

## Leerboek kinderoncologie

[Tekst](#) [Bijlagen](#)[Register](#)

## 19 Langetermijneffecten na behandeling van kinderkanker

*J.J. Loonen, L.C.M. Kremer, H.J.H. van der Pal en M.M. van den Heuvel-Eibrink <sup>[1]</sup>*

### 1 Inleiding

### 2 Late effecten

#### 2.1 Mortaliteit

#### 2.2 Tweede tumoren

#### 2.3 Cardiovasculaire problemen

#### 2.4 Endocriene late effecten

#### 2.5 Psychosociale en neurocognitieve problemen

#### 2.6 Andere late effecten

### 3 Langetermijnfollow-up

#### 3.1 DCOG

#### 3.2 Richtlijnen

### Literatuur

- ↑ Dit hoofdstuk is gebaseerd op Kremer LCM, van Dulmen-den Broeder E, Loonen JJ, et al. [LATER: LAngeTERmijneffecten na kinderkanker en de \(inter\)nationale samenwerking](#). Praktische Pediatrie, 13 juni 2016, mede namens het SKION LATER consortium: dr. Eline van Dulmen-den Broeder, epidemioloog, kindergeneeskunde, VU Medisch Centrum, Amsterdam.; dr. Wim Tissing, kinderoncoloog, Beatrix Kinderziekenhuis/UMCG, Groningen & Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, Utrecht.; dr. Dorine Bresters, kinderoncoloog, Willem-Alexander Kinderziekenhuis/IUMC, Leiden; prof.dr. Martha Grootenhuizen, psycholoog, Emma Kinderziekenhuis/AMC, Amsterdam & Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, Utrecht.Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, Utrecht.; dr. Cécile M Ronckers, epidemioloog, Emma Kinderziekenhuis/AMC, Amsterdam& Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, Utrecht.; dr. Birgitta Versluys, kinderoncoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis/UMCU, & Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, Utrecht; dr. Sebastiaan Neggers, internist endocrinoloog, ErasmusMC& Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, Utrecht.; dr. Marloes Louwerens, internist-oncoloog, Willem-Alexander Kinderziekenhuis/IUMC, Leiden.

## 1 Inleiding

De toegenomen genezing van kanker heeft een keerzijde. Onderzoek wijst uit dat bijna 75% van de overlevenden wordt geconfronteerd met late effecten van behandeling. Late effecten kunnen zich uiten in gezondheidsproblemen en psychosociale klachten. De incidentie van deze gezondheidsproblemen neemt toe met de tijd en kunnen de kwaliteit van leven ernstig beïnvloeden. Late effecten komen soms pas jaren na de behandeling aan het licht, zijn meestal irreversibel en kunnen, in vergelijking met leeftijdgenoten, leiden tot een verhoogde kans op voortijdig overlijden.

## 2 Late effecten

### 2.1 Mortaliteit

Het merendeel van de kinderen die ten minste vijf jaar na de diagnose kinderkanker genezen zijn verklaard, heeft een lange levensverwachting. Er zijn echter overlevenden die alsnog vervroegd overlijden. In de eerste vijftien jaar na behandeling wordt dit grotendeels verklaard door late recidieven van de oorspronkelijke tumor. In de periode daarna is het overlijdensrisico vooral geassocieerd met late effecten die zijn ontstaan door de eerdere behandelingen. Overlevenden van kinderkanker die 20-45 jaar oud zijn, overlijden aan

### Hoofdstukken

#### Voorwoord

#### 1 Inleiding in de kinderoncologie

#### 2 Presenterende klachten en verschijnselen

#### 3 Diagnostische basisprincipes 1: klinische c

#### 4 Diagnostische basisprincipes 2: pathologis

#### 5 Diagnostische basisprincipes 3: hematolog

#### 6 Diagnostische basisprincipes 4: beeldvorm

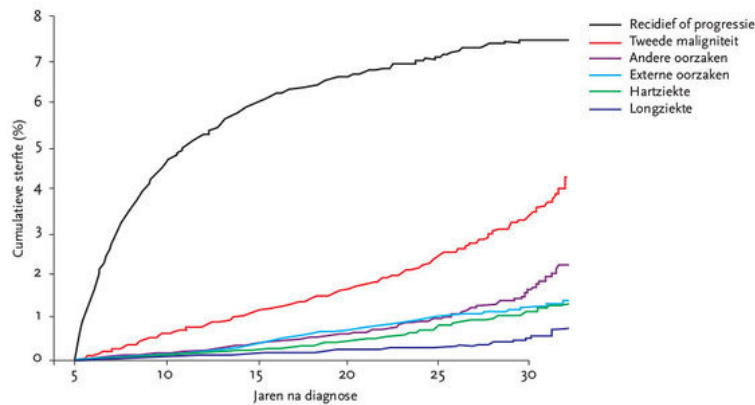
#### 7 Therapeutische basisprincipes 1: chemoth

