

Nazorg voor volwassenen die als kind kanker hebben gehad: de rol van de huisarts

Ria Blaauwbroek, Aleida Postma, Willem Kamps, Betty Meyboom-de Jong

Inleiding

In Nederland krijgen jaarlijks circa 450 à 500 kinderen jonger dan 18 jaar een vorm van kanker, in de helft van de gevallen acute lymfatische leukemie (ALL) of een hersentumor. Sinds de jaren zestig zijn de overlevingskansen gestegen van nog geen 25% tot ongeveer 75%.¹ Langzamerhand echter wordt duidelijk dat dit succes een tol eist. De ziekte zelf, maar ook de behandeling heeft gevolgen die zich soms pas veel later, op volwassen leeftijd, manifesteren. Met het gestaag toenemende aantal overlevenden zal ook de huisarts steeds vaker geconfronteerd worden met deze zogeheten 'late effecten': in 2010 zal, volgens een schatting van Bleyer, 1 op de 250 personen tussen de 15 en 45 jaar een overlevende van kinderkanker zijn.² Huisartsen die deze patiënten op het spreekuur krijgen, moeten zich realiseren dat late effecten van de vroegere behandeling een rol kunnen spelen bij de gepresenteerde klachten.

Ten minste tweederde van de volwassenen die als kind kanker gehad hebben, krijgt te maken met late effecten. Deze vaak irreversibele effecten kunnen variëren van mild tot ernstig of zelfs levensbedreigend.³⁻⁵ Tegenwoordig luidt het advies van kinderoncologen wereldwijd om de noodzakelijke controles langdurig, soms zelfs levenslang, voort te zetten.⁶ Dat is niet alleen nodig om late effecten vroegtijdig te kunnen opsporen en behandelen, maar ook om ze te registreren en kennis te vergaren zodat men de behandelingsprotocollen kan aanpassen. Toch blijkt dat lang niet alle overlevenden van kinderkanker langdurig gevolgd worden.

In Nederland hebben de Nederlandse kinderoncologische centra, vertegenwoordigd in de werkgroep Late Effecten Registratie

(LATER) van de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION), besloten een gezamenlijke registratie van gevonden late effecten op te zetten en richtlijnen te ontwikkelen voor de follow-up.^{7,8} Ze hebben ook een website voor overlevenden van kinderkanker opgezet, die een overzicht geeft van de mogelijk te verwachten gezondheidsproblemen (<http://later.skion.nl>). De groep heeft conceptrichtlijnen ontwikkeld die ervan uitgaan dat vroege opsporing van asymptomatische late effecten van behandeling alleen zin heeft als dat leidt tot interventie. Dat de kinderoncoloog de aangewezen persoon is om *kinderen* te controleren die kanker hebben overleefd, daarover is men het eens. Maar onduidelijk is nog wie het best de follow-up kan uitvoeren wanneer de overlevenden *volwassen* zijn geworden. In dit artikel gaan wij achtereenvolgens in op de late effecten, de noodzaak van follow-up en de rol van de huisarts. Daarna volgen enkele aanbevelingen voor de toekomst.

Late effecten

De late effecten die optreden bij patiënten die genezen zijn van kinderkanker kunnen het gevolg zijn van de ziekte zelf of van de behandeling. Directe gevolgen van de ziekte ziet men bij bijvoorbeeld hersentumoren die door hun lokalisatie schade toebrengen aan hersenweefsel, wat onder andere epilepsie tot gevolg kan hebben. Meestal echter worden de late effecten veroorzaakt door radio- en/of chemotherapie. *Tabel 1* geeft een overzicht van de late effecten van radiotherapie, die zeer divers zijn, afhankelijk van onder andere de bestraalde lichaamsregio, de bestralingsdosis en vooral de leeftijd van de patiënt (vaak: hoe jonger hoe ernstiger). *Tabel 2* geeft een kort overzicht van de late effecten van cytostatica.

