

Uspehi in neuspehi zdravljenja malignih bolezní pri otrocih

Berta Jereb

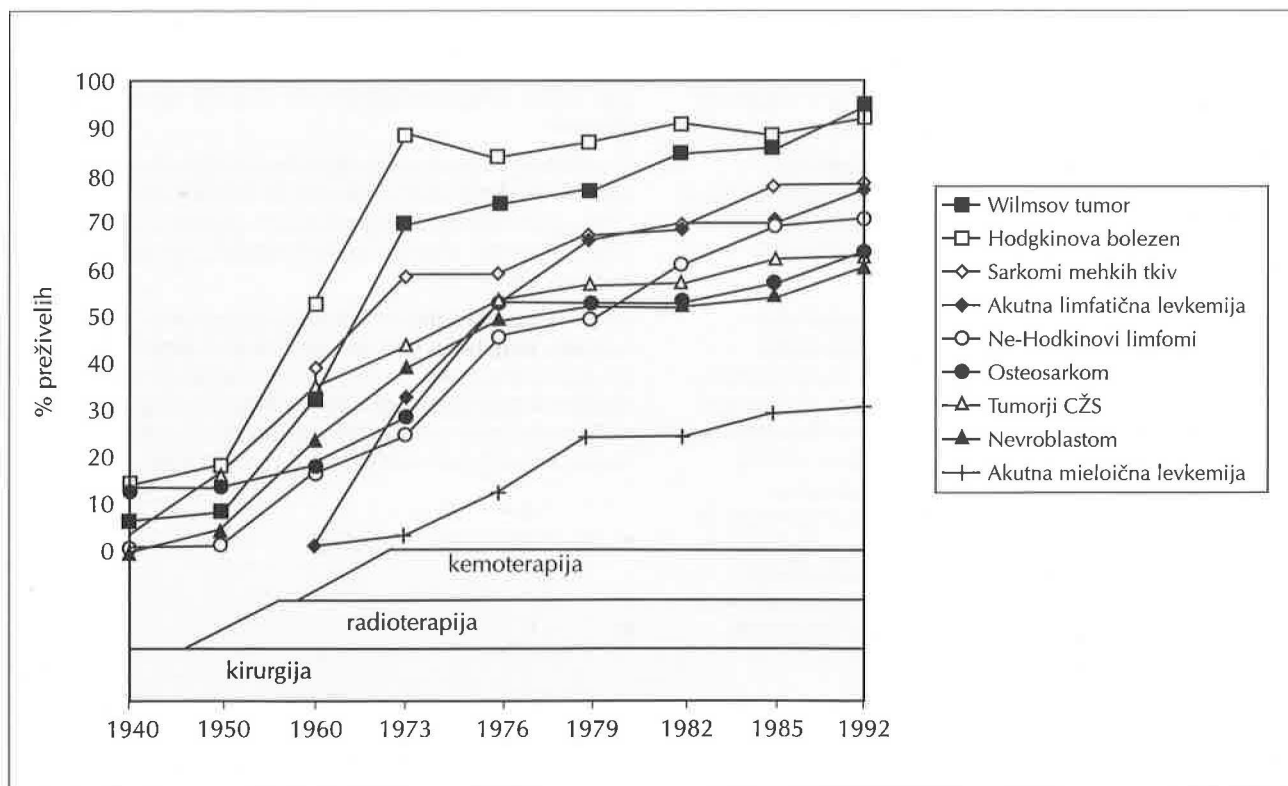
Pri otrocih je rak redka bolezen. V Sloveniji zbolijo za rakom vsako leto okrog petdeset otrok: približno tretjina za levkemijo, nekaj manj kot tretjina za možganskimi tumorji, drugi pa za raznimi solidnimi tumorji (1). V petdesetih letih je preživel le 10 do 20 odstotkov bolnikov, v zadnjem desetletju pa jih ozdravimo že 60 do 90 odstotkov (2) (sl. 1). Čeprav obolevnost za malignimi tumorji pri otrocih zadnja desetletja narašča, umrljivost upada (sl. 2).