#### 8 Therapeutische basisprincipes 2: immunot

#### 9 Therapeutische basisprincipes 3: radiother

### Maak notitie

chronische aandoeningen die normaliter veelal bij 60-plussers worden gediagnosticeerd. In relatieve zin is de kans op overlijden in deze leeftijdsgroep gemiddeld zes- tot tienmaal hoger dan in een vergelijkbare groep uit de algemene bevolking.



Figuur 19.1 Sterfte na de diagnose 'kinderkanker' door diverse oorzaken

## 2.2 Tweede tumoren

Overlevenden van kinderkanker hebben een hoog risico op een tweede tumor; het is de hoofdoorzaak van overlijden meer dan vijf jaar na de eerste diagnose. Het risico op een tweede tumor is ongeveer zesmaal hoger voor overlevenden van kinderkanker dan voor mensen in de algemene bevolking. Bestraling is de belangrijkste risicofactor, maar recent is gebleken dat ook bepaalde cytostatica de kans op een tweede tumor licht verhogen. Hierna behandelen we de meest voorkomende tweede tumoren.

### Borstkanker

Borstkanker is een veelvoorkomende tweede tumor die al op jonge leeftijd wordt gezien bij overlevenden van kinderkanker. Borstkanker komt met name voor bij vrouwelijke overlevenden die bestraald zijn over de borstregio. Hooggedoseerde bestraling kan het risico op borstkanker zeer sterk verhogen. Er zijn ook aanwijzingen dat bepaalde soorten chemotherapie (antracyclines) het risico op borstkanker verhogen. Vrouwelijke overlevenden die als kind hooggedoseerde bestraling hebben gehad over de borstregio komen in aanmerking voor jaarlijkse borstkankerscreening.

### Schildklierkanker

Patiënten die bestraald zijn in het hoofd-halsgebied hebben een sterk verhoogd risico op schildklierkanker, waarbij het risico met name afhankelijk is van de stralingsdosis en de leeftijd. Schildklier carcinoomen kunnen tot vele tientallen jaren na de bestraling optreden. Wanneer een schildkliernodus wordt gevonden in patiënten die bestraald zijn in het Halsgebied is deze vaker maligne dan in de algemene bevolking. De prognose van deze carcinoomen is gunstig. Screening bestaat uit palperen van de schildklier bij het bezoek aan de LATER-polikliniek.

### Longkanker

Onderzoeken bij overlevenden van een Hodgkinlymfoom hebben aangetoond dat bestraling over de borst en behandeling met alkyliserende middelen de belangrijkste elkaar versterkende risicofactoren voor het ontstaan van longkanker zijn. Het risico wordt daarnaast nog verder verhoogd door roken. Het is daarom belangrijk overlevenden van kinderkanker te adviseren niet te gaan roken.

### Sarcomen van bot en weke delen

Volwassen overlevenden van kinderkanker hebben een verhoogd risico op sarcomen van bot en weke delen. Behandelinggerelateerde risicofactoren zijn hooggedoseerde bestraling en bepaalde soorten chemotherapie. Kinderen met genetische aanleg voor bijvoorbeeld het Li-Fraumeni-syndroom hebben na een eerste tumor een sterk verhoogd risico op sarcomen. Er bestaat geen structurele screening voor sarcomen. Het is belangrijk bij klachten alert te zijn op het mogelijk bestaan van een tweede tumor.

### Tumoren van het centraal zenuwstelsel

Schedelbestraling vergroot het risico op het krijgen van tweede tumoren van het centraal zenuwstelsel. Kinderen die behandeld worden voor hersentumoren krijgen vaak bestraling over de schedel.

