

TRATAMENTO COM HORMONA DE CRESCIMENTO Em Sobreviventes Pediátricos de Doença Oncológica

Mafalda SAMPAIO, Andreia OLIVEIRA, Isabel Soro, Carla COSTA,
Cíntia CASTRO-CORREIA, Manuel FONTOURA

RESUMO

Introdução: O défice de hormona de crescimento (HC) é uma das complicações endócrinas mais frequentes nos sobreviventes de doença oncológica, particularizando-se aqueles com antecedentes de tumor do sistema nervoso central (SNC) e submetidos a radioterapia (RT).

Material e Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo dos sobreviventes pediátricos de doença oncológica, com défice de HC, submetidos a tratamento de substituição entre 1998 e 2010 num hospital de nível terciário. Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, idade, diagnóstico oncológico, modalidades de tratamento oncológico utilizadas, auxologia, estadió pubertário de Tanner, estatura final, estatura-alvo e outros diagnósticos endocrinológicos associados. Foi calculada a diferença de z-scores para a estatura entre o início e o fim do tratamento com HC, e entre o início e a última avaliação (nos doentes que se encontram em tratamento), definida como a variável dependente. A análise estatística foi efectuada utilizando o software SPSS®, versão 17.0.

Resultados: Foi analisada uma amostra de 18 doentes, 12 do sexo masculino, com uma idade mediana de diagnóstico oncológico de seis anos. Os diagnósticos corresponderam a neoplasias do SNC (n=15) e a neoplasias hematológicas (n=3). As modalidades de tratamento oncológico foram RT cranioespinal (n=9), RT craniana (n=4), quimioterapia (n=14) e cirurgia do SNC (n=15). A mediana do intervalo de tempo decorrido entre o tratamento oncológico e o início de HC foi de 4 anos e 8 meses. A diferença de z-scores para a estatura foi positiva em 12 doentes. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre medianas e percentis da diferença de z-scores para a estatura quando considerada a RT cranioespinal (-0,08), RT craniana (0,59) e ausência de RT (1,56) (p=0,003, IC 95%). As maiores diferenças entre a estatura-alvo e a estatura final atingida (-10 e -11,5 cm) verificaram-se em dois doentes submetidos a RT cranioespinal e com puberdade precoce associada.

Conclusão: Os resultados são consistentes com estudos previamente publicados, que apontam para uma menor eficácia do tratamento com HC quando há antecedentes de RT, designadamente RT cranioespinal, e quando existe puberdade precoce associada.

M.S., A.O., I.S., C.C., C.C-C.,
M.F.: Unidade de Endocrinologia
Pediátrica. Serviço de Pediatria.
Unidade Autónoma de Gestão da
Mulher e da Criança. Hospital de
São João. Porto. Portugal.

SUMMARY

Growth hormone treatment in childhood cancer survivors

Background: Growth hormone (GH) deficiency is one of the most frequent endocrine problems occurring in cancer survivors, particularly when there is a previous history of central nervous system (CNS) tumour and submission to radiotherapy (RT).

Material and Methods: We retrospectively assessed pediatric cancer survivors with GH deficiency, submitted to GH treatment from 1988 to 2010 in a tertiary level hospital. We analysed the following data: sex, age, oncologic diagnosis, oncologic treatment, auxology, *Tanner* puberty stage, final height, target height and other associated endocrine problems. We determined the height *z-score* difference between the beginning and the end of GH

treatment (for patients who ended treatment), and between the beginning of GH treatment and the last observation (for patients who are currently on treatment), which was defined as the dependent variable. SPSS® version 17.0 was used for statistical analysis.

Results: A sample of 18 patients was obtained, 12 male, with a median age of cancer diagnosis of six years old. The diagnostics were CNS tumors (n=15) and hematologic neoplasia (n=3). Cancer treatment modalities were craniospinal RT (n=9), cranial RT (n=4), chemotherapy (n=14) and CNS surgery (n=15). The median of time between cancer treatment and beginning of GH treatment was 4 years and 8 months. Height *z-score* difference was positive in 12 patients. Statistical significant differences between medians and centiles of height *z-score* difference occurred in patients submitted to craniospinal RT (-0.08), cranial RT (0.59) and no RT (1.56) ($p=0.003$, IC 95%). The biggest differences between final height and target height (-10 and -11.5 cm) occurred in two patients submitted to craniospinal RT, with associated precocious puberty.