Sommige behandelingen hebben niet alleen lichamelijke maar ook cognitieve gevolgen. Blijvende cognitieve defecten komen vooral voor na bestraling van de schedel. Hoe jonger de patiënt en hoe hoger de dosering, hoe groter de kans dat het cognitieve en maatschappelijke functioneren aangetast raakt. Vooral patiënten die een schedelbestraling hebben gehad vanwege een kwaadaardige hersentumor of een acute lymfatische leukemie zien zich op volwassen leeftijd geconfronteerd met veel en soms ernstige beperkingen. Deze patiënten hebben ook het vaakst psychische klachten. Aangezien een substantieel deel van hen nog niet in een regulier follow-upprogramma van een kinderoncologisch centrum zit, zullen juist zij zich als zij eenmaal volwassen zijn vaak in eerste instantie tot de huisarts wenden. Naast de lichamelijke klachten kan dan een heel scala van problemen aan de orde komen: vermoeidheid, overgewicht, geen rijbewijs kunnen halen, geen werk, een laag inkomen, niet zelfstandig kunnen wonen, geen partner hebben en weinig sociale activiteiten of contacten met leeftijd-

Samenvatting

Blaauwbroek R, Postma A, Kamps WA, Meyboom-de Jong B. Nazorg voor volwassenen die als kind kanker hebben gehad. De rol van de huisarts. *Huisarts Wet* 2009;52(9):430-3.

Vijfenzeventig procent van de kinderen die momenteel behandeld worden wegens kanker zal langer dan vijf jaar na de diagnose nog in leven zijn, en velen van hen zullen genezen. Dit op zichzelf verheugende feit heeft echter een keerzijde: veel overlevenden krijgen later – soms pas vele jaren later – gezondheidsproblemen en/of psychosociale problemen. Het is belangrijk dat men deze zogeheten 'late effecten' zo vroeg mogelijk opspoorst en behandelt. Kinderoncologen vinden het dan ook noodzakelijk dat overlevenden van kinderkanker langdurig, tot zelfs levenslang, onder controle blijven. Huisartsen kunnen daarbij een belangrijke rol vervullen.

De kern

- ▶ Door de sterk verbeterde overleving van kinderkanker groeit het aantal volwassenen die als kind kanker gehad hebben. Minstens tweederde van hen ondervindt later gevolgen van de ziekte of de behandeling. Deze 'late effecten' zijn soms ernstig.
- ▶ Huisartsen zullen steeds meer van dergelijke patiënten tegenkomen in hun praktijk en moeten zich ervan bewust zijn dat bepaalde klachten verband kunnen houden met een vroegere kankerbehandeling.
- ▶ Kinderoncologen vinden levenslange follow-up eigenlijk noodzakelijk om de late effecten zo vroeg mogelijk te kunnen behandelen, maar zijn niet in de positie om de patiënt te blijven controleren wanneer die eenmaal volwassen is. Hier zou de huisarts een rol kunnen vervullen.

genoten. De huisarts moet bij deze patiënten dus niet alleen alert zijn op late effecten van de vroegere behandeling in de zin van hormonale problemen (groeihormoondeficiëntie) of tweede tumoren (meningeomen, basocellulair carcinoom), maar ook op een eventuele depressie of angststoornis, omdat deze patiënten sneller in een sociaal isolement terecht komen.⁹

Bepaalde kankerbehandelingen zijn schadelijk voor de vruchtbaarheid, zowel bij de vrouw als bij de man. Soms blijkt dit al vroeg door een verlate puberteit of uitblijvende menstruatie. Bestraling van het kleine bekken kan later problemen geven rond zwangerschap en bevalling, zoals miskraam, vroeggeboorte of een te klein kind.¹⁰ Bij vrouwen die als kind antracyclines of een thoraxbestraling hebben gekregen, kan het verstandig zijn om tijdens zwangerschappen een echocardiografie te laten verrichten. Kinderen van iemand die voor kinderkanker is behandeld, hebben geen extra risico op aangeboren of erfelijke afwijkingen, en ook geen grotere kans om kanker te krijgen behalve als het om een erfelijke vorm van kinderkanker ging, zoals retinoblastoom.¹¹

