

LA SOBREVIDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS JOVENES CON CANCER EN LA INFANCIA

LAURA SCHWARTZ

Unidad de Oncología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires

Resumen Se investigó un grupo de 104 sobrevivientes de cáncer en la infancia que fueron diagnosticados y tratados en la Unidad de Oncología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires entre 1965 y 1986 y evaluados hasta diciembre de 1999. Todos habían superado los 15 años después del diagnóstico. Los diagnósticos fueron: retinoblastoma: 24, nefroblastoma: 19, enfermedad de Hodgkin: 14, sarcomas: 12, neuroblastoma: 11, linfoma no Hodgkin: 11, histiocitosis de células de Langerhans: 5 (forma ósea múltiple: 4 y enfermedad de Hand-Schüller-Christian: 1), tumores germinales gonadales: 4, osteosarcoma: 2, sarcoma de Ewing: 2. Los tratamientos consistieron en: cirugía + quimioterapia + radioterapia: 52, quimioterapia + radioterapia: 18, cirugía + quimioterapia: 13, cirugía + radioterapia: 7, cirugía: 7 y quimioterapia: 7. Hasta la fecha de última actualización viven sin evidencia de enfermedad maligna 101 pacientes con un rango de edad entre 15 y 44 años. En 4 de ellos los efectos adversos del cáncer y/o del tratamiento amenazan la vida por insuficiencia cardíaca: 2, insuficiencia renal: 1 y panhipopituitarismo: 1 (esta última paciente falleció). De 5 pacientes con segundo cáncer se desconoce la evolución de 2. Se determinó el grado de instrucción en 51 sobrevivientes y la situación laboral en 27. Nueve mujeres fueron madres y 5 varones fueron padres. Se considera necesario el seguimiento constante y la evaluación de quien ha padecido cáncer en la infancia porque esto permite la oportunidad de soluciones médicas terapéuticas y de rehabilitación psicosocial.

Palabras clave: cáncer en la infancia, sobrevivientes, efectos tardíos

Abstract *Long-term survival and late effects in childhood cancer.* A group of 104 long-term survivors of childhood cancer have been studied at the Oncology Unit of the Children's Hospital of Buenos Aires. The tumors were diagnosed and treated between 1965 and 1986 and evaluated until December 1999. The diagnosis were: retinoblastoma: 24, nephroblastoma: 19, Hodgkin's disease: 14, sarcoma: 12, neuroblastoma: 11, non-Hodgkin-lymphoma: 11, Langerhans cell histiocytosis: 5 (multifocal bone lesions: 4, Hand-Schüller-Christian disease: 1), gonadal germ-cell tumors: 4, osteosarcoma: 2, Ewing sarcoma: 2. The treatment consisted of: surgery + chemotherapy + radiotherapy: 52, chemotherapy + radiotherapy: 18, surgery + chemotherapy: 13, surgery + radiotherapy: 7 surgery: 7 and chemotherapy: 7. A total of 101 survivors are alive without evidence of cancer between 15 and 44 years of age. Four of them suffered serious late effects threatening their lives: cardiac insufficiency: 2, renal insufficiency: 1 and panhypopituitarism: 1 (this patient died). Out of 5 patients with a second cancer, the follow-up was lost in 2. In 51 survivors education data were available and in 27 their laboral situation. Nine young women were mothers and five young men were fathers. It is concluded that a constant follow-up and evaluation of these patients is necessary in order to give them the opportunity of therapeutic solutions and psychosocial rehabilitations.

Key words: childhood cancer, survivors, late effects

Con el progreso obtenido en las últimas décadas en el tratamiento del cáncer en la infancia se logró aumentar el porcentaje de curación y supervivencia de los pacientes. Hammond define a la curación del cáncer en la infancia en relación a tres aspectos: desaparición de la

evidencia de enfermedad, un riesgo mínimo o nulo de reaparición de la misma después del tratamiento y la restauración de la salud, que incluye el aspecto físico, de desarrollo funcional, psicológico y social¹.