Conclusions: Our results are consistent with previous studies, which point to a lesser efficacy of GH treatment when there is a past history of RT, namely craniospinal RT, and in association with precocious puberty.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 40 anos, os avanços na terapêutica oncológica pediátrica conduziram a um incremento da taxa de sobrevivência aos 5 anos, que actualmente se situa nos 70% a 80% quando considerados os diagnósticos oncológicos em termos globais e até aos 18 anos¹⁻³. Assim, a par do aumento do número de sobreviventes de doença oncológica e da sua maior longevidade, surgem nestes doentes problemas médicos secundários à terapêutica oncológica, que aumentam com o tempo de seguimento, e que têm sido alvo de intenso estudo. Estima-se que cerca de dois terços dos doentes sofrerão algum tipo de efeito secundário, que será de natureza endócrina em 40% dos casos⁴.

Estes efeitos secundários podem ser antecipados, conhecendo as modalidades terapêuticas utilizadas, a idade da criança na altura do tratamento e o tempo decorrido desde o fim do tratamento oncológico⁴.

Nestes doentes o crescimento e a estatura podem ser perturbados por factores hormonais, como o défice de hormona de crescimento (HC) e a puberdade precoce, e por factores não hormonais, como a lesão ao nível da coluna vertebral e/ou das placas de crescimento induzida pela radioterapia (RT), o estado nutricional do doente e a estatura-alvo⁵⁻⁶.

O início da utilização de HC humana no tratamento de doentes com baixa estatura associada a défice de HC data de 1960. A partir de 1985, a HC passou a ser utilizada na sua forma recombinante, o que aumentou a sua disponibilidade⁶.

Em 1966 foi descrito o primeiro caso de nanismo hipofisário secundário à radioterapia⁷. Desde então, os resultados do tratamento com HC da baixa estatura em sobreviventes de doença oncológica com défice de hormona de crescimento têm sido variáveis.

Os autores pretenderam estudar a população de sobreviventes de doença oncológica diagnosticada em

idade pediátrica, com baixa estatura e défice de HC submetidos a tratamento com HC.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se à avaliação retrospectiva dos registos clínicos de crianças e adolescentes com antecedentes de doença oncológica, seguidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica de um Hospital Universitário de Nível III, com baixa estatura, submetidos a tratamento com HC, desde Janeiro de 1988 até Agosto de 2010.

O plano de seguimento destes doentes consistiu na avaliação auxológica e do estadio pubertário de *Tanner* trimestral, na realização semestral de estudo analítico endocrinológico (doseamento de *insulin-like growth factor* I/IGF-I, *insulin-like growth factor-binding protein* 3/IGF-BP3, TSH, T₄L, complementado com FSH, LH, estradiol e testosterona nos doentes pré-púberes) e na avaliação anual da idade óssea. O doseamento de IGF-1 e IGF-BP-3 foi efectuado por imunoensaio imunométrico de fase sólida (*Immulite*®2000 IGF-I e IGF-BP3).

A decisão de iniciar tratamento com HC baseou-se em critérios auxológicos (hipocrescimento ou desaceleração do crescimento em relação com estadio pubertário) e em parâmetros bioquímicos (insuficiência ou ausência de resposta em pelo menos duas provas de provocação farmacológica, traduzida por doseamento de HC inferior a 7 ng/mL), em doentes considerados curados do ponto de vista oncológico e não submetidos a tratamento oncológico no ano anterior.

A dose de HC prescrita foi de 0,3 mg/kg/semana, uma dose por dia, em administração subcutânea.

Foi obtida informação referente a dados demográficos (sexo e idade) e clínicos (diagnóstico oncológico e modalidades terapêuticas efectuadas, auxologia e estadio pubertário de *Tanner* no início e no fim do tratamento

com HC, estatura-alvo, estatura final, idade óssea e outros diagnósticos endocrinológicos identificados no período de seguimento).

Foram excluídos os doentes com tempo de tratamento com HC inferior a 12 meses, bem como aqueles cujos registos clínicos disponíveis foram considerados insuficientes.

O cálculo do *z-score* para a estatura foi efectuado através da fórmula: (estatura do doente – média da estatura ajustada para o sexo e idade) / (desvio-padrão da estatura ajustada para o sexo e idade), utilizando os valores de referência disponíveis no *web site* do *Centers for Disease Control and Prevention* (www.cdc.gov/growthcharts).

