและน้ำหนักเกินเกณฑ์ ร้อยละ 33 ซึ่งสอดคล้องกับรายงานในต่างประเทศพบตั้งแต่ร้อยละ 16-56 ซึ่งเป็นสาเหตุโรคอ้วนเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกันได้แก่

● การได้รับการฉายรังสีที่ศีรษะเป็นลักษณะ dose-dependent เชื่อว่าเป็นผลจากการขาดฮอร์โมนเจริญเติบโต ร่วมกับการควบคุมสมดุลพลังงานเสียไปจากไฮโปธาลามัสถูกทำลาย

Table 1 Exposure-based Screening Recommendations for Commonly Late Effects in Childhood Cancer Survivors (modified from references 43,44)

Late Effect	Therapeutic exposures which increased risk	Factor associated with high risk	Recommended screening
Psychosocial effects	Any	CNS tumors, cranial irradiation, hearing loss, older age at diagnosis	Psychosocial assessment, yearly
Hearing loss	Cranial irradiation, platinum based chemotherapy	Age < 4 years at diagnosis, higher radiation or chemotherapy dose	Audiologic evaluation at baseline and repeat as clinically indicated (every 5 year post cranial irradiation)
Cataracts	Cranial irradiation, TBI, corticosteroid	Higher radiation dose, combination of steroid and radiation	Yearly eye examination if radiation dose > 30 Gy; every 3 year if < 30 Gy
Dental problems	Cranial irradiation, chemotherapy prior to permanent dentation	Younger age	Dental exam and cleaning every 6 months
Neurocognitive deficits	Cranial irradiation, IT MTX, high dose MTX and cytarabine	Female sex, age < 5 years at diagnosis	Neuropsychological evaluation yearly ,review of educational progress yearly
Obesity	Cranial irradiation, surgery involving hypothalamic-pituitary	Female sex, age < 8 years at diagnosis, cranial irradiation dose > 20 Gy	Height, weight, BMI yearly
Growth hormone deficiency, short stature	Cranial irradiation	Cranial irradiation dose > 18 Gy, Unfractionated TBI (10 Gy)	Height, weight, Tanner staging, every 6 months until growth completed then yearly
Precocious puberty	Cranial irradiation	Female sex, younger age, cranial irradiation dose > 18 Gy	Height, weight, Tanner staging, yearly
Hypothyroidism	Radiation to neck, mental, thyroid gland	Female sex, younger age	Free T4, TSH yearly
Cardiomyopathy/ atherosclerotic heart disease	Anthracyclines, chest and spinal irradiation	High accumulative dose (> 500 mg/m ²), females, age < 5 years at treatment, mediastinal radiation	Echocardiogram baseline and repeat every 1 to 5 years bases on dose, age ,radiation; fasting blood glucose and lipid profile every 2 years in radiated patients
Pulmonary fibrosis/ interstitial pneumonitis	Bleomycin, carmustine, lomustine, busulfan, chest and whole lung irradiation,	Younger age, bleomycin dose > 400 U/m ²	Pulmonary function test at baseline and repeat as clinically indicated
Hepatic dysfunction	MTX, 6-MP, 6-TG, irradiation involving the liver	Previous veno-occlusive disease, chronic viral hepatitis	Liver function tests at baseline and repeat as clinically indicated

Table 1 Exposure-based Screening Recommendations for Commonly Late Effects in Childhood Cancer Survivors (modified from references 43,44) (continue)

Late Effect	Therapeutic exposures which increased risk	Factor associated with high risk	Recommended screening
Renal dysfunction	Platinum-based therapy, ifosfamide, high dose MTX, abdominal irradiation/surgery	Younger age	Blood pressure, urinalysis yearly
Bladder complications	Alkylating agents	Abdominal irradiation/surgery	Targeted history, urinalysis yearly
Hypogonadism/infertility	Alkylating agents, craniospinal/ abdominal/ gonadal irradiation	Male, higher dose of alkylating agents, treatment during peri- or post pubertal period in girl.	Females: FSH, LH estradiol at age 13 years; males: testosterone and semen analysis at age 14 years; repeat as clinically indicated
Scoliosis/kypnosis	Radiation involving in musculoskeletal	Younger age, thoracic or spinal surgery	Spine exam, yearly until growth completed
Reduced bone mineral density	Corticosteroid, CSI, TBI	Hypothyroidism, growth hormone deficiency, hypogonadism	Bone density evaluation at baseline and repeat as clinically indicated
Avascular necrosis	Corticosteroid, high dose radiation to bone	Dexamethasone, adolescence, female sex	Targeted history and physical exam yearly
Life-threatening infection	Splenectomy, chronic GVHD	Ongoing immunosuppression, hypogammaglobinemia	

CNS, central nervous system; TBI, total body irradiation; Gy, Gray; IT, intrathecal; MTX, methotrexate; BMI, body mass index; T4, thyroxine; TSH, thyroid stimulating hormone; 6-MP, 6 mercaptopurine; 6-TG, 6-thioguanine; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; CSI, craniospinal irradiation; GVHD, graft-versus-host disease