La curación y supervivencia a largo plazo de niños tratados por cáncer en centros de oncología pediátrica de los Estados Unidos de América, muestra que la curación es posible entre un 50% a un 90% de ellos si se excluyen algunos tumores óseos y del sistema nervioso central y los neuroblastomas avanzados en niños mayores de un año de edad². Distintos investigadores de aquel país han estimado que la prevalencia de adultos jóvenes

Recibido: 11-V-2001

Aceptado: 14-VI-2001

Dirección postal: Dra. Laura Schwartz, Unidad de Oncología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Gallo 1330, 1425 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4327-0555

e-mail: laurabay@xlnet.com.ar

nes sobrevivientes de cáncer en la infancia aumentará de 1 cada 1 000 personas en 1990 a 1 cada 250 personas en el año 2010^{3,4}. En la Argentina no se logró obtener información estadística al respecto, aunque la última información del INDEC le asigna a los tumores malignos el tercer lugar como causa general de muerte.

Los tratamientos que se emplean para tratar los tumores malignos suelen originar secuelas orgánicas relacionadas con el crecimiento y desarrollo, la capacidad intelectual, la funcionalidad cardiopulmonar y la integridad gonadal⁵. Desde el punto de vista psicológico se destacan los conflictos psicosociales, problemas de escolaridad, dificultades laborales y crisis de fe y de autoestima. El riesgo de morir está relacionado a una recaída, cuya frecuencia disminuye en el tiempo, a un segundo o tercer cáncer o a secuelas del sistema cardiopulmonar o del sistema nervioso central⁶⁻⁸.

El motivo de esta presentación es comunicar lo observado en 104 pacientes tratados por cáncer en la infancia y que sobreviven después de 15 años del diagnóstico.

Pacientes y métodos

Un estudio preliminar realizado en la Unidad de Oncología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires mostró que de 248 sobrevivientes que fueron tratados entre 1965 y 1986 y evaluados hasta diciembre de 1990, 182 padecieron secuelas orgánicas graves y 16 desarrollaron un segundo cáncer⁹.

De estos pacientes se entrevistó a 104 que superaron los 15 años desde el momento del diagnóstico y que concurrieron espontáneamente a dicha Unidad. El seguimiento de éstos fue irregular por diversos factores, especialmente los socio-económicos y geográficos, pero permitió su evaluación hasta diciembre de 1999 y la identificación de los efectos tardíos de la enfermedad y su tratamiento.

Se determinó edad y sexo, diagnóstico histopatológico, modalidad de tratamiento, presencia de secuelas, desarrollo de un segundo cáncer, nivel de instrucción, actividad laboral y descendencia.

Resultados

Los diagnósticos y las modalidades de tratamiento se indican en la Tabla 1-Diagnóstico histopatológico- y Tabla 2-Tratamiento oncológico-. De los 104 pacientes, 64 fueron varones. La edad, en el momento del diagnóstico, varió entre 7 días y 16 años (mediana 2 años). El seguimiento fue de 15 hasta 33 años desde el diagnóstico (mediana 17 años). La edad en el momento de la última consulta osciló entre los 15 y 44 años (mediana 21 años).

De los 17 retinoblastomas bilaterales en 9 se enuclearon ambos ojos y en 8 se enucleó el ojo más comprometido, pero 4 de estos últimos perdieron la visión del ojo contralateral como consecuencia del com-

TABLA 1.- *Diagnóstico histopatológico*

Diagnóstico	n
Retinoblastoma:	24
(Bilateral)	(17)
(Unilateral)	(7)
Nefroblastoma:	19
(Unilateral)	(18)
(Bilateral)	(1)
Enfermedad de Hodgkin	14
Sarcomas:	12
(Fibrosarcoma)	(8)
(Rabdomiosarcoma)	(3)
(Leiomiomasarcoma)	(1)
Neuroblastoma	11
Linfoma no Hodgkin	11
Histiocitosis de células de Langerhans	5
(forma ósea múltiple)	(4)
(Enfermedad de Hand-Schüller-Christian)	(1)
Tumores germinales de las gonadas	4
Osteosarcoma	2
Sarcoma de Ewing	2
TOTAL	104