Glavni vzroki za takšno izboljšanje rezultatov zdravljenja so: boljša osveščenost in zato zgodnejša diagnoza, vedno večja vloga kemoterapije in s tem v zvezi kombinirano zdravljenje ter timsko delo. Kombinacija treh metod zdravljenja - obsevanja, kirurgije in kemoterapije - je močno povečala odstotek otrok, ki so raka preživelí, hkrati pa tako agresivno zdravljenje pušča posledice. Danes je naš moto pri zdravljenju otrok z rakom "ozdravljenje ni dovolj", prizadevamo si, da bi bilo življenje bolnikov, ki so kot otroci preboleli raka, čim kvalitetnejše.

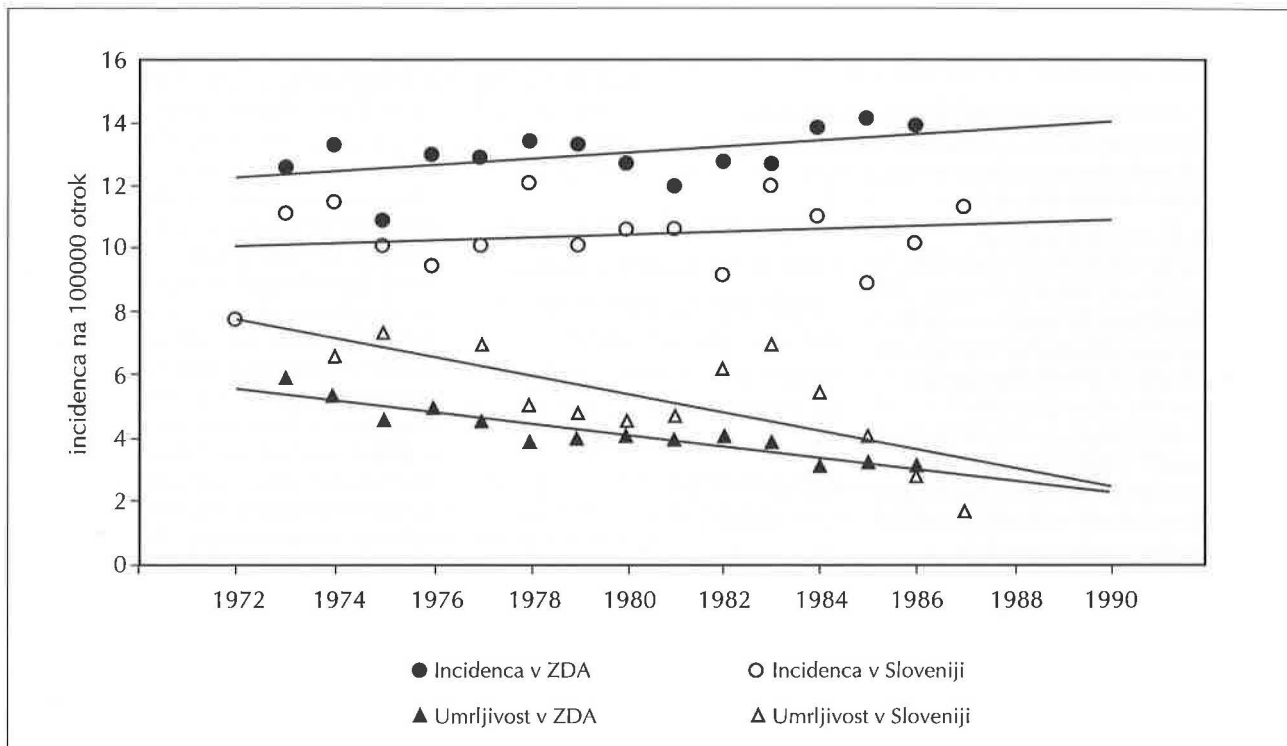
ZDRAVLJENJE MALIGNIH BOLEZNI PRI OTROCIH

Kombinirano zdravljenje, kjer gre za sprotno prilagajanje ene in druge metode v kombinaciji, je možno le, kadar skupina specialistov - kirurga, radioterapevta in pediatričnega onkologa - tesno sodeluje. Že pred desetletji so vprašali slavnega pediatričnega onkologa Sidneya Farberja, kako razloži svoje rezultate zdravljenja - 80-odstotno preživetje pri Wilmsovem tumorju, ki jih nihče ne more ponoviti. Odgovoril je: "Skrivnost naših uspehov je v tem, da smo takrat, ko pride otrok z maligno boleznijo, vsi specialisti nared, pripravljeni, da se dogovorimo o najboljšem načinu zdravljenja in ga tudi skupno izvajamo."

Časi, kot je bilo to še pred leti, ko je otroka najprej operiral kirurg, nato ostanek tumorja obseval radioterapevt in, ko so nastopile metastaze, nastopil še pediatrični onkolog s sistemsko kemoterapijo, so torej minili. Od prvega trenutka zdravljenja morajo biti vsi trije specialisti uigrana ekipa,



Slika 1. Preživetje otrok, obolelih za rakom, v povezavi z vrsto bolezní in letom začetka zdravljenja.



Slika 2. Naraščanje incidence in padanje umrljivosti zaradi raka pri otrocih v ZDA in Sloveniji. Povzeto po podatkih Statistike raka, National Cancer Institute, Bethesda, in Registra raka, Onkološki inštitut, Ljubljana