- มีข้อจำกัดไม่สามารถออกกำลังกายได้ตามปกติจากโรคมะเร็งเองหรือจากภาวะแทรกซ้อนทางระบบหายใจและหลอดเลือด

- การได้รับยา corticosteroid ส่งผลให้เจริญอาหารมากขึ้น และมีการเปลี่ยนแปลง body fat composition

- อุบัติการณ์การกินเปลี่ยนแปลงไป รับประทานมากเกินไปเกินความต้องการ

- ปัจจัยทางพันธุกรรม

ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่รอดชีวิตจึงควรได้รับ การเฝ้าติดตามน้ำหนัก การเจริญเติบโต รวมทั้งการเฝ้าระวังและตรวจหาห้องปฏิบัติการเป็นระยะเพื่อค้นหาภาวะ metabolic syndrome

- ความผิดปกติของ hypothalamic-pituitary^{9,11,12} มีสาเหตุที่สำคัญคือ การได้รับรังสีรักษาที่บริเวณศีรษะ ตา ใบหน้า และลำคอ หรือได้รับการผ่าตัดสมองในบริเวณใกล้เคียง โดยฮอร์โมนเจริญเติบโต (Growth hormone) ได้รับผลกระทบมากที่สุดผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีภาวะขาด luteinizing hormone (LH) ทำให้เข้าสู่วัยหนุ่มสาวช้า ภาวะขาดฮอร์โมน ADH ที่ทำให้เกิด

Diabetes insipidus (DI) เกิดจากการผ่าตัดสมองบริเวณนั้น ในขณะที่การฉายรังสีที่ศีรษะจะไม่ทำให้เกิด DI ส่วนการขาด adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thyroid stimulating hormone (TSH) พบได้น้อย

ความผิดปกติของฮอร์โมนเจริญเติบโตพบได้ตั้งแต่ 5 ปีแรกหลังเริ่มการรักษาและพบมากขึ้นเมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะยาวปัจจัยที่มีผลต่อความผิดปกติของฮอร์โมนเจริญเติบโตได้แก่

- จำนวนและขนาดของรังสีรักษาที่ได้รับ การได้รับรังสีรักษาที่ศีรษะตั้งแต่ 18 Gy ขึ้นไปทำให้มีการขาดฮอร์โมนเจริญเติบโต และหากได้รับรังสีรักษาที่ศีรษะปริมาณ 45-55 Gy จะมีอุบัติการณ์เกิดภาวะพร่องฮอร์โมนเจริญเติบโตมากกว่าร้อยละ 85

- ระยะเวลาการรับรังสีรักษา หากได้รับรังสีปริมาณมากในช่วงเวลาสั้นจะมีโอกาสขาดฮอร์โมนเจริญเติบโตมากกว่า

- อายุขณะได้รับรังสีรักษา ผู้ป่วยที่อายุน้อยมีโอกาสขาดฮอร์โมนเจริญเติบโตได้มากกว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่าที่ได้ปริมาณรังสีเท่ากัน

การเฝ้าติดตามการเจริญเติบโตเป็นระยะจึงมีความสำคัญและจำเป็นในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่รอดชีวิต หากพบว่าผิดปกติผู้ป่วยควรได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษาด้วยฮอร์โมนเจริญเติบโตจะช่วยเพิ่มความสูงสุดท้ายให้เหมาะสมกับศักยภาพทางพันธุกรรมโดยเฉพาะถ้าเริ่มการรักษาตั้งแต่อายุน้อย

● **ภาวะตัวเตี้ย**¹³⁻¹⁵ ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งระหว่างได้รับการรักษาพบมีการเจริญเติบโตของกระดูกลดลง (Bone growth deceleration) โดยมีการลดลงตั้งแต่ 6 เดือนแรกหลังได้รับการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่หลังหยุดการรักษาผู้ป่วยจะสามารถ มีพัฒนาการเจริญเติบโตได้เหมือนปกติ แต่ความสูงสุดท้ายอาจต่ำกว่าศักยภาพทางพันธุกรรม สาเหตุของภาวะเตี้ยในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งได้แก่

● การได้รับการฉายรังสีที่ศีรษะทำให้เกิดภาวะพร่องของฮอร์โมนเจริญเติบโต โดยผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 4 ปี ขณะได้รับรังสีรักษามีความเสี่ยงต่อภาวะตัวเตี้ยมากที่สุด

● การฉายรังสีโดยตรงที่กระดูกเช่นการฉายแสงกระดูกสันหลัง มีผลต่อ epiphyseal plate โดยตรง ส่งผลให้กระดูกหยุดการเจริญเติบโตและมี fibrosis กระดูกสันหลังคดผิดรูป

● การได้รับ corticosteroid ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานส่งผลให้ยับยั้งการหลั่ง growth hormone จากต่อใต้สมอง ยับยั้งการสร้าง insulin like growth factor I (IGF-1) จากตับ และขัดขวางการทำงานของ IGF-1 ในการกระตุ้นการเติบโตของกระดูก

● การเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย (precocious puberty) จากโรคมะเร็งบางชนิด หรือได้รับฉายรังสีที่สมอง ทำให้ระยะเวลา pre-pubertal bone growth ลดลงส่งผลให้ความสูงสุดท้ายลดลง

● การได้รับสารอาหารและพลังงานไม่เพียงพอ เนื่องจากโรคมะเร็งหรือผลข้างเคียงจากการรักษา

● **ความผิดปกติของภาวะเจริญพันธุ์**^{8,13,16} เป็นผลมาจากยาเคมีบำบัดและการได้รับรังสีรักษา โดยผลจากยาเคมีบำบัดขึ้นอยู่กับชนิดและปริมาณของยา ยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating ได้แก่ cyclophosphamide, ifosfamide, procarbazine และ cisplatin มีผลข้างเคียงต่อการเจริญพันธุ์มากกว่ายาเคมีบำบัดชนิดอื่น ส่วนผลของรังสีรักษาต่อการเจริญพันธุ์ขึ้นอยู่กับส่วนของร่างกายที่ได้รับรังสี โดยผู้ป่วยชายจะพบความผิดปกติของการเจริญพันธุ์มากกว่าผู้ป่วยหญิง

ในผู้ป่วยหญิงที่ได้รับเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating ขนาดปกติเมื่อเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ส่วนใหญ่มีการทำงานของรังไข่เป็นปกติ แต่หากผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัดดังกล่าวในขนาดสูงเช่นได้รับเป็น

conditioning regimen สำหรับ stem cells transplantation จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด irreversible ovarian toxicity ส่งผลให้ขาดฮอร์โมน estrogen และเป็นหมันได้ ผู้ป่วยเหล่านี้แม้ว่าจะเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ได้ตามปกติก็ยังคงพบมีความเสี่ยงต่อการเกิด premature menopause ได้เนื่องจากจำนวน follicles ในรังไข่น้อยกว่าปกติ ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกรานมากกว่า 20 Gy หรือได้รับ total body irradiation (TBI) จะมีโอกาสเกิด ovarian failure ได้มากกว่าร้อยละ 70 โดยเฉพาะหากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating ร่วมด้วย

ในผู้ป่วยชายพบมีความเสี่ยงต่อการเกิด oligospermia, azoospermia หากได้รับยา cyclophosphamide รวมกันตลอดการรักษามากกว่า 5 g/m² โดยผู้ป่วยจะยังมีระดับฮอร์โมน testosterone ปกติและมี sexual function, secondary sexual characteristics ปกติหากได้รับยาดังกล่าวน้อยกว่า 20 g/m² เนื่องจาก Leydig cell ยังทำงานได้ปกติ แต่หากผู้ป่วยได้รับยา cyclophosphamide มากกว่า 20 g/m² จะส่งผลต่อ Leydig cell ทำให้ระดับฮอร์โมน testosterone ต่ำและจำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนทดแทน ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาที่ลูกอัณฑะมากกว่า 2 Gy หรือได้รับ TBI พบว่ามีโอกาสเกิด irreversible azoospermia มากกว่าร้อยละ 90 และหากปริมาณรังสีที่ได้รับมากกว่า 20 Gy จะส่งผลต่อ Leydig cell ทำให้ระดับฮอร์โมน testosterone ต่ำและจำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนทดแทนเช่นกัน

● **ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์**¹³ เนื่องจากไทรอยด์เป็นอวัยวะที่ไวต่อรังสี ผู้ป่วย Hodgkin lymphoma หรือ soft tissue sarcoma บริเวณช่องปากและลำคอ ที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณคอมากกว่า 10-20 Gy มีความเสี่ยงต่อความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ โดยความผิดปกติที่พบได้แก่ hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid nodule และมะเร็งต่อมไทรอยด์ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจึงควรได้รับการตรวจคลำต่อมไทรอยด์และตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นระยะ

ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด¹⁷⁻¹⁹

ปัญหาที่สำคัญคือ กล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติ (cardiomyopathy) และภาวะหัวใจวาย (congestive heart failure) จากยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracyclines ซึ่งได้แก่ doxorubicin และ daunorubicin เป็นยาเคมีบำบัดที่ประกอบในสูตรการรักษาโรคมะเร็งเด็กมากกว่าร้อยละ 60 โดยผลกระทบเป็นลักษณะ dose dependent โดยพบอุบัติการณ์ของผลกระทบจากยาดังกล่าวต่อหัวใจน้อยกว่าร้อยละ 5 หากขนาดยา anthracyclines รวมน้อยกว่า 300 mg/m² และเพิ่มเป็นร้อยละ 20 ที่ขนาดยารวม 300-600

mg/m² และมากกว่าร้อยละ 35 หากขนาดยารวมมากกว่า^{17,18} 600 mg/m² ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงมากขึ้นหากได้รับยาขณะอายุน้อย (น้อยกว่า 5 ปี) ได้รับการฉายแสงที่ mediastinum และผู้ป่วยเพศหญิงมีความเสี่ยงมากกว่าเพศชาย ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงไม่ให้ยาเคมีบำบัดในกลุ่มanthracyclines เกิน 300 mg/m² หรือเปลี่ยนใช้ยาในกลุ่มอื่นที่ผลข้างเคียงน้อยกว่าทดแทน

