·综　述·

儿童癌症成年幸存者远期并发症研究进展*

董正娇[1], 冯林森[2]

【摘　要】随着医疗及护理技术的发展, 儿童癌症治愈率增加, 患者总生存期明显延长。由于未成年期抗肿瘤治疗的毒副作用, 导致长期存活的成年幸存者面临着心血管系统、肺部、中枢神经系统、内分泌系统、生殖系统等多系统的远期并发症, 并且导致继发性肿瘤的发生率明显增加, 严重影响幸存者的长期预后。目前, 国内对儿童癌症成年幸存者的远期并发症研究较少。本研究旨在阐述该领域研究进展, 为儿童癌症远期并发症的干预与预防提供参考依据。

【关键词】儿童癌症; 成年幸存者; 远期并发症

中图分类号:R 730.6　**文献标志码:**A　**文章编号:**1001-0580(2019)04-0487-05　**DOI:**10.11847/zgggws1121914

Long-term complications in adult survivors of childhood cancer: a review

DONG Zheng-jiao*,　FENG Lin-sen (*School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan Province* 650500, China)

【**Abstract**】With the progress in treatment and nursing technology, the clinical cure rate of childhood cancer is increasing year by year and the overall survival is also prolonged significantly. However anticancer strategies can lead to long-term multiple system complications due to toxic side-effects, including cardiovascular system, lung, central nervous system, endocrine system and reproductive system, and can lead to subsequent neoplasms. Researches on long-term complications in adult survivors of childhood cancer is not enough in China. The review highlights recent advances in the fields which could provide a theoretical basis for future intervention and prevention.

【**Key words**】childhood cancer; adult survivor; long-term complication

近几十年来, 随着儿童癌症治疗与护理技术的发展, 儿童癌症长期存活率不断提高, 儿童白血病患者的 5 年存活率可达 88 %, 其他儿童癌症患者 5 年长期存活率至少可达 92 %, 这意味着成年的儿童癌症幸存者数量逐渐增加, 治愈已经成为大多数儿童癌症的治疗目标[1]。患者长期存活率的提高意义重大, 但成绩的背后暗藏着巨大的代价, 患者在接受手术、放疗、化疗等根治性治疗之后, 即将承受着治疗带来的长期不良反应, 一部分不良反应在治疗后即行产生并长期存在, 另一部分则有较长的潜伏期, 在治疗完成后多年才逐渐显现, 绝大多数儿童癌症成年幸存者年龄超过 40 岁时至少合并 1 种与治疗相关的慢性并发症, 严重影响幸存者生命质量[2]。目前, 国内学者对儿童癌症成年幸存者的远期并发症关注不足。本研究旨在阐述近年来国外成年幸存者远期并发症的研究现状, 为今后儿童癌症远期并发症的干预与预防提供参考依据。

1　心血管系统远期并发症

英国一项以人群为基础的队列研究纳入了 1940—2006 年的 34 489 名儿童癌症长期幸存者, 共有 181 名幸存者死于心脏病, 心源性死亡的累积死亡率为 5.0 %, 累积死亡率最高的 2 种原发肿瘤分别为霍奇金淋巴瘤和肾母细胞瘤; 幸存者发生缺血性心脏病及心肌病/心力衰竭死亡的发生风险分别是预期的 2.5 倍及 5.9 倍, 当幸存者年龄 > 60 岁后, 心脏病及其他循环疾病的死亡率分别占 22 % 和 15 %[3]。建议采取行动防止幸存者中过高的死亡率和发病率, 50 岁后应该集中精力在开展心脏病的预防、监测和管理。

心血管系统远期并发症的主要诱因包括蒽环类药物及胸部放疗史等两方面。横断面研究发现, 对于 10 余年前接受潜在心脏毒性治疗的儿童期癌症幸存者, 合并心脏病的主要危险因素为蒽环类药物暴露剂量 ≥ 250 mg/m^2 或心脏射线暴露, 幸存者心脏瓣膜返流或狭窄、心肌病、心律失常、冠心病患病率分别为 28.0 %、7.4 %、4.4 % 及 3.8 %, 上述合并症多隐匿发生, 在随访体检中发现, 绝大多数患者并无任何症状。由此可见, 临床上应当重视幸存者的亚临床心血管疾病的筛查[4]。此外, 曾接受蒽环类药物化疗或胸部定向放疗的幸存者, 发生严重心脏病的风险也更高, 尤其当这部分幸存者合并高血