Cardiovasculaire problemen

Antracyclines zijn buitengewoon effectieve cytostatica en worden dan ook op grote schaal toegepast bij zowel kinderen als volwassenen. Berucht is echter hun toxische effect op het hartspierweefsel: nog jaren na de behandeling kan er cardiomyopathie ontstaan.¹² In ernstige gevallen presenteren deze patiënten zich met klinisch hartfalen, maar veel vaker komen de problemen tot uiting als een subklinische cardiomyopathie: op het echocardiogram zijn wel afwijkingen te zien, maar de patiënt heeft geen klachten. In de literatuur vindt men incidenties tot 60% voor deze subklinische cardiomyopathieën.¹³ Risicofactoren zijn een hogere cumulatieve dosis, leeftijd jonger dan 4 jaar ten tijde van de behandeling, vrouwelijk geslacht en gelijktijdige bestraling van het mediastinum. Omdat een subklinische cardiomyopathie in de loop van de tijd kan verergeren, moet men deze patiënten langdurig echografisch volgen. Het is zelfs te overwegen hen al in een vroeg stadium te behandelen met ACE-remmers, naar analogie van de behandeling van hartfalen bij ouderen.¹⁴ In het licht van al deze feiten lijkt het zinvol om alle patiënten die ooit een

Tabel 1 Meest voorkomende late effecten na radiotherapie op de kinderleeftijd

Lokalisatie	Effect
<i>Schedel</i>	verminderde haargroei cataract neuro-endocriene deficiënties meningeomen
<i>Gezicht, hals</i>	cognitieve defecten achterblijvende groei (cosmetisch) trismus, droge mond cariës, onderontwikkelde gebits-elementen schildklierafwijkingen (hypo- of hyperthyreoïdie, benigne en maligne noduli)
<i>Thorax</i>	onderontwikkeling longfibrose cardiale pathologie (cardiomyopathie, 'pericarditis', coronaire sclerose, waardoor vroegtijdig hartinfarct)
<i>Buik</i>	mammacarcinoom onderontwikkeling nierfunctieverlies en hypertensie chronische enteritis met resorptiestoornissen
<i>Bekken</i>	levercirrose gonadale uitval blaasfibrose fibrose van de uterus met partus prematurus
<i>Extremiteten</i>	heupkopnecrose onderontwikkeling contracturen

Tabel 2 Orgaanspecifieke late effecten na chemotherapie op de kinderleeftijd

Cytostaticum	Effect
<i>Alkylerende stoffen</i> (mitoxine, cyclofosfamide, ifosfamide)	hemorragische cystitis met blaasfibrose sub- of infertiliteit tweede maligniteit tubulaire nierfunctiestoornissen (ifosfamide)
<i>Antracyclines</i> (doxorubicine, daunorubicine)	cardiomyopathie
<i>Bleomycine</i>	longfibrose
<i>Busulfan</i>	verminderde haargroei longfibrose gonadale insufficiëntie
<i>Cisplatine</i>	tubulaire en glomerulaire nierfunctiestoornissen perceptiedoorheid
<i>Vincristine</i>	polyneuropathie

behandeling met antracyclines hebben ondergaan periodiek te screenen met een hartecho.

Bestraling van het mediastinum is schadelijk voor het hart (klepgebreken), maar vooral ook voor de coronaria. Hartinfarcten komen vaak onverwacht en zijn dramatisch voor de patiënt en diens omgeving, temeer omdat de relatief jonge leeftijd van deze patiënten ook de arts vaak op het verkeerde been zet. Bij patiënten die vanwege de ziekte van Hodgkin meer dan 30 Gy mediastinale bestraling hadden gekregen, is de cumulatieve incidentie van ischemische hartziekten na 20 tot 25 jaar 21,2% (95%-BI 15-30%).¹⁵ Aangetoonde coronariopathologie is dan ook een dwingende indicatie om bijkomende risicofactoren zoals overgewicht, abnormaal lipidspectrum en roken aan te pakken.