พยาธิสภาพของ anthracycline induced cardiomyopathy คือการสะสมของ free radicle ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลให้ผนังหัวใจบางลง myocardial stress เพิ่มขึ้นและการบีบตัวลดลง ผู้ป่วยมักเริ่มมีหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ (left ventricular dysfunction) ส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ความผิดปกติดังกล่าวอาจเกิดได้ตั้งแต่หยุดการรักษา 1 ปีและอาการจะเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ผู้ป่วยที่มีอาการภาวะหัวใจล้มเหลวแล้วจะมีโอกาสรอดชีวิตที่ 5 ปีน้อยกว่าร้อยละ 50 ดังนั้นการตรวจคัดกรองภาวะดังกล่าวก่อนที่มีอาการ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงและให้การรักษาเพื่อชะลออาการจึงมีความสำคัญ นอกจากนี้การศึกษานี้ในระยะหลังพบว่ามีการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเนื่องจากผู้ป่วยบางรายไม่เกิดผลกระทบแม้ว่าจะได้รับยาสะสมในขนาดที่สูงมาก genetic polymorphism ที่มีการศึกษาเช่น CBR, ABCC2, SLC28A3 (metabolism of anthracyclines), HFE (iron homeostasis), RAC2, NCF4, CYBA (antioxidant defense) และ HAS3 (myocardial response to the drug) ซึ่งในอนาคตอาจเป็นปัจจัยสำคัญในการเลือกแผนการรักษาและทำนายโอกาสการเกิดผลกระทบระยะยาวต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด²⁰⁻²³

ผลข้างเคียงของการฉายรังสีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พบได้หลายภาวะได้แก่ constrictive pericarditis, cardiomyopathy, valvular heart disease, coronary artery disease (CAD) และ conduction abnormality โดย valvular heart disease (fibrosis, insufficiency) พบมากถึงร้อยละ 40-60 ในผู้ป่วย Hodgkin lymphoma ที่รอดชีวิต ในขณะที่ conduction defect พบได้มากถึงร้อยละ 75-90 ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันนอกจากนี้ accumulative risk ต่อการเกิด CAD ตามหลังการฉายรังสีที่ mediastinum เป็นเวลา 20 ปีพบประมาณร้อยละ 20

ปัจจุบันมีการใช้ยาเพื่อช่วยลดโอกาสเกิด anthracycline induced cardiomyopathy ได้แก่การใช้ยา liposomal anthracyclines เนื่องจากเชื่อว่าผลข้างเคียงน้อยกว่าโดยประสิทธิภาพในการรักษาไม่แตกต่าง การใช้ cardio-protectant เช่น dexrazoxane ร่วมกับยา anthracyclines เชื่อว่าลด cardiac injury, remodeling ในระยะสั้นอย่างไรก็ตามผลการศึกษาระยะยาวโดย

เฉพาะในผู้ป่วยเด็กยังไม่มีรายงาน นอกจากนี้การให้ยา ACE inhibitor ในผู้ป่วย left ventricular dysfunction ที่ยังไม่แสดงอาการไม่ช่วยชะลอการเสื่อมของ ventricular function

อย่างไรก็ตามโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคมะเร็งเด็กที่รอดชีวิตมักเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน เช่น ผู้ป่วยมักไม่ชอบออกกำลังกาย โรคอ้วน ระดับไขมันผิดปกติ ความดันโลหิตสูง สูบบุหรี่ insulin resistance ดังนั้นการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ทำได้ง่ายคือการกระตุ้นให้มีการออกกำลังกายตามสมควรเป็นประจำ แนะนำรับประทานอาหารที่มีประโยชน์ ร่วมกับตรวจวัดระดับไขมันและหลอดเลือดเป็นประจำ และให้การรักษาแต่ละระยะแรกหากตรวจพบ

การตรวจคัดกรองและติดตามผลกระทบระบบหัวใจและหลอดเลือด COG แนะนำให้ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา anthracyclines ได้รับการตรวจ echocardiogram เป็นระยะๆ ทุก 1 ถึง 5 ปี ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับ ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำในการออกกำลังกายชนิด aerobic อย่างเหมาะสม ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ควรได้รับการติดตามการทำงานของระบบหัวใจอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะช่วงไตรมาสสุดท้าย ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีควรได้รับการติดตามและเฝ้าระวังการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจขณะอายุน้อย