* **基金项目:**云南省哲学社会科学规划项目(QN2018018); 云南省教育厅科学研究基金项目(2018JS259); 中国临床肿瘤学会(CSCO) — 豪森肿瘤研究基金项目(Y – H2017 – 075)

作者单位:1. 昆明医科大学公共卫生学院, 云南 昆明 650500; 2. 昆明医科大学第六附属医院暨云南省玉溪市人民医院

作者简介:董正娇(1994 –), 女, 云南保山人, 硕士研究生, 研究方向: 儿少卫生与妇幼保健学。

通信作者:冯林森, E-mail: since52@163.com

数字出版日期: 2019 - 02 - 22 19:57

数字出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20190222.1957.002.html

压时，冠心病、心力衰竭、心瓣膜病、心律失常的发生率显著增加[5]。也有研究认为，除胸部放疗以外，颅脑放疗也可能导致长期心脏毒性，颅脑放疗可能导致脑垂体功能障碍，降低胰岛素样生长因子水平，减弱左心室收缩及舒张功能、缩小心脏容积[6]。

还有一项研究纳入了 1 187 名儿童霍奇金淋巴瘤成年幸存者，探讨治疗相关的严重心血管事件与运动强度的关系。研究发现，代谢当量（metabolic equivalent, MET）< 9 h/周的幸存者任何严重的心血管事件（包括冠脉疾病、心力衰竭、瓣膜置换）≥ 10 年的累积发生率均明显大于 MET ≥ 9 h/周的幸存者。多因素分析提示，当运动强度达到 MET ≥ 9 h/周时可以降低 51 % 的心血管不良事件风险[7]。可见，幸存者合理运动、形成良好的生活习惯，可以降低心血管远期并发症的发生。

2 肺部远期并发症

一项随访 35 年的研究发现，儿童期癌症成人幸存者肺部疾病的累积发病率为 21 %，其中排名从高到低的肺部疾病分别为肺炎（18 %）、胸壁畸形（4 %）、肺纤维化（3 %）和肺气肿（0.2 %），同时暴露于肺毒性药物和胸部放疗的幸存者，肺炎的累积发病率（23 %）最高[8]。当幸存者年龄达到 45 岁时，肺部疾病的累积发病率达 29.6 %，幸存者更容易出现慢性咳嗽、哮喘、肺纤维化、肺炎，也更需要进行吸氧治疗，肺部疾病标准化死亡比（standardized mortality ratio, SMR）达到 5.9，这可能与使用铂类药物、胸部放疗密切相关[9]。在潜在的肺毒性抗肿瘤治疗中，马法兰治疗史与幸存者罹患肺炎密切相关，胸外科手术则与胸壁畸形、肺纤维化密切相关，而在该研究中博来霉素、亚硝基脲与肺部远期并发症的相关性无明显统计学意义[8]。但另一项针对儿童期癌症成年幸存者肺功能检查（pulmonary function tests, PFT）的研究表明，超过半数暴露于博来霉素的幸存者，成年后可出现不同程度的阻塞性通气功能障碍、限制性通气功能障碍、过度充气、通气不均匀等异常肺功能，导致亚临床肺功能障碍[10]。随着时间推移，女性幸存者及接受过高剂量胸部放疗（> 20 Gy）的幸存者，肺弥散容量减少更加明显[11]。然而，目前临床上对接受过上述治疗的幸存者肺功能监测并不到位，需要提高对肺功能监测的重视程度，优化更新相关指南，保护、改善幸存者肺功能[12]。

3 神经系统远期并发症

中枢神经系统（central nervous system, CNS）远期并发症多见于儿童 CNS 肿瘤成人幸存者。与同胞兄弟姐妹相比，幸存者癫痫[风险比（hazard ratio, HR）= 12.7]、运动功能障碍（HR = 7.6）、听力损伤（HR = 18.4）的发生风险明显增加，幸存者确诊后 5 ~ 30 年间，癫痫累积发病率由 27 % 上升至 41 %，运动功能障碍由 21 % 上升至 35 %，听力损伤由 9 % 上升至 23 %，上述迟发性神经系统后遗症风险增加与肿瘤复发、脑膜瘤进展、脑卒中密切相关[13]。针对潜在的听力损伤风险，推荐采用耳毒性较小的放疗，以及更加谨慎地使用铂类化疗药物，可以减少幸存者的听力损伤[14]。