A diferença de *z-scores* para a estatura entre o início e o fim do tratamento com HC (nos doentes que terminaram tratamento), ou entre o início do tratamento e a última avaliação (nos doentes que se encontram em tratamento com HC) foi definida como a variável dependente visto que o seu valor, negativo ou positivo, exprime respectivamente uma diminuição ou um aumento de percentil para a estatura em função do tratamento com HC.

As variáveis categóricas apresentam-se como frequências e as contínuas como medianas e percentis. A associação entre a variável dependente e as variáveis contínuas foi estudada através do cálculo de coeficientes de correlação de *Spearman*. A associação entre a variável dependente e as variáveis categóricas foi avaliada através do teste não paramétrico de *Mann-Whitney* ou ANOVA, em função do tipo de variável. Foi considerado um nível de significância estatístico de 0,05 (*2-sided*). O *software* utilizado foi o SPSS®, versão 17.0 para *Windows*®.

RESULTADOS

De uma amostra inicial de 25 sobreviventes de doença oncológica tratados com HC foram excluídos sete: quatro por tempo de tratamento inferior a 12 meses (três doentes iniciaram HC em 2010 e um doente suspendeu tratamento ao fim de três semanas por cefaleias e alterações do padrão do sono), e três por insuficiência dos registos clínicos disponíveis. Portanto, foi analisada uma amostra de 18 doentes, cujas características se apresentam no Quadro I.

A maioria dos doentes (n=12) foi do sexo masculino. Em metade (n=9) o diagnóstico oncológico ocorreu antes dos seis anos de idade.

Quanto aos diagnósticos histológicos, e de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), ocorreram dez tumores neuroepiteliais (meduloblastoma da fossa posterior em seis casos), cinco tumores não neuroepiteliais (três casos de craniofaringioma) e três neoplasias hematológicas (duas leucemias linfoblásticas agudas).

As modalidades de tratamento oncológico compreenderam RT cranioespinhal em nove doentes, RT craniana em quatro, quimioterapia (QT) em 14 doentes e cirurgia do sistema nervoso central (SNC) em 15 doentes.

O intervalo decorrido entre o início do tratamento oncológico e o início de tratamento com HC variou entre um e 11 anos, com uma mediana de quatro anos e oito meses. Verificou-se que aquele intervalo foi inferior a seis anos em 13 dos 18 doentes.

A idade mediana de início de tratamento com HC foi de 11 anos, variando entre sete e 16 anos.

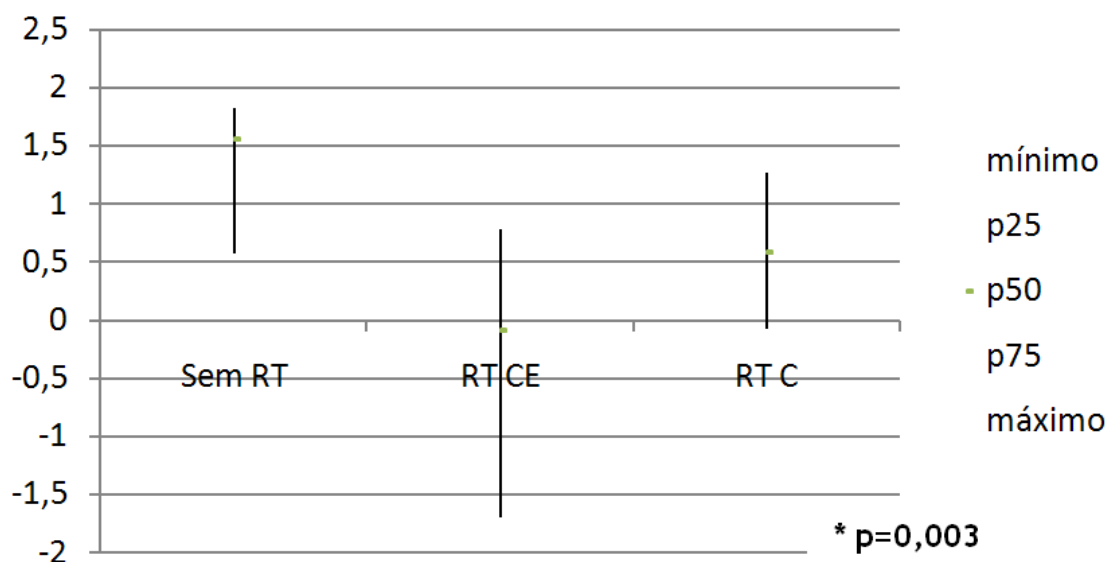


Fig. 1 – Diferença de *z-scores* para a estatura nos doentes não submetidos a RT (n=5), submetidos a RT cranioespinhal (n=9) e submetidos a RT craniana (n=4)