njihov cilj pa ozdravljenje in čim manj posledic. Zdravljenje načrtujemo v timu, saj sta prava kombinacija in zaporedje zdravljenja zelo važna za končni učinek, tako glede preživetja kot tudi kakovosti življenja po končanem zdravljenju. Ni se mogoče izogniti pomembnosti tega, da vsi specialisti onkologi, ki otroka zdravijo, tesno sodelujejo, izmenjujejo svoja mnenja, izkušnje, usklajujejo svoje postopke in si prizadevajo, da se rezultati stalno izboljšujejo.

Tako zdravljenje je možno le v centrih, še zlasti v Sloveniji, kjer je bolnikov malo in se izkušnje z leti le počasi nabirajo. Nobeni statistični podatki ne morejo povsem nadomestiti osebnih izkušenj. Pomembno je, da naše bolnike čim natančneje opazujemo in da z analizo posebnosti, izjem in nenavadnosti na svoj način prispevamo k napredku pediatrične onkologije. Zdravljenje v posebnem centru ima še eno prednost, omogoča namreč sodelovanje v kooperativnih študijah. Naj za primer navedem klinične študije nefroblastoma v okviru Mednarodnega združenja za pediatrično onkologijo (SIOP), v katere so vključeni tudi slovenski otroški onkologi. V zaporednih študijah, ki so potekale od leta 1971 dalje, smo vedno bolj opuščali obsevanje, ki je eden izmed vzrokov za kasne posledice, kljub temu pa je preživetje otrok stalno naraščalo (3).

S stalnim naraščanjem preživetja otrok, obolenih za rakom, jih od petdesetih, kolikor jih na leto zboli v Sloveniji, zadnja desetletja preživi dobra polovica. Kvaliteto njihovega življenja pa ogroža ne le bolezen, temveč tudi zdravljenje oziroma njegove kasne posledice.

Na Onkološkem inštitutu imamo od leta 1986 ambulanto za ugotavljanje kasnih posledic zdravljenja raka pri otrocih. Taka ambulanta je nujnost, saj se še vedno učimo tako zdravljenja raka kot tega, kako se posledicam zdravljenja izogniti ali jih vsaj omiliti.

PREPREČEVANJE POSLEDIC ZDRAVLJENJA

Spoznanje, da je agresivnejše zdravljenje poleg uspehov prineslo tudi poslabšanje kvalitete preživetja, je vodilo k temu, da smo najprej poskušali ublažiti zdravljenje vsaj pri tistih otrocih, za katere smo menili, da to lahko storimo brez tveganja za njihovo življenje. Uspeh želimo torej doseči s čim manj zdravljenja, zdravljenje skušamo čim bolj "prikrojiti" posameznemu otroku ali vsaj nekaterim skupinam.