相较于器质性的损伤，儿童 CNS 肿瘤的成年幸存者还面临着严重的社会功能障碍。研究表明，约 50 % 的幸存者面临不同程度的社交困难，主要表现为社会功能调节缺陷、糟糕的同伴关系，这可能与颅内放射治疗密切相关，认知功能损伤介导着颅内放射治疗与社交功能的关系，颅内放疗的暴露剂量导致幸存者认知功能损伤，进而造成幸存者的社会功能缺陷，与同胞兄弟姐妹或其他实体瘤幸存者相比，CNS 幸存者更容易没有朋友或每周与朋友交流 < 1 次[15]。

4 内分泌系统远期并发症

随着时间的推移，儿童癌症成人幸存者内分泌系统疾病的发病率逐渐增加，暴露于高风险抗肿瘤治疗的幸存者甲状腺功能异常（包括原发性甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进）、甲状腺结节、甲状腺癌、生长激素缺乏症、促肾上腺皮质激素（adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH）缺乏症、肥胖、糖尿病及卵巢功能不全的发生风险均显著增加[16]。来自斯堪维尼亚半岛的研究认为，幸存者的糖尿病相对危险度从高到低依次为：肾母细胞瘤、白血病、中枢系统肿瘤、生殖细胞肿瘤、恶性骨肿瘤、霍奇金淋巴瘤，其中 2 型糖尿病风险显著高于 1 型糖尿病[17]。也有研究认为，恶性骨肿瘤的女性幸存者妊娠期糖尿病的风险可能更高（RR = 4.92）[18]。胰尾部的辐射暴露增加与幸存者糖尿病发生风险增加密切相关，尤其腹主动脉旁照射剂量 ≥ 36 Gy 的患者更为明显[19]。因此，有腹部放疗史的癌症幸存者应该加强糖尿病的筛查。还有研究认为，CNS 肿瘤幸存者更容易出现超重或肥胖，反之，神经母细胞瘤和软组织肉瘤幸存者较少合并超重或肥胖，≥ 20 Gy 的颅内放疗剂量与超重或肥胖紧密相关[20]。

5 对生育能力的远期影响

女性儿童期癌症患者接受抗肿瘤治疗可能增加成年后不孕、流产发生率。与同胞姐妹相比，儿童期癌症的女性幸存者更容易在 40 岁前出现非手术性过早绝经（nonsurgical premature menopause, NSPM），其独立危险因素包括甲基苄肼暴露剂量 ≥ 4 000 mg/m^2、任何剂量的卵巢辐射（ovarian radiation, OvRT）、接受造

血干细胞移植术（hematopoietic stem cell transplantation, HSCT），合并 NSPM 者的既往妊娠率与活产率均低于未合并 NSPM 者[21]。还有研究发现，宫颈辐射暴露 > 2.5 Gy 且有吸烟史女性幸存者流产风险显著增加[22]。对于成年的女性儿童期癌症幸存者，有下腹部放疗史不仅大大增加怀孕后早产及低体重儿的风险[18]，也大大增加妊娠期合并症的发生率。与无下腹部放疗史的幸存者相比，有下腹部放疗史的肾母细胞瘤幸存者合并妊娠期高血压的风险是前者的 3.29 倍，有下腹部放疗史的所有肿瘤幸存者合并妊娠期糖尿病的风险是前者的 3.35 倍，而发生妊娠期贫血的风险是前者的 2.10 倍，而未接受下腹部放疗的幸存者妊娠及分娩并发症的风险同健康人群相近。儿童期放疗引起妊娠期高血压和妊娠期贫血风险增加的发病机制并不明确，可能与单侧肾切除、辐射引起的慢性肾小球损伤等因素相关[23]。

成年的男性儿童期癌症幸存者的不育发生率（46.0 %）也显著高于他们的同胞兄弟（17.5 %）（$P < 0.05$），其中不育危险因素包括烷化剂剂量分数（alkylating agent dose score, AAD）≥ 3、博莱霉素暴露史、睾丸辐射 ≥ 4 Gy、生殖器切除手术史[24]。

抗肿瘤治疗对幸存者生育功能的影响涉及医学、伦理学、心理学及社会学等多个领域，对幸存者及其家庭的负面影响巨大而深远。在儿童期癌症女性幸存者中，越关注生殖问题的幸存者，越容易出现中度至重度抑郁，大约 1/3 的受访者强烈担忧未来自己孩子的健康问题，1/4 的受访者强烈担忧自己是否能健康地抚养一个孩子[25]。因此，临床医生应当在治疗前充分告知患者监护人未来可能面临的生育问题，积极采取措施保留生育能力，并尽可能使用对生育功能影响小的治疗方案。