Tweede tumoren

Radio- en chemotherapie beschadigen het DNA van gezond weefsel. Deze schade kan op langere termijn tot nieuwe vormen van

kanker leiden, zoals leukemie, borstkanker, longkanker, maag- en darmkanker. Dit risico is na een behandeling voor kinderkanker drie- tot tienmaal verhoogd en neemt toe in de tijd.¹⁶ Het is van groot belang dat huisartsen zich dit realiseren als zij een overlevende van kinderkanker te zien krijgen. De huisarts moet niet alleen alert zijn bij klachten, maar kan ook specifiek screenen en leefstijladviezen geven zoals niet roken, geen overmatige blootstelling aan zonlicht enzovoort.

De meest voorkomende met radiotherapie geassocieerde tweede tumoren zijn borstkanker bij vrouwen na thoraxbestraling, schildkliercarcinoom na halsbestraling, diverse soorten huidkanker, bot- en wekedelentumoren en hersentumoren. Borstkanker is de meest voorkomende tweede maligniteit: het risico is na mediastinale radiotherapie sterk verhoogd. Bij 12 tot 20% van de vrouwen die als kind bestraald zijn op de thorax wordt op de leeftijd van 45 jaar borstkanker gediagnosticeerd,¹⁷ dat is ongeveer even vaak als bij vrouwen met een aangetoonde mutatie in BRCA1 of BRCA2. Men raadt daarom aan om vrouwen die als kind een thoraxbestraling gehad hebben vanaf het vijftiengste levensjaar te screenen, of vanaf acht jaar na de diagnose wanneer zij 18 jaar of ouder waren tijdens de bestraling.¹⁸ Van de secundaire schildkliercarcinomen is 75 tot 90% een goed te genezen papillair of folliculair carcinoom. In het bestraalde gebied komen diverse vormen van huidkanker, zoals melanomen, basaalcel- en plaveiselcelcarcinomen, vaker voor. Bot- en wekedelentumoren ontstaan vaak relatief kort na de behandeling; hier lijkt naast de stralingsdosis ook genetische predispositie een rol te spelen. Secundaire hersentumoren komen vaker voor bij patiënten die bestraald zijn voor een primaire hersentumor, maar ook na een (profylactische) schedelbestraling voor acute lymfatische leukemie. Vaak zijn deze secundaire hersentumoren benigne, maar meningeomen bijvoorbeeld kunnen toch ernstige morbiditeit veroorzaken.

Diverse chemotherapeutica, met name alkylerende middelen en etoposide, zijn gerelateerd aan het optreden van secundaire leukemieën, bot- en wekedelentumoren. Risicofactoren zijn vrouwelijk geslacht, langere tijd na diagnose en jongere leeftijd bij diagnose.

Hoe de follow-up te organiseren?

In de kinderoncologie was het lange tijd gebruikelijk patiënten uit controle te ontslaan na een ziektevrije periode van ongeveer tien jaar. Inmiddels luidt het advies deze patiënten levenslang te blijven volgen, want om de morbiditeit van later optredende complicaties binnen de perken te houden moeten behandelbare aandoeningen in een zo vroeg mogelijk, liefst subklinisch, stadium ontdekt worden. De kinderoncologische centra hebben daarom speciale poliklinieken voor langetermijnfollow-up in het leven geroepen, die gespecialiseerde zorg bieden bij late effecten, nog niet bekende late effecten proberen op te sporen en patiënten zo nodig doorverwijzen voor een behandeling. Overlevenden van kinderkanker kunnen er ook informatie krijgen over de gezondheidsrisico's die hun vroegere behandeling met zich meebrengt, en leefstijladviezen (roken, alcohol, lichaamsbeweging, voeding).