Z analizami smo izmed obolelih lahko izluščili "dobre" in "slabe" skupine otrok: take, pri katerih lahko z manj zdravljenja pričakujemo isti uspeh in manj kasnih posledic, ter take, pri katerih je treba uporabiti vsa sredstva in v interesu preživetja vzeti v zakup možnost kasnih posledic. Tako npr. otroka z nefroblastomom (Wilmsovim tumorjem) v zgodnjem stadiju in z nizko rizičnim histološkim tipom ozdravimo že samo z operacijo, nasprotno pa je ozdravljivost otrok, ki imajo tumor v bolj razširjenem stadiju in z visoko rizičnim histološkim tipom, tudi z vsemi metodami zdravljenja le največ 50-odstotna (3). Podobno je pri nefroblastomu, kjer majhnemu otroku z omejenim tumorjem zadostuje popolna kirurška odstranitev, medtem ko moramo

pri tumorjih, ki so razširjeni, uporabiti najagresivnejše metode, vse do transplantacije kostnega mozga, čeprav tudi tako ne moremo pozdraviti vseh bolnikov (4).

Neuspehe doživljamo v naši stroki predvsem pri tistih bolnikih, ki pridejo pozno, z metastazami; pozna diagnoza pa ni redko posledica tega, da zdravnik, ki otroka prvič vidi, ne posumi na maligno bolezen.

Druga pot, ki smo jo ubrali za zmanjšanje kasnih posledic zdravljenja v primerih, ko je bilo treba uporabiti vse tri metode zdravljenja, je šla v smeri bolj konzervativnega zdravljenja. Kirurgija naj ne bi bila "radikalna" in mutilirajoča, radioterapevt naj bi se prav tako prilagodil zdravljenju, tako da bi skušal doseči kontrolo tumorja s čim nižjimi dozami obsevanja. Kemoterapija, ki se ji največkrat ni mogoče izogniti, omogoča, da sta kirurgija in radioterapija le adjuvantni metodi in se uporabljata čim bolj konzervativno. Predvsem je važno, da vse tri metode uporabljamo tako, da bi ostale funkcije prizadetih organov ohranjene. Če spremljamo podatke o zdravljenju rabdomyosarkoma skozi več desetletij, vidimo, da se izboljšanje rezultatov kaže ne samo v izboljšanem preživetju, temveč tudi v ohranitvi funkcije organov, kot sta mehur in oko (5).

NAJPOGOSTEJŠE POSLEDICE ZDRAVLJENJA

Okvara rasti

Najbolje opazovana kasna posledica zdravljenja raka pri otrocih je okvara rasti malega bolnika, do katere pride zlasti po obsevanju. Že zelo zgodaj so opazili, da obsevanje prizadene epifizne centre in tako zavira rast. Stopnja okvare rasti skeleta je odvisna od doze obsevanja, trajanja zdravljenja, obsevanega predela, starosti bolnika in od opazovalne dobe (6). Eden izmed prvih ukrepov za zmanjšanje vidnih posledic postoperativnega obsevanja pri nefroblastomu je slonel na spoznanju radioterapevtov, da je treba pokriti celo vretenca, zato da je okvara simetrična in da ne pride do skolioze, ki je funkcionalno hujša ovira kot pa simetrično zavrtta rast vretenca. Okvara rasti lahko nastane tudi zaradi zmanjšane izločanja ravnega hormona, ki lahko sledi obsevanju hipofize. Tudi takšna okvara je odvisna od doze obsevanja in starosti bolnika - čim mlajši je bolnik, tem večje je tveganje. Včasih se zmanjšanemu izločanju ravnega hormona pridruži tudi zmanjšano izločanje ščitničnega hormona, kar še dodatno zavira rast.