Quadro 1 – Características demográficas e clínicas da amostra analisada

Nº	Sexo/ Idade diagnóstico oncológico	Histologia	Tratamento	Idade início HC	Tanner inicial	Tempo de HC	z-score final ou última avaliação	Diferença z-score para estatura	Estatura final/ Diferença estatura final - Estatura-alvo	Outros diagnósticos endocrinológicos	Tempo de seguimento
DOENTES QUE ATINGIRAM ESTATURA FINAL (n=8)											
1	F/9	Meduloblastoma FP	RT CE, QT, Cir	13	4	2,5	-1,96	-1,7	151/-10	HT, PPC	10
2	M/12	Meduloblastoma FP	RT CE, QT, Cir	15,5	4	1,3	-2,81	0,3	153,5/-11,5	HT, PPC	10
3	M/8	Meduloblastoma FP	RT CE, QT, Cir	12,7	2	4,3	-2,16	0,09	162,5/-8,5	HT	15
4	M/9	Pineoblastoma	RT CE, QT, Cir	13	3	5	-2,4	-0,13	161/-6,5	HT	16
5	F/4	Craniofaringioma	Cir	9	1	7	-0,21	1,56	162/-3	PanH	26
6	M/12	Craniofaringioma	Cir	13	1	3,5	-0,8	0,61	172/5	PanH	6
7	M/10	Astrocitoma pilocítico	Cir	16	2	2	-0,2	1,83	175/7	-	10
8	F/5	LMA	QT	11,3	2	3	-1,8	0,58	152/-3,5	-	18
DOENTES QUE TERMINARAM TRATAMENTO COM HC E QUE NÃO ATINGIRAM ESTATURA FINAL (n=3)											
9	F/4	Meduloblastoma FP	RT CE, QT, Cir	7	1	3*	-2,34	-0,08	NA	PanH	10
10	F/2,5	Meduloblastoma FP	RT CE, QT, Cir	7	1	8,7	-3,26	-0,43	NA	PPC	13,5
11	M/0,7	Oligodendroglioma	RT C, QT, Cir	7,7	1	5	0,41	0,51	NA	HT	15,3
DOENTES SOB TRATAMENTO COM HC (n=7)											
12	M/7	Meduloblastoma FP	RT CE, QT, Cir	11	1	5	-1,37	-0,9	NA	HT	9
13	M/2	LLA	RT CE, QT	13,3	2	2,3	-0,72	0,78	NA	-	13
14	M/1,5	LLA	RT CE, QT	12,3	1	3,2	-1,07	0,1	NA	-	14,5
15	F/2,7	Rabdomiossarcoma órbita	RT C, QT, Cir	9	2	1,4	1,05	-0,07	NA	PPC	7,3
16	M/3,2	Pinealoma	RT C, QT, Cir	8	3	3	1,43	0,67	NA	PPC	7,8
17	M/7	Germinoma SS e FP	RT C, QT, Cir	9,5	1	1,5	-0,05	1,27	NA	PanH	6
18	M/8	Craniofaringioma	Cir	9,5	1	5,3	-0,08	1,75	NA	PanH	8

HC – Hormona de crescimento. F – Feminino. M- Masculino. FP – Fossa posterior. LMA – Leucemia mielóide aguda. LLA – Leucemia linfoblástica aguda. SS – Supra-selar. RT – Radioterapia. CE – Cranioespinhal. C – Craniana. QT – Quimioterapia. Cir – Cirurgia. * - Recidiva tumoral. HT – Hipotiroidismo. PPC – Puberdade precoce central. PanH – Pan-hipopituitarismo. NA – Não aplicável. Variáveis temporais expressas em anos.

No início do tratamento com HC, metade dos doentes eram pré-púberes.

Em relação à diferença de *z-scores* para a estatura entre o início e o fim do tratamento com HC, ou na última avaliação, verificou-se que esta foi positiva em 12 dos 18 doentes, com uma mediana de 0,41, o que reflecte um aumento no percentil para a estatura.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a diferença de *z-scores* para a estatura quando considerados o sexo, a idade ou o estadió pubertário de *Tanner* no início do tratamento com HC.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre medianas e percentis da diferença de *z-scores* para a estatura, quando considerados os doentes submetidos a RT cranioespinhal (mediana -0,08; n=9), a RT craniana (mediana 0,59; n=4) e não submetidos a RT (mediana 1,56; n=5) ($p=0,003$, IC 95%). (Figura 1)

Quanto às outras modalidades terapêuticas oncológicas, não houve diferenças estatisticamente significativas entre a diferença de *z-scores* para a estatura quando considerada a submissão, ou não, a QT ou a intervenção neurocirúrgica.