De kinderoncologische centra zijn op zoek naar oplossingen om ook volwassen overlevenden de benodigde zorg te kunnen bieden. Sommige centra kiezen voor samenwerking met een algemeen internist of een medisch oncoloog. Een nadeel is echter dat de patiënt dan steeds moet terugkomen naar het centrum, ook op momenten dat er geen klachten zijn. Niet alleen de reistijd is een bezwaar, maar het kan ook problemen opleveren bij het aanvragen van een hypotheek of levensverzekering. Bij sommige patiënten roept een bezoek aan de plaats waar vroeger zoveel gebeurd is negatieve emoties op. En de almaar uitdijende groep overlevenden zal te zijner tijd een capaciteitsprobleem opleveren in de centra. Om deze redenen ligt het voor de hand de hulp van de huisarts in te roepen voor een deel van de vervolgcontroles.

De kinderoncologen van de Polikliniek Late Effecten Kinderoncologie (PLEK) van het Universitair Medisch Centrum Groningen hebben een enquête gehouden om te inventariseren hoe huisartsen tegenover een dergelijke samenwerking staan. Welke behoeften hebben zij, en welke bedenkingen? Aan 358 huisartsen uit Noord-Nederland die een nascholing hadden gevolgd over late effecten in de kinderoncologie, legden wij een vragenlijst voor. Wij ontvingen 233 (65%) lijsten ingevuld retour.¹⁹ Van de respondenten bleek 97% bereid tot transmurale samenwerking met kinderoncologen. De belangrijkste vereisten waren de beschikbaarheid van richtlijnen (64%), voldoende informatie over de medische voorgeschiedenis (37%) en korte overleglijnen (45%). De belangrijkste barrières waren werkbelasting (16%), gebrek aan kennis (15%) en gebrek aan communicatie (13%). Ruim 64% vond dat deelnemen aan langetermijncontroles voor volwassen overlevenden van kinderkanker tot het normale takenpakket van de huisarts behoort.

Onderzoek

Vervolgens gingen wij in een drie jaar durend onderzoek na of een dergelijk samenwerkingsmodel haalbaar was, in die zin dat late effecten adequaat opgespoord en geregistreerd werden en zowel huisartsen als patiënten er tevreden over waren.²⁰ De deelnemende patiënten bezochten in jaar 1 en in jaar 3 de PLEK-poli voor een consult met een coördinerend huisarts, verbonden aan de afdeling Kinderoncologie. In het tussenliggende jaar verrichtte hun eigen huisarts de controle. Voorafgaand aan deze controle informeerde de coördinerende huisarts van de PLEK-poli de eigen huisarts over de mogelijke gezondheidsrisico's van de betreffende patiënt en over de richtlijnen voor follow-up in dit specifieke geval. Er namen 115 huisartsen deel aan het onderzoek, en 103 (90%) van hen stuurden informatie over de controle en de testresultaten terug aan de PLEK-poli. Aan het einde van de onderzoeksperiode vroegen wij patiënten en huisartsen naar hun tevredenheid. Van de 101 patiënten die de vragenlijst terugstuurden waren er 89 (89%) tevreden, van de 115 huisartsen waren er 94 (82%) tevreden. Het onderzochte transmurale samenwerkingsmodel van huisartsen en kinderoncologen voor de langetermijncontroles van volwassen overlevenden van kinderkanker lijkt dus uitvoerbaar.

Toekomstige ontwikkelingen

Niet iedere volwassene die als kind kanker gehad heeft, kan en hoeft in een specialistische setting te worden gecontroleerd. In navolging van Wallace kan men verschillende risicogroepen onderscheiden.²¹ Patiënten met het grootste risico op late effecten zouden idealiter moeten worden gecontroleerd door een multidisciplinair expertisecentrum, waar een team van specialisten de noodzakelijke zorg levert. Patiënten met een minder groot risico zouden terecht moeten kunnen bij de huisarts, die ondersteuning krijgt vanuit het expertisecentrum.

De belangrijkste suggestie die de huisartsen in onze onderzoeken deden, was om informatie elektronisch uit te wisselen. In een vervolproject dat wij uitvoeren met opnieuw honderd patiënten die na tien jaar uit controle ontslagen zijn en niet in langdurige follow-up zijn opgenomen, verloopt alle informatievoorziening via een besloten website voor huisartsen en patiënten.