ผลต่อระบบหายใจและปอด²⁴⁻²⁶

ปอดเป็นอวัยวะที่ไวต่อรังสี ปัญหาที่สำคัญคือ pulmonary fibrosis และ pneumonitis ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงได้แก่ Hodgkin lymphoma (HL) โรคมะเร็งก้อนในช่องอก หรือมะเร็งที่แพร่กระจายมาที่ปอดและได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี โดยผลดังกล่าวขึ้นกับปริมาณรังสีรวม ปริมาณ fraction ชนิดของรังสี ปริมาตรปอดที่โดนรังสี และอายุที่ได้รับการรักษา โดยอาการอาจเริ่มแสดงหลังได้รับการครบเป็นเดือนหรือปีสาเหตุที่สำคัญคือรังสีทำให้เกิดการหลั่งสาร cytokines กระตุ้น fibroblast และการสร้าง collagen เกิดพังผืดในปอดตามมา นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่อายุน้อย การเจริญเติบโตของปอดและทรวงอกยังไม่เต็มที่ เมื่อเกิดพังผืดขึ้นทำให้ปอดไม่สามารถเจริญจนสมบูรณ์ได้เป็นปกติ ส่งผลให้การทำงานของปอด (pulmonary function) ลดลงกว่าที่ควรจะเป็น

ผู้ป่วย HSCT มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหายใจและปอดได้ทั้งชนิด restrictive เช่น pulmonary fibrosis และชนิด obstructive เช่น bronchiolitis obliterans (BO) ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือการที่ได้รับ single dose, unfractionated TBI เป็น conditioning regimen ปัจจุบันการใช้ fractionated TBI ช่วยลดผลกระทบดังกล่าว การเกิด BO เป็นปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วย HSCT ที่รอดชีวิต

นอกจากนี้ยาเคมีบำบัดบางชนิด เช่น bleomycin ส่งผลให้การทำงานของปอด (pulmonary function) ลดลงเนื่องจาก pulmonary fibrosis เช่นกัน แต่ผลจากยามักเกิดในวัยรุ่นหรือผู้ใหญ่มากกว่าเด็กเล็ก และเป็นลักษณะ dose dependent คือมีโอกาสเกิด pulmonary fibrosis ประมาณร้อยละ 10 หากปริมาณยา bleomycin ได้รับสะสมมากกว่า 400 ยูนิท โดยเฉพาะร่วมกับการฉายรังสีที่ mediastinum ยาเคมีบำบัดอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อระบบหายใจและปอด ได้แก่ cyclophosphamide, carmustine, lomustin, busulfan และ melphalan

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อระบบหายใจและปอดควรได้รับการตรวจติดตามและเฝ้าระวังอาการที่บ่งถึงโรคปอด เช่น เหนื่อยง่าย ไอเรื้อรัง แนะนำไม่ให้สูบบุหรี่ ให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ และป้องกันการติดเชื้อ pneumococcal รวมถึงตรวจ pulmonary function เมื่อสิ้นสุดการรักษาและตรวจซ้ำเมื่อมีอาการสงสัย

ผลกระทบต่อนระบบประสาทและพัฒนาการ²⁷⁻²⁹

สาเหตุที่สำคัญคือ การฉายรังสีที่สมองและศีรษะ ยาเคมีบำบัดกลุ่ม antimetabolite และ corticosteroid โดยเริ่มพบหลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 1-2 ปี และเห็นชัดมากขึ้นเมื่อระยะเวลาผ่านไป สังเกตได้จากความสามารถในการเรียนรู้ไม่เท่ากับเพื่อนร่วมชั้นเดิม เรียนช้าขึ้น ปัจจัยสำคัญเนื่องจากไม่สามารถเรียนรู้สิ่งใหม่โดยไม่สูญเสียความสามารถที่เคยทำได้ ส่งผลต่อการเรียน สมอง บุคลิกภาพ สมรรถภาพทางกายและจิตใจ กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งสมอง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีขณะอายุน้อย ผู้ป่วยที่มี VP shunt ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ป่วยที่มีการได้ยินหรือมองเห็นผิดปกติ และผู้ป่วยเพศหญิงมีความเสี่ยงมากกว่าเพศชาย การศึกษาในผู้ป่วย ALL ที่รอดชีวิตพบว่าผู้ป่วย 2 ใน 3 มี neurocognitive function ลดลงโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา methotrexate, corticosteroid และ cytarabine ขนาดสูง โดยพบว่า cytarabine ขนาดสูงมีผลต่อระบบประสาทและพัฒนาการระยะยาวมากที่สุด

ความผิดปกติด้านพัฒนาการและการเรียนรู้ที่พบคือ ความคิดและประมวลผลช้า ความจำบกพร่อง การพูดและการใช้ภาษาผิดปกติ ความสัมพันธ์ของตาและมือบกพร่อง ปัจจัยเหล่านี้ส่งผลระยะยาวต่อผู้ป่วย ทั้งการเรียนต่อระดับสูง การประกอบอาชีพ และดำรงชีวิตด้วยผู้ใหญ่ จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 24 Gy ในการรักษา ALL หรือมะเร็งสมองจะมีผลกระทบด้านพัฒนาการและสติปัญญา^{30,31}

ผู้ป่วยโรคมะเร็งเด็กทุกคนโดยเฉพาะ ALL และมะเร็งสมองควรได้รับการประเมินด้าน neuropsychology เมื่อจบการรักษา