Vóór 1994 kregen alle kinderen die behandeld werden voor leukemie ook schedelbestraling om verspreiding van de leukemie in het centrale zenuwstelsel te voorkomen. Tweede tumoren in het centraal zenuwstelsel zijn vaak goedaardig (meningiomen), maar niet altijd.

Op de LATER-polikliniek wordt niet gescreend op tweede tumoren van het centraal zenuwstelsel. Wanneer er neurologische symptomen ontstaan bij overlevenden die schedelbestraling hebben gehad, is het belangrijk om laagdrempelig MRI als gerichte diagnostiek in te zetten.

### Leukemie en myelodysplastisch syndroom (MDS)

Chemotherapie voor een eerste maligniteit (met name de alkylerende middelen en topo-isomeraseremmers) kan leiden tot acute myeloïde leukemie, wel of niet via MDS, met een zeer slechte prognose. Het risico is het grootst vijf tot tien jaar na de primaire behandeling.

### Huidkanker en andere tweede tumoren

Overlevenden van kinderkanker hebben een verhoogd risico op zowel melanomen als basaalcelcarcinomen, met name na bestraling of stamceltransplantatie.

Andere soorten kanker die normaal niet bij adolescenten en jongvolwassenen gezien worden, zijn speekselklier tumoren en carcinomen van maag, slokdarm, colon, rectum en het urogenitale stelsel.

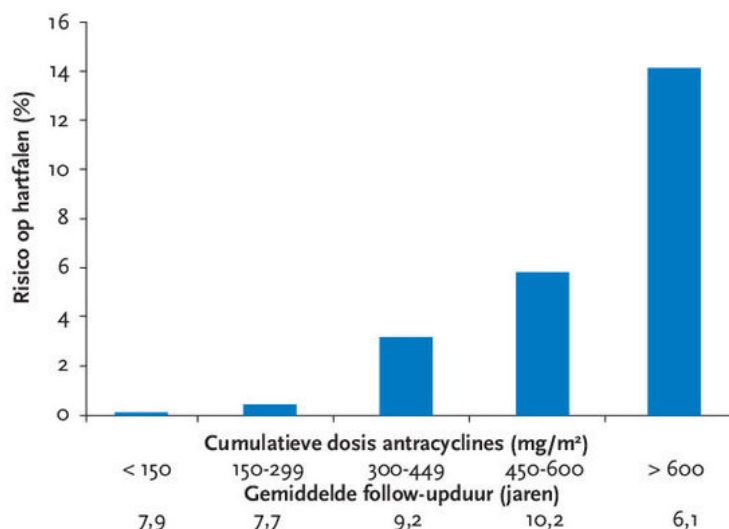
## 2.3 Cardiovasculaire problemen

Cardiovasculaire problemen na een behandeling voor kinderkanker worden vaak gezien. Vergeleken met de algemene bevolking hebben overlevenden van kinderkanker een ongeveer zevenmaal hoger risico op overlijden ten gevolge van een cardiale oorzaak, zoals verminderde hartfunctie, hartfalen, klepafwijkingen, myocardinfarct of ritmestoornissen. Ontwikkelt iemand tijdens of direct na de behandeling een hartziekte, dan is de vijfjaarsoverleving vaak laag. Daarom is het belangrijk om regelmatig te screenen op late effecten op het hart, zodat een verminderde hartfunctie direct kan worden behandeld.

### Verminderde hartfunctie en hartfalen

Een verminderde hartfunctie komt met name voor na chemotherapie met antracyclines of mitoxantron. Soms is de hartschade asymptomatisch, maar kan zij wel gemeten worden met echocardiografie. Asymptomatische cardiotoxiciteit wordt in de meeste onderzoeken gedefinieerd als een linkerventrikeldisfunctie, vastgesteld door middel van echocardiografie of radionucleïdenangiografie. De meest gebruikte maat voor een linkerventrikeldisfunctie is een verkortingsfractie < 28% of een ejectiefractie < 50%.

Tien tot vijftien jaar na het einde van de cardiotoxische kankertherapie heeft 30% van de overlevenden echocardiografisch een verminderde linkerkamerfunctie, na dertig jaar heeft bijna 6% symptomatisch hartfalen ontwikkeld.