6 对性行为及性功能的远期影响

抗肿瘤治疗也可能导致成年男性幸存者远期的阴茎勃起功能障碍（erectile dysfunction, ED）。男性幸存者 ED 的患病率约为 12.3 %，而健康同胞兄弟仅为 4.2 %，相较健康同胞兄弟，幸存者 ED 发生风险比正常人增加 2.63 倍，其中年龄 > 40 岁的幸存者 ED 高风险因素包括前列腺手术（$RR = 6.56$）、高剂量睾丸照射（ ≥ 10 Gy）治疗（$RR = 3.55$）、脊髓或神经手术（$RR = 2.87$）、盆腔手术（$RR = 2.28$），幸存者因性功能障碍治疗频率为健康同胞兄弟的 2.73 倍，幸存者性生活频率明显小于健康兄弟[26]。性活跃的幸存者 ED 的独立危险因素还包括低睾酮水平（血清睾酮水平 < 250 ng/dL）。提示男性幸存者可能合并性腺功能减退。此外，男性幸存者 ED 还可能与自己对身体形象不满意存在双向关联，意味着幸存者 ED 的治疗需要医学治疗与心理咨询等多学科干预[27]。

前文提到抗肿瘤治疗可通过多种途径导致女性幸存者远期卵巢功能衰竭。卵巢功能衰竭可引起阴道干涩、平滑肌紧张、性交疼痛、阴道出血，在这部分幸存者中，未婚者、接受头部照射者、年纪较大者（31 ~ 53 岁）、较低收入者（< $20 000）的性欲望和性唤起程度最低。此外，这部分幸存者记忆力和注意力较健康的同胞姐妹明显减退，焦虑和紧张程度明显高于健康姐妹[28]。

针对 2 178 名成年的女性儿童期癌症幸存者的研究发现，当控制社会人口学变量后，相比健康女性，幸存者的性功能、性兴趣、性欲、性唤起、性满意度、性活动水平等均明显降低，而幸存者性功能减退的主要危险因素包括较高的年龄、较早的卵巢功能衰竭、头部放疗照射史、青春期确诊为癌症[28]。诊断为中枢系统癌症、无饮酒史者、周围消极同伴少的幸存者性行为也可能明显减少。良好的心理健康状况可以明显减少幸存者性生活过早的风险，并可以明显降低最后一次无保护性行为的风险，而接受高等教育可以降低幸存者多个性伴侣的风险[29]。由此可见，成年的儿童癌症幸存者性行为风险与癌症类型、诊断时间、心理健康状况、酒精使用及同伴的影响密切相关，综合考虑以上因素的影响，可以为将来减少青少年性行为风险提供有效的干预措施。

7 远期继发性肿瘤发生风险增加

儿童期癌症幸存者成年后罹患继发性肿瘤的风险较大。继发性实体瘤的发生风险与放疗呈剂量依赖性，烷化剂和蒽环类药物的使用也增加了除急性白血病、骨髓增生异常综合征以外的多种恶性实体瘤的发生风险[30]。幸存者确诊 30 年后，所有继发性肿瘤（subsequent neoplasms, SNs）的累积发病率为 20.5 %，其中继发恶性肿瘤（subsequent malignant neoplasms, SMNs）累积发病率为 7.9 %，非黑色素瘤性皮肤癌为 9.1 %，脑膜瘤为 3.1 %；超额危险度分析显示，霍奇金淋巴瘤、尤文氏肉瘤出现继发肿瘤的风险最高；女性幸存者、确诊时年龄较大、治疗年代较早、霍奇金淋巴瘤、接受过放疗等因素可以增加继发肿瘤的风险[31]。当 40 岁以后，幸存者 SNs 和 SMNs 的累积发病率分别为 34.6 % 和 16.3 %，幸存者 SMNs 的标准发病率（standardized incidence ratios, SIRs）是正常人的 2 倍，其中发生风险明显增高的 SMNs 包括乳腺癌（SIR = 5.5）、肾癌（SIR = 3.9）、软组织肉瘤（SIR = 2.6）、甲状腺癌（SIR = 1.9）。多因素分析显示，女性和放疗史是幸存 SMNs 的主要危险因素[32]。当幸存者 > 60 岁后，SNs 死亡率达到 31 %[3]，