TABLA 2.- *Tratamiento oncológico*

Modalidad	n
Cirugía + quimioterapia + radioterapia	52
Quimioterapia + radioterapia	18
Cirugía + quimioterapia	13
Cirugía + radioterapia	7
Cirugía	7
Quimioterapia	7
Radioterapia	0
TOTAL	104

promiso de las estructuras oculares por el tumor y/o la radioterapia. En todos los pacientes con retinoblastoma unilateral se enucleó el ojo enfermo. Los pacientes que, posteriormente, fueron irradiados y/o no usaron la prótesis ocular tempranamente, hicieron retracción palpebral que, en casi todos requirió reconstrucción quirúrgica de la órbita. En 2 casos con enfermedad bilateral y en otro con enfermedad unilateral, que habían recibido 2 400 rads en sistema nervioso central se constató retraso intelectual. Dos pacientes con retinoblastoma bilateral, desarrollaron un segundo cáncer luego de 22 y 20 años de completado el tratamiento en zonas previamente irra-

diadas con 4000 rads (fibrohistiocitoma maligno en región malar y carcinoma anexial de la órbita, respectivamente) y un tercero con retinoblastoma unilateral, que había sido tratado con ciclofosfamida (dosis acumulada 10gm/m²), luego de 20 años presentó un leiomiomasarcoma de vejiga.

En los 18 nefroblastomas unilaterales se practicó nefrectomía y en un caso se hizo necesaria una neumonectomía por metástasis pulmonar. En el único caso de nefroblastoma bilateral, asociado a criptorquidia bilateral e hipospadia, se efectuó nefrectomía del riñón más comprometido y heminefrectomía contralateral (el informe histopatológico mostró, en este caso, focos de nefroblastomatosis bilateral); este paciente desarrolló una insuficiencia renal crónica 14 años después de completado el tratamiento por lo que ingresó en plan de diálisis y en lista de espera para trasplante renal. Una paciente con nefroblastoma unilateral y metástasis paracardíaca presentó, luego de 12 años de completado el tratamiento, episodios de síncope por bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado que requirió la colocación de un marcapasos definitivo bicameral y 3 años después desarrolló una insuficiencia cardíaca constrictiva y restrictiva como consecuencia de la radioterapia de mediastino (dosis acumulada 5 700 rads); esta paciente se encuentra en lista de espera para un trasplante cardíaco.

De los 14 pacientes con enfermedad de Hodgkin, 6 fueron esplenectomizados (por distintos motivos no se cumplió regularmente con las medidas profilácticas de antibióticos e inmunizaciones), pero uno solo sufrió una osteoartritis de rodilla por neumococo que evolucionó favorablemente con cefalosporina y gentamicina. En sólo 2 de los 14 pacientes se estudió la fertilidad que mostró azoospermia en ambos casos. Se observó disminución del desarrollo pondoestatural en 3 casos. Cinco pacientes con enfermedad de Hodgkin que recayeron, se encuentran sin evidencia de enfermedad a los 14, 13, 10, 9 y 9 años respectivamente después del tratamiento de rescate.

De los 12 pacientes con sarcomas, 2 viven con secuelas graves: un varón con fibrosarcoma en región pelviana al que se le practicó una hemipelvectomía y una niña con rhabdomyosarcoma de región malar cuya consecuencia es una asimetría facial con atrofia del globo ocular y retracción de ambos párpados como consecuencia de la radioterapia (6000 rads). Un paciente que presentó un fibrosarcoma de muslo, luego de cinco resecciones quirúrgicas recibió 5000 rads en la zona comprometida; después de 16 años y como consecuencia de un accidente automovilístico, sufrió la fractura del fémur desmineralizado que requirió reducción con tornillo y clavoplaca.

De los 11 pacientes con neuroblastoma, una niña que presentó localización toracoabdominal evolucionó hacia

una paraplejía con escoliosis, disminución del desarrollo pondoestatural e infecciones urinarias a repetición. Otra niña con localización en región malar y que recayó luego de 2 años de completado el tratamiento sobrevive 20 años después del tratamiento de rescate, con hipoplasia y asimetría facial con ausencia de piezas dentarias. En una tercera paciente fue necesario una histero-ooforectomía bilateral por estar el tumor localizado en pelvis. En dos pacientes se asoció hemihipertrofia de un miembro inferior.