และติดตามเป็นระยะ รวมทั้งติดตามผลการเรียนและความสามารถทางการศึกษา ประกอบอาชีพและคุณภาพชีวิตเมื่อเป็นวัยผู้ใหญ่

ผลกระทบต่อการได้ยิน ตา ช่องปากและฟัน

ผลกระทบต่อการได้ยินมักพบเป็น sensorineural hearing loss เนื่องจาก cochlear hair cells ถูกทำลาย มีสาเหตุที่สำคัญคือ การได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม platinum โดยเฉพาะหากได้รับร่วมกับการฉายแสงบริเวณศีรษะและใบหน้า กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งสมอง มะเร็งต่อมหมวกไต และมะเร็งกระดุก โดยความเสี่ยงมากขึ้นในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 5 ปีขณะรับการรักษา ได้ยา cisplatin หรือ carboplatin ในขนาดที่สูง (myeloablative dose) โดยการสูญเสียการได้ยินจะเกิดขึ้นในย่านความถี่สูงก่อน (> 2,000 Hz) และหากยังได้รับยาเคมีบำบัดต่อเนื่องจะสูญเสียการได้ยินในย่านความถี่ปกติ (500-2,000 Hz) ส่วนผลของการฉายแสงต่อการได้ยินจะพบเมื่อปริมาณรังสีมากกว่า 35 Gy และจะพบมากกว่าร้อยละ 40 หากปริมาณรังสีมากกว่า 60 Gy โดยผลของรังสีจะเป็นชนิด conductive hearing loss เนื่องจาก otosclerosis และ eustachian tube dysfunction ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทุกรายควรได้รับการตรวจการได้ยินเมื่อสิ้นสุดการรักษาและตรวจติดตามต่อเนื่องหากมีอาการผิดปกติ^{32,33}

ผลกระทบต่อนัยตาส่งผลที่สำคัญคือ การได้รับยา corticosteroids การฉายแสง และการผ่าตัด ความผิดปกติที่พบได้แก่ ต้อกระจก ต้อหิน จอประสาทตาเสื่อม (retinopathy) ตาแห้ง และ orbital hypoplasia ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับ ยา corticosteroids ต่อเนื่องเป็นเวลานาน ฉายแสงบริเวณศีรษะ หรือ total body radiation (TBI) ซึ่งหากปริมาณรังสีมากกว่า 15 Gy ร่วมกับ corticosteroid จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดต้อกระจก และมีโอกาสเกิดจอประสาทตาเสื่อมหากปริมาณรังสีเกิน 50 Gy ผู้ป่วย chronic GVHD มีโอกาสเกิดตาแห้งมากกว่าร้อยละ 60 ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทุกรายโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาปริมาณมากกว่า 30 Gy ควรได้รับการตรวจตาโดยจักษุแพทย์เมื่อสิ้นสุดการรักษาและตรวจติดตามต่อเนื่อง³⁴

ผลกระทบต่อฟันและช่องปากที่สำคัญคือ รากฟันไม่เจริญ (dental root agenesis) หรือรากฟัน บาง ดันไม่แข็งแรงสารเคลือบฟันกร่อนปากแห้ง ต่อม้ำลายผิดปกติ และโรคปริทันต์ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงได้แก่ ผู้ป่วยอายุน้อยและยังไม่มีฟันแท้ ฉายรังสีในช่องปากหรือต่อมน้ำลายปริมาณมากกว่า 20 Gy กลุ่มโรคที่มีความเสี่ยงได้แก่ rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, มะเร็งหลังโพรงจมูกและ ALL ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจและทำความสะอาดฟันโดยทันตแพทย์เป็นประจำทุก 6 เดือน³⁵

การเกิดมะเร็งชนิดที่สองตามหลังการรักษามะเร็งชนิดแรก

การเกิดมะเร็งตามหลังการรักษามะเร็งชนิดแรกหมายถึงการเกิดมะเร็งอีกชนิดที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาต่างจากมะเร็งชนิดแรก โดยเกิดตามหลังการรักษามะเร็งชนิดแรกครบแล้วเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 2 เดือนขึ้นไปจัดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในผู้ป่วยที่รอดชีวิตหากไม่นับรวมการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเดิม พบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 20 ที่สามสิบปีหลังจากหยุดการรักษามะเร็งชนิดแรก ซึ่งมากกว่าประชากรทั่วไปถึง 6 เท่า³⁶ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ ผู้ป่วย Ewing sarcoma หรือ Hodgkin lymphoma, การได้รับการฉายรังสี เพศหญิง การได้รับการรักษาขณะอายุมากหรือด้วยเครื่องมือร้อนเก่า มะเร็งชนิดที่พบบ่อยจำแนกเป็น มะเร็งระบบเลือด (treatment-related leukemia) และมะเร็งชนิดก้อน (treatment-related solid tumors)

Children's Oncology Group (COG) แนะนำการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคมะเร็งเด็กที่รอดชีวิตตาม risk-based และ exposure-related ดังสรุปตาม Table 2