Čeprav je glavni razlog za okvaro rasti obsevanje, so zapozneno rast - pa tudi zmanjšano izločanje ravnega hormona - opazili tudi pri bolnikih, ki so prejeli samo kemoterapijo. Okvaro rasti, ki je posledica motenega delovanja hipofize, je mogoče odpraviti z nadomestnim dajanjem ravnega hormona, direktne okvare rasti skeleta, ki je posledica obsevanja ali kemoterapije, pa ni mogoče odstraniti; dostikrat je za zmanjšanje težav potrebna pomoč ortopeda (7).

Okvara spolnih žlez

Druga pogosta posledica zdravljenja je okvara spolnih žlez. Bolj ali manj izražen hipogonadizem smo ugotovili pri več kot 50 odstotkih naših bolnikov. Povzročitelja najtežje okvare, tj. sterilnosti, sta najpogosteje obsevanje ali kemoterapija z alkilirajočimi sredstvi. Občutljivejši so moški

kot ženske, saj je po kemoterapiji po shemi MOPP pri skoraj vseh dečkih prišlo do sterilnosti. Zato se je terapija po shemi MOPP, ki je bila sicer zelo uspešna pri zdravljenju Hodgkinove bolezni, zadnje desetletje umaknila kombinaciji drugačnih kemoterapevtikov. Starost in faza pubertete v času kemoterapije verjetno nista povezana s končnim učinkom na plodnost. Danes vemo, da so alkilirajoči agensi, zlasti ciklofosamid, pa tudi prokarbazin in CCNU, toksični: tveganje za sterilnost je odvisno od doze,

vendar varne doze ni bilo mogoče določiti. Doksorubicin, vinkristin in aktinomycin zaenkrat niso dokazano škodljivi za testise (8).

Učinkom na spolne žleze in nastanku sterilnosti se skušamo izogniti tako, da med obsevanjem ščitimo testise in ovariije. Tako je znano, da so pri zdravljenju Hodgkinovi bolezni ovariije dvignili iz medenice, zato da je bilo možno z manjšim tveganjem obsevati bezgavke v tem področju. Izogibamo se drogam, za katere vemo, da so toksične, če pa to ni mogoče, skušamo doseči terapevtski učinek z manjšimi dozami. Ena izmed metod za kasnejšo možnost oploditve je tudi odvzem semena pred zdravljenjem.

Okvare srca

Kasne okvare na srcu so opazovali po obsevanju mediastinuma. Obsevanje mediastinuma zato pri otrocih opuščamo; dandanes jih zdravimo z učinkovito kemoterapijo, ki pa tudi ni brez posledic. Zelo učinkovit kemoterapevtik pri večini otroških tumorjev je doksorubicin. Zadnjih 25 let je bil v rabi pri številnih bolnikih, čeprav je znano, da ima toksičen učinek na srčno mišico. Zdelo se je, da poznamo dozo, ki je brez nevarnosti, vendar pa so v zadnjih letih opazovali resne komplikacije tudi 15 let po zdravljenju s "tolerančno" dozo. Najpogostejše so bile pri tistih, ki so dobili več kot 500 mg/m² in so bili istočasno še obsevani v predelu srca. Ponovno so aktualne študije za čim zgodnejše odkrivanje bolnikov, pri katerih je tveganje za srčno okvaro večje. Kaže, da se je pri približno 50 odstotkih bolnikov, ki so bili v otroški dobi zdravljeni z več kot 250 mg/m² doksorubicina in ki so jih opazovali dalj kot 15 let, razvila manjša ali večja stopnja miokardne okvare. Le-ta se kaže na zelo različne načine: kot nenadna smrt, kot motnja ritma ali srčno popuščanje, ali kot minimalne anomalije, ki so brez kliničnih simptomov in jih ugotovimo le z ultrazvočno preiskavo. Zdravljenje pri teh primerih ni določeno in zdi se, da je transplantacija srca edino učinkovito zdravljenje toksičnih učinkov doksorubicina.