Figuur 19.2 Risico op hartfalen door antracycline

Hartfalen is een aandoening die de kwaliteit van leven ernstig beperkt, en cardiotoxische kankertherapie vergroot het risico op hartfalen vijftienmaal ten opzichte van de algemene bevolking. Belangrijke risicofactoren zijn een hogere cumulatieve dosis antracyclines, jongere leeftijd en bestraling waarbij het hart in het bestralingsveld lag. Ook genetische factoren lijken betrokken bij het individuele risico op hartschade na een behandeling met antracyclines.

#### Andere hartaandoeningen

Verschillende onderzoeken beschrijven patiënten bij wie acute hartdood optrad ten gevolge van ritmestoornissen tijdens of na lokale bestraling of behandeling met antracyclines. Overlevenden van kinderkanker die bestraling hebben gehad, kunnen ook afwijkingen krijgen aan hun hartkleppen of een hartinfarct ontwikkelen.

Het is belangrijk om hartschade te diagnosticeren voordat er klachten zijn. Vroege detectie en vroegtijdige behandeling kan verdere achteruitgang van de hartfunctie voorkomen. Levenslange controle is daarom noodzakelijk; er zijn internationale richtlijnen voor de frequentie daarvan.



Figuur 19.3 Het hart

## 2.4 Endocriene late effecten

Radiotherapie is een van de bekendste veroorzakers van late endocriene effecten, maar ook bepaalde chemotherapeutica, zoals alkylerende middelen, zijn geassocieerd met endocriene stoornissen.

De LATER-polikliniek besteedt daarom aandacht aan de groei en de puberteitsontwikkeling. Bij overlevenden met een verhoogd risico op endocriene problemen zal hormonaal onderzoek ingezet worden.

#### Groeistoornissen

Een kleine gestalte is een veelvoorkomend laat effect van bestraling voor kinderkanker. De oorzaak kan endocrien zijn of stralingsschade aan de wervelkolom. Van de hypofysaire hormonen is groeihormoon het gevoeligst voor radiatie en dit effect is dosisafhankelijk.

#### Mannelijke gonadale disfunctie

Zowel de sperma- als de testosteronproductie kan worden aangetast door de behandeling van kinderkanker.

Schade aan de spermaproducerende Sertollicellen kan zich uiten in oligo- of azoöspermie. Het risico op schade na chemotherapie is met name gerelateerd aan alkylerende middelen en myeloablatieve therapie, en is dosisafhankelijk. Schade na bestraling kan al bij zeer lage doses optreden.

De testosteronproducerende Leydigcellen lijken minder gevoelig voor schade dan de Sertollicellen. Schade aan deze cellen kan leiden tot een verlate of permanent uitblijvende puberteitsontwikkeling, en tot verminderde seksuele functie.

#### Vrouwelijke gonadale disfunctie

Ovariële disfunctie kan optreden na behandeling met een hoge dosis alkylerende middelen, na chirurgie en na bestraling. De schade kan zich uiten als een verlate of (permanent) uitblijvende puberteit en verminderde ovariële reserve met als gevolg vervroegde menopauze of infertiliteit.

Naast ovariële schade hebben overlevenden van kinderkanker die zwanger worden na bestraling op de buik een hoger risico op miskramen, bloedingen na de geboorte of premature bevallingen door stralingschade aan de uterus.

### Schildklierfunctiestoornissen

Primaire hypothyreoïdie treedt met name op in de eerste vijf jaar na diagnose maar kan ook later optreden na bestraling in het gebied van de schildklier of behandeling met <sup>131</sup>I-MIBG voor een neuroblastoom. Hyperthyreoïdie na halsbestraling kan voorkomen, maar dit is zeldzamer. Centrale hypothyreoïdie wordt met name gezien na schedelbestraling waarbij de hypofyse in het stralingsgebied betrokken was.

### Metabool syndroom

De ontwikkeling van een metabool syndroom, een combinatie van insulineresistentie, overgewicht, hypertensie en dyslipidemie is met name een probleem voor overlevenden met een reeds verhoogd risico op cardiovasculaire afwijkingen. Risicofactoren zijn beenmergtransplantatie, schedelbestraling en bestraling over de buik. Belangrijk is om deze overlevenden op de LATER-polikliniek voorlichting te geven over en te stimuleren tot een gezonde leefstijl met voldoende beweging om overgewicht te voorkomen.