En 1 paciente que presentó un linfoma no Hodgkin abdominal y fuera irradiado con 4000 rads desarrolló un síndrome de malabsorción y aplastamiento de cuerpos vertebrales con disminución del desarrollo pondoestatural. Otro paciente que también padeció un linfoma no Hodgkin de cavum y fuera irradiado con 3100 rads, desarrolló luego de 9 años de completado el tratamiento un carcinoma de tiroides.

En los 4 casos de cánceres óseos las secuelas fueron las siguientes: los 2 osteosarcomas exigieron desarticulación (el de húmero desarticulación del miembro superior izquierdo y el de fémur del miembro inferior derecho). En los 2 sarcomas de Ewing, el varón evolucionó a una insuficiencia cardíaca congestiva por doxorubicina (dosis acumulada 450mg/m²) y la niña sobrevive con una hipoplasia de miembro superior con hiperflexión (recibió 6000 rads en húmero).

Otra paciente que padeciera carcinoma de saco vitelino de ovario, desarrolló 9 años después de terminado el tratamiento un rhabdomyosarcoma de cuello de útero.

De los 4 pacientes con histiocitosis de células de Langerhans (forma ósea múltiple), un varón vive con diabetes insípida. Otro paciente presentó malformación congénita de la parrilla costal asociada a cifosis. En la niña que padeció la enfermedad de Hand-Schüller-Christian la evolución del panhipopituitarismo y la disfunción neurológica, debido a una involución encefálica difusa, fue de 16 años (esta paciente falleció a causa de una neumonía por aspiración).

En la Tabla 3-Segundo cáncer en 104 sobrevivientes- se presenta los pacientes que desarrollaron un segundo cáncer.

Se constató el nivel de instrucción en 51 sobrevivientes: escolaridad primaria: 6, secundaria: 31, terciaria: 7 y universitaria: 7. La situación laboral fue la siguiente: mano de obra calificada: 19, empleo fijo: 6 y egresado universitario: 2.

Con respecto a la descendencia, 9 mujeres fueron madres de 17 niños/as (15 de ellos sanos y 2 con retinoblastoma bilateral cuya madre y abuela habían padecido la misma enfermedad). Cinco varones fueron padres de 7 niños/as sanos. Un sexto varón adoptó un bebé. La situación familiar fue la siguiente: 4 mujeres y 5 varones casados, 2 mujeres divorciadas y 3 solteras. El varón que adoptó el bebé es casado.

TABLA 3.- Segundo cáncer en 104 sobrevivientes

Paciente	Sexo/ Edad	1°Ca/Año	Tratamiento	Intervalo en años	2°Ca/Año	Tratamiento	Evolución
1-	M/22añ	RTBU/1969	C+R	22	FHM región malar/ 1991	?	?
2-	F/16añ	TGovario/1975	C+Q	10	RMS cuello útero/ 1985	C+Q	SEE/1990
3-	M/17añ	LnoHcavum/1976	Q+R	11	Ca.Tiroides/ 1987	C	SEE/1991
4-	M/23añ	RTBU/1978	C+Q+R	20	LMSvejiga/ 1998	C	SEE/1999
5-	F/16añ	RTBB/1980	C+Q+R	16	Carcinoma órbita/1996	R	EP/1996

RTBU: retinoblastoma unilateral, RTBB: retinoblastoma bilateral, TG: tumor germinal, LnoH: linfoma no Hodgkin, FHM: fibrohistiocitoma maligno, RMS: rhabdomyosarcoma, LMS: leiomyosarcoma, C: cirugía, Q: quimioterapia, R: radioterapia. SEE: sin evidencia de enfermedad. EP: enfermedad progresiva

Discusión

Los efectos adversos tardíos del tratamiento del cáncer en la infancia suelen ser mayores que los supuestos en el momento del diagnóstico. Su identificación dependerá del tipo de cáncer padecido y en qué protocolo de diagnóstico y tratamiento ingresó cada paciente. Estas consecuencias pueden ser inmediatas al tratamiento, especialmente el quirúrgico, pero otras causadas por la quimioterapia o la radioterapia se manifiestan, en general, meses o años después de terminado el tratamiento oncológico y se pueden agravar con el crecimiento, especialmente las secundarias a la radioterapia.