Treatment-related leukemia

พบได้ตามหลังการรักษา มะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้ง มะเร็งเม็ดโลหิตขาว และ sarcoma พบอุบัติการณ์ร้อยละ 2 หลังครบการรักษา 15 ปี^{37,38} โดยมีสาเหตุที่สำคัญคือยาเคมีบำบัดสองกลุ่ม ได้แก่ alkylating agents เช่น cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulfan, platinum compounds และกลุ่ม topoisomerase II inhibitor ได้แก่ epipodophyllotoxin, anthracyclines

การเกิดมะเร็งตามหลังการได้รับยาalkylating agents เกิดจากยาalkylating agents ดังกล่าวทำให้เกิด cross-links และ/หรือ transfer alkyl group ใน DNA ทำให้เกิด DNA monoadducts โดยการเกิดสัมพันธ์กับปริมาณยาที่ได้รับ มีระยะเวลา latency period อยู่ในช่วง 3-5 ปี และเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของโครโมโซมที่ 5 (-5/del[5q]) หรือ โครโมโซมที่ 7 (-7/del[7q])

การเกิดมะเร็งตามหลังการได้รับยาalkylating agents เกิดจากยาalkylating agents ดังกล่าวทำให้เกิด chromosome

Table 2 Exposure-based Screening Recommendations for secondary malignancies and neoplasms in Childhood Cancer Survivors (modified from references 43,44)

Late Effect	Therapeutic exposures which increased risk	Factor associated with high risk	Recommended screening
Therapy-related myelodysplastic syndrome	Alkylating agents, epipodophyllotoxin, anthracyclines	Hematopoietic stem cell transplantation	Targeted history, physical exam and complete blood count yearly
Skin cancer	Radiation at any fields	Additional excessive exposure to sun	Physical exam yearly
Secondary brain tumor	Cranial irradiation	Younger age at treatment, higher radiation dose	Targeted history and neurologic examination yearly
Thyroid cancer	Radiation to neck, mental, thyroid gland	Radiation dose 29 Gy, female, younger age at radiation	Physical exam yearly
Breast cancer	Chest irradiation	Female sex, higher radiation dose, longer time since radiation	Clinical breast exam; yearly beginning at puberty until age 25 years then every 6 months Mammogram yearly for patients who received > 20 Gy beginning at age 25 or 8 years after irradiation
Colorectal cancer	Abdominal/pelvic/spine irradiation	Combined treatment with alkylating agents, higher radiation dose	Colonoscopy every 5 years for patients who received > 20 Gy beginning at age 35 or 10 years after irradiation

Gy, Gray

breakage ซึ่งกระบวนการซ่อม chromosome damage นำไปสู่ chromosome translocation และเกิด leukemogenesis ระยะเวลา latency period อยู่ในช่วง 3 เดือน ถึง 3 ปี สัมพันธ์กับ balanced translocations ของ 11q23 หรือ 21q22

Treatment-related solid tumors^{36,39}

สาเหตุที่สำคัญคือ การฉายรังสีโดยมีปัจจัยเสี่ยงคือ การได้รับรังสีขณะอายุน้อย ปริมาณรังสีที่มาก และระยะเวลาติดตามการรักษาที่นานมีโอกาสพบมากขึ้น ชนิดของมะเร็งที่พบคือ มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมไทรอยด์ เนื้องอกสมอง และ มะเร็งผิวหนัง basal cell carcinoma (BCC)

มะเร็งเต้านม เป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดตามหลังการรักษา HL เนื่องจากการฉายรังสีบริเวณหน้าอก โดยโอกาสเกิดมากกว่าคนปกติ 25 ถึง 55 เท่า^{40,41} ระยะเวลา latency period ประมาณ 8-10 ปีหลังได้รับการฉายรังสี ความเสี่ยงการเกิดสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณรังสีที่ได้รับโดยเฉพาะปริมาณรังสีมากกว่า 40 Gy นอกจากนี้ยังมีความเสี่ยงมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีที่รังสีปริมาณมากกว่า 5 Gy

มะเร็งต่อมไทรอยด์พบตามหลังการฉายรังสีบริเวณคอ ในผู้ป่วย HL, ALL, มะเร็งสมอง และ TBI ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก โดยโอกาสเกิดมากกว่าคนปกติ 18 เท่า ความเสี่ยงการเกิดสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณรังสีที่ได้รับ

เนื้องอกสมองชนิดที่พบได้คือ meningioma และ glioma ตามหลังการฉายรังสี นอกจากนี้การได้รับยาเคมีบำบัด methotrexate เข้าไขสันหลังมีรายงานเพิ่มความเสี่ยงการเกิด meningioma⁴²