### Verlaagde botdichtheid

Volwassen overlevenden van kinderkanker hebben een hoger risico op een verminderde botdichtheid na behandeling met corticosteroïden, bestraling en bepaalde chemotherapeutica (zie tabel 16.1). Daarbij spelen ook andere factoren een rol zoals ondervoeding, weinig bewegen, hormoondeficiënties met name na een vervroegde overgang en nierfunctiestoornissen. Op dit moment is nog niet duidelijk of dit geassocieerd is met het optreden van meer fracturen later in het leven.

## 2.5 Psychosociale en neurocognitieve problemen

Hoewel het aantal patiënten met ernstige psychopathologie niet groot lijkt, kunnen bij overlevenden van kinderkanker nog jaren na de behandeling psychosociale problemen ontstaan. Naar schatting 25-30% van de overlevenden heeft problemen als gevolg van de ervaring met jeugdanker. Het betreft sociale problemen, persoonlijke – en gezinsproblemen, met nadelige gevolgen voor het zelfvertrouwen, het zelfbeeld, persoonlijke relaties, opleidingsniveau en werk.

Er zijn ook aanwijzingen dat overlevenden van kinderkanker juist een positieve ontwikkeling doormaken: posttraumatische groei. Voorlichting gedurende het gehele traject van diagnose tot late effectenzorg speelt een belangrijke rol bij het voorkomen van en het omgaan met psychosociale problemen.

Belangrijk is om ook aandacht te hebben voor verwerkingsproblematiek bij gezinsleden van kinderen die kanker hebben overleefd. Overlevenden van kinderkanker hebben soms problemen met het vinden van werk, in het bijzonder kinderen die zijn behandeld voor een hersentumor.

### Neurocognitieve afwijkingen

Concentratiestoornissen en cognitieve afwijkingen kunnen problemen opleveren op het gebied van de verwerkingssnelheid van informatie, aandacht, impulsverwerking en geheugen. Risicofactoren voor cognitieve problemen zijn behandelingen voor een hersentumor en bestralingen van het centrale zenuwstelsel. De cognitieve problemen hebben een grote impact op het sociaal functioneren.

## 2.6 Andere late effecten

Een veelvoorkomende klacht na een kankerbehandeling is chronische vermoeidheid. Andere late effecten die kunnen optreden bij overlevenden van kinderkanker zijn nierfunctiestoornissen, longproblemen, leverfunctiestoornissen, miltafwijkingen en gehoorproblemen.

### Vermoeidheid

Vermoeidheid na kanker wijkt af van gewone vermoeidheid omdat zij optreedt zonder voorafgaande inspanning en niet verbetert door het nemen van rust. Vermoeidheid na kanker

kan zich op verschillende manieren uiten: stemmingsstoornissen, verminderde aandacht en concentratie, beperking van de lichamelijke activiteit. De vermoeidheid kan zo ernstig zijn dat het dagelijks functioneren ernstig wordt belemmerd. Over de risicofactoren voor het ontstaan van kankergerelateerde vermoeidheid is nog weinig bekend.



**Figuur 19.4** Vermoeidheid

#### **Nierfunctiestoornissen**

Nierfunctiestoornissen kunnen zowel glomerulair als tubulair zijn en kunnen ontstaan na behandeling met chemotherapie (ifosfamide en cisplatine), na nefrectomie of na bestraling waarbij de nieren in het bestralingsveld hebben gelegen.

#### **Longproblemen**

Longproblemen zijn meestal restrictief van aard en ontstaan na behandeling met met name bleomycine en busulfan of na bestraling over de longen.

#### **Gehoorstoornissen**

Gehoorstoornissen kunnen optreden na behandeling met cisplatine of carboplatine, of na bestraling over het kno-gebied.

#### **Miltfunctie**

Overlevenden die een splenectomie hebben ondergaan of bestraling hebben gehad waarbij de milt in het bestralingsveld heeft gelegen, hebben een verminderde miltfunctie en komen in aanmerking voor infectieprofylaxe.

### **3 Langetermijnfollow-up**

#### **3.1 DCOG**

Het laatste decennium is er veel aandacht voor de late effecten bij kinderen die genezen zijn van kanker. De kennis over risicofactoren voor het ontstaan van late effecten neemt snel toe. Daarom heeft de landelijke werkgroep LATER in het kader van de Dutch Childhood Oncology Group (DCOG), waarvan ook de Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker (VOKK) en het netwerk VOX ([www.vox.nl](http://www.vox.nl)) deel uitmaken, richtlijnen ontwikkeld voor follow-up. Op dit moment wordt gewerkt aan een update.