El riesgo a largo plazo más grave de quien ha sobrevivido a un cáncer, es desarrollar un segundo cáncer, que depende fundamentalmente, del diagnóstico y tratamiento del primer cáncer. La frecuencia con que se presenta varía según los distintos autores, pero los sobrevivientes que padecieron retinoblastoma y fueron irradiados y los que padecieron enfermedad de Hodgkin sometidos a intensos tratamientos con quimioterapia y altas dosis de radioterapia como consecuencia de recaídas, son los que con mayor probabilidad desarrollarán una segunda enfermedad maligna. En este grupo de 104 pacientes, 3 de ellos que presentaron retinoblastoma desarrollaron un segundo cáncer y ninguno de los 14 con enfermedad de Hodgkin; sin embargo, un estudio anterior mostró 2 pacientes que padecieron esta enfermedad y desarrollaron una segunda enfermedad maligna (leucemia linfoblástica aguda: 1 y fibrosarcoma de región cervical: 1)¹⁰.

Los investigadores coinciden en distinguir muy claramente las secuelas que amenazan la vida del sobrevi-

ente, como lo son las afecciones cardiovasculares y pulmonares, de aquellas que si bien no amenazan la vida, dan lugar a serios inconvenientes y disturbios psicológicos. De ahí, el por qué el interés de ordenar y clasificar estos tipos de secuelas con una metodología diagnóstica para, en lo posible, repararlas y así evitar que estos efectos determinen negativamente el curso de la vida de quienes las padecen. El desarrollo de estas distintas y numerosas metodologías propuestas para identificar tanto las secuelas orgánicas como las psicológicas, excede el objetivo de esta presentación.

En este grupo de 104 sobrevivientes se demostró que en 4 de ellos las secuelas que amenazan su vida son: insuficiencia cardíaca congestiva: 1, insuficiencia cardíaca constrictiva y restrictiva: 1, insuficiencia renal: 1 y panhipopituitarismo: 1.

Por otro lado, están los efectos tardíos que no amenazan la vida pero son considerados graves. Es muy difícil ponderar esta gravedad, ya que la misma está determinada por múltiples variables. Una misma secuela, como lo es, por ejemplo, la ceguera, será más grave si se asocia a deformación estética o si el paciente no tiene la oportunidad de acceder a escolaridad especializada. Para un sobreviviente que sufrió una desarticulación, ésta será una consecuencia mayor si no tiene posibilidad de usar una prótesis adecuada. Los factores que en la práctica determinan la gravedad están vinculados principalmente a la esfera socio-económica, a la posibilidad de acceder a tratamientos médicos, quirúrgicos o psicológicos con la consiguiente rehabilitación.

Por los resultados terapéuticos observados se tiene datos sobre pacientes que han alcanzado los 5 años

desde el momento del diagnóstico sin recaer. Cuando se consigue llevar a cabo un seguimiento a largo plazo de personas que padecieron cáncer en la infancia se puede identificar a aquellas que lograron obtener títulos universitarios, éxitos deportivos o artísticos, que alcanzaron su independencia económica y social y lograron formar una familia con hijos propios o adoptados, lo cual constituye la evidencia de su curación. Pero, por otro lado, la experiencia demuestra que no se sabe cuántos otros llegan a la adultez no sólo sin saber qué les pasó ni de qué fueron tratados sino que ni siquiera imaginan que la enfermedad puede ser transmitida a sus hijos. Aquellos que tienen información acerca del cáncer padecido viven con la constante zozobra de una posible recaída manifestada en los momentos de las evaluaciones. Son pocos los que se animan a consultar a un endocrinólogo para evaluar la fertilidad. La consulta espontánea a un genetista es excepcional aún cuando la idea de la transmisión del mal padecido sea permanente y obsesiva. El hijo de un sobreviviente de cáncer en la infancia puede heredar los genes que causaron el cáncer en su progenitor; tal el caso de los tumores embrionarios (retinoblastoma, nefroblastoma, neuroblastoma)¹¹. Un detalle importante a tener en cuenta es que algunos síndromes hereditarios con predisposición a desarrollar cáncer pueden no ser reconocidos en el momento del diagnóstico o durante el tratamiento y recién después de transcurrido el tiempo se pueden poner de manifiesto en los mismos sobrevivientes o en algún familiar¹².