สรุป

ผู้ป่วยโรคมะเร็งเด็กที่ได้รับการรักษาและรอดชีวิต มีโอกาสเกิดปัญหาด้านสุขภาพในระยะยาวซึ่งอาจเป็นผลทางตรงจากตัวโรค หรือผลข้างเคียงจากการรักษา การติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิด รวมถึงการตรวจคัดกรอง อย่างเหมาะสมจึงมีความจำเป็น เพื่อให้การรักษาอย่างทันท่วงที เพื่อให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีคุณภาพชีวิตที่ดี เป็นประชากรที่มีคุณภาพในสังคมต่อไป

References

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:83-103.
2. Seksam P, Wiangnon S, Veerakul G, Chotsampancharoen T, Kanjanapongkul S, Chainansamit SO. Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated Using the Thai National Protocols. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:4609-14.
3. Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:61-70.
4. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol*. 2009;27:2339-55.
5. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:1572-82.
6. Armenian SH, Sun CL, Kawashima T, Arora M, Leisenring W, Sklar CA, et al. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *Blood*. 2011;118:1413-20.
7. Pakakasama S, Veerakul G, Sosothikul D, Chainansamit SO, Laosombat V, Thanarattanakorn P, et al. Late effects in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a study from Thai Pediatric Oncology Group. *Int J Hematol*. 2010;91:850-4.
8. Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics*. 2007;119:554-68.
9. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL, et al. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr*. 2007;150:370-5, 5 e1.
10. Gleeson HK, Darzy K, Shalet SM. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16:335-48.
11. Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:769-89, xi.
12. Chow EJ, Liu W, Srivastava K, Leisenring WM, Hayashi RJ, Sklar CA, et al. Differential effects of radiotherapy on growth and endocrine function among acute leukemia survivors: a childhood cancer survivor study report. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:110-5.
13. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev*. 2002;16:225-43.
14. Mulder RL, Kremer LC, van Santen HM, Ket JL, van Trotsenburg AS, Koning CC, et al. Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2009;35:616-32.
15. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2003;97:663-73.
16. Howell SJ, Shalet SM. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis. *Int J Androl*. 2002;25:269-76.
17. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and

- research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:1927-95.
18. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*. 2009;339:b4606.
 19. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD005008.
 20. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schluter G, Schmidt A, Rosenberger A, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*. 2005;112:3754-62.
 21. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Barhdadi A, Dube MP, Al-Saloos H, et al. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol*. 2012;30:1422-8.
 22. Armenian SH, Ding Y, Mills G, Sun C, Venkataraman K, Wong FL, et al. Genetic susceptibility to anthracycline-related congestive heart failure in survivors of haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013;163:205-13.
 23. Wang X, Liu W, Sun CL, Armenian SH, Hakonarson H, Hageman L, et al. Hyaluronan synthase 3 variant and anthracycline-related cardiomyopathy: a report from the children's oncology group. *J Clinical Oncol*. 2014;32:647-53.
 24. Liles A, Blatt J, Morris D, Wardrop R, 3rd, Sharma A, Sznajda A, et al. Monitoring pulmonary complications in long-term childhood cancer survivors: guidelines for the primary care physician. *Cleve Clin J Med*. 2008;75:531-9.
 25. Motosue MS, Zhu L, Srivastava K, Stokes DC, Hudson MM, McPherson V, et al. Pulmonary function after whole lung irradiation in pediatric patients with solid malignancies. *Cancer*. 2012;118:1450-6.
 26. Weiner DJ, Maity A, Carlson CA, Ginsberg JP. Pulmonary function abnormalities in children treated with whole lung irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:222-7.
 27. Butler RW, Haser JK. Neurocognitive effects of treatment for childhood cancer. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2006;12:184-91.
 28. Peterson CC, Johnson CE, Ramirez LY, Huestis S, Pai AL, Demaree HA, et al. A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:99-104.
 29. Clanton NR, Klosky JL, Li C, Jain N, Srivastava DK, Mulrooney D, et al. Fatigue, vitality, sleep, and neurocognitive functioning in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2011;117:2559-68.
 30. Ris MD, Packer R, Goldwein J, Jones-Wallace D, Boyett JM. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*. 2001;19:3470-6.
 31. Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, Dufton L, Van Slyke D, Whitlock JA, et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:65-73.
 32. Young YH, Lu YC. Mechanism of hearing loss in irradiated ears: a long-term longitudinal study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110:904-6.
 33. Landier W, Armenian S, Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62:275-300.
 34. Whelan KF, Stratton K, Kawashima T, Waterbor JW, Castleberry RP, Stovall M, et al. Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:103-9.
 35. Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel M, et al. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2009;115:5817-27.
 36. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1083-95.
 37. Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2013;40:666-75.
 38. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, 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;21:4386-94.
 39. Bhatia S, Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nature reviews Cancer*. 2002;2:124-32.
 40. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med*. 2010;152:444-55; W144-54.
 41. Inskip PD, Robison LL, Stovall M, Smith SA, Hammond S, Mertens AC, et al. Radiation dose and breast cancer risk in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009;27:3901-7.
 42. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E, Ellison DW, Stiller CA, et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2010;28:5287-93.
 43. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL, 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;22:4979-90.
 44. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers, version 4.0. Monrovia, CA: Children's Oncology Group, 2013; available at www.survivorshipguidelines.org