Verjetnost, da bo prišlo do toksične okvare srca, je tem večja, čim mlajši je bolnik, čim večja je kumulativna doza

Med večje uspehe otroške onkologije lahko danes štejemo visok odstotek ozdravljenih otrok, pa tudi to, da znamo ločiti "slabe" in "dobre" bolnike in jim prilagoditi način zdravljenja.

antraciklinov in čim daljša je opazovalna doba; večja je tudi, če spremembe na ultrazvoku opazimo že zgodaj, med zdravljenjem ali takoj po njem. Tveganje pa zvišujejo še hujši fizični napor, rast bolnika, nosečnost in intenzivno izvajanje raznih športov (9).

Patofiziologijo srčne okvare po doksorubicinu šele počasi spoznavamo. Kaže, da doksorubicin uniči nekaj mioocitov, ki ne regenerirajo, zato nastane hipertrofija ostalih normalnih mišičnih viter. Pomembno je, da okvaro srca diagnosticiramo in kvantitativno določimo, še preden nastopijo klinični simptomi. Najbolj učinkovito bi bilo seveda preprečevanje toksičnih učinkov - morda z drugačnim načinom aplikacije. Kaže namreč, da so 24-urne infuzije varnejše kot pa injekcija bolusa. Preizkušajo tudi različne zaščitne droge. Važno je, da bolnika seznanimo z možnimi toksičnimi učinki, da ocenimo stanje srca pred zdravljenjem in po njem in da s preiskavami srca nadaljujemo še vrsto let po končanem zdravljenju.

Problem kasnih toksičnih učinkov, ki jih imajo na srce antraciklini, nikakor ni rešen. Po eni strani je treba te učinke primerjati s škodljivim učinkom obsevanja, saj smo le-to pogosto nadomestili z antraciklini, po drugi strani pa je pri tej primerjavi treba upoštevati tudi učinkovitost enega in drugega načina zdravljenja. Na Onkološkem inštitutu poteka v sodelovanju s kardiološkim oddelkom Kliničnega centra projekt preiskovanja srca adolescentov, ki smo jih v otroški dobi zdravili z antraciklini.

Nevrološke okvare in okvare čustvene sfere

Kasne nevrološke posledice so najpogostejše po zdravljenju otrok z možganskimi tumorji. So posledica bolezni, operacije in obsevanja. Razen nevroloških izpadov smo pri treh četrtinah preiskovancev opazili bolj ali manj izražen psihoorganski sindrom. Posledice obsevanja na možganih so doslej najpogostejše opazovali in opisovali pri bolnikih z levkemijo. Med drugim so opažali zmanjšanje nekaterih intelektualnih zmogljivosti, npr. reševanja matematičnih problemov.

Pri naših preiskovancih smo primerjali pojave čustvenih in intelektualnih odstopov med tistimi, ki so se zdravili zaradi možganskih tumorjev, in tistimi, ki so se zdravili zaradi levkemije. V obeh skupinah smo pri večini ugotovili normalne vrednosti inteligenčnih kvocientov (IQ), pri posameznih preiskovancih, ki so bili zdravljeni zaradi levkemije, pa smo opazovali manjše vrednosti performansnega (PIQ) kot verbalnega (VIQ) inteligenčnega kvocienta. Ta pojav smo si razlagali z okvaro čustvene sfere. Okvare čustvene sfere smo našli pri dveh tretjinah vseh naših preiskovancev, zdravljenih zaradi različnih malignih bolezni, pogostejše in izrazitejše pa so bile pri tistih, ki so se zdravili zaradi levkemije. Verjetno je, da teh posledic ni

povzročilo obsevanje možganov, temveč dolgotrajnejše zdravljenje in številne hospitalizacije bolnikov z levkemijo (10).

Da bi preiskovancem pomagali rešiti se bremena preteklosti, ki se pri njih kaže v ostankih strahu in

nezmožnosti pogovora o svoji bolezni in težavah, smo na Onkološkem inštitutu ustanovili skupine bolnikov, ki se srečujejo enkrat mesečno v prisotnosti psihologa, zdravnikov in višje medicinske sestre. Ob koncu takega "zdravljenja" članom skupine omogočimo, da skupaj preživijo deset dni v Atomskih toplicah, kjer se še bolje spoznajo in kjer se dostikrat ustvarijo tudi trdna prijateljstva. Pokazalo se je, da je tak način rehabilitacije zelo uspešen, saj dviga samozavest bivših bolnikov in olajša njihovo vključevanje v družbo.