放疗与继发乳腺癌的关系研究发现，幸存者接受胸部放疗 10 年后的乳腺癌发生风险明显升高；在月经初潮 1 年内接受放疗的幸存者乳腺癌风险也明显升高；绝经时间提前的幸存者，乳腺癌风险相应降低[33]。但有研究发现，脊髓放疗或与继发性乳腺癌无关。该研究对 363 名儿童急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）、髓母细胞瘤或原始神经外胚层肿瘤（primitive neuroectodermal tumor, PNET）幸存者进行了长期跟踪随访，发现接受不同剂量脊髓放疗的幸存者乳腺癌发生率无明显增加[34]。

癌症幸存者继发性肿瘤发生考虑为多基因突变介导，多基因风险评分（polygenic risk score, PRS）可根据幸存者的基因突变将继发性肿瘤的风险划分不同的等级，用于筛选继发性肿瘤的高危人群，幸存者 PRS 得分越高，继发性乳腺癌的发生率越高，且不依赖于胸部放疗或其他临床危险因素[35]。在携带癌症易感基因致病/可能致病性（pathogenic/likely pathogenic, P/LP）突变的幸存者中，接受过放疗者乳腺癌（$RR = 13.9$）和肉瘤（$RR = 10.6$）的发生率明显增加，而未接受放疗者所有类型 SNs（$RR = 4.7$）、乳腺癌（$RR = 7.7$）、非黑色素瘤性皮肤癌（$RR = 11.0$）、≥ 2 种组织学类型的 SNs（$RR = 18.6$）的发生率也明显增加。提示儿童癌症长期幸存者可通过遗传咨询、基因检测针对性预防 SNs 的发生[36]。

8 展 望

综上所述，儿童癌症逐渐被视为一种慢性疾病，目前国外多项大样本、长期随访的队列研究均显示儿童癌症幸存者在成年后可能存在与肿瘤治疗相关的远期并发症，并发症可累及心血管、呼吸、中枢神经、内分泌、生殖等多系统，并可能促进患者继发性肿瘤的发生，降低幸存者生命质量，最终增加幸存者的死亡率。临床上，早期发现和干预、促进健康相关行为可以降低远期并发症的发生风险，但是部分幸存者对正在或即将面临的健康风险并没有引起足够的重视，主要表现为对自己未来的健康问题并不关心[37]。针对这一系列的问题，在治疗前应该充分评估治疗对儿童癌症患者的长期影响，详尽告知患儿监护人治疗可能引起的远期并发症，并充分得到患方的理解与配合，选择更加适合儿童的治疗方案；应该加强临床医生对幸存者各系统功能的监测，对幸存者远期并发症进行风险评估，及时发现隐匿性并发症，及时采取适宜的干预措施；还应该加强幸存者的健康教育，合理运动、合理饮食，形成良好的生活习惯，积极预防、延缓治疗相关远期并发症的发生，提高幸存者远期生命质量，延长总生存期。

参考文献

[1] Mertens AC, Yong J, Dietz A, et al. Conditional survival in pediatric malignancies: analysis of data from the Childhood Cancer Survivor Study and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program[J]. Cancer, 2015, 121(7): 1108 – 1117.

[2] Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(1): 61 – 70.

[3] Fidler MM, Reulen RC, Henson KE, et al. Population-based long-term cardiac-specific mortality among 34 489 five-year survivors of childhood cancer in Great Britain[J]. Circulation, 2017, 135(10): 951 – 963.

[4] Mulrooney DA, Armstrong GT, Huang S, et al. Cardiac outcomes in adult survivors of childhood cancer exposed to cardiotoxic therapy: a cross-sectional study[J]. Ann Intern Med, 2016, 164(2): 93 – 101.

[5] Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(29): 3673 – 3680.

[6] Hummel YM, Hooimeijer HL, Zwart N, et al. Long-term cardiac abnormalities after cranial radiotherapy in childhood cancer survivors[J]. Acta Oncologica, 2015, 54(4): 515 – 521.

[7] Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(32): 3643 – 3650.

[8] Kasteler R, Weiss A, Schindler M, et al. Long-term pulmonary disease among Swiss childhood cancer survivors[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 65(4): e26749.

[9] Dietz AC, Chen Y, Yasui Y, et al. Risk and impact of pulmonary complications in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. Cancer, 2016, 122(23): 3687 – 3696.

[10] De A, Guryev I, Lariviere A, et al. Pulmonary function abnormalities in childhood cancer survivors treated with bleomycin[J]. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61(9): 1679 – 1684.

[11] Armenian SH, Landier W, Francisco L, et al. Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(14): 1592 – 600.