Em relação aos diagnósticos endocrinológicos associados ao défice de HC, cinco doentes apresentaram puberdade precoce central e efectuaram terapêutica com análogo de LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone*). Três destes doentes terminaram tratamento com HC, todos eles com *z-score* final para a estatura negativo (-3,26 a -2,15). O diagnóstico de pan-hipopituitarismo ocorreu em cinco doentes, todos eles com antecedentes de intervenção neurocirúrgica, três dos quais com o diagnóstico prévio de craniofaringioma. Seis doentes apresentaram hipotireoidismo e destes cinco haviam sido submetidos a RT cranioespinhal.

Quanto aos oito doentes que atingiram a estatura final, verificou-se que em seis a estatura final foi inferior à estatura-alvo, com diferenças entre -11,5 e -3,5 cm. Diferenças entre a estatura-alvo e a estatura final de pelo menos -10 cm ocorreram em dois doentes, com diagnóstico oncológico de meduloblastoma aos nove e 12 anos, submetidos a RT cranioespinhal, QT e cirurgia do SNC, com puberdade precoce central e hipotireoidismo associados ao défice de HC. A diferença de *z-scores* para a estatura entre o início e o fim do tratamento com HC foi positiva em seis dos oito doentes. A duração mediana do tratamento com HC foi de três anos e quatro meses (amplitude 16 meses a sete anos).

Quanto aos três doentes que suspenderam HC e que ainda não atingiram a estatura final, a suspensão do tratamento deveu-se a recidiva do tumor primário numa doente com diagnóstico de meduloblastoma da fossa posterior (M2 *Chang*) aos quatro anos, inicialmente submetida a RT cranioespinhal, QT e ressecção tumoral, com pan-hipopituitarismo secundário, tendo efectuado tratamento com HC entre os sete e os dez anos de idade.

Outro doente suspendeu tratamento por velocidade de crescimento de 1 cm/ano aos 16 anos e, por último, num doente a suspensão de HC ocorreu aos 12 anos por iniciativa parental.

Quanto aos sete doentes que se encontram sob tratamento com HC, as idades actuais variam entre dez e 16 anos, a duração do tratamento oscila entre 18 meses e cinco anos e três meses. A diferença de *z-scores* para a estatura entre o início do tratamento com HC e a última avaliação é positiva em quatro dos sete doentes.

O tempo de seguimento varia entre seis e 26 anos, com uma mediana de dez anos. Ocorreu recidiva tumoral num caso, acima descrito. Não foram registados óbitos e a idade actual dos doentes varia entre dez e 30 anos, com idade mediana de 16 anos.

DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo reafirma o impacto negativo da RT, em particular da RT cranioespinhal, no crescimento de sobreviventes oncológicos, mesmo quando submetidos a tratamento de substituição com HC. Assim, no grupo de doentes submetidos a RT cranioespinhal houve em regra um decréscimo do percentil para a estatura, apesar do tratamento com HC. Neste grupo, os doentes que atingiram a estatura final apresentaram as maiores diferenças em relação à estatura-alvo, com uma perda de 6,5 a 11,5 cm.

A puberdade precoce central constituiu um factor adicional de impacto negativo no crescimento dos doentes submetidos a RT cranioespinhal prévia. Apesar do tratamento com HC e análogo de LHRH, estes doentes apresentaram a maior perda (10 e 11,5 cm) em relação ao seu potencial genético de crescimento. Quanto aos restantes doentes com puberdade precoce central, submetidos a RT craniana, estes encontram-se em tratamento com HC e apresentam na última avaliação estatura a evoluir no percentil 50, o que pode antecipar melhores resultados em relação ao grupo submetido a RT cranioespinhal.

Quanto às limitações deste estudo, salientam-se a dimensão e a heterogeneidade da amostra.