Niet alleen mensen die als kind kanker hebben gehad, maar ook patiënten die als (jong)volwassene genezen zijn van bijvoorbeeld een mammacarcinoom of een testiscarcinoom, hebben een verhoogd risico op late effecten. Voor deze groepen staat de langetermijnfollow-up nog in de kinderschoenen, en ook voor hen zou de huisarts een rol kunnen spelen in de vroege opsporing en behandeling van de late effecten.

Literatuur

- 1 Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al, editors. SEER Cancer Statistics Review; 1973-1998. Bethesda (MD): National Cancer Institute, 2001.
- 2 Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J Clin* 1990;40:355-67.
- 3 Friedman DL, Meadows AT. Late effects of childhood cancer therapy. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:1083-106.
- 4 Blaauwbroek R, Groenier KH, Kamps WA, Meyboom-de Jong B, Postma A. Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life-long follow-up. *Ann Oncol* 2007;18:1898-902.
- 5 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.
- 6 Meadows AT, Black B, Nesbit ME Jr, Strong LC, Nicholson HS, Green DM, et al. Long-term survival: Clinical care, research, and education. *Cancer* 1993;71:3213-5.
- 7 Jaspers MW, Caron H, Behrendt H, Van den Bos C, Bakker P, Van Leeuwen. The development of a new information model for a pediatric cancer registry on late treatment sequelae in The Netherlands. *Stud Health Technol Inform* 2000;77:895-9.
- 8 Jaspers MW, Van den Bos C, Heinen RC, Bakker PJ, Geenen MM, Kremer LC, et al. Development of a national protocol to screen Dutch cancer survivors on late cancer treatment effects. *Int J Med Inform* 2007;76:297-305.
- 9 Kingma A, Blaauwbroek R. Blijvende neuropsychologische schade na behandeling wegens leukemie of een hersentumor. *Bijblijven* 2006;22:19-27.

Abstract

Blaauwbroek R, Postma A, Kamps WA, Meyboom-de Jong B. Care for adult survivors of childhood cancer. *Huisarts Wet* 2009;52(9):430-3.

Seventy-five percent of children currently being treated for cancer will be alive five years after diagnosis and many will be cured. However, many of these survivors have medical or psychosocial problems in the long term, often many years later. It is important that these so-called 'late effects' are detected and treated as soon as possible. Indeed, paediatric oncologists consider it essential that childhood cancer survivors be followed up long term and even for the rest of their lives. General practitioners may have an important role in this long-term follow-up.

- 10 Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruyman FB, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1070-80.
- 11 Nagarajan R, Robison LL. Pregnancy outcomes in survivors of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;72-6.
- 12 Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998;25:72-85.
- 13 Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808-15.
- 14 Silber JH. Role of afterload reduction in the prevention of late anthracycline cardiomyopathy. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:607-13.
- 15 Reinders JG, Heijmen BJ, Olofsen-van Acht MJ, Van Putten WL, Levensdag PC. Ischemic heart disease after mantlefield irradiation for Hodgkin's disease in long-term follow-up. *Radiother Oncol* 1999;51:35-42.
- 16 Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: Findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:2356-62.
- 17 Oeffinger KC, Ford JS, Moskowitz CS, Diller LR, Hudson MM, Chou JF, et al. Breast cancer surveillance practices among women previously treated with chest radiation for a childhood cancer. *JAMA* 2009;301:404-14.
- 18 Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: Report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4386-94.
- 19 Blaauwbroek R, Zwart N, Bouma M, Meyboom-de Jong B, Kamps WA, Postma A. The willingness of general practitioners to be involved in the follow-up of adult survivors of childhood cancer. *J Cancer Surv* 2007;1:292-7.
- 20 Blaauwbroek R, Tuinier W, Meyboom-de Jong B, Kamps WA, Postma A. Shared care by paediatric oncologists and family doctors for long-term follow-up of adult childhood cancer survivors: A pilot study. *Lancet Oncol* 2008;9:232-8.
- 21 Wallace WH, Blacklay A, Eiser C, Davies H, Hawkins M, Levitt GA, et al. Developing strategies for long term follow up of survivors of childhood cancer. *BMJ* 2001;323:271-4.