Morda bi med kasne posledice lahko prištevali tudi dodatno breme, ki ga nosijo bivši bolniki, ki so se v otroški dobi zdravili zaradi raka: to so predsodki družbe, s katerimi se nekateri srečujejo. Primerov za to je mnogo, tako pri oceni zmožnosti za delo, pravici do vozniškega dovoljenja in podobnem.

Sekundarni tumorji

Sekundarni tumorji so gotovo ena najtežjih posledic zdravljenja raka. Pojavijo se običajno več let po ozdravljenju primarnega tumorja in se od njega histološko razlikujejo. Največkrat nastanejo po obsevanju primarnega tumorja ali po zdravljenju z alkilirajočimi agensi, očitno pa je tudi, da igra pri njihovem nastanku važno vlogo dednost.

Poročila o pojavu sekundarnih tumorjev so v zadnjih letih številna. Ugotovitve izražajo običajno v procentu tveganja

za ta pojav, vendar je rezultate težko primerjati, ker se poročila največkrat nanašajo na pojav določenega sekundarnega tumorja v skupini bolnikov z določenim primarnim tumorjem. Populacijskih analiz je malo. Njihove izsledke je težko primerjati tudi zato, ker v nekaterih ne upoštevajo časovnega obdobja enega, treh ali celo petih let po zdravljenju, ko naj se sekundarni tumorji

še ne bi pojavljali. Danes vemo, da se lahko sekundarni tumorji pojavljajo že v prvem letu po zdravljenju, včasih pa celo sočasno z zdravljenjem. Kumulativno tveganje za sekundarni tumor naj bi bilo 25 let po končanem zdravljenju od 3,7 do 12 odstotkov. Nekateri navajajo, da se po 25 letih pogostnost tega pojava zmanjša.

Sekundarni tumorji so lahko različni. Pogoste so levkemije, največkrat mieloblastne; te se pojavljajo tri do štiri leta po zdravljenju. Solidni tumorji, ki običajno nastopajo kasneje, deset do petnajst let po končanem zdravljenju, so sarkomi, karcinomi (dojka, ščitnica, koža) ali možganski tumorji; največkrat se pojavijo v obsevanem predelu.

Tveganje za sekundarni tumor je odvisno tudi od tipa primarnega tumorja: pri Wilmsovem tumorju je sekundarnih

Med neuspehe moramo šteti kasne posledice zdravljenja, predvsem okvaro rasti, srčne mišice in spolnih žlez, čustvene motnje in sekundarne tumorje.

Nujno je, da sledimo bolnike še leta po končanem zdravljenju, verjetno do smrti, da odkrijemo kasne posledice in njihove vzroke.

tumorjev zelo malo, pogosti pa so pri Ewingovem sarkomu in Hodgkinovi bolezni (11).

Vpliv dednosti na pojav sekundarnega tumorja je zelo očitna pri bolnikih z retinoblastomom. Pri dedni obliki retinoblastoma, ki je posledica kromosomske okvare, je zelo pogost sekundarni osteosarkom. Ker se največkrat pojavlja v orbiti v predelu obsevanega predela, so sprva mislili, da je glavni vzrok zanj obsevanje. Kasneje so ugotovili, da se lahko pri teh bolnikih osteosarkom pojavi tudi zunaj obsevanega predela, niso pa ga opazovali pri bolnikih s sporadičnim retinoblastomom, ki ni povezan s kromosomsko okvaro (12).