Neste Hospital Universitário de Nível III, a Unidade de Hemato-Oncologia Pediátrica é uma referência no tratamento de tumores do SNC e o tratamento com HC tem sido utilizado na Unidade de Endocrinologia Pediátrica desde 1980. Portanto, o facto de, até à data, apenas 25 doentes com passado oncológico terem sido submetidos a tratamento com HC, realça a importância do seguimento multidisciplinar destes doentes, o que *per se* poderia justificar a relevância deste estudo, no sentido da melhoria dos cuidados prestados a um grupo populacional que tem vindo a aumentar a par do incremento das taxas de cura.

Para além de pequena, esta amostra é heterogénea

quanto às idades de diagnóstico oncológico e quanto aos diagnósticos histológicos e modalidades de tratamento oncológico utilizadas. Tal como na maioria dos estudos retrospectivos, houve limitações na obtenção de alguns dados que importaria analisar. Para além da exclusão de três doentes por insuficiência dos registos disponíveis, não foi possível obter, de forma consistente, informação relativa a alguns parâmetros, dos quais os autores salientam: esquema e dose de RT, regime de QT (nomeadamente quanto à utilização de agentes alquilantes) e idade óssea (em particular no início do tratamento com HC).

A magnitude da lesão do eixo hipotálamo-hipofisário (EHH) induzida pela radioterapia craniana depende da dose total de radiação aplicada no EHH, do esquema de RT e do tempo de seguimento. O eixo da HC é o mais vulnerável à radiação, podendo ocorrer défice isolado de HC para doses inferiores a 30 Gy⁸. A RT cranioespinal ao lesar as placas de crescimento epifisárias da coluna vertebral, resulta num menor crescimento do segmento superior, o que leva à perda média adicional de 6 cm da estatura final, sendo que nestes casos a eficácia da HC é limitada⁵⁻⁹. Tem sido ainda admitida a hipótese de ocorrer lesão concomitante das placas de crescimento vertebrais pelos agentes quimioterápicos⁴⁻⁶.

A puberdade precoce tem sido descrita como uma consequência da lesão do EHH induzida pela radiação, com maior susceptibilidade no sexo feminino⁵. Quando associada a défice de HC afecta marcadamente a estatura final atingida^{4,10-11}.

CONCLUSÃO

Os autores realçam a necessidade de seguimento multidisciplinar a longo prazo dos sobreviventes pediátricos de doença oncológica, contemplando a avaliação endocrinológica dentro da janela de oportunidades para a decisão sobre esta terapêutica. A criação de um registo nacional dos dados de seguimento destes doentes poderia contribuir para o estudo de outros efeitos secundários a longo prazo, decorrentes não só das modalidades de tratamento oncológico utilizadas mas também do tratamento das suas complicações.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Carla Araújo pela colaboração no tratamento estatístico dos dados.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. VAN DEN BOS C, HEINEN RC, SUKEL M, VAN DER PAL HJH, GEENEN MM: Screening for late effects in survivors of childhood cancer: growth hormone deficiency from a pediatric oncologist's point of view. *Growth Hormone & IGF Research* 2004; 14: S125-8
2. ARMSTRONG GT: Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *European Journal of Pediatric Neurology* 2010; 14: 298-303
3. JOHNSTON WT, LIGHTFOOT TJ, SIMPSON J, ROMAN E: Childhood cancer survival: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Cancer Epidemiology* 2010; 34: 659-66
4. MEACHAM L: Endocrine late effects of childhood cancer therapy. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003; 33: 217-42
5. DILLER L, CHOW EJ, GURNEY JG, HUDSON MM, KADINLOTTICK NS, KAWASHIMA TI et al: Chronic disease in the childhood cancer survivor study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 2009; 27(14): 2339-55
6. TOOGOOD AA: Endocrine consequences of brain irradiation. *Growth Hormone & IGF Research* 2004; 14: S118-24
7. KATZ JR, BARREILLE P, LEVITT G, STANHOPE R: Growth hormone and segmental growth in survivors of head and neck embryonal rhabdomyosarcoma. *Arch Dis Child* 2001; 84: 436-9
8. DARZY KH, SHALET SM: Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary* 2009; 12: 40-50
9. CLARSON CL, DEL MAESTRO RF: Growth failure after treatment of pediatric brain tumors. *Pediatrics* 1999; 103: E37
10. MULDER RL, KREMER LCM, VAN SANTEN HM, KET JL, VAN TROTSBURG ASP, KONING CCE et al: Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 2009; 35: 606-32
11. REULEN RC, WINTER DL, FROBISHER C et al: Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA* 2010; 304 (2): 172-9