[12] Kasteler R, Kam LMH, Weiss A, et al. Monitoring pulmonary health in Swiss childhood cancer survivors[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(10): e27255.

[13] Wells EM, Ullrich NJ, Seidel K, et al. Longitudinal assessment of late-onset neurologic conditions in survivors of childhood central nervous system tumors: a Childhood Cancer Survivor Study report[J]. Neuro-Oncology, 2017, 20(1): 132 – 142.

[14] Weiss A, Sommer G, Kasteler R, et al. Long-term auditory complications after childhood cancer: a report from the Swiss Childhood Cancer Survivor Study[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(2): 364 – 373.

[15] Schulte F, Brinkman TM, Li C, et al. Social adjustment in adolescent survivors of pediatric central nervous system tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. Cancer, 2018, 24(17): 3596 – 3608.

[16] Mostoufimoab S, Seidel K, Leisenring WM, et al. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(27): 3240 – 3247.

[17] Holmqvist AS, Olsen JH, Andersen KK, et al. Adult life after childhood cancer in Scandinavia: diabetes mellitus following treatment for cancer in childhood[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(6): 1169 – 1175.

[18] Mueller BA, Chow EJ, Kamineni A, et al. Pregnancy outcomes in female childhood and adolescent cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2009, 163(10): 879 – 886.

[19] van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(29): 3257 – 3263.

[20] Belle FN, Weiss A, Schindler M, et al. Overweight in childhood cancer survivors: the Swiss Childhood Cancer Survivor Study[J]. Am J Clin Nutr, 2018, 107(1): 3 – 11.

[21] Levine JM, Whitton JA, Ginsberg JP, et al. Nonsurgical premature menopause and reproductive implications in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. Cancer, 2018, 124(5): 1044 – 1052.

[22] Gawade PL, Oeffinger KC, Sklar CA, et al. Lifestyle, distress, and pregnancy outcomes in the Childhood Cancer Survivor Study cohort[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(1): 47.e1 – e10.

[23] Reulen RC, Bright CJ, Winter DL, et al. Pregnancy and labor complications in female survivors of childhood cancer: The British Childhood Cancer Survivor Study[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109: 11.

[24] Wasilewski-Masker K, Seidel K D, Leisenring W, et al. Male infertility in long-term survivors of pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. J Cancer Surviv, 2014, 8(3): 437 – 447.

[25] Gorman JR, Su HI, Roberts SC, et al. Experiencing reproductive concerns as a female cancer survivor is associated with depression[J]. Cancer, 2015, 121(6): 935 – 942.

[26] Ritenour CW, Seidel KD, Leisenring W, et al. Erectile dysfunction in male survivors of childhood cancer – a report from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. J Sex Med, 2016, 13(6): 945 – 954.

[27] van Iersel L, Li Z, Chemaitilly W, et al. Erectile dysfunction in male survivors of childhood cancer[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(11): 1613 – 1616.

[28] Ford JS, Kawashima T, Whitton J, et al. Psychosexual functioning among adult female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(28): 3126 – 3136.

[29] Klosky JL, Foster RH, Li Z, et al. Risky sexual behavior in adolescent survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. Health Psychol, 2014, 33(8): 868 – 877.

[30] Turcotte LM, Neglia JP, Reulen RC, et al. Risk, risk factors, and surveillance of subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: a review[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(21): 2145 – 2152.

[31] Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(14): 1083 – 1095.

[32] Turcotte LM, Whitton JA, Friedman DL, et al. Risk of subsequent neoplasms during the fifth and sixth decades of life in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(31): 3568.

[33] Moskowitz CS, Chou JF, Sklar CA, et al. Radiation-associated breast cancer and gonadal hormone exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. Brit J Cancer, 2017, 117(2): 290 – 299.

[34] Moskowitz CS, Malhotra J, Chou JF, et al. Breast cancer following spinal irradiation for a childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. Radiother Oncol, 2015, 117(2): 213 – 216.

[35] Wang Z, Liu Q, Wilson CL, et al. Polygenic determinants for subsequent breast cancer risk in survivors of childhood cancer: The St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE)[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(24): 6230 – 6235.

[36] Wang Z, Wilson CL, Easton J, et al. Genetic risk for subsequent neoplasms among long-term survivors of childhood cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(20): 2078 – 87.

[37] Gibson TM, Li C, Armstrong GT, et al. Perceptions of future health and cancer risk in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. Cancer, 2018, 124(16): 3436 – 3444.

收稿日期: 2018 - 11 - 09　（郑新编校）