Por otra parte, se debe tener en cuenta que en algunos sobrevivientes se asocian, a lo anterior, malformaciones congénitas que requieren resolución y control. En otros casos las infecciones adquiridas durante el tratamiento como consecuencia de la inmunosupresión pueden afectar crónicamente distintos parénquimas especialmente pulmonar o hepático.

Los niños que padecieron cáncer, sufrieron el mal y se curaron, pero los adultos que resultan de estos niños deben enfrentar un futuro incierto, fundamentalmente por desinformación. Se debe recordar que entre un 70% y un 80% de los niños con cáncer, el diagnóstico se efectuó cuando tenían 5 ó menos años de edad. Rosen sostiene que es difícil diseñar un modelo o norma que oriente la atención médica y psicológica en la etapa de transición desde la niñez hasta la adultez de los sobrevivientes de cáncer en la infancia, por la heterogeneidad de los mismos, ya que el tiempo y la estructura de esta transición debe ser determinada sobre bases individuales, donde tienen que ver, no sólo las consecuencias del cáncer mismo y del tratamiento, sino otros factores, como son la posibilidad de recaídas tardías, el desarrollo de un segundo tumor maligno o el riesgo a la transmisión genética¹³.

Los tratamientos para el cáncer obligan a una constante evaluación y seguimiento de los pacientes, ya que de otra manera no se sabrá, cuáles serán sus conse-

cuencias. El conocimiento de los efectos a largo plazo que la radioterapia o la quimioterapia pueden provocar en tejidos y órganos de los niños es, aún fragmentario porque es necesario esperar que las remisiones completas continuas se prolonguen por décadas para obtener la mayor información relacionada a las secuelas ocasionadas por estos tratamientos.

Si, desafortunadamente, no se pudo evitar un daño irreparable, la rehabilitación de quienes los padecen es un imperativo y debería comenzar lo antes posible para superar las desventajas y lograr su mayor grado de emancipación. Graham sostenía que, a pesar de lo difícil del seguimiento de una larga serie de sobrevivientes de cáncer, por el tiempo que toma y el costo, es necesario encararlo racionalmente ya que esto no sólo afecta el interés individual sino el de toda la comunidad por los problemas de orden económico y social que conlleva¹⁴. El seguimiento y evaluación es siempre importante por ser la fuente primaria de la información básica para la obtención de los resultados médico-sociales de un mayor número de ciudadanos con un lugar en la sociedad y un menor costo en la rehabilitación y gastos de subsidios.

Bibliografía

1. Hammond D. The cure of childhood cancer. *Cancer* 1986; 58:407-13.
2. Taub JW. Factors in improved survival from paediatric cancer. *Drugs* 1998; 56: 757-65.
3. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *Ca A Ca J Clin* 1990; 40: 355-67.
4. Meadows AT, Black B, Nesbit M, Strong LC, Nicholson HS, Green DM. Long term survival. *Cancer* 1993; 71: 3213-15.
5. D'Angio GJ. Late adversities of treatment in long-term survivors of childhood cancer. In Proceedings of the Second National Conference on Human Values, American Cancer Society, New York, 1978.
6. Hawkins MM, Kingston JE, Kinnier Wilson LM. Late deaths after treatment for childhood cancer. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1356-63.
7. Nicholson HS, Fears TR, Byrne J. Death during adulthood in survivors of childhood and adolescent cancer. *Cancer* 1994; 73: 3094-3102.
8. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR, Foster BM. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. *Cancer* 2000; 88: 1687-95.
9. Schwartz L. Concepto de curación en niños que padecieron cáncer. *Medicina (Buenos Aires)* 1991; 51: 322-6.
10. Schwartz L, Kupferman J, Picco P. Segundo tumor maligno en pediatría. Comunicación de 22 casos. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 97-101.
11. Knudson AG Jr. Genetics and etiology of childhood cancer. *Pediat Res* 1976; 10: 513-6.
12. Strong L. Genetic implications for long-term survivors of childhood cancer. *Cancer* 1993; 71: 3435-40.
13. Rosen DS. Transition to adult health care for adolescents and young adults with cancer. *Cancer* 1993; 71: 3411-4.
14. Graham JB, Wolfson EP. The follow-up of cancer patients. *Cancer* 1955; 8: 872-74.