#### **3.2 Richtlijnen**

Om dubbel werk te voorkomen heeft de DCOG met internationale partners een samenwerking opgezet om internationale richtlijnen te maken. Hierbij zijn wereldwijd meer dan tweehonderd mensen betrokken. De afgeronde richtlijnen zijn te vinden op [www.ighg.org](http://www.ighg.org).

Deze richtlijnen bieden een raamwerk om elke overlevende vanaf vijf jaar na de diagnose zorg-op-maat te bieden voor late effecten van de ziekte en de behandeling. Late-effectenzorg heeft tot doel vroegtijdige detectie van late effecten en coördinatie van complexe zorg. Daarnaast is het belangrijk de overlevenden te informeren over de gezondheidsrisico's die het gevolg zijn van de behandeling en voorlichting te geven over een gezonde leefstijl. Door goede zorg te bieden aan overlevenden van kinderkanker zal hun kwaliteit van leven toenemen.

#### **Kernpunten**

- Tot vijftien jaar na een behandeling voor kinderkanker komt het risico op overlijden vooral van recidieven van de oorspronkelijke tumor; daarna treden late effecten van de behandeling meer op de voorgrond.
- Overlevenden van kinderkanker hebben op de leeftijd 20-45 jaar meer kans op chronische aandoeningen die normaliter bij 60-plussers worden gediagnosticeerd.
- Veelvoorkomende langetermijneffecten van chemokuren of bestraling zijn tweede tumoren, cardiovasculaire en endocriene problemen.
- Het is belangrijk voldoende aandacht te hebben voor psychosociale problemen en verwerkingsproblematiek, ook bij gezinsleden.
- Internationale richtlijnen, zoals gepubliceerd op [www.ighg.org](http://www.ighg.org), bieden een raamwerk voor zorg-op-maat vanaf vijf jaar na de diagnose.

## Literatuur

- Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al.; International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. [Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group](#). *Lancet Oncol* 2015;16:e123-36.
- Brown MC, Pearce MS, Bailey S, et al. [The long-term psychosocial impact of cancer: the views of young adult survivors of childhood cancer](#). *Eur J Cancer Care* 2016;25:428-39.
- Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, et al. [Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of Childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the international Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium](#). *Cancer Treat Rev* 2018;63:28-39.
- Dutch Childhood Oncology Group (DCOG). [Guidelines for follow-up in survivors of childhood cancer 5 years after diagnosis](#). Den Haag/Amsterdam: SKION/AMC; 2010.
- Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, et al. [Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002](#). *Eur J Cancer* 2009;45:992-1005.
- Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. [Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer](#). *JAMA* 2007;297:2705-15.
- Inskip PD, Sigurdson AJ, Veiga L, et al. [Radiation-related new primary solid cancers in the Childhood Cancer Survivor Study: Comparative radiation dose response and modification of treatment effects](#). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:800-7.
- Kremer LC, Mulder RL, Oeffinger KC, et al.; International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. [A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group](#). *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:543-9.
- Kremer LCM, van Dulmen-den Broeder E, Loonen JJ, et al. [LATER: LAngeTERmijneffecten na kinderkanker en de \(inter\)nationale samenwerking](#). *Praktische Pediatrie*, 13 juni 2016.
- Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al. [Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study](#). *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1368-79.
- Rach AM, Crabtree VM, Brinkman TM, et al. [Predictors of fatigue and poor sleep in adult survivors of childhood Hodgkin's lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study](#). *J Cancer Surviv* 2017;11:256-63.
- Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, et al. [Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the international Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium](#). *Lancet Oncol* 2017;18:e75-90.
- Teepeen JC, van Leeuwen FE, Tissing WJ, et al.; DCOG LATER Study Group. [Long-term risk of subsequent malignant neoplasms after treatment of childhood cancer in the DCOG LATER study cohort: Role of chemotherapy](#). *J Clin Oncol* 2017;35:2288-98.
- van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, et al. [Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study](#). *Eur J Cancer* 2006;42:3191-8.

- van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al. [High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors](#). J Clin Oncol 2012;30:1429-37.
  - van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC, et al. [Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium](#). Clin Oncol 2016;34:3440-50.
  - van Waas M, Neggers SJ, Pieters R, et al. [Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer](#). Ann Oncol 2010;21:1121-6.
-