V naši ambulanti za kasne posledice smo doslej registrirali 34 različnih primerov sekundarnih tumorjev, ki so se pojavili v teku enega do 20 let po končanem zdravljenju. V nekaterih primerih, ko je šlo za ne-Hodgkinov limfom po levkemiji ali pa obratno, je težko ugotoviti, ali gre za ponovitev bolezni ali sekundarni tumor. Pomembno je, da že ob diagnozi prve maligne bolezni izkoristimo vse diagnostične možnosti in tumor čim natančneje opredelimo; tako kasneje lažje ugotovimo, ali gre za sekundarni tumor ali za ponovitev primarne bolezni (13).

SKLEP

Med večje uspehe otroške onkologije lahko danes štejemo visok odstotek ozdravljenih otrok. Med uspehe lahko štejemo tudi to, da znamo ločiti "slabe" in "dobre" bolnike in jim prilagoditi način zdravljenja, da bi se vsaj pri nekaterih izognili kasnim posledicam.

Za neuspeh pa moramo šteti še vedno neučinkovito zdravljenje mnogih šolidnih tumorjev, zlasti če ga pričnemo pozno, ker bolezen ni bila dovolj zgodaj odkrita. Za neuspehe moramo zaenkrat šteti tudi kasne posledice zdravljenja, predvsem okvaro rasti, okvaro srčne mišice in spolnih žlez, čustvene okvare in, kot najresnejšo posledico, sekundarne tumorje. Vse te kasne posledice so v zvezi z zdravljenjem primarnega tumorja, tako z obsevanjem kot z določenimi kemoterapevtiki.

Nujno je, da sledimo bolnike še leta po končanem zdravljenju, verjetno do smrti, da odkrijemo kasne posledice in tudi njihove vzroke. Če so nam ti že znani, smo dolžni opuščati najbolj škodljive načine in jih nadomeščati z novimi, upajmo, manj škodljivimi. Važen dejavnik pri nastajanju sekundarnih tumorjev je tudi dednost, zato je pomembno, da zgodaj odkrivamo morebitne kromosomske okvare, ki so povezane z nastankom določenih tumorjev, in da definiramo skupino

bolnikov, pri kateri je tveganje za pojav sekundarnih tumorjev največje.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 1994. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 1997.
2. Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, Harman AM, Edwards BK. Cancer statistics review 1973-1988. Bethesda: National Cancer Institute; 1991: NIH Publ No 91-2789.
3. Jereb B, Burgers MV, Tournade M-F et al. Radiotherapy in the SIOP (International Society of Pediatric Oncology) nephroblastoma studies: a review. *Med Pediat Oncol* 1994; 22:221-7.
4. Castleberry RP. Neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1997; 33:1430-8.
5. Raney RB, Gehan EA, Hays DM, Tefft M, Newton WA, Haberman V et al. Primary chemotherapy with or without radiation therapy and/or surgery for children with localized sarcoma of the bladder, prostate, vagina, uterus and cervix: a comparison of the results in Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II. *Cancer* 1990; 66:2072-81.
6. Donaldson SS. Effects of irradiation on skeletal growth and development. In: Green DM, D'Angio GJ, eds. Late effects of treatment for childhood cancer. New York: Wiley-Liss, 1992: 63-70.
7. Mayfield JK. Spinal deformity in children treated for neuroblastoma: the effect of radiation and other forms of treatment. *J Bone Joint Surg* 1981; 63A:183.
8. Sy Ortin TT, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:873-80.
9. Steinherz LJ. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the cardiology committee of the Children's cancer study group. *Pediatrics* 1992; 89:942.
10. Jereb B, Korenjak R, Kržišnik C, Petrič-Grabnar G, Zdravec-Zaletel L, Anžič J et al. Late sequelae in children treated for brain tumors and leukemia. *Acta Oncol* 1994; 33:59-64.
11. Meadows AT, Obringer AC, Marrero O, Oberlin O, Robinson L, Fossati-Bellani F et al. Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: Treatment and splenectomy as risk factors. *Med Pediat Oncol* 1989; 17:477-84.
12. Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, Tang G. Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors. *Ophthalmology* 1984; 91:1351-5.
13. Anžič J, Jereb B. Secondary malignancies or late recurrences? *Ann NY Acad Sci* 1997; 824